

DERIVADOS DE OXOINDOLINIL AMIDA PARA INHIBIR NLRP3 Y USOS DE LOS MISMOS

SOLICITUDES RELACIONADAS

Esta solicitud reivindica el beneficio de la Solicitud de Patente Provisional de Estados Unidos Núm.: 63/341,614, presentada el 13 de mayo de 2022, cuyo contenido completo se incorpora en la presente descripción como referencia en su totalidad.

ANTECEDENTES

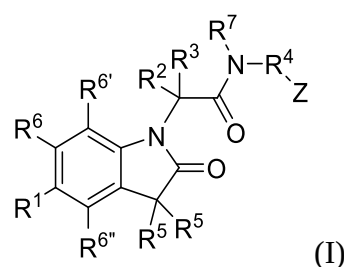
Las respuestas inmunitarias innatas están mediadas por diferentes tipos de receptores denominados receptores de reconocimiento de patrones (PRR). Los PRR reconocen la presencia de patrones moleculares asociados a patógenos (PAMP) y de patrones moleculares asociados a daños (DAMP). Una vez activados, estos receptores desencadenan la activación de las vías inflamatorias aguas abajo que ayudarán a resolver la lesión. Sin embargo, en muchos casos esta activación puede no estar controlada y provocar enfermedades.

Los inflamasomas representan una clase de PRR que son componentes cruciales de la respuesta inmunitaria innata. La activación de los inflamasomas desencadena una cascada de eventos que liberan IL-1 β , IL-18 y promueve una forma inflamatoria de muerte celular llamada piroptosis inducida por la activación de Gasdermina. La piroptosis es una forma única de muerte celular inflamatoria que conduce a la liberación no solo de citocinas, sino también de otros componentes intracelulares que promueven una respuesta inmunitaria más amplia tanto del sistema inmunitario innato como del adquirido. Por lo tanto, la activación del inflamasoma es un importante regulador de la cascada inflamatoria.

El NLRP3 es el inflamasoma más caracterizado y se ha demostrado que es crítico en la inmunidad innata y las respuestas inflamatorias. Mientras que otros complejos NLR, tales como NLRC4, se activan en circunstancias muy específicas, NLRP3 puede activarse mediante numerosos estímulos y debe verse como un sensor del desequilibrio homeostático intracelular. Por lo tanto, su funcionamiento preciso es esencial. Además de desempeñar un papel en la defensa inmunitaria del huésped, la desregulación de NLRP3 se ha relacionado con la patogénesis de muchos trastornos inflamatorios. Estas incluyen enfermedades genéticas tales como síndromes periódicos asociados a criopirina (CAPS), que son causados por mutaciones de ganancia de función en el gen NLRP3, así como también muchas enfermedades neurológicas y sistémicas prevalentes. Es importante destacar que se ha demostrado preclínicamente que la hiperactivación del NLRP3 desempeña un papel crítico en una plétora de enfermedades inflamatorias y degenerativas, que incluye la NASH, la aterosclerosis y otras enfermedades cardiovasculares, la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Parkinson, la diabetes, la gota y otras numerosas enfermedades autoinflamatorias. Por lo tanto, existe una necesidad insatisfecha en el campo del desarrollo de pequeñas moléculas que modulen la actividad de NLRP3 para tratar diversas enfermedades y trastornos.

SUMARIO DE LA INVENCION

En un aspecto, la presente descripción proporciona compuestos de oxoindolinil amida de Fórmula (I):



sales, solvatos, clatratos, hidratos, estereoisómeros, tautómeros, derivados isotópicos o profármacos farmacéuticamente aceptables de estos, en donde:

R¹ es halo, -CN, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆ o cicloalquilo C₃-C₁₂;

cada R² y R³ es independientemente H, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₁₂, heterociclilo de 3 a 12 miembros, arilo C₆-C₁₀, o heteroarilo de 5 a 10 miembros, donde el alquilo, alquenilo, alquinilo, haloalquilo, alcoxi, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más halo, -CN, -OH, amino, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, haloalquilo C₁-C₆ o alcoxi C₁-C₆, o R² y R³ se ciclizan, junto con el átomo al que están unidos, para formar un cicloalquilo C₃-C₁₂ o heterociclilo de 3 a 12 miembros, en donde el cicloalquilo o heterociclilo está opcionalmente sustituido con uno o más halo, -CN, -OH, amino, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, haloalquilo C₁-C₆ o alcoxi C₁-C₆;

R⁴ es alquilo C₁-C₆-, -(L₁)_p-(cicloalquilo C₃-C₁₂)-, -(L₁)_p-(heterociclilo de 3 a 12 miembros)-, -(L₁)_p-(arilo C₆-C₁₀)-, o -(L₁)_p-(heteroarilo de 5 a 10 miembros)-, en donde cada caso de L₁ es independientemente -(C(R^{L1})₂)-, en donde además cada caso de R^{L1} es independientemente H, halo, alquilo C₁-C₃, o dos grupos R^{L1}, junto con el átomo al que están unidos, para formar un cicloalquilo C₃₋₄; y en donde el alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más halo, -CN, -OH, amino, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆ o cicloalquilo C₃;

Z es un -(L₂)_n-(ácido carboxílico) o -(L₂)_n-tetrazol, en donde cada caso de L₂ es independientemente -(C(R^{L2})₂)-, en donde además cada caso de R^{L2} es independientemente H, halo, alquilo C₁-C₃, o dos grupos R^{L2}, junto con el átomo al que están unidos, para formar un cicloalquilo C₃₋₄; y en donde el alquilo o cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más halo, -CN, -OH, amino, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆ o cicloalquilo C₃;

cada R⁵ es independientemente halo o alquilo C₁-C₆, en donde el alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más halo, -CN, -OH, amino, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, haloalquilo C₁-C₆ o alcoxi C₁-C₆, o ambos R⁵ se ciclizan, junto con el átomo al que están unidos, para formar un cicloalquilo C₃-C₁₂ opcionalmente sustituido con uno o más

halo, –CN, –OH, amino, alquilo C₁–C₆, alquenilo C₂–C₆, alquinilo C₂–C₆, haloalquilo C₁–C₆ o alcoxi C₁–C₆;

R⁶ es H, halo, –OH, alquilo C₁–C₆, alquenilo C₂–C₆, alquinilo C₂–C₆, haloalquilo C₁–C₆ o alcoxi C₁–C₆;

R^{6'} es H, halo, –OH, alquilo C₁–C₆, alquenilo C₂–C₆, alquinilo C₂–C₆, haloalquilo C₁–C₆ o alcoxi C₁–C₆;

R^{6''} es H, halo, –OH, alquilo C₁–C₆, alquenilo C₂–C₆, alquinilo C₂–C₆, haloalquilo C₁–C₆ o alcoxi C₁–C₆;

R⁷ es independientemente H o alquilo C₁–C₄;

n es un número entero entre 0, 1, 2, o 3; y

p es un número entero entre 0, 1 o 2.

En algunos aspectos, se proporcionan composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de Fórmula (I), o una sal, solvato, clatrato, hidrato, estereoisómero, tautómero, derivado isotópico, profármaco o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo, y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

En algunos aspectos, se proporcionan métodos de preparación de un compuesto de Fórmula (I). En otros aspectos, se proporcionan intermediarios adecuados para su uso en un método de preparación de un compuesto de Fórmula (I).

Aún en otros aspectos, se proporcionan métodos para tratar una enfermedad o trastorno en un sujeto que lo necesita, que comprende administrar al sujeto una cantidad efectiva de un compuesto de Fórmula (I), o una sal, solvato, clatrato, hidrato, estereoisómero, tautómero, derivado isotópico, profármaco o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo.

Aún en otros aspectos, se proporcionan métodos para inhibir la actividad de NLRP3 en una célula, que comprenden poner en contacto a la célula con una cantidad efectiva de un compuesto de Fórmula (I), o una sal, solvato, clatrato, hidrato, estereoisómero, tautómero, derivado isotópico, profármaco o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo.

Definiciones

A menos que se indique de cualquier otra manera, los siguientes términos usados en la descripción y las reivindicaciones tienen el significado que se indica más abajo.

“hidrocarburo alifático” se refiere a grupos de hidrocarburos acíclicos que comprenden átomos de carbono en su cadena principal y que pueden contener además uno o más enlaces dobles o triples dentro de la cadena principal de hidrocarburos. Tales grupos incluyen grupos alquilo, alquenilo y alquinilo, como se define en la presente descripción.

Como se usa en la presente descripción, “alquilo”, “alquilo C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ o C₆” o “alquilo C₁–C₆” pretende incluir grupos de hidrocarburos alifáticos saturados de cadena lineal (lineal) C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ o C₆ y grupos de hidrocarburos alifáticos saturados ramificados C₃, C₄, C₅ o C₆, cada uno de los cuales no contiene enlaces dobles o triples en su cadena principal. Por ejemplo, el alquilo C₁–C₆ pretende incluir grupos alquilo C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ y C₆. Los ejemplos de alquilo incluyen, restos que tienen de uno a seis átomos de carbono, tales como, pero no se limitan a, metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, s-butilo, t-butilo, n-pentilo, i-pentilo,

o n-hexilo. En algunas modalidades, un alquilo de cadena lineal o ramificada tiene seis o menos átomos de carbono (por ejemplo, C₁–C₆ para cadena lineal, C₃–C₆ para cadena ramificada) en su cadena principal, y en otra modalidad, un alquilo de cadena lineal o ramificada tiene cuatro o menos átomos de carbono en su cadena principal.

Como se usa en la presente descripción, el término “alquilo sustituido opcionalmente” se refiere a un alquilo no sustituido o un alquilo sustituido que tiene sustituyentes designados que reemplazan uno o más átomos de hidrógeno en uno o más carbonos de la cadena principal de hidrocarburo. Tales sustituyentes pueden incluir, por ejemplo, alquilo, alqueno, alquino, halógeno, hidroxilo, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, alcoxicarbonilo, ariloxycarbonilo, carboxilato, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, alcoxicarbonilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, alquiltiocarbonilo, alcoxilo, fosfato, fosfonato, fosfinato, amino (que incluye alquilamino, dialquilamino, arilamino, diarilamino y alquilarilamino), acilamino (que incluye alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, carbamoilo y ureido), amidino, imino, sulfhidrilo, alquiltio, ariltio, tiocarboxilato, sulfatos, alquilsulfinilo, sulfonato, sulfamoilo, sulfonamido, nitro, trifluorometilo, ciano, azido, heterociclilo, alquilarilo, o un resto aromático o heteroaromático.

Como se usa en la presente descripción, “alqueno”, “alqueno C₂, C₃, C₄, C₅ o C₆” o “alqueno C₂–C₆” pretende incluir grupos de hidrocarburos alifáticos insaturados que contienen de dos a seis átomos de carbono y al menos un doble enlace en su cadena principal, e incluye grupos alqueno de cadena lineal (lineal) C₂, C₃, C₄, C₅ o C₆ y grupos alqueno ramificados C₃, C₄, C₅ o C₆. Por ejemplo, el término “alqueno” incluye grupos alqueno de cadena lineal (por ejemplo, etenilo, propenilo, butenilo, pentenilo, hexenilo) y grupos alqueno ramificados. En algunas modalidades, un grupo alqueno de cadena lineal o ramificada tiene seis o menos átomos de carbono en su cadena principal (por ejemplo, C₂–C₆ para cadena lineal, C₃–C₆ para cadena ramificada). El término “C₂–C₆” incluye grupos alqueno que contienen de dos a seis átomos de carbono en su cadena principal, y el término “C₃–C₆” incluye grupos alqueno que contienen de tres a seis átomos de carbono en su cadena principal.

Como se usa en la presente descripción, el término “alqueno opcionalmente sustituido” se refiere a un alqueno no sustituido o un alqueno sustituido, como se describió anteriormente, que tiene sustituyentes designados que reemplazan uno o más átomos de hidrógeno en uno o más átomos de carbono de la cadena principal de hidrocarburo. Tales sustituyentes pueden incluir, por ejemplo, alquilo, alqueno, alquino, halógeno, hidroxilo, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, alcoxicarbonilo, ariloxycarbonilo, carboxilato, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, alcoxicarbonilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, alquiltiocarbonilo, alcoxilo, fosfato, fosfonato, fosfinato, amino (que incluye alquilamino, dialquilamino, arilamino, diarilamino y alquilarilamino), acilamino (que incluye alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, carbamoilo y ureido), amidino, imino, sulfhidrilo, alquiltio, ariltio, tiocarboxilato, sulfatos, alquilsulfinilo,

sulfonato, sulfamoilo, sulfonamido, nitro, trifluorometilo, ciano, heterociclilo, alquilarilo, o un resto aromático o heteroaromático.

Como se usa en la presente descripción, “alquinilo”, “alquinilo C₂, C₃, C₄, C₅ o C₆” o “alquinilo C₂–C₆” pretende incluir grupos de hidrocarburos alifáticos insaturados que contienen de dos a seis átomos de carbono y al menos un triple enlace en su cadena principal, e incluye grupos alquinilo insaturados de cadena lineal (lineal) C₂, C₃, C₄, C₅ o C₆ y grupos alquinilo insaturados ramificados C₃, C₄, C₅ o C₆. Por ejemplo, “alquinilo” incluye grupos alquinilo de cadena lineal (por ejemplo, etinilo, propinilo, butinilo, pentinilo, hexinilo) y grupos alquinilo ramificados. En algunas modalidades, un grupo alquinilo de cadena lineal o ramificada tiene seis o menos átomos de carbono en su cadena principal (por ejemplo, C₂–C₆ para cadena lineal, C₃–C₆ para cadena ramificada). El término “C₂–C₆” incluye grupos alquinilo que contienen de dos a seis átomos de carbono en su cadena principal, y el término “C₃–C₆” incluye grupos alquinilo que contienen de tres a seis átomos de carbono en su cadena principal.

Como se usa en la presente descripción, el término “alquinilo opcionalmente sustituido” se refiere a un alquinilo no sustituido o un alquinilo sustituido que tiene sustituyentes designados que reemplazan uno o más átomos de hidrógeno en uno o más átomos de carbono de la cadena principal de hidrocarburo. Tales sustituyentes pueden incluir, por ejemplo, alquilo, alquenilo, alquinilo, halógeno, hidroxilo, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, alcoxicarbonilo, ariloxicarbonilo, carboxilato, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, alcoxicarbonilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, alquiltiocarbonilo, alcoxilo, fosfato, fosfonato, fosfinato, amino (que incluye alquilamino, dialquilamino, arilamino, diarilamino y alquilarilamino), acilamino (que incluye alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, carbamoilo y ureido), amidino, imino, sulfhidrilo, alquiltio, ariltio, tiocarboxilato, sulfatos, alquilsulfinilo, sulfonato, sulfamoilo, sulfonamido, nitro, trifluorometilo, ciano, azido, heterociclilo, alquilarilo, o un resto de hidrocarburo aromático o un resto heteroaromático.

Otros restos sustituidos opcionalmente (tales como cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo opcionalmente sustituidos) incluyen tanto los restos no sustituidos como los restos que tienen uno o más de los sustituyentes designados. Por ejemplo, los heterocicloalquilos sustituidos incluyen los sustituidos con uno o más grupos alquilo, como el 2,2,6,6-tetrametil-piperidinilo y el 2,2,6,6-tetrametil-1,2,3,6-tetrahidropiridinilo.

Como se usa en la presente descripción, el término “cicloalquilo” se refiere a un hidrocarburo cíclico no aromático, saturado o parcialmente insaturado, que es un sistema monocíclico o policíclico (por ejemplo, anillos fusionados, en puente o espiro) que tiene de 3 a 12 átomos de carbono en el anillo (por ejemplo, C₃–C₁₂, C₃–C₁₀, o C₃–C₈). Los ejemplos de cicloalquilo incluyen, pero no se limitan a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclopentenoilo, ciclohexenilo, cicloheptenilo, 1,2,3,4-tetrahidronaftalenilo, y adamantilo. En el caso del cicloalquilo policíclico, solo uno de los anillos en el cicloalquilo necesita ser no aromático.

Como se usa en la presente descripción, el término “cicloalquilo opcionalmente sustituido” se refiere a un cicloalquilo no sustituido o un cicloalquilo sustituido que tiene sustituyentes designados que reemplazan uno o más átomos de hidrógeno en uno o más carbonos o heteroátomos. Tales sustituyentes pueden incluir, por ejemplo, alquilo, alqueno, alquino, halógeno, hidroxilo, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, alcoxicarbonilo, ariloxicarbonilo, carboxilato, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, alcoxicarbonilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, alquiltiocarbonilo, alcoxilo, fosfato, fosfonato, fosfinato, amino (que incluye alquilamino, dialquilamino, arilamino, diarilamino y alquilarilamino), acilamino (que incluye alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, carbamoilo y ureido), amidino, imino, sulfhidrilo, alquiltio, ariltio, tiocarboxilato, sulfatos, alquilsulfinilo, sulfonato, sulfamoilo, sulfonamido, nitro, trifluorometilo, ciano, azido, heterociclilo, alquilarilo, o un resto de hidrocarburo aromático o un resto heteroaromático.

Como se usa en la presente descripción, los términos “heterociclilo” o “heterocicloalquilo” se refieren a un sistema de anillos no aromáticos, saturados o parcialmente insaturados, monocíclicos o bicíclicos de 3-8 miembros, bicíclicos de 7-12 miembros (anillos fusionados, en puente o espiro) o tricíclicos de 11-14 miembros (anillos fusionados, en puente o espiro) con uno o más heteroátomos en el anillo (como O, N, S, P o Se), por ejemplo, 1 o 1-2 o 1-3 o 1-4 o 1-5 o 1-6 heteroátomos, o por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, o 6 heteroátomos en la cadena principal del anillo, seleccionados independientemente del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, a menos que se especifique de cualquier otra manera. Los ejemplos de grupos heterociclilo incluyen, pero sin limitarse a, piperidinilo, piperazinilo, pirrolidinilo, dioxanilo, tetrahidrofurano, isoindolinilo, indolinilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, oxazolidinilo, isoxazolidinilo, triazolidinilo, oxiranilo, azetidino, oxetanilo, tietanilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridinilo, tetrahidropiranilo, dihidropiranilo, piranilo, morfolinilo, tetrahidrotiopiranilo, 1,4-diazepanilo, 1,4-oxazepanilo, 2-oxa-5-azabicyclo[2,2,1]heptanilo, 2,5-diazabicyclo[2,2,1]heptanilo, 2-oxa-6-azaespiro[3,3]heptanilo, 2,6-diazaespiro[3,3]heptanilo, 1,4-dioxa-8-azaespiro[4,5]decanilo, 1,4-dioxaespiro[4,5]decanilo, 1-oxaespiro[4,5]decanilo, 1-azaespiro[4,5]decanilo, 3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-isobenzofuran]-ilo, 7'H-espiro[ciclohexano-1,5'-furo[3,4-b]piridin]-ilo, 3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-furo[3,4-c]piridin]-ilo, 3-azabicyclo[3,1,0]hexanilo, 3-azabicyclo[3,1,0]hexan-3-ilo, 1,4,5,6-tetrahidropirrol[3,4-c]pirazolilo, 3,4,5,6,7,8-hexahidropirido[4,3-d]pirimidinilo, 4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-c]piridinilo, 5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidinilo, 2-azaespiro[3,3]heptanilo, 2-metil-2-azaespiro[3,3]heptanilo, 2-azaespiro[3,5]nonanilo, 2-metil-2-azaespiro[3,5]nonanilo, 2-azaespiro[4,5]decanilo, 2-metil-2-azaespiro[4,5]decanilo, 2-oxa-azaespiro[3,4]octanilo, 2-oxa-azaespiro[3,4]octan-6-ilo, 5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofenilo, y similares. En el caso del heterociclilo multicíclico, solo uno de los anillos en el heterociclilo necesita ser no aromático (por ejemplo, 4,5,6,7-tetrahidrobenzo[c]isoxazolilo).

Como se usa en la presente descripción, el término “heterociclilo opcionalmente sustituido” se refiere a un heterociclilo no sustituido o un heterociclilo sustituido que tiene sustituyentes designados que reemplazan uno o más átomos de hidrógeno en uno o más carbonos o heteroátomos. Tales sustituyentes pueden incluir, por ejemplo, alquilo, alqueno, alquino, halógeno, hidroxilo, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, alcoxicarbonilo, ariloxycarbonilo, carboxilato, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, alcoxicarbonilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, alquiltiocarbonilo, alcoxilo, fosfato, fosfonato, fosfinato, amino (que incluye alquilamino, dialquilamino, arilamino, diarilamino y alquilarilamino), acilamino (que incluye alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, carbamoilo y ureido), amidino, imino, sulfhidrilo, alquiltio, ariltio, tiocarboxilato, sulfatos, alquilsulfinilo, sulfonato, sulfamoilo, sulfonamido, nitro, trifluorometilo, ciano, azido, heterociclilo, alquilarilo, o un resto de hidrocarburo aromático o un resto heteroaromático.

A menos que se defina específicamente de cualquier otra manera, el término "arilo" o un grupo o resto de “hidrocarburo aromático” se refiere a un grupo de hidrocarburo aromático cíclico C₆–C₁₄ (que comprende carbono en la cadena principal del anillo) que tiene de 1 a 3 anillos de hidrocarburo aromáticos, que incluyen grupos monocíclicos o bicíclicos tales como fenilo (C₆), bifenilo (arilo C₆ sustituido por arilo C₆), o naftilo (C₁₀). Cuando contienen dos anillos de hidrocarburos aromáticos (bicíclicos, etc.), los anillos de hidrocarburos aromáticos del grupo arilo pueden unirse en un único punto (por ejemplo, bifenilo) o fusionarse (por ejemplo, naftilo). El grupo arilo puede sustituirse opcionalmente por uno o más sustituyentes, por ejemplo, de 1 a 5 sustituyentes, en cualquier posición del anillo arilo. Los sustituyentes ilustrativos incluyen, pero no se limitan a, –H, –halógeno, alquilo –O–(C₁–C₆), alquilo (C₁–C₆), alqueno –O–(C₂–C₆), alquino –O–(C₂–C₆), alqueno (C₂–C₆), alquino (C₂–C₆), –OH, –OP(O)(OH)₂, alquilo –OC(O)(C₁–C₆), alquilo –C(O)(C₁–C₆), alquilo –OC(O)O(C₁–C₆), –NH₂, NH(alquilo (C₁–C₆)), N(alquilo (C₁–C₆))₂, alquilo –S(O)₂–(C₁–C₆), alquilo –S(O)NH(C₁–C₆), y –S(O)N(alquilo (C₁–C₆))₂. Los sustituyentes pueden a su vez estar opcionalmente sustituidos. Además, cuando contienen dos o más anillos de hidrocarburos aromáticos fusionados, los grupos arilo definidos en la presente descripción pueden tener anillos de cicloalquilo o heterociclilo saturados o parcialmente insaturados fusionados con un anillo de hidrocarburo aromático completamente insaturado. Los sistemas de anillos ilustrativos de estos grupos arilo incluyen, pero no se limitan a, fenilo, bifenilo, naftilo, antracenilo, fenalenilo, fenantrenilo, indanilo, indenilo, tetrahidronaftalenilo, tetrahidrobenzoannulenilo, 10,11-dihidro-5H-dibenzo[a,d][7]annulenilo, y similares.

A menos que se defina específicamente de cualquier otra manera, “heteroarilo” o un resto o grupo “heteroaromático” se refiere a un radical aromático monocíclico o policíclico de 5 a 14 átomos en el anillo, que contiene uno o más heteroátomos en el anillo que se seleccionan de N, O, S, P, Se, o B dentro del sistema de anillo aromático, los átomos de anillo restantes son C. Heteroarilo como se define en la presente descripción también significa un grupo heteroaromático bicíclico en donde el heteroátomo del anillo se selecciona de N, O, S, P, Se, o B. Heteroarilo como se define en la presente descripción también significa un grupo

heteroaromático tricíclico que contiene uno o más heteroátomos en el anillo que se seleccionan de N, O, S, P, Se, o B. El radical aromático está opcionalmente sustituido independientemente con uno o más sustituyentes descritos en la presente descripción. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, furilo, tienilo, pirrolilo, piridilo, pirazolilo, pirimidinilo, imidazolilo, isoxazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, pirazinilo, indolilo, tiofen-2-ilo, quinolinilo, benzopiraniilo, isotiazolilo, tiazolilo, tiadiazol, indazol, bencimidazolilo, tieno[3,2-b]tiofeno, triazolilo, triazinilo, imidazo[1,2-b]pirazolilo, furo[2,3-c]piridinilo, imidazo[1,2-a]piridinilo, indazolilo, pirrolo[2,3-c]piridinilo, pirrolo[3,2-c]piridinilo, pirazolo[3,4-c]piridinilo, tieno[3,2-c]piridinilo, tieno[2,3-c]piridinilo, tieno[2,3-b]piridinilo, benzotiazolilo, indolilo, indolinilo, indolinonilo, dihidrobenzotiofenilo, dihidrobenzofuraniilo, benzofurano, cromanilo, tiocromanilo, tetrahidroquinolinilo, dihidrobenzotiazina, quinolinilo, isoquinolinilo, 1,6-naftiridinilo, benzo[de]isoquinolinilo, pirido[4,3-b][1,6]naftiridinilo, tieno[2,3-b]pirazinilo, quinazolinilo, tetrazolo[1,5-a]piridinilo, [1,2,4]triazolo[4,3-a]piridinilo, isoindolilo, pirrolo[2,3-b]piridinilo, pirrolo[3,4-b]piridinilo, pirrolo[3,2-b]piridinilo, imidazo[5,4-b]piridinilo, pirrolo[1,2-a]pirimidinilo, tetrahidropirrolo[1,2-a]pirimidinilo, 3,4-dihidro-2H-1 λ ²-pirrolo[2,1-b]pirimidina, dibenzo[b,d] tiofeno, piridin-2-ona, furo[3,2-c]piridinilo, furo[2,3-c]piridinilo, 1H-pirido[3,4-b][1,4] tiazinilo, benzoxazolilo, bencisoxazolilo, furo[2,3-b]piridinilo, benzotiofenilo, 1,5-naftiridinilo, furo[3,2-b]piridina, [1,2,4]triazolo[1,5-a]piridinilo, benzo [1,2,3]triazolilo, imidazo[1,2-a]pirimidinilo, [1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazinilo, benzo[c][1,2,5]tiodiazolilo, benzo[c][1,2,5]oxadiazol, 1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona, 3,4-dihidro-2H-pirazolo [1,5-b][1,2]oxazinilo, 4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridinilo, tiazolo[5,4-d]tiazolilo, imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazolilo, tieno[2,3-b]pirrolilo, 3H-indolilo, y sus derivados. Además, cuando contienen dos o más anillos fusionados, los grupos heteroarilo definidos en la presente descripción pueden tener uno o más anillos cicloalquilo o heterociclilo saturados o parcialmente insaturados fusionados con un anillo heteroaromático completamente insaturado, por ejemplo, un anillo heteroaromático de 5 miembros que contiene de 1 a 3 heteroátomos que se seleccionan de N, O, S, P, Se, o B, o un anillo heteroaromático de 6 miembros que contiene de 1 a 3 nitrógenos, en donde el anillo cicloalquilo o heterociclilo saturado o parcialmente insaturado incluye de 0 a 4 heteroátomos que se seleccionan de N, O, S, P, Se, o B, y está opcionalmente sustituido con uno o más grupos oxo (es decir, un grupo C=O). En los sistemas de anillo heteroarilo que contienen más de dos anillos fusionados, un anillo cicloalquilo o heterociclilo saturado o parcialmente insaturado puede fusionarse además con un anillo cicloalquilo o heterociclilo saturado o parcialmente insaturado descrito en la presente descripción. Los sistemas de anillos ilustrativos de estos grupos heteroarilo incluyen, por ejemplo, indolinilo, indolinonilo, dihidrobenzotiofenilo, dihidrobenzofurano, cromanilo, tiocromanilo, tetrahidroquinolinilo, dihidrobenzotiazina, 3,4-dihidro-1H-isoquinolinilo, 2,3-dihidrobenzofuraniilo, benzofuranonilo, indolinilo, oxindolilo, indolilo, 1,6-dihidro-7H-pirazolo[3,4-c]piridin-7-onilo, 7,8-dihidro-6H-

pirido[3,2-b]pirrolizinilo, 8H-pirido[3,2-b]pirrolizinilo, 1,5,6,7-tetrahidrociclopenta[b]pirazolo[4,3-e]piridinilo, 7,8-dihidro-6H-pirido[3,2-b]pirrolizina, pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-onilo, 3,4-dihidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-onilo, o benzo[c][1,2]oxaborol-1(3H)-olilo.

“Arilalquilo” o “aralquilo” se refiere a un grupo arilo C₆-C₁₀ opcionalmente sustituido unido a un grupo alquilo C₁-C₆ o a un grupo heteroarilo de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido unido a un grupo alquilo C₁-C₆, en donde el punto de unión a la molécula madre está en el grupo alquilo. En algunas modalidades, arilalquilo es aril-alquilo C₁₋₆.

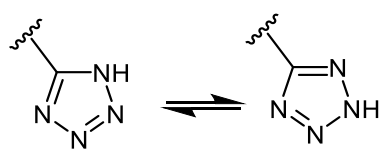
El cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, o anillo heteroarilo pueden sustituirse en una o más posiciones de anillo (por ejemplo, el carbón formador de anillo o heteroátomo tal como N) con tales sustituyentes como se describió anteriormente, por ejemplo, alquilo, alquenilo, alquinilo, halógeno, hidroxilo, alcoxi, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, alcocarbonilo, ariloxicarbonilo, carboxilato, alquilcarbonilo, alquilaminocarbonilo, aralquilaminocarbonilo, alquenilaminocarbonilo, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, aralquilcarbonilo, alquenilcarbonilo, alcocarbonilo, aminocarbonilo, alquiltiocarbonilo, fosfato, fosfonato, fosfinato, amino (que incluye alquilamino, dialquilamino, arilamino, diarilamino y alquilarilamino), acilamino (que incluye alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, carbamoilo y ureido), amidino, imino, sulfhidrilo, alquiltio, ariltio, tiocarboxilato, sulfatos, alquilsulfinilo, sulfonato, sulfamoilo, sulfonamido, nitro, trifluorometilo, ciano, azido, heterociclilo, alquilarilo, o un resto aromático o heteroaromático. Los grupos arilo y heteroarilo también pueden fusionarse o puentearse con anillos cicloalquilo o heterocíclicos, que no son aromáticos para formar un sistema multicíclico (por ejemplo, tetralina, metilenodioxifenilo tal como benzo[d][1,3]dioxol-5-ilo), siempre y cuando el punto de unión a la molécula madre esté en el anillo aromático arilo o heteroarilo.

Como se usa en la presente descripción, el término “radical divalente” se refiere a un grupo, tal como un alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo, tal como se define en la presente descripción, con dos puntos de unión.

Como se usa en la presente descripción, los términos “nitrilo” y “ciano” se usan indistintamente en la presente descripción, y cada uno se refiere a -CN.

Como se usa en la presente descripción, el término “ácido carboxílico” se refiere al grupo -CO₂H.

Como se usa en la presente descripción, el término “tetrazol” se refiere a cada una de las siguientes estructuras tautoméricas:



Como se usa en la presente descripción, el término “hidroxi” o “hidroxilo” se refiere a un grupo -OH.

Como se usa en la presente descripción, el término “amino” se refiere a una amina primaria, secundaria o terciaria. En algunas modalidades, amino es -NH_2 , alquilamino $\text{C}_1\text{--C}_6\text{-}$, dialquilamino $\text{C}_1\text{--C}_6\text{-}$, arilamino $\text{C}_6\text{--C}_{10}\text{-}$, diarilamino $\text{C}_6\text{--C}_{10}\text{-}$, o (alquilo $\text{C}_1\text{--C}_6\text{-}$)(arilo $\text{C}_6\text{--C}_{10}\text{-}$)amino-.

Como se usa en la presente descripción, los términos “halo” o “halógeno” se usan indistintamente en la presente descripción, y se refieren a fluoro, cloro, bromo y yodo.

El término “haloalquilo” o “haloalcoxilo” se refiere a un alquilo o alcoxilo sustituido con uno o más átomos de halógeno.

Como se usa en la presente descripción, el término “haloalquilo sustituido opcionalmente” se refiere a haloalquilo no sustituido que tiene sustituyentes designados que reemplazan uno o más átomos de hidrógeno en uno o más átomos de carbono de la cadena principal de hidrocarburo. Tales sustituyentes pueden incluir, por ejemplo, alquilo, alquenilo, alquinilo, halógeno, hidroxilo, alquilcarboniloxi, arilcarboniloxi, alcoxycarboniloxi, ariloxycarboniloxi, carboxilato, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, alcoxycarbonilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, alquiltiocarbonilo, alcoxilo, fosfato, fosfonato, fosfinato, amino (que incluye alquilamino, dialquilamino, arilamino, diarilamino y alquilarilamino), acilamino (que incluye alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, carbamoilo y ureido), amidino, imino, sulfhidrilo, alquiltio, ariltio, tiocarboxilato, sulfatos, alquilsulfinilo, sulfonato, sulfamoilo, sulfonamido, nitro, trifluorometilo, ciano, azido, heterociclilo, alquilarilo, o un resto aromático o heteroaromático.

Como se usa en la presente descripción, el término “alcoxi” o “alcoxilo” incluye grupos alquilo, alquenilo y alquinilo sustituidos y no sustituidos unidos covalentemente a un átomo de oxígeno. Los ejemplos de grupos alcoxi o radicales alcoxilos incluyen, pero no se limitan a, los grupos metoxi, etoxi, isopropiloxi, propoxi, butoxi y pentoxi. Los ejemplos de grupos alcoxi sustituidos incluyen grupos alcoxi halogenados. Los grupos alcoxi pueden sustituirse con grupos tales como alquenilo, alquinilo, halógeno, hidroxilo, alquilcarboniloxi, arilcarboniloxi, alcoxycarboniloxi, ariloxycarboniloxi, carboxilato, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, alcoxycarbonilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, alquiltiocarbonilo, alcoxilo, fosfato, fosfonato, fosfinato, amino (que incluye alquilamino, dialquilamino, arilamino, diarilamino, y alquilarilamino), acilamino (que incluye alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, carbamoilo y ureido), amidino, imino, sulfhidrilo, alquiltio, ariltio, tiocarboxilato, sulfatos, alquilsulfinilo, sulfonato, sulfamoilo, sulfonamido, nitro, trifluorometilo, ciano, azido, heterociclilo, alquilarilo, o un resto aromático o heteroaromático. Los ejemplos de grupos alcoxi sustituidos con halógenos incluyen, pero no se limitan a, fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, clorometoxi, diclorometoxi y triclorometoxi.

Como se usa en la presente descripción, el término “sustituido”, significa que cualquiera de uno o más átomos de hidrógeno del átomo designado se reemplaza con una selección de los grupos indicados, siempre y cuando no se exceda la valencia normal del átomo designado, y la sustitución resulte en un compuesto estable. Cuando un sustituyente es un grupo oxo (es

decir, un grupo C=O), entonces se reemplazan 2 átomos de hidrógeno en el átomo. Los sustituyentes oxo no están presentes en restos aromáticos. Los dobles enlaces del anillo, como se usa en la presente descripción, son dobles enlaces que se forman entre dos átomos adyacentes del anillo (por ejemplo, C=C, C=N o N=N). Por “compuesto estable” y “estructura estable” se entiende un compuesto que es lo suficientemente robusto como para sobrevivir al aislamiento hasta un grado útil de pureza a partir de una mezcla de reacción, y formularse en un agente terapéutico eficaz.

Cuando se muestra que un enlace a un sustituyente cruza un enlace que conecta dos átomos en un anillo, entonces dicho sustituyente puede unirse a cualquier átomo en el anillo. Cuando se enumera un sustituyente sin indicar el átomo a través del cual dicho sustituyente se une al resto del compuesto de una fórmula dada, entonces dicho sustituyente puede unirse a través de cualquier átomo de dicha fórmula. Se permiten combinaciones de sustituyentes y/o variables, pero solo si tales combinaciones resultan en compuestos estables.

Cuando cualquier variable (por ejemplo, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R^{6'}, R^{6''}, R⁷, Z, L₁, L₂) aparece más de una vez en cualquier constituyente o fórmula de un compuesto, su definición en cada aparición es independiente de su definición en cualquier otra aparición. Por lo tanto, por ejemplo, si se muestra que un grupo está sustituido con 0-3 restos R, entonces el grupo puede estar opcionalmente sustituido con hasta dos restos R y R en cada ocurrencia se selecciona independientemente de la definición de R. Asimismo, se permiten combinaciones de sustituyentes y/o variables, pero sólo si tales combinaciones dan lugar a compuestos estables. Los compuestos que tienen la misma fórmula molecular pero difieren en la naturaleza o secuencia de enlace de sus átomos o el arreglo de sus átomos en el espacio se denominan “isómeros”. Los isómeros que difieren en el arreglo de sus átomos en el espacio se denominan “estereoisómeros”. Los estereoisómeros que no son imágenes especulares entre sí se denominan “diastereómeros” y aquellos que son imágenes especulares no superponibles entre sí se denominan “enantiómeros”. Los compuestos con más de un centro quiral (asimétrico) pueden existir ya sea como un diastereómero individual o como una mezcla de diastereómeros, denominados “mezcla diastereomérica”. Igualmente, pueden existir compuestos con solo un centro quiral (asimétrico) ya sea como un enantiómero individual o como una mezcla de enantiómeros. Una mezcla que contiene una mezcla de diastereómeros o enantiómeros (de proporciones aproximadamente iguales) se denomina “mezcla racémica”. La configuración absoluta se refiere al arreglo en el espacio de los sustituyentes unidos al centro quiral. Los sustituyentes unidos al centro quiral en consideración se clasifican de acuerdo con Regla de secuencia de Cahn, Ingold y Prelog. (Cahn y otros, *Angew. Chem. Inter. Edit.* 1966, 5, 385; errata 511; Cahn y otros, *Angew. Chem.* 1966, 78, 413; Cahn and Ingold, *J. Chem. Soc.* 1951 (London), 612; Cahn y otros, *Experientia* 1956, 12, 81; Cahn, *J. Chem. Educ.* 1964, 41, 116). Los métodos para la determinación de la estereoquímica y la separación de estereoisómeros se conocen bien en la técnica (véase la discusión en el Capítulo 4 de “*Advanced Organic Chemistry*”, 4ta edición J. March, John Wiley and Sons, Nueva

York, 2001), por ejemplo mediante síntesis a partir de materiales de partida ópticamente activos o mediante la resolución de una forma racémica.

Como se usa en la presente descripción, el término “isómero geométrico” se refiere a los diastereómeros que deben su existencia a la rotación impedida sobre dobles enlaces o un enlazador cicloalquilo (por ejemplo, 1,3-ciclobutilo). Estas configuraciones se diferencian en sus nombres por los prefijos cis y trans, o Z y E, que indican que los grupos están en el mismo lado o en el lado opuesto del doble enlace en la molécula de acuerdo con las reglas Cahn-Ingold-Prelog. Algunos de los compuestos de la descripción pueden tener centros isoméricos geométricos (isómeros E- y Z-). Debe entenderse que la presente descripción abarca todos los isómeros geométricos y sus mezclas.

Las “sales” incluyen todas y cada una de las sales, incluidas las sales farmacéuticamente aceptables.

Como se usa en la presente descripción, el término “sales farmacéuticamente aceptables” se refiere a compuestos de la presente descripción en donde el compuesto original se modifica mediante la fabricación de sales ácidas o básicas del mismo. Los ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, sales minerales o de ácidos orgánicos de residuos básicos tales como aminas, sales alcalinas u orgánicas de residuos ácidos tales como ácidos carboxílicos, y similares. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen las sales no tóxicas convencionales o las sales de amonio cuaternario del compuesto original formadas, por ejemplo, a partir de ácidos inorgánicos u orgánicos no tóxicos. Por ejemplo, tales sales no tóxicas convencionales incluyen, pero no se limitan a, los derivados de ácidos inorgánicos y orgánicos seleccionados de 2-acetoxibenzoico, 2-hidroxietano sulfónico, acético, ascórbico, benceno sulfónico, benzoico, bicarbónico, carbónico, cítrico, edético, etanodisulfónico, 1,2-etano sulfónico, fumárico, fórmico, glucoheptónico, glucónico, glutámico, glicólico, glucoliarsanílico, hexilresorcínico, hidrabámico, bromhídrico, clorhídrico, yodhídrico, hidroximaleico, hidroxinaftoico, isetiónico, láctico, lactobiónico, laurilsulfónico, maleico, málico, mandélico, metano sulfónico, napsílico, nítrico, oxálico, pamoico, pantoténico, fenilacético, fosfórico, poligalacturónico, propiónico, salicílico, esteárico, subacético, succínico, sulfámico, sulfanílico, sulfúrico, tánico, tartárico, tolueno sulfónico, trifluoroacético y los aminoácidos de origen común, por ejemplo, glicina, alanina, fenilalanina, arginina, etc.

Otros ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen ácido hexanoico, ácido propiónico de ciclopentano, ácido pirúvico, ácido malónico, ácido 3-(4-hidroxibenzoil)benzoico, ácido cinámico, ácido 4-clorobencenosulfónico, ácido 2-naftalenosulfónico, ácido 4-toluenosulfónico, ácido alcanforsulfónico, ácido 4-metilbíciclo-[2,2,2]-oct-2-eno-1-carboxílico, ácido 3-fenilpropiónico, ácido trimetilacético, ácido butilacético terciario, ácido mucoico y similares. La presente descripción también abarca las sales que se forman cuando un protón ácido presente en el compuesto original se reemplaza por un ion metálico, por ejemplo, un ion metálico alcalino, un ion alcalinotérreo, o un ion aluminio; o se coordina con una base orgánica tal como etanolamina, dietanolamina,

trietanolamina, trometamina, N-metilglucamina, metilamina, dimetilamina, dietilamina, trimetilamina, piperidina, morfolina o tris-(2-hidroxietil)amina y similares.

Una sal puede formarse entre un anión y un grupo cargado positivamente (por ejemplo, amino) en un compuesto sustituido descrito en la presente descripción. Como se usa en la presente descripción, el término “anión farmacéuticamente aceptable” se refiere a un anión adecuado para formar una sal farmacéuticamente aceptable. Los aniones adecuados incluyen cloruro, bromuro, yoduro, sulfato, bisulfato, sulfamato, nitrato, fosfato, citrato, metanosulfonato, trifluoroacetato, glutamato, glucuronato, glutarato, malato, maleato, succinato, fumarato, tartrato, tosilato, salicilato, lactato, naftalenosulfonato y acetato (por ejemplo, trifluoroacetato). Igualmente, también puede formarse una sal entre un catión y un grupo cargado negativamente (por ejemplo, carboxilato) en un compuesto sustituido descrito en la presente descripción. Los cationes adecuados incluyen el ion sodio, el ion potasio, el ion magnesio, el ion calcio y un catión amonio como el ion tetrametilamonio o el ion dietilamina. Los compuestos sustituidos descritos en la presente descripción también incluyen aquellas sales que contienen átomos cuaternarios de nitrógeno. En la forma de sal, se entiende que la relación entre el compuesto y el catión o anión de la sal puede ser 1:1, o cualquier relación distinta de 1:1, por ejemplo, 3:1, 2:1, 1:2, o 1:3.

En algunas modalidades, la sal farmacéuticamente aceptable es una sal de sodio, una sal de potasio, una sal de calcio, una sal de magnesio, una sal de dietilamina, una sal de colina, una sal de meglumina, una sal de benzatina, una sal de trometamina, una sal de amoniaco, una sal de arginina o una sal de lisina.

Debe entenderse que todas las referencias a sales farmacéuticamente aceptables incluyen formas de adición de solventes (solvatos) o formas cristalinas (polimorfos) como se define en la presente descripción, de la misma sal.

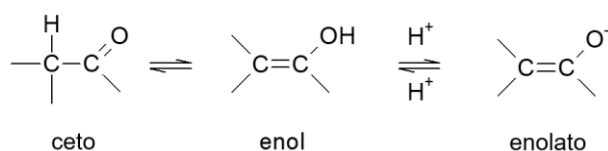
Los compuestos también se proporcionan en la presente descripción como compuestos “neutros”. “Neutro” y “base libre” se usan indistintamente en la presente descripción, y se refieren a compuestos que no son sales. Se entiende que todas las referencias a formas neutras (base libre) incluyen formas de adición de solventes (solvatos) o formas cristalinas (polimorfos) como se define en la presente descripción, del mismo compuesto neutro (base libre). Para un propósito ilustrativo, los compuestos neutros pueden convertirse en las correspondientes sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos mediante el uso de técnicas rutinarias en la técnica (por ejemplo, mediante la saponificación de un éster a la sal de ácido carboxílico, o mediante la hidrólisis de una amida para formar un ácido carboxílico correspondiente y convirtiendo después el ácido carboxílico en una sal de ácido carboxílico). En algunas modalidades, el solvato o la forma cristalina tienen propiedades diferentes en comparación con el compuesto neutro.

Como se usa en la presente descripción, el término “solvato” significa formas de adición de solvente que contienen cantidades estequiométricas o no estequiométricas de solvente. Algunos compuestos tienen una tendencia a atrapar una relación molar fija de moléculas solventes en el estado sólido cristalino, formando así un solvato. Si el solvente es agua, el

solvato formado es un “hidrato”; y si el solvente es alcohol, el solvato formado es un alcoholato. Los hidratos se forman mediante la combinación de una o más moléculas de agua con una molécula de la sustancia en la que el agua retiene su estado molecular como H₂O, por ejemplo, un hidrato tal como hemihidrato, un monohidrato, un dihidrato o un trihidrato. Debe entenderse que los compuestos de la presente descripción pueden existir en forma hidratada o no hidratada (la anhidra) o como solvatos con otras moléculas solventes. Los ejemplos no limitantes de hidratos incluyen monohidratos, dihidratos, etc. Los ejemplos no limitantes de solvatos incluyen solvatos de etanol, solvatos de acetona, etc.

Un “clatrato” es una molécula huésped en la que la molécula invitada (es decir, el compuesto de Fórmula (I)) está en una jaula formada por la molécula huésped o por una red de moléculas huésped.

Como se usa en la presente descripción, el término “tautómero” es uno de dos o más isómeros estructurales que existen en equilibrio y se convierte fácilmente de una forma isomérica a otra. Esta conversión da lugar a la migración formal de un átomo de hidrógeno acompañado de un cambio de dobles enlaces conjugados adyacentes. Los tautómeros existen como una mezcla de un conjunto tautomérico en solución. En soluciones donde la tautomerización es posible, se alcanzará un equilibrio químico de los tautómeros. La relación exacta de los tautómeros depende de varios factores, que incluyen temperatura, solvente y pH. El concepto de tautómeros que son interconvertibles mediante las tautomerizaciones se denomina tautomerismo. De los diversos tipos de tautomerismo que son posibles, se observan comúnmente dos. En el tautomerismo ceto-enol se produce un desplazamiento simultáneo de electrones y de un átomo de hidrógeno. La tautomería de cadena en anillo se produce cuando el grupo aldehído (-CHO) de una molécula de cadena de azúcar reacciona con uno de los grupos hidroxilo (-OH) de la misma molécula para darle una forma cíclica (forma de anillo), como ocurre con la glucosa. Los ejemplos de formas tautoméricas incluyen las formas ceto, enol y enolato, como, por ejemplo, los siguientes pares tautoméricos: ceto/enol (ilustrado más abajo), imina/enamina, amida/iminoalcohol, amidina/amidina, nitroso/oxima, tiocetona/enetiol y nitro/ácido-nitro.



Debe entenderse que los compuestos de la presente descripción pueden representarse como diferentes tautómeros. También debe entenderse que cuando los compuestos tienen formas tautoméricas, todas las formas tautoméricas pretenden incluirse en el alcance de la presente descripción, y la denominación de los compuestos no excluye ninguna forma de tautómero. Se debe entender que ciertos tautómeros pueden tener un nivel de actividad más alto que otros.

También debe entenderse que ciertos compuestos de cualquiera de las Fórmulas descritas en la presente descripción pueden exhibir polimorfismo (“polimorfos”), y que la descripción

abarca todas estas formas, o mezclas de las mismas. Generalmente, se sabe que los materiales cristalinos pueden analizarse mediante el uso de técnicas convencionales como el análisis de difracción de rayos X en polvo, la calorimetría diferencial de barrido, el análisis termogravimétrico, la espectroscopia por transformada de Fourier de infrarrojos de reflectancia difusa (DRIFT), la espectroscopia de infrarrojo cercano (NIR), la espectroscopia de resonancia magnética nuclear en solución y/o en estado sólido. El contenido de agua de tales materiales cristalinos puede determinarse mediante análisis de Karl Fischer. En algunas modalidades, el polimorfo puede tener diferentes propiedades en comparación con el compuesto neutral.

Los compuestos de cualquiera de las Fórmulas descritas en la presente descripción pueden administrarse en forma de un profármaco que se descompone en el cuerpo humano o animal para liberar un compuesto de la descripción. Un profármaco puede usarse para alterar las propiedades físicas y/o las propiedades farmacocinéticas de un compuesto de la descripción. Los ejemplos de profármacos incluyen derivados que contienen sustituyentes alquilo o acilo escindibles in vivo en el grupo de éster o amida de cualquiera de las Fórmulas descritas en la presente descripción. Los profármacos adecuados de un compuesto de cualquiera de las Fórmulas descritas en la presente descripción son aquellos que, según un criterio médico razonable, son adecuados para su administración al cuerpo humano o animal sin actividades farmacológicas no deseadas y sin toxicidad indebida. Se han descrito varias formas de profármacos, por ejemplo, en los siguientes documentos: a) *Methods in Enzymology*, Vol. 42, p. 309–396, editado por K. Widder, y otros. (Academic Press, 1985); b) *Design of Pro-drugs*, edited by H. Bundgaard, (Elsevier, 1985); c) *A Textbook of Drug Design and Development*, edited by Krogsgaard–Larsen and H. Bundgaard, Chapter 5 “Design and Application of Pro-drugs,” by H. Bundgaard p. 113–191 (1991); d) H. Bundgaard, *Advanced Drug Delivery Reviews*, 8, 1–38 (1992); e) H. Bundgaard, y otros, *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 77, 285 (1988); f) N. Kakeya, y otros, *Chem. Pharm. Bull.*, 32, 692 (1984); g) T. Higuchi and V. Stella, “Pro-Drugs as Novel Delivery Systems,” A.C.S. Symposium Series, Volume 14; and h) E. Roche (editor), “Bioreversible Carriers in Drug Design,” Pergamon Press, 1987.

Un profármaco adecuado de un compuesto de cualquiera de las Fórmulas descritas en la presente descripción que posea un grupo hidroxilo es, por ejemplo, un éster o éter escindible in vivo del mismo. Un éster o éter escindible in vivo de un compuesto de cualquiera de las Fórmulas descritas en la presente descripción que contiene un grupo hidroxilo es, por ejemplo, un éster o éter farmacéuticamente aceptable que se escinde en el cuerpo humano o animal para producir el compuesto hidroxilo original. Entre los grupos formadores de ésteres farmacéuticamente aceptables adecuados para un grupo hidroxilo se incluyen ésteres inorgánicos como los ésteres de fosfato (incluidos los ésteres cíclicos fosforamídicos). Otros grupos formadores de ésteres farmacéuticamente aceptables adecuados para un grupo hidroxilo incluyen grupos alcanilo C_1 – C_{10} tales como, acetilo, benzoilo, fenilacetilo y grupos benzoilo y fenilacetilo sustituidos, grupos alcóxicarbonilo C_1 – C_{10} tales como grupos etóxicarbonilo,

N,N-(alquilo C₁-C₆)₂carbamoilo, 2-dialaminoacetilo y 2-carboxiacetilo. Los ejemplos de sustituyentes de anillo en los grupos fenilacetilo y benzoilo incluyen aminometilo, N-alquilaminometilo, N,N-dialquilaminometilo, morfolinometilo, piperazin-1-ilmetilo y 4-(alquilo C₁-C₄)piperazin-1-ilmetilo. Los grupos formadores de éter farmacéuticamente aceptables adecuados para un grupo hidroxilo incluyen grupos α -aciloxialquilo, tales como los grupos acetoximetilo y pivaloiloimetilo.

Un profármaco farmacéuticamente aceptable adecuado de un compuesto de cualquiera de las Fórmulas descritas en la presente descripción que posee un grupo carboxi es, por ejemplo, una amida escindible in vivo del mismo, por ejemplo una amida formada con una amina tal como amoniaco, una alquilamina C₁₋₄ tal como metilamina, una amina (alquilo C₁-C₄)₂ tal como dimetilamina, N-etil-N-metilamina o dietilamina, una alcoxi C₁-C₄-alquilamina C₂-C₄ tal como 2-metoxietilamina, una fenil alquilamina C₁-C₄ tal como bencilamina y aminoácidos tales como glicina o un éster de esta.

Un profármaco farmacéuticamente aceptable adecuado de un compuesto de cualquiera de las Fórmulas descritas en la presente descripción que posee un grupo amino es, por ejemplo, un derivado de amida escindible in vivo del mismo. Las amidas farmacéuticamente aceptables adecuadas de un grupo amino incluyen, por ejemplo, una amida formada con grupos alcanilo C₁-C₁₀ tales como un acetilo, benzoilo, fenilacetilo y grupos benzoilo y fenilacetilo sustituidos. Los ejemplos de sustituyentes de anillo en los grupos fenilacetilo y benzoilo incluyen aminometilo, N-alquilaminometilo, N,N-dialquilaminometilo, morfolinometilo, piperazin-1-ilmetilo y 4-(alquilo C₁-C₄)piperazin-1-ilmetilo.

Los efectos in vivo de un compuesto de cualquiera de las Fórmulas descritas en la presente descripción pueden ejercerse en parte por uno o más metabolitos que se forman dentro del cuerpo humano o animal después de la administración de un compuesto de cualquiera de las Fórmulas descritas en la presente descripción. Como se indicó anteriormente, los efectos in vivo de un compuesto de cualquiera de las Fórmulas descritas en la presente descripción también pueden ejercerse por medio del metabolismo de un compuesto precursor (un profármaco).

El término “derivado isotópico”, como se usa en la presente descripción, se refiere a un derivado de un compuesto en el que uno o más átomos están enriquecidos o marcados isotópicamente. Por ejemplo, un derivado isotópico de un compuesto de Fórmula (I) está isotópicamente enriquecido con respecto a, o etiquetado con, uno o más isótopos en comparación con el correspondiente compuesto de Fórmula (I).

Como se usa en la presente descripción, el término “composición farmacéutica” o “formulación farmacéutica” se usa indistintamente en la presente descripción, y se refiere a una formulación que contiene un compuesto de Fórmula (I) en una forma adecuada para la administración a un sujeto y un portador, diluyente, adyuvante o excipiente farmacéuticamente aceptable, o una combinación de estos. En una modalidad, la composición farmacéutica se presenta a granel o en forma de dosificación unitaria. La forma de dosificación unitaria es cualquiera de una variedad de formas, que incluyen, por ejemplo,

una cápsula, una bolsa intravenosa, un comprimido, una bomba única en un inhalador de aerosol o un vial. La cantidad de ingrediente activo en una dosis unitaria de composición puede variar de acuerdo con el tratamiento particular involucrado. Se contempla una variedad de vías de administración, que incluyen la oral, pulmonar, rectal, parenteral, transdérmica, subcutánea, intravenosa, intramuscular, intraperitoneal, inhalatoria, bucal, sublingual, intrapleural, intratecal, intranasal y similares. Las formas de dosificación para la administración tópica o transdérmica de un compuesto de la presente descripción incluyen polvos, aerosoles, ungüentos, pastas, cremas, lociones, geles, soluciones, parches e inhalantes. En una modalidad, el compuesto activo se mezcla en condiciones estériles con un portador farmacéuticamente aceptable y con los conservantes, tampones o propelentes que sean necesarios.

Como se usa en la presente descripción, el término “farmacéuticamente aceptable” se refiere a aquellos compuestos, aniones, cationes, materiales, composiciones, portadores y/o formas de dosificación que, dentro del alcance del buen juicio médico, son adecuados para su uso en contacto con los tejidos de seres humanos y animales sin excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica u otro problema o complicación, proporcional a una relación beneficio/riesgo razonable.

Como se usa en la presente descripción, los términos “excipiente farmacéuticamente aceptable” o “portador farmacéuticamente aceptable” se usan indistintamente en la presente descripción, y significan un excipiente que es útil en la preparación de una composición farmacéutica que es generalmente segura, no tóxica y ni biológica ni de cualquier otra manera indeseable, e incluye un excipiente que es aceptable para uso veterinario así como también para uso farmacéutico humano. Un “excipiente farmacéuticamente aceptable” como se usa en la descripción y las reivindicaciones incluye tanto uno como más de uno de tales excipientes.

Debe entenderse que, a menos que se indique de cualquier otra manera, cualquier descripción de un método de tratamiento incluye el uso de los compuestos (por ejemplo, un compuesto de Fórmula (I)) para proporcionar el tratamiento como se describe en la presente descripción. Debe entenderse que, a menos que se indique de cualquier otra manera, cualquier descripción de un método de tratamiento incluye el uso de los compuestos para preparar un medicamento para tratar dicha afección. El tratamiento incluye el tratamiento de animales humanos o no humanos, incluidos roedores y otros modelos de enfermedad. Como se usa en la presente descripción, el término “sujeto” es intercambiable con el término “sujeto que lo necesita”, ambos se refieren a un sujeto que tiene una enfermedad o trastorno, o que tiene un mayor riesgo de desarrollar la enfermedad o trastorno.

Como se usa en la presente descripción, un “sujeto” es un mamífero. El mamífero puede ser, por ejemplo, un ser humano o un mamífero no humano apropiado, como un primate, un ratón, una rata, un perro, un gato, una vaca, un caballo, una cabra, un camello, una oveja o un cerdo. En una modalidad, el mamífero es un ser humano. Un sujeto que lo necesita puede ser aquel al que se le ha diagnosticado o identificado previamente como que tiene una enfermedad o

trastorno descrito en la presente descripción. Un sujeto que lo necesita también puede ser aquel que padece una enfermedad o trastorno descrito en la presente descripción. Alternativamente, un sujeto que lo necesita puede ser uno que tenga un mayor riesgo de desarrollar dicha enfermedad o trastorno con relación a la población general (es decir, un sujeto que está predispuesto a desarrollar tal trastorno con relación a la población general). Un sujeto que lo necesita puede tener una enfermedad o trastorno refractario o resistente descrito en la presente descripción (es decir, una enfermedad o trastorno descrito en la presente descripción que no responde o que aún no ha respondido al tratamiento). El sujeto puede ser resistente al inicio del tratamiento o puede volverse resistente durante el tratamiento. En algunas modalidades, el sujeto que lo necesita recibió y fracasó con todas las terapias efectivas conocidas para una enfermedad o trastorno descrito en la presente descripción. En algunas modalidades, el sujeto que lo necesita recibió al menos una terapia anterior. “Sujeto” y “paciente” se usan indistintamente en la presente descripción.

Como se usa en la presente descripción, el término “tratamiento” o “tratar” describe el manejo y el cuidado de un sujeto con el fin de combatir una enfermedad, afección, o trastorno e incluye la administración de un compuesto de la presente descripción, o una sal, solvato, clatrato, hidrato, estereoisómero, tautómero, derivado isotópico, profármaco o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo, para aliviar los síntomas o complicaciones de una enfermedad, afección o trastorno, o para eliminar la enfermedad, afección o trastorno que padece un sujeto (“tratamiento terapéutico”; “tratar terapéuticamente”) o puede o podría también usarse para prevenir una enfermedad, afección o trastorno (“tratamiento profiláctico”; “tratar profilácticamente”) que se le ha diagnosticado a un sujeto o tiene una predisposición, pero aún no ha mostrado síntomas. El término “tratar” también puede incluir el tratamiento de una célula in vitro o un modelo animal. “Tratar” o “tratamiento” de un estado, trastorno o afección por lo tanto incluye: (1) prevenir o retrasar la aparición de síntomas clínicos del estado, trastorno o afección que se desarrolla en un ser humano que puede estar afectado o predispuesto al estado, trastorno o afección, (2) inhibir el estado, trastorno o afección, es decir, detener, reducir o retrasar el desarrollo de la enfermedad o una recaída de la misma (en el caso del tratamiento de mantenimiento) o al menos un síntoma clínico o subclínico de la misma, o (3) aliviar o atenuar la enfermedad, es decir, provocar la regresión del estado, trastorno o afección o al menos uno de sus síntomas clínicos o subclínicos.

En algunas modalidades, tratar una enfermedad o trastorno no previene la enfermedad o trastorno.

Como se usa en la presente descripción, el término “cantidad terapéuticamente efectiva” se refiere a una cantidad de un compuesto para tratar o mejorar una enfermedad o afección identificada que padece un sujeto, o para mostrar un efecto terapéutico o inhibidor detectable, y “cantidad profilácticamente efectiva” se refiere a una cantidad de un compuesto para prevenir una enfermedad o afección identificada que se le ha diagnosticado a un sujeto o para la que tiene una predisposición, pero aún no ha mostrado síntomas. “Eficaz

terapéuticamente” y “eficaz profilácticamente” se denominan colectivamente como “cantidad efectiva”, que es una cantidad suficiente para tratar o prevenir una afección relacionada con el inflamasoma al que se hace referencia en la presente descripción, ralentizar su progresión y/o reducir los síntomas asociados con la afección. El tamaño de la dosis con fines terapéuticos o profilácticos de un compuesto de Fórmula (I) variará naturalmente de acuerdo con la naturaleza y gravedad de las afecciones, la edad y el sexo del animal o paciente y la vía de administración, de acuerdo con principios bien conocidos de la medicina. El efecto puede detectarse mediante cualquier método de ensayo conocido en la técnica. La cantidad efectiva precisa para un sujeto dependerá de su peso corporal, tamaño y salud; de la naturaleza y el alcance de la afección; y de la terapéutica o combinación de terapéuticas seleccionadas para su administración. Las cantidades efectivas, ya sean terapéuticas o profilácticamente efectivas, para una situación dada pueden determinarse mediante la experimentación rutinaria que está dentro de la habilidad y el juicio del médico. “Inhibición”, “inhibiendo”, “inhibir” e “inhibidor”, y similares, se refieren a la capacidad de un compuesto para reducir, ralentizar, detener o prevenir la actividad de un proceso biológico particular (por ejemplo, actividad NLRP3) en una célula con relación al vehículo.

La frase “al menos uno” se refiere a uno o más de un caso.

Como se usa en la presente descripción, el término “aproximadamente” se refiere a una cantidad, valor, o duración enumerada $\pm 10\%$ o menos de dicha cantidad, valor, o duración. En algunas modalidades, “aproximadamente” se refiere a una cantidad, valor o duración enumerada $\pm 10\%$, $\pm 8\%$, $\pm 6\%$, $\pm 5\%$, $\pm 4\%$, $\pm 2\%$, $\pm 1\%$, o $\pm 0,5\%$. En algunas modalidades, “aproximadamente” se refiere a una cantidad, valor o duración enumerada de $\pm 10\%$, $\pm 8\%$, $\pm 6\%$, $\pm 5\%$, $\pm 4\%$, o $\pm 2\%$. En algunas modalidades, “aproximadamente” se refiere a una cantidad, valor o duración enumerada $\pm 5\%$. En algunas modalidades, “aproximadamente” se refiere a una cantidad, valor o duración enumerada $\pm 2\%$ o $\pm 1\%$. Por ejemplo, en algunas modalidades, cuando se usa el término “aproximadamente” al mencionarse una temperatura o intervalo de temperatura, estos términos se refieren a la temperatura o intervalo de temperatura enumerado $\pm 5\text{ }^{\circ}\text{C}$, $\pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}$, o $\pm 1\text{ }^{\circ}\text{C}$. En algunas modalidades, el término “aproximadamente” se refiere a la temperatura o intervalo de temperatura enumerado $\pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Los artículos "un" y "una" se usan en la presente descripción para referirse a uno o más de uno (es decir, a al menos uno) del objeto gramatical del artículo.

El término "y/o" se usa en esta descripción para referirse a "y" u "o" a menos que se indique de cualquier otra manera.

Todos los porcentajes y relaciones usados en la presente descripción, a menos que se indique de otra forma, son en peso.

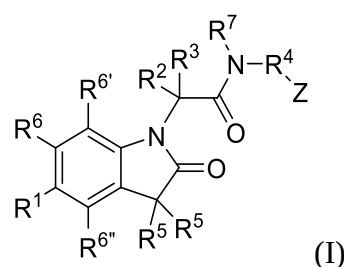
DESCRIPCIÓN DETALLADA

La presente descripción se refiere a derivados de oxoindolinil amida, sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, clatratos, hidratos, estereoisómeros simples,

mezclas de estereoisómeros, o mezclas racémicas de estereoisómeros de los mismos, tautómeros, derivados isotópicos, profármacos y polimorfos de los mismos, que inhiben la actividad de NLRP3 y son en consecuencia útiles en métodos de tratamiento del cuerpo humano o animal. La presente descripción también se refiere a procesos para la preparación de estos compuestos, a composiciones farmacéuticas que los comprenden y a su uso en el tratamiento de trastornos en los que está implicada NLRP3, como la inflamación, una enfermedad autoinmunitaria, un cáncer, una infección, una enfermedad o trastorno del sistema nervioso central, una enfermedad metabólica, una enfermedad cardiovascular, una enfermedad respiratoria, una enfermedad renal, una enfermedad hepática, una enfermedad ocular, una enfermedad de la piel, una enfermedad linfática, una enfermedad reumática, una enfermedad psicológica, una enfermedad de injerto contra huésped, una alodinia, o una enfermedad relacionada con NLRP3, en un sujeto que se ha determinado que es portador de una mutación de línea germinal o somática no silente en NLRP3.

(1) Compuestos

En un aspecto, la presente descripción proporciona compuestos de oxoindolinil amida de Fórmula (I):



o sales, solvatos, clatratos, hidratos, estereoisómeros, tautómeros, derivados isotópicos, profármacos y/o polimorfos de los mismos farmacéuticamente aceptables, en donde:

R¹ es halo, -CN, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆ o cicloalquilo C₃-C₁₂;

cada R² y R³ es independientemente H, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₁₂, heterociclilo de 3 a 12 miembros, arilo C₆-C₁₀, o heteroarilo de 5 a 10 miembros, donde el alquilo, alquenilo, alquinilo, haloalquilo, alcoxi, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más halo, -CN, -OH, amino, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, haloalquilo C₁-C₆ o alcoxi C₁-C₆, o R² y R³ se ciclizan, junto con el átomo al que están unidos, para formar un cicloalquilo C₃-C₁₂ o heterociclilo de 3 a 12 miembros, en donde el cicloalquilo o heterociclilo está opcionalmente sustituido con uno o más halo, -CN, -OH, amino, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, haloalquilo C₁-C₆ o alcoxi C₁-C₆;

R⁴ es alquilo C₁-C₆-, -(L₁)_p-(cicloalquilo C₃-C₁₂)-, -(L₁)_p-(heterociclilo de 3 a 12 miembros)-, -(L₁)_p-(arilo C₆-C₁₀)-, o -(L₁)_p-(heteroarilo de 5 a 10 miembros)-, en donde cada caso de L₁ es independientemente -(C(R^{L1})₂)-, en donde además cada caso de R^{L1} es independientemente H, halo o alquilo C₁-C₃, o dos grupos R^{L1}, junto con el átomo al que están unidos, forman un cicloalquilo C₃₋₄; y en donde el alquilo, cicloalquilo, heterociclilo,

arilo, o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más halo, -CN, -OH, amino, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆ o cicloalquilo C₃;

Z es un -(L₂)_n-(ácido carboxílico) o -(L₂)_n-tetrazol, en donde cada caso de L₂ es independientemente -(C(R^{L2})₂)-, en donde además cada caso de R^{L2} es independientemente H, halo, o alquilo C₁-C₃, o dos grupos R^{L2}, junto con el átomo al que están unidos, forman un cicloalquilo C₃₋₄; y en donde el alquilo o cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más halo, -CN, -OH, amino, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆ o cicloalquilo C₃;

cada R⁵ es independientemente halo o alquilo C₁-C₆, en donde el alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más halo, -CN, -OH, amino, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, haloalquilo C₁-C₆ o alcoxi C₁-C₆, o ambos R⁵ se ciclizan, junto con el átomo al que están unidos, para formar un cicloalquilo C₃-C₁₂ opcionalmente sustituido con uno o más halo, -CN, -OH, amino, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, haloalquilo C₁-C₆ o alcoxi C₁-C₆;

R⁶ es H, halo, -OH, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, haloalquilo C₁-C₆ o alcoxi C₁-C₆;

R^{6'} es H, halo, -OH, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, haloalquilo C₁-C₆ o alcoxi C₁-C₆;

R^{6''} es H, halo, -OH, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, haloalquilo C₁-C₆ o alcoxi C₁-C₆;

R⁷ es independientemente H o alquilo C₁-C₄;

n es un número entero entre 0, 1, 2, o 3; y

p es un número entero entre 0, 1 o 2.

En algunas modalidades de Fórmula (I):

R¹ es bromo, cloro, -CN, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆ o cicloalquilo C₃-C₁₂;

cada R² y R³ es independientemente H, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₁₂, heterociclilo de 3 a 12 miembros, arilo C₆-C₁₀, o heteroarilo de 5 a 10 miembros, donde el alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más halo, -CN, -OH, amino, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, haloalquilo C₁-C₆ o alcoxi C₁-C₆, o R² y R³ se ciclizan juntos para formar un cicloalquilo C₃-C₁₂ o heterociclilo de 3 a 12 miembros, en donde el cicloalquilo o heterociclilo está opcionalmente sustituido con uno o más halo, -CN, -OH, amino, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, haloalquilo C₁-C₆ o alcoxi C₁-C₆;

R⁴ es -(n-propilo)-, -(L₁)_p-(C₃-C₁₂ cicloalquilo)-, -(L₁)_p-(heterociclilo de 3 a 12 miembros)-, -(L₁)_p-(arilo C₆-C₁₀)-, o -(L₁)_p-(heteroarilo de 5 a 10 miembros)-, en donde cada caso de R^{L1} es independientemente H, halo o alquilo C₁-C₃, o dos grupos R^{L1}, junto con el átomo al que están unidos, forman un cicloalquilo C₃; y en donde n-propilo, alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más

halo, -CN, -OH, amino, alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆ o cicloalquilo C₃;

Z es un -(L₂)_n-(ácido carboxílico) o -(L₂)_n-tetrazol, en donde cada caso de L₂ es independientemente -(C(R^{L2})₂)-, en donde además cada caso de R^{L2} es independientemente H, halo o alquilo C₁-C₃, o dos grupos R^{L2}, junto con el átomo al que están unidos, para formar un cicloalquilo C₃; y en donde el alquilo o cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más halo, -CN, -OH, amino, alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆ o cicloalquilo C₃;

cada R⁵ es independientemente halo o alquilo C₁-C₆, en donde el alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más halo, -CN, -OH, amino, alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, haloalquilo C₁-C₆ o alcoxi C₁-C₆, o ambos R⁵ se ciclizan, junto con el átomo al que están unidos, para formar un cicloalquilo C₃-C₁₂ opcionalmente sustituido con uno o más halo, -CN, -OH, amino, alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, haloalquilo C₁-C₆ o alcoxi C₁-C₆;

R⁶ es H, halo, -OH, alquilo C₁-C₆ o alcoxi C₁-C₆;

R^{6'} es H, halo, -OH, alquilo C₁-C₆ o alcoxi C₁-C₆;

R^{6''} es H, halo, -OH, alquilo C₁-C₆ o alcoxi C₁-C₆;

R⁷ es independientemente H o alquilo C₁-C₄;

n es un número entero entre 0, 1, 2, o 3; y

p es un número entero entre 0, 1 o 2.

En algunas modalidades de Fórmula (I):

R¹ es bromo, cloro, -CN, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆ o cicloalquilo C₃-C₁₂;

cada R² y R³ es independientemente H, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₁₂, heterociclilo de 3 a 12 miembros, arilo C₆-C₁₀, o heteroarilo de 5 a 10 miembros, donde el alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más halo, -CN, -OH, amino, alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, haloalquilo C₁-C₆ o alcoxi C₁-C₆, o R² y R³ se ciclizan juntos para formar un cicloalquilo C₃-C₁₂ o heterociclilo de 3 a 12 miembros, en donde el cicloalquilo o heterociclilo está opcionalmente sustituido con uno o más halo, -CN, -OH, amino, alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, haloalquilo C₁-C₆ o alcoxi C₁-C₆;

R⁴ es -(n-propilo)-, -(L₁)_p-(C₃-C₁₂ cicloalquilo)-, -(L₁)_p-(heterociclilo de 3 a 12 miembros)-, -(L₁)_p-(arilo C₆-C₁₀)-, o -(L₁)_p-(heteroarilo de 5 a 10 miembros)-, en donde cada caso de R^{L1} es independientemente H, halo o alquilo C₁-C₃, o dos grupos R^{L1}, junto con el átomo al que están unidos, forman un cicloalquilo C₃; y en donde n-propilo, alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más halo, -CN, -OH, amino, alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆ o cicloalquilo C₃;

Z es un -(L₂)_n-(ácido carboxílico) o -(L₂)_n-tetrazol, en donde cada caso de L₂ es independientemente -(C(R^{L2})₂)-, en donde además cada caso de R^{L2} es independientemente H, halo o alquilo C₁-C₃, o dos grupos R^{L2}, junto con el átomo al que están unidos, para formar

un cicloalquilo C₃; y en donde el alquilo o cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más halo, –CN, –OH, amino, alquilo C₁–C₆, alquenilo C₂–C₆, alquinilo C₂–C₆, haloalquilo C₁–C₆, alcoxi C₁–C₆ o cicloalquilo C₃;

cada R⁵ es independientemente fluoro o alquilo C₁–C₆, en donde el alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más halo, –CN, –OH, amino, alquilo C₁–C₆, alquenilo C₂–C₆, alquinilo C₂–C₆, haloalquilo C₁–C₆ o alcoxi C₁–C₆, o ambos R⁵ se ciclizan, junto con el átomo al que están unidos, para formar un cicloalquilo C₃–C₁₂ opcionalmente sustituido con uno o más halo, –CN, –OH, amino, alquilo C₁–C₆, alquenilo C₂–C₆, alquinilo C₂–C₆, haloalquilo C₁–C₆ o alcoxi C₁–C₆;

R⁶ es H, halo, –OH, alquilo C₁–C₆ o alcoxi C₁–C₆;

R^{6'} es H, halo, –OH, alquilo C₁–C₆ o alcoxi C₁–C₆;

R^{6''} es H, halo, –OH, alquilo C₁–C₆ o alcoxi C₁–C₆;

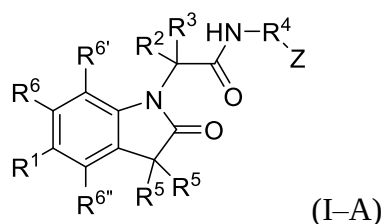
R⁷ es independientemente H o alquilo C₁–C₄;

n es un número entero entre 0, 1, 2, o 3; y

p es un número entero entre 0, 1 o 2.

En algunas modalidades, cada R⁵ es independientemente fluoro o alquilo C₁–C₆, en donde el alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más halo, –CN, –OH, amino, alquilo C₁–C₆, alquenilo C₂–C₆, alquinilo C₂–C₆, haloalquilo C₁–C₆ o alcoxi C₁–C₆, o ambos R⁵ se ciclizan, junto con el átomo al que están unidos, para formar un cicloalquilo C₃–C₁₂ opcionalmente sustituido con uno o más halo, –CN, –OH, amino, alquilo C₁–C₆, alquenilo C₂–C₆, alquinilo C₂–C₆, haloalquilo C₁–C₆ o alcoxi C₁–C₆.

En algunas modalidades, el compuesto de Fórmula (I) es un compuesto de Fórmula (I–A):



o una sal, solvato, clatrato, hidrato, estereoisómero, tautómero, derivado isotópico, profármaco o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

R¹ es halo, –CN, alquilo C₁–C₆, alquenilo C₂–C₆, alquinilo C₂–C₆, haloalquilo C₁–C₆, alcoxi C₁–C₆ o cicloalquilo C₃–C₁₂;

cada R² y R³ es independientemente H, alquilo C₁–C₆, alquenilo C₂–C₆, alquinilo C₂–C₆, haloalquilo C₁–C₆, alcoxi C₁–C₆, cicloalquilo C₃–C₁₂, heterociclilo de 3 a 12 miembros, arilo C₆–C₁₀, o heteroarilo de 5 a 10 miembros, donde el alquilo, alquenilo, alquinilo, haloalquilo, alcoxi, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más halo, –CN, –OH, amino, alquilo C₁–C₆, alquenilo C₂–C₆, alquinilo C₂–C₆, haloalquilo C₁–C₆ o alcoxi C₁–C₆, o R² y R³ se ciclizan, junto con el átomo al que están unidos, para formar un cicloalquilo C₃–C₁₂ o heterociclilo de 3 a 12 miembros, en donde el cicloalquilo o heterociclilo está opcionalmente sustituido con uno o más halo, –CN, –OH, amino, alquilo C₁–C₆, alquenilo C₂–C₆, alquinilo C₂–C₆, haloalquilo C₁–C₆ o alcoxi C₁–C₆;

R^4 es alquilo C_1-C_6 , $-(L_1)_p$ -(cicloalquilo C_3-C_{12})-, $-(L_1)_p$ -(heterociclilo de 3 a 12 miembros)-, $-(L_1)_p$ -(arilo C_6-C_{10})-, o $-(L_1)_p$ -(heteroarilo de 5 a 10 miembros)-, cada caso de R^{L1} es independientemente H, halo o alquilo C_1-C_3 , o dos grupos R^{L1} , junto con el átomo al que están unidos, para formar un cicloalquilo C_3 ; y en donde el alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más halo, $-CN$, $-OH$, amino, alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 o cicloalquilo C_3 ;

Z es un $-(L_2)_n$ -(ácido carboxílico) o $-(L_2)_n$ -tetrazol, en donde cada caso de L_2 es independientemente $-(C(R^{L2})_2)-$, en donde además cada caso de R^{L2} es independientemente H, halo o alquilo C_1-C_3 , o dos grupos R^{L2} , junto con el átomo al que están unidos, para formar un cicloalquilo C_3 ; y en donde el alquilo o cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más halo, $-CN$, $-OH$, amino, alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 o cicloalquilo C_3 ;

cada R^5 es independientemente fluoro o alquilo C_1-C_6 , en donde el alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más halo, $-CN$, $-OH$, amino, alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 o alcoxi C_1-C_6 , o ambos R^5 se ciclizan, junto con el átomo al que están unidos, para formar un cicloalquilo C_3-C_{12} opcionalmente sustituido con uno o más halo, $-CN$, $-OH$, amino, alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 o alcoxi C_1-C_6 ;

R^6 es H, halo, $-OH$, alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 o alcoxi C_1-C_6 ;

$R^{6'}$ es H, halo, $-OH$, alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 o alcoxi C_1-C_6 ;

$R^{6''}$ es H, halo, $-OH$, alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 o alcoxi C_1-C_6 ;

n es un número entero entre 0, 1, 2, o 3; y

p es un número entero entre 0, 1 o 2.

En algunas modalidades de Fórmula (I-A):

R^1 es bromo, cloro, $-CN$, alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 o cicloalquilo C_3-C_{12} ;

cada R^2 y R^3 es independientemente H, alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_{12} , heterociclilo de 3 a 12 miembros, arilo C_6-C_{10} , o heteroarilo de 5 a 10 miembros, donde el alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más halo, $-CN$, $-OH$, amino, alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 o alcoxi C_1-C_6 , o R^2 y R^3 se ciclizan juntos para formar un cicloalquilo C_3-C_{12} o heterociclilo de 3 a 12 miembros, en donde el cicloalquilo o heterociclilo está opcionalmente sustituido con uno o más halo, $-CN$, $-OH$, amino, alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 o alcoxi C_1-C_6 ;

R^4 es un $-(n\text{-propilo})-$, $-(L_1)_p$ -(cicloalquilo C_3-C_{12}), $-(L_1)_p$ -(heterociclilo de 3 a 12 miembros), $-(L_1)_p$ -(arilo C_6-C_{10})-, o $-(L_1)_p$ -(heteroarilo de 5 a 10 miembros)-, en donde cada caso de R^{L1} es independientemente H, halo o alquilo C_1-C_3 , o dos grupos R^{L1} , junto con

el átomo al que están unidos, para formar un cicloalquilo C₃; y en donde el n-propilo, alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más halo, –CN, –OH, amino, alquilo C₁–C₆, alquenilo C₂–C₆, alquinilo C₂–C₆, haloalquilo C₁–C₆, alcoxi C₁–C₆ o cicloalquilo C₃;

Z es un $-(L_2)_n$ –(ácido carboxílico) o $-(L_2)_n$ –tetrazol, en donde cada caso de L₂ es independientemente $-(C(R^{L_2})_2)-$, en donde además cada caso de R^{L₂} es independientemente H, halo o alquilo C₁–C₃, o dos grupos R^{L₂}, junto con el átomo al que están unidos, para formar un cicloalquilo C₃; y en donde el alquilo o cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más halo, –CN, –OH, amino, alquilo C₁–C₆, alquenilo C₂–C₆, alquinilo C₂–C₆, haloalquilo C₁–C₆, alcoxi C₁–C₆ o cicloalquilo C₃;

cada R⁵ es independientemente fluoro o alquilo C₁–C₆, en donde el alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más halo, –CN, –OH, amino, alquilo C₁–C₆, alquenilo C₂–C₆, alquinilo C₂–C₆, haloalquilo C₁–C₆ o alcoxi C₁–C₆, o ambos R⁵ se ciclizan, junto con el átomo al que están unidos, para formar un cicloalquilo C₃–C₁₂ opcionalmente sustituido con uno o más halo, –CN, –OH, amino, alquilo C₁–C₆, alquenilo C₂–C₆, alquinilo C₂–C₆, haloalquilo C₁–C₆ o alcoxi C₁–C₆;

R⁶ es H, halo, –OH, alquilo C₁–C₆ o alcoxi C₁–C₆;

R^{6'} es H, halo, –OH, alquilo C₁–C₆ o alcoxi C₁–C₆;

R^{6''} es H, halo, –OH, alquilo C₁–C₆ o alcoxi C₁–C₆;

n es un número entero entre 0, 1, 2, o 3; y

p es un número entero entre 0, 1 o 2.

Modalidades adicionales se contemplan además en la presente descripción.

(a) Grupos R² y R³

Como se define generalmente en la presente descripción, cada R² y R³ es independientemente H, alquilo C₁–C₆, alquenilo C₂–C₆, alquinilo C₂–C₆, haloalquilo C₁–C₆, alcoxi C₁–C₆, cicloalquilo C₃–C₁₂, heterociclilo de 3 a 12 miembros, arilo C₆–C₁₀, o heteroarilo de 5 a 10 miembros, donde el alquilo, alquenilo, alquinilo, haloalquilo, alcoxi, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más halo, –CN, –OH, amino, alquilo C₁–C₆, alquenilo C₂–C₆, alquinilo C₂–C₆, haloalquilo C₁–C₆ o alcoxi C₁–C₆, o R² y R³ se ciclizan, junto con el átomo al que están unidos, para formar un cicloalquilo C₃–C₁₂ o un heterociclilo de 3 a 12 miembros, en donde el cicloalquilo o heterociclilo está opcionalmente sustituido con uno o más halo, –CN, –OH, amino, alquilo C₁–C₆, alquenilo C₂–C₆, alquinilo C₂–C₆, haloalquilo C₁–C₆ o alcoxi C₁–C₆.

En algunas modalidades, cada R² y R³ es independientemente H, alquilo C₁–C₆, alquenilo C₂–C₆, alquinilo C₂–C₆, haloalquilo C₁–C₆, alcoxi C₁–C₆, cicloalquilo C₃–C₁₂, heterociclilo de 3 a 12 miembros, arilo C₆–C₁₀ o heteroarilo de 5 a 10 miembros, donde el alquilo, alquenilo, alquinilo, haloalquilo, alcoxi, cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más halo, –CN, –OH, amino, alquilo C₁–C₆, alquenilo C₂–C₆, alquinilo C₂–C₆, haloalquilo C₁–C₆ o alcoxi C₁–C₆.

En algunas modalidades, cada R² y R³ es independientemente H.

En algunas modalidades, cada R^2 y R^3 es independientemente alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_{12} , heterociclilo de 3 a 12 miembros, arilo C_6-C_{10} o heteroarilo de 5 a 10 miembros, donde el alquilo, alquenilo, alquinilo, haloalquilo, alcoxi, cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más halo, $-CN$, $-OH$, amino, alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 o alcoxi C_1-C_6 .

En algunas modalidades, R^2 es H, alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_{12} , heterociclilo de 3 a 12 miembros, arilo C_6-C_{10} , o heteroarilo de 5 a 10 miembros, donde el alquilo, alquenilo, alquinilo, haloalquilo, alcoxi, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más halo, $-CN$, $-OH$, amino, alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 o alcoxi C_1-C_6 .

En algunas modalidades, R^2 es H.

En algunas modalidades, R^2 es alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_{12} , heterociclilo de 3 a 12 miembros, arilo C_6-C_{10} , o heteroarilo de 5 a 10 miembros, donde el alquilo, alquenilo, alquinilo, haloalquilo, alcoxi, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más halo, $-CN$, $-OH$, amino, alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 o alcoxi C_1-C_6 .

En algunas modalidades, R^2 es alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_{12} , heterociclilo de 3 a 12 miembros, arilo C_6-C_{10} , o heteroarilo de 5 a 10 miembros.

En algunas modalidades, R^2 es alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 o alcoxi C_1-C_6 , donde el alquilo, alquenilo, alquinilo, haloalquilo o alcoxi está opcionalmente sustituido con uno o más halo, $-CN$, $-OH$, amino, alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 o alcoxi C_1-C_6 .

En algunas modalidades, R^2 es alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 o alcoxi C_1-C_6 .

En algunas modalidades, R^2 es alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , o alquinilo C_2-C_6 .

En algunas modalidades, R^2 es alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido con uno o más halo, $-CN$, $-OH$, amino, alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 o alcoxi C_1-C_6 .

En algunas modalidades, R^2 es alquilo C_1-C_6 sustituido con uno o más halo, $-CN$, $-OH$, amino, alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 o alcoxi C_1-C_6 .

En algunas modalidades, R^2 es alquilo C_1-C_6 .

En algunas modalidades, R^2 es metilo. En algunas modalidades, R^2 es etilo. En algunas modalidades, R^2 es propilo. En algunas modalidades, R^2 es butilo. En algunas modalidades, R^2 es pentilo. En algunas modalidades, R^2 es hexilo. En algunas modalidades, R^2 es isopropilo. En algunas modalidades, R^2 es isobutilo. En algunas modalidades, R^2 es isopentilo. En algunas modalidades, R^2 es isohexilo. En algunas modalidades, R^2 es secbutilo.

En algunas modalidades, R² es secpentilo. En algunas modalidades, R² es sec-hexilo. En algunas modalidades, R² es tercbutilo.

En algunas modalidades, R² es alquenilo C₂–C₆ opcionalmente sustituido con uno o más halo, –CN, –OH, amino, alquilo C₁–C₆, alquenilo C₂–C₆, alquinilo C₂–C₆, haloalquilo C₁–C₆ o alcoxi C₁–C₆.

En algunas modalidades, R² es alquenilo C₂–C₆ sustituido con uno o más halo, –CN, –OH, amino, alquilo C₁–C₆, alquenilo C₂–C₆, alquinilo C₂–C₆, haloalquilo C₁–C₆ o alcoxi C₁–C₆.

En algunas modalidades, R² es alquenilo C₂–C₆.

En algunas modalidades, R² es alquenilo C₂. En algunas modalidades, R² es alquenilo C₃. En algunas modalidades, R² es alquenilo C₄. En algunas modalidades, R² es alquenilo C₅. En algunas modalidades, R² es alquenilo C₆.

En algunas modalidades, R² es alquinilo C₂–C₆ opcionalmente sustituido con uno o más halo, –CN, –OH, amino, alquilo C₁–C₆, alquenilo C₂–C₆, alquinilo C₂–C₆, haloalquilo C₁–C₆ o alcoxi C₁–C₆.

En algunas modalidades, R² es alquinilo C₂–C₆ sustituido con uno o más halo, –CN, –OH, amino, alquilo C₁–C₆, alquenilo C₂–C₆, alquinilo C₂–C₆, haloalquilo C₁–C₆ o alcoxi C₁–C₆.

En algunas modalidades, R² es alquinilo C₂–C₆.

En algunas modalidades, R² es alquinilo C₂. En algunas modalidades, R² es alquinilo C₃. En algunas modalidades, R² es alquinilo C₄. En algunas modalidades, R² es alquinilo C₅. En algunas modalidades, R² es alquinilo C₆.

En algunas modalidades, R² es haloalquilo C₁–C₆ o alcoxi C₁–C₆.

En algunas modalidades, R² es haloalquilo C₁–C₆ opcionalmente sustituido con uno o más halo, –CN, –OH, amino, alquilo C₁–C₆, alquenilo C₂–C₆, alquinilo C₂–C₆, haloalquilo C₁–C₆ o alcoxi C₁–C₆.

En algunas modalidades, R² es haloalquilo C₁–C₆ sustituido con uno o más halo, –CN, –OH, amino, alquilo C₁–C₆, alquenilo C₂–C₆, alquinilo C₂–C₆, haloalquilo C₁–C₆ o alcoxi C₁–C₆.

En algunas modalidades, R² es haloalquilo C₁–C₆.

En algunas modalidades, R² es halometilo. En algunas modalidades, R² es haloetilo. En algunas modalidades, R² es halopropilo. En algunas modalidades, R² es halobutilo. En algunas modalidades, R² es halopentilo. En algunas modalidades, R² es halo-hexilo.

En algunas modalidades, R² es alcoxi C₁–C₆ opcionalmente sustituido con uno o más halo, –CN, –OH, amino, alquilo C₁–C₆, alquenilo C₂–C₆, alquinilo C₂–C₆, haloalquilo C₁–C₆ o alcoxi C₁–C₆.

En algunas modalidades, R² es alcoxi C₁–C₆ sustituido con uno o más halo, –CN, –OH, amino, alquilo C₁–C₆, alquenilo C₂–C₆, alquinilo C₂–C₆, haloalquilo C₁–C₆ o alcoxi C₁–C₆.

En algunas modalidades, R² es alcoxi C₁–C₆.

En algunas modalidades, R² es metoxi. En algunas modalidades, R² es etoxi. En algunas modalidades, R² es propoxi. En algunas modalidades, R² es butoxi. En algunas modalidades, R² es pentoxi. En algunas modalidades, R² es hexiloxi.

En algunas modalidades, R^2 es cicloalquilo C_3-C_{12} , heterociclilo de 3 a 12 miembros, arilo C_6-C_{10} , o heteroarilo de 5 a 10 miembros, donde el cicloalquilo, heterociclilo, arilo, o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más halo, $-CN$, $-OH$, amino, alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 o alcoxi C_1-C_6 .

En algunas modalidades, R^2 es cicloalquilo C_3-C_{12} , heterociclilo de 3 a 12 miembros, arilo C_6-C_{10} , o heteroarilo de 5 a 10 miembros.

En algunas modalidades, R^2 es cicloalquilo C_3-C_{12} opcionalmente sustituido con uno o más halo, $-CN$, $-OH$, amino, alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 o alcoxi C_1-C_6 .

En algunas modalidades, R^2 es cicloalquilo C_3-C_{12} sustituido con uno o más halo, $-CN$, $-OH$, amino, alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 o alcoxi C_1-C_6 .

En algunas modalidades, R^2 es cicloalquilo C_3-C_{12} .

En algunas modalidades, R^2 es cicloalquilo C_3-C_6 .

En algunas modalidades, R^2 es cicloalquilo C_3 . En algunas modalidades, R^2 es cicloalquilo C_4 . En algunas modalidades, R^2 es cicloalquilo C_5 . En algunas modalidades, R^2 es cicloalquilo C_6 .

En algunas modalidades, R^2 es cicloalquilo C_7 . En algunas modalidades, R^2 es cicloalquilo C_8 . En algunas modalidades, R^2 es cicloalquilo C_9 . En algunas modalidades, R^2 es cicloalquilo C_{10} . En algunas modalidades, R^2 es cicloalquilo C_{11} . En algunas modalidades, R^2 es cicloalquilo C_{12} .

En algunas modalidades, R^2 es heterociclilo de 3 a 12 miembros opcionalmente sustituido con uno o más halo, $-CN$, $-OH$, amino, alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 o alcoxi C_1-C_6 .

En algunas modalidades, R^2 es heterociclilo de 3 a 12 miembros sustituido con uno o más halo, $-CN$, $-OH$, amino, alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 o alcoxi C_1-C_6 .

En algunas modalidades, R^2 es heterociclilo de 3 a 12 miembros.

En algunas modalidades, R^2 es heterociclilo de 3 miembros. En algunas modalidades, R^2 es heterociclilo de 4 miembros. En algunas modalidades, R^2 es heterociclilo de 5 miembros. En algunas modalidades, R^2 es heterociclilo de 6 miembros. En algunas modalidades, R^2 es heterociclilo de 7 miembros. En algunas modalidades, R^2 es heterociclilo de 8 miembros. En algunas modalidades, R^2 es heterociclilo de 9 miembros. En algunas modalidades, R^2 es heterociclilo de 10 miembros. En algunas modalidades, R^2 es heterociclilo de 11 miembros. En algunas modalidades, R^2 es heterociclilo de 12 miembros.

En algunas modalidades, R^2 es arilo C_6-C_{10} opcionalmente sustituido con uno o más halo, $-CN$, $-OH$, amino, alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 o alcoxi C_1-C_6 .

En algunas modalidades, R^2 es arilo C_6-C_{10} sustituido con uno o más halo, $-CN$, $-OH$, amino, alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 o alcoxi C_1-C_6 .

En algunas modalidades, R^2 es arilo C_6-C_{10} .

En algunas modalidades, R^2 es arilo C_6 . En algunas modalidades, R^2 es arilo C_8 . En algunas modalidades, R^2 es arilo C_{10} .

En algunas modalidades, R^2 es heteroarilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido con uno o más halo, $-CN$, $-OH$, amino, alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 o alcoxi C_1-C_6 .

En algunas modalidades, R^2 es heteroarilo de 5 a 10 miembros sustituido con uno o más halo, $-CN$, $-OH$, amino, alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 o alcoxi C_1-C_6 .

En algunas modalidades, R^2 es heteroarilo de 5 a 10 miembros.

En algunas modalidades, R^2 es heteroarilo de 5 miembros. En algunas modalidades, R^2 es heteroarilo de 6 miembros. En algunas modalidades, R^2 es heteroarilo de 7 miembros. En algunas modalidades, R^2 es heteroarilo de 8 miembros. En algunas modalidades, R^2 es heteroarilo de 9 miembros. En algunas modalidades, R^2 es heteroarilo de 10 miembros.

En algunas modalidades, R^3 es H, alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_{12} , heterociclilo de 3 a 12 miembros, arilo C_6-C_{10} , o heteroarilo de 5 a 10 miembros, donde el alquilo, alquenilo, alquinilo, haloalquilo, alcoxi, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más halo, $-CN$, $-OH$, amino, alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 o alcoxi C_1-C_6 .

En algunas modalidades, R^3 es H.

En algunas modalidades, R^3 es alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_{12} , heterociclilo de 3 a 12 miembros, arilo C_6-C_{10} , o heteroarilo de 5 a 10 miembros, donde el alquilo, alquenilo, alquinilo, haloalquilo, alcoxi, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más halo, $-CN$, $-OH$, amino, alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 o alcoxi C_1-C_6 .

En algunas modalidades, R^3 es alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_{12} , heterociclilo de 3 a 12 miembros, arilo C_6-C_{10} , o heteroarilo de 5 a 10 miembros.

En algunas modalidades, R^3 es alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 o alcoxi C_1-C_6 , donde el alquilo, alquenilo, alquinilo, haloalquilo o alcoxi está opcionalmente sustituido con uno o más halo, $-CN$, $-OH$, amino, alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 o alcoxi C_1-C_6 .

En algunas modalidades, R^3 es alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 o alcoxi C_1-C_6 .

En algunas modalidades, R^3 es alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , o alquinilo C_2-C_6 .

En algunas modalidades, R^3 es alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido con uno o más halo, $-CN$, $-OH$, amino, alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 o alcoxi C_1-C_6 .

En algunas modalidades, R³ es alquilo C₁–C₆ sustituido con uno o más halo, –CN, –OH, amino, alquilo C₁–C₆, alqueno C₂–C₆, alquino C₂–C₆, haloalquilo C₁–C₆ o alcoxi C₁–C₆.

En algunas modalidades, R³ es alquilo C₁–C₆.

En algunas modalidades, R³ es metilo. En algunas modalidades, R³ es etilo. En algunas modalidades, R³ es propilo. En algunas modalidades, R³ es butilo. En algunas modalidades, R³ es pentilo. En algunas modalidades, R³ es hexilo. En algunas modalidades, R³ es isopropilo. En algunas modalidades, R³ es isobutilo. En algunas modalidades, R³ es isopentilo. En algunas modalidades, R³ es isohexilo. En algunas modalidades, R³ es secbutilo. En algunas modalidades, R³ es secpentilo. En algunas modalidades, R³ es sec-hexilo. En algunas modalidades, R³ es tercbutilo.

En algunas modalidades, R³ es alqueno C₂–C₆ opcionalmente sustituido con uno o más halo, –CN, –OH, amino, alquilo C₁–C₆, alqueno C₂–C₆, alquino C₂–C₆, haloalquilo C₁–C₆ o alcoxi C₁–C₆.

En algunas modalidades, R³ es alqueno C₂–C₆ sustituido con uno o más halo, –CN, –OH, amino, alquilo C₁–C₆, alqueno C₂–C₆, alquino C₂–C₆, haloalquilo C₁–C₆ o alcoxi C₁–C₆.

En algunas modalidades, R³ es alqueno C₂–C₆.

En algunas modalidades, R³ es alqueno C₂. En algunas modalidades, R³ es alqueno C₃. En algunas modalidades, R³ es alqueno C₄. En algunas modalidades, R³ es alqueno C₅. En algunas modalidades, R³ es alqueno C₆.

En algunas modalidades, R³ es alquino C₂–C₆ opcionalmente sustituido con uno o más halo, –CN, –OH, amino, alquilo C₁–C₆, alqueno C₂–C₆, alquino C₂–C₆, haloalquilo C₁–C₆ o alcoxi C₁–C₆.

En algunas modalidades, R³ es alquino C₂–C₆ sustituido con uno o más halo, –CN, –OH, amino, alquilo C₁–C₆, alqueno C₂–C₆, alquino C₂–C₆, haloalquilo C₁–C₆ o alcoxi C₁–C₆.

En algunas modalidades, R³ es alquino C₂–C₆.

En algunas modalidades, R³ es alquino C₂. En algunas modalidades, R³ es alquino C₃. En algunas modalidades, R³ es alquino C₄. En algunas modalidades, R³ es alquino C₅. En algunas modalidades, R³ es alquino C₆.

En algunas modalidades, R³ es haloalquilo C₁–C₆ o alcoxi C₁–C₆.

En algunas modalidades, R³ es haloalquilo C₁–C₆ opcionalmente sustituido con uno o más halo, –CN, –OH, amino, alquilo C₁–C₆, alqueno C₂–C₆, alquino C₂–C₆, haloalquilo C₁–C₆ o alcoxi C₁–C₆.

En algunas modalidades, R³ es haloalquilo C₁–C₆ sustituido con uno o más halo, –CN, –OH, amino, alquilo C₁–C₆, alqueno C₂–C₆, alquino C₂–C₆, haloalquilo C₁–C₆ o alcoxi C₁–C₆.

En algunas modalidades, R³ es haloalquilo C₁–C₆.

En algunas modalidades, R³ es halometilo. En algunas modalidades, R³ es haloetilo. En algunas modalidades, R³ es halopropilo. En algunas modalidades, R³ es halobutilo. En algunas modalidades, R³ es halopentilo. En algunas modalidades, R³ es halo-hexilo.

En algunas modalidades, R³ es alcoxi C₁–C₆ opcionalmente sustituido con uno o más halo, –CN, –OH, amino, alquilo C₁–C₆, alquenilo C₂–C₆, alquinilo C₂–C₆, haloalquilo C₁–C₆ o alcoxi C₁–C₆.

En algunas modalidades, R³ es alcoxi C₁–C₆ sustituido con uno o más halo, –CN, –OH, amino, alquilo C₁–C₆, alquenilo C₂–C₆, alquinilo C₂–C₆, haloalquilo C₁–C₆ o alcoxi C₁–C₆.

En algunas modalidades, R³ es -alcoxi C₁–C₆.

En algunas modalidades, R³ es metoxi. En algunas modalidades, R³ es etoxi. En algunas modalidades, R³ es propoxi. En algunas modalidades, R³ es butoxi. En algunas modalidades, R³ es pentoxi. En algunas modalidades, R³ es hexiloxi.

En algunas modalidades, R³ es cicloalquilo C₃–C₁₂, heterociclilo de 3 a 12 miembros, arilo C₆–C₁₀, o heteroarilo de 5 a 10 miembros, donde el cicloalquilo, heterociclilo, arilo, o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más halo, –CN, –OH, amino, alquilo C₁–C₆, alquenilo C₂–C₆, alquinilo C₂–C₆, haloalquilo C₁–C₆ o alcoxi C₁–C₆.

En algunas modalidades, R³ es cicloalquilo C₃–C₁₂, heterociclilo de 3 a 12 miembros, arilo C₆–C₁₀, o heteroarilo de 5 a 10 miembros.

En algunas modalidades, R³ es cicloalquilo C₃–C₁₂ opcionalmente sustituido con uno o más halo, –CN, –OH, amino, alquilo C₁–C₆, alquenilo C₂–C₆, alquinilo C₂–C₆, haloalquilo C₁–C₆ o alcoxi C₁–C₆.

En algunas modalidades, R³ es cicloalquilo C₃–C₁₂ sustituido con uno o más halo, –CN, –OH, amino, alquilo C₁–C₆, alquenilo C₂–C₆, alquinilo C₂–C₆, haloalquilo C₁–C₆ o alcoxi C₁–C₆.

En algunas modalidades, R³ es cicloalquilo C₃–C₁₂.

En algunas modalidades, R³ es cicloalquilo C₃–C₆.

En algunas modalidades, R³ es cicloalquilo C₃. En algunas modalidades, R³ es cicloalquilo C₄. En algunas modalidades, R³ es cicloalquilo C₅. En algunas modalidades, R³ es cicloalquilo C₆.

En algunas modalidades, R³ es cicloalquilo C₇. En algunas modalidades, R³ es cicloalquilo C₈. En algunas modalidades, R³ es cicloalquilo C₉. En algunas modalidades, R³ es cicloalquilo C₁₀. En algunas modalidades, R³ es cicloalquilo C₁₁. En algunas modalidades, R³ es cicloalquilo C₁₂.

En algunas modalidades, R³ es heterociclilo de 3 a 12 miembros opcionalmente sustituido con uno o más halo, –CN, –OH, amino, alquilo C₁–C₆, alquenilo C₂–C₆, alquinilo C₂–C₆, haloalquilo C₁–C₆ o alcoxi C₁–C₆.

En algunas modalidades, R³ es heterociclilo de 3 a 12 miembros sustituido con uno o más halo, –CN, –OH, amino, alquilo C₁–C₆, alquenilo C₂–C₆, alquinilo C₂–C₆, haloalquilo C₁–C₆ o alcoxi C₁–C₆.

En algunas modalidades, R³ es heterociclilo de 3 a 12 miembros.

En algunas modalidades, R³ es heterociclilo de 3 miembros. En algunas modalidades, R³ es heterociclilo de 4 miembros. En algunas modalidades, R³ es heterociclilo de 5 miembros. En algunas modalidades, R³ es heterociclilo de 6 miembros. En algunas modalidades, R³ es

heterociclilo de 7 miembros. En algunas modalidades, R^3 es heterociclilo de 8 miembros. En algunas modalidades, R^3 es heterociclilo de 9 miembros. En algunas modalidades, R^3 es heterociclilo de 10 miembros. En algunas modalidades, R^3 es heterociclilo de 11 miembros. En algunas modalidades, R^3 es heterociclilo de 12 miembros.

En algunas modalidades, R^3 es arilo C_6-C_{10} opcionalmente sustituido con uno o más halo, $-CN$, $-OH$, amino, alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 o alcoxi C_1-C_6 .

En algunas modalidades, R^3 es arilo C_6-C_{10} sustituido con uno o más halo, $-CN$, $-OH$, amino, alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 o alcoxi C_1-C_6 .

En algunas modalidades, R^3 es arilo C_6-C_{10} .

En algunas modalidades, R^3 es arilo C_6 . En algunas modalidades, R^3 es arilo C_8 . En algunas modalidades, R^3 es arilo C_{10} .

En algunas modalidades, R^3 es heteroarilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido con uno o más halo, $-CN$, $-OH$, amino, alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 o alcoxi C_1-C_6 .

En algunas modalidades, R^3 es heteroarilo de 5 a 10 miembros sustituido con uno o más halo, $-CN$, $-OH$, amino, alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 o alcoxi C_1-C_6 .

En algunas modalidades, R^3 es heteroarilo de 5 a 10 miembros.

En algunas modalidades, R^3 es heteroarilo de 5 miembros. En algunas modalidades, R^3 es heteroarilo de 6 miembros. En algunas modalidades, R^3 es heteroarilo de 7 miembros. En algunas modalidades, R^3 es heteroarilo de 8 miembros. En algunas modalidades, R^3 es heteroarilo de 9 miembros. En algunas modalidades, R^3 es heteroarilo de 10 miembros.

En algunas modalidades, R^2 y R^3 se ciclizan, junto con el átomo al que están unidos, para formar un cicloalquilo C_3-C_{12} o heterociclilo de 3 a 12 miembros, en donde el cicloalquilo o el heterociclilo está opcionalmente sustituido con uno o más halo, $-CN$, $-OH$, amino, alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 o alcoxi C_1-C_6 .

En algunas modalidades, R^2 y R^3 se ciclizan, junto con el átomo al que están unidos, para formar un cicloalquilo C_3-C_{12} opcionalmente sustituido con uno o más halo, $-CN$, $-OH$, amino, alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 o alcoxi C_1-C_6 .

En algunas modalidades, R^2 y R^3 se ciclizan, junto con el átomo al que están unidos, para formar un cicloalquilo C_3-C_{12} sustituido con uno o más halo, $-CN$, $-OH$, amino, alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 o alcoxi C_1-C_6 .

En algunas modalidades, R^2 y R^3 se ciclizan, junto con el átomo al que están unidos, para formar un cicloalquilo C_3-C_{12} .

En algunas modalidades, R^2 y R^3 se ciclizan, junto con el átomo al que están unidos, para formar un cicloalquilo C_3 . En algunas modalidades, R^2 y R^3 se ciclizan, junto con el átomo al que están unidos, para formar un cicloalquilo C_4 . En algunas modalidades, R^2 y R^3 se ciclizan, junto con el átomo al que están unidos, para formar un cicloalquilo C_5 . En algunas modalidades, R^2 y R^3 se ciclizan, junto con el átomo al que están unidos, para formar un

cicloalquilo C₆. En algunas modalidades, R² y R³ se ciclizan, junto con el átomo al que están unidos, para formar un cicloalquilo C₇. En algunas modalidades, R² y R³ se ciclizan, junto con el átomo al que están unidos, para formar un cicloalquilo C₈. En algunas modalidades, R² y R³ se ciclizan, junto con el átomo al que están unidos, para formar un cicloalquilo C₉. En algunas modalidades, R² y R³ se ciclizan, junto con el átomo al que están unidos, para formar un cicloalquilo C₁₀. En algunas modalidades, R² y R³ se ciclizan, junto con el átomo al que están unidos, para formar un cicloalquilo C₁₁. En algunas modalidades, R² y R³ se ciclizan, junto con el átomo al que están unidos, para formar un cicloalquilo C₁₂.

En algunas modalidades, R² y R³ se ciclizan, junto con el átomo al que están unidos, para formar un cicloalquilo C₃ opcionalmente sustituido con uno o más halo, -CN, -OH, amino, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, haloalquilo C₁-C₆ o alcoxi C₁-C₆.

En algunas modalidades, R² y R³ se ciclizan, junto con el átomo al que están unidos, para formar un cicloalquilo C₃ sustituido con uno o más halo, -CN, -OH, amino, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, haloalquilo C₁-C₆ o alcoxi C₁-C₆.

En algunas modalidades, R² y R³ se ciclizan, junto con el átomo al que están unidos, para formar un heterociclilo de 3 a 12 miembros opcionalmente sustituido con uno o más halo, -CN, -OH, amino, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, haloalquilo C₁-C₆ o alcoxi C₁-C₆.

En algunas modalidades, R² y R³ se ciclizan, junto con el átomo al que están unidos, para formar un heterociclilo de 3 a 12 miembros sustituido con uno o más halo, -CN, -OH, amino, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, haloalquilo C₁-C₆ o alcoxi C₁-C₆.

En algunas modalidades, R² y R³ se ciclizan, junto con el átomo al que están unidos, para formar un heterociclilo de 3 a 12 miembros.

En algunas modalidades, R² y R³ se ciclizan, junto con el átomo al que están unidos, para formar un heterociclilo de 3 miembros. En algunas modalidades, R² y R³ se ciclizan, junto con el átomo al que están unidos, para formar un heterociclilo de 4 miembros. En algunas modalidades, R² y R³ se ciclizan, junto con el átomo al que están unidos, para formar un heterociclilo de 5 miembros. En algunas modalidades, R² y R³ se ciclizan, junto con el átomo al que están unidos, para formar un heterociclilo de 6 miembros. En algunas modalidades, R² y R³ se ciclizan, junto con el átomo al que están unidos, para formar un heterociclilo de 7 miembros. En algunas modalidades, R² y R³ se ciclizan, junto con el átomo al que están unidos, para formar un heterociclilo de 8 miembros. En algunas modalidades, R² y R³ se ciclizan, junto con el átomo al que están unidos, para formar un heterociclilo de 9 miembros. En algunas modalidades, R² y R³ se ciclizan, junto con el átomo al que están unidos, para formar un heterociclilo de 10 miembros. En algunas modalidades, R² y R³ se ciclizan, junto con el átomo al que están unidos, para formar un heterociclilo de 11 miembros. En algunas modalidades, R² y R³ se ciclizan, junto con el átomo al que están unidos, para formar un heterociclilo de 12 miembros.

En algunas modalidades, cada caso de R² y R³ es independientemente H, alquilo C₁-C₃, haloalquilo C₁-C₃, o R² y R³ se ciclizan, junto con el átomo al que están unidos, para formar

un cicloalquilo C_3 . En algunas modalidades, cada caso de R^2 y R^3 es H. En algunas modalidades, R^2 y R^3 se ciclizan, junto con el átomo al que están unidos, para formar un cicloalquilo C_3 .

(b) Grupos L_1 , L_2 , R^4 , R^7 , Z, p y n

Como se define generalmente en la presente descripción, R^4 es alquilo C_1-C_6 , $-(L_1)_p-$ (cicloalquilo C_3-C_{12}), $-(L_1)_p-$ (heterociclilo de 3 a 12 miembros), $-(L_1)_p-$ (arilo C_6-C_{10}), o $-(L_1)_p-$ (heteroarilo de 5 a 10 miembros), en donde cada caso de L_1 es independientemente $-(C(R^{L1})_2)-$, en donde además cada caso de R^{L1} es independientemente H, halo o alquilo C_1-C_3 , o dos grupos R^{L1} , junto con el átomo al que están unidos, para formar un cicloalquilo C_3-4 ; en donde el alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más halo, $-CN$, $-OH$, amino, alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 o cicloalquilo C_3 ; y p es 0, 1, o 2. En alguna modalidad, p es 0. En algunas modalidades, p es 1. En algunas modalidades, p es 2.

Como se define más generalmente en la presente descripción, Z es $-(L_2)_n-$ (ácido carboxílico) o $-(L_2)_n-$ tetrazol, cada caso de L_2 es independientemente $-(C(R^{L2})_2)-$, en donde cada caso de R^{L2} es independientemente H, halo o alquilo C_1-C_3 , o dos grupos R^{L2} , junto con el átomo al que están unidos, para formar un cicloalquilo C_3 ; en donde el alquilo o cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más halo, $-CN$, $-OH$, amino, alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 o cicloalquilo C_3 ; y n es 0, 1, 2, o 3. En algunas modalidades, n es 0. En algunas modalidades, n es 1. En algunas modalidades, n es 2. En algunas modalidades, n es 3.

Como se define más generalmente en la presente descripción, R^7 es independientemente H o alquilo C_1-C_4 . En algunas modalidades, R^7 es H. En algunas modalidades, R^7 es alquilo C_1-C_4 . En algunas modalidades, R^7 es metilo. En algunas modalidades, R^7 es etilo. En algunas modalidades, R^7 es propilo. En algunas modalidades, R^7 es isopropilo. En algunas modalidades, R^7 n-butilo. En algunas modalidades, R^7 es sec-butilo. En algunas modalidades, R^7 es terc-butilo.

En algunas modalidades, cada R^7 es H o metilo.

Se entiende que R^4 es un resto divalente, con dos puntos de unión, un punto de unión al nitrógeno amida NR^7 y el otro punto de unión al resto Z. Los grupos enumerados en la presente descripción se leen de izquierda a derecha, estando el grupo de la izquierda unido al nitrógeno amida NR^7 y el grupo de la derecha unido a Z. Por ejemplo, para los grupos $-(L_1)_p-$ (cicloalquilo C_3-C_{12}), $-(L_1)_p-$ (heterociclilo de 3 a 12 miembros), y $-(L_1)_p-$ (heteroarilo de 5 a 10 miembros), el grupo $-(L_1)_p-$ de la izquierda se une al nitrógeno amida NR^7 . Se entiende además que una porción del grupo Z, que es $-(L_2)_n-$ en donde n es 0, 1, 2 o 3, comprende además parte del enlazador que une el nitrógeno amida NR^7 al grupo de ácido carboxílico terminal o al grupo tetrazol.

En algunas modalidades de $-(L_1)_p-$, en donde cada caso de L_1 es independientemente $-(C(R^{L1})_2)-$, al menos un caso de R^{L1} es -alquilo C_1-C_3 opcionalmente sustituido con uno o

más halo. En algunas modalidades, al menos un caso de R^{L1} es H. En algunas modalidades, cada caso de R^{L1} es H, es decir, en donde cada caso de L_1 es $-(CH_2)-$.

En algunas modalidades de $-(L_2)_n-$, en donde cada caso de L_2 es independientemente $-(C(R^{L2})_2)-$, al menos un caso de R^{L2} es alquilo C_1-C_3 opcionalmente sustituido con uno o más halo. En algunas modalidades, al menos un caso de R^{L2} es H. En algunas modalidades, cada caso de R^{L2} es H, es decir, en donde cada caso de L_2 es $-(CH_2)-$.

En algunas modalidades, cada caso de L_1 es $-(CH_2)-$ y cada caso de L_2 es $-(CH_2)-$. En algunas modalidades, p es 1, L_1 es $-(CH(CH_3))-$ y cada caso de L_2 es $-(CH_2)-$.

En algunas modalidades, R^4 es un alquilo C_1-C_6- , $-(CH_2)_p-(cicloalquilo\ C_3-C_{12})-$, $-(heterociclilo\ de\ 3\ a\ 12\ miembros)-$, arilo C_6-C_{10} , o $-(CH_2)_p-(heteroarilo\ de\ 5\ a\ 10\ miembros)-$, en donde el alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más halo, $-CN$, $-OH$, amino, alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 o alcoxi C_1-C_6 . En alguna modalidad, p es 0. En algunas modalidades, p es 1. En algunas modalidades, p es 2.

En algunas modalidades, R^4 es un alquilo C_1-C_6- opcionalmente sustituido con uno o más halo, $-CN$, $-OH$, amino, alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 o alcoxi C_1-C_6 .

En algunas modalidades, R^4 es un alquilo C_1-C_6- sustituido con uno o más halo, $-CN$, $-OH$, amino, alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 o alcoxi C_1-C_6 .

En algunas modalidades, R^4 es $-(CH_2)_p-(cicloalquilo\ C_3-C_{12})-$, $-(heterociclilo\ de\ 3\ a\ 12\ miembros)-$, arilo $C_6-C_{10}-$, o $-(CH_2)_p-(heteroarilo\ de\ 5\ a\ 10\ miembros)-$, en donde el cicloalquilo, heterociclilo, arilo, o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más halo, $-CN$, $-OH$, amino, alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 o alcoxi C_1-C_6 . En alguna modalidad, p es 0. En algunas modalidades, p es 1. En algunas modalidades, p es 2.

En algunas modalidades, R^4 es $-(CH_2)_p-(cicloalquilo\ C_3-C_{12})-$. En alguna modalidad, p es 0. En algunas modalidades, p es 1. En algunas modalidades, p es 2.

En algunas modalidades, R^4 es $-(CH_2)_p-(cicloalquilo\ C_3-C_{12})-$, en donde el cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más halo, $-CN$, $-OH$, amino, alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 o alcoxi C_1-C_6 . En alguna modalidad, p es 0. En algunas modalidades, p es 1. En algunas modalidades, p es 2.

En algunas modalidades, R^4 es $-(CH_2)_p-(heterociclilo\ de\ 3\ a\ 12\ miembros)$. En alguna modalidad, p es 0. En algunas modalidades, p es 1. En algunas modalidades, p es 2.

En algunas modalidades, R^4 es $-(CH_2)_p-(heterociclilo\ de\ 3\ a\ 12\ miembros)-$, en donde el heterociclilo está opcionalmente sustituido con uno o más halo, $-CN$, $-OH$, amino, alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 o alcoxi C_1-C_6 . En alguna modalidad, p es 0. En algunas modalidades, p es 1. En algunas modalidades, p es 2.

En algunas modalidades, R^4 es $-(heterociclilo\ de\ 3\ a\ 12\ miembros)-$.

En algunas modalidades, R^4 es $-(\text{heterociclilo de 3 a 12 miembros})-$, en donde el heterociclilo está opcionalmente sustituido con uno o más halo, $-\text{CN}$, $-\text{OH}$, amino, alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 o alcoxi C_1-C_6 .

En algunas modalidades, R^4 es arilo C_6-C_{10} .

En algunas modalidades, R^4 es arilo $-\text{C}_6-\text{C}_{10}-$, en donde el arilo está opcionalmente sustituido con uno o más halo, $-\text{CN}$, $-\text{OH}$, amino, alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 o alcoxi C_1-C_6 .

En algunas modalidades, R^4 es $-\text{arilo C}_6-$.

En algunas modalidades, R^4 es arilo $-\text{C}_6$, en donde el arilo está opcionalmente sustituido con uno o más halo, $-\text{CN}$, $-\text{OH}$, amino, alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 o alcoxi C_1-C_6 .

En algunas modalidades, R^4 es $-(\text{CH}_2)_p-(\text{heteroarilo de 5 a 10 miembros})-$. En alguna modalidad, p es 0. En algunas modalidades, p es 1. En algunas modalidades, p es 2.

En algunas modalidades, R^4 es $-(\text{CH}_2)_p-(\text{heteroarilo de 5 a 10 miembro})-$, en donde el heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más halo, $-\text{CN}$, $-\text{OH}$, amino, alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 o alcoxi C_1-C_6 . En alguna modalidad, p es 0. En algunas modalidades, p es 1. En algunas modalidades, p es 2.

En algunas modalidades, R^4 es $-(\text{CH}_2)_p-(\text{heteroarilo de 6 miembros})-$. En alguna modalidad, p es 0. En algunas modalidades, p es 1. En algunas modalidades, p es 2.

En algunas modalidades, R^4 es $-(\text{CH}_2)_p-(\text{heteroarilo de 6 miembros})-$, en donde el heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más halo, $-\text{CN}$, $-\text{OH}$, amino, alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 o alcoxi C_1-C_6 . En alguna modalidad, p es 0. En algunas modalidades, p es 1. En algunas modalidades, p es 2.

En algunas modalidades, R^4 es $-(n\text{-propilo})-$, $-(\text{CH}_2)_p-(\text{cicloalquilo C}_3-\text{C}_{12})-$, $-(\text{heterociclilo de 3 a 12 miembros})-$, arilo $-\text{C}_6-\text{C}_{10}$, o $-(\text{CH}_2)_p-(\text{heteroarilo de 5 a 10 miembros})-$, en donde el n -propilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más halo, $-\text{CN}$, $-\text{OH}$, amino, alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 o alcoxi C_1-C_6 . En alguna modalidad, p es 0. En algunas modalidades, p es 1. En algunas modalidades, p es 2.

En algunas modalidades, R^4 es $-(n\text{-propilo})-$ opcionalmente sustituido con uno o más halo, $-\text{CN}$, $-\text{OH}$, amino, alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 o alcoxi C_1-C_6 .

En algunas modalidades, R^4 es $-(n\text{-propilo})-$ sustituido con uno o más halo, $-\text{CN}$, $-\text{OH}$, amino, alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 o alcoxi C_1-C_6 .

En algunas modalidades, R^4 es $-(n\text{-propilo})-$.

En algunas modalidades, Z es un $-(\text{CH}_2)_n-(\text{ácido carboxílico})$ o un tetrazol. En algunas modalidades, n es 0. En algunas modalidades, n es 1. En algunas modalidades, n es 2. En algunas modalidades, n es 3.

En algunas modalidades, Z es un $-(CH_2)_n-$ (ácido carboxílico). En algunas modalidades, n es 0. En algunas modalidades, n es 1. En algunas modalidades, n es 2. En algunas modalidades, n es 3.

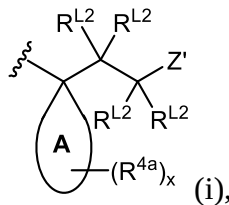
En algunas modalidades, n es 0 y Z es un ácido carboxílico.

En algunas modalidades, Z es $-(CH_2)_n-$ tetrazol. En algunas modalidades, n es 0. En algunas modalidades, n es 1. En algunas modalidades, n es 2. En algunas modalidades, n es 3.

En algunas modalidades, n es 0 y Z es un tetrazol.

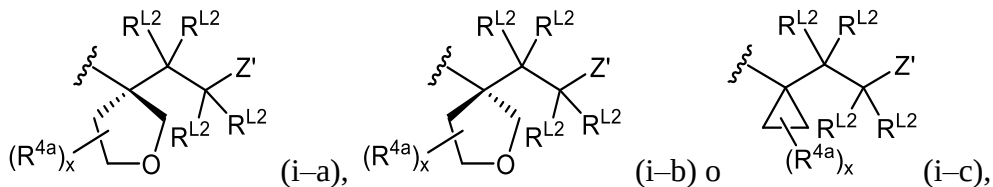
Como se observa en la presente descripción, la combinación de R^4 es un resto divalente y el $-(L_2)_n-$ del grupo Z forma un grupo enlazador que une el nitrógeno amida NR^7 al grupo de ácido carboxílico o tetrazol terminal. En algunas modalidades, el número mínimo de átomos enlazados covalentemente de forma consecutiva entre el nitrógeno amida NR^7 y el grupo ácido carboxílico o tetrazol terminal es de 3 átomos enlazados covalentemente de forma consecutiva.

En algunas modalidades, R^4 es $-(L_1)_p-$ (cicloalquilo C_3-C_{12})– o $-(L_1)_p-$ (heterociclilo de 3 a 12 miembros)–, en donde el cicloalquilo o heterociclilo está opcionalmente sustituido con uno o más halo, $-CN$, $-OH$, amino, alquilo C_1-C_6 , alqueno C_2-C_6 , alquino C_2-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 o cicloalquilo C_3 ; p es 0; n es 2; y Z es $-(L_2)_n-$ (ácido carboxílico) o $-(L_2)_n-$ tetrazol; de manera que el menor número de átomos consecutivamente unidos covalentemente entre el nitrógeno amida NR^7 y el grupo ácido carboxílico o tetrazol terminal sea de 3 átomos consecutivamente unidos covalentemente. Por ejemplo, en algunas modalidades, $-R^4-Z$ es un grupo de fórmula (i):



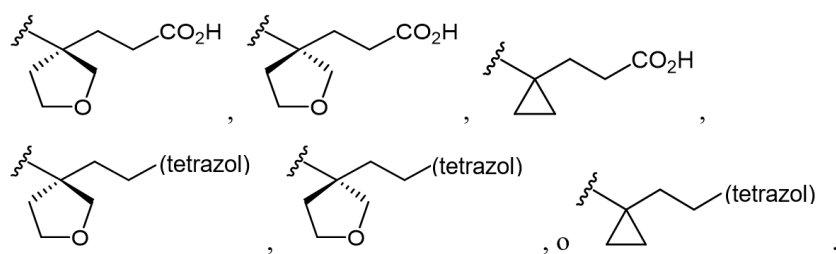
en donde Z' es tetrazol o ácido carboxílico; el anillo A es cicloalquilo C_3-C_5 o heterociclilo de 4 a 5 miembros; cada R^{4a} es independientemente halo, alquilo C_1-C_3 , haloalquilo C_1-C_3 o cicloalquilo C_3 ; y x es 0, 1, 2 o 3. En algunas modalidades, al menos un caso de R^{L2} es -alquilo C_1-C_3 opcionalmente sustituido con uno o más halo. En algunas modalidades, cada caso de R^{L2} es H.

En algunas modalidades, el grupo de fórmula (i) es:

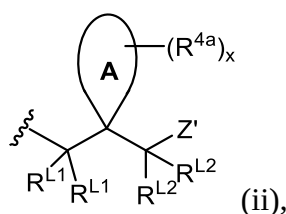


en donde Z' es tetrazol o ácido carboxílico.

En algunas modalidades, el grupo de fórmula (i) es:

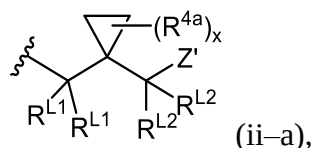


En algunas modalidades, R^4 es $-(L_1)_p$ -(cicloalquilo C_3 - C_{12})- o $-(L_1)_p$ -(heterociclilo de 3 a 12 miembros)-, en donde el cicloalquilo o heterociclilo está opcionalmente sustituido con uno o más halo, $-CN$, $-OH$, amino, alquilo C_1 - C_6 , alquenilo C_2 - C_6 , alquinilo C_2 - C_6 , haloalquilo C_1 - C_6 , alcoxi C_1 - C_6 o cicloalquilo C_3 ; p es 1; n es 1; y Z es $-(L_2)_n$ -(ácido carboxílico) o $-(L_2)_n$ -tetrazol; de manera que el menor número de átomos consecutivamente unidos covalentemente entre el nitrógeno amida NR^7 y el grupo ácido carboxílico o tetrazol terminal sea de 3 átomos consecutivamente unidos covalentemente. Por ejemplo, en algunas modalidades, $-R^4-Z$ es un grupo de fórmula (ii):



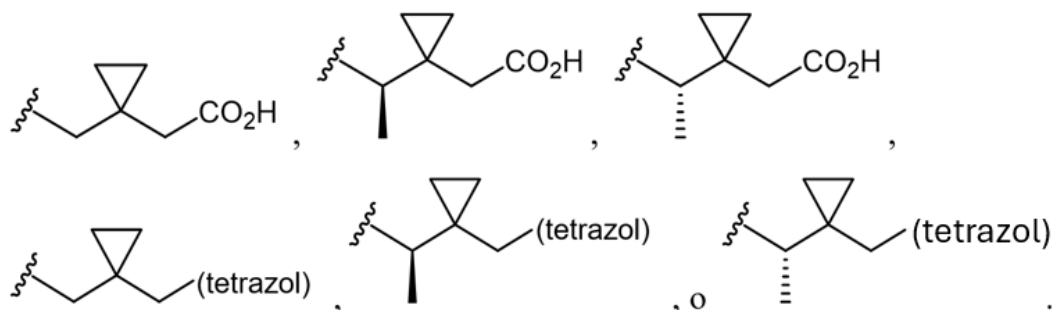
en donde Z' es tetrazol o ácido carboxílico; el anillo A es cicloalquilo C_3 - C_5 o heterociclilo de 4 a 5 miembros; cada R^{4a} es independientemente halo, alquilo C_1 - C_3 , haloalquilo C_1 - C_3 o cicloalquilo C_3 ; y x es 0, 1, 2 o 3. En algunas modalidades, al menos un caso de R^{L1} es -alquilo C_1 - C_3 opcionalmente sustituido con uno o más halo. En algunas modalidades, al menos un caso de R^{L2} es -alquilo C_1 - C_3 opcionalmente sustituido con uno o más halo. En algunas modalidades, cada caso de R^{L1} es H. En algunas modalidades, cada caso de R^{L2} es H. En algunas modalidades, cada caso de R^{L1} y R^{L2} es H.

En algunas modalidades, el grupo de fórmula (ii) es:



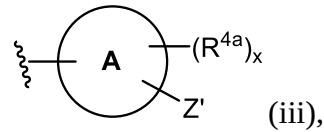
en donde Z' es tetrazol o ácido carboxílico.

En algunas modalidades, el grupo de fórmula (ii-a) es:



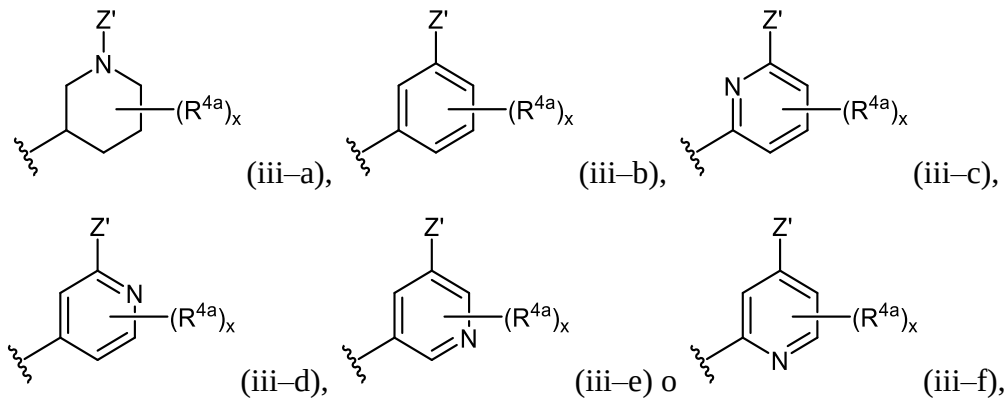
En algunas modalidades, R^4 es $-(L_1)_p$ -(cicloalquilo C_3 - C_{12})-, $-(L_1)_p$ -(heterociclilo de 3 a 12-miembros)-, $-(L_2)_p$ -(arilo C_6 - C_{10})-, o $-(L_2)_p$ -(heteroarilo de 5 a 10-miembros)-, en donde el cicloalquilo, heterociclilo, arilo, o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno

o más halo, $-\text{CN}$, $-\text{OH}$, amino, alquilo $\text{C}_1\text{--C}_6$, alqueno $\text{C}_2\text{--C}_6$, alquino $\text{C}_2\text{--C}_6$, haloalquilo $\text{C}_1\text{--C}_6$, alcoxi $\text{C}_1\text{--C}_6$ o cicloalquilo C_3 ; p es 0; n es 0; y Z es $-(\text{L}_2)_n\text{--}(\text{ácido carboxílico})$ o $-(\text{L}_2)_n\text{--tetrazol}$; de manera que el menor número de átomos consecutivamente unidos covalentemente entre el nitrógeno amida NR^7 y el grupo ácido carboxílico o tetrazol terminal sea de 3 átomos consecutivamente unidos covalentemente. Por ejemplo, en algunas modalidades, $-\text{R}^4\text{--Z}$ es un grupo de fórmula (iii):



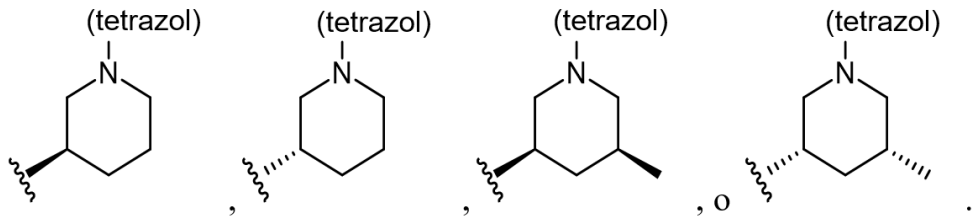
en donde Z' es tetrazol o ácido carboxílico; el anillo A es cicloalquilo $\text{C}_3\text{--C}_5$ o heterociclilo de 4 a 5 miembros; cada R^{4a} es independientemente halo, alquilo $\text{C}_1\text{--C}_3$, haloalquilo $\text{C}_1\text{--C}_3$ o cicloalquilo C_3 ; y x es 0, 1, 2 o 3.

En algunas modalidades, el grupo de fórmula (iii) es:

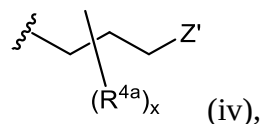


en donde Z' es tetrazol o ácido carboxílico.

En algunas modalidades, el grupo de fórmula (iii-a) es:

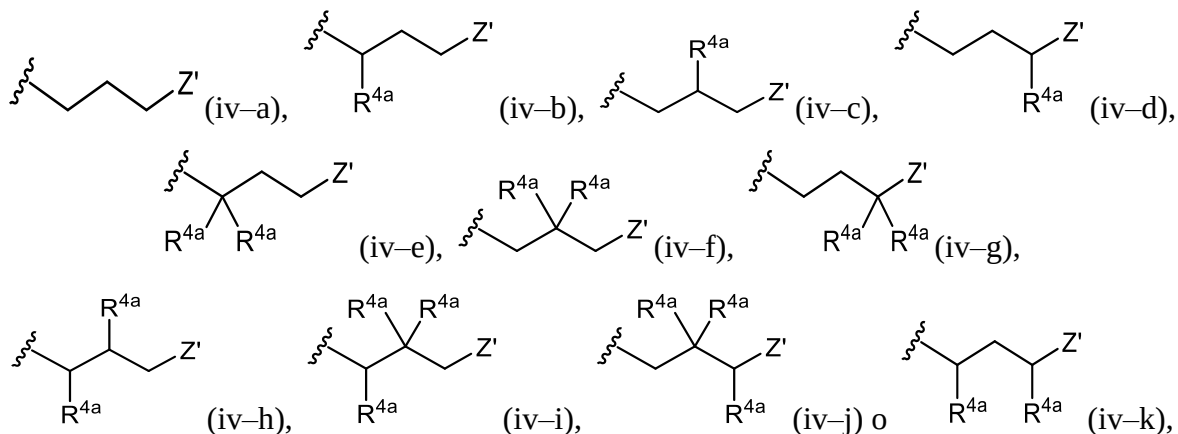


En algunas modalidades, R^4 es $-(n\text{-propilo})\text{--}$ opcionalmente sustituido con uno o más halo, $-\text{CN}$, $-\text{OH}$, amino, alquilo $\text{C}_1\text{--C}_6$, alqueno $\text{C}_2\text{--C}_6$, alquino $\text{C}_2\text{--C}_6$, haloalquilo $\text{C}_1\text{--C}_6$, alcoxi $\text{C}_1\text{--C}_6$ o cicloalquilo C_3 ; n es 0; y Z es un $-(\text{L}_2)_n\text{--}(\text{ácido carboxílico})$ o $-(\text{L}_2)_n\text{--tetrazol}$; de manera que el menor número de átomos consecutivamente unidos covalentemente entre el nitrógeno amida NR^7 y el grupo ácido carboxílico o tetrazol terminal sea de 3 átomos consecutivamente unidos covalentemente. En algunas modalidades, R^4 es $-(n\text{-propilo})\text{--}$ independientemente sustituido con 0, 1, 2, o 3 halo, alquilo $\text{C}_1\text{--C}_3$, haloalquilo $\text{C}_1\text{--C}_3$ o cicloalquilo C_3 ; n es 0; y Z es un $-(\text{L}_2)_n\text{--}(\text{ácido carboxílico})$ o $-(\text{L}_2)_n\text{--tetrazol}$. En algunas modalidades, $\text{R}^4\text{--}(n\text{-propilo})\text{--}$ independientemente sustituido con 0, 1, 2, o 3 fluoro, $-\text{CH}_3$, $-\text{CF}_3$ o cicloalquilo C_3 ; n es 0; y Z es $-(\text{L}_2)_n\text{--}(\text{ácido carboxílico})$ o $-(\text{L}_2)_n\text{--tetrazol}$. En algunas modalidades, $-\text{R}^4\text{--Z}$ es un grupo de fórmula (iv):



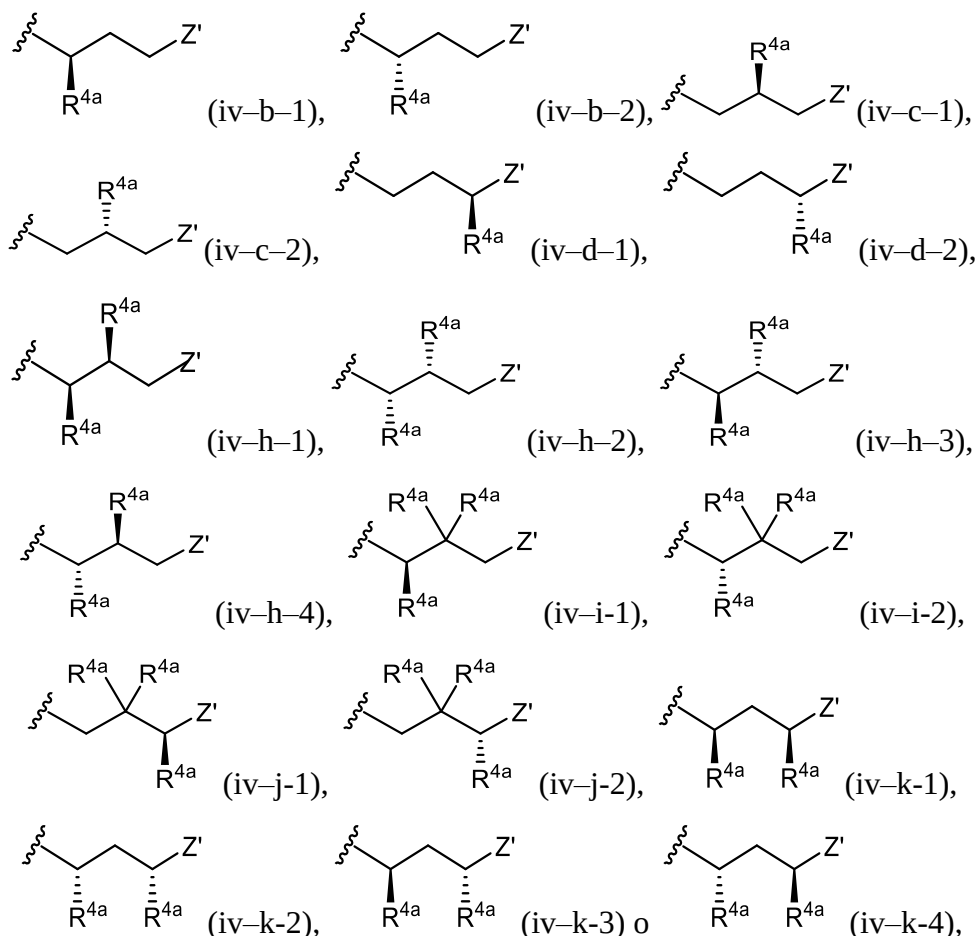
en donde Z' es tetrazol o ácido carboxílico; cada R^{4a} es independientemente halo, alquilo C₁–C₃, haloalquilo C₁–C₃ o cicloalquilo C₃; y x es 0, 1, 2 o 3. En algunas modalidades, cada R^{4a} es independientemente –CH₃, –CF₃, cicloalquilo C₃, o fluoro. En algunas modalidades, cada R^{4a} se une independientemente a cualquiera de los átomos de carbono de la fórmula (iv).

En algunas modalidades, el grupo de fórmula (iv) es de fórmula:



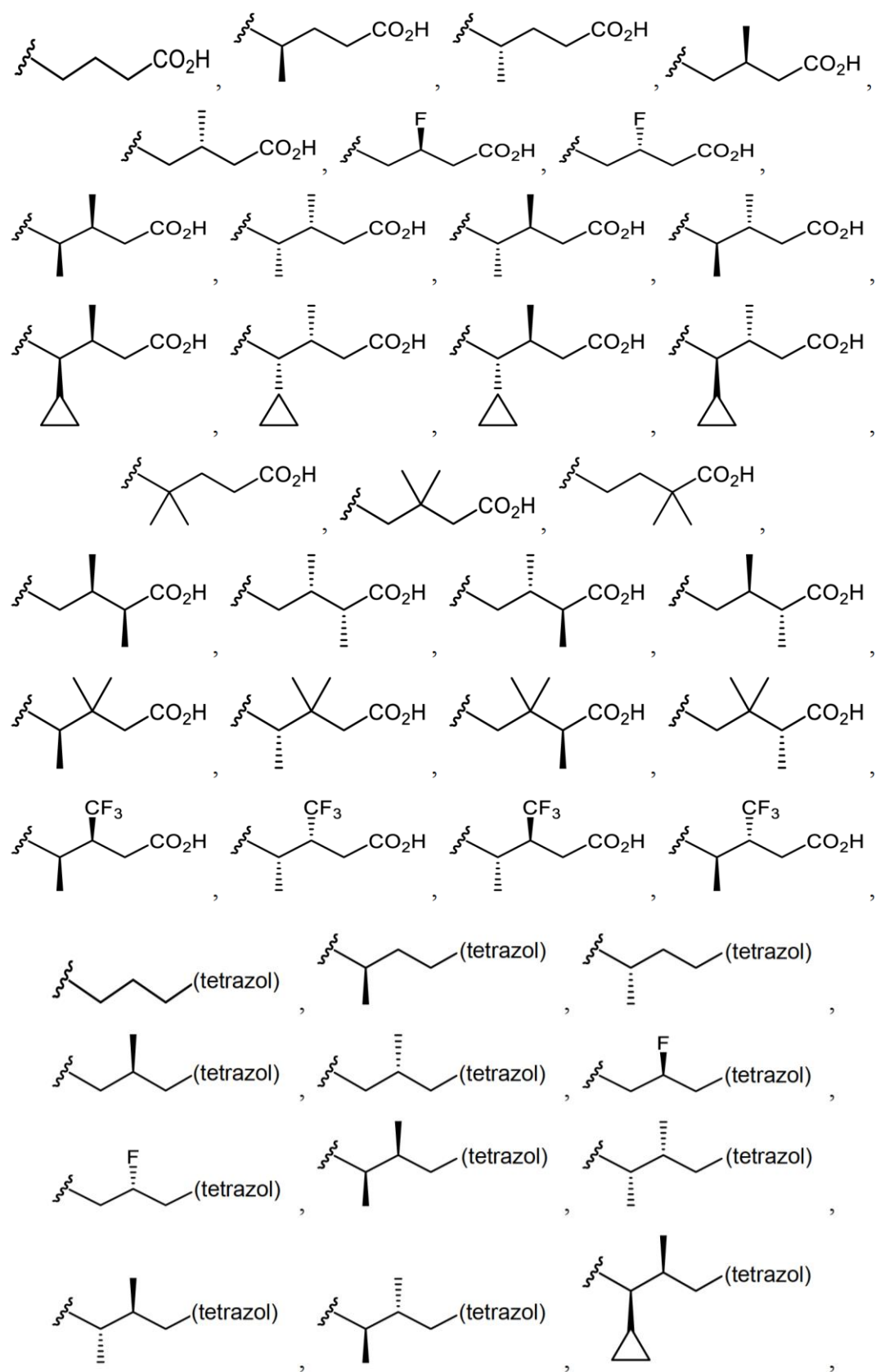
en donde Z' es tetrazol o ácido carboxílico; y cada R^{4a} es independientemente halo, alquilo C₁–C₃, haloalquilo C₁–C₃ o cicloalquilo C₃. En algunas modalidades, cada R^{4a} es independientemente –CH₃, –CF₃, cicloalquilo C₃, o fluoro.

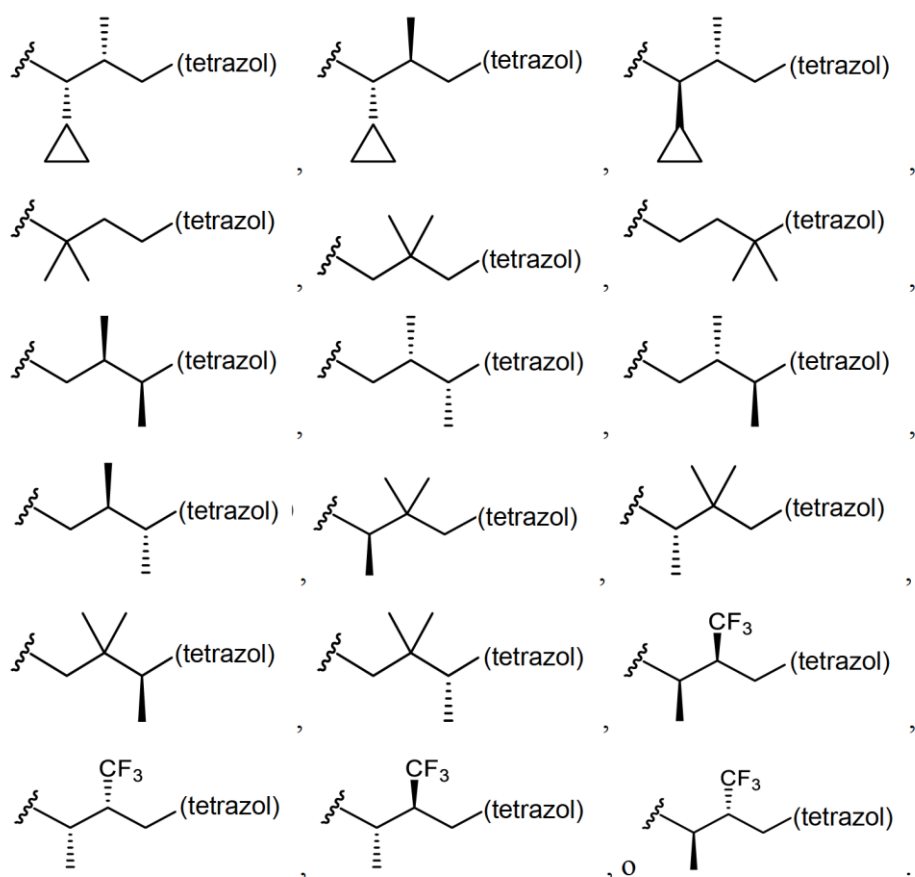
En algunas modalidades, el grupo de fórmula (iv) es de fórmula:



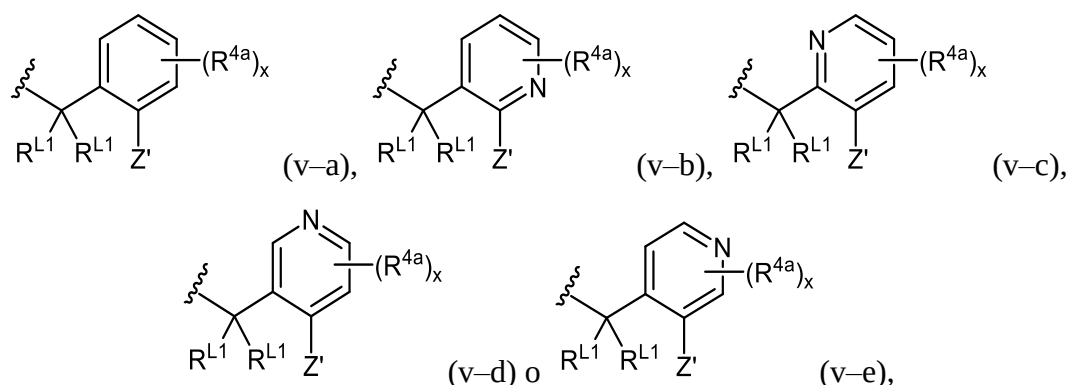
en donde Z' es tetrazol o ácido carboxílico; y cada R^{4a} es independientemente halo, alquilo C₁–C₃, haloalquilo C₁–C₃ o cicloalquilo C₃. En algunas modalidades, cada R^{4a} es independientemente –CH₃, –CF₃, cicloalquilo C₃, o fluoro.

En algunas modalidades, el grupo de fórmula (iv) es de fórmula:



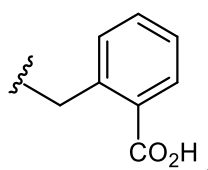


En algunas modalidades, p es 1; n es 0; Z es $-(L_2)_n$ -(ácido carboxílico) o $-(L_2)_n$ -tetrazol; y R^4 es $-(L_1)_p$ -(arilo C_6 - C_{10})- o $-(L_1)_p$ -(heteroarilo de 5 a 10 miembros), en donde el arilo o el heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más halo, $-CN$, $-OH$, amino, alquilo C_1 - C_6 , alquenilo C_2 - C_6 , alquinilo C_2 - C_6 , haloalquilo C_1 - C_6 , alcoxi C_1 - C_6 o cicloalquilo C_3 ; de manera que el menor número de átomos consecutivamente unidos covalentemente entre el nitrógeno amida NR^7 y el grupo ácido carboxílico o tetrazol terminal sea de 3 átomos consecutivamente unidos covalentemente. En algunas modalidades, se proporciona un grupo $-R^4-Z$ de fórmula (v):

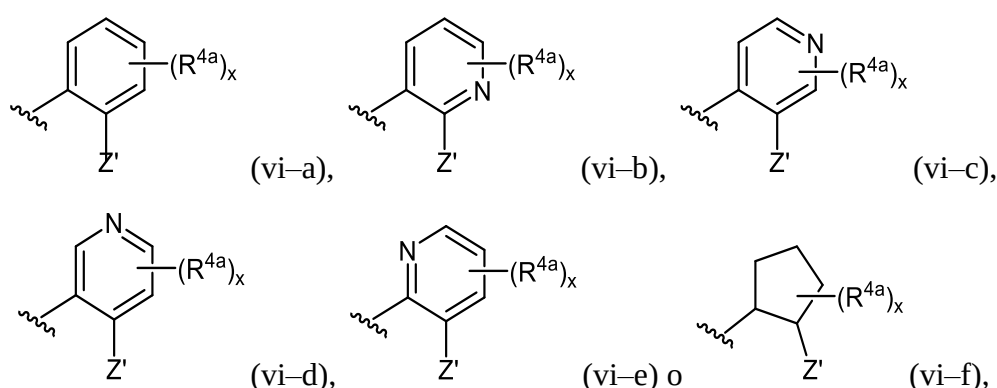


en donde Z' es tetrazol o ácido carboxílico; cada R^{4a} es independientemente halo, alquilo C_1 - C_3 , haloalquilo C_1 - C_3 ; y x es 0, 1, 2 o 3. En algunas modalidades, al menos un caso de R^{L2} es alquilo C_1 - C_3 opcionalmente sustituido con uno o más halo. En algunas modalidades, cada caso de R^{L2} es H.

En algunas modalidades, el grupo R^4-Z de fórmula (v-a) es:

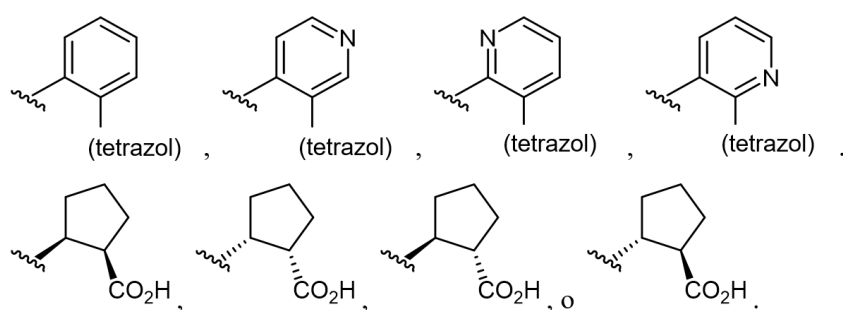


En algunas modalidades, el número mínimo de átomos enlazados covalentemente de forma consecutiva entre el nitrógeno amida NR^7 y el grupo ácido carboxílico o tetrazol terminal es de 2 átomos enlazados covalentemente de forma consecutiva. Por ejemplo, en algunas modalidades, p es 0; n es 0; Z es $-(\text{L}_2)_n$ -(ácido carboxílico) o $-(\text{L}_2)_n$ -tetrazol; y R^4 es $-(\text{L}_1)_p$ -(cicloalquilo C_3 - C_{12})-, $-(\text{L}_1)_p$ -(heterociclilo de 3 a 12 miembros)-, $-(\text{L}_1)_p$ -(arilo C_6 - C_{10})-, o $-(\text{L}_1)_p$ -(heteroarilo de 5 a 10 miembros), en donde cicloalquilo, heterociclilo, arilo, o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más halo, $-\text{CN}$, $-\text{OH}$, amino, alquilo C_1 - C_6 , alqueno C_2 - C_6 , alquino C_2 - C_6 , haloalquilo C_1 - C_6 , alcoxi C_1 - C_6 o cicloalquilo C_3 ; de manera que el menor número de átomos consecutivamente unidos covalentemente entre el nitrógeno amida NR^7 y el grupo ácido carboxílico o tetrazol terminal sea de 2 átomos consecutivamente unidos covalentemente. En algunas modalidades, se proporciona un grupo $-\text{R}^4$ - Z de fórmula (vi):



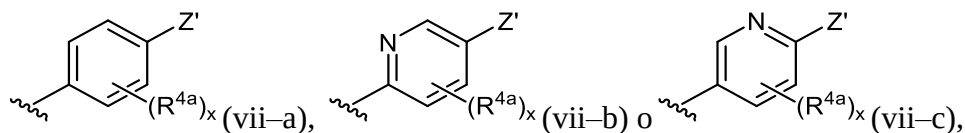
en donde Z' es tetrazol o ácido carboxílico; cada R^{4a} es independientemente halo, alquilo C_1 - C_3 , haloalquilo C_1 - C_3 ; y x es 0, 1, 2 o 3.

En algunas modalidades, el grupo R^4 - Z de fórmula (vi) es:



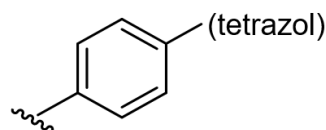
En algunas modalidades, el número mínimo de átomos unidos covalentemente de forma consecutiva entre el nitrógeno amida NR^7 el grupo de ácido carboxílico o tetrazol terminal es de 4 átomos unidos covalentemente de forma consecutiva. (por ejemplo, átomos de carbono). Por ejemplo, en algunas modalidades, p es 0; n es 0; Z es $-(\text{L}_2)_n$ -(ácido carboxílico) o $-(\text{L}_2)_n$ -tetrazol; y R^4 es $-(\text{L}_1)_p$ -(arilo C_6 - C_{10})-, o $-(\text{L}_1)_p$ -(heteroarilo de 5 a 10 miembros)- en donde el arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más halo, $-\text{CN}$, $-\text{OH}$, amino, alquilo C_1 - C_6 , alqueno C_2 - C_6 , alquino C_2 - C_6 , haloalquilo C_1 - C_6 , alcoxi C_1 - C_6 o cicloalquilo C_3 ; de manera que el menor número de átomos consecutivamente unidos

covalentemente entre el nitrógeno amida NR^7 y el grupo ácido carboxílico o tetrazol terminal sea de 4 átomos consecutivamente unidos covalentemente. En algunas modalidades, se proporciona un grupo $-\text{R}^4-\text{Z}$ de fórmula (vii):



en donde Z' es tetrazol o ácido carboxílico; y cada R^{4a} es independientemente halo, alquilo C_1-C_3 , haloalquilo C_1-C_3 , y x es 0, 1, 2 o 3.

En algunas modalidades, el grupo de fórmula R^4-Z (vii) es:



(c) Grupos R^1 , R^5 , R^6 , $\text{R}^{6'}$, $\text{R}^{6''}$

Como se define generalmente en la presente descripción, cada R^5 es independientemente fluoro o alquilo C_1-C_6 , en donde el alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más halo, $-\text{CN}$, $-\text{OH}$, amino, alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 o alcoxi C_1-C_6 , o ambos cR^5 se ciclizan junto con el átomo al que están unidos, para formar un cicloalquilo C_3-C_{12} opcionalmente sustituido con uno o más halo, $-\text{CN}$, $-\text{OH}$, amino, alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , o alquilo C_1-C_6 .

En algunas modalidades, cada caso de R^5 es el mismo grupo. En algunas modalidades, cada caso de R^5 es halo. Por ejemplo, en algunas modalidades, cada caso de R^5 es fluoro. En algunas modalidades, cada caso de R^5 es el mismo grupo alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, por ejemplo, $-\text{CH}_3$. En algunas modalidades, cada caso de R^5 es diferente.

En algunas modalidades, cada caso de R^5 es independientemente alquilo C_1-C_6 , en donde el alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más halo, $-\text{CN}$, $-\text{OH}$, amino, alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 o alcoxi C_1-C_6 .

En algunas modalidades, cada caso de R^5 es independientemente alquilo C_1-C_6 , en donde el alquilo se sustituye con uno o más halo, $-\text{CN}$, $-\text{OH}$, amino, alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 o alcoxi C_1-C_6 .

En algunas modalidades, cada caso de R^5 es independientemente alquilo C_1-C_6 .

En algunas modalidades, al menos un caso de R^5 es metilo. En algunas modalidades, al menos un caso de R^5 es etilo. En algunas modalidades, al menos un caso de R^5 es propilo. En algunas modalidades, al menos un caso de R^5 es butilo. En algunas modalidades, al menos un caso de R^5 es pentilo. En algunas modalidades, al menos un caso de R^5 es hexilo. En algunas modalidades, al menos un caso de R^5 es isopropilo. En algunas modalidades, al menos un caso de R^5 es isobutilo. En algunas modalidades, al menos un caso de R^5 es isopentilo. En algunas modalidades, al menos un caso de R^5 es isohexilo. En algunas modalidades, al menos un caso de R^5 es secbutilo. En algunas modalidades, al menos un caso de R^5 es secpentilo. En algunas modalidades, al menos un caso de R^5 es sec-hexilo. En algunas modalidades, al menos un caso de R^5 es tercbutilo.

En algunas modalidades, ambos R^5 se ciclizan, junto con el átomo al que están unidos, para formar un cicloalquilo C_3 – C_{12} opcionalmente sustituido con uno o más halo, $-\text{CN}$, $-\text{OH}$, amino, alquilo C_1 – C_6 , alqueno C_2 – C_6 , alquino C_2 – C_6 , haloalquilo C_1 – C_6 o alcoxi C_1 – C_6 .

En algunas modalidades, ambos R^5 se ciclizan, junto con el átomo al que están unidos, para formar un cicloalquilo C_3 – C_{12} sustituido con uno o más halo, $-\text{CN}$, $-\text{OH}$, amino, alquilo C_1 – C_6 , alqueno C_2 – C_6 , alquino C_2 – C_6 , haloalquilo C_1 – C_6 o alcoxi C_1 – C_6 .

En algunas modalidades, ambos R^5 se ciclizan, junto con el átomo al que están unidos, para formar un cicloalquilo C_3 – C_{12} .

En algunas modalidades, ambos R^5 se ciclizan, junto con el átomo al que están unidos para formar un cicloalquilo C_3 . En algunas modalidades, ambos R^5 se ciclizan, junto con el átomo al que están unidos para formar un cicloalquilo C_4 . En algunas modalidades, ambos R^5 se ciclizan, junto con el átomo al que están unidos para formar un cicloalquilo C_5 . En algunas modalidades, ambos R^5 se ciclizan, junto con el átomo al que están unidos para formar un cicloalquilo C_6 . En algunas modalidades, ambos R^5 se ciclizan, junto con el átomo al que están unidos para formar un cicloalquilo C_7 . En algunas modalidades, ambos R^5 se ciclizan, junto con el átomo al que están unidos para formar un cicloalquilo C_8 . En algunas modalidades, ambos R^5 se ciclizan, junto con el átomo al que están unidos para formar un cicloalquilo C_9 . En algunas modalidades, ambos R^5 se ciclizan, junto con el átomo al que están unidos para formar un cicloalquilo C_{10} . En algunas modalidades, ambos R^5 se ciclizan, junto con el átomo al que están unidos para formar un cicloalquilo C_{11} . En algunas modalidades, ambos R^5 se ciclizan, junto con el átomo al que están unidos para formar un cicloalquilo C_{12} .

En algunas modalidades, cada caso de R^5 se selecciona del grupo que consiste en fluoro y alquilo C_1 – C_6 , o ambos R^5 se ciclizan junto con el átomo al que están unidos, para formar un cicloalquilo C_3 .

En algunas modalidades, cada caso de R^5 se selecciona del grupo que consiste en fluoro y alquilo C_1 – C_6 , o ambos R^5 se ciclizan, junto con el átomo al que están unidos, para formar un cicloalquilo C_3 o C_5 .

En algunas modalidades, cada caso de R^5 es el mismo seleccionado del grupo que consiste en fluoro y alquilo C_1 – C_6 , o ambos R^5 se ciclizan, junto con el átomo al que están unidos, para formar un cicloalquilo C_3 o C_5 . En algunas modalidades, cada caso de R^5 es el mismo seleccionado del grupo que consiste en fluoro y $-\text{CH}_3$, o ambos R^5 se ciclizan, junto con el átomo al que están unidos, para formar un cicloalquilo C_3 o C_5 . En algunas modalidades, cada caso de R^5 es fluoro. En algunas modalidades, cada caso de R^5 es $-\text{CH}_3$. En algunas modalidades, ambos R^5 se ciclizan, junto con el átomo al que están unidos, para formar un cicloalquilo C_3 o C_5 .

En algunas modalidades, cada caso de R^5 es el mismo seleccionado del grupo que consiste en fluoro y alquilo C_1 – C_6 , o ambos R^5 se ciclizan, junto con el átomo al que están unidos, para formar un cicloalquilo C_3 . En algunas modalidades, cada caso de R^5 es el mismo seleccionado del grupo que consiste en fluoro y $-\text{CH}_3$, o ambos R^5 se ciclizan, junto con el

átomo al que están unidos, para formar un cicloalquilo C₃. En algunas modalidades, cada caso de R⁵ es fluoro. En algunas modalidades, cada caso de R⁵ es -CH₃. En algunas modalidades, ambos R⁵ se ciclizan, junto con el átomo al que están unidos para formar un cicloalquilo C₃.

Como se define generalmente en la presente descripción, R¹ es halo, -CN, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆ o cicloalquilo C₃-C₁₂.

En algunas modalidades, R¹ es halo o -CN.

En algunas modalidades, R¹ es halo. En algunas modalidades, R¹ es F, Br, Cl o I. En algunas modalidades, R¹ es F, Br o Cl. En algunas modalidades, R¹ es F. En algunas modalidades, R¹ es Br. En algunas modalidades, R¹ es Cl. En algunas modalidades, R¹ es I.

En algunas modalidades, R¹ es -CN.

En algunas modalidades, R¹ es alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆ o cicloalquilo C₃-C₁₂.

En algunas modalidades, R¹ es alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, o alquinilo C₂-C₆.

En algunas modalidades, R¹ es alquilo C₁-C₆.

En algunas modalidades, R¹ es metilo. En algunas modalidades, R¹ es etilo. En algunas modalidades, R¹ es propilo. En algunas modalidades, R¹ es butilo. En algunas modalidades, R¹ es pentilo. En algunas modalidades, R¹ es hexilo. En algunas modalidades, R¹ es isopropilo. En algunas modalidades, R¹ es isobutilo. En algunas modalidades, R¹ es isopentilo. En algunas modalidades, R¹ es isohexilo. En algunas modalidades, R¹ es secbutilo. En algunas modalidades, R¹ es secpentilo. En algunas modalidades, R¹ es sec-hexilo. En algunas modalidades, R¹ es tercbutilo.

En algunas modalidades, R¹ es alquenilo C₂-C₆.

En algunas modalidades, R¹ es alquenilo C₂. En algunas modalidades, R¹ es alquenilo C₃. En algunas modalidades, R¹ es alquenilo C₄. En algunas modalidades, R¹ es alquenilo C₅. En algunas modalidades, R¹ es alquenilo C₆.

En algunas modalidades, R¹ es alquinilo C₂-C₆.

En algunas modalidades, R¹ es alquinilo C₂. En algunas modalidades, R¹ es alquinilo C₃. En algunas modalidades, R¹ es alquinilo C₄. En algunas modalidades, R¹ es alquinilo C₅. En algunas modalidades, R¹ es alquinilo C₆.

En algunas modalidades, R¹ es haloalquilo C₁-C₆ o alcoxi C₁-C₆.

En algunas modalidades, R¹ es haloalquilo C₁-C₆.

En algunas modalidades, R¹ es halometilo. En algunas modalidades, R¹ es haloetilo. En algunas modalidades, R¹ es halopropilo. En algunas modalidades, R¹ es halobutilo. En algunas modalidades, R¹ es halopentilo. En algunas modalidades, R¹ es halo-hexilo.

En algunas modalidades, R¹ es -alcoxi C₁-C₆.

En algunas modalidades, R¹ es metoxi. En algunas modalidades, R¹ es etoxi. En algunas modalidades, R¹ es propoxi. En algunas modalidades, R¹ es butoxi. En algunas modalidades, R¹ es pentoxi. En algunas modalidades, R¹ es hexiloxi.

En algunas modalidades, R¹ es cicloalquilo C₃-C₁₂.

En algunas modalidades, R¹ es cicloalquilo C₃–C₆.

En algunas modalidades, R¹ es cicloalquilo C₃. En algunas modalidades, R¹ es cicloalquilo C₄. En algunas modalidades, R¹ es cicloalquilo C₅. En algunas modalidades, R¹ es cicloalquilo C₆.

En algunas modalidades, R¹ es cicloalquilo C₇. En algunas modalidades, R¹ es cicloalquilo C₈. En algunas modalidades, R¹ es cicloalquilo C₉. En algunas modalidades, R¹ es cicloalquilo C₁₀. En algunas modalidades, R¹ es cicloalquilo C₁₁. En algunas modalidades, R¹ es cicloalquilo C₁₂.

En algunas modalidades, R¹ es Cl, Br, I, CF₃, ciclopropilo, metilo, isopropilo, o ciclopentilo. Como se define generalmente en la presente descripción, R⁶ es H, halo, –OH, alquilo C₁–C₆, alqueno C₂–C₆, alquino C₂–C₆, haloalquilo C₁–C₆ o alcoxi C₁–C₆.

En algunas modalidades, R⁶ es H.

En algunas modalidades, R⁶ es halo, –OH, alquilo C₁–C₆, alqueno C₂–C₆, alquino C₂–C₆, haloalquilo C₁–C₆ o alcoxi C₁–C₆.

En algunas modalidades, R⁶ es halo u –OH.

En algunas modalidades, R⁶ es halo.

En algunas modalidades, R⁶ es F, Cl, Br o I. En algunas modalidades, R⁶ es F, Cl o Br.

En algunas modalidades, R⁶ es F. En algunas modalidades, R⁶ es Cl. En algunas modalidades, R⁶ es Br. En algunas modalidades, R⁶ es I.

En algunas modalidades, R⁶ es –OH.

En algunas modalidades, R⁶ es alquilo C₁–C₆, alqueno C₂–C₆, alquino C₂–C₆, haloalquilo C₁–C₆ o alcoxi C₁–C₆.

En algunas modalidades, R⁶ es alquilo C₁–C₆, alqueno C₂–C₆, o alquino C₂–C₆.

En algunas modalidades, R⁶ es alquilo C₁–C₆.

En algunas modalidades, R⁶ es metilo. En algunas modalidades, R⁶ es etilo. En algunas modalidades, R⁶ es propilo. En algunas modalidades, R⁶ es butilo. En algunas modalidades, R⁶ es pentilo. En algunas modalidades, R⁶ es hexilo. En algunas modalidades, R⁶ es isopropilo. En algunas modalidades, R⁶ es isobutilo. En algunas modalidades, R⁶ es isopentilo. En algunas modalidades, R⁶ es isohexilo. En algunas modalidades, R⁶ es secbutilo. En algunas modalidades, R⁶ es secpentilo. En algunas modalidades, R⁶ es sec-hexilo. En algunas modalidades, R⁶ es tercbutilo.

En algunas modalidades, R⁶ es alqueno C₂–C₆.

En algunas modalidades, R⁶ es alqueno C₂. En algunas modalidades, R⁶ es alqueno C₃. En algunas modalidades, R⁶ es alqueno C₄. En algunas modalidades, R⁶ es alqueno C₅. En algunas modalidades, R⁶ es alqueno C₆.

En algunas modalidades, R⁶ es alquino C₂–C₆.

En algunas modalidades, R⁶ es alquino C₂. En algunas modalidades, R⁶ es alquino C₃. En algunas modalidades, R⁶ es alquino C₄. En algunas modalidades, R⁶ es alquino C₅. En algunas modalidades, R⁶ es alquino C₆.

En algunas modalidades, R⁶ es haloalquilo C₁–C₆ o alcoxi C₁–C₆.

En algunas modalidades, R⁶ es haloalquilo C₁–C₆.

En algunas modalidades, R⁶ es halometilo. En algunas modalidades, R⁶ es haloetilo. En algunas modalidades, R⁶ es halopropilo. En algunas modalidades, R⁶ es halobutilo. En algunas modalidades, R⁶ es halopentilo. En algunas modalidades, R⁶ es halohehexilo.

En algunas modalidades, R⁶ es -alcoxi C₁–C₆.

En algunas modalidades, R⁶ es metoxi. En algunas modalidades, R⁶ es etoxi. En algunas modalidades, R⁶ es propoxi. En algunas modalidades, R⁶ es butoxi. En algunas modalidades, R⁶ es pentoxi. En algunas modalidades, R⁶ es hexiloxi.

En algunas modalidades, R⁶ es H, F u –OH.

Como se define generalmente en la presente descripción, R^{6'} es H, halo, –OH, alquilo C₁–C₆, alqueno C₂–C₆, alquino C₂–C₆, haloalquilo C₁–C₆ o alcoxi C₁–C₆.

En algunas modalidades, R^{6'} es H.

En algunas modalidades, R^{6'} es halo, –OH, alquilo C₁–C₆, alqueno C₂–C₆, alquino C₂–C₆, haloalquilo C₁–C₆ o alcoxi C₁–C₆.

En algunas modalidades, R^{6'} es halo u –OH.

En algunas modalidades, R^{6'} es halo.

En algunas modalidades, R^{6'} es F, Cl, Br o I. En algunas modalidades, R^{6'} es F, Cl o Br.

En algunas modalidades, R^{6'} es F. En algunas modalidades, R^{6'} es Cl. En algunas modalidades, R^{6'} es Br. En algunas modalidades, R^{6'} es I.

En algunas modalidades, R^{6'} es –OH.

En algunas modalidades, R^{6'} es alquilo C₁–C₆, alqueno C₂–C₆, alquino C₂–C₆, haloalquilo C₁–C₆ o alcoxi C₁–C₆.

En algunas modalidades, R^{6'} es alquilo C₁–C₆, alqueno C₂–C₆, o alquino C₂–C₆.

En algunas modalidades, R^{6'} es -alquilo C₁–C₆.

En algunas modalidades, R^{6'} es metilo. En algunas modalidades, R^{6'} es etilo. En algunas modalidades, R^{6'} es propilo. En algunas modalidades, R^{6'} es butilo. En algunas modalidades, R^{6'} es pentilo. En algunas modalidades, R^{6'} es hexilo. En algunas modalidades, R^{6'} es isopropilo. En algunas modalidades, R^{6'} es isobutilo. En algunas modalidades, R^{6'} es isopentilo. En algunas modalidades, R^{6'} es isohexilo. En algunas modalidades, R^{6'} es secbutilo. En algunas modalidades, R^{6'} es secpentilo. En algunas modalidades, R^{6'} es sec-hexilo. En algunas modalidades, R^{6'} es tercbutilo.

En algunas modalidades, R^{6'} es alqueno C₂–C₆.

En algunas modalidades, R^{6'} es alqueno C₂. En algunas modalidades, R^{6'} es alqueno C₃.

En algunas modalidades, R^{6'} es alqueno C₄. En algunas modalidades, R^{6'} es alqueno C₅.

En algunas modalidades, R^{6'} es alqueno C₆.

En algunas modalidades, R^{6'} es alquino C₂–C₆.

En algunas modalidades, R^{6'} es alquino C₂. En algunas modalidades, R^{6'} es alquino C₃. En algunas modalidades, R^{6'} es alquino C₄. En algunas modalidades, R^{6'} es alquino C₅. En algunas modalidades, R^{6'} es alquino C₆.

En algunas modalidades, R^{6'} es haloalquilo C₁–C₆ o alcoxi C₁–C₆.

En algunas modalidades, R^{6'} es haloalquilo C₁–C₆.

En algunas modalidades, R^{6'} es halometilo. En algunas modalidades, R^{6'} es haloetilo. En algunas modalidades, R^{6'} es halopropilo. En algunas modalidades, R^{6'} es halobutilo. En algunas modalidades, R^{6'} es halopentilo. En algunas modalidades, R^{6'} es halohexilo.

En algunas modalidades, R^{6'} es -alcoxi C₁–C₆.

En algunas modalidades, R^{6'} es metoxi. En algunas modalidades, R^{6'} es etoxi. En algunas modalidades, R^{6'} es propoxi. En algunas modalidades, R^{6'} es butoxi. En algunas modalidades, R^{6'} es pentoxi. En algunas modalidades, R^{6'} es hexiloxi.

En algunas modalidades, R^{6'} es H, F, CF₃, metoxi u –OH.

Como se define generalmente en la presente descripción, R^{6''} es H, halo, –OH, alquilo C₁–C₆, alqueno C₂–C₆, alquino C₂–C₆, haloalquilo C₁–C₆ o alcoxi C₁–C₆.

En algunas modalidades, R^{6''} es H.

En algunas modalidades, R^{6''} es halo, –OH, alquilo C₁–C₆, alqueno C₂–C₆, alquino C₂–C₆, haloalquilo C₁–C₆ o alcoxi C₁–C₆.

En algunas modalidades, R^{6''} es halo u –OH.

En algunas modalidades, R^{6''} es halo.

En algunas modalidades, R^{6''} es F, Cl, Br o I. En algunas modalidades, R^{6''} es F, Cl o Br.

En algunas modalidades, R^{6''} es F. En algunas modalidades, R^{6''} es Cl. En algunas modalidades, R^{6''} es Br. En algunas modalidades, R^{6''} es I.

En algunas modalidades, R^{6''} –OH.

En algunas modalidades, R^{6''} es alquilo C₁–C₆, alqueno C₂–C₆, alquino C₂–C₆, haloalquilo C₁–C₆ o alcoxi C₁–C₆.

En algunas modalidades, R^{6''} es alquilo C₁–C₆, alqueno C₂–C₆, o alquino C₂–C₆.

En algunas modalidades, R^{6''} es -alquilo C₁–C₆.

En algunas modalidades, R^{6''} es metilo. En algunas modalidades, R^{6''} es etilo. En algunas modalidades, R^{6''} es propilo. En algunas modalidades, R^{6''} es butilo. En algunas modalidades, R^{6''} es pentilo. En algunas modalidades, R^{6''} es hexilo. En algunas modalidades, R^{6''} es isopropilo. En algunas modalidades, R^{6''} es isobutilo. En algunas modalidades, R^{6''} es isopentilo. En algunas modalidades, R^{6''} es isohexilo. En algunas modalidades, R^{6''} es secbutilo. En algunas modalidades, R^{6''} es secpentilo. En algunas modalidades, R^{6''} es sec-hexilo. En algunas modalidades, R^{6''} es tercbutilo.

En algunas modalidades, R^{6''} es alqueno C₂–C₆.

En algunas modalidades, R^{6''} es alqueno C₂. En algunas modalidades, R^{6''} es alqueno C₃.

En algunas modalidades, R^{6''} es alqueno C₄. En algunas modalidades, R^{6''} es alqueno C₅.

En algunas modalidades, R^{6''} es alqueno C₆.

En algunas modalidades, R^{6''} es alquino C₂–C₆.

En algunas modalidades, R^{6''} es alquino C₂. En algunas modalidades, R^{6''} es alquino C₃.

En algunas modalidades, R^{6''} es alquino C₄. En algunas modalidades, R^{6''} es alquino C₅.

En algunas modalidades, R^{6''} es alquino C₆.

En algunas modalidades, R^{6''} es haloalquilo C₁–C₆ o alcoxi C₁–C₆.

En algunas modalidades, R^{6''} es haloalquilo C₁–C₆.

En algunas modalidades, R^{6''} es halometilo. En algunas modalidades, R^{6''} es haloetilo. En algunas modalidades, R^{6''} es halopropilo. En algunas modalidades, R^{6''} es halobutilo. En algunas modalidades, R^{6''} es halopentilo. En algunas modalidades, R^{6''} es halohexilo.

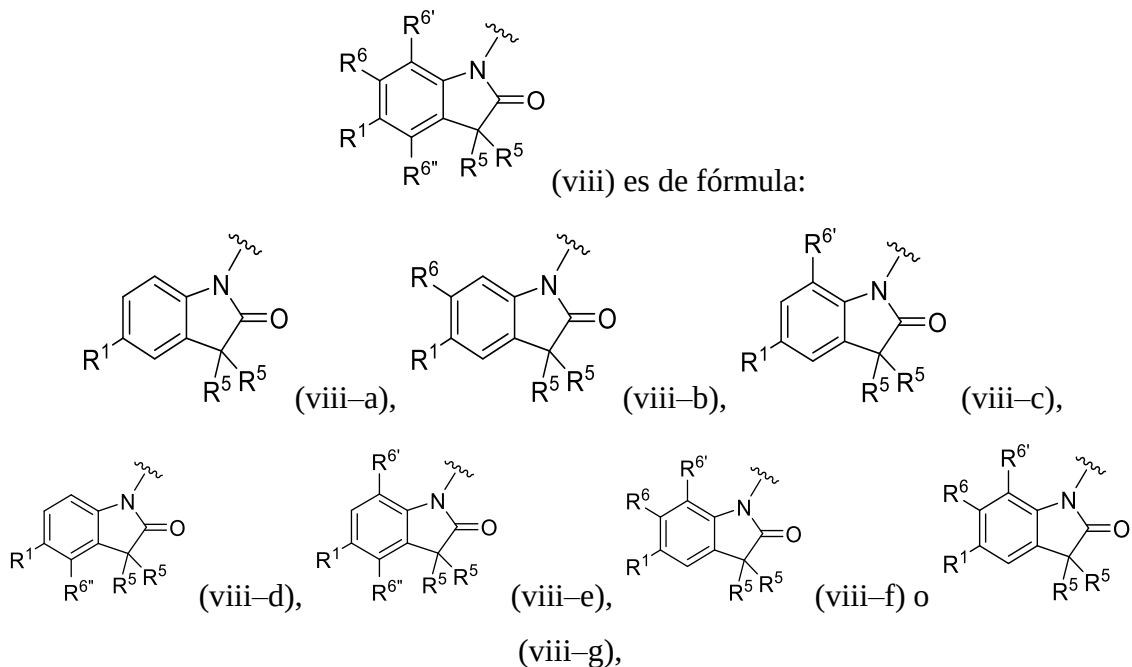
En algunas modalidades, R^{6''} es alcoxi C₁–C₆.

En algunas modalidades, R^{6''} es metoxi. En algunas modalidades, R^{6''} es etoxi. En algunas modalidades, R^{6''} es propoxi. En algunas modalidades, R^{6''} es butoxi. En algunas modalidades, R^{6''} es pentoxi. En algunas modalidades, R^{6''} es hexiloxi.

En algunas modalidades, R^{6''} es H o F.

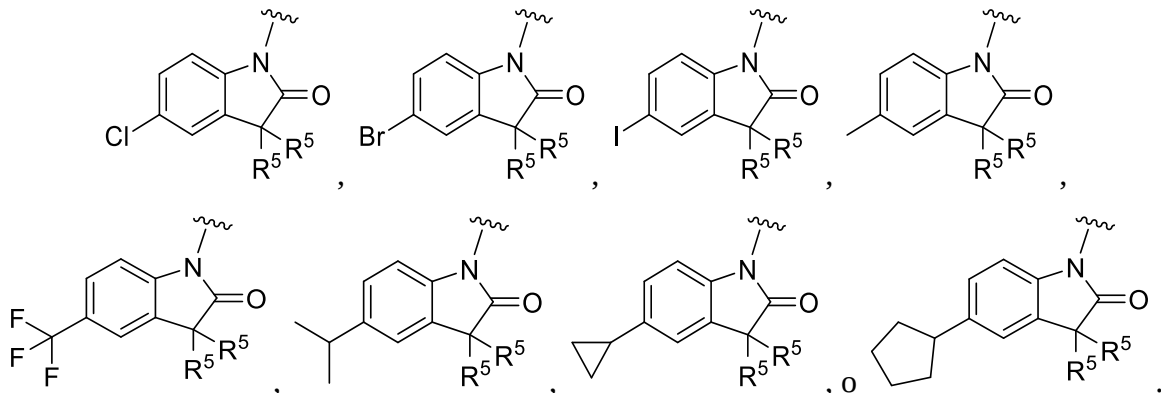
En algunas modalidades, R¹ es halo, alquilo C₁–C₃, haloalquilo C₁–C₃ o cicloalquilo C₃–C₅; R⁶ es H, halo u –OH; R^{6'} es H, halo, –OH, alquilo C₁–C₃, haloalquilo C₁–C₃ o alcoxi C₁–C₃; y R^{6''} es H o halo.

En algunas modalidades, el núcleo 6,5-bicíclico de fórmula (viii):

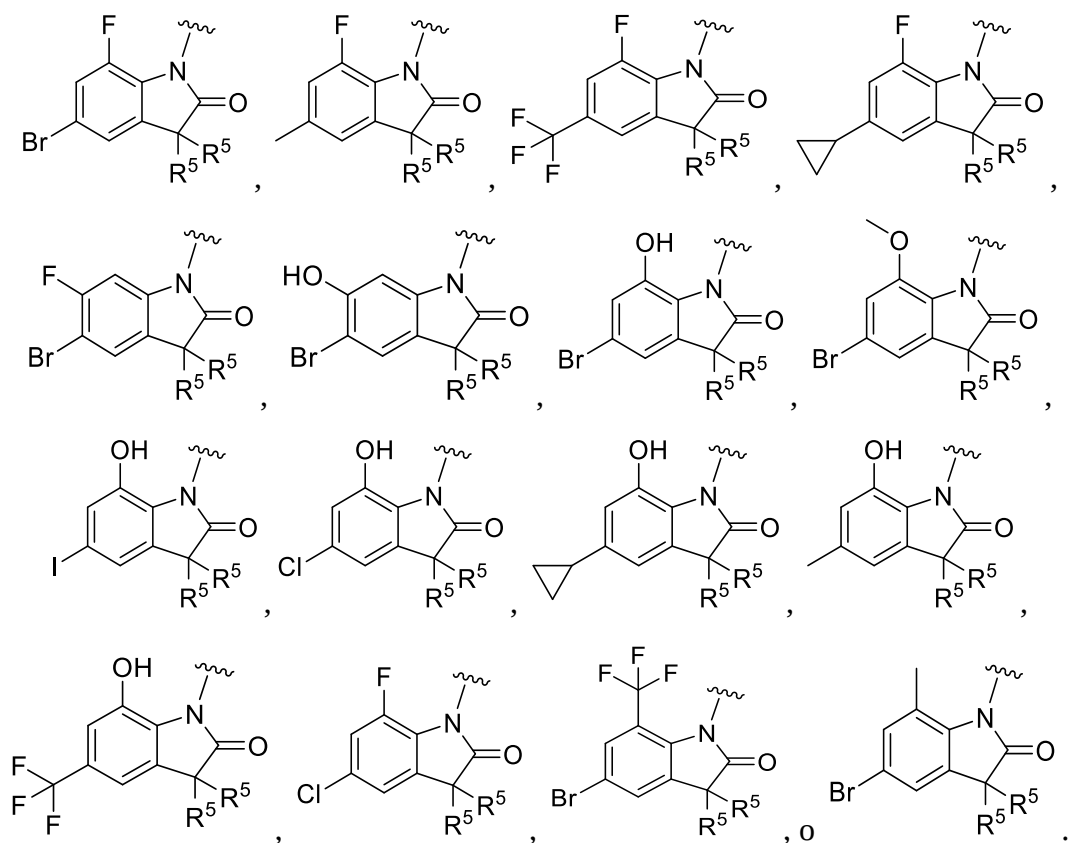


en donde al menos uno de R⁶, R^{6'} y R^{6''} no es H. En algunas modalidades de fórmula (viii), R¹ es halo, alquilo C₁–C₃, haloalquilo C₁–C₃ o cicloalquilo C₃–C₅; R⁶ es halo u –OH; R^{6'} es halo, –OH, alquilo C₁–C₃, haloalquilo C₁–C₃ o alcoxi C₁–C₃; R^{6''} es halo. En algunas modalidades, cada caso de R⁵ es independientemente el mismo o diferente seleccionado entre fluoro o alquilo C₁₋₃, o ambos R⁵ se ciclizan, junto con el átomo al que están unidos, para formar un cicloalquilo C₃–C₅.

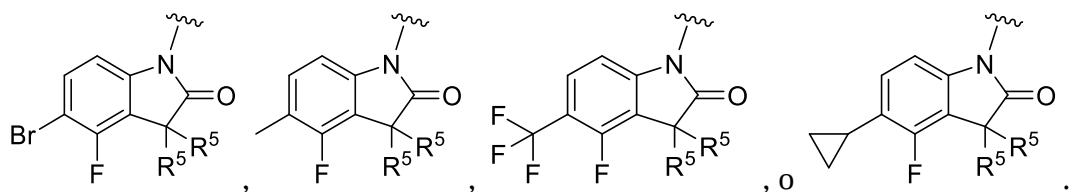
En algunas modalidades de fórmula (viii-a), el núcleo 6,5-bicíclico es de fórmula:



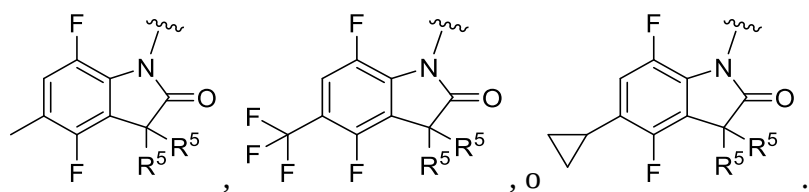
En algunas modalidades de fórmula (viii-c), el núcleo 6,5-bicíclico es de fórmula:



En algunas modalidades de fórmula (viii-d), el núcleo 6,5-bicíclico es de fórmula:



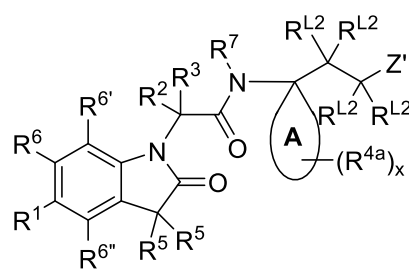
En algunas modalidades de fórmula (viii-e), el núcleo 6,5-bicíclico es de fórmula:



(d) Modalidades adicionales

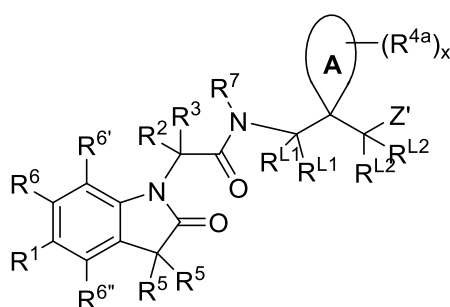
Se entiende que, para un compuesto de la presente descripción, las variables R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , $R^{6'}$, $R^{6''}$, R^7 , Z , L_1 , L_2 , n , y p pueden seleccionarse cada una, cuando sea aplicable, de los grupos descritos en la presente descripción, y cualquier grupo descrito en la presente descripción para cualquiera de las variables R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , $R^{6'}$, $R^{6''}$, R^7 , Z , L_1 , L_2 , n , y p puede combinarse, cuando sea aplicable, con cualquier grupo descrito en la presente descripción para una o más de las variables restantes R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , $R^{6'}$, $R^{6''}$, R^7 , Z , L_1 , L_2 , n , y p .

Por ejemplo, en algunas modalidades cuando $-R^4-Z$ es un grupo de fórmula (i), se proporciona un compuesto de Fórmula (I-B):



(I-B),

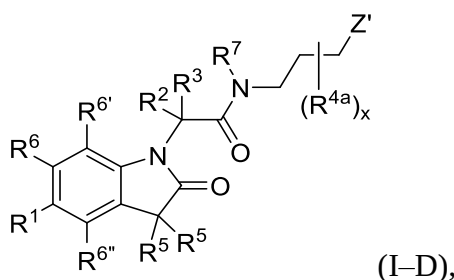
o una sal, solvato, clatrato, hidrato, estereoisómero, tautómero, derivado isotópico, profármaco o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde Z' es tetrazol o ácido carboxílico; el anillo A es cicloalquilo C₃–C₅ o heterociclilo de 4 a 5 miembros; cada R^{4a} es independientemente halo, alquilo C₁–C₃, haloalquilo C₁–C₃ o cicloalquilo C₃; y x es 0, 1, 2 o 3. En algunas modalidades, cada R^{4a} es independientemente –CH₃, –CF₃, cicloalquilo C₃, o fluoro. En algunas modalidades, n es 0 y R^{4a} está ausente. En algunas modalidades, n es 1, 2 o 3, y cada caso de R^{4a} es independientemente –CH₃, –CF₃, cicloalquilo C₃ o fluoro. En algunas modalidades, cada caso de R² y R³ es H. En algunas modalidades, Z' es ácido carboxílico. En algunas modalidades, al menos un caso de R^{L2} es -alquilo C₁–C₃ opcionalmente sustituido con uno o más halo. En algunas modalidades, cada caso de R^{L2} es H. En algunas modalidades, el grupo –R⁴–Z de fórmula (i) es de fórmula (i-c). En algunas modalidades, R¹ es halo, alquilo C₁–C₃, haloalquilo C₁–C₃ o cicloalquilo C₃–C₅. En algunas modalidades, R⁶ es H, halo u –OH. En algunas modalidades, R^{6'} es H, halo, –OH, alquilo C₁–C₃, haloalquilo C₁–C₃ o alcoxi C₁–C₃. En algunas modalidades, R^{6''} es H o halo. En algunas modalidades, el núcleo 6,5-bicíclico de la fórmula (viii) es de fórmula (viii–c), (viii–d), o (viii–e). En algunas modalidades, cada caso de R⁵ es independientemente el mismo o diferente seleccionado entre fluoro o alquilo C₁–3. En algunas modalidades, ambos R⁵ se ciclizan, junto con el átomo al que están unidos para formar un cicloalquilo C₃. En algunas modalidades cuando –R⁴–Z es un grupo de fórmula (ii), se proporciona un compuesto de Fórmula (I–C):



(I-C),

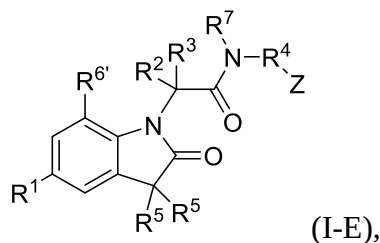
o una sal, solvato, clatrato, hidrato, estereoisómero, tautómero, derivado isotópico, profármaco o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde Z' es tetrazol o ácido carboxílico; el anillo A es cicloalquilo C₃–C₅ o heterociclilo de 4 a 5 miembros; cada R^{4a} es independientemente halo, alquilo C₁–C₃, haloalquilo C₁–C₃ o cicloalquilo C₃; y x es 0, 1, 2 o 3. En algunas modalidades, cada R^{4a} es independientemente –CH₃, –CF₃, cicloalquilo C₃, o fluoro. En algunas modalidades, n es 0 y R^{4a} está ausente. En algunas modalidades, n es 1, 2 o 3, y cada caso de R^{4a} es independientemente –CH₃, –CF₃, cicloalquilo C₃ o fluoro. En algunas modalidades, cada caso de R² y R³ es H. En algunas modalidades, Z' es ácido

carboxílico. En algunas modalidades, al menos un caso de R^{L2} es -alquilo C_1-C_3 opcionalmente sustituido con uno o más halo. En algunas modalidades, cada caso de R^{L2} es H. En algunas modalidades, el grupo $-R^4-Z$ de fórmula (ii) es de fórmula (ii-a). En algunas modalidades, R^1 es halo, alquilo C_1-C_3 , haloalquilo C_1-C_3 o cicloalquilo C_3-C_5 . En algunas modalidades, R^6 es H, halo u $-OH$. En algunas modalidades, $R^{6'}$ es H, halo, $-OH$, alquilo C_1-C_3 , haloalquilo C_1-C_3 o alcoxi C_1-C_3 . En algunas modalidades, $R^{6''}$ es H o halo. En algunas modalidades, el núcleo 6,5-bicíclico de la fórmula (viii) es de fórmula (viii-c), (viii-d), o (viii-e). En algunas modalidades, cada caso de R^5 es independientemente el mismo o diferente seleccionado entre fluoro o alquilo C_{1-3} . En algunas modalidades, ambos R^5 se ciclizan, junto con el átomo al que están unidos para formar un cicloalquilo C_3 . En algunas modalidades cuando $-R^4-Z$ es un grupo de fórmula (iv), se proporciona un compuesto de Fórmula (I-D):



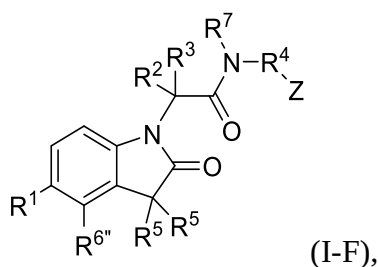
o una sal, solvato, clatrato, hidrato, estereoisómero, tautómero, derivado isotópico, profármaco o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde Z' es tetrazol o ácido carboxílico; cada R^{4a} es independientemente halo, alquilo C_1-C_3 , haloalquilo C_1-C_3 o cicloalquilo C_3 ; y x es 0, 1, 2 o 3. En algunas modalidades, cada R^{4a} es independientemente $-CH_3$, $-CF_3$, cicloalquilo C_3 , o fluoro. En algunas modalidades, n es 0 y R^{4a} está ausente. En algunas modalidades, n es 1, 2 o 3, y cada caso de R^{4a} es independientemente $-CH_3$, $-CF_3$, cicloalquilo C_3 o fluoro. En algunas modalidades, cada caso de R^2 y R^3 es H. En algunas modalidades, Z' es ácido carboxílico. En algunas modalidades, el grupo $-R^4-Z$ de fórmula (iv) es de fórmula (iv-a), (iv-b), (iv-c), o (iv-h). En algunas modalidades, el grupo $-R^4-Z$ de fórmula (iv-b) es de fórmula (iv-b-2). En algunas modalidades, el grupo $-R^4-Z$ de fórmula (iv-c) es de fórmula (iv-c-1). En algunas modalidades, el grupo $-R^4-Z$ de fórmula (iv-c) es de fórmula (iv-c-2). En algunas modalidades, el grupo $-R^4-Z$ de fórmula (iv-h) es de fórmula (iv-h-1). En algunas modalidades, el grupo $-R^4-Z$ de fórmula (iv-h) es de fórmula (iv-h-2). En algunas modalidades, el grupo $-R^4-Z$ de fórmula (iv-h) es de fórmula (iv-h-3). En algunas modalidades, el grupo $-R^4-Z$ de fórmula (iv-h) es de fórmula (iv-h-4). En algunas modalidades, R^1 es halo, alquilo C_1-C_3 , haloalquilo C_1-C_3 o cicloalquilo C_3-C_5 . En algunas modalidades, R^6 es H, halo u $-OH$. En algunas modalidades, $R^{6'}$ es H, halo, $-OH$, alquilo C_1-C_3 , haloalquilo C_1-C_3 o alcoxi C_1-C_3 . En algunas modalidades, $R^{6''}$ es H o halo. En algunas modalidades, el núcleo 6,5-bicíclico de la fórmula (viii) es de fórmula (viii-c), (viii-d), o (viii-e). En algunas modalidades, cada caso de R^5 es independientemente el mismo o diferente seleccionado entre fluoro o alquilo C_{1-3} . En algunas modalidades, ambos R^5 se ciclizan, junto con el átomo al que están unidos para formar un cicloalquilo C_3 .

En algunas modalidades cuando el núcleo 6,5-bicíclico de fórmula (viii) es de fórmula (viii-c), se proporciona un compuesto de Fórmula (I-E):



o una sal, solvato, clatrato, hidrato, estereoisómero, tautómero, derivado isotópico, profármaco o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas modalidades, R^{6'} es H o halo, y R¹ es halo, alquilo C₁–C₃, haloalquilo C₁–C₃ o cicloalquilo C₃–C₅. En algunas modalidades, R^{6'} es halo y R¹ es cicloalquilo C₃–C₅. En algunas modalidades, R^{6'} es fluoro y R¹ es cicloalquilo C₃–C₅. En algunas modalidades, R^{6'} es halo y R¹ es cicloalquilo C₃. En algunas modalidades, cada caso de R² y R³ es H. En algunas modalidades, Z es $-(L_2)_n$ -ácido carboxílico. En algunas modalidades, el grupo $-R^4-Z$ es de fórmula (iv). En algunas modalidades, el grupo $-R^4-Z$ es de fórmula (iv-a), (iv-b), (iv-c), o (iv-h). En algunas modalidades, el grupo $-R^4-Z$ de fórmula (iv-b) es de fórmula (iv-b-2). En algunas modalidades, el grupo $-R^4-Z$ de fórmula (iv-c) es de fórmula (iv-c-1). En algunas modalidades, el grupo $-R^4-Z$ de fórmula (iv-c) es de fórmula (iv-c-2). En algunas modalidades, el grupo $-R^4-Z$ de fórmula (iv-h) es de fórmula (iv-h-1). En algunas modalidades, el grupo $-R^4-Z$ de fórmula (iv-h) es de fórmula (iv-h-2). En algunas modalidades, el grupo $-R^4-Z$ de fórmula (iv-h) es de fórmula (iv-h-3). En algunas modalidades, el grupo $-R^4-Z$ de fórmula (iv-h) es de fórmula (iv-h-4). En algunas modalidades, cada caso de R⁵ es independientemente el mismo o diferente seleccionado entre fluoro o alquilo C₁₋₃. En algunas modalidades, ambos R⁵ se ciclizan, junto con el átomo al que están unidos para formar un cicloalquilo C₃.

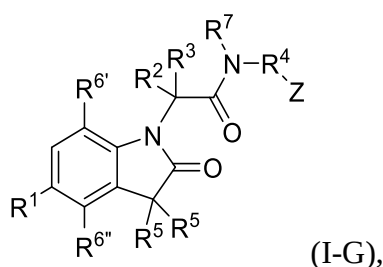
En algunas modalidades cuando el núcleo 6,5-bicíclico de fórmula (viii) es de fórmula (viii-d), se proporciona un compuesto de Fórmula (I-F):



o una sal, solvato, clatrato, hidrato, estereoisómero, tautómero, derivado isotópico, profármaco o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas modalidades, R^{6''} es H o halo, y R¹ es halo, alquilo C₁–C₃, haloalquilo C₁–C₃ o cicloalquilo C₃–C₅. En algunas modalidades, R^{6''} es halo y R¹ es cicloalquilo C₃–C₅. En algunas modalidades, R^{6''} es fluoro y R¹ es cicloalquilo C₃–C₅. En algunas modalidades, R^{6''} es halo y R¹ es cicloalquilo C₃. En algunas modalidades, cada caso de R² y R³ es H. En algunas modalidades, Z es $-(L_2)_n$ -ácido carboxílico. En algunas modalidades, el grupo $-R^4-Z$ es de fórmula (iv). En algunas modalidades, el grupo $-R^4-Z$ es de fórmula (iv-a), (iv-b), (iv-c), o (iv-h). En algunas

modalidades, el grupo $-R^4-Z$ de fórmula (iv-b) es de fórmula (iv-b-2). En algunas modalidades, el grupo $-R^4-Z$ de fórmula (iv-c) es de fórmula (iv-c-1). En algunas modalidades, el grupo $-R^4-Z$ de fórmula (iv-c) es de fórmula (iv-c-2). En algunas modalidades, el grupo $-R^4-Z$ de fórmula (iv-h) es de fórmula (iv-h-1). En algunas modalidades, el grupo $-R^4-Z$ de fórmula (iv-h) es de fórmula (iv-h-2). En algunas modalidades, el grupo $-R^4-Z$ de fórmula (iv-h) es de fórmula (iv-h-3). En algunas modalidades, el grupo $-R^4-Z$ de fórmula (iv-h) es de fórmula (iv-h-4). En algunas modalidades, cada caso de R^5 es independientemente el mismo o diferente seleccionado entre fluoro o alquilo C_{1-3} . En algunas modalidades, ambos R^5 se ciclizan, junto con el átomo al que están unidos para formar un cicloalquilo C_3 .

En algunas modalidades cuando el núcleo 6,5-bicíclico de la fórmula (viii) es de fórmula (viii-e), se proporciona un compuesto de Fórmula (I-G):



o una sal, solvato, clatrato, hidrato, estereoisómero, tautómero, derivado isotópico, profármaco o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas modalidades, R^1 es halo, alquilo C_1-C_3 , haloalquilo C_1-C_3 o cicloalquilo C_3-C_5 , $R^{6'}$ es halo, $-OH$, alquilo C_1-C_3 , haloalquilo C_1-C_3 o alcoxi C_1-C_3 , y $R^{6''}$ es halo. En algunas modalidades, R^1 es halo, alquilo C_1-C_3 , haloalquilo C_1-C_3 o cicloalquilo C_3-C_5 , $R^{6'}$ es halo, y $R^{6''}$ es halo. En algunas modalidades, R^1 es cicloalquilo C_3 , $R^{6'}$ es halo y $R^{6''}$ es halo. En algunas modalidades, R^1 es cicloalquilo C_3 , $R^{6'}$ es fluoro y $R^{6''}$ es fluoro. En algunas modalidades, cada caso de R^2 y R^3 es H. En algunas modalidades, Z es $-(L_2)_n$ -ácido carboxílico. En algunas modalidades, el grupo $-R^4-Z$ es de fórmula (iv). En algunas modalidades, el grupo $-R^4-Z$ es de fórmula (iv-a), (iv-b), (iv-c), o (iv-h). En algunas modalidades, el grupo $-R^4-Z$ de fórmula (iv-b) es de fórmula (iv-b-2). En algunas modalidades, el grupo $-R^4-Z$ de fórmula (iv-c) es de fórmula (iv-c-1). En algunas modalidades, el grupo $-R^4-Z$ de fórmula (iv-c) es de fórmula (iv-c-2). En algunas modalidades, el grupo $-R^4-Z$ de fórmula (iv-h) es de fórmula (iv-h-1). En algunas modalidades, el grupo $-R^4-Z$ de fórmula (iv-h) es de fórmula (iv-h-2). En algunas modalidades, el grupo $-R^4-Z$ de fórmula (iv-h) es de fórmula (iv-h-3). En algunas modalidades, el grupo $-R^4-Z$ de fórmula (iv-h) es de fórmula (iv-h-4). En algunas modalidades, cada caso de R^5 es independientemente el mismo o diferente seleccionado entre fluoro o alquilo C_{1-3} . En algunas modalidades, ambos R^5 se ciclizan, junto con el átomo al que están unidos para formar un cicloalquilo C_3 .

En algunas modalidades, el compuesto se selecciona de un compuesto de la Tabla 1 o 2 o una sal, solvato, clatrato, hidrato, estereoisómero, tautómero, derivado isotópico, profármaco o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo. Los compuestos que comprenden un

grupo tetrazolilo (Z) pueden comprender una mezcla de tautómeros de tetrazolilo. En algunas modalidades, el compuesto es un compuesto de las Tablas 1 o 2 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas modalidades, el compuesto es un compuesto neutro (base libre) de la Tabla 1 o 2. En algunas modalidades, el compuesto es una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de la Tabla 1 o 2. Las Tablas 1 y 2 proporcionan la localización del compuesto en los ejemplos (Ex) por Número de ejemplo o como se proporciona en la Tabla A (TA) de los ejemplos. El asterisco (*) junto al número de compuesto (#) significa que se ha asignado una estereoquímica arbitraria.

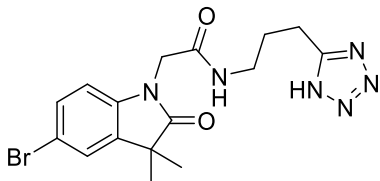
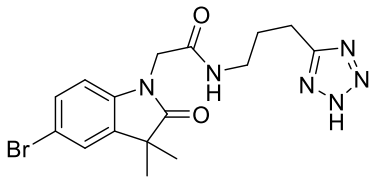
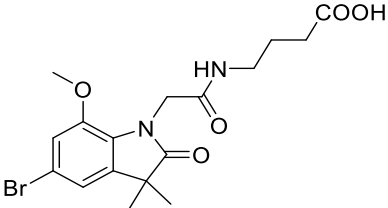
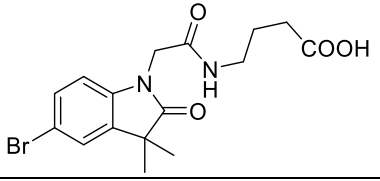
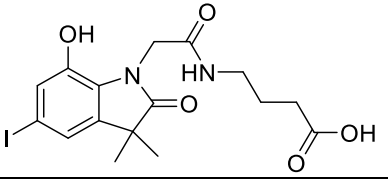
Tabla 1. Un compuesto de Fórmula (I)					
#	Ex	Nombre/estructura del compuesto	#	Ex	Nombre/estructura del compuesto
1	1	N-(3-(1H-tetrazol-5-il)propil)-2-(5-bromo-3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)acetamida	27	9	Ácido 4-(2-(5-bromo-7-metoxi-3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)acetamido)butanoico
		 (tautómero 1) N-(3-(2H-tetrazol-5-il)propil)-2-(5-bromo-3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)acetamida  (tautómero 2)			
2	2	Ácido 4-(2-(5-bromo-3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)acetamido)butanoico	28	10	Ácido 4-(2-(7-hidroxi-5-yodo-3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)acetamido)butanoico
					

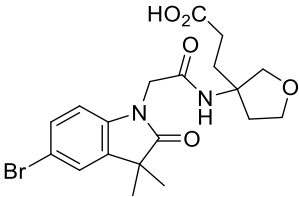
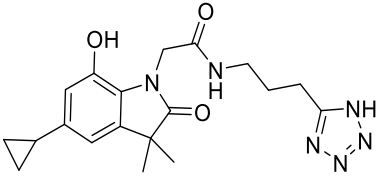
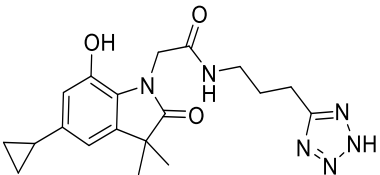
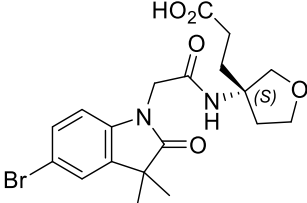
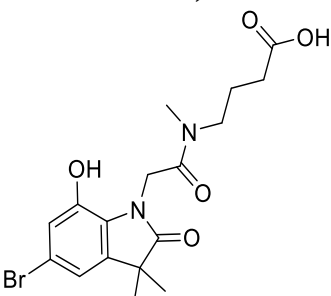
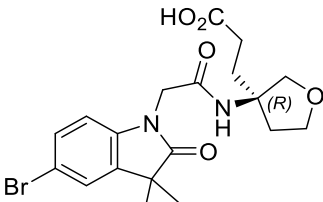
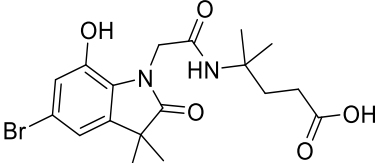
Tabla 1. Un compuesto de Fórmula (I)					
#	Ex	Nombre/estructura del compuesto	#	Ex	Nombre/estructura del compuesto
3	T A	Ácido 3-(3-(2-(5-bromo-3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)acetamido)tetrahydrofuran-3-il)propanoico 	29	11	N-(3-(1H-tetrazol-5-il)propil)-2-(5-ciclopropil-7-hidroxi-3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)acetamida  (tautómero 1) N-(3-(2H-tetrazol-5-il)propil)-2-(5-ciclopropil-7-hidroxi-3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)acetamida  (tautómero 2)
3A *	T A	Ácido (S)-3-(3-(2-(5-bromo-3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)acetamido)tetrahydrofuran-3-il)propanoico 	30	T A	Ácido 4-(2-(5-bromo-7-hidroxi-3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)-N-metilacetamido)butanoico 
3B *	T A	Ácido (R)-3-(3-(2-(5-bromo-3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)acetamido)tetrahydrofuran-3-il)propanoico 	31	T A	Ácido 4-(2-(5-bromo-7-hidroxi-3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)acetamido)-4-metilpentanoico 

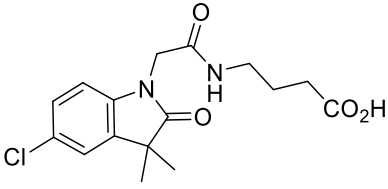
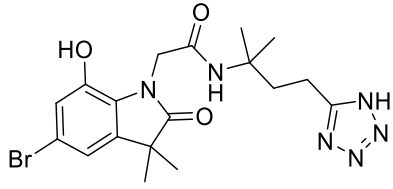
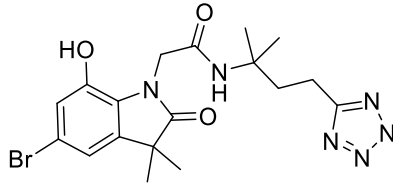
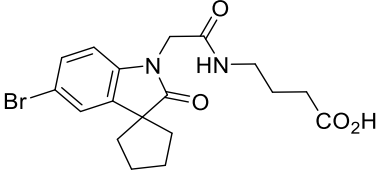
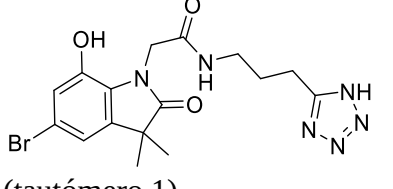
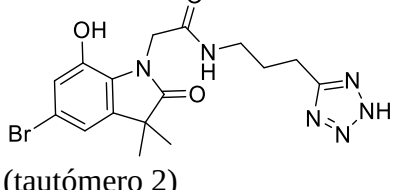
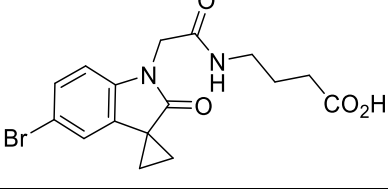
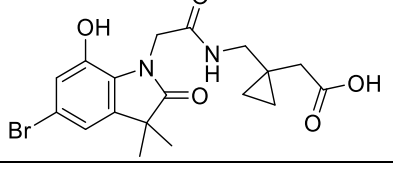
Tabla 1. Un compuesto de Fórmula (I)					
#	Ex	Nombre/estructura del compuesto	#	Ex	Nombre/estructura del compuesto
4	T A	Ácido 4-(2-(5-cloro-3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)acetamido)butanoico 	32	T A	2-(5-bromo-7-hidroxi-3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)-N-(2-metil-4-(1H-tetrazol-5-il)butan-2-il)acetamida  (tautómero 1) 2-(5-bromo-7-hidroxi-3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)-N-(2-metil-4-(2H-tetrazol-5-il)butan-2-il)acetamida  (tautómero 2)
5	3	Ácido 4-(2-(5'-bromo-2'-oxoespiro[ciclopentano-1,3'-indolin]-1'-il)acetamido)butanoico 	33	T A	N-(3-(1H-tetrazol-5-il)propil)-2-(5-bromo-7-hidroxi-3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)acetamida  (tautómero 1) N-(3-(2H-tetrazol-5-il)propil)-2-(5-bromo-7-hidroxi-3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)acetamida  (tautómero 2)
6	T A	Ácido 4-(2-(5'-bromo-2'-oxoespiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-1'-il)acetamido)butanoico 	35	T A	ácido 2-(1-((2-(5-bromo-7-hidroxi-3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)acetamido)metil)ciclopropil)acético 

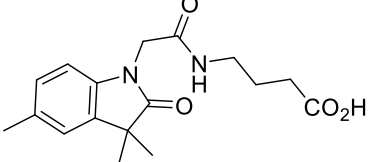
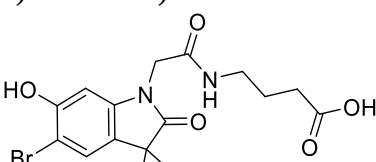
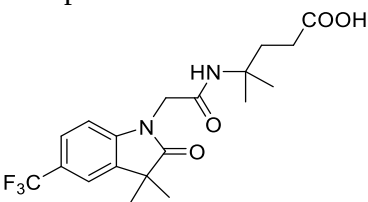
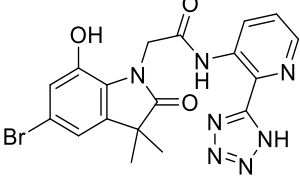
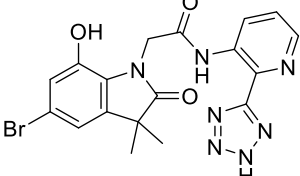
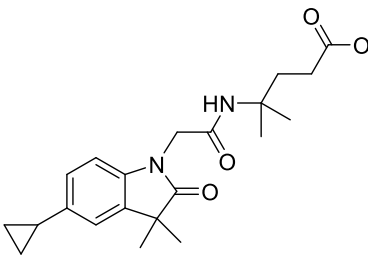
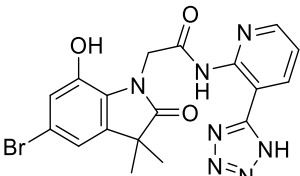
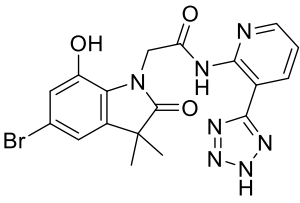
Tabla 1. Un compuesto de Fórmula (I)					
#	Ex	Nombre/estructura del compuesto	#	Ex	Nombre/estructura del compuesto
7	T A	Ácido 4-(2-(3,3,5-trimetil-2-oxoindolin-1-il)acetamido)butanoico 	36	12	Ácido 4-(2-(5-bromo-6-hidroxi-3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)acetamido)butanoico 
8	4	Ácido 4-(2-(3,3-dimetil-2-oxo-5-(trifluorometil)indolin-1-il)acetamido)-4-metilpentanoico 	37	T A	N-(2-(1H-tetrazol-5-il)piridin-3-il)-2-(5-bromo-7-hidroxi-3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)acetamida  (tautómero 1) N-(2-(2H-tetrazol-5-il)piridin-3-il)-2-(5-bromo-7-hidroxi-3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)acetamida  (tautómero 2)
9	5	Ácido 4-(2-(5-ciclopropil-3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)acetamido)-4-metilpentanoico 	38	T A	N-(3-(1H-tetrazol-5-il)piridin-2-il)-2-(5-bromo-7-hidroxi-3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)acetamida  (tautómero 1) N-(3-(2H-tetrazol-5-il)piridin-2-il)-2-(5-bromo-7-hidroxi-3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)acetamida  (tautómero 2)

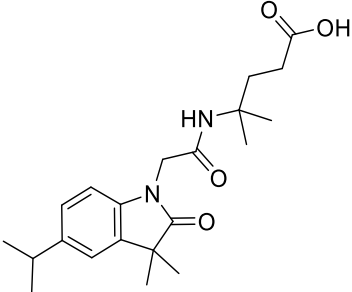
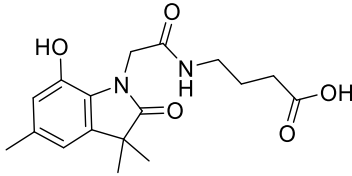
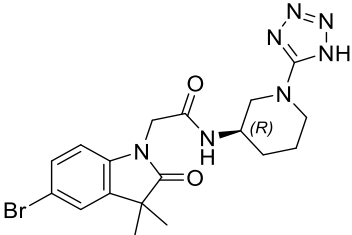
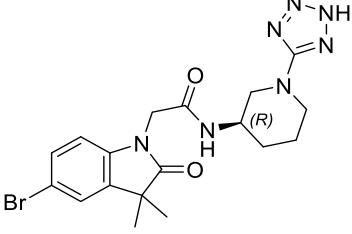
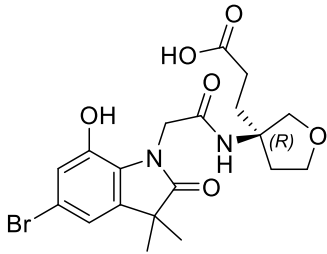
Tabla 1. Un compuesto de Fórmula (I)					
#	Ex	Nombre/estructura del compuesto	#	Ex	Nombre/estructura del compuesto
10	T A	Ácido 4-(2-(5-isopropil-3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)acetamido)-4-metilpentanoico 	39	T A	Ácido 4-(2-(7-hidroxi-3,3,5-trimetil-2-oxoindolin-1-il)acetamido)butanoico 
11 A (1 1)	T A	(R)-N-(1-(1H-tetrazol-5-il)piperidin-3-il)-2-(5-bromo-3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)acetamida  (tautómero 1) (R)-N-(1-(2H-tetrazol-5-il)piperidin-3-il)-2-(5-bromo-3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)acetamida  (tautómero 2)	40A * (40)	T A	Ácido (R)-3-(3-(2-(5-bromo-7-hidroxi-3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)acetamido)tetrahydrofuran-3-il)propanoico 

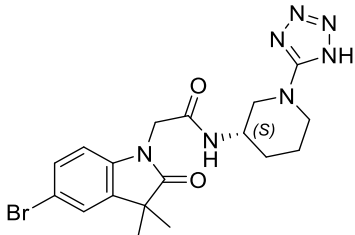
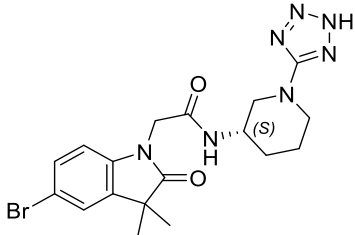
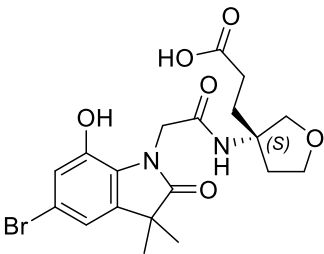
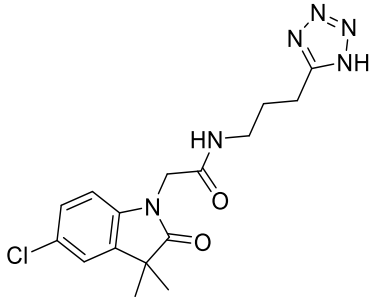
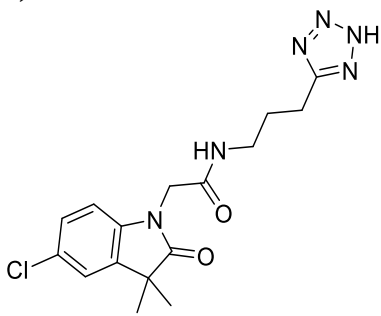
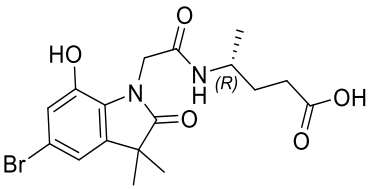
Tabla 1. Un compuesto de Fórmula (I)					
#	Ex	Nombre/estructura del compuesto	#	Ex	Nombre/estructura del compuesto
11 B	T A	(S)-N-(1-(1H-tetrazol-5-il)piperidin-3-il)-2-(5-bromo-3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)acetamida  (tautómero 1) (S)-N-(1-(2H-tetrazol-5-il)piperidin-3-il)-2-(5-bromo-3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)acetamida  (tautómero 2)	40B * (46)	T A	Ácido (S)-3-(3-(2-(5-bromo-7-hidroxi-3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)acetamido)tetrahidrofuran-3-il)propanoico 
12	T A	N-(3-(1H-tetrazol-5-il)propil)-2-(5-cloro-3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)acetamida  (tautómero 1) N-(3-(2H-tetrazol-5-il)propil)-2-(5-cloro-3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)acetamida  (tautómero 2)	41A (41)	T A	Ácido (R)-4-(2-(5-bromo-7-hidroxi-3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)acetamido)pentanoico 

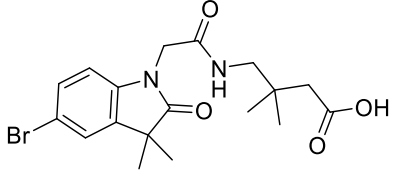
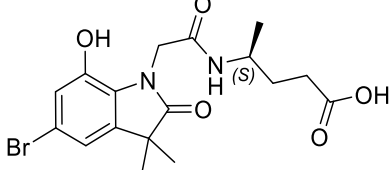
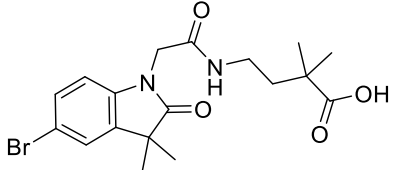
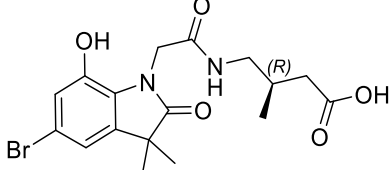
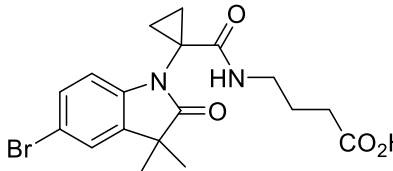
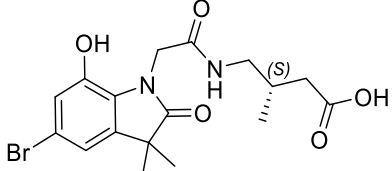
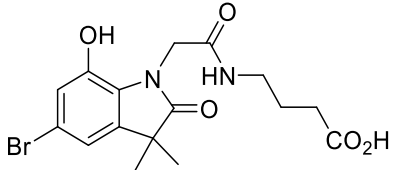
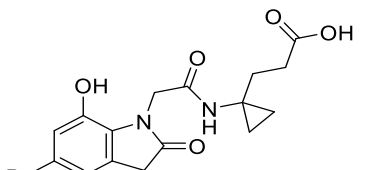
Tabla 1. Un compuesto de Fórmula (I)					
#	Ex	Nombre/estructura del compuesto	#	Ex	Nombre/estructura del compuesto
13	T A	Ácido 4-(2-(5-bromo-3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)acetamido)-3,3-dimetilbutanoico 	41B (34)	T A	Ácido (S)-4-(2-(5-bromo-7-hidroxi-3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)acetamido)pentanoico 
14	T A	Ácido 4-(2-(5-bromo-3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)acetamido)-2,2-dimetilbutanoico 	42A * (42)	T A	Ácido (R)-4-(2-(5-bromo-7-hidroxi-3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)acetamido)-3-metilbutanoico 
15	6	Ácido 4-(1-(5-bromo-3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)ciclopropano-1-carboxamido)butanoico 	42B * (43)	T A	Ácido (S)-4-(2-(5-bromo-7-hidroxi-3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)acetamido)-3-metilbutanoico 
16	7	Ácido 4-(2-(5-bromo-7-hidroxi-3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)acetamido)butanoico 	44	T A	Ácido 3-(1-(2-(5-bromo-7-hidroxi-3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)acetamido)ciclopropil)propanoico 

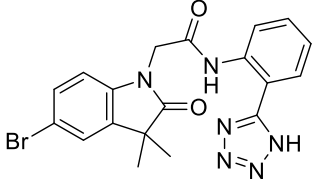
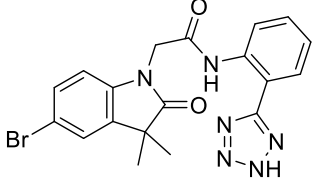
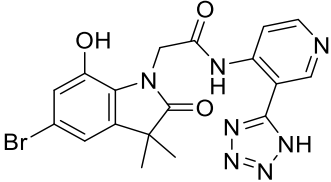
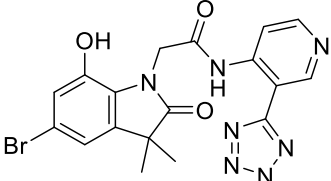
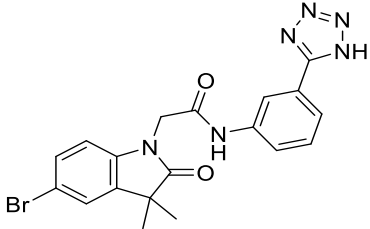
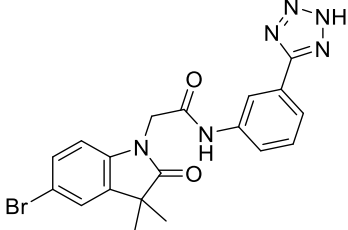
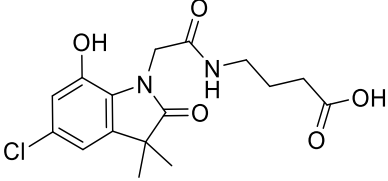
Tabla 1. Un compuesto de Fórmula (I)					
#	Ex	Nombre/estructura del compuesto	#	Ex	Nombre/estructura del compuesto
17	T A	N-(2-(1H-tetrazol-5-il)fenil)-2-(5-bromo-3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)acetamida	45	T A	N-(3-(1H-tetrazol-5-il)piridin-4-il)-2-(5-bromo-7-hidroxi-3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)acetamida
		 (tautómero 1) N-(2-(2H-tetrazol-5-il)fenil)-2-(5-bromo-3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)acetamida  (tautómero 2)			 (tautómero 1) N-(3-(2H-tetrazol-5-il)piridin-4-il)-2-(5-bromo-7-hidroxi-3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)acetamida  (tautómero 2)
18	T A	N-(3-(1H-tetrazol-5-il)fenil)-2-(5-bromo-3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)acetamida	47	T A	Ácido 4-(2-(5-cloro-7-hidroxi-3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)acetamido)butanoico
		 (tautómero 1) N-(3-(2H-tetrazol-5-il)fenil)-2-(5-bromo-3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)acetamida  (tautómero 2)			

Tabla 1. Un compuesto de Fórmula (I)					
#	Ex	Nombre/estructura del compuesto	#	Ex	Nombre/estructura del compuesto
19	T A	N-(4-(1H-tetrazol-5-il)fenil)-2-(5-bromo-3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)acetamida	48	T A	Ácido 4-(2-(5-cloro-7-fluoro-3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)acetamido)butanoico
		(tautómero 1) N-(4-(2H-tetrazol-5-il)fenil)-2-(5-bromo-3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)acetamida (tautómero 2)			
20	T A	Ácido 4-(2-(5-bromo-6-fluoro-3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)acetamido)butanoico	49	T A	Ácido 2-((2-(5-bromo-3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)acetamido)metil)benzoico
21	T A	Ácido 4-(2-(5-bromo-4-fluoro-3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)acetamido)butanoico	50	T A	Ácido 4-(2-(5-bromo-3,3-dimetil-2-oxo-7-(trifluorometil)indolin-1-il)acetamido)butanoico
22	T A	Ácido 4-(2-(5-yodo-3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)acetamido)butanoico	51	T A	Ácido 4-(2-(5-bromo-3,3-difluoro-2-oxoindolin-1-il)acetamido)butanoico

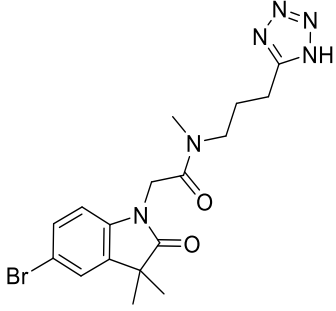
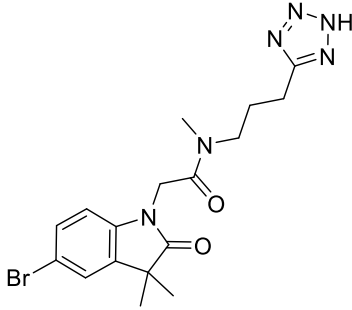
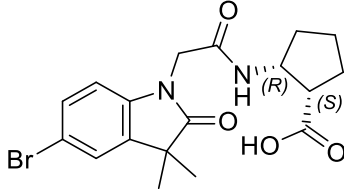
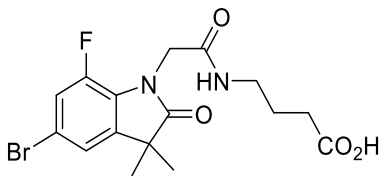
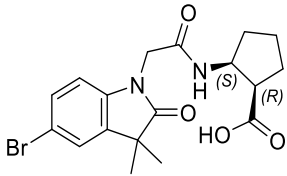
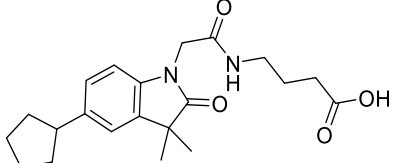
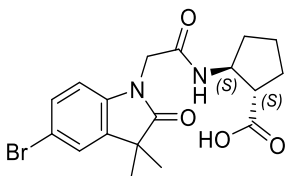
Tabla 1. Un compuesto de Fórmula (I)					
#	Ex	Nombre/estructura del compuesto	#	Ex	Nombre/estructura del compuesto
23	T A	N-(3-(1H-tetrazol-5-il)propil)-2-(5-bromo-3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)-N-metilacetamida  (tautómero 1) N-(3-(2H-tetrazol-5-il)propil)-2-(5-bromo-3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)-N-metilacetamida  (tautómero 2)	52A * (52)	T A	Ácido (1S,2R)-2-(2-(5-bromo-3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)acetamido)ciclopentano-1-carboxílico 
24	8	Ácido 4-(2-(5-bromo-7-fluoro-3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)acetamido)butanoico 	52B * (53)	T A	Ácido (1R,2S)-2-(2-(5-bromo-3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)acetamido)ciclopentano-1-carboxílico 
25	T A	Ácido 4-(2-(5-ciclopentilo-3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)acetamido)butanoico 	52C * (54)	T A	Ácido (1S,2S)-2-(2-(5-bromo-3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)acetamido)ciclopentano-1-carboxílico 

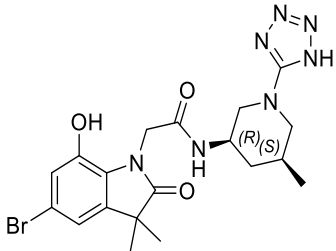
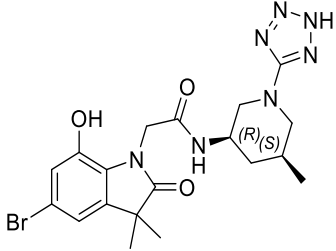
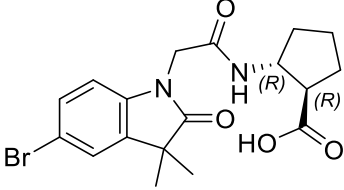
Tabla 1. Un compuesto de Fórmula (I)					
#	Ex	Nombre/estructura del compuesto	#	Ex	Nombre/estructura del compuesto
26	T A	2-(5-bromo-7-hidroxi-3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)-N-((3R,5S)-5-metil-1-(1H-tetrazol-5-il)piperidin-3-il)acetamida	52D * (55)	T A	Ácido (1R,2R)-2-(2-(5-bromo-3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)acetamido)ciclopentano-1-carboxílico
		 (tautómero 1) 2-(5-bromo-7-hidroxi-3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)-N-((3R,5S)-5-metil-1-(2H-tetrazol-5-il)piperidin-3-il)acetamida  (tautómero 2)			

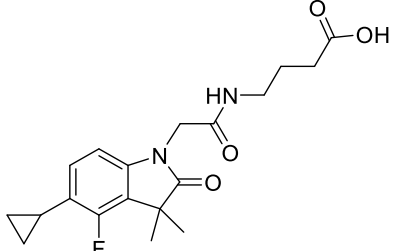
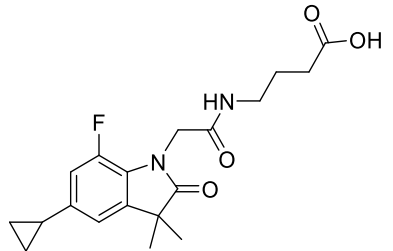
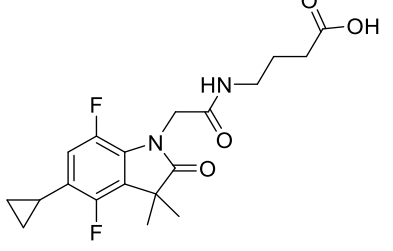
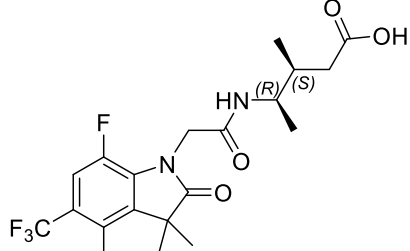
Tabla 2. Un compuesto de Fórmula (I)					
#	Ex	Nombre/estructura del compuesto	#	Ex	Nombre/estructura del compuesto
56	13	Ácido 4-(2-(5-ciclopropil-4-fluoro-3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)acetamido)butanoico	66	22	Ácido 4-(2-(5-ciclopropil-7-fluoro-3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)acetamido)butanoico
					
57	14	Ácido 4-(2-(5-ciclopropil-4,7-difluoro-3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)acetamido)butanoico	67A *	23	Ácido (3S,4R)-4-(2-(4,7-difluoro-3,3-dimetil-2-oxo-5-(trifluorometil)indolin-1-il)acetamido)-3-metilpentanoico
					

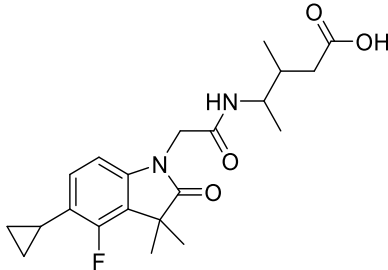
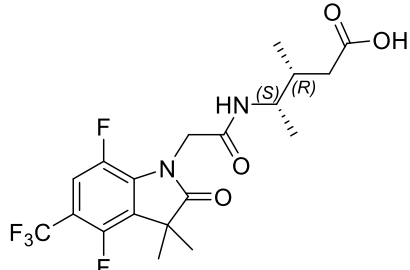
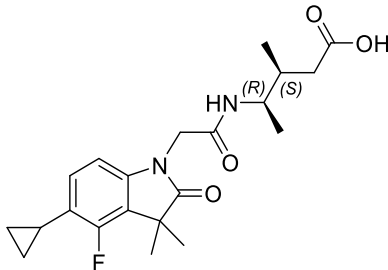
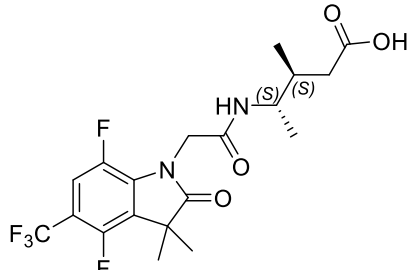
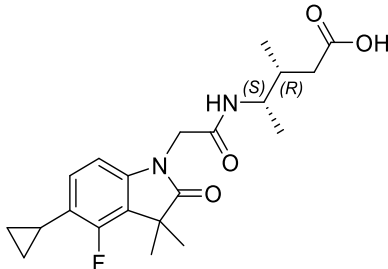
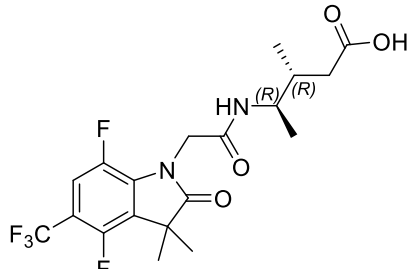
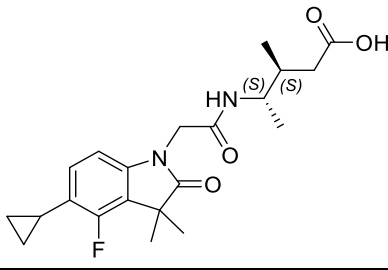
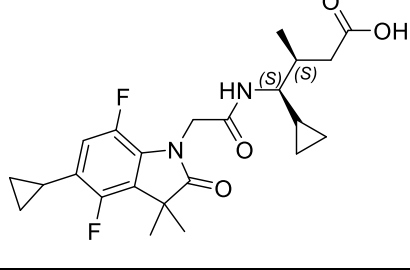
Tabla 2. Un compuesto de Fórmula (I)					
#	Ex	Nombre/estructura del compuesto	#	Ex	Nombre/estructura del compuesto
58	15	Ácido 4-(2-(5-ciclopropil-4-fluoro-3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)acetamido)-3-metilpentanoico 	67B*	23	Ácido (3R,4S)-4-(2-(4,7-difluoro-3,3-dimetil-2-oxo-5-(trifluorometil)indolin-1-il)acetamido)-3-metilpentanoico 
58A*	15	Ácido (3S,4R)-4-(2-(5-ciclopropil-4-fluoro-3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)acetamido)-3-metilpentanoico 	67C*	23	Ácido (3S,4S)-4-(2-(4,7-difluoro-3,3-dimetil-2-oxo-5-(trifluorometil)indolin-1-il)acetamido)-3-metilpentanoico 
58B*	15	Ácido (3R,4S)-4-(2-(5-ciclopropil-4-fluoro-3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)acetamido)-3-metilpentanoico 	67D*	23	Ácido (3R,4R)-4-(2-(4,7-difluoro-3,3-dimetil-2-oxo-5-(trifluorometil)indolin-1-il)acetamido)-3-metilpentanoico 
58C*	15	Ácido (3S,4S)-4-(2-(5-ciclopropil-4-fluoro-3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)acetamido)-3-metilpentanoico 	68A*	TA	Ácido (3S,4S)-4-ciclopropil-4-(2-(5-ciclopropil-4,7-difluoro-3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)acetamido)-3-metilbutanoico 

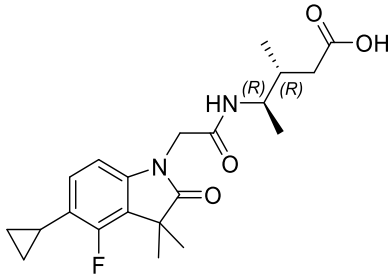
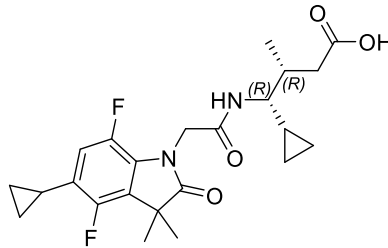
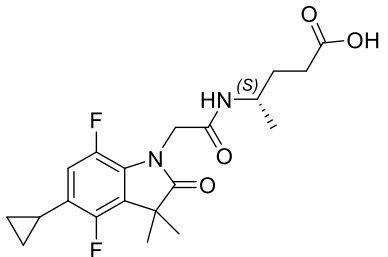
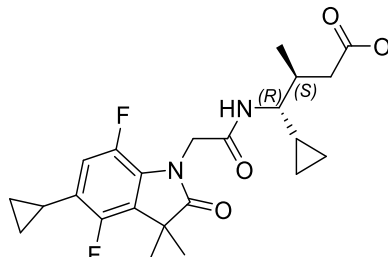
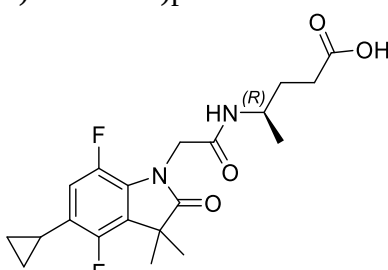
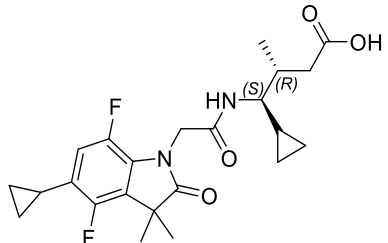
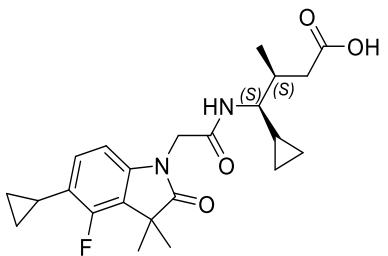
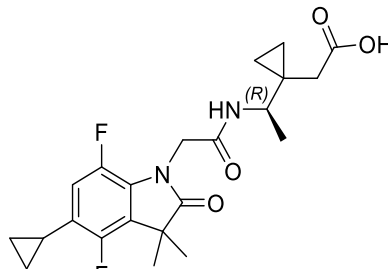
Tabla 2. Un compuesto de Fórmula (I)					
#	Ex	Nombre/estructura del compuesto	#	Ex	Nombre/estructura del compuesto
58D*	15	Ácido (3R,4R)-4-(2-(5-ciclopropil-4-fluoro-3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)acetamido)-3-metilpentanoico 	68B*	TA	Ácido (3R,4R)-4-ciclopropil-4-(2-(5-ciclopropil-4,7-difluoro-3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)acetamido)-3-metilbutanoico 
59A	16	Ácido (S)-4-(2-(5-ciclopropil-4,7-difluoro-3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)acetamido)pentanoico 	68C*	TA	Ácido (3S,4R)-4-ciclopropil-4-(2-(5-ciclopropil-4,7-difluoro-3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)acetamido)-3-metilbutanoico 
59B	16	Ácido (R)-4-(2-(5-ciclopropil-4,7-difluoro-3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)acetamido)pentanoico 	68D*	TA	Ácido (3R,4S)-4-ciclopropil-4-(2-(5-ciclopropil-4,7-difluoro-3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)acetamido)-3-metilbutanoico 
60A*	17	Ácido (3S,4S)-4-ciclopropil-4-(2-(5-ciclopropil-4-fluoro-3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)acetamido)-3-metilbutanoico 	69A*	24	Ácido (R)-2-(1-(1-(2-(5-ciclopropil-4,7-difluoro-3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)acetamido)etil)ciclopropil)acético 

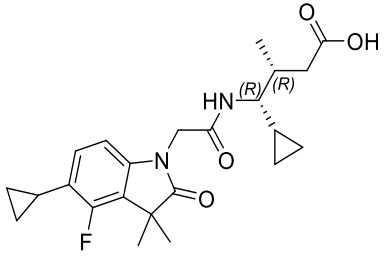
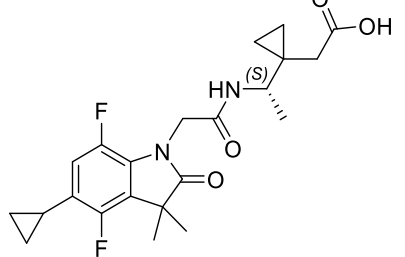
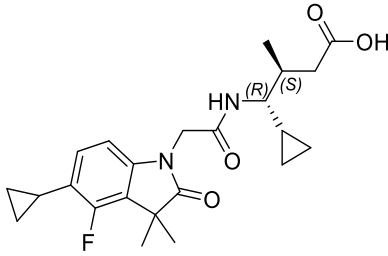
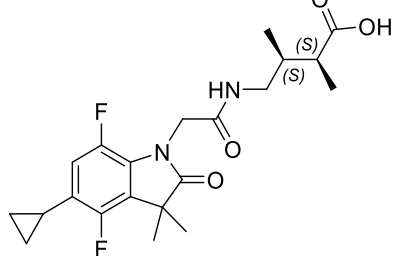
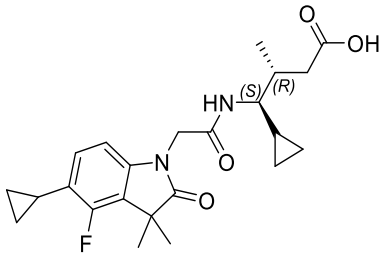
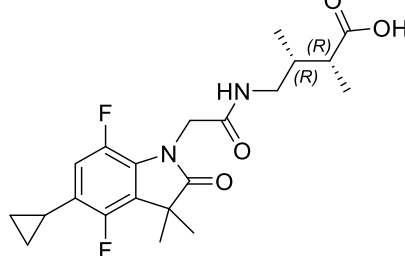
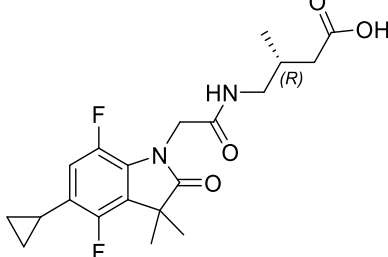
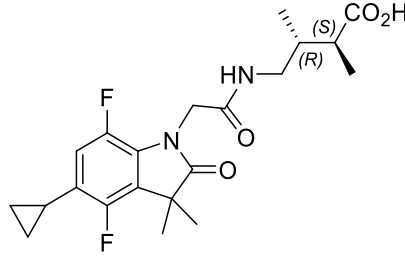
Tabla 2. Un compuesto de Fórmula (I)					
#	Ex	Nombre/estructura del compuesto	#	Ex	Nombre/estructura del compuesto
60B*	17	Ácido (3R,4R)-4-ciclopropil-4-(2-(5-ciclopropil-4-fluoro-3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)acetamido)-3-metilbutanoico 	69B*	24	Ácido (S)-2-(1-(1-(2-(5-ciclopropil-4,7-difluoro-3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)acetamido)etil)ciclopropil)acético 
60C*	17	Ácido (3S,4R)-4-ciclopropil-4-(2-(5-ciclopropil-4-fluoro-3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)acetamido)-3-metilbutanoico 	70A*	25	Ácido (2S,3S)-4-(2-(5-ciclopropil-4,7-difluoro-3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)acetamido)-2,3-dimetilbutanoico 
60D*	17	Ácido (3R,4S)-4-ciclopropil-4-(2-(5-ciclopropil-4-fluoro-3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)acetamido)-3-metilbutanoico 	70B*	25	Ácido (2R,3R)-4-(2-(5-ciclopropil-4,7-difluoro-3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)acetamido)-2,3-dimetilbutanoico 
61A	18	Ácido (R)-4-(2-(5-ciclopropil-4,7-difluoro-3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)acetamido)-3-metilbutanoico 	70C*	25	Ácido (2S,3R)-4-(2-(5-ciclopropil-4,7-difluoro-3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)acetamido)-2,3-dimetilbutanoico 

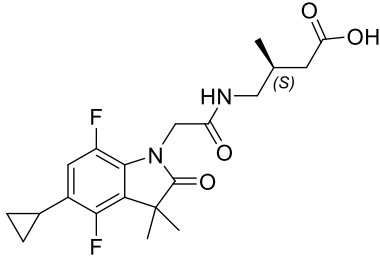
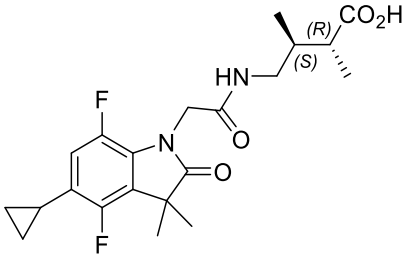
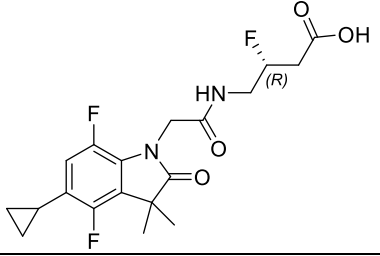
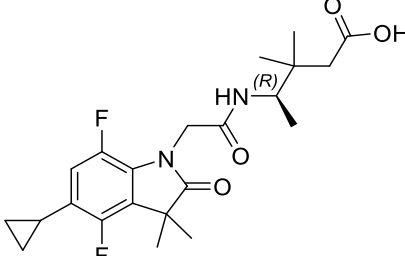
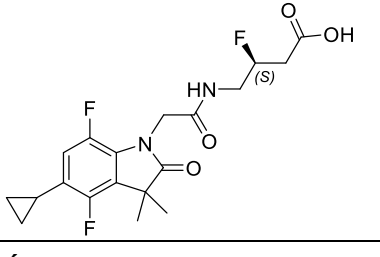
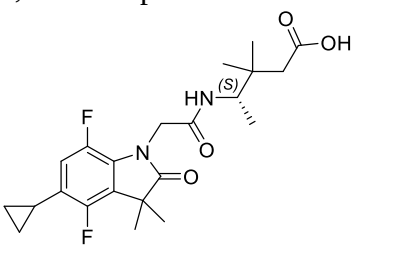
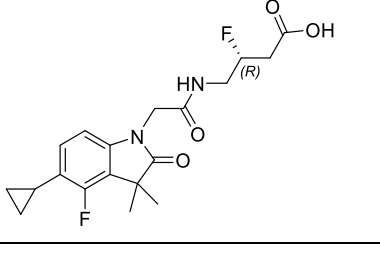
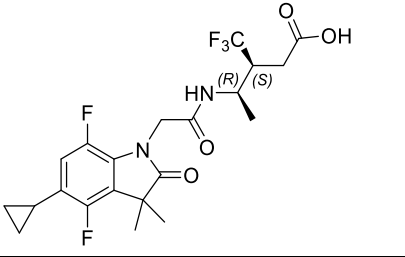
Tabla 2. Un compuesto de Fórmula (I)					
#	Ex	Nombre/estructura del compuesto	#	Ex	Nombre/estructura del compuesto
61B	18	Ácido (S)-4-(2-(5-ciclopropil-4,7-difluoro-3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)acetamido)-3-metilbutanoico 	70D *	25	Ácido (2R,3S)-4-(2-(5-ciclopropil-4,7-difluoro-3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)acetamido)-2,3-dimetilbutanoico 
62A	19	Ácido (R)-4-(2-(5-ciclopropil-4,7-difluoro-3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)acetamido)-3-fluorobutanoico 	71A *	26	Ácido (R)-4-(2-(5-ciclopropil-4,7-difluoro-3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)acetamido)-3,3-dimetilpentanoico 
62B	19	Ácido (S)-4-(2-(5-ciclopropil-4,7-difluoro-3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)acetamido)-3-fluorobutanoico 	71B *	26	Ácido (S)-4-(2-(5-ciclopropil-4,7-difluoro-3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)acetamido)-3,3-dimetilpentanoico 
63A	20	Ácido (R)-4-(2-(5-ciclopropil-4-fluoro-3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)acetamido)-3-fluorobutanoico 	72A *	27	Ácido (3S,4R)-4-(2-(5-ciclopropil-4,7-difluoro-3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)acetamido)-3-(trifluorometil)pentanoico 

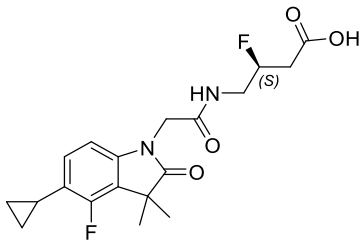
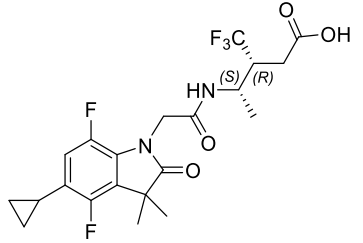
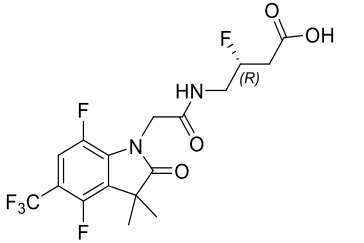
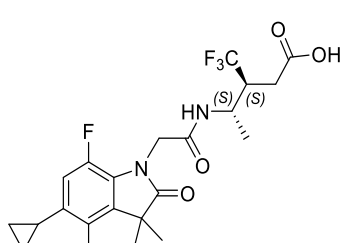
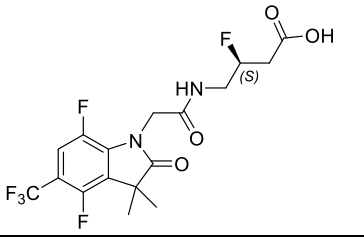
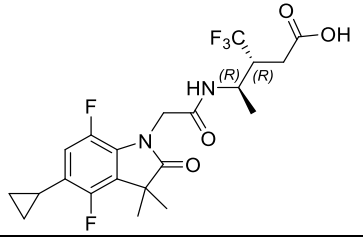
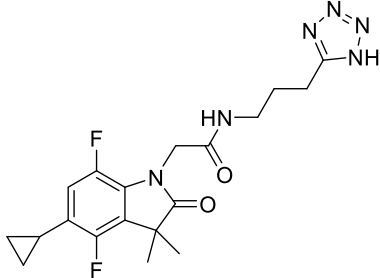
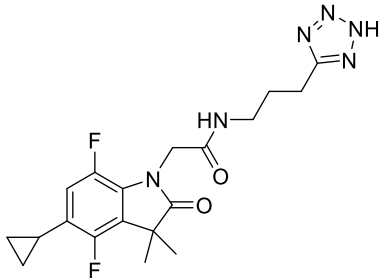
Tabla 2. Un compuesto de Fórmula (I)					
#	Ex	Nombre/estructura del compuesto	#	Ex	Nombre/estructura del compuesto
63B	20	Ácido (S)-4-(2-(5-ciclopropil-4-fluoro-3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)acetamido)-3-fluorobutanoico 	72B *	27	Ácido (3R,4S)-4-(2-(5-ciclopropil-4,7-difluoro-3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)acetamido)-3-(trifluorometil)pentanoico 
64A	21	Ácido (R)-4-(2-(4,7-difluoro-3,3-dimetil-2-oxo-5-(trifluorometil)indolin-1-il)acetamido)-3-fluorobutanoico 	72C *	27	Ácido (3S,4S)-4-(2-(5-ciclopropil-4,7-difluoro-3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)acetamido)-3-(trifluorometil)pentanoico 
64B	21	Ácido (S)-4-(2-(4,7-difluoro-3,3-dimetil-2-oxo-5-(trifluorometil)indolin-1-il)acetamido)-3-fluorobutanoico 	72D *	27	Ácido (3R,4R)-4-(2-(5-ciclopropil-4,7-difluoro-3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)acetamido)-3-(trifluorometil)pentanoico 

Tabla 2. Un compuesto de Fórmula (I)					
#	Ex	Nombre/estructura del compuesto	#	Ex	Nombre/estructura del compuesto
65	T A	N-(3-(1H-tetrazol-5-il)propil)-2-(5-ciclopropil-4,7-difluoro-3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)acetamida			
		 (tautómero 1) N-(3-(2H-tetrazol-5-il)propil)-2-(5-ciclopropil-4,7-difluoro-3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)acetamida  (tautómero 2)			

En algunas modalidades, el Compuesto es el Compuesto 58 (por ejemplo, Compuesto 58A*), Compuesto 59A, Compuesto 60A*, Compuesto 61A, Compuesto 61B, Compuesto 62A, Compuesto 63A, Compuesto 64A, Compuesto 66, Compuesto 67C* o Compuesto 67D*, o una sal, solvato, clatrato, hidrato, estereoisómero, tautómero, derivado isotópico, profármaco o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo.

En algunas modalidades, el Compuesto es el Compuesto 58 (por ejemplo, Compuesto 58A*), Compuesto 59A, Compuesto 60A*, Compuesto 61A, Compuesto 61B, Compuesto 62A, Compuesto 63A, Compuesto 64A, Compuesto 66, Compuesto 67C* o Compuesto 67D*, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En algunas modalidades, el Compuesto es una base libre del Compuesto 58 (por ejemplo, Compuesto 58A*), Compuesto 59A, Compuesto 60A*, Compuesto 61A, Compuesto 61B, Compuesto 62A, Compuesto 63A, Compuesto 64A, Compuesto 66, Compuesto 67C* o Compuesto 67D*.

En algunas modalidades, el compuesto es un derivado isotópico de un compuesto de Fórmula (I), o cualquiera de los compuestos proporcionados en las Tablas 1 o 2. En algunas modalidades, el derivado isotópico se enriquece con respecto a, o se etiqueta con, uno o más átomos seleccionados de ²H, ¹³C, ¹⁴C, ¹⁵N, ¹⁸O, ²⁹Si, ³¹P, y ³⁴S. En algunas modalidades, el derivado isotópico es un compuesto marcado con deuterio (es decir, enriquecido con ²H con respecto a uno o más átomos del mismo). En algunas modalidades, el compuesto es un

compuesto marcado con ^{18}F . En algunas modalidades, el compuesto es un compuesto marcado con ^{123}I , un compuesto marcado con ^{124}I , un compuesto marcado con ^{125}I , un compuesto marcado con ^{129}I , un compuesto marcado con ^{131}I , un compuesto marcado con ^{135}I , o cualquiera de sus combinaciones. En algunas modalidades, el compuesto es un compuesto marcado con ^{33}S , un compuesto marcado con ^{34}S , un compuesto marcado con ^{35}S , un compuesto marcado con ^{36}S o cualquiera de sus combinaciones.

Se entiende que el compuesto marcado con ^{18}F , ^{123}I , ^{124}I , ^{125}I , ^{129}I , ^{131}I , ^{135}I , ^{32}S , ^{34}S , ^{35}S , y/o ^{36}S , puede prepararse mediante el uso de una variedad cualquiera de técnicas reconocidas en la técnica. Por ejemplo, el compuesto marcado con deuterio puede prepararse generalmente mediante la realización de los procedimientos descritos en los esquemas y/o ejemplos descritos en la presente descripción, mediante la sustitución de un reactivo marcado con ^{18}F , ^{123}I , ^{124}I , ^{125}I , ^{129}I , ^{131}I , ^{135}I , ^{32}S , ^{34}S , ^{35}S , y/o ^{36}S por un reactivo no marcado por isótopo. Un compuesto que contiene uno o más de los átomos ^{18}F , ^{123}I , ^{124}I , ^{125}I , ^{129}I , ^{131}I , ^{135}I , ^{32}S , ^{34}S , ^{35}S , y ^{36}S antes mencionados está dentro del alcance de la presente descripción. Además, la sustitución con un isótopo (por ejemplo, ^{18}F , ^{123}I , ^{124}I , ^{125}I , ^{129}I , ^{131}I , ^{135}I , ^{32}S , ^{34}S , ^{35}S , y/o ^{36}S) puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas como resultado de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, una mayor semivida in vivo o menores requisitos de dosificación. En algunas modalidades, el derivado isotópico es un compuesto marcado con deuterio de cualquiera de los compuestos de las Fórmulas descritas en la presente descripción.

Se entiende que el derivado isotópico puede prepararse mediante el uso de una cualquiera de la variedad de técnicas reconocidas en la técnica. Por ejemplo, el derivado isotópico puede prepararse generalmente llevando a cabo los procedimientos divulgados en los esquemas y/o en los ejemplos aquí descritos en la presente descripción, sustituyendo un reactivo marcado isotópicamente por un reactivo no marcado isotópicamente.

(2) Métodos de Preparación

Debe entenderse que los compuestos de la presente descripción pueden prepararse de diversas maneras mediante el uso de materiales de partida disponibles comercialmente, compuestos conocidos en la literatura, o a partir de intermediarios fácilmente preparados, mediante el empleo de métodos y procedimientos sintéticos estándar conocidos por los expertos en la técnica, o que serán evidentes para el experto en la técnica a la luz de las enseñanzas en la presente descripción. Los métodos y procedimientos sintéticos estándar para la preparación de moléculas orgánicas y las transformaciones y manipulaciones de grupos funcionales pueden obtenerse de la literatura científica pertinente o de los libros de texto estándar en la materia. Aunque no se limitan a una o varias fuentes, los textos clásicos, tal como Smith, M. B., marzo, J., *Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure*, 5ta edición, John Wiley & Sons: Nueva York, 2001; Greene, T.W., Wuts, P.G. M., *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3rd edición, John Wiley & Sons: Nueva York, 1999; R. Larock, *Comprehensive Organic Transformations*, VCH Publishers (1989); L. Fieser and M. Fieser, *Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley and Sons (1994); y L. Paquette, ed., *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley and Sons

(1995), incorporado como referencia en la presente descripción, son libros de referencia útiles y reconocidos de síntesis orgánica conocidos por los expertos en la técnica.

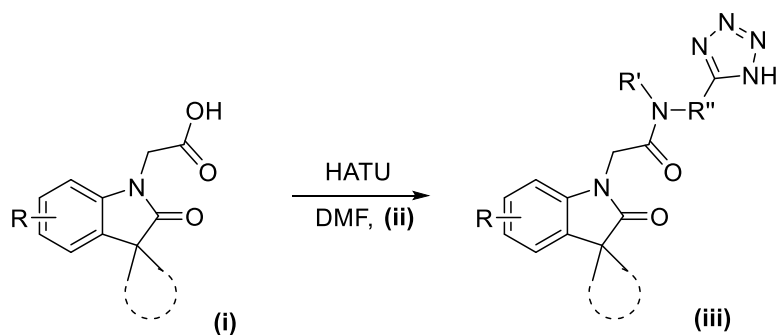
Un experto en la técnica observará que, durante las secuencias de reacción y esquemas sintéticos descritos en la presente descripción, puede cambiarse el orden de ciertas etapas, tal como la introducción y eliminación de grupos protectores. Un experto en la técnica reconocerá que ciertos grupos pueden requerir protección contra las condiciones de reacción mediante el uso de grupos protectores. Los grupos protectores también pueden usarse para diferenciar grupos funcionales similares en moléculas. Puede encontrar una lista de grupos de protección y cómo introducir y eliminar estos grupos en Greene, T.W., Wuts, P.G. M., *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3ra edición, John Wiley y Sons: Nueva York, 1999. A manera de ejemplo, los grupos protectores del ácido carboxílico (PG) pueden incluir alquilo C₁₋₆, arilo C₆ o un grupo aril-alquilo C₁₋₆, en donde el alquilo y el arilo está opcionalmente sustituido con grupos halo, alquilo o alcoxi. En algunas modalidades, el grupo protector del ácido carboxílico (PG) es metilo (-CH₃, Me), etilo (-CH₂CH₃, Et), o t-butilo (-C(CH₃)₃, tBu).

En los esquemas sintéticos descritos en la presente descripción, los compuestos pueden dibujarse con una configuración particular por simplicidad. Tales configuraciones particulares no deben interpretarse como limitantes de la descripción a uno u otro isómero, tautómero, regioisómero o estereoisómero, ni excluye mezclas de isómeros, tautómeros, regioisómeros o estereoisómeros; sin embargo, se debe entender que un isómero, tautómero, regioisómero o estereoisómero dado puede tener un nivel de actividad más alto que otro isómero, tautómero, regioisómero o estereoisómero.

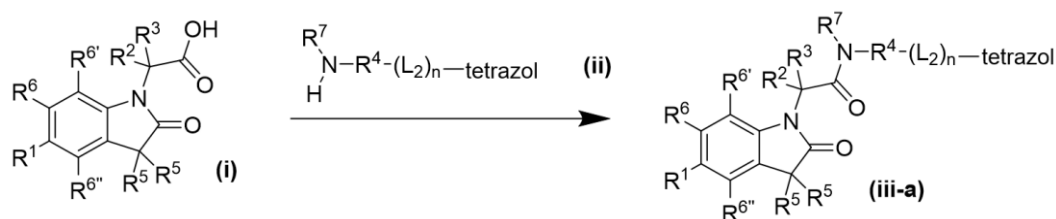
Los Métodos preparativos generales adecuados de compuestos de Fórmula (I), e intermedios útiles en la síntesis de dichos compuestos, se proporcionan más abajo en los Esquemas generales 1–12. Los ejemplos también describen procedimientos no limitantes en la preparación de tales compuestos.

Esquema general 1

(1A)



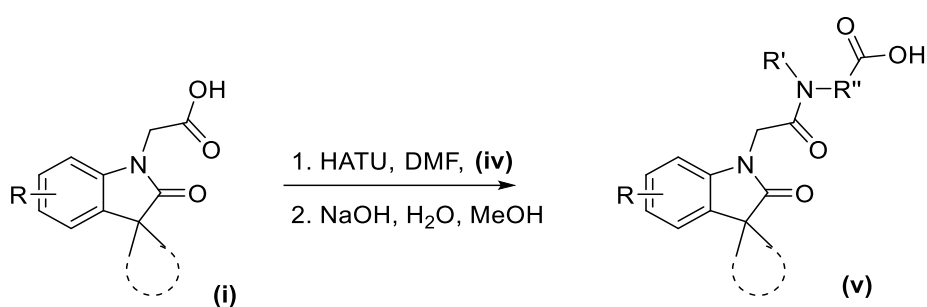
(1B)



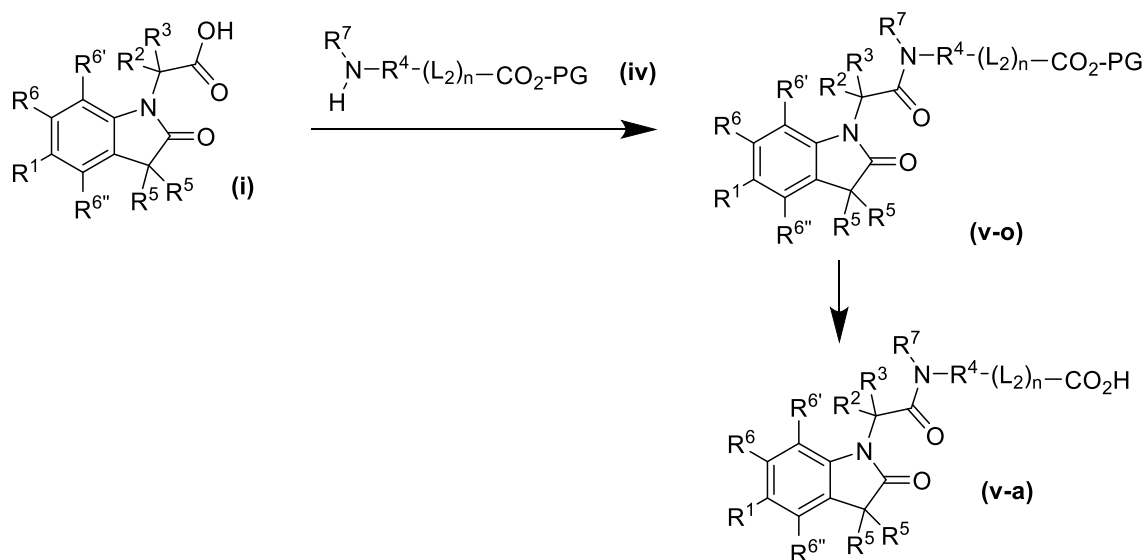
Los compuestos de Fórmula (I), en donde Z es $-(L_2)_n$ -tetrazol, pueden prepararse como se muestra en el Esquema general 1, a través del acoplamiento amida de una indolinona (ácido acético) sustituida (i), o sal de la misma, con un aminotetrazol (ii), o sal del mismo, para proporcionar los análogos de tetrazol diana (iii) o (iii-a), o sal del mismo, en donde indolinona (ácido acético) (i) y aminotetrazoles (ii) están disponibles comercialmente o se conocen en la literatura química, a menos que se indique de otra forma, y las líneas discontinuas corresponden a un cicloalquilo espirofundido opcional.

Esquema general 2

(2A)



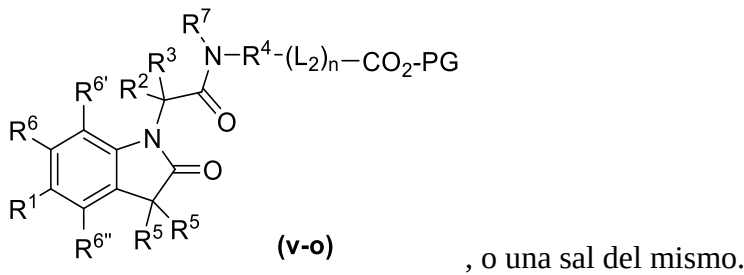
(2B)



Los compuestos de Fórmula (I), en donde Z es $-(L_2)_n$ -ácido carboxílico, pueden prepararse en un proceso de dos etapas como se muestra en el Esquema general 2, a través del acoplamiento amida de una indolinona(ácido acético) sustituida (i), o sal de la misma, con un aminoéster (iv), o sal del mismo, en donde PG es un grupo protector, tal como un alquilo C_{1-6} , arilo C_6 , o un grupo aril-alquilo C_{1-6} , en donde el alquilo y arilo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos halo, alquilo C_{1-6} o alcoxi C_{1-6} , seguido de hidrólisis para proporcionar el análogo de ácido carboxílico diana (v) o (v-a), o sal del mismo, en donde indolinona(ácido acético) (i) y aminoésteres (iv) están disponibles comercialmente o se

conocen en la literatura química, a menos que se indique de otra forma, y las líneas discontinuas corresponden a un cicloalquilo espirofundido opcional.

En algunas modalidades, el compuesto de la presente descripción es:



En algunas modalidades, PG es alquilo C₁₋₆, arilo C₆ o aril-alquilo C₁₋₆, en donde el alquilo y arilo está opcionalmente sustituido con uno o más halo, alquilo C₁₋₆ o alcoxi C₁₋₆.

En algunas modalidades, PG es alquilo C₁₋₆, arilo C₆, o aril-alquilo C₁₋₆.

En algunas modalidades, PG es alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con uno o más halo, alquilo C₁₋₆ o alcoxi C₁₋₆.

En algunas modalidades, PG es alquilo C₁₋₆.

En algunas modalidades, PG es arilo C₆ opcionalmente sustituido con uno o más halo, alquilo C₁₋₆ o alcoxi C₁₋₆.

En algunas modalidades, PG es arilo C₆.

En algunas modalidades, PG es aril-alquilo C₁₋₆, en donde el alquilo y arilo está opcionalmente sustituido con uno o más halo, alquilo C₁₋₆ o alcoxi C₁₋₆.

En algunas modalidades, PG es aril-alquilo C₁₋₆.

Los compuestos ilustrativos de Fórmula (v-o) incluyen cualquier compuesto proporcionado en la Tabla 3, o sal del mismo, o una sal, solvato, clatrato, hidrato, estereoisómero, tautómero, derivado isotópico, o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas modalidades, el compuesto de Fórmula (v-o) es un profármaco.

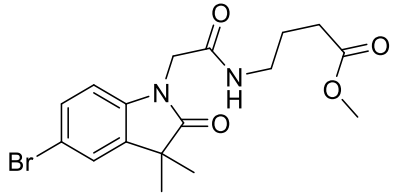
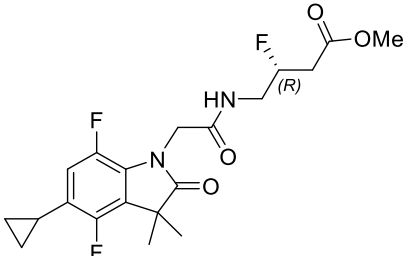
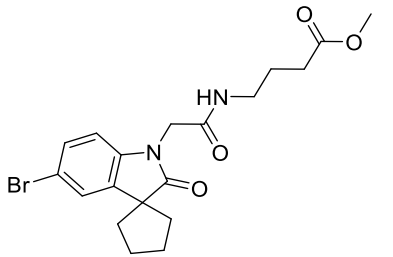
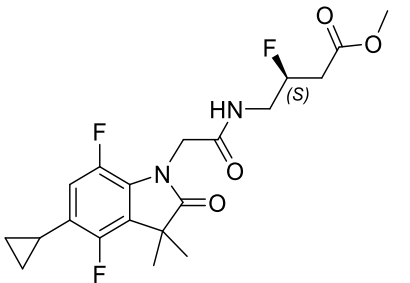
Tabla 3.					
#	Ex	Nombre/estructura	#	Ex	Nombre/estructura
2-OMe	2	 4-(2-(5-bromo-3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)acetamido)butanoato de metilo	62 A-OMe	19	 (R)-4-(2-(5-ciclopropil-4,7-difluoro-3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)acetamido)-3-fluorobutanoato de metilo
5-OMe	3	 4-(2-(5'-bromo-2'-oxoespiro[ciclopentano-1,3'-	62 B-OMe	19	 (S)-4-(2-(5-ciclopropil-4,7-difluoro-3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)acetamido)-3-fluorobutanoato de metilo

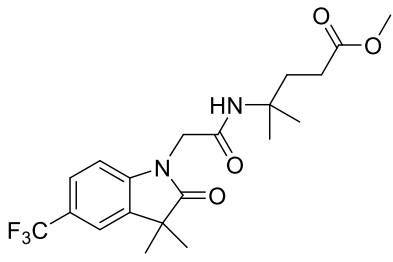
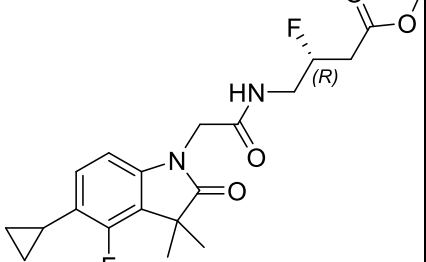
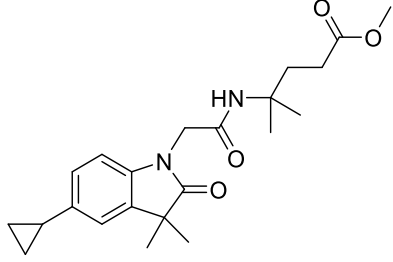
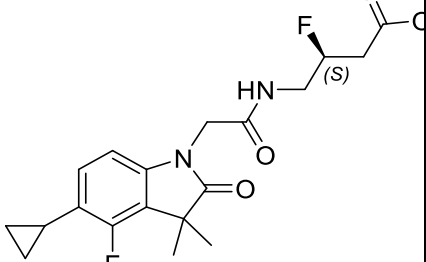
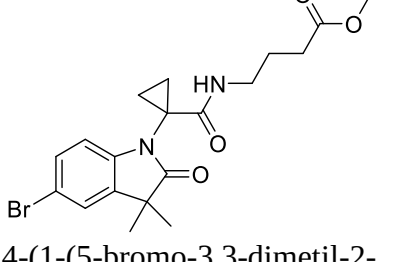
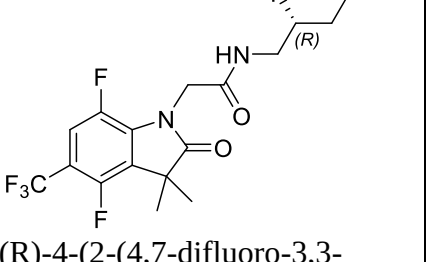
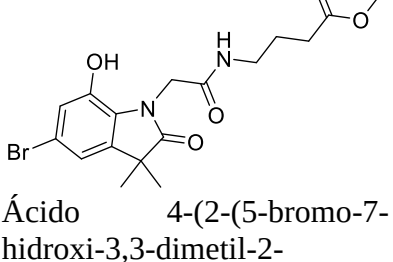
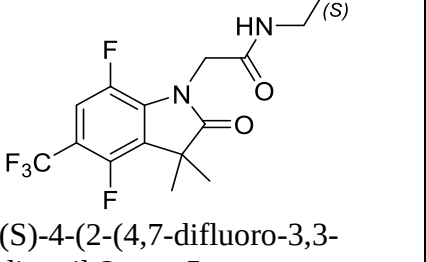
Tabla 3.					
#	Ex	Nombre/estructura	#	Ex	Nombre/estructura
		indolin]-1'- il)acetamido)butanoato de metilo			(S)-4-(2-(5-ciclopropil-4,7- difluoro-3,3-dimetil-2- oxoindolin-1-il)acetamido)-3- fluorobutanoato de metilo
8- OM e	4	 4-(2-(3,3-dimetil-2-oxo-5- (trifluorometil)indolin-1- il)acetamido)-4- metilpentanoato de metilo	63 A- OM e	20	 (R)-4-(2-(5-ciclopropil-4- fluoro-3,3-dimetil-2- oxoindolin-1-il)acetamido)-3- fluorobutanoato de metilo
9- OM e	5	 4-(2-(5-ciclopropil-3,3- dimetil-2-oxoindolin-1- il)acetamido)-4- metilpentanoato de metilo	63 B- OM e	20	 (S)-4-(2-(5-ciclopropil-4- fluoro-3,3-dimetil-2- oxoindolin-1-il)acetamido)-3- fluorobutanoato de metilo
15- OM e	6	 4-(1-(5-bromo-3,3-dimetil-2- oxoindolin-1-il)ciclopropano- 1-carboxamido)butanoato de metilo	64 A- OM e	21	 (R)-4-(2-(4,7-difluoro-3,3- dimetil-2-oxo-5- (trifluorometil)indolin-1- il)acetamido)-3- fluorobutanoato de metilo
16- OM e	7	 Ácido 4-(2-(5-bromo-7- hidroxi-3,3-dimetil-2- oxoindolin-1- il)acetamido)butanoico	64 B- OM e	21	 (S)-4-(2-(4,7-difluoro-3,3- dimetil-2-oxo-5- (trifluorometil)indolin-1- il)acetamido)-3- fluorobutanoato de metilo

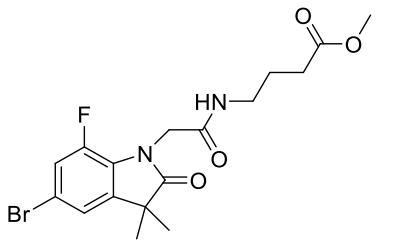
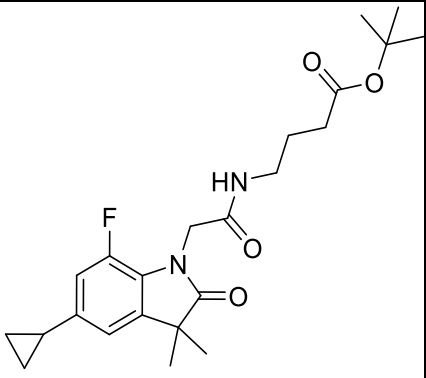
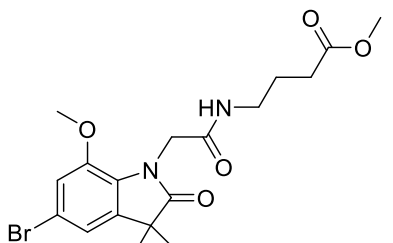
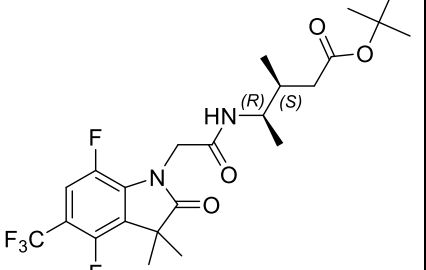
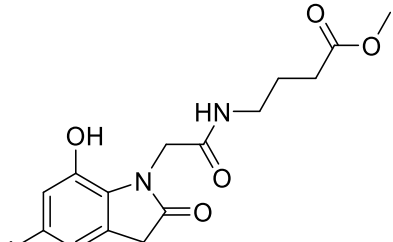
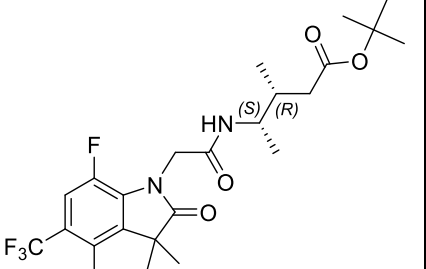
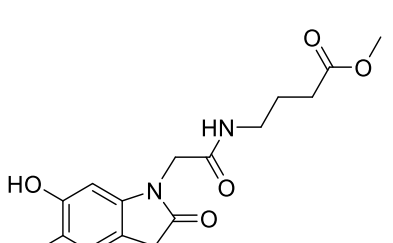
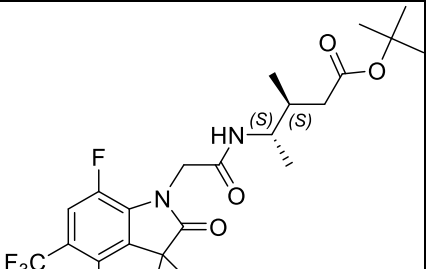
Tabla 3.					
#	Ex	Nombre/estructura	#	Ex	Nombre/estructura
24-OMe	8	 4-(2-(5-bromo-7-fluoro-3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)acetamido)butanoato de metilo	66-Ot Bu	22	 4-(2-(5-ciclopropil-7-fluoro-3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)acetamido)butanoato de terc-butilo
27-OMe	9	 4-(2-(5-bromo-7-metoxi-3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)acetamido)butanoato de metilo	67 A*-Ot Bu	23	 (3S,4R)-4-(2-(4,7-difluoro-3,3-dimetil-2-oxo-5-(trifluorometil)indolin-1-il)acetamido)-3-metilpentanoato de terc-butilo
28-OMe	10	 4-(2-(7-hidroxi-5-yodo-3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)acetamido)butanoato de metilo	67 B*-Ot Bu	23	 (3R,4S)-4-(2-(4,7-difluoro-3,3-dimetil-2-oxo-5-(trifluorometil)indolin-1-il)acetamido)-3-metilpentanoato de terc-butilo
36-OMe	12	 4-(2-(5-bromo-6-hidroxi-3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)acetamido)butanoato de metilo	67 C*-Ot Bu	23	 (3S,4S)-4-(2-(4,7-difluoro-3,3-dimetil-2-oxo-5-(trifluorometil)indolin-1-il)acetamido)-3-metilpentanoato de terc-butilo

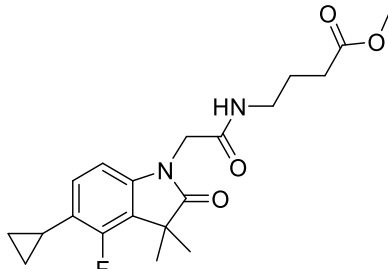
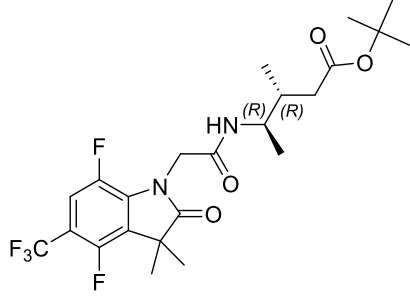
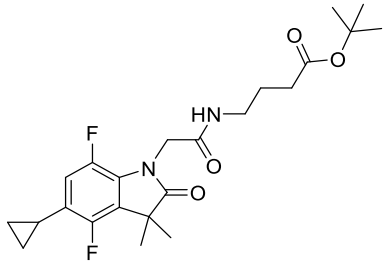
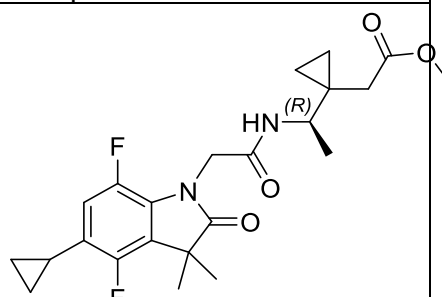
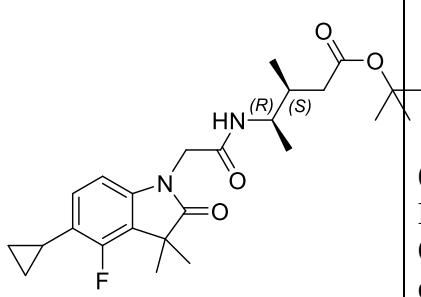
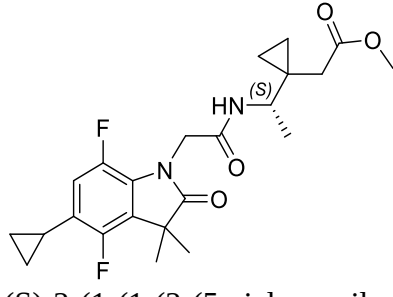
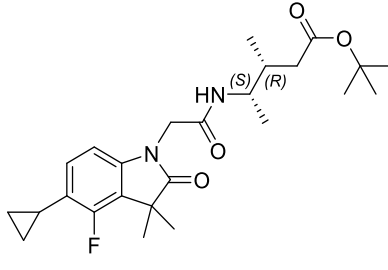
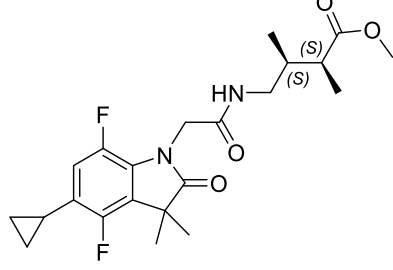
Tabla 3.					
#	Ex	Nombre/estructura	#	Ex	Nombre/estructura
56-OMe	13	 4-(2-(5-ciclopropil-4-fluoro-3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)acetamido)butanoato de metilo	67 D*-OtBu	23	 (3R,4R)-4-(2-(4,7-difluoro-3,3-dimetil-2-oxo-5-(trifluorometil)indolin-1-il)acetamido)-3-metilpentanoato de terc-butilo
57-OtBu	14	 4-(2-(5-ciclopropil-4,7-difluoro-3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)acetamido)butanoato de terc-butilo	69 A*-OMe	24	 (R)-2-(1-(1-(2-(5-ciclopropil-4,7-difluoro-3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)acetamido)etil)ciclopropil)acetato de metilo
58A*-OtBu	15	 (3S,4R)-4-(2-(5-ciclopropil-4-fluoro-3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)acetamido)-3-metilpentanoato de terc-butilo	69 B*-OMe	24	 (S)-2-(1-(1-(2-(5-ciclopropil-4,7-difluoro-3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)acetamido)etil)ciclopropil)acetato de metilo
58B*-OtBu	15	 (3R,4S)-4-(2-(5-ciclopropil-4-fluoro-3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)acetamido)-3-metilpentanoato de terc-butilo	70 A*-OMe	25	 (2S,3S)-4-(2-(5-ciclopropil-4,7-difluoro-3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)acetamido)-2,3-dimetilbutanoato de metilo

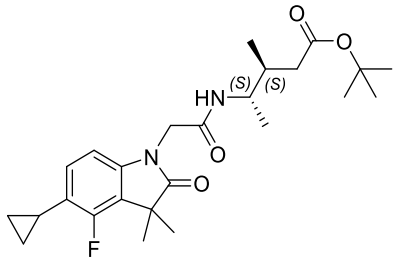
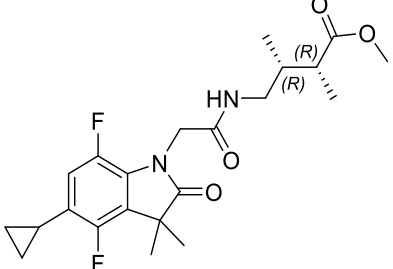
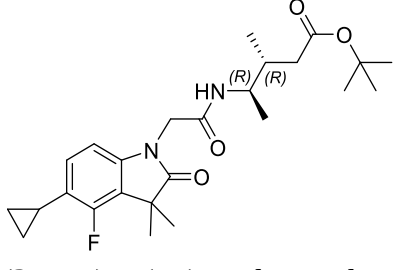
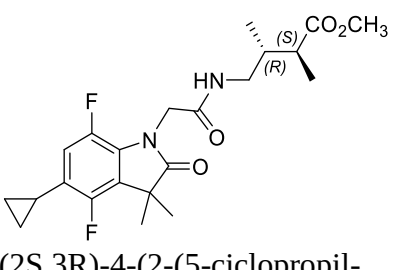
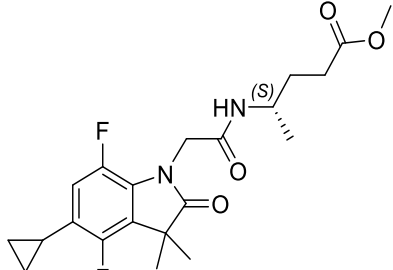
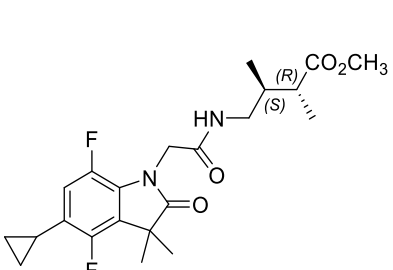
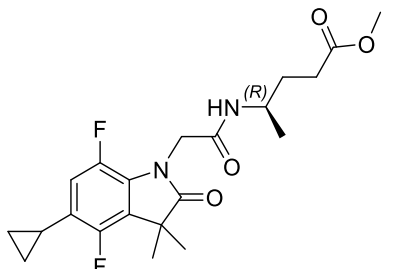
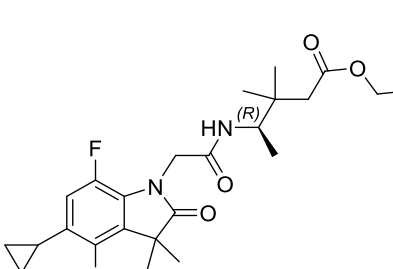
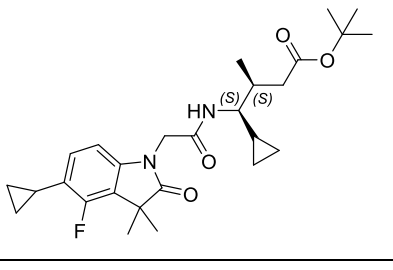
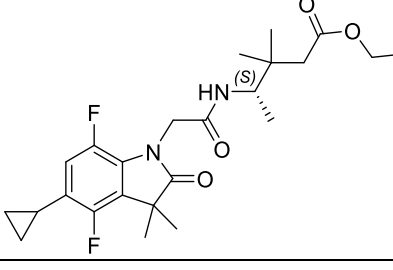
Tabla 3.					
#	Ex	Nombre/estructura	#	Ex	Nombre/estructura
58C *_ OtB u	15	 (3S,4S)-4-(2-(5-ciclopropil-4-fluoro-3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)acetamido)-3-metilpentanoato de terc-butilo	70 B*_ OM e	25	 (2R,3R)-4-(2-(5-ciclopropil-4,7-difluoro-3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)acetamido)-2,3-dimetilbutanoato de metilo
58D *_ OtB u	15	 (3R,4R)-4-(2-(5-ciclopropil-4-fluoro-3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)acetamido)-3-metilpentanoato de terc-butilo	70 C*_ OM e	25	 (2S,3R)-4-(2-(5-ciclopropil-4,7-difluoro-3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)acetamido)-2,3-dimetilbutanoato de metilo
59A - OM e	16	 (S)-4-(2-(5-ciclopropil-4,7-difluoro-3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)acetamido)pentanoato de metilo	70 D*_ OM e	25	 (2R,3S)-4-(2-(5-ciclopropil-4,7-difluoro-3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)acetamido)-2,3-dimetilbutanoato de metilo
59B- OM e	16	 (R)-4-(2-(5-ciclopropil-4,7-difluoro-3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)acetamido)pentanoato de metilo	71 A*_ OEt	26	 (R)-4-(2-(5-ciclopropil-4,7-difluoro-3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)acetamido)-3,3-dimetilpentanoato de etilo
60A *_ OtB u	17	 (S)-4-(2-(5-ciclopropil-4-fluoro-3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)acetamido)-3-metilpentanoato de terc-butilo	71 B*_ OEt	26	 (S)-4-(2-(5-ciclopropil-4-fluoro-3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)acetamido)-3-metilpentanoato de terc-butilo

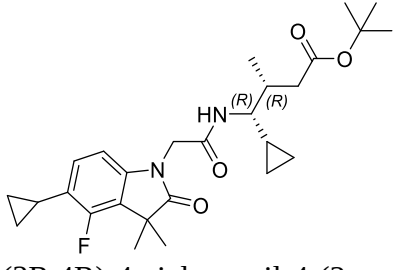
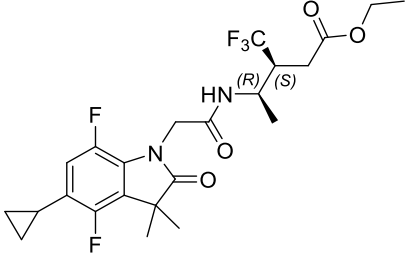
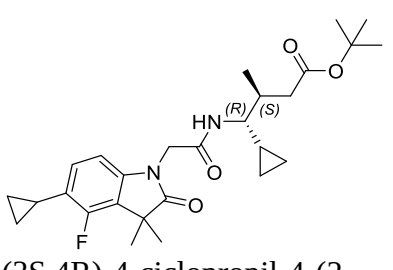
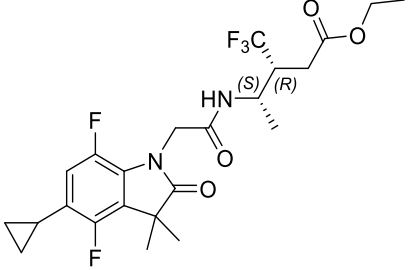
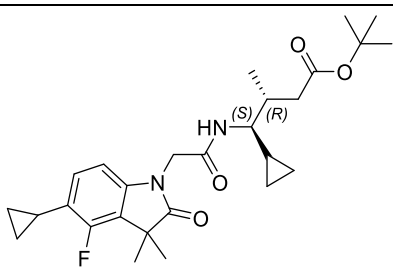
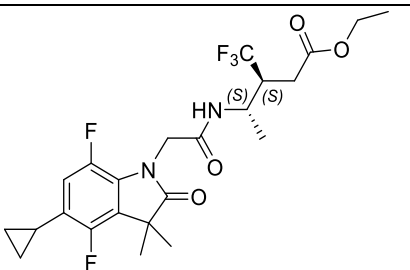
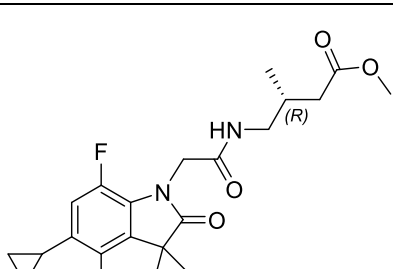
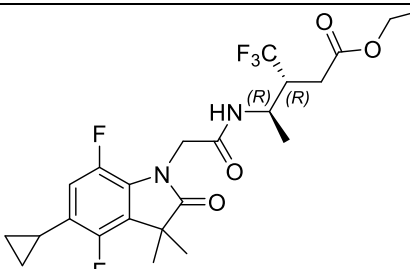
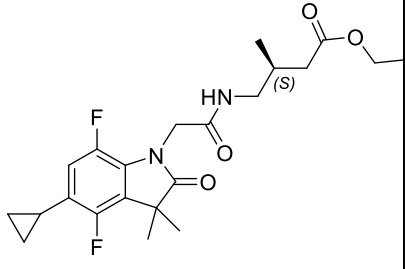
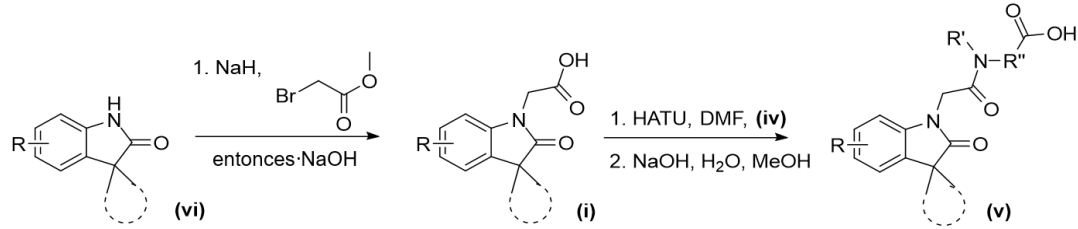
Tabla 3.					
#	Ex	Nombre/estructura	#	Ex	Nombre/estructura
		(3S,4S)-4-ciclopropil-4-(2-(5-ciclopropil-4-fluoro-3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)acetamido)-3-metilbutanoato de terc-butilo			(S)-4-(2-(5-ciclopropil-4,7-difluoro-3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)acetamido)-3,3-dimetilpentanoato de etilo
60B *- OtB u	17	 (3R,4R)-4-ciclopropil-4-(2-(5-ciclopropil-4-fluoro-3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)acetamido)-3-metilbutanoato de terc-butilo	72 A*- OEt	27	 (3S,4R)-4-(2-(5-ciclopropil-4,7-difluoro-3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)acetamido)-3-(trifluorometil)pentanoato de etilo
60C *- OtB u	17	 (3S,4R)-4-ciclopropil-4-(2-(5-ciclopropil-4-fluoro-3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)acetamido)-3-metilbutanoato de terc-butilo	72 B*- OEt	27	 (3R,4S)-4-(2-(5-ciclopropil-4,7-difluoro-3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)acetamido)-3-(trifluorometil)pentanoato de etilo
60D *- OtB u	17	 (3R,4S)-4-ciclopropil-4-(2-(5-ciclopropil-4-fluoro-3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)acetamido)-3-metilbutanoato de terc-butilo	72 C*- OEt	27	 (3S,4S)-4-(2-(5-ciclopropil-4,7-difluoro-3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)acetamido)-3-(trifluorometil)pentanoato de etilo
61A - OM e	18	 (R)-4-(2-(5-ciclopropil-4,7-difluoro-3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)acetamido)-3-metilbutanoato de metilo	72 D*- OEt	27	 (3R,4R)-4-(2-(5-ciclopropil-4,7-difluoro-3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)acetamido)-3-(trifluorometil)pentanoato de etilo

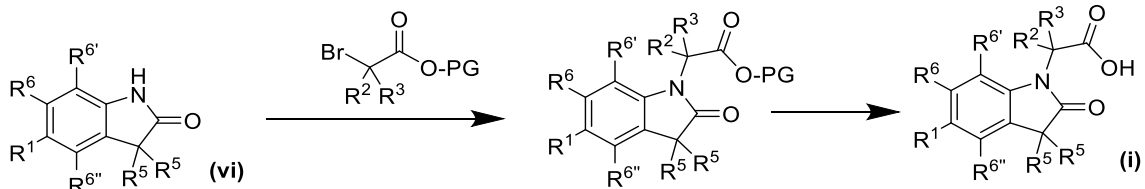
Tabla 3.					
#	Ex	Nombre/estructura	#	Ex	Nombre/estructura
61B-OEt	18	 (S)-4-(2-(5-ciclopropil-4,7-difluoro-3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)acetamido)-3-metilbutanoato de etilo			

Esquema general 3

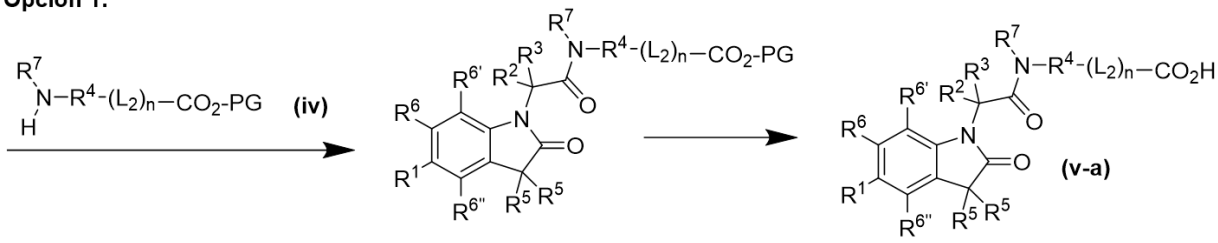
(3A)



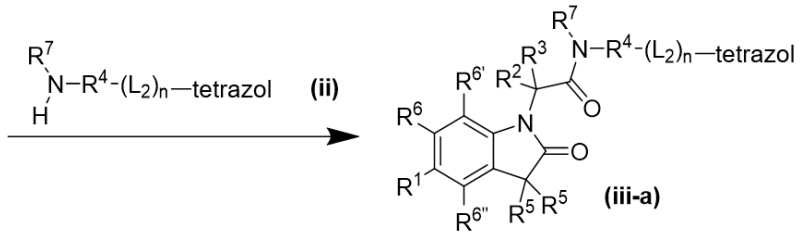
(3B)



Opción 1:



Opción 2:

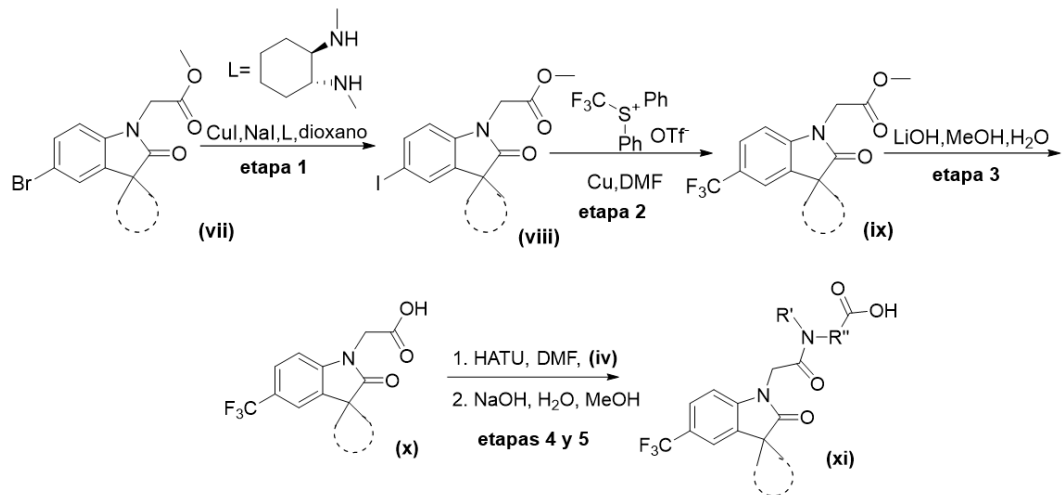


Los compuestos de Fórmula (I) pueden prepararse como se muestra en el Esquema general 3, mediante la alquilación de indolinona (vi), o sal de la misma, seguido de hidrólisis, para proporcionar indolinona(ácido acético) (i), o sal de la misma. Luego, el acoplamiento amida (y la hidrólisis posterior cuando la diana es un ácido carboxílico y no un tetrazol) proporciona el análogo carboxílico diana (v) o (v-a), o sal del mismo, o análogo de tetrazol diana (iii-a), o sal del mismo, en donde el material de partida indolinona (vi), aminoéster (iv) y aminotetrazol (ii) están disponibles comercialmente o se conocen en la literatura química, a

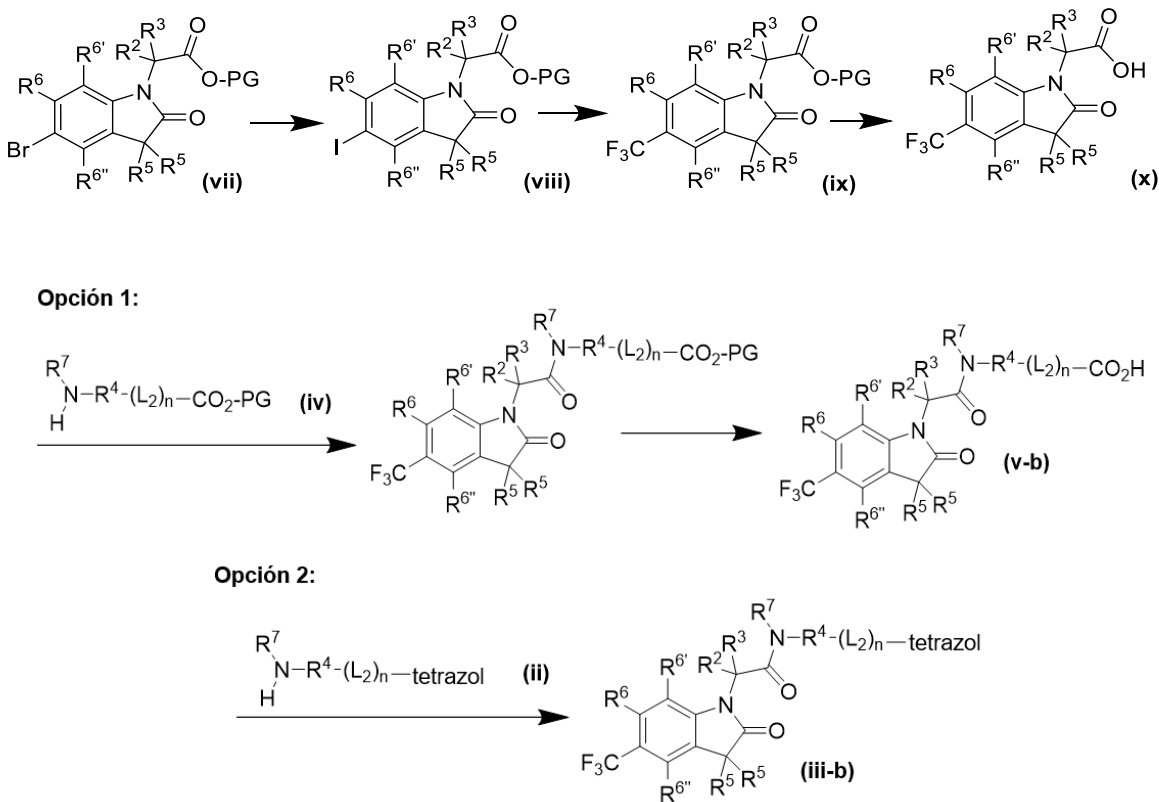
menos que se indique de otra forma, y las líneas discontinuas corresponden con un cicloalquilo espirofundido opcional.

Esquema general 4

(4A)



(4B)

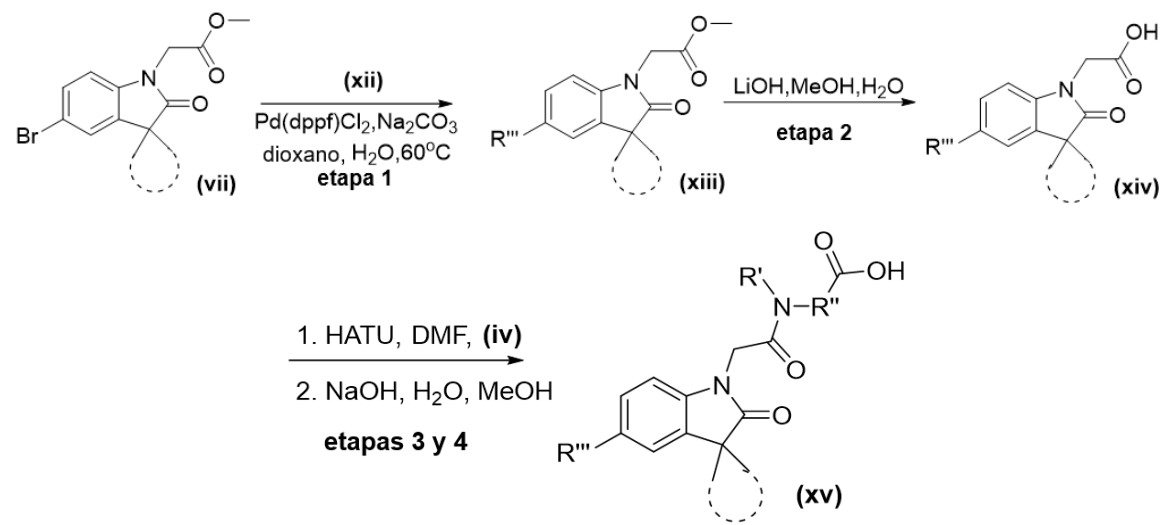


Los compuestos de Fórmula (I) pueden prepararse como se muestra en el Esquema general 4, a través de la transhalogenación de bromo indolinona (vii), o sal de la misma, en donde PG es un grupo protector, tal como un alquilo C₁₋₆, arilo C₆, o un grupo aril-alquilo C₁₋₆, en donde el alquilo y arilo está opcionalmente sustituido con uno o más halo, alquilo C₁₋₆, o grupos alcoxi C₁₋₆, para formar una indolinona de yodo (viii), o sal de la misma, luego acoplamiento de cobre para proporcionar el análogo –CF₃ (ix), o sal del mismo, entonces la hidrólisis éster proporciona el ácido carboxílico intermediario (x), o sal del mismo, seguido de acoplamiento amida con (iv) o (ii), o sal del mismo (e hidrólisis posterior cuando la diana es un ácido carboxílico y no un tetrazol) para proporcionar los análogos carboxílicos diana (xi) o (v–b) o sal de los mismos, o el análogo tetrazol diana (iii–b) o sal del mismo, en donde

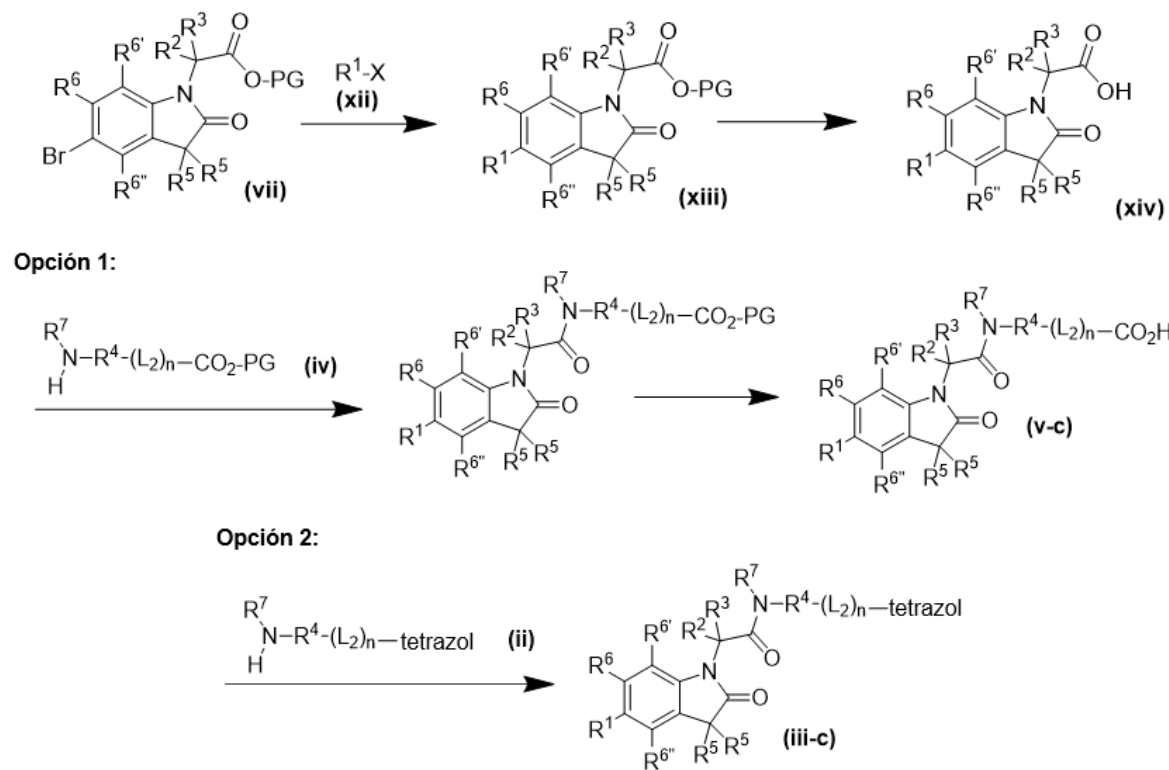
el material de partida indolinona (vii) aminoéster (iv) y aminotetrazol (ii) están disponibles comercialmente, conocidos en la literatura química, o preparados a través de esquemas anteriores en la presente descripción, a menos que se indique de otra forma, y las líneas discontinuas corresponden a un cicloalquilo espirofundido opcional.

Esquema general 5

(5A)



(5B)

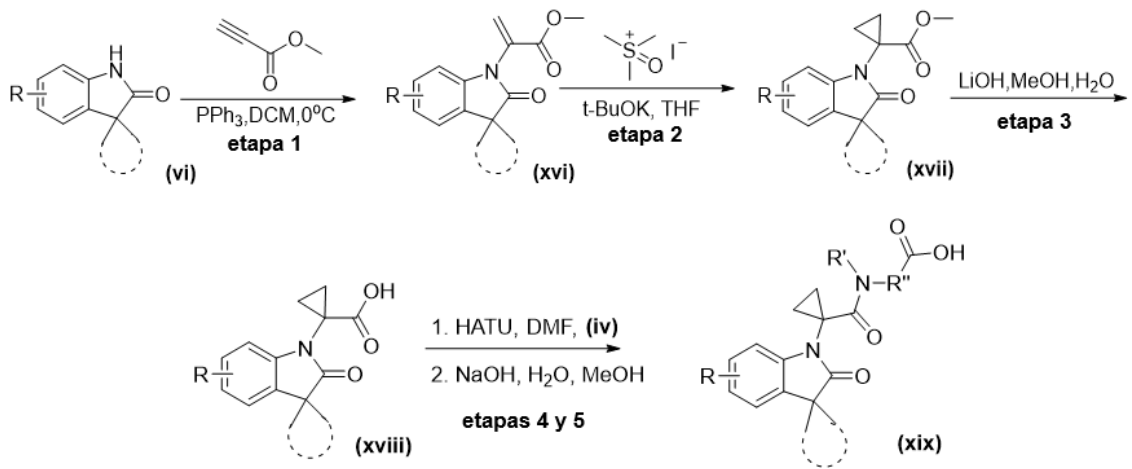


Los compuestos de Fórmula (I) pueden prepararse en un proceso como se muestra en el Esquema general 5, a través del acoplamiento transversal de paladio de indolinona (vii), o sal de la misma, con un compañero de acoplamiento (xii), o sal del mismo, como $\text{R}'''-\text{X}$ o R^1-X , en donde X un grupo saliente, y R''' o R^1 es alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 o cicloalquilo C_3-C_{12} , para proporcionar el producto de éster alquilado (xiii), o sal del mismo, que luego se hidroliza al ácido carboxílico intermediario (xiv), o sal del mismo. Como se usa en la presente descripción, un “grupo saliente” es un término de la técnica que se refiere a un fragmento molecular que parte con

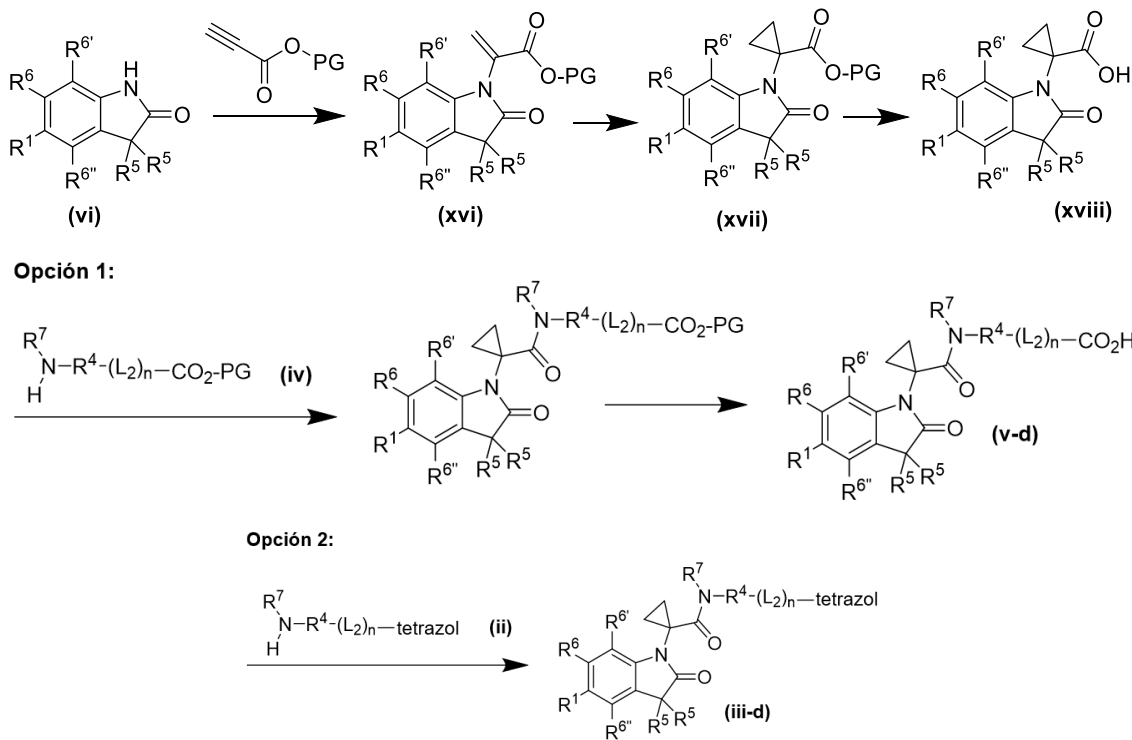
un par de electrones en la escisión heterolítica del enlace, en donde el fragmento molecular es un anión o una molécula neutra. En algunas modalidades, X es un ácido borónico o éster borónico. Véase, por ejemplo, Smith, March Advanced Organic Chemistry 6a ed. (501–502). Los grupos de salida ilustrativos incluyen, pero no se limitan a, halo (por ejemplo, cloro, bromo, yodo) y grupos hidroxilo sustituidos con sulfonilo (por ejemplo, tosilo, mesilo, besilo). El acoplamiento de amida (y la subsecuente hidrólisis cuando la diana es un ácido carboxílico y no un tetrazol) con aminoéster (iv), o sal del mismo, o aminotetrazol (ii), o sal del mismo, proporciona entonces los análogos diana, análogos diana del ácido carboxílico (xv) o (v-c), o sal de los mismos, y análogo diana de tetrazol (iii-c), o sal del mismo, en donde el material de partida bromoindolinona (vii), la pareja de acoplamiento (xii), el aminoéster (iv), y el aminotetrazol (ii) están disponibles comercialmente, conocidos en la literatura química, o preparado a través de esquemas anteriores en la presente descripción, a menos que se indique de otra forma, y las líneas discontinuas corresponden a un cicloalquilo espirofundido opcional.

Esquema general 6

(6A)



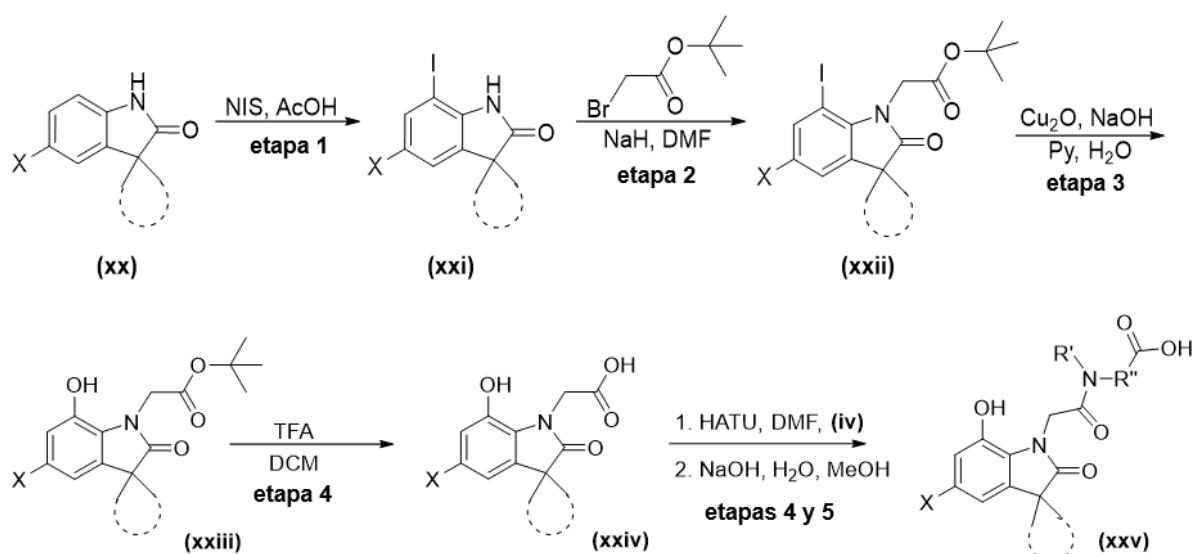
(6B)



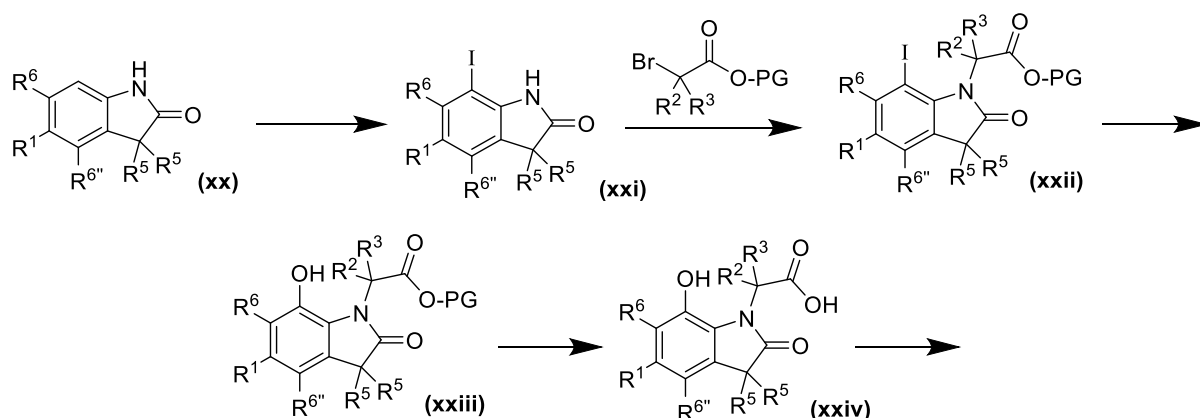
Los compuestos de Fórmula (I), en donde R^2 y R^3 se unen para formar un cicloalquilo C_3 , puede prepararse en un proceso como se muestra en el Esquema general 6, mediante la sustitución de indolinona (vi), o sal de la misma, con un propiolato de alquilo (por ejemplo, metilo), en donde PG es un alquilo C1-6, arilo C6, o un grupo aril-alquilo C1-6, en donde el alquilo y arilo está opcionalmente sustituido con uno o más halo, alquilo C1-6, o grupos alcoxi C1-6, para proporcionar el éster alfa, beta insaturado (xvi), o sal del mismo, seguido de ciclopropanación del resto alquenilo (tal como por ciclopropanación Corey-Chaykovsky) para proporcionar el intermediario ciclopropanado (xvii), o sal del mismo. La hidrólisis al ácido carboxílico intermediario (xviii), o sal del mismo, seguido de acoplamiento amida (y subsecuente hidrólisis cuando la diana es un ácido carboxílico y no un tetrazol) con aminoéster (iv), o sal del mismo, o aminotetrazol (ii), o sal del mismo, proporciona entonces los análogos diana, en donde las indolinonas (vi), los aminoésteres (iv), y los aminotetrazoles (ii) están disponibles comercialmente, conocidos en la literatura química, o preparados a través de esquemas anteriores en la presente descripción, a menos que se indique de otra forma, y las líneas discontinuas corresponden a un cicloalquilo espirofundido opcional.

Esquema general 7

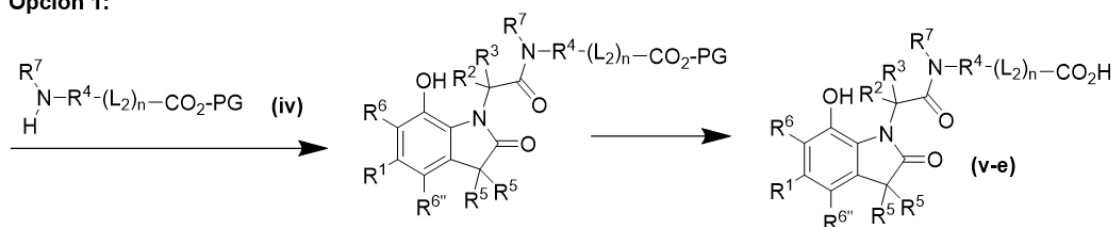
(7A)



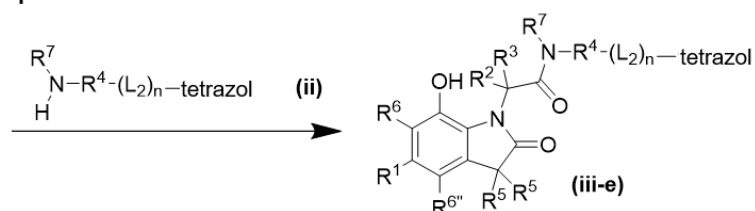
(7B)



Opción 1:



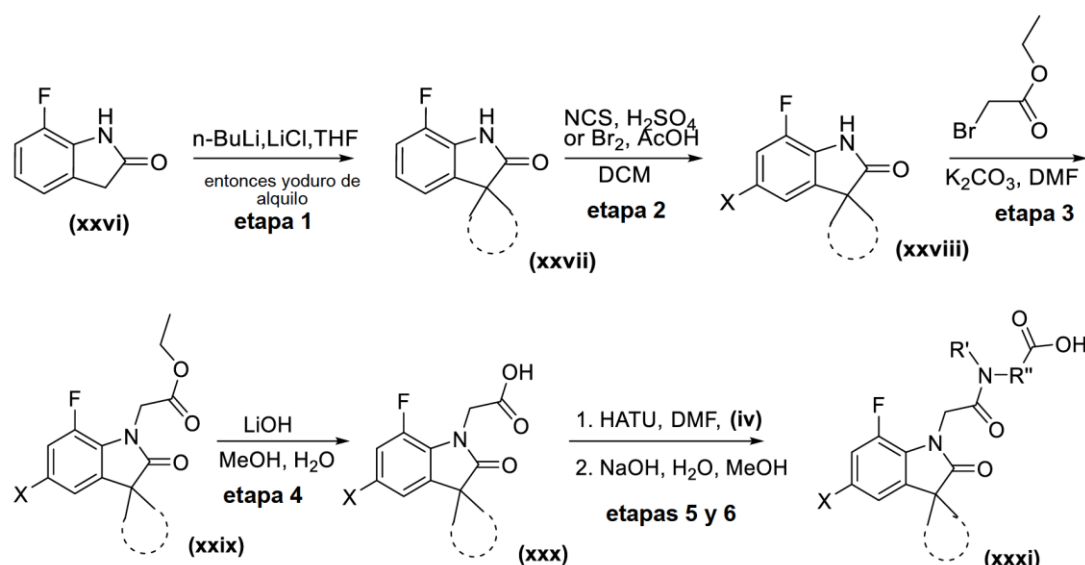
Opción 2:



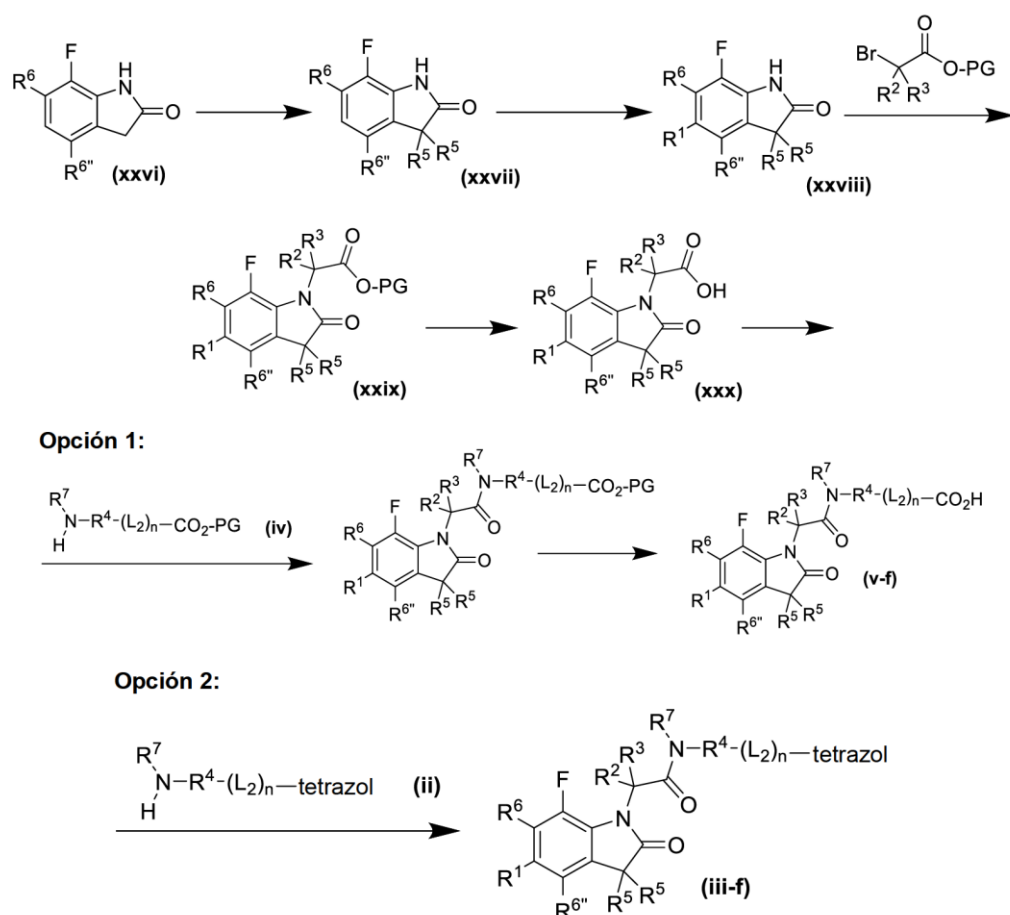
Los compuestos de Fórmula (I), en donde $R^{6'}$ es $-\text{OH}$ y R^1 es $-\text{Br}$ o $-\text{Cl}$, pueden prepararse en un proceso como se muestra en el Esquema general 7, a través de la yodación de indolinona (xx), o sal de la misma, y luego alquilación para proporcionar (xxii), o sal del mismo. La oxidación al fenol (xxiii), o sal del mismo, después la hidrólisis al intermediario de ácido carboxílico (xxiv), o sal del mismo, y el acoplamiento amida (y la subsecuente hidrólisis cuando la diana es un ácido carboxílico y no un tetrazol) proporciona entonces los análogos diana del ácido carboxílico (xxv) o (v-e) o sal de los mismos, y el análogo diana de tetrazol (iii-e) o sal del mismo, en donde las indolinonas (xx), los amino ésteres (iv) y los aminotetrazoles (ii) están disponibles comercialmente, conocidos en la literatura química, o preparado a través de esquemas anteriores en la presente descripción, y X y R^1 son cloro o bromo, a menos que se indique de otra forma, y las líneas discontinuas corresponden a un cicloalquilo espirofundido opcional.

Esquema general 8

(8A)



(8B)

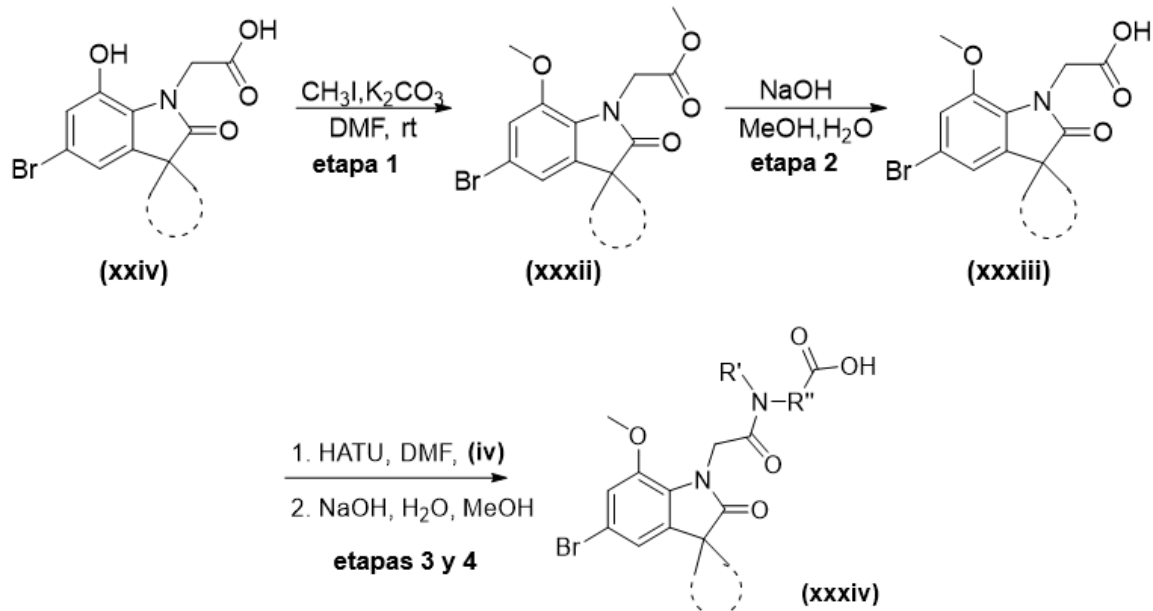


Los compuestos de Fórmula (I), en donde $\text{R}^{6'}$ es $-\text{F}$ y R^1 es $-\text{Br}$ o $-\text{Cl}$, pueden prepararse en un proceso como se muestra en el Esquema general 8, a través de la alquilación de indolinona (xxvi), o una sal de la misma, para proporcionar (xxvii), o una sal de la misma, seguido de halogenación (por ejemplo, bromación o cloración, en donde X o R^1 es $-\text{Br}$ o $-\text{Cl}$) para proporcionar un intermediario halogenado (xxviii), o una sal de la misma. N-alquilación para proporcionar el éster (xxix), o sal del mismo, seguido de hidrólisis para proporcionar el ácido carboxílico intermediario (xxx), o sal del mismo, luego el acoplamiento amida (y la hidrólisis posterior cuando la diana es un ácido carboxílico y no un tetrazol) proporciona el análogo carboxílico diana (xxxi) o (v-f) o sal del mismo, y el tetrazol análogo diana (iii-f) o sal del

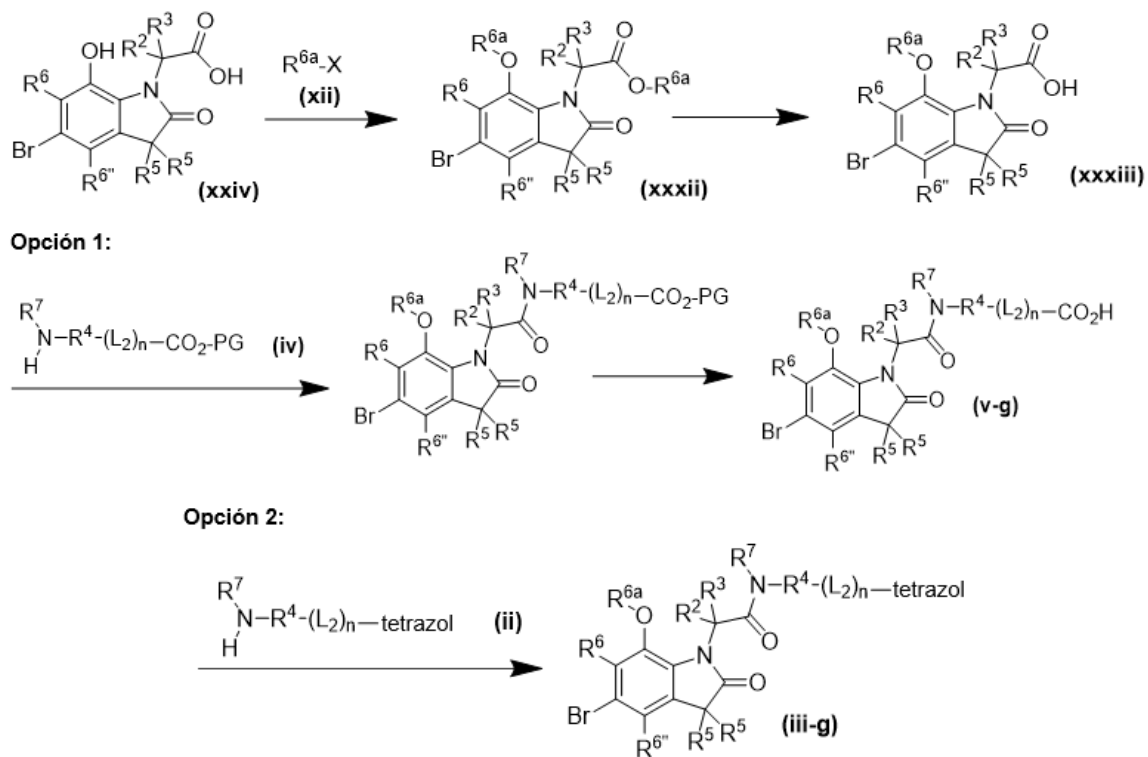
mismo, en donde las indolinonas (xxvi), aminoésteres (iv), y aminotetrazoles (ii) están disponibles comercialmente, conocidos en la literatura química, o preparado a través de esquemas anteriores en la presente descripción, a menos que se indique de otra forma, y las líneas discontinuas corresponden a un cicloalquilo espirofundido opcional.

Esquema general 9

(9A)



(9B)

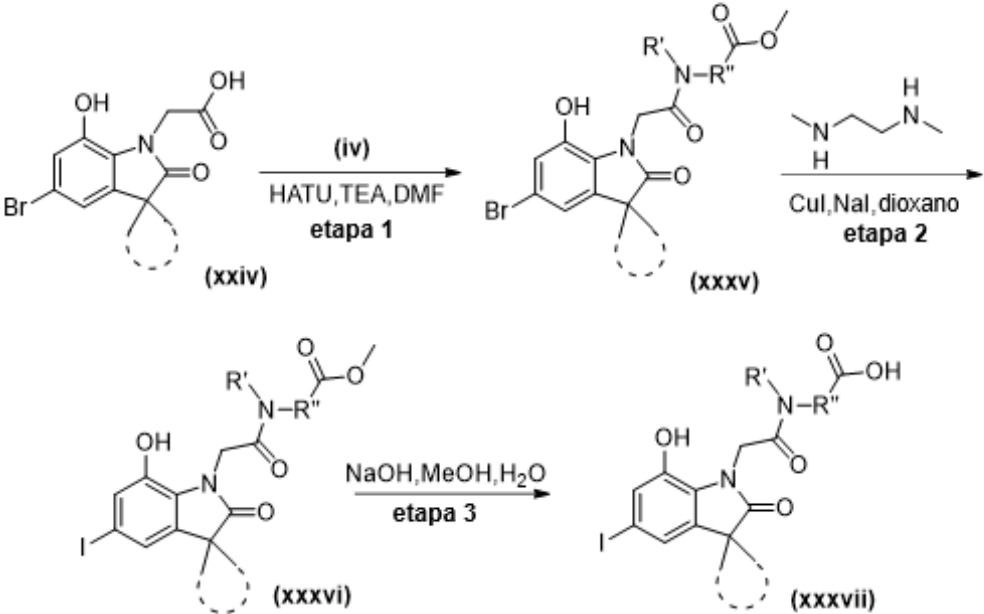


Los compuestos de Fórmula (I), en donde R^1 es $-Br$ y $R^{6'}$ es alcoxi C_1-C_6 (por ejemplo, $-OR^{6a}$, en donde R^{6a} es alquilo C_1-C_6), pueden prepararse en un proceso como se muestra en el Esquema general 9, a través de la alquilación del ácido hidroxindolinona carboxílico (xxiv), o sal del mismo, y luego la hidrólisis del éster para proporcionar el ácido carboxílico intermediario (xxxiii), o sal del mismo. El acoplamiento amida (y la hidrólisis posterior cuando la diana es un ácido carboxílico y no un tetrazol) proporciona entonces el análogo

diana del ácido carboxílico (xxxiv) y (v-g), o sal del mismo, y el análogo diana de tetrazol (iii-g), o sal del mismo, en donde indolinonas (xxiv), aminoésteres (iv), y aminotetrazoles (ii) están disponibles comercialmente, conocidos en la literatura química, o preparado a través de esquemas anteriores en la presente descripción, a menos que se indique de otra forma, y las líneas discontinuas corresponden a un cicloalquilo espirofundido opcional.

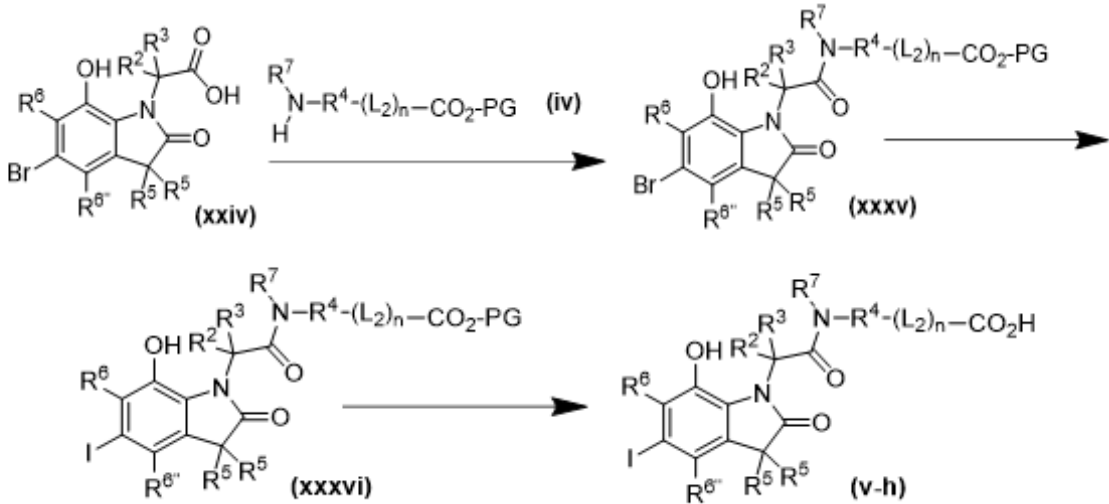
Esquema general 10

(10A)

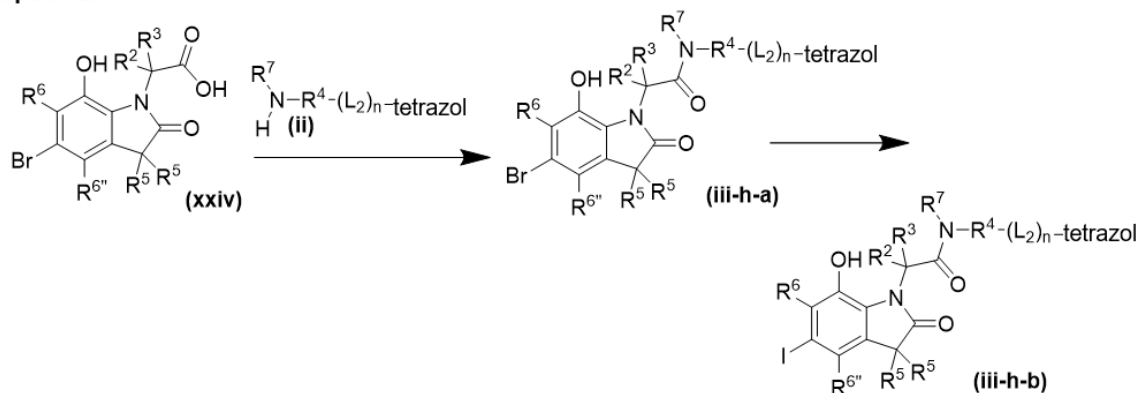


(10B)

Opción 1:



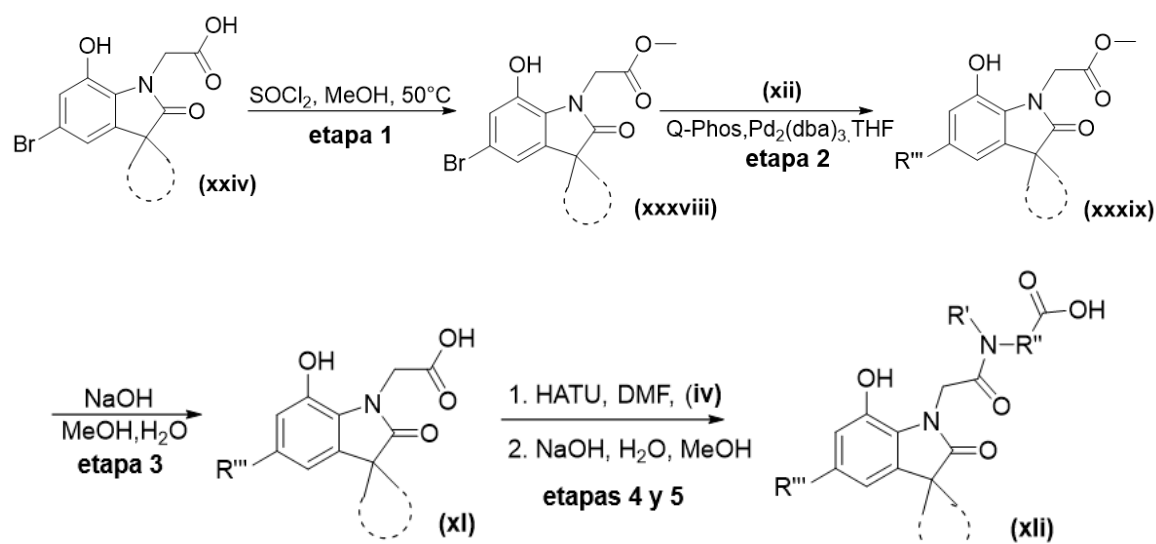
Opción 2:



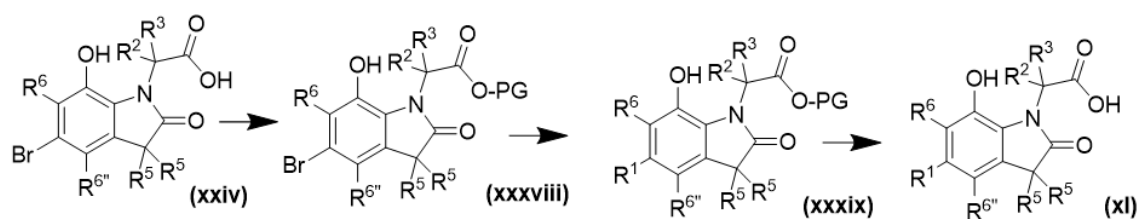
Los compuestos de Fórmula (I), en donde R^1 es $-I$ o $-Br$ y $R^{6'}$ es $-OH$, pueden prepararse en un proceso como se muestra en el Esquema general 10, a través del acoplamiento amida de (xxiv), o sal del mismo, para proporcionar el éster intermediario (xxxv), o sal del mismo, en donde PG es un grupo protector, tal como un alquilo C_{1-6} , arilo C_6 , o un grupo aril-alquilo C_{1-6} , en donde el alquilo y el arilo se sustituyen opcionalmente con uno o más grupos halo, alquilo C_{1-6} o alcoxi C_{1-6} , entonces la transhalogenación mediada por cobre (y la hidrólisis subsecuente cuando la diana es un ácido carboxílico y no una tetrazol) proporciona el análogo diana del ácido carboxílico (xxxvii) o (v-h), o sal del mismo, y el análogo diana de tetrazol (iii-h-a) y (iii-h-b) o sal del mismo, en donde indolinonas (xxiv), aminoésteres (iv), y aminosubstituidos tetrazoles (ii) están disponibles comercialmente, conocidos en la literatura química, o preparado a través de esquemas anteriores en la presente descripción, a menos que se indique de otra forma, y las líneas discontinuas corresponden a un cicloalquilo espirofundido opcional.

Esquema general 11

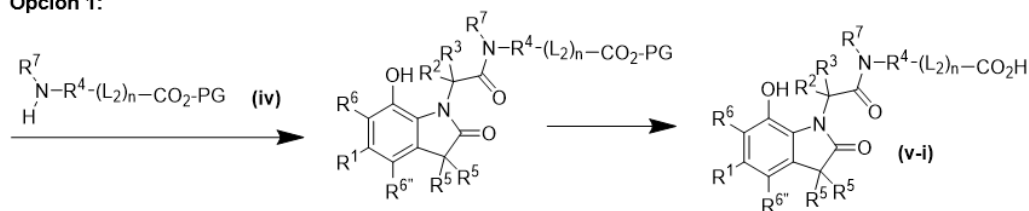
(11A)



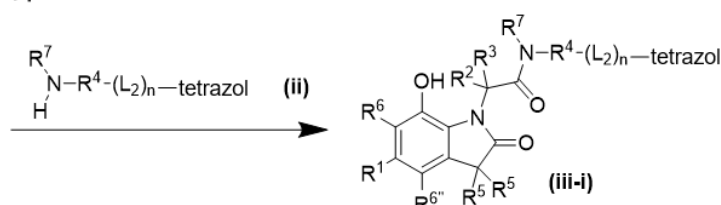
(11B)



Opción 1:



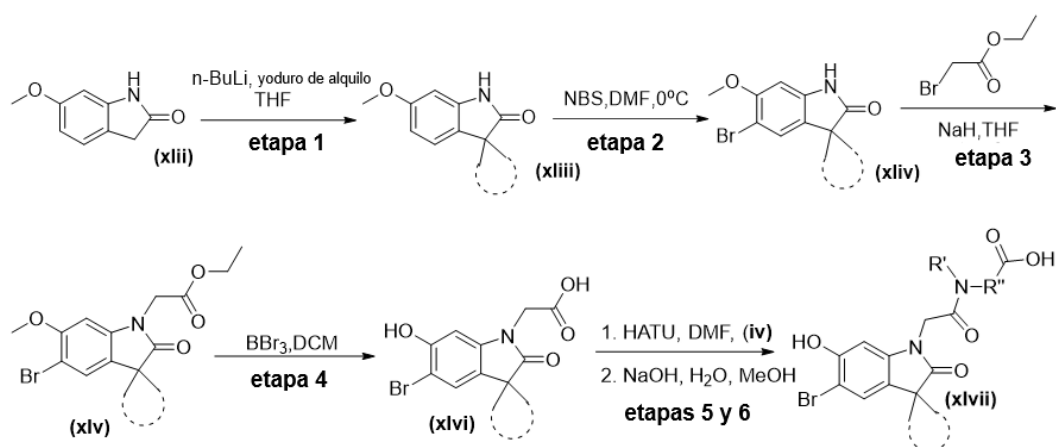
Opción 2:



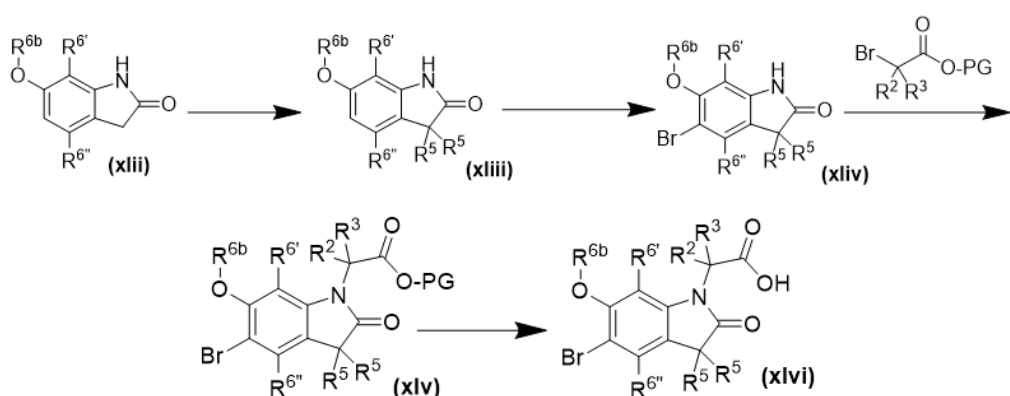
Los compuestos de Fórmula (I), en donde $R^{6'}$ es $-\text{OH}$, pueden prepararse en un proceso como se muestra en el Esquema general 11, a través de la esterificación del ácido carboxílico (xxiv), o sal del mismo, para proporcionar el intermediario éster (xxxviii), o sal del mismo, luego el acoplamiento con paladio para proporcionar una pareja de acoplamiento (xii), o sal de la misma, tal como $R'''-\text{X}$ o $R^1-\text{X}$, en donde X es un grupo saliente y R''' o R^1 es alquilo C_1-C_6 , alqueno C_2-C_6 , alquino C_2-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 o cicloalquilo C_3-C_{12} , que estar opcionalmente sustituido como se define en la presente descripción, para proporcionar el producto éster alquilado (xxxix), o sal del mismo. La hidrólisis y el acoplamiento de amida (y la hidrólisis posterior cuando la diana es un ácido carboxílico y no un tetrazol) proporciona entonces el análogo diana del ácido carboxílico (xli) o (v-i), o sal del mismo, y el análogo diana de tetrazol (iii-i), o sal del mismo, en donde las indolinonas (xxiv), aminoésteres (iv), y aminotetrazoles (ii) están disponibles comercialmente, conocidos en la literatura química, o preparado a través de esquemas anteriores en la presente descripción, a menos que se indique de otra forma, y las líneas discontinuas corresponden a un cicloalquilo espirofundido opcional.

Esquema general 12

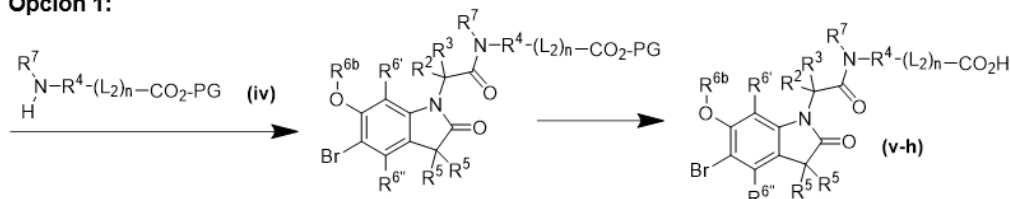
(12A)



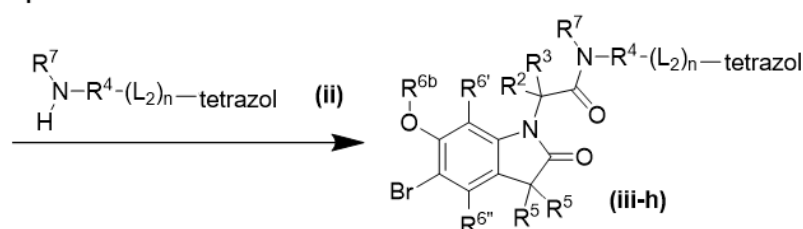
(12B)



Opción 1:



Opción 2:



Los compuestos de Fórmula (I), en donde R^6 es alcoxi C_1-C_6 (por ejemplo, $-OR^{6b}$, en donde R^{6b} es alquilo C_1-C_6) y R^1 es $-Br$, pueden prepararse en un proceso como se muestra en el Esquema general 12, a través de la alquilación de (xlii), o sal del mismo, para proporcionar el producto dialquilado (xliii), o sal del mismo, seguido de bromación para proporcionar el intermediario bromado (xliv), o sal del mismo, y N-alquilación para proporcionar el intermediario éster (xlv), o sal del mismo. La hidrólisis y el acoplamiento amida (y la hidrólisis posterior cuando la diana es un ácido carboxílico y no un tetrazol) proporciona entonces el análogo diana del ácido carboxílico (xlvii) o (v-h), o sal del mismo, y el análogo diana de tetrazol (iii-i), o sal del mismo, en donde las indolinonas (xlii), aminoésteres (iv), y aminotetrazoles (ii) están disponibles comercialmente, conocidos en la literatura química, o preparado a través de esquemas anteriores en la presente descripción, a menos que se indique de otra forma, y las líneas discontinuas corresponden a un cicloalquilo espirofundido opcional.

(3) Ensayos biológicos

Los compuestos diseñados, seleccionados y/u optimizados mediante los métodos descritos anteriormente, una vez producidos, pueden caracterizarse mediante el uso de una variedad de ensayos conocidos por los expertos en la técnica para determinar si los compuestos tienen actividad biológica. Por ejemplo, las moléculas pueden caracterizarse mediante ensayos convencionales, que incluyen pero no se limitan a los ensayos descritos más abajo, para determinar si tienen una actividad prevista, actividad de unión y/o especificidad de unión. La efectividad de los compuestos de la descripción puede determinarse mediante

ensayos/modelos de enfermedad aceptados por la industria de acuerdo con las prácticas estándar de elucidación de los mismos descritas en la técnica y que se encuentran en el conocimiento general actual.

Además, el tamizaje de alto rendimiento puede usarse para acelerar el análisis mediante el uso de tales ensayos. Como resultado, puede ser posible tamizar rápidamente la actividad de las moléculas descritas en la presente descripción, mediante el uso de técnicas conocidas en la técnica. Las metodologías generales para realizar el cribado de alto rendimiento se describen, por ejemplo, en Devlin (1998) *High Throughput Screening*, Marcel Dekker; y la patente de Estados Unidos núm. 5,763,263. Los ensayos de alto rendimiento pueden usar una o más técnicas de ensayo diferentes que incluyen, pero no se limitan a, las descritas más abajo.

Varios ensayos biológicos *in vitro* o *in vivo* pueden ser adecuados para detectar el efecto de los compuestos de la presente descripción. Estos ensayos biológicos *in vitro* o *in vivo* pueden incluir, pero no se limitan a, ensayos de actividad enzimática, ensayos de cambio de movilidad electroforética, ensayos de genes reporteros, ensayos de unión, ensayos celulares (líneas celulares, células primarias y sangre total), ensayos de viabilidad celular *in vitro*, así como también ensayos para determinar la potencia de NLRP3, el aclaramiento no unido, la solubilidad y la permeabilidad.

En algunas modalidades, los compuestos de la presente descripción pueden probarse para determinar su actividad inhibidora de NLRP3 humano mediante el uso de procedimientos conocidos, tales como la metodología notificada en Coll y otros, *Nat Med.* (2015) 21(3):248–255. Véase también la sección Ejemplos, Métodos de ensayo biológico.

En algunas modalidades, los compuestos de la presente descripción pueden someterse a pruebas de aclaramiento no unido (Clu) siguiendo procedimientos conocidos, tal como se describió en Miller y otros, *J. Med. Chem.* (2020) 63:12156-12170. Por ejemplo, el aclaramiento no unido (Clu) puede calcularse al dividir el aclaramiento total ('CL' en ml/min/kg) medido en sangre o plasma por la fracción no unida en plasma (fu).

En algunas modalidades, la solubilidad de los compuestos de la presente descripción puede determinarse siguiendo procedimientos conocidos, tales como los descritos en Alsenz and Kansy, *Advanced Drug Delivery Reviews* (2007) 59:546-567, y Wang y otros, *J Mass Spectrom.* (2000) 35:71-76. Por ejemplo, la solubilidad cinética en medios fisiológicamente relevantes puede medirse mediante el uso de la dilución en serie y un período de incubación de dos horas, seguido de filtración, e informarse en mM mediante LC-MS/MS. La solubilidad termodinámica en medios fisiológicamente relevantes puede medirse mediante LC-MS/MS, después de una incubación de veinticuatro horas, seguida de filtración, y se reporta en mg/ml.

(4) Composiciones farmacéuticas

En algunos aspectos, la presente descripción proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula (I), o una sal, solvato, clatrato, hidrato, estereoisómero, tautómero, derivado isotópico, profármaco o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo, como un ingrediente activo, y uno o más de un diluyente, portador o excipiente

farmacéuticamente aceptable. En algunas modalidades, la presente descripción proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula (I) seleccionado de las Tablas 1 o 2, o una sal, solvato, clatrato, hidrato, estereoisómero, tautómero, derivado isotópico, profármaco o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo, y uno o más de un diluyente, portador o excipiente farmacéuticamente aceptable. En algunas modalidades, la presente descripción proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula (I) seleccionado de la Tabla 1, o una sal, solvato, clatrato, hidrato, estereoisómero, tautómero, derivado isotópico, profármaco o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo, y uno o más de un diluyente, portador o excipiente farmacéuticamente aceptable. En algunas modalidades, la presente descripción proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula (I) seleccionado de la Tabla 2, o una sal, solvato, clatrato, hidrato, estereoisómero, tautómero, derivado isotópico, profármaco o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo, y uno o más de un diluyente, portador o excipiente farmacéuticamente aceptable.

La composición farmacéutica puede administrarse por vía oral, nasal, transdérmica, pulmonar, inhalatoria, bucal, sublingual, intraperitoneal, subcutánea, intramuscular, intravenosa, rectal, intrapleural, intratecal y parenteral. En una modalidad la composición farmacéutica se administra por vía oral.

El compuesto de Fórmula (I) puede formularse para uso oral, por ejemplo, como comprimidos, píldoras, cápsulas duras o blandas (cada una de las cuales incluye formulaciones de liberación sostenida o temporizada), pastillas, suspensiones (por ejemplo, suspensiones acuosas u oleosas), emulsiones, polvos (por ejemplo, polvos dispersables), gránulos, jarabes, elixires, y tinturas; para uso tópico (por ejemplo, como cremas, ungüentos, geles, o soluciones o suspensiones acuosas u oleosas); para su administración por inhalación (por ejemplo, como un polvo finamente dividido o un aerosol líquido); para la administración por insuflación (por ejemplo, como un polvo finamente dividido) o para administración parenteral (por ejemplo, como una solución acuosa u oleosa estéril para administración intravenosa (en bolo o en infusión), subcutánea, intramuscular, intraperitoneal o intramuscular o como supositorio para administración rectal); o administración transdérmica (por ejemplo, parche), todos mediante el uso de formas bien conocidas por los expertos en la técnica farmacéutica.

Las vías de administración incluyen, pero no se limitan a, oral (por ejemplo, ingestión); bucal; sublingual; transdérmica (que incluye, por ejemplo, parche, tirita, etc.); transmucosal (incluidos, por ejemplo, parche, tirita, etc.); intranasal (por ejemplo, mediante aerosoles nasal); ocular (por ejemplo, mediante colirios); pulmonar (por ejemplo, mediante terapia de inhalación o insuflación mediante el uso, por ejemplo, de un aerosol, por ejemplo, a través de la boca o la nariz); rectal (por ejemplo, por supositorio o enema); vaginal (por ejemplo, por pesario); parenteral, por ejemplo, mediante inyección, incluidas la subcutánea, intradérmica, intramuscular, intravenosa, intraarterial, intracardiaca, intratecal, intraespinal, intracapsular, subcapsular, intraorbital, intraperitoneal, intratraqueal, subcuticular,

intrarticular, subaracnoidea, e intraesternal; por implante de un depósito o reservorio, por ejemplo, subcutánea o intramuscularmente.

La formulación puede tener la forma de una solución acuosa que comprende un vehículo acuoso. La componente del vehículo acuoso puede comprender agua y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable. Los excipientes aceptables adecuados incluyen un agente potenciador de la solubilidad, un agente quelante, un conservante, un agente tonificante, un agente de viscosidad/suspensión, un tampón, y un agente modificador del pH, y una mezcla de los mismos.

Puede usarse cualquier agente potenciador de la solubilidad adecuado. Los ejemplos de agentes potenciadores de la solubilidad incluyen ciclodextrina, tales como los seleccionados del grupo que consiste en hidroxipropil- β -ciclodextrina, metil- β -ciclodextrina, metil- β -ciclodextrina aleatorizada, etil- β -ciclodextrina, triacetil- β -ciclodextrina, peracetil- β -ciclodextrina, carboximetil- β -ciclodextrina, hidroxietil- β -ciclodextrina, 2-hidroxi-3-(trimetilamonio)propil- β -ciclodextrina, glucosil- β -ciclodextrina, β -ciclodextrina sulfatada (S- β -CD), maltosil- β -ciclodextrina, β -ciclodextrina sulfobutil éter, β -ciclodextrina ramificada, hidroxipropil- γ -ciclodextrina, γ -ciclodextrina metilada al azar y trimetil- γ -ciclodextrina, y una mezcla de los mismos.

Puede usarse cualquier agente quelante adecuado. Los ejemplos de agente quelante adecuado incluyen los seleccionados del grupo que consiste en ácido etilendiaminotetraacético y sales metálicas del mismo, edetato disódico, edetato trisódico y edetato tetrasódico, y una mezcla de los mismos.

Puede usarse cualquier conservante adecuado. Los ejemplos de conservante incluyen los seleccionados del grupo que consiste en sales de amonio cuaternarias tales como haluros de benzalconio (preferentemente cloruro de benzalconio), gluconato de clorhexidina, cloruro de bencetonio, cloruro de cetilpiridinio, bromuro de bencilo, nitrato de fenilmercurio, acetato de fenilmercurio, neodecanoato de fenilmercurio, mertiolato, metilparabeno, propilparabeno, ácido sórbico, sorbato de potasio, benzoato de sodio, propionato de sodio, p-hidroxibenzoato de etilo, biguanida de propilaminopropilo, y p-hidroxibenzoato de butilo, y ácido sórbico, y una mezcla de los mismos.

El vehículo acuoso también puede incluir un agente de tonicidad para ajustar la tonicidad (presión osmótica). El agente de tonicidad puede seleccionarse del grupo que consiste en un glicol (tal como propilenglicol, dietilenglicol, trietilenglicol), glicerol, dextrosa, glicerina, manitol, cloruro de potasio, y cloruro de sodio, y una mezcla de los mismos.

El vehículo acuoso también puede contener un agente de viscosidad/suspensión. Los agentes de viscosidad/suspensión adecuados incluyen los seleccionados del grupo que consiste en derivados de celulosa, tales como metilcelulosa, etilcelulosa, hidroxietilcelulosa, polietilenglicoles (tales como polietilenglicol 300, polietilenglicol 400), carboximetilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, y polímeros de ácido acrílico reticulados (carbómeros), tales como polímeros de ácido acrílico reticulados con éteres de polialqueno

o divinilglicol (Carbopols – tal como Carbopol 934, Carbopol 934P, Carbopol 971, Carbopol 974 y Carbopol 974P), y una mezcla de los mismos.

Para ajustar la formulación a un pH aceptable (típicamente un intervalo de pH de aproximadamente 5,0 a aproximadamente 9,0, con mayor preferencia de aproximadamente 5,5 a aproximadamente 8,5, particularmente de aproximadamente 6,0 a aproximadamente 8,5, de aproximadamente 7,0 a aproximadamente 8,5, de aproximadamente 7,2 a aproximadamente 7,7, de aproximadamente 7,1 a aproximadamente 7,9, o de aproximadamente 7,5 a aproximadamente 8,0), la formulación puede contener un agente modificador de pH. El agente modificador de pH es típicamente un ácido mineral o una base de hidróxido metálico, seleccionado del grupo de hidróxido de potasio, hidróxido de sodio y ácido clorhídrico, y mezclas de los mismos, y preferentemente hidróxido de sodio y/o ácido clorhídrico. Estos agentes modificadores de pH ácidos y/o básicos se añaden para ajustar la formulación al intervalo de pH objetivo aceptable. Por lo tanto, puede que no sea necesario usar tanto el ácido como la base: en dependencia de la formulación, la adición de uno de los ácidos o de la base puede ser suficiente para llevar la mezcla al intervalo de pH deseado.

El vehículo acuoso también puede contener un agente amortiguador para estabilizar el pH. Cuando se usa, el tampón se selecciona del grupo que consiste en un tampón fosfato (tal como dihidrogenofosfato de sodio y hidrogenofosfato disódico), un tampón borato (tal como el ácido bórico, o sales del mismo incluido el tetraborato disódico), un tampón citrato (tal como el ácido cítrico, o sales del mismo incluido el citrato de sodio), y ácido ϵ -aminocaproico, y mezclas de los mismos.

La formulación puede comprender además un agente humectante. Las clases adecuadas de agentes humectantes incluyen las seleccionadas del grupo que consiste en copolímeros en bloque de polioxipropileno-polioxietileno (poloxámeros), éteres polietoxilados de aceites de ricino, ésteres de sorbitán polioxietilenados (polisorbatos), polímeros de octil fenol oxietilado (Tyloxapol), estearato de polioxilo 40, ésteres de glicol de ácidos grasos, ésteres de glicerilo de ácidos grasos, ésteres grasos de sacarosa y ésteres grasos de polioxietileno, y mezclas de los mismos.

Las composiciones orales generalmente incluyen un diluyente inerte o un portador comestible farmacéuticamente aceptable. Pueden presentarse en cápsulas de gelatina o comprimirse en comprimidos. Para el propósito de la administración terapéutica oral, el compuesto activo puede incorporarse con excipientes y usarse en forma de comprimidos, trozos, o cápsulas. Las composiciones orales también pueden prepararse mediante el uso de un portador fluido para su uso como un enjuague bucal, en donde el compuesto en el portador fluido se aplica por vía oral y se enjuaga y se expectora o se traga. Los agentes aglutinantes farmacéuticamente compatibles, y/o los materiales adyuvantes pueden incluirse como parte de la composición. Los comprimidos, píldoras, cápsulas, troques y 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 desintegrador tal como ácido algínico, Primogel o almidón de

maíz; un lubricante tal como estearato de magnesio o Sterotes; un 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 de naranja.

Las composiciones destinadas al uso oral pueden contener además, por ejemplo, uno o más agentes colorantes, edulcorantes, saborizantes y/o conservantes.

Los compuestos de Fórmula (I), o una sal, solvato, clatrato, hidrato, estereoisómero, tautómero, derivado isotópico, profármaco o polimorfo farmacéuticamente aceptable de los mismos, o una composición farmacéutica que los comprenda, pueden administrarse solos como una terapia única o pueden administrarse además con una o más sustancias y/o tratamientos. Dicho tratamiento conjunto puede lograrse por medio de la administración simultánea, secuencial o separada de los componentes individuales del tratamiento.

Por ejemplo, la efectividad terapéutica puede mejorarse mediante la administración de un adyuvante (es decir, por sí mismo, el adyuvante solo puede tener un beneficio terapéutico mínimo, pero en combinación con otro agente terapéutico, se mejora el beneficio terapéutico general para el individuo). Alternativamente, solo a manera de ejemplo, el beneficio experimentado por un sujeto puede aumentarse mediante la administración del compuesto de Fórmula (I) con otro agente terapéutico (que también incluye un régimen terapéutico) que también tenga beneficio terapéutico.

En los casos en los que el compuesto de Fórmula (I) se administra en combinación con otros agentes terapéuticos, el compuesto no necesita administrarse por la misma vía que los otros agentes terapéuticos, y puede, debido a diferentes características físicas y químicas, administrarse por una vía diferente. Por ejemplo, el compuesto de Fórmula (I) puede administrarse por vía oral para generar y mantener buenos niveles en sangre del mismo, mientras que el otro agente terapéutico puede administrarse por vía intravenosa.

La elección concreta de otro agente terapéutico dependerá del diagnóstico de los médicos que atiendan al paciente y de su juicio sobre el estado del individuo y el protocolo de tratamiento adecuado. De acuerdo con este aspecto de la descripción se proporciona una combinación para su uso en el tratamiento de una enfermedad o trastorno que comprende un compuesto de Fórmula (I) y otro agente terapéutico.

De acuerdo con un aspecto adicional de la descripción se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula (I), o una sal, solvato, clatrato, hidrato, estereoisómero, tautómero, derivado isotópico, profármaco o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con otro agente terapéutico, y un excipiente farmacéutico.

(5) Métodos de uso y tratamiento

Los compuestos de Fórmula (I) se han encontrado útiles como inhibidores de la actividad de NLRP3.

En algunas modalidades, un compuesto de Fórmula (I) modula NLRP3. En algunas modalidades, la modulación es inhibición.

En algunos aspectos, se proporciona un método para tratar una enfermedad o trastorno en un sujeto que lo necesita, que comprende administrar al sujeto una cantidad efectiva de un compuesto de Fórmula (I) o una sal, solvato, clatrato, hidrato, estereoisómero, tautómero, derivado isotópico, profármaco o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica que lo comprenda. En algunas modalidades, la enfermedad o trastorno está asociada con la actividad aberrante de NLRP3, y el método comprende inhibir la actividad aberrante de NLRP3 de manera que se trata al sujeto.

En algunos aspectos, se proporciona un método para tratar una enfermedad o trastorno en un sujeto que lo necesita, que comprende administrar al sujeto un compuesto de Fórmula (I) o una sal, solvato, clatrato, hidrato, estereoisómero, tautómero, derivado isotópico, profármaco o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica que lo comprenda.

En algunos aspectos, se proporciona un método para tratar terapéuticamente una enfermedad o trastorno descrito en la presente descripción en un sujeto que lo necesita, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de Fórmula (I) o una sal, solvato, clatrato, hidrato, estereoisómero, tautómero, derivado isotópico, profármaco o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica que lo comprenda.

En algunos aspectos, se proporciona un método para tratar una enfermedad o trastorno descrito en la presente descripción en un sujeto que lo necesita, que comprende administrar al sujeto un compuesto de Fórmula (I) o una sal, solvato, clatrato, hidrato, estereoisómero, tautómero, derivado isotópico, profármaco o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica que lo comprenda.

En algunos aspectos, se proporciona un método para tratar profilácticamente una enfermedad o trastorno descrito en la presente descripción en un sujeto que lo necesita, que comprende administrar al sujeto una cantidad profilácticamente efectiva de un compuesto de Fórmula (I) o una sal, solvato, clatrato, hidrato, estereoisómero, tautómero, derivado isotópico, profármaco o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica que lo comprenda.

En algunos aspectos, se proporciona un método para tratar profilácticamente una enfermedad o trastorno descrito en la presente descripción en un sujeto que lo necesita, que comprende administrar al sujeto un compuesto de Fórmula (I) o una sal, solvato, clatrato, hidrato, estereoisómero, tautómero, derivado isotópico, profármaco o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica que lo comprenda.

En algunos aspectos, la presente descripción proporciona un compuesto de la presente descripción o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en la modulación de NLRP3.

En algunos aspectos, la presente descripción proporciona un compuesto de la presente descripción o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento de una enfermedad o trastorno descrito en la presente descripción.

En algunos aspectos, la presente descripción proporciona el uso de un compuesto de la presente descripción o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en la fabricación de un medicamento para inhibir la actividad de NLRP3.

En algunos aspectos, la presente descripción proporciona el uso de un compuesto de la presente descripción o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en la fabricación de un medicamento para tratar una enfermedad o trastorno descrito en la presente descripción.

En algunas modalidades, la enfermedad o trastorno es una enfermedad o trastorno en el que está implicada la actividad de NLRP3.

En algunas modalidades, la enfermedad o trastorno es una enfermedad o trastorno del sistema nervioso central (SNC), una enfermedad o trastorno del sistema nervioso periférico (PNS), una enfermedad neurológica primaria de los músculos, un trastorno inflamatorio, un trastorno autoinmunitario, cáncer, una infección, una enfermedad metabólica, una enfermedad cardiovascular, una enfermedad respiratoria, una enfermedad renal, una enfermedad hepática, una enfermedad ocular, una enfermedad de la piel, una enfermedad linfática, una enfermedad reumática, una enfermedad psicológica, enfermedad de injerto contra huésped, dolor (incluidos los trastornos relacionados con el tratamiento del dolor, como la alodinia), o una enfermedad relacionada con NLRP3 en un sujeto que se haya determinado que es portador de una mutación de línea germinal o somática no silente en NLRP3.

En algunas modalidades, la enfermedad o trastorno es una enfermedad o trastorno del sistema nervioso central y/o del sistema nervioso periférico (“PNS”), tal como demencia, epilepsia de la enfermedad de Alzheimer (“AD”), lesión cerebral traumática (“TBI”), esclerosis múltiple (“MS”), una perturbación del desarrollo, encefalopatía diseminada aguda, mielitis transversal, enfermedad de Parkinson (“PD”), esclerosis lateral amiotrófica (“ALS”), enfermedad de Huntington (“HD”) o lesión de la médula espinal.

En algunas modalidades, la enfermedad o trastorno es una enfermedad neurológica primaria del músculo, tal como una distrofia o una atrofia muscular espinal.

En algunas modalidades, la enfermedad o trastorno es un trastorno inflamatorio, tal como la gota o la anemia de inflamación.

En algunas modalidades, la enfermedad o trastorno es una enfermedad autoinmunitaria, tal como colitis ulcerativa.

En algunas modalidades, la enfermedad o trastorno es cáncer, tal como cáncer de piel o cáncer de colon.

En algunas modalidades, la enfermedad o trastorno es una infección, tal como una neuroinfección.

En algunas modalidades, la enfermedad o trastorno es una enfermedad metabólica, tal como la diabetes, por ejemplo, la diabetes tipo 2.

En algunas modalidades, la enfermedad o trastorno es una enfermedad cardiovascular, tal como un accidente cerebrovascular.

En algunas modalidades, la enfermedad o trastorno es una enfermedad respiratoria, tal como el asma (por ejemplo, asma resistente a los esteroides, asma grave resistente a los esteroides) o la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (“EPOC”).

En algunas modalidades, la enfermedad o trastorno es una enfermedad renal, tal como una enfermedad renal aguda, una enfermedad renal crónica o una enfermedad renal rara.

En algunas modalidades, la enfermedad o trastorno es una enfermedad hepática, tal como la enfermedad del hígado graso no alcohólico (NAFLD) o la esteatohepatitis no alcohólica (NASH).

En algunas modalidades, la enfermedad o trastorno es una enfermedad ocular, tal como la neuritis óptica o la degeneración macular.

En algunas modalidades, la enfermedad o trastorno es una enfermedad de la piel, tal como la psoriasis, la hidradenitis supurativa (HS), o la dermatitis atópica.

En algunas modalidades, la enfermedad o trastorno es una enfermedad linfática.

En algunas modalidades, la enfermedad o trastorno es una enfermedad reumática, tal como la artrosis, la dermatomiositis, la enfermedad de Still o la artritis idiopática juvenil.

En algunas modalidades, la enfermedad o trastorno es una enfermedad psicológica, tal como una afección neuropsiquiátrica, que incluye depresión, trastorno depresivo mayor o depresión refractaria.

En algunas modalidades, la enfermedad o trastorno es una enfermedad de injerto contra el huésped,

En algunas modalidades, la enfermedad o trastorno es dolor (incluidos los trastornos relacionados con el manejo del dolor), tal como la adicción al tratamiento del dolor, el dolor por artrosis o la alodinia.

En algunas modalidades, la enfermedad relacionada con NLRP3 en un sujeto que se ha determinado que porta una mutación de línea germinal o somática no silente en NLRP3 es el síndrome autoinflamatorio asociado a criopirina. En algunas modalidades, el síndrome autoinflamatorio asociado a criopirina es el síndrome autoinflamatorio familiar por frío, el síndrome de Muckle-Wells o la enfermedad inflamatoria multisistémica de aparición neonatal (NOMID).

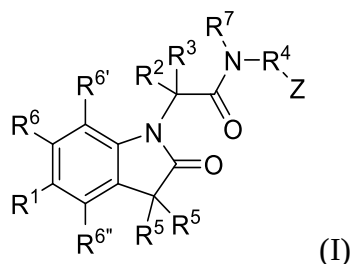
En algunas modalidades, la enfermedad o el trastorno es demencia, enfermedad de Alzheimer (“EA”), epilepsia, lesión cerebral traumática (“TBI”), esclerosis múltiple (“EM”), perturbaciones del desarrollo, encefalopatía diseminada aguda, mielitis transversal, enfermedad de Parkinson (“EP”), esclerosis lateral amiotrófica (“ELA”), atrofia muscular espinal, enfermedad de Huntington (“EH”), una lesión de la médula espinal, una distrofia, una neuroinfección, una adicción al tratamiento del dolor, una afección neuropsiquiátrica (por ejemplo, depresión, trastorno depresivo mayor, depresión refractaria), enfermedad inflamatoria multisistémica de inicio neonatal (“NOMID”), asma, artrosis, colitis ulcerativa, gota, anemia de la inflamación, Enfermedad de Still, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (“EPOC”), dolor por artrosis, o hidradenitis supurativa.

En otros aspectos, se proporciona un método para inhibir la actividad de NLRP3 (por ejemplo, in vitro o in vivo) en una célula, que comprende poner en contacto la célula con una cantidad efectiva de un compuesto de Fórmula (I), o una sal, solvato, clatrato, hidrato, estereoisómero, tautómero, derivado isotópico, profármaco o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo.

(6) Modalidades adicionales

Las modalidades 1–36 se contemplan además en la presente descripción.

Modalidad 1: Un compuesto de Fórmula (I):



o una sal, solvato, clatrato, hidrato, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

R¹ es halo, nitrilo, alquilo C₁–C₆, alquenilo C₂–C₆, alquinilo C₂–C₆, haloalquilo C₁–C₆, alcoxi C₁–C₆ o cicloalquilo C₃–C₁₂;

cada R² y R³ es independientemente H, alquilo C₁–C₆, alquenilo C₂–C₆, alquinilo C₂–C₆, haloalquilo C₁–C₆, alcoxi C₁–C₆, cicloalquilo C₃–C₁₂, heterociclilo de 3 a 12 miembros, arilo C₆–C₁₀, o heteroarilo de 5 a 10 miembros, donde el alquilo, alquenilo, alquinilo, haloalquilo, alcoxi, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más halo, ciano, hidroxilo, amino, alquilo C₁–C₆, alquenilo C₂–C₆, alquinilo C₂–C₆, haloalquilo C₁–C₆ o alcoxi C₁–C₆, o

R² y R³ se ciclizan, junto con el átomo al que están unidos, para formar un cicloalquilo C₃–C₁₂ o heterociclilo de 3 a 12 miembros, en donde el cicloalquilo o heterociclilo está opcionalmente sustituido con uno o más halo, ciano, hidroxilo, amino, alquilo C₁–C₆, alquenilo C₂–C₆, alquinilo C₂–C₆, haloalquilo C₁–C₆ o alcoxi C₁–C₆;

R⁴ es alquilo C₁–C₆, $-(CH_2)_p$ –(cicloalquilo C₃–C₁₂), $-(CH_2)_p$ –(heterociclilo de 3 a 12–miembros), arilo C₆–C₁₀, o $-(CH_2)_p$ –(heteroarilo de 5 a 10–miembros), en donde el alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más halo, ciano, hidroxilo, amino, alquilo C₁–C₆, alquenilo C₂–C₆, alquinilo C₂–C₆, haloalquilo C₁–C₆ o alcoxi C₁–C₆;

Z es un $-(CH_2)_n$ –(ácido carboxílico) o $-(CH_2)_n$ –tetrazol;

cada R⁵ es independientemente alquilo C₁–C₆, en donde el alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más halo, ciano, hidroxilo, amino, alquilo C₁–C₆, alquenilo C₂–C₆, alquinilo C₂–C₆, haloalquilo C₁–C₆ o alcoxi C₁–C₆, o

ambos R⁵ se ciclizan, junto con el átomo al que están unidos, para formar un cicloalquilo C₃–C₁₂ opcionalmente sustituido con uno o más halo, ciano, hidroxilo, amino, alquilo C₁–C₆, alquenilo C₂–C₆, alquinilo C₂–C₆, haloalquilo C₁–C₆ o alcoxi C₁–C₆;

R⁶ es H, halógeno, –OH, alquilo C₁–C₆, alquenilo C₂–C₆, alquinilo C₂–C₆, haloalquilo C₁–C₆ o alcoxi C₁–C₆;

R^{6'} es H, halógeno, –OH, alquilo C₁–C₆, alquenilo C₂–C₆, alquinilo C₂–C₆, haloalquilo C₁–C₆ o alcoxi C₁–C₆;

R^{6''} es H, halógeno, –OH, alquilo C₁–C₆, alquenilo C₂–C₆, alquinilo C₂–C₆, haloalquilo C₁–C₆ o alcoxi C₁–C₆;

R⁷ es independientemente H o alquilo C₁–C₄;

n es un número entero de 0–3; y

p es un número entero de 0–2.

Modalidad 2: El compuesto de la Modalidad 1, en donde:

R¹ es bromo, cloro, nitrilo, alquilo C₁–C₆, haloalquilo C₁–C₆ o cicloalquilo C₃–C₁₂;

cada R² y R³ es independientemente H, alquilo C₁–C₆, haloalquilo C₁–C₆, cicloalquilo C₃–C₁₂, heterociclilo de 3 a 12 miembros, arilo C₆–C₁₀, o heteroarilo de 5 a 10 miembros, donde el alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más halo, ciano, hidroxilo, amino, alquilo C₁–C₆, alquenilo C₂–C₆, alquinilo C₂–C₆, haloalquilo C₁–C₆ o alcoxi C₁–C₆, o

R² y R³ se ciclizan juntos para formar un cicloalquilo C₃–C₁₂ o heterociclilo de 3 a 12 miembros, en donde el cicloalquilo o heterociclilo está opcionalmente sustituido con uno o más halo, ciano, hidroxilo, amino, alquilo C₁–C₆, alquenilo C₂–C₆, alquinilo C₂–C₆, haloalquilo C₁–C₆ o alcoxi C₁–C₆;

R⁴ es un n-propilo, –(CH₂)_p–(cicloalquilo C₃–C₁₂), –(CH₂)_p–(heterociclilo de 3 a 12 miembros), arilo C₆–C₁₀, o –(CH₂)_p–(heteroarilo de 5 a 10 miembros), en donde el n-propilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más halo, ciano, hidroxilo, amino, alquilo C₁–C₆, alquenilo C₂–C₆, alquinilo C₂–C₆, haloalquilo C₁–C₆ o alcoxi C₁–C₆;

Z es un –(CH₂)_n–(ácido carboxílico) o –(CH₂)_n–tetrazol;

cada R⁵ es alquilo C₁–C₆ opcionalmente sustituido con uno o más halo, ciano, hidroxilo, amino, alquilo C₁–C₆, alquenilo C₂–C₆, alquinilo C₂–C₆, haloalquilo C₁–C₆ o alcoxi C₁–C₆, o

ambos R⁵ se ciclizan, junto con el átomo al que están unidos, para formar un cicloalquilo C₃–C₁₂ opcionalmente sustituido con uno o más halo, ciano, hidroxilo, amino, alquilo C₁–C₆, alquenilo C₂–C₆, alquinilo C₂–C₆, haloalquilo C₁–C₆ o alcoxi C₁–C₆;

R⁶ es H, halógeno, –OH, alquilo C₁–C₆ o alcoxi C₁–C₆;

R^{6'} es H, halógeno, –OH, alquilo C₁–C₆ o alcoxi C₁–C₆;

R^{6''} es H, halógeno, –OH, alquilo C₁–C₆ o alcoxi C₁–C₆;

R⁷ es independientemente H o alquilo C₁–C₄;

n es un número entero de 0–3; y

p es un número entero de 0–2.

Modalidad 3: El compuesto de cualquiera de las Modalidades anteriores 1–2, en donde R¹ es bromo, cloro o nitrilo.

Modalidad 4: El compuesto de cualquiera de las Modalidades anteriores 1–3, en donde R¹ es alquilo C₁–C₆ o haloalquilo C₁–C₆.

Modalidad 5: El compuesto de cualquiera de las Modalidades anteriores 1–4, en donde R¹ es cicloalquilo C₃–C₁₂.

Modalidad 6: El compuesto de cualquiera de las Modalidades anteriores 1–5 en donde cada R² y R³ es independientemente H, alquilo C₁–C₆, haloalquilo C₁–C₆, cicloalquilo C₃–C₁₂, heterociclilo de 3 a 12 miembros, arilo C₆–C₁₀, o heteroarilo de 5 a 10 miembros, donde el alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más halo, ciano, hidroxilo, amino, alquilo C₁–C₆, alqueno C₂–C₆, alquino C₂–C₆, haloalquilo C₁–C₆ o alcoxi C₁–C₆.

Modalidad 7: El compuesto de cualquiera de las Modalidades anteriores 1–6 en donde R² y R³ se ciclizan juntos para formar un cicloalquilo C₃–C₁₂ o un heterociclilo de 3–a 12 miembros, en donde el cicloalquilo o heterociclilo está opcionalmente sustituido con uno o más halo, ciano, hidroxilo, amino, alquilo C₁–C₆, alqueno C₂–C₆, alquino C₂–C₆, haloalquilo C₁–C₆ o alcoxi C₁–C₆.

Modalidad 8: El compuesto de cualquiera de las Modalidades anteriores 1–7, en donde R⁴ es un n-propilo.

Modalidad 9: El compuesto de cualquiera de las Modalidades anteriores 1–8, en donde Z es ácido carboxílico.

Modalidad 10: El compuesto de cualquiera de las Modalidades anteriores 1–9, en donde Z es tetrazol.

Modalidad 11: El compuesto de cualquiera de las Modalidades anteriores 1–10, en donde R⁵ es alquilo C₁–C₆ opcionalmente sustituido con uno o más halo, ciano, hidroxilo, amino, alquilo C₁–C₆, alqueno C₂–C₆, alquino C₂–C₆, haloalquilo C₁–C₆ o alcoxi C₁–C₆.

Modalidad 12: El compuesto de cualquiera de las Modalidades anteriores 1–11, en donde ambos R⁵ se ciclizan, junto con el átomo al que están unidos, para formar un cicloalquilo C₃–C₁₂ opcionalmente sustituido con uno o más halo, ciano, hidroxilo, amino, alquilo C₁–C₆, alqueno C₂–C₆, alquino C₂–C₆, haloalquilo C₁–C₆ o alcoxi C₁–C₆.

Modalidad 13: El compuesto de cualquiera de las Modalidades anteriores 1–12, en donde R⁶ es H.

Modalidad 14: El compuesto de cualquiera de las Modalidades anteriores 1–13, en donde R⁶ es halógeno, –OH, alquilo C₁–C₆ o alcoxi C₁–C₆.

Modalidad 15: El compuesto de cualquiera de las Modalidades anteriores 1–14, en donde R^{6'} es H.

Modalidad 16: El compuesto de cualquiera de las Modalidades anteriores 1–15, en donde R^{6'} es halógeno, –OH, alquilo C₁–C₆ o alcoxi C₁–C₆.

Modalidad 17: El compuesto de cualquiera de las Modalidades anteriores 1–16, en donde R^{6''} es H.

Modalidad 18: El compuesto de cualquiera de las Modalidades anteriores 1–17, en donde R^{6''} es halógeno, –OH, alquilo C₁–C₆ o alcoxi C₁–C₆.

Modalidad 19: El compuesto de cualquiera de las Modalidades anteriores 1-18, en donde R⁷ es H.

Modalidad 20: El compuesto de cualquiera de las Modalidades anteriores 1-19, en donde el compuesto se selecciona de los compuestos descritos en la Tabla 1.

Modalidad 21: El compuesto de la Modalidad 20, o una sal o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

Modalidad 22: El compuesto de la Modalidad 20, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Modalidad 23: Un derivado isotópico del compuesto de cualquiera de las Modalidades anteriores 1–22.

Modalidad 24: Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de una cualquiera de las Modalidades anteriores 1-23 y uno a más portadores farmacéuticamente aceptable.

Modalidad 25: Un método para tratar o prevenir una enfermedad o trastorno relacionado con NLRP3, el método comprende administrar al sujeto un compuesto de cualquiera de las Modalidades anteriores 1–23.

Modalidad 26: Un método para inhibir NLRP3, el método comprende administrar al sujeto un compuesto de cualquiera de las Modalidades anteriores 1–23.

Modalidad 27: El método de la Modalidad 25 o la Modalidad 26, en donde el sujeto es un ser humano.

Modalidad 28: El método de cualquiera de las Modalidades 25–27, en donde la enfermedad o trastorno relacionado con NLRP3 es la inflamación, una enfermedad autoinmunitaria, un cáncer, una infección, una enfermedad o trastorno del sistema nervioso central, una enfermedad metabólica, una enfermedad cardiovascular, una enfermedad respiratoria, una enfermedad renal, una enfermedad hepática, una enfermedad ocular, una enfermedad de la piel, una enfermedad linfática, una enfermedad reumática, una enfermedad psicológica, una enfermedad de injerto contra huésped, alodinia, o una enfermedad relacionada con NLRP3 en un sujeto que se ha determinado que porta una mutación no silenciosa de línea germinal o somática en NLRP3.

Modalidad 29: El método de cualquiera de las Modalidades 25–27, en donde la enfermedad o trastorno del sistema nervioso central es la enfermedad de Parkinson, la enfermedad de Alzheimer, la lesión cerebral traumática, la lesión de la médula espinal, la esclerosis lateral amiotrófica o la esclerosis múltiple.

Modalidad 30: El método de cualquiera de las Modalidades 25-27, en donde la enfermedad renal es una enfermedad renal aguda, una enfermedad renal crónica o una enfermedad renal rara.

Modalidad 31: El método de cualquiera de las Modalidades 25–27, en donde la enfermedad de la piel es psoriasis, hidradenitis supurativa (HS), o dermatitis atópica.

Modalidad 32: El método de cualquiera de las Modalidades 25–27, en donde la enfermedad reumática es la dermatomiositis, la enfermedad de Still o la artritis idiopática juvenil.

Modalidad 33: El método de cualquiera de las Modalidades 25–27, en donde la enfermedad relacionada con NLRP3 en un sujeto que se ha determinado que porta una mutación de línea germinal o somática no silente en NLRP3 es el síndrome autoinflamatorio asociado a criopirina.

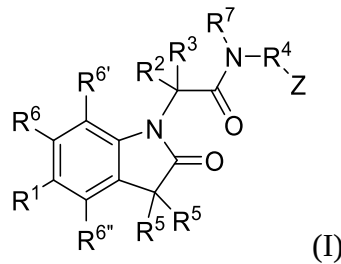
Modalidad 34: El método de cualquiera de las Modalidades 25–27, en donde el síndrome autoinflamatorio asociado a criopirina es el síndrome autoinflamatorio familiar por frío, el síndrome de Muckle-Wells o la enfermedad inflamatoria multisistémica de aparición neonatal.

Modalidad 35: El compuesto de cualquiera de las Modalidades anteriores 1–34 para su uso en el tratamiento o prevención de una enfermedad o trastorno relacionado con NLRP3.

Modalidad 36: Uso del compuesto de cualquiera de las Modalidades anteriores 1–34, en la fabricación de un medicamento, para el tratamiento o prevención de una enfermedad o trastorno relacionado con NLRP3.

Las Modalidades A1–A76 se contemplan además en la presente descripción.

Modalidad A1: Un compuesto de Fórmula (I):



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

R¹ es halo, –CN, alquilo C₁–C₆, alquenilo C₂–C₆, alquinilo C₂–C₆, haloalquilo C₁–C₆, alcoxi C₁–C₆ o cicloalquilo C₃–C₁₂;

cada R² y R³ es independientemente H, alquilo C₁–C₆, alquenilo C₂–C₆, alquinilo C₂–C₆, haloalquilo C₁–C₆, alcoxi C₁–C₆, cicloalquilo C₃–C₁₂, heterociclilo de 3 a 12 miembros, arilo C₆–C₁₀, o heteroarilo de 5 a 10 miembros, donde el alquilo, alquenilo, alquinilo, haloalquilo, alcoxi, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más halo, –CN, –OH, amino, alquilo C₁–C₆, alquenilo C₂–C₆, alquinilo C₂–C₆, haloalquilo C₁–C₆ o alcoxi C₁–C₆, o R² y R³ se ciclizan, junto con el átomo al que están unidos, para formar un cicloalquilo C₃–C₁₂ o heterociclilo de 3 a 12 miembros, en donde el cicloalquilo o heterociclilo está opcionalmente sustituido con uno o más halo, –CN, –OH, amino, alquilo C₁–C₆, alquenilo C₂–C₆, alquinilo C₂–C₆, haloalquilo C₁–C₆ o alcoxi C₁–C₆;

R⁴ es alquilo C₁–C₆–, –(L₁)_p–(cicloalquilo C₃–C₁₂)–, –(L₁)_p–(heterociclilo de 3 a 12 miembros)–, –(L₁)_p–(arilo C₆–C₁₀)–, o –(L₁)_p–(heteroarilo de 5 a 10 miembros)–, en donde cada caso de L₁ es independientemente –(C(R^{L1})₂)–, en donde además cada caso de R^{L1} es independientemente H, halo o alquilo C₁–C₃, o dos grupos R^{L1}, junto con el átomo al que están unidos, forman un cicloalquilo C_{3–4}; y en donde el alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más halo, –CN, –OH, amino,

alquilo C₁–C₆, alquenilo C₂–C₆, alquinilo C₂–C₆, haloalquilo C₁–C₆, alcoxi C₁–C₆ o cicloalquilo C₃;

Z es un $-(L_2)_n$ -(ácido carboxílico) o $-(L_2)_n$ -tetrazol, en donde cada caso de L₂ es independientemente $-(C(R^{L_2})_2)-$, en donde además cada caso de R^{L₂} es independientemente H, halo, o alquilo C₁–C₃, o dos grupos R^{L₂}, junto con el átomo al que están unidos, forman un cicloalquilo C₃₋₄; y en donde el alquilo o cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más halo, –CN, –OH, amino, alquilo C₁–C₆, alquenilo C₂–C₆, alquinilo C₂–C₆, haloalquilo C₁–C₆, alcoxi C₁–C₆ o cicloalquilo C₃;

cada R⁵ es independientemente halo o alquilo C₁–C₆, en donde el alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más halo, –CN, –OH, amino, alquilo C₁–C₆, alquenilo C₂–C₆, alquinilo C₂–C₆, haloalquilo C₁–C₆ o alcoxi C₁–C₆, o ambos R⁵ se ciclizan, junto con el átomo al que están unidos, para formar un cicloalquilo C₃–C₁₂ opcionalmente sustituido con uno o más halo, –CN, –OH, amino, alquilo C₁–C₆, alquenilo C₂–C₆, alquinilo C₂–C₆, haloalquilo C₁–C₆ o alcoxi C₁–C₆;

R⁶ es H, halo, –OH, alquilo C₁–C₆, alquenilo C₂–C₆, alquinilo C₂–C₆, haloalquilo C₁–C₆ o alcoxi C₁–C₆;

R^{6'} es H, halo, –OH, alquilo C₁–C₆, alquenilo C₂–C₆, alquinilo C₂–C₆, haloalquilo C₁–C₆ o alcoxi C₁–C₆;

R^{6''} es H, halo, –OH, alquilo C₁–C₆, alquenilo C₂–C₆, alquinilo C₂–C₆, haloalquilo C₁–C₆ o alcoxi C₁–C₆;

R⁷ es independientemente H o alquilo C₁–C₄;

n es un número entero entre 0, 1, 2, o 3; y

p es un número entero entre 0, 1 o 2.

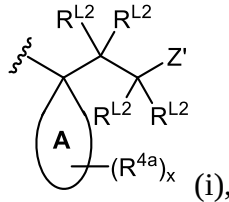
Modalidad A2: El compuesto de la modalidad A1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde cada caso de R² y R³ es independientemente H, alquilo C₁–C₃, haloalquilo C₁–C₃, o R² y R³ se ciclizan, junto con el átomo al que están unidos, para formar un cicloalquilo C₃.

Modalidad A3: El compuesto de la Modalidad A2, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde cada caso de R² y R³ es H.

Modalidad A4: El compuesto de la Modalidad A2, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R² y R³ se ciclizan, junto con el átomo al que están unidos, para formar un cicloalquilo C₃.

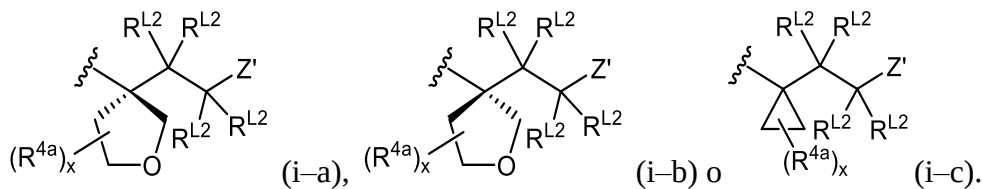
Modalidad A5: El compuesto de cualquiera de las Modalidades A1-A4, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R⁴ es $-(L_1)_p$ -(cicloalquilo C₃–C₁₂)– o $-(L_1)_p$ -(heterociclilo de 3 a 12 miembros)–, en donde el cicloalquilo o heterociclilo está opcionalmente sustituido con uno o más halo, –CN, –OH, amino, alquilo C₁–C₆, alquenilo C₂–C₆, alquinilo C₂–C₆, haloalquilo C₁–C₆, alcoxi C₁–C₆ o cicloalquilo C₃; p es 0; n es 2; y Z es $-(L_2)_n$ -(ácido carboxílico) o $-(L_2)_n$ -tetrazol; de manera que el menor número de átomos consecutivamente unidos covalentemente entre el nitrógeno amida NR⁷ y el grupo ácido carboxílico o tetrazol terminal sea de 3 átomos consecutivamente unidos covalentemente.

Modalidad A6: El compuesto de la Modalidad A5, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde $-R^4-Z$ es un grupo de fórmula (i):

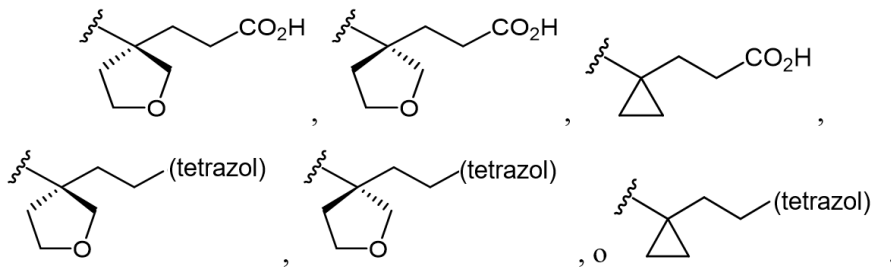


en donde Z' es tetrazol o ácido carboxílico; el anillo A es cicloalquilo C_3-C_5 o heterociclilo de 4 a 5 miembros; cada R^{4a} es independientemente halo, alquilo C_1-C_3 , haloalquilo C_1-C_3 o cicloalquilo C_3 ; y x es 0, 1, 2 o 3.

Modalidad A7: El compuesto de la Modalidad A6, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el grupo de fórmula (i) es:

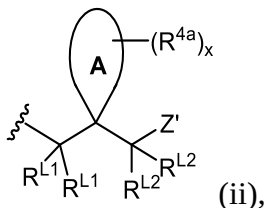


Modalidad A8: El compuesto de la Modalidad A7, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el grupo de fórmula (i) es:



Modalidad A9: El compuesto de cualquiera de las Modalidades A1-A4, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^4 es $-(L_1)_p-(\text{cicloalquilo } C_3-C_{12})-$ o $-(L_1)_p-(\text{heterociclilo de 3 a 12 miembros})-$, en donde el cicloalquilo o heterociclilo está opcionalmente sustituido con uno o más halo, $-CN$, $-OH$, amino, alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 o cicloalquilo C_3 ; p es 1; n es 1; y Z es $-(L_2)_n-(\text{ácido carboxílico})$ o $-(L_2)_n-\text{tetrazol}$; de manera que el menor número de átomos consecutivamente unidos covalentemente entre el nitrógeno amida NR^7 y el grupo ácido carboxílico o tetrazol terminal sea de 3 átomos consecutivamente unidos covalentemente.

Modalidad A10: El compuesto de la Modalidad A9, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde $-R^4-Z$ es un grupo de fórmula (ii):



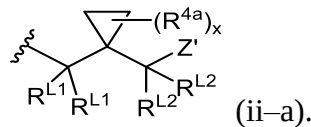
en donde Z' es tetrazol o ácido carboxílico; el anillo A es cicloalquilo C_3-C_5 o heterociclilo de 4 a 5 miembros; cada R^{4a} es independientemente halo, alquilo C_1-C_3 , haloalquilo C_1-C_3 o cicloalquilo C_3 ; y x es 0, 1, 2 o 3.

Modalidad A11: El compuesto de la Modalidad A10, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde al menos un caso de R^{L1} es alquilo- C_1-C_3 opcionalmente sustituido con uno o más halo.

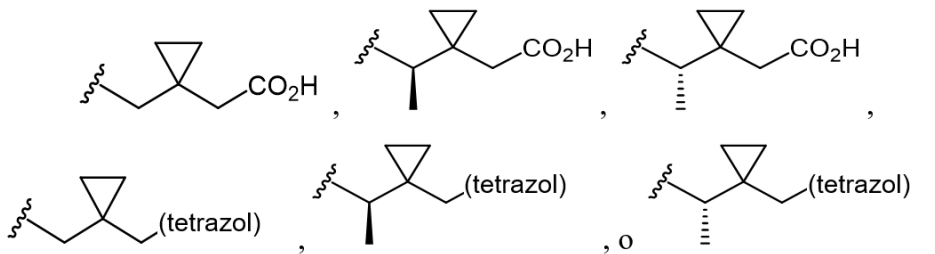
Modalidad A12: El compuesto de la Modalidad A10, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde al menos un caso de R^{L2} es alquilo- C_1-C_3 opcionalmente sustituido con uno o más halo.

Modalidad A13: El compuesto de la Modalidad A10, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde cada caso de R^{L1} y R^{L2} es H.

Modalidad A14: El compuesto de la Modalidad A10, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el grupo de fórmula (ii) es:

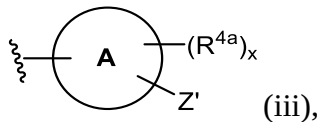


Modalidad A15: El compuesto de la Modalidad A14, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el grupo de fórmula (ii-a) es:



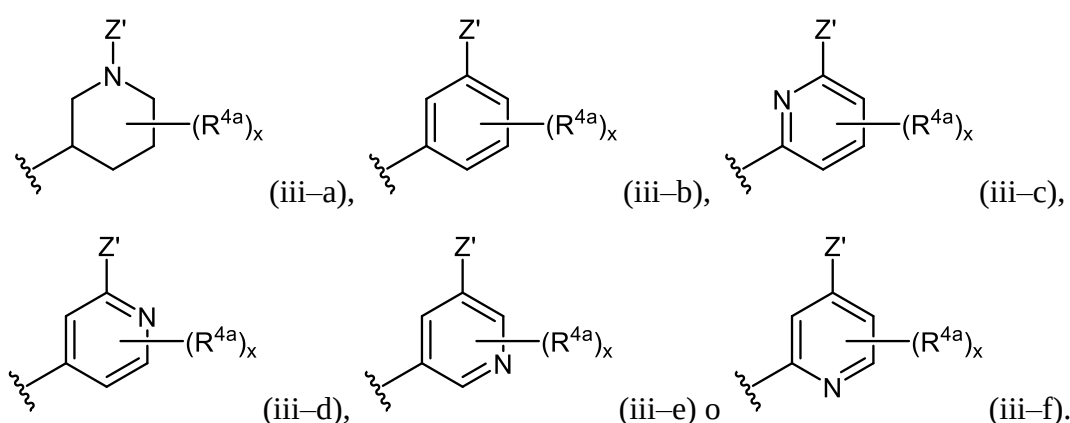
Modalidad A16: El compuesto de cualquiera de las Modalidades A1-A4, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^4 es $-(L_1)_p$ -(cicloalquilo C_3-C_{12})-, $-(L_1)_p$ -(heterociclilo de 3 a 12 miembros)-, $-(L_2)_p$ -(arilo C_6-C_{10})-, o $-(L_2)_p$ -(heteroarilo de 5 a 10 miembros)-, en donde cicloalquilo, heterociclilo, arilo, o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más halo, $-CN$, $-OH$, amino, alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 o cicloalquilo C_3 ; p es 0; n es 0; y Z es $-(L_2)_n$ -(ácido carboxílico) o $-(L_2)_n$ -tetrazol; de manera que el menor número de átomos consecutivamente unidos covalentemente entre el nitrógeno amida NR^7 y el grupo ácido carboxílico o tetrazol terminal sea de 3 átomos consecutivamente unidos covalentemente.

Modalidad A17: El compuesto de la Modalidad A16, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde $-R^4-Z$ es un grupo de fórmula (iii):

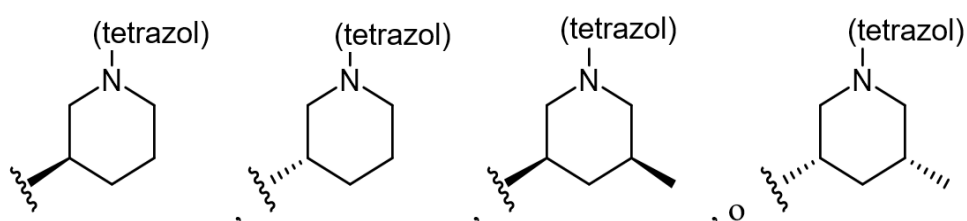


en donde Z' es tetrazol o ácido carboxílico; el anillo A es cicloalquilo C_3-C_5 o heterociclilo de 4 a 5 miembros; cada R^{4a} es independientemente halo, alquilo C_1-C_3 , haloalquilo C_1-C_3 o cicloalquilo C_3 ; y x es 0, 1, 2 o 3.

Modalidad A18: El compuesto de la Modalidad A17, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el grupo de fórmula (iii) es:

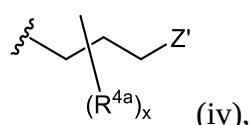


Modalidad A19: El compuesto de la Modalidad A18, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el grupo de fórmula (iii-a) es:



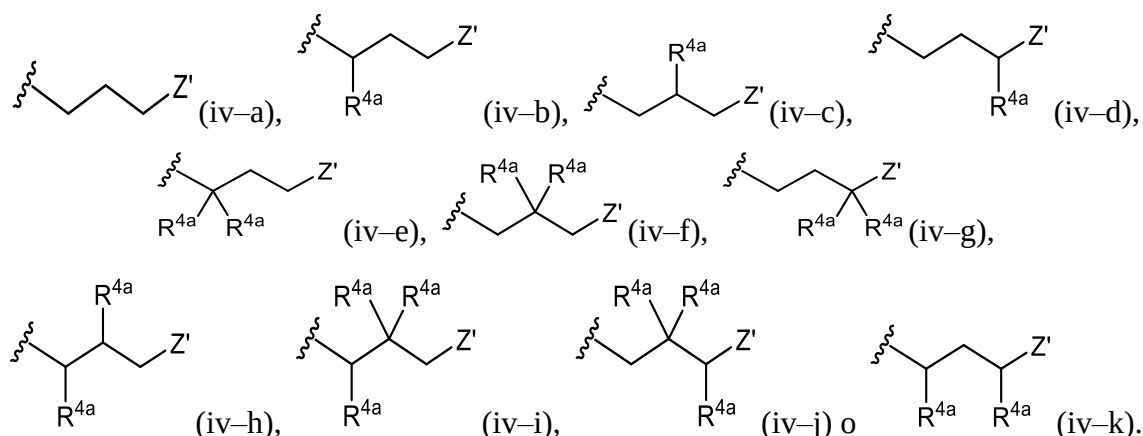
Modalidad A20: El compuesto de cualquiera de las Modalidades A1-A4, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^4 es $-(n\text{-propilo})-$ opcionalmente sustituido con uno o más halo, $-\text{CN}$, $-\text{OH}$, amino, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, alquenilo $\text{C}_2\text{-C}_6$, alquinilo $\text{C}_2\text{-C}_6$, haloalquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_6$ o cicloalquilo C_3 ; n es 0; y Z es $-(\text{L}_2)_n\text{-(ácido carboxílico)}$ o $-(\text{L}_2)_n\text{-tetrazol}$.

Modalidad A21: El compuesto de la Modalidad A20, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde $-\text{R}^4\text{-Z}$ es un grupo de fórmula (iv):

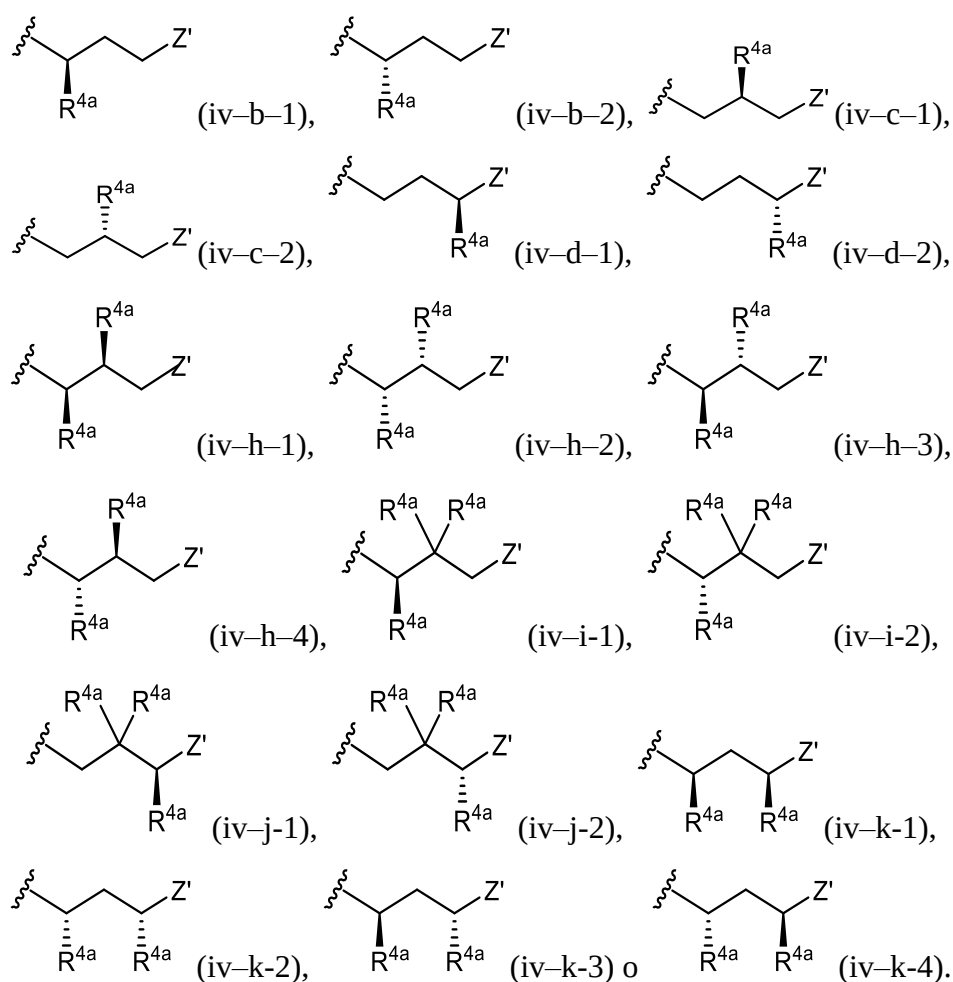


en donde Z' es tetrazol o ácido carboxílico; cada R^{4a} es independientemente halo, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_3$, haloalquilo $\text{C}_1\text{-C}_3$ o cicloalquilo C_3 ; y x es 0, 1, 2 o 3.

Modalidad A22: El compuesto de la Modalidad A21, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el grupo de fórmula (iv) es:

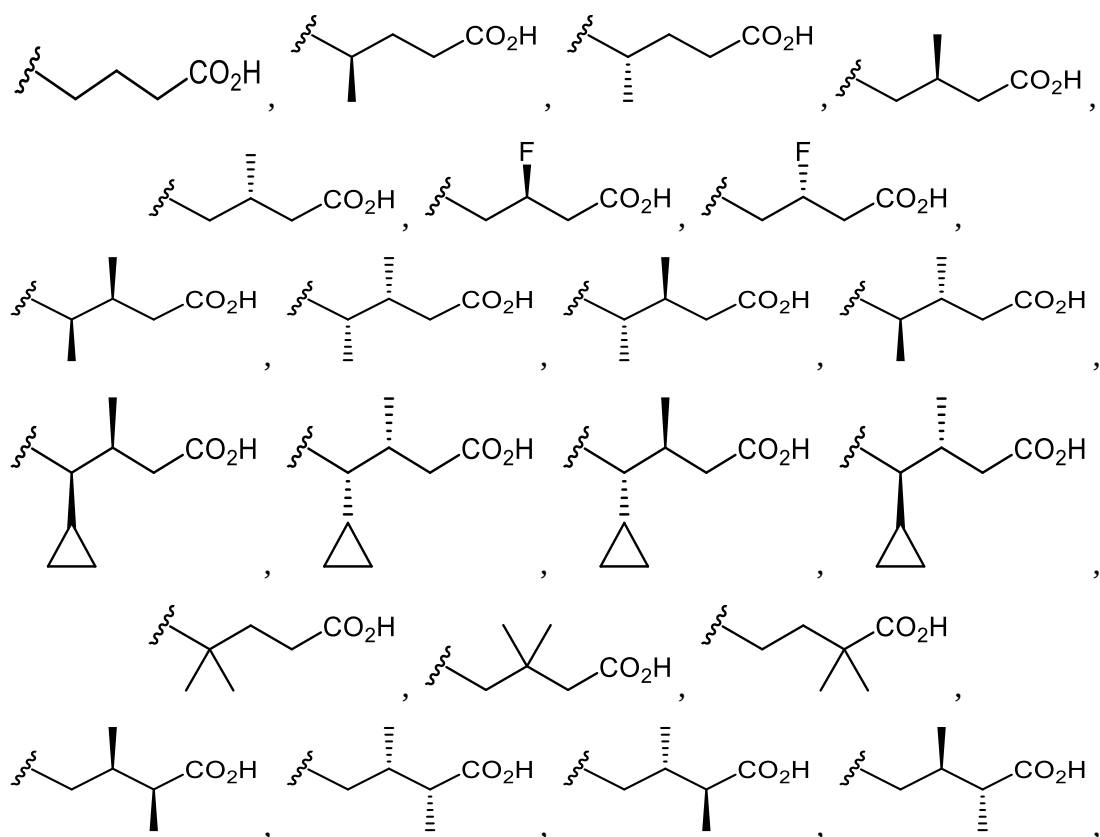


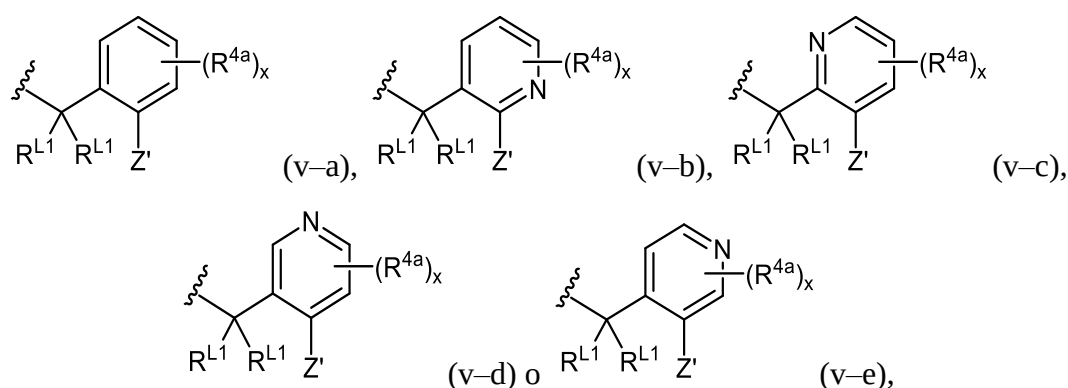
Modalidad A23: El compuesto de la Modalidad A21, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el grupo de fórmula (iv) es:



Modalidad A24: El compuesto de cualquiera de las Modalidades A21-A23, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde cada caso de R^{4a} es independientemente $-CH_3$, $-CF_3$, cicloalquilo C_3 , o flúoro.

Modalidad A25: El compuesto de la Modalidad A21, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el grupo de fórmula (iv) es:

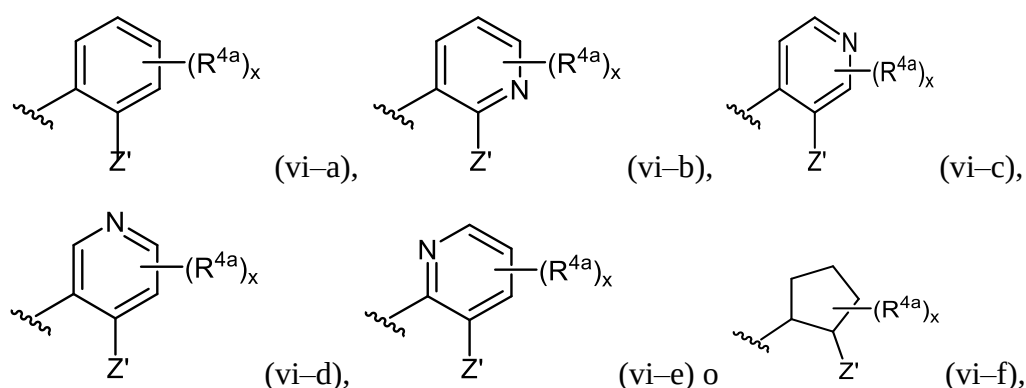




en donde Z' es tetrazol o ácido carboxílico; cada R^{4a} es independientemente halo, alquilo C₁–C₃, haloalquilo C₁–C₃; y x es 0, 1, 2 o 3.

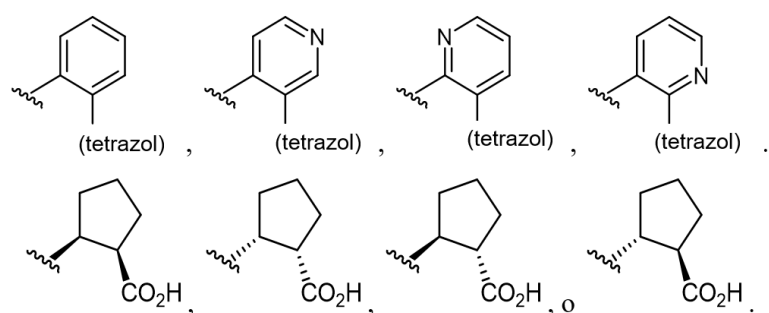
Modalidad A28: El compuesto de cualquiera de las Modalidades A1-A4, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde p es 0; n es 0; Z es $-(L_2)_n$ -(ácido carboxílico) o $-(L_2)_n$ -tetrazol; y R⁴ es $-(L_1)_p$ -(cicloalquilo C₃–C₁₂)-, $-(L_1)_p$ -(heterociclilo de 3 a 12 miembros)-, $-(L_1)_p$ -(arilo C₆–C₁₀)-, o $-(L_1)_p$ -(heteroarilo de 5 a 10 miembro), en donde cicloalquilo, heterociclilo, arilo, o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más halo, –CN, –OH, amino, alquilo C₁–C₆, alqueno C₂–C₆, alquino C₂–C₆, haloalquilo C₁–C₆, alcoxi C₁–C₆ o cicloalquilo C₃; de manera que el menor número de átomos consecutivamente unidos covalentemente entre el nitrógeno amida NR⁷ y el grupo ácido carboxílico o tetrazol terminal sea de 2 átomos consecutivamente unidos covalentemente.

Modalidad A29: El compuesto de la Modalidad A28, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el grupo –R⁴–Z de fórmula:



en donde Z' es tetrazol o ácido carboxílico; cada R^{4a} es independientemente halo, alquilo C₁–C₃, haloalquilo C₁–C₃; y x es 0, 1, 2 o 3.

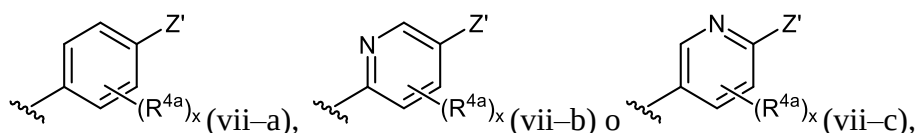
Modalidad A30: El compuesto de la Modalidad A28, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el grupo –R⁴–Z es de fórmula:



Modalidad A31: El compuesto de cualquiera de las Modalidades A1-A4, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde p es 0; n es 0; Z es $-(L_2)_n$ -(ácido

carboxílico) o $-(L_2)_n$ -tetrazol; y R^4 es $-(L_1)_p$ -(arilo C_6-C_{10})-, o $-(L_1)_p$ -(heteroarilo de 5 a 10 miembros)- en donde el arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más halo, $-CN$, $-OH$, amino, alquilo C_1-C_6 , alqueno C_2-C_6 , alquino C_2-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 o cicloalquilo C_3 ; de manera que el menor número de átomos consecutivamente unidos covalentemente entre el nitrógeno amida NR^7 y el grupo ácido carboxílico o tetrazol terminal sea de 4 átomos consecutivamente unidos covalentemente.

Modalidad A32: El compuesto de la Modalidad A31, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde $-R^4-Z$ es un grupo de fórmula:



en donde Z' es tetrazol o ácido carboxílico; y cada R^{4a} es independientemente halo, alquilo C_1-C_3 , haloalquilo C_1-C_3 , y x es 0, 1, 2 o 3.

Modalidad A33: El compuesto de cualquiera de las Modalidades A1-A32, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde cada caso de R^5 se selecciona del grupo que consiste en fluoro y alquilo C_1-C_6 , o ambos R^5 se ciclizan junto con el átomo al que están unidos, para formar un cicloalquilo C_3 .

Modalidad A34: El compuesto de la Modalidad A33, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde cada caso de R^5 es el mismo, y se selecciona del grupo que consiste en fluoro y alquilo C_1-C_6 .

Modalidad A35: El compuesto de la Modalidad A34, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde cada caso de R^5 es fluoro o $-CH_3$.

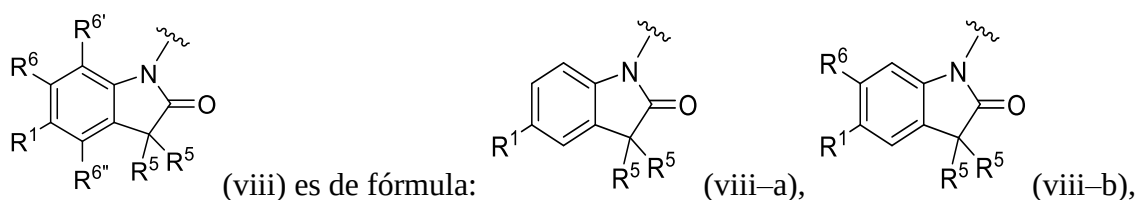
Modalidad A36: El compuesto de cualquiera de las Modalidades A1-A35, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^1 es halo, alquilo C_1-C_3 , haloalquilo C_1-C_3 o cicloalquilo C_3-C_5 .

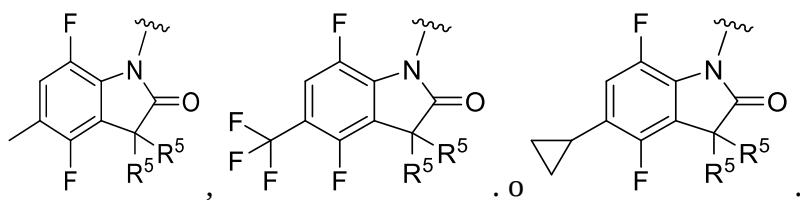
Modalidad A37: El compuesto de cualquiera de las Modalidad A1-A36, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^6 es H, halo, u $-OH$.

Modalidad A38: El compuesto de cualquiera de las Modalidades A1-A37, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde $R^{6'}$ es H, halo, $-OH$, alquilo C_1-C_3 , haloalquilo C_1-C_3 o alcoxi C_1-C_3 .

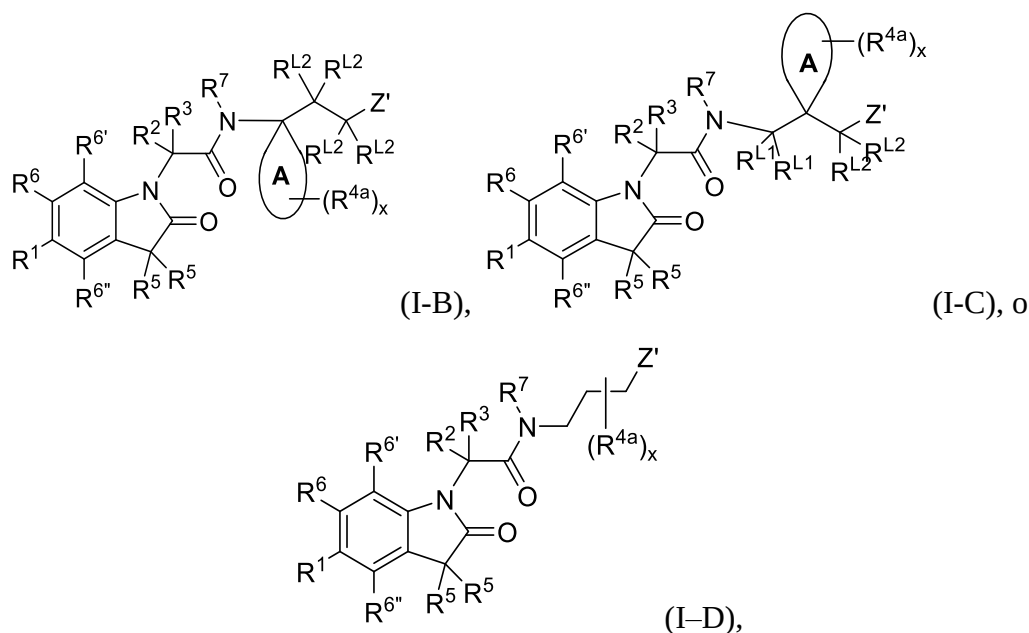
Modalidad A39: El compuesto de cualquiera de las Modalidades A1-A38, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde $R^{6''}$ es H o halo.

Modalidad A40: El compuesto de cualquiera de las Modalidades A1-A39, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el núcleo 6,5-bicíclico de fórmula (viii):





Modalidad A42: El compuesto de cualquiera de las Modalidades A1-A40, en donde el compuesto de Fórmula (I) es de Fórmula:



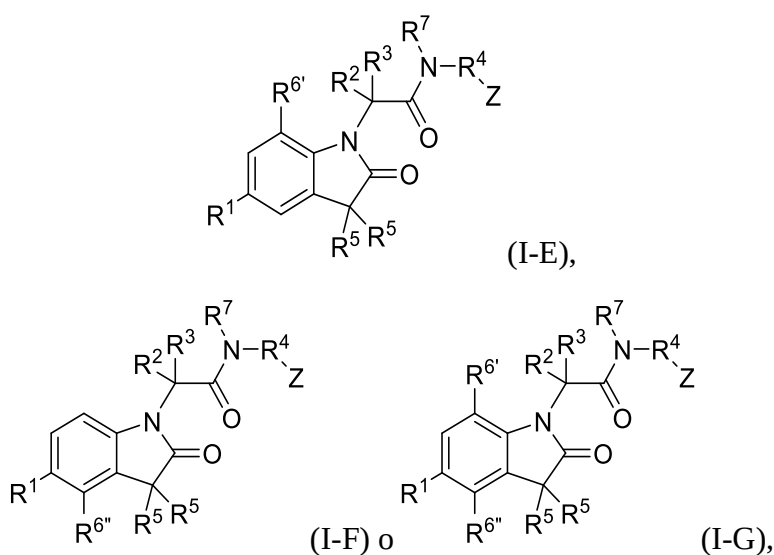
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

Z' es tetrazol o ácido carboxílico;

El anillo A es cicloalquilo C₃–C₅ o heterociclilo de 4 a 5 miembros;

cada R^{4a} es independientemente halo, alquilo C₁–C₃, haloalquilo C₁–C₃ o cicloalquilo C₃; y x es 0, 1, 2 o 3.

Modalidad A43: El compuesto de cualquiera de las Modalidades A1-A40, en donde el compuesto de Fórmula (I) es de Fórmula:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde al menos uno de R⁶, R^{6'} y R^{6''} no es H.

Modalidad A44: El compuesto de la Modalidad A1, seleccionado de cualquiera de los compuestos de la Tabla 1 o la Tabla 2, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Modalidad A45: Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de cualquiera de las Modalidades A1-A44, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

Modalidad A46: Un método para tratar una enfermedad o trastorno en un sujeto que lo necesita, que comprende administrar al sujeto un compuesto de cualquiera de las Modalidades A1-A44, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Modalidad A47: El método de la Modalidad A46, en donde la enfermedad o trastorno es una enfermedad o trastorno relacionada con NLRP3.

Modalidad A48: El método de la Modalidad A46 o A47, en donde el sujeto es un ser humano.

Modalidad A49: El método de cualquiera de las Modalidades A46-A48, en donde la enfermedad o trastorno es una enfermedad o trastorno del sistema nervioso central (SNC), una enfermedad o trastorno del sistema nervioso periférico (SNP), una enfermedad neurológica primaria de los músculos, un trastorno inflamatorio, un trastorno autoinmunitario, cáncer, una infección, una enfermedad metabólica, una enfermedad cardiovascular, una enfermedad respiratoria, una enfermedad renal, una enfermedad hepática, una enfermedad ocular, una enfermedad de la piel, una enfermedad linfática, una enfermedad reumática, una enfermedad psicológica, una enfermedad de injerto contra huésped, dolor (incluidos trastornos relacionados con el tratamiento del dolor), o una enfermedad relacionada con NLRP3 en un sujeto que se haya determinado que es portador de una mutación de línea germinal o somática no silente en NLRP3.

Modalidad A50: El método de la Modalidad A49, en donde la enfermedad o trastorno del sistema nervioso central es demencia, epilepsia de la enfermedad de Alzheimer (“AD”), lesión cerebral traumática (“TBI”), esclerosis múltiple (“MS”), alteraciones del desarrollo, encefalopatía diseminada aguda, mielitis transversal, enfermedad de Parkinson (“PD”), esclerosis lateral amiotrófica (“ALS”), enfermedad de Huntington (“HD”), o lesión de la médula espinal.

Modalidad A51: El método de la Modalidad A49, en donde la enfermedad neurológica principal de los músculos es una distrofia o una atrofia muscular espinal.

Modalidad A52: El método de la Modalidad A49, en donde el trastorno inflamatorio es gota o anemia inflamatoria.

Modalidad A53: El método de la Modalidad A49, en donde la enfermedad autoinmunitaria es la colitis ulcerativa.

Modalidad A54: El método de la Modalidad A49, en donde el cáncer es cáncer de piel o cáncer de colon.

Modalidad A55: El método de la Modalidad A49, en donde la infección es una neuroinfección.

Modalidad A56: El método de la Modalidad A49, en donde la enfermedad metabólica es diabetes.

Modalidad A57: El método de la Modalidad A49, en donde la enfermedad cardiovascular es un accidente cerebrovascular.

Modalidad A58: El método de la Modalidad A49, en donde la enfermedad respiratoria es asma o enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

Modalidad A59: El método de la Modalidad A49, en donde la enfermedad renal es una enfermedad renal aguda, una enfermedad renal crónica o una enfermedad renal rara.

Modalidad A60: El método de la Modalidad A49, en donde la enfermedad hepática es la enfermedad del hígado graso no alcohólico (NAFLD) o la esteatohepatitis no alcohólica (NASH).

Modalidad A61: El método de la Modalidad A49, en donde la enfermedad ocular es la neuritis óptica o la degeneración macular.

Modalidad A62: El método de la Modalidad A49, en donde la enfermedad de la piel es psoriasis, hidradenitis supurativa (HS), o dermatitis atópica.

Modalidad A63: El método de la Modalidad A49, en donde la enfermedad reumática es la osteoartritis, la dermatomiositis, la enfermedad de Still o la artritis idiopática juvenil.

Modalidad A64: El método de la Modalidad A49, en donde la enfermedad psicológica es una afección neuropsiquiátrica seleccionada del grupo que consiste en depresión, trastorno depresivo mayor y depresión refractaria.

Modalidad A65: El método de la Modalidad A49, en donde el dolor es adicción al tratamiento del dolor, dolor de osteoartritis o alodinia.

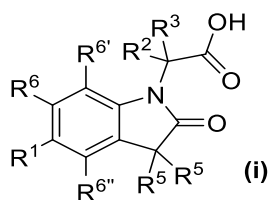
Modalidad A66: El método de la Modalidad A49, en donde la enfermedad relacionada con NLRP3 en un sujeto que se ha determinado que porta una mutación no silenciosa de línea germinal o somática en NLRP3 es el síndrome autoinflamatorio asociado a la criopirina.

Modalidad A67: El método de la Modalidad A49, en donde la enfermedad o el trastorno es demencia, Enfermedad de Alzheimer (“AD”), epilepsia, lesión cerebral traumática (“TBI”), esclerosis múltiple (“MS”), una perturbación del desarrollo, encefalopatía diseminada aguda, mielitis transversal, enfermedad de Parkinson (“PD”), esclerosis lateral amiotrófica (“ALS”), atrofia muscular espinal, enfermedad de Huntington (“HD”), lesión de la médula espinal, una distrofia, una neuroinfección, una adicción al tratamiento del dolor, una afección neuropsiquiátrica, enfermedad inflamatoria multisistémica de inicio neonatal (“NOMID”), asma, osteoartritis, colitis ulcerativa, gota, anemia inflamatoria, enfermedad de Still, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (“COPD”), dolor por osteoartritis, o hidradenitis supurativa.

Modalidad A68: Un método para inhibir la actividad de NLRP3 en una célula, que comprende poner en contacto la célula con una cantidad efectiva de un compuesto de cualquiera de las Modalidades A1-A44, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

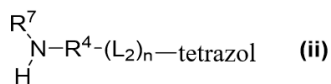
Modalidad A69: El método de la Modalidad A68, en donde el método es un método in vitro.

Modalidad A70: Un método para preparar un compuesto de Fórmula (I), en donde Z es –(L₂)_n–tetrazol, el método comprende el acoplamiento de una indolinona(ácido acético) sustituida (i):



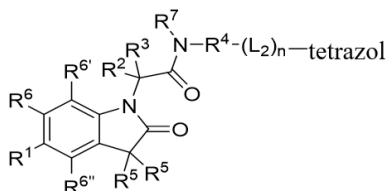
(i) , o una sal de la misma;

con un aminotetrazol (ii):



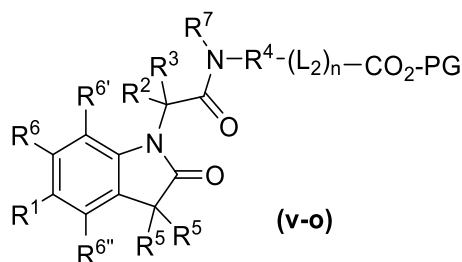
(ii) , o una sal del mismo,

para proporcionar el análogo de tetrazol:



, o una sal del mismo.

Modalidad A71: Un método para preparar un compuesto de Fórmula (I), en donde Z es – (L₂)_n–ácido carboxílico, el método comprende desproteger un compuesto de Fórmula (v-o):

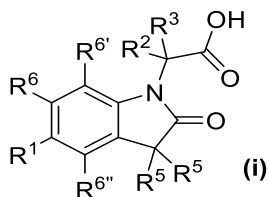


(v-o)

, o una sal del mismo,

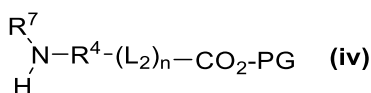
en donde PG es alquilo C₁₋₆, arilo C₆, o aril-alquilo C₁₋₆, en donde el alquilo y arilo se sustituyen opcionalmente con uno o más halo, alquilo C₁₋₆ o alcoxi C₁₋₆.

Modalidad A72: El método de la Modalidad A71, en donde el compuesto de Fórmula (v-o), o sal del mismo, se prepara mediante el acoplamiento de una indolinona(ácido acético) sustituida (i):



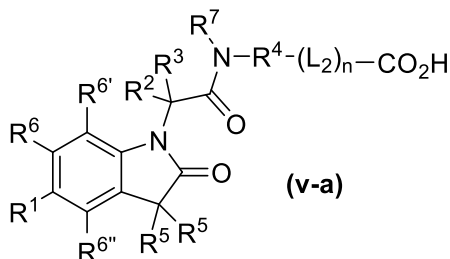
(i) , o una sal de la misma;

con un aminoéster (iv):



(iv) , o una sal del mismo,

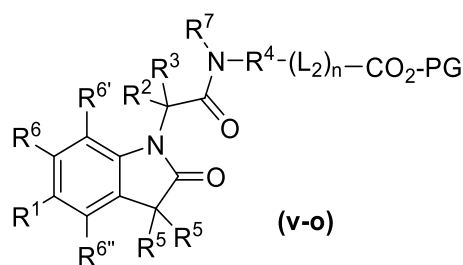
para proporcionar el análogo de ácido carboxílico (v-a):



(v-a)

, o una sal del mismo.

Modalidad A73: Un compuesto de Fórmula (v-o):



, o una sal del mismo,

en donde n, R¹, R², R³, R⁴, L₂, R⁵, R⁶, R^{6'}, R^{6''} y R⁷ son como se definen en la Modalidad A1, y PG es alquilo C₁₋₆, arilo C₆ o aril-alquilo C₁₋₆, en donde el alquilo y el arilo se sustituyen opcionalmente con uno o más halo, alquilo C₁₋₆ o alcoxi C₁₋₆.

Modalidad A74: El compuesto de la Modalidad A73, o sal del mismo, en donde PG es metilo, etilo, o t-butilo.

Modalidad A75: El compuesto, composición o método de cualquiera de las Modalidad A1-A74, en donde el compuesto de Fórmula (I) es un derivado isotópico, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Modalidad A76: El compuesto de la Modalidad A73 seleccionado de cualquiera de los compuestos de la Tabla 3, o una sal de los mismos.

EJEMPLIFICACIÓN

Para que esta descripción pueda comprenderse mejor, se exponen los siguientes Ejemplos. Debe entenderse que estos ejemplos son solo con fines ilustrativos y no deben interpretarse como limitantes de esta descripción de ninguna manera.

Métodos analíticos

Los espectros de resonancia magnética nuclear (RMN) se registraron a 400 megahercios (MHz) como se indicó y a 300,3 K a menos que se indique de cualquier otra manera; los desplazamientos químicos (δ) se informan en partes por millón (ppm). Los espectros se registraron mediante el uso de un instrumento Bruker Avance 400 con 8, 16 o 32 barridos. Los solventes de RMN ilustrativos incluyen dimetilsulfóxido deuterado (DMSO-d₆), metanol deuterado (CD₃OD) y cloroformo deuterado (CDCl₃). Otras abreviaturas: s = singlete; d = doblete; t = triplete; m = multiplete; br = amplio.

La cromatografía líquida – espectrometría de masas (LCMS) y los espectros se registraron mediante el uso de Shimadzu LCMS–2020. Los volúmenes de inyección fueron de 0,7 – 8,0 µl y las velocidades de flujo fueron típicamente de 0,8 o 1,2 ml/min. Los métodos de detección fueron matriz de diodos (DAD) o dispersión de luz evaporativa (ELSD), así como también ionización por electropulverización de iones positivos (ESI). El intervalo de MS fue de 100 – 1000 Da. Los solventes eran gradientes de agua (H₂O) y/o acetonitrilo (MeCN) que pueden contener un modificador (típicamente 0,01 – 0,04 %) tal como ácido fórmico (FA), ácido trifluoroacético (TFA) o carbonato de amonio (NH₄HCO₃). ESI o ES = ionización por electropulverización; m/z = masa/carga; RT = tiempo de retención (minutos).

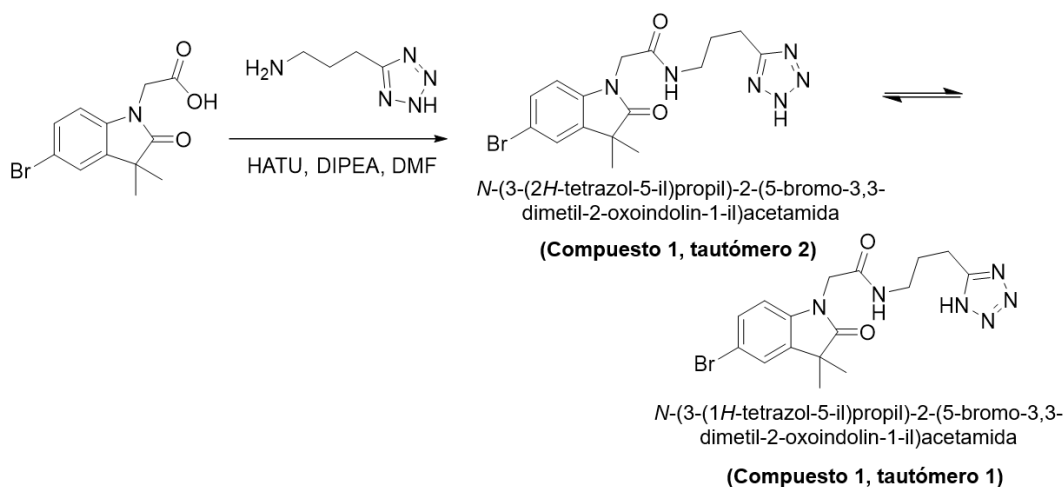
Los cromatogramas y espectros de cromatografía de gases – espectrometría de masas (GCMS) se registraron mediante el uso de Agilent GCMS 8890–5977 y Detector Channel

FID. Parámetros GC: DB-5MS, 12 m x 0,20 mm x 0,33 um; Temperatura del horno de la columna: 50,0; Volumen de inyección: 0,5 µl; Flujo en columna: 1,2 ml/min; Temperatura de inyección: 300 °C; Modo de inyección: Dividir; Relación de división: 20:1; Temperatura del detector: 300 °C; Temperatura inicial: 50 °C durante 1 min, luego 40 °C/min a 300 °C durante 1,75 min. Gas disolvente: He; Flujo de disolvente: 25,0 ml/min; H2; Flujo: 30,0 ml/min; Flujo de aire: 400,0 ml/min; Temperatura final: 300 °C. El detector MS del modo de adquisición: Hora de inicio: 2,00 min; hora de finalización: 9,00 min; modo de adquisición: Escaneo; Tipo de interfaz: Umbral de EI: 150; Velocidad de exploración: 1562; Inicio m/z: 50,00; Final m/z: 550,00; Fuente MS: 230,00 °C; MS Quad: 150,00 °C; Tiempo de corte del solvente: 2,00 min.

Métodos de purificación/separación. Los métodos sintéticos describen métodos cromatográficos de purificación y/o separación que se han empleado en la purificación y/o aislamiento de los compuestos ejemplificados. Rf = factor de retención; RT = tiempo de retención (minutos); Prep-HPLC = cromatografía líquida de alto rendimiento preparativa; Prep-SFC = cromatografía de fluidos supercríticos preparativa; TLC = cromatografía en capa fina.

Métodos de síntesis

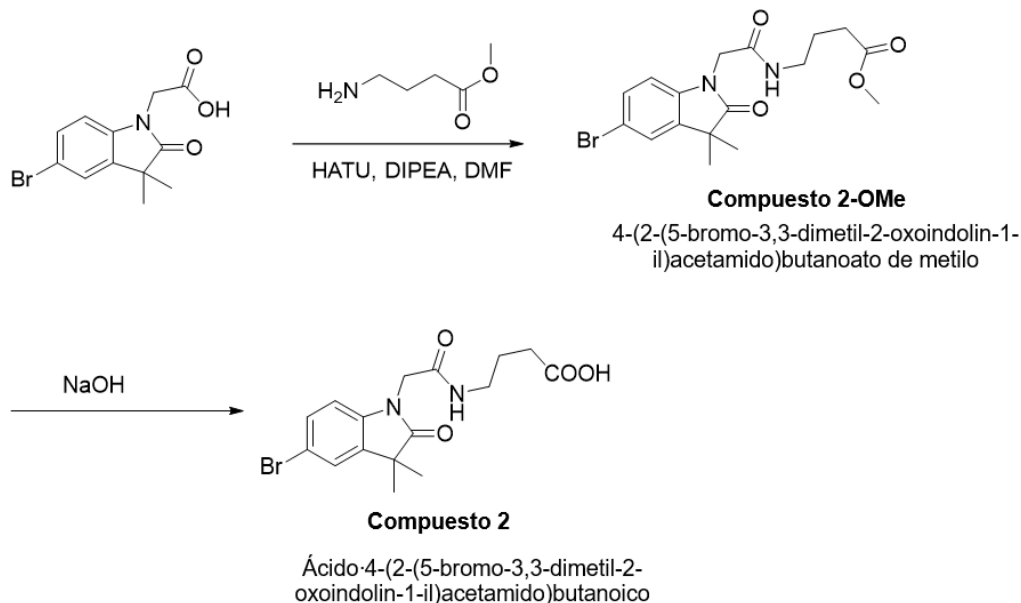
Ejemplo 1: N-(3-(1H-tetrazol-5-il)propil)-2-(5-bromo-3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)acetamida (tautómero 1) y N-(3-(2H-tetrazol-5-il)propil)-2-(5-bromo-3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)acetamida (tautómero 2) (Compuesto 1)



Una solución de ácido 2-(5-bromo-3,3-dimetil-2-oxo-indolin-1-il)acético (1 eq., 54 mg, 0,181 mmol) y hexafluorofosfato de [bis(dimetilamino)metileno]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio 3-óxido (HATU) (1,1 eq., 72 mg, 0,190 mmol) en N,N-dimetilformamida (DMF) (0,8 ml) se trató con N,N-diisopropiletilamina (DIPEA) (2,2 eq., 0,069 ml, 0,398 mmol) y NaOH (5 eq., 0,43 ml, 0,906 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 20 min. La mezcla se inyectó directamente sobre una columna cromatográfica de fase inversa C18, eluyendo con MeCN/H₂O al 0–100 %, para proporcionar N-(3-(1H-tetrazol-5-il)propil)-2-(5-bromo-3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)acetamida (tautómero 1) y N-(3-(2H-tetrazol-5-il)propil)-2-(5-bromo-3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)acetamida (tautómero 2) (Compuesto 1). LCMS (ES, m/z): RT=1,97 min, m/z=409,23[M+1]⁺. ¹H RMN (400MHz, DMSO-d₆) δ 8,30 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,41 (dd, J = 8,3, 2,1 Hz, 1H), 6,86 (d, J = 8,3

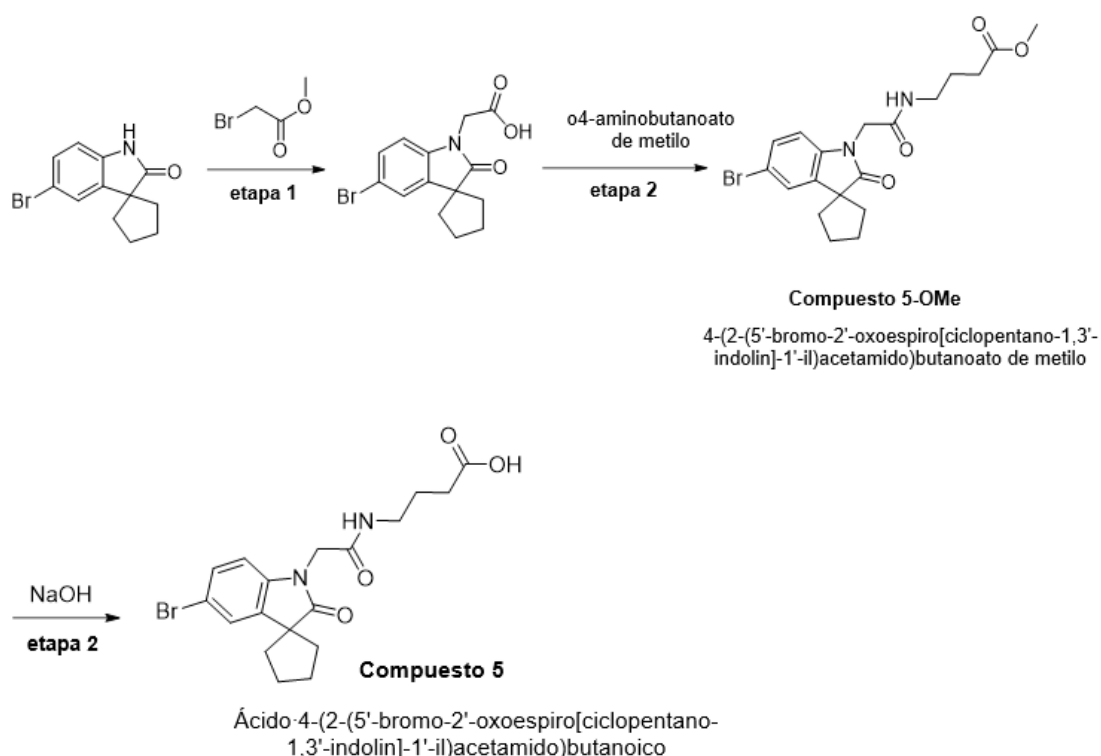
Hz, 1H), 4,30 (s, 2H), 3.23 – 3.08 (m, 3H), 2,95 – 2,78 (m, 2H), 1,86 (p, J = 7,2 Hz, 2H), 1,30 (s, 6H).

Ejemplo 2: ácido 4-(2-(5-bromo-3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)acetamido)butanoico (Compuesto 2) y 4-(2-(5-bromo-3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)acetamido)butanoato de metilo (Compuesto 2-OMe)



La solución de clorhidrato de 4-aminobutanoato de metilo (1,1 eq., 31 mg, 0,203 mmol) y ácido 2-(5-bromo-3,3-dimetil-2-oxo-indolin-1-il)acético (1 eq., 55 mg, 0,184 mmol) en N,N-dimetilformamida (DMF) (0,8 ml) se trató con N,N-diisopropiletilamina (DIPEA) (3 eq., 0,096 ml, 0,553 mmol) y hexafluorofosfato de [bis(dimetilamino)metileno]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio 3-óxido (HATU) (1,1 eq., 74 mg, 0,194 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 20 min. Se formó in situ 4-(2-(5-bromo-3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)acetamido)butanoato de metilo (Compuesto 2-OMe). Luego, la mezcla se trató con NaOH (5 eq., 0,43 ml, 0,922 mmol) y se agitó durante 2 horas más. La mezcla se inactivó mediante la adición de HCl 6 N (0,23 ml). El residuo se purificó mediante el uso de una columna cromatográfica de fase inversa C18, eluyendo con MeCN/H₂O al 0-100 %, para proporcionar ácido 4-(2-(5-bromo-3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)acetamido)butanoico (Compuesto 2). LCMS (ES, m/z): RT=1,99 min, m/z=385,33[M+1]⁺. ¹H RMN (400MHz, DMSO-d₆) δ 8,20 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,40 (dd, J = 8,3, 2,1 Hz, 1H), 6,85 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 4,28 (s, 2H), 3,08 (q, J = 6,6 Hz, 2H), 2,23 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 1,63 (p, J = 7,2 Hz, 2H), 1,29 (s, 6H).

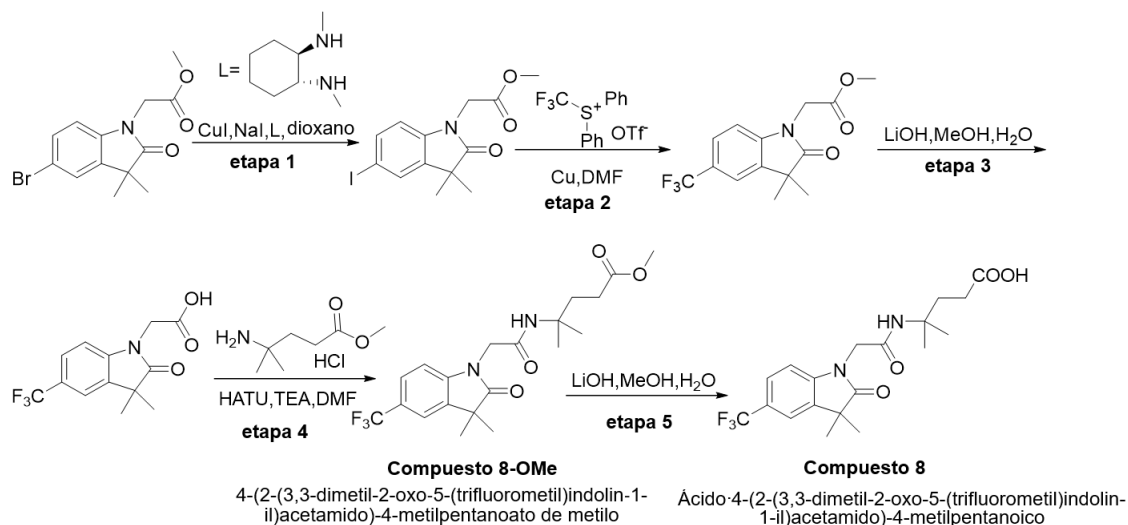
Ejemplo 3: Ácido 4-(2-(5'-bromo-2'-oxoespiro[ciclopentano-1,3'-indolin]-1'-il)acetamido)butanoico (Compuesto 5) y 4-(2-(5'-bromo-2'-oxoespiro[ciclopentano-1,3'-indolin]-1'-il)acetamido)butanoato de metilo (Compuesto 5-OMe)



Etapa 1: Una solución de 5'-bromoespiro[ciclopentano-1,3'-indolin]-2'-ona (1 eq., 100 mg, 0,376 mmol) en N,N-dimetilformamida (DMF) (3 ml) se enfrió hasta 0 °C y se trató con NaH (1,10 eq., 17 mg, 0,413 mmol) y se agitó durante 20 min, luego se añadió 2-bromoacetato de metilo (1,1 eq., 0,039 ml, 0,413 mmol), y la reacción se llevó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 40 min. Luego la mezcla se trató con NaOH (1,20 eq., 0,18 ml, 0,451 mmol) y se agitó durante 1 h. Luego la mezcla se neutralizó mediante el uso de HCl 6 N y se inyectó directamente sobre una columna cromatográfica de fase inversa C18, eluyendo con MeCN/H₂O al 0-100 %, para proporcionar ácido 2-(5'-bromo-2'-oxoespiro[ciclopentano-1,3'-indolin]-1'-il)acético. LCMS (ES, m/z): RT=2,34 min, m/z=324,31[M+1]⁺.

Etapa 2: Una solución de ácido 2-(5'-bromo-2'-oxoespiro[ciclopentano-1,3'-indolin]-1'-il)acético (1 eq., 90 mg, 0,278 mmol) y clorhidrato de 4-aminobutanoato de metilo (1,1 eq., 47 mg, 0,305 mmol) en 0,8 ml de N,N-dimetilformamida (DMF) se trató con N,N-diisopropiletilamina (DIPEA) (3 eq., 0,15 ml, 0,833 mmol) y hexafluorofosfato de [bis(dimetilamino)metileno]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio 3-óxido (HATU) (1,1 eq., 116 mg, 0,305 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 20 min. Se formó in situ 4-(2-(5'-bromo-2'-oxoespiro[ciclopentano-1,3'-indolin]-1'-il)acetamido)butanoato de metilo (Compuesto 5-OMe). Luego, la mezcla se trató con una solución 2 N de NaOH (5 eq., 0,56 ml, 1,4 mmol) y se agitó durante 2 horas más. La mezcla se inactivó mediante la adición de HCl 6 N (0,23 ml). El residuo se purificó mediante el uso de por cromatografía de fase inversa eluyendo con MeCN/H₂O al 0-100 % para proporcionar ácido 4-(2-(5'-bromo-2'-oxoespiro[ciclopentano-1,3'-indolin]-1'-il)acetamido)butanoico (Compuesto 5). LCMS (ES, m/z): RT=2,20 min, m/z=411,36[M+1]⁺. ¹H RMN (400MHz, DMSO-d₆) δ 12,09 (s, 1H), 8,20 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,39 (dd, J = 8,3, 2,0 Hz, 1H), 6,82 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,27 (s, 2H), 3,17 (s, 1H), 3,08 (q, J = 6,6 Hz, 2H), 2,23 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 2,07 – 1,90 (m, 5H), 1,87 – 1,77 (m, 2H), 1,63 (p, J = 7,2 Hz, 2H).

Ejemplo 4: ácido 4-(2-(3,3-dimetil-2-oxo-5-(trifluorometil)indolin-1-il)acetamido)-4-metilpentanoico (Compuesto 8) y 4-(2-(3,3-dimetil-2-oxo-5-(trifluorometil)indolin-1-il)acetamido)-4-metilpentanoato de metilo (Compuesto 8-OMe)



Etapa 1: En un vial de 20 ml se añadió 2-(5-bromo-3,3-dimetil-2-oxoindol-1-il)acetato de metilo (280 mg, 0,897 mmol, 1 eq.), yoduro de cobre (I) (342 mg, 1,79 mmol, 2 eq.), (1R,2R)-N1,N2-dimetilciclohexano-1,2-diamina (153 mg, 1,08 mmol, 1,2 eq.), yodosódico (161 mg, 1,08 mmol, 1,2 eq.), y dioxano (5 ml) a 100 °C. La mezcla resultante se agitó durante 12 h a 100 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La reacción se monitoreó mediante LCMS. La mezcla resultante se filtró, la torta filtrada se lavó con metanol (MeOH) (3x5 ml). El filtrado se concentró a presión reducida. La mezcla resultante se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con DCM/MeOH (10:1), para proporcionar 2-(5-yodo-3,3-dimetil-2-oxoindol-1-il)acetato de metilo (240 mg, 75 % de rendimiento) como un aceite rojo. LCMS: (ES, m/z): RT= 1,15 min, m/z = 360,2 [M+H]⁺.

Etapa 2: En un vial de 20 ml se añadió 2-(5-yodo-3,3-dimetil-2-oxoindol-1-il)acetato de metilo (230 mg, 0,640 mmol, 1 eq.), cobre (407 mg, 6,40 mmol, 10 eq.), difenil(trifluorometil)sulfonio (490 mg, 1,92 mmol, 3 eq.) y N,N-dimetilformamida (DMF) (3 ml) a 80 °C. La mezcla resultante se agitó durante 2 h a 80 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La reacción se monitoreó mediante LCMS. La mezcla resultante se filtró, y la torta filtrada se lavó con metanol (MeOH) (2x4 ml). El filtrado se concentró a presión reducida. La mezcla resultante se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con DCM/MeOH (10:1), para proporcionar 2-[3,3-dimetil-2-oxo-5-(trifluorometil)indol-1-il]acetato de metilo (150 mg, 78 % de rendimiento) como un aceite rojo. LCMS: (ES, m/z): RT= 1,15 min, m/z = 302,1[M+H]⁺.

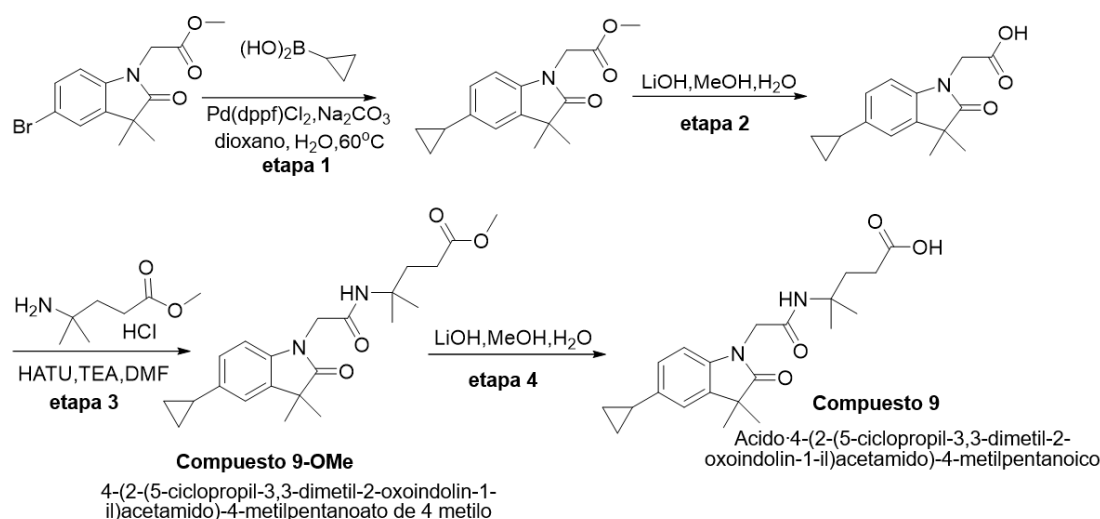
Etapa 3: En un vial de 8 ml se añadió 2-[3,3-dimetil-2-oxo-5-(trifluorometil)indol-1-il]acetato de metilo (130 mg, 0,432 mmol, 1 eq.) e hidróxido de litio (31,0 mg, 1,30 mmol, 3 eq.), metanol (MeOH) (2 ml) y agua (2 ml) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La reacción se monitoreó mediante LCMS. La mezcla resultante se diluyó con agua (10 ml). La mezcla se acidificó a pH 3 con HCl (2 ac.). La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (EtOAc) (3x10 ml). La mezcla resultante se

concentró a presión reducida. Esto dio como resultado ácido [3,3-dimetil-2-oxo-5-(trifluorometil)indol-1-il]acético (100 mg, 81 % de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS: (ES, m/z): RT= 0,68 min, m/z = 288,1[M+H]⁺.

Etapas 4: En un vial de 8 ml se añadió ácido [3,3-dimetil-2-oxo-5-(trifluorometil)indol-1-il]acético (80 mg, 0,279 mmol, 1 eq.), 4-amino-4-metilpentanoato de metilo (48,5 mg, 0,335 mmol, 1,2 eq.), hexafluorofosfato de [bis(dimetilamino)metileno]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio 3-óxido (HATU) (127 mg, 0,335 mmol, 1,2 eq.), trietilamina (TEA) (84,5 mg, 0,837 mmol, 3 eq.) y N,N-dimetilformamida (DMF) (2 ml) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La reacción se monitoreó mediante LCMS. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (EtOAc) (3x8 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (4x10 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. La mezcla resultante se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con éter de petróleo / acetato de etilo (1:1), para proporcionar 4-{2-[3,3-dimetil-2-oxo-5-(trifluorometil)indol-1-il]acetamido}-4-metilpentanoato de metilo (también denominado en la presente descripción 4-(2-(3,3-dimetil-2-oxo-5-(trifluorometil)indol-1-il)acetamido)-4-metilpentanoato de metilo; Compuesto 8-OMe) (80 mg, 69 % de rendimiento) como un aceite amarillo. LCMS: (ES, m/z): RT= 1,09 min, m/z = 415,1[M+H]⁺.

Etapas 5: En un vial de 8 ml se añadió 4-{2-[3,3-dimetil-2-oxo-5-(trifluorometil)indol-1-il]acetamido}-4-metilpentanoato de metilo (60 mg, 0,145 mmol, 1 eq.) e hidróxido de litio (10,4 mg, 0,435 mmol, 3 eq.), metanol (MeOH) (1 ml) y agua (1 ml) a temperatura ambiente. La reacción se monitoreó mediante LCMS. La mezcla resultante se diluyó con agua (8 ml). La mezcla se acidificó a pH 3 con HCl (2 ac.). La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (EtOAc) (3x8 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (4x7 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. La mezcla resultante se concentró a presión reducida. El producto crudo (30 mg) se purificó por HPLC preparativa (Columna XBridge Prep OBD C18, 30*150 mm, 5 µm; fase móvil A: agua (NH₄HCO₃ a 10 mmol/l), fase móvil B: acetonitrilo (MeCN); régimen de flujo: 60 ml/min; gradiente: 19 % B a 29 % B en 8 min, 29 % B; longitud de onda: 254 nm; HPLC RT(min): 7) para proporcionar ácido 4-(2-(3,3-dimetil-2-oxo-5-(trifluorometil)indol-1-il)acetamido)-4-metilpentanoico (Compuesto 8) (19,5 mg) como un sólido blanco. LCMS: (ES, m/z): RT= 0,67 min, m/z = 401,0[M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,16 (s, 1H), 7,77 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,64 – 7,57 (m, 1H), 7,01 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 4,31 (s, 2H), 2,18 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 1,84 (m, J = 9,1, 6,9 Hz, 2H), 1,34 (s, 6H), 1,23 (s, 6H).

Ejemplo 5: ácido 4-(2-(5-ciclopropil-3,3-dimetil-2-oxoindol-1-il)acetamido)-4-metilpentanoico (Compuesto 9) y 4-(2-(5-ciclopropil-3,3-dimetil-2-oxoindol-1-il)acetamido)-4-metilpentanoato de metilo (Compuesto 9-OMe)



Etapa 1: En un tubo sellado de 8 ml se añadió 2-(5-bromo-3,3-dimetil-2-oxoindol-1-il)acetato de metilo (150 mg, 0,48 mmol, 1 eq.), ácido ciclopropilborónico (206 mg, 2,4 mmol, 5 eq.), [1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno]dicloropaldio (II) (Pd(dppf)Cl₂) (70,3 mg, 0,09 mmol, 0,2 eq.), Na₂CO₃ (153 mg, 1,44 mmol, 3 eq.), dioxano (1,5 ml) y H₂O (0,3 ml). La mezcla resultante se agitó durante 2 h a 60 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La reacción se monitoreó mediante LCMS. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (EtOAc) (3x3 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (3x2 ml), y se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con éter de petróleo / acetato de etilo (5:1), para proporcionar 2-(5-ciclopropil-3,3-dimetil-2-oxoindol-1-il)acetato de metilo (95 mg, 43 % de rendimiento) como un aceite amarillo. LCMS: (ES, m/z): RT=1,57 min, m/z=274[M+1]⁺.

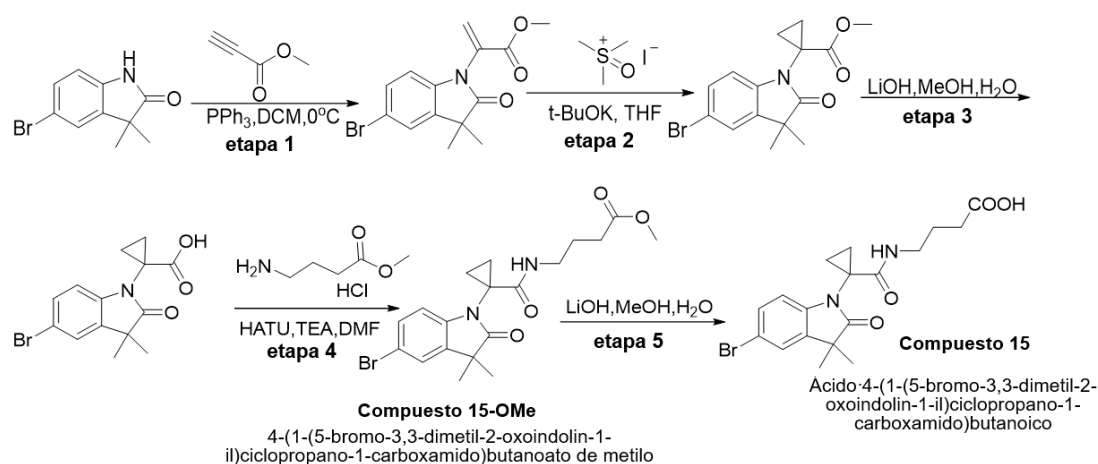
Etapa 2: En un vial de 8 ml se colocó 2-(5-ciclopropil-3,3-dimetil-2-oxoindol-1-il)acetato de metilo (140 mg, 0,51 mmol, 1 eq.), metanol (MeOH) (1,5 ml), H₂O (0,30 ml) y LiOH (24,5 mg, 1,02 mmol, 2 eq.). La solución resultante se agitó durante 2 h a 25 °C. La reacción se monitoreó mediante LCMS. La mezcla resultante se concentró a presión reducida. El producto crudo, ácido (5-ciclopropil-3,3-dimetil-2-oxoindol-1-il)acético, se usó en la siguiente etapa directamente sin purificación adicional. LCMS: (ES, m/z): RT=0,77 min, m/z=260 [M+1]⁺.

Etapa 3: En un tubo sellado de 25 ml se añadió ácido (5-ciclopropil-3,3-dimetil-2-oxoindol-1-il)acético (150 mg, 0,57 mmol, 1 eq.), 4-amino-4-metilpentanoato de metilo (101 mg, 0,69 mmol, 1,2 eq.), hexafluorofosfato de [bis(dimetilamino)metileno]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio 3-óxido (HATU) (264 mg, 0,69 mmol, 1,20 eq.), N,N-dimetilformamida (DMF) (1,50 ml) y trietilamina (TEA) (176 mg, 1,73 mmol, 3 eq.). La mezcla resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La reacción se monitoreó mediante LCMS. La reacción se inactivó mediante la adición de agua (3 ml) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (EtOAc) (3x5 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (3x5 ml), y se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por Prep-TLC (éter de petróleo / acetato de etilo 1:1) para proporcionar 4-[2-(5-ciclopropil-3,3-dimetil-2-oxoindol-1-il)acetamido]-4-metilpentanoico (101 mg, 43 % de rendimiento) como un aceite amarillo. LCMS: (ES, m/z): RT=0,77 min, m/z=260 [M+1]⁺.

il)acetamido]-4-metilpentanoato de metilo (también denominado en la presente descripción como 4-(2-(5-ciclopropil-3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)acetamido)-4-metilpentanoato de metilo; Compuesto 9-OMe) (130 mg, 41 % de rendimiento) como un aceite amarillo claro. LCMS: (ES, m/z): RT=0,92 min, m/z=387 [M+1]⁺.

Etapa 4: En un vial de 8 ml se añadió 4-[2-(5-ciclopropil-3,3-dimetil-2-oxoindol-1-il)acetamido]-4-metilpentanoato de metilo (120 mg, 0,31 mmol, 1 eq.), LiOH (14,9 mg, 0,62 mmol, 2 eq.), H₂O (0,20 ml) y metanol (MeOH) (1 ml). La mezcla resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La reacción se monitoreó mediante LCMS. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (EtOAc) (3x4 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (3x4 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por Prep-TLC (DCM/MeOH (9:1)) para proporcionar ácido 4-[2-(5-ciclopropil-3,3-dimetil-2-oxoindol-1-il)acetamido]-4-metilpentanoico (120 mg, 62 % de pureza) como un aceite amarillo. El producto crudo se purificó por HPLC preparativa (2#SHIMADZU (HPLC-01): columna XBridge Prep OBD C18, 19*250 mm, 5 µm; fase móvil A: agua (NH₄HCO₃ 10 mmol/L), fase móvil B: metanol (MeOH); régimen de flujo: 20 ml/min; gradiente: 54 % B a 54 % B en 12 min, 54 % B; longitud de onda: 254/220 nm) para proporcionar ácido 4-(2-(5-ciclopropil-3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)acetamido)-4-metilpentanoico (Compuesto 9) (9,1 mg, 8 % de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS: (ES, m/z): RT=0,80 min, m/z=373[M+1]⁺. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ 7,05 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,00 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,77 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 4,33 (s, 2H), 2,26 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 1,99 (t, J = 7,9 Hz, 2H), 1,92 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 1,37 (d, J = 15,5 Hz, 12H), 0,98 – 0,89 (m, 2H), 0,69 – 0,60 (m, 2H).

Ejemplo 6: ácido 4-(1-(5-bromo-3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)ciclopropano-1-carboxamido)butanoico (Compuesto 15) y 4-(1-(5-bromo-3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)ciclopropano-1-carboxamido)butanoato de metilo (Compuesto 15-OMe)



Etapa 1: En un matraz de 2 cuellos con fondo redondo de 25 ml, se colocaron 5-bromo-3,3-dimetil-1H-indol-2-ona (120 mg, 0,5 mmol, 1 eq.) (Compuesto 24a de Fensome y otros, J. Med. Chem. (2008) 1861–1873), trifenilfosfina (PPh₃) (262,18 mg, 1 mmol, 2 eq.) y diclorometano (DCM) (3 ml). A esto le siguió la adición de éster metílico del ácido propiónico (50,4 mg, 0,6 mmol, 1,2 eq.) gota a gota con agitación a 0 °C. La solución resultante se agitó durante 2 h a 25 °C. El progreso de la reacción se monitoreó mediante LCMS. La mezcla

resultante se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con éter de petróleo / acetato de etilo (2:1), para proporcionar 2-(5-bromo-3,3-dimetil-2-oxoindol-1-il)prop-2-enoato de metilo (120 mg, 67 % de rendimiento) como un aceite amarillo marrón. LCMS: (ES, m/z): RT= 0,92, m/z = 324,0[M+H]⁺.

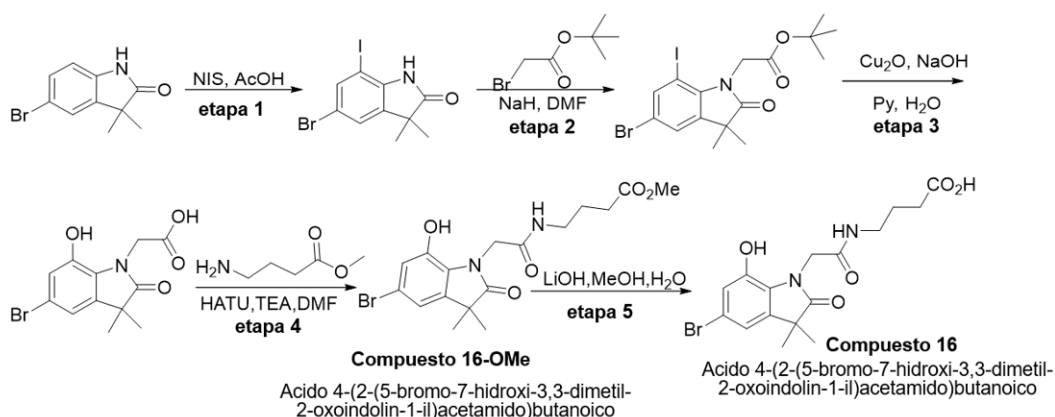
Etapla 2: En un matraz de 3 cuellos de fondo redondo de 50 ml purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó terc-butóxido de sodio (t-BuONa) (119 mg, 1,2 mmol, 2 eq.) y dimetilsulfóxido (DMSO) (5 ml). A esto le siguió la adición de yoduro de trimetilsulfoxonio (271 mg, 1,234 mmol, 2 eq.) gota a gota con agitación a 0 °C. A esto se añadió 2-(5-bromo-3,3-dimetil-2-oxoindol-1-il)prop-2-enoato de metilo (200 mg, 0,617 mmol, 1 eq.) en tetrahidrofurano (THF) (1 ml) a 0 °C en 1 h. La solución resultante se agitó durante 6 h a 0 °C. El progreso de la reacción se monitoreó mediante LCMS. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (EtOAc) (3x3 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (3x3 ml), y se secaron sobre MgSO₄ anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con éter de petróleo / acetato de etilo (1:1), para proporcionar 1-(5-bromo-3,3-dimetil-2-oxoindol-1-il)ciclopropano-1-carboxilato de metilo (10 mg, 4,3 % de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS: (ES, m/z): RT= 1,11, m/z = 338,0[M+H]⁺.

Etapla 3: En un vial de 8 ml se colocó 1-(5-bromo-3,3-dimetil-2-oxoindol-1-il)ciclopropano-1-carboxilato de metilo (20 mg, 0,059 mmol, 1 eq.), metanol (MeOH) (0,5 ml) y H₂O (0,1 ml). La solución resultante se agitó durante 2 h a 25 °C. El progreso de la reacción se monitoreó mediante LCMS. La mezcla resultante se concentró al vacío. El producto crudo, ácido 1-(5-bromo-3,3-dimetil-2-oxoindol-1-il)ciclopropano-1-carboxílico, se usó en la siguiente etapa directamente sin purificación adicional. LCMS: (ES, m/z): RT= 0,82, m/z = 323,9[M+H]⁺.

Etapla 4: En un vial de 8 ml, se colocaron ácido 1-(5-bromo-3,3-dimetil-2-oxoindol-1-il)ciclopropano-1-carboxílico (30 mg, 0,093 mmol, 1 eq.), hidrocloreuro de 4-aminobutanoato de metilo (17,1 mg, 0,112 mmol, 1,2 eq.), hexafluorofosfato de [bis(dimetilamino)metileno]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio 3-óxido (HATU) (42,2 mg, 0,112 mmol, 1,2 eq.), trietilamina (TEA) (18,7 mg, 0,186 mmol, 2 eq.), N,N-dimetilformamida (DMF) (1 ml). La solución resultante se agitó durante 2 h a 25 °C. El progreso de la reacción se monitoreó mediante LCMS. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (EtOAc) (3x3 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (3x3 ml), se secaron sobre MgSO₄ anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por Prep-TLC (éter de petróleo / acetato de etilo (1:1)) para proporcionar 4-{{1-(5-bromo-3,3-dimetil-2-oxoindol-1-il)ciclopropil}formamido}butanoato de metilo (también denominado en la presente descripción como 4-(1-(5-bromo-3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)ciclopropano-1-carboxamido)butanoato de metilo; Compuesto 15-OMe) (13 mg, 32 % de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS: (ES, m/z): RT= 1,12, m/z = 423,1[M+H]⁺.

Etapa 5: En un vial de 8 ml se colocaron 4-{{1-(5-bromo-3,3-dimetil-2-oxoindol-1-il)ciclopropil}formamido}butanoato de metilo (10 mg, 0,024 mmol, 1 eq.), LiOH (2,83 mg, 0,120 mmol, 5 eq.), metanol (MeOH) (0,5 ml) y H₂O (0,1 ml). La solución resultante se agitó durante 2 h a 25 °C. El progreso de la reacción se monitoreó mediante LCMS. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se acidificó/basificó/neutralizó a pH 5 con conc. HCl. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (EtOAc) (3x3 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (1x3 ml) y se secaron con MgSO₄, anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. Esto dio como resultado ácido 4-{{1-(5-bromo-3,3-dimetil-2-oxoindol-1-il)ciclopropil}formamido}butanoico (7,2 mg), que se purificó mediante cromatografía de fase inversa (Columna Xselect CSH C18 OBD 30*150 mm 5 µm, n; fase móvil A: acetonitrilo (MeCN), fase móvil B: agua (TFA al 0,05 %); régimen de flujo: 60 ml/min; gradiente: 34 % B a 44 % B en 10 min, 44 % B; longitud de onda: 254/220 nm; RT1(min): 7,17; número de recorridos: 0) para proporcionar la sal de ácido trifluoroacético (TFA) de ácido 4-(1-(5-bromo-3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)ciclopropano-1-carboxamido)butanoico (Compuesto 15) (también denominado en la presente descripción como ácido 4-{{1-(5-bromo-3,3-dimetil-2-oxoindol-1-il)ciclopropil}formamido}butanoico) (7,2 mg, 58 % de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS: (ES, m/z): RT= 0,68, m/z =409,0[M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,00 (s, 1H), 7,68 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,44 (dd, J = 8,3, 2,1 Hz, 1H), 6,85 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 3,04 (q, J = 6,7 Hz, 2H), 2,13 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 1,58 (dd, J = 14,5, 7,4 Hz, 4H), 1,21 (d, J = 75,7 Hz, 8H).

Ejemplo 7: Ácido 4-(2-(5-bromo-7-hidroxi-3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)acetamido)butanoico (Compuesto 16) y ácido 4-(2-(5-bromo-7-hidroxi-3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)acetamido)butanoico (Compuesto 16-OMe)



Etapa 1: A una solución helada de 5-bromo-3,3-dimetil-1H-indol-2-ona (400 mg, 1,66 mmol, 1 eq.) (Compuesto 24a de Fensome y otros, J. Med. Chem. (2008) 1861–1873) en ácido acético (AcOH) (4 ml) se añadió N-yodosuccinimida (NIS) (450 mg, 1,99 mmol, 1,2 eq.) en porciones seguido de agitación durante 3 h a 50 °C. Luego conc. H₂SO₄ (49,01 mg, 0,50 mmol, 0,3 eq.) se añadió a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 2 h adicionales a 50 °C. La mezcla de reacción se inactivó con hielo/agua (10 ml). La mezcla

resultante se extrajo con acetato de etilo (EtOAc) (5x10 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con éter de petróleo / acetato de etilo (5:1), para proporcionar 5-bromo-7-yodo-3,3-dimetil-1H-indol-2-ona (500 mg, 82 % de rendimiento) como un sólido marrón. LCMS:(ES, m/z): RT=0,85 min, m/z=366 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,49 (s, 1H), 7,70 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 1,27 (s, 6H).

Etapas 2: A una solución de 5-bromo-7-yodo-3,3-dimetil-1H-indol-2-ona (500 mg, 1,36 mmol, 1 eq.) en N,N-dimetilformamida (DMF) (10 ml) se añadió NaH (60 % en aceite mineral) (164 mg, 4,09 mmol, 3 eq.) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó durante 30 min a 0 °C. Luego se añadió gota a gota 2-bromoacetato de terc-butilo (320 mg, 1,63 mmol, 1,2 eq.) a la solución anterior a 0 °C. La mezcla resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La reacción se inactivó con sat. NH₄Cl (20 ml) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (EtOAc) (5x20 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con éter de petróleo / acetato de etilo (5:1), para proporcionar 2-(5-bromo-7-yodo-3,3-dimetil-2-oxoindol-1-il)acetato de terc-butilo (500 mg, 76 % de rendimiento) como un sólido verde amarillento. LCMS:(ES, m/z): RT=0,92 min, m/z=480 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,83 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 4,74 (s, 1H), 4,02 (s, 1H), 1,43 (d, J = 2,5 Hz, 9H), 1,31 (s, 6H).

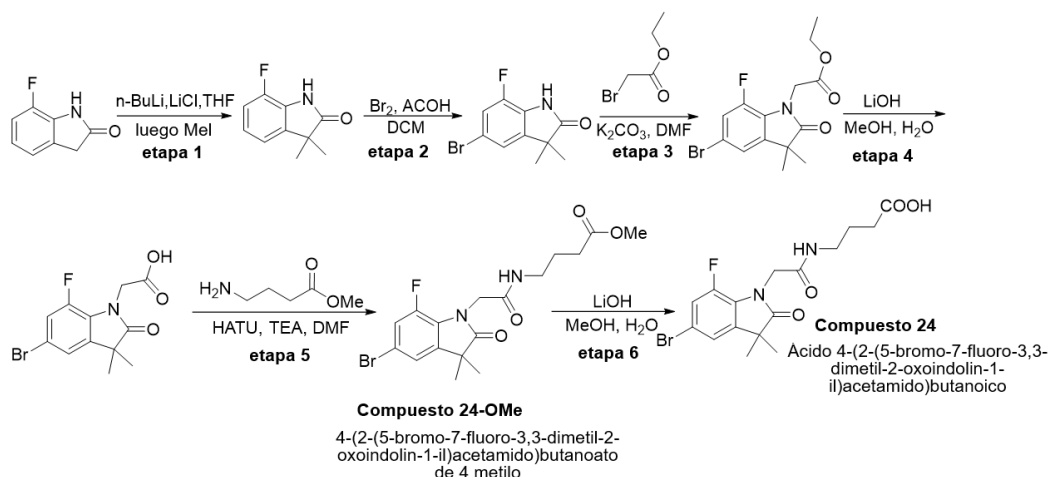
Etapas 3: A una solución agitada de 2-(5-bromo-7-yodo-3,3-dimetil-2-oxoindol-1-il)acetato de terc-butilo (500 mg, 1,04 mmol, 1 eq.) en piridina (4 ml) y H₂O (8 ml) se añadió NaOH (208 mg, 5,20 mmol, 5 eq.) seguido de óxido de cobre (I) (Cu₂O) (29,8 mg, 0,20 mmol, 0,2 eq.) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 12 h a 110 °C. La mezcla resultante se filtró, el filtrado se neutralizó hasta pH 2 con HCl ac. 1 N. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (EtOAc) (5x20 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. El producto crudo se purificó por cromatografía ultrarrápida de fase inversa para proporcionar ácido (5-bromo-7-hidroxi-3,3-dimetil-2-oxoindol-1-il)acético (200 mg, 52 % de rendimiento) como un sólido marrón. LCMS: (ES, m/z): RT=0,70 min, m/z=314 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,12 (s, 1H), 7,02 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 6,87 – 6,82 (m, 1H), 4,37 (s, 1H), 4,04 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 1,25 (s, 6H).

Etapas 4: A una solución agitada de ácido (5-bromo-7-hidroxi-3,3-dimetil-2-oxoindol-1-il)acético (100 mg, 0,31 mmol, 1 eq.) y 4-aminobutanoato de metilo (44,8 mg, 0,38 mmol, 1,2 eq.) en N,N-dimetilformamida (DMF) (2,5 ml) se añadió trietilamina (TEA) (96,6 mg, 0,95 mmol, 3 eq.) seguido de hexafluorofosfato de [bis(dimetilamino)metileno]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio 3-óxido (HATU) (145,25 mg, 0,38 mmol, 1,2 eq.) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La reacción se monitoreó mediante LCMS. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (EtOAc)

(5x20 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con éter de petróleo / acetato de etilo (1:1), para proporcionar 2-(5-bromo-7-hidroxi-3,3-dimetil-2-oxoindol-1-il)-N-(4-metoxi-4,4-dioxobutil)acetamida (también denominada en la presente descripción ácido 4-(2-(5-bromo-7-hidroxi-3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)acetamido)butanoico; Compuesto 16-OMe) (65 mg, 48 % de rendimiento) como un sólido blanquecino. LCMS:(ES, m/z): RT=0,52 min, m/z=413 [M+H]⁺.

Etapas 5: A una solución de 2-(5-bromo-7-hidroxi-3,3-dimetil-2-oxoindol-1-il)-N-(4-metoxi-4,4-dioxobutil)acetamida (50 mg, 0,116 mmol, 1 eq.) en metanol (MeOH) (2 ml) y H₂O (0,5 ml) se añadió LiOH (8,37 mg, 0,35 mmol, 3 eq.). La mezcla resultante se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. La reacción se monitoreó mediante LCMS. La mezcla se acidificó a pH 2 con HCl ac. 1 N. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (EtOAc) (5x20 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. El producto crudo se purificó por HPLC preparativa (YMC–Actus Triart C18 ExRS, 30*150 mm, 5 µm; fase móvil, agua (NH₄HCO₃ 10 mmol/l) y acetonitrilo (MeCN) (10 % hasta el 22 % en 10 min); detector, UV 254 nm) para proporcionar ácido 4-(2-(5-bromo-7-hidroxi-3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)acetamido)butanoico (Compuesto 16) (26,3 mg, 55 % de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS: (ES, m/z): RT=0,67 min, m/z=399,00 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO–d₆) δ 7,95 (s, 1H), 6,99 (s, 1H), 6,80 (s, 1H), 4,42 (s, 2H), 3,05 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 2,17 (s, 2H), 1,62 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 1,26 (s, 6H).

Ejemplo 8: Ácido 4-(2-(5-bromo-7-fluoro-3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)acetamido)butanoico (Compuesto 24) y 4-(2-(5-bromo-7-fluoro-3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)acetamido)butanoato de metilo (Compuesto 24-OMe)



Etapas 1: A una solución de 7-fluoro-1,3-dihidroindol-2-ona (2 g, 13,23 mmol, 1 eq.) y cloruro de litio (1,40 g, 33,08 mmol, 2,5 eq.) en tetrahydrofurano (THF) (40 ml) a 0 °C se añadió gota a gota n-butil litio (n-BuLi) (2,5 M en hexanos, 10,5 ml, 26,46 mmol, 2 eq.) en porciones bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 30 min a 0 °C. Luego se añadió yoduro de metilo (MeI) (4,69 g, 33,08 mmol, 2,5 eq.) lentamente y la mezcla se agitó a 0 °C durante 2 h y luego se agitó adicionalmente a temperatura ambiente durante 16 h. La

reacción se monitoreó mediante LCMS. La reacción se inactivó con sat. NH_4Cl (40 ml). La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (EtOAc) (4x50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (1x50 ml) y se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida de fase inversa (gel de sílice C18; fase móvil, MeCN en agua, gradiente de 10 % a 50 % en 30 min; detector, UV 254 nm) para proporcionar 7-fluoro-3,3-dimetil-1H-indol-2-ona (1,3 g, 54 % de rendimiento) como un sólido marrón. LCMS: (ES, m/z): RT=0,73 min, m/z=180[M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,81 (s, 1H), 7,15 (dd, J = 7,3, 1,1 Hz, 1H), 7,08 (m, J = 10,4, 8,5, 1,1 Hz, 1H), 6,98 (m, J = 8,4, 7,3, 4,8 Hz, 1H), 1,27 (s, 6H).

Etapas 2: A una solución de 7-fluoro-3,3-dimetil-1H-indol-2-ona (1 g, 5,58 mmol, 1 eq.) en ácido acético (AcOH) (4 ml) y diclorometano (DCM) (40 ml), se añadió bromo (Br_2) (892 mg, 5,58 mmol, 1 eq.) gota a gota durante 4 min a 0 °C. La mezcla resultante se agitó durante 2 h adicionales a temperatura ambiente. La reacción se monitoreó mediante LCMS. La reacción se inactivó con NaHSO_3 ac. saturado (20 ml) a 0 °C. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (EtOAc) (3x50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (1x50 ml), y se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con éter de petróleo / acetato de etilo (4:1), para proporcionar 5-bromo-7-fluoro-3,3-dimetil-1H-indol-2-ona (1,10 g, 73 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS: (ES, m/z): RT=0,83 min, m/z=258[M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,97 (s, 1H), 7,45 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,41 (dd, J = 9,8, 1,8 Hz, 1H), 1,28 (s, 6H).

Etapas 3: A una solución de 5-bromo-7-fluoro-3,3-dimetil-1H-indol-2-ona (500 mg, 1,93 mmol, 1 eq.) en N,N-dimetilformamida (DMF) (30 ml) se añadió K_2CO_3 (535 mg, 3,87 mmol, 2 eq.) y bromoacetato de etilo (388 mg, 2,32 mmol, 1,2 eq.) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó durante 2 h adicionales a temperatura ambiente. El progreso de la reacción se monitoreó mediante LCMS. La solución resultante se diluyó con agua (200 ml), y se extrajo con acetato de etilo (EtOAc) (4x50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (1x50 ml) y se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida de fase inversa (gel de sílice C18; fase móvil, MeCN en agua, gradiente de 10 % a 50 % en 10 min; detector, UV 254 nm) para proporcionar 2-(5-bromo-7-fluoro-3,3-dimetil-2-oxoindol-1-il)acetato de etilo (550 mg, 78 % de rendimiento) como un sólido amarillo claro. LCMS: (ES, m/z): RT=1,03 min, m/z=344[M+H]⁺.

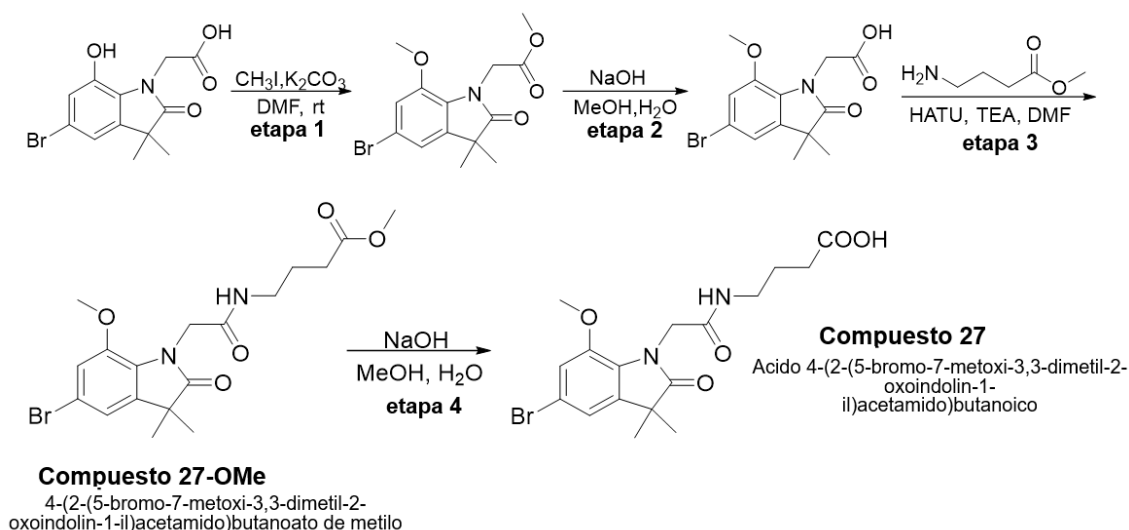
Etapas 4: A una solución de 2-(5-bromo-7-fluoro-3,3-dimetil-2-oxoindol-1-il)acetato de etilo (100 mg, 0,20 mmol, 1 eq.) en metanol (MeOH) (5 ml) y agua (1 ml) se añadió LiOH (13,9 mg, 0,58 mmol, 2 eq.). La mezcla resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La reacción se monitoreó mediante LCMS. La mezcla resultante se concentró bajo presión reducida y se disolvió con agua (5 ml). La mezcla residual se acidificó a pH 5 con HCl ac. 1 N. Los sólidos precipitados se recogieron mediante filtración y se lavaron con H_2O (20 ml).

Esto dio como resultado ácido (5-bromo-7-fluoro-3,3-dimetil-2-oxoindol-1-il) acético (85 mg, 88 % de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS: (ES, m/z): RT=0,84 min, m/z=316[M+H]⁺.

Etapa 5: A una solución de ácido (5-bromo-7-fluoro-3,3-dimetil-2-oxoindol-1-il)acético (100 mg, 0,31 mmol, 1 eq.) en N,N-dimetilformamida (DMF) (3 ml) se añadió 4-aminobutanoato de metilo (44,5 mg, 0,37 mmol, 1,2 eq.), trietilamina (TEA) (96 mg, 0,94 mmol, 3 eq.) y hexafluorofosfato de [bis(dimetilamino)metileno]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio 3-óxido (HATU) (132 mg, 0,34 mmol, 1,1 eq.). La mezcla resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. El progreso de la reacción se monitoreó mediante LCMS. La mezcla resultante se diluyó con H₂O (40 ml). La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (EtOAc) (3x50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (1x50 ml) y se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con éter de petróleo / acetato de etilo (3:2), para proporcionar 4-[2-(5-bromo-7-fluoro-3,3-dimetil-2-oxoindol-1-il)acetamido]butanoato de metilo (también denominado 4-(2-(5-bromo-7-fluoro-3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)acetamido)butanoato de metilo; Compuesto 24-OMe) (120 mg, 87 % de rendimiento) como un sólido amarillo claro. LCMS: (ES, m/z): RT=0,87 min, m/z=415[M+H]⁺.

Etapa 6: A una solución de 4-[2-(5-bromo-7-fluoro-3,3-dimetil-2-oxoindol-1-il)acetamido]butanoato de metilo (150 mg, 0,36 mmol, 1 eq.) en H₂O (0,40 ml) y metanol (MeOH) (2 ml) se añadió LiOH (17,3 mg, 0,72 mmol, 2 eq.) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La reacción se monitoreó mediante LCMS. La mezcla resultante se concentró a presión reducida. La mezcla residual se acidificó a pH 4 con HCl ac. 1 N. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (EtOAc) (4x20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (1x20 ml) y se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. El producto crudo se purificó por HPLC preparativa (2#SHIMADZU (HPLC-01)): Columna: Columna XSelect CSH C18 OBD 30*150 mm 5 µm; fase móvil A: acetonitrilo (MeCN), fase móvil B: agua (TFA al 0,05 %); régimen de flujo: 60 ml/min; gradiente: 30 % B a 38 % B en 10 min, 38 % B; longitud de Onda: 254/220 nm) para proporcionar ácido 4-(2-(5-bromo-7-fluoro-3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)acetamido)butanoico (Compuesto 24) (53,2 mg, 37 % de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS: (ES, m/z): RT=0,73 min, m/z=401[M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,17 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,43 (dd, J = 11,0, 1,8 Hz, 1H), 4,35 (d, J = 1,8 Hz, 2H), 3,09 (m, 2H), 2,22 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 1,63 (m, 2H), 1,32 (s, 6H).

Ejemplo 9: Ácido 4-(2-(5-bromo-7-metoxi-3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)acetamido)butanoico (Compuesto 27) y 4-(2-(5-bromo-7-metoxi-3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)acetamido)butanoato de metilo (Compuesto 27-OMe)



Etap 1: A una solución de ácido (5-bromo-7-hidroxi-3,3-dimetil-2-oxoindol-1-il)acético (producto de la Etapa 3 del Ejemplo 7) (120 mg, 0,38 mmol, 1 eq.) en N,N-dimetilformamida (DMF) (4 ml) se añadió K₂CO₃ (158 mg, 1,15 mmol, 3 eq.) y CH₃I (271 mg, 1,91 mmol, 5 eq.) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 12 h a temperatura ambiente bajo atmósfera de aire. El progreso de la reacción se monitoreó mediante LCMS. La mezcla resultante se diluyó con H₂O (20 ml). La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (EtOAc) (3x30 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (1x20 ml), y se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con éter de petróleo / acetato de etilo (7:1), para proporcionar 2-(5-bromo-7-metoxi-3,3-dimetil-2-oxoindol-1-il)acetato de metilo (125 mg, 96 % de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS: (ES, m/z): RT= 0,92 min, m/z = 342[M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,29 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 4,61 (s, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,68 (s, 3H), 1,29 (s, 6H).

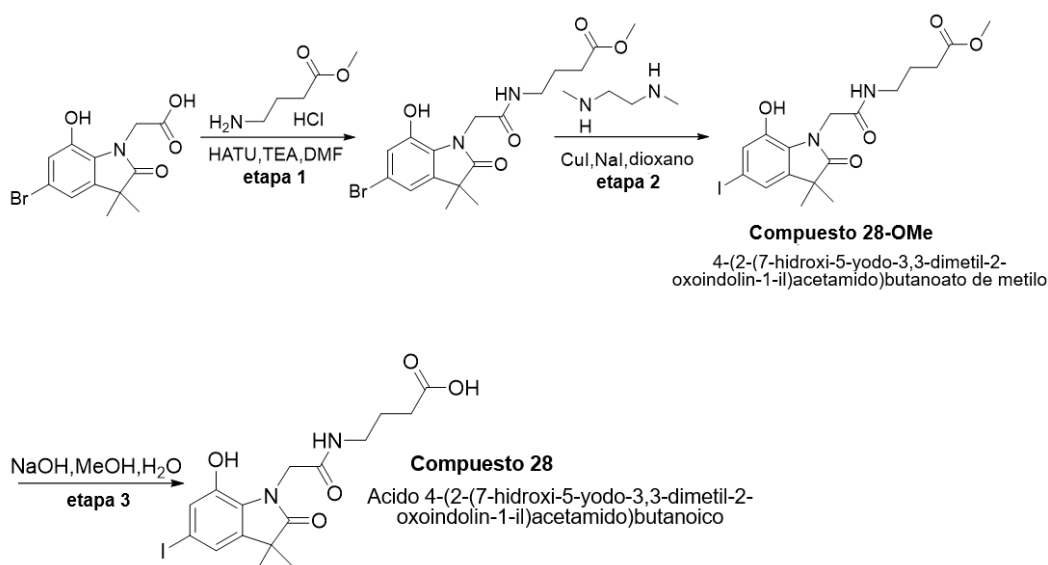
Etap 2: A una solución de 2-(5-bromo-7-metoxi-3,3-dimetil-2-oxoindol-1-il)acetato de metilo (120 mg, 0,35 mmol, 1 eq.) en metanol (MeOH) (5 ml) y H₂O (1 ml) se añadió NaOH (28,1 mg, 0,70 mmol, 2 eq.) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente bajo atmósfera de aire. El progreso de la reacción se monitoreó mediante LCMS. Después de que se completó la reacción, el residuo se concentró bajo presión reducida y se redisolvió con agua (5 ml), luego se acidificó a pH=4 con HCl ac. 1 N. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (EtOAc) (5x20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (1x10 ml), y se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. Esto resultó en ácido (5-bromo-7-metoxi-3,3-dimetil-2-oxoindol-1-il) acético (110 mg, 96 % de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS: (ES, m/z): RT= 1,20 min, m/z = 328[M+H]⁺.

Etap 3: A una solución de ácido (5-bromo-7-metoxi-3,3-dimetil-2-oxoindol-1-il) acético (90 mg, 0,27 mmol, 1 eq.) y 4-aminobutanoato de metilo (38,6 mg, 0,33 mmol, 1,2 eq.) en N,N-dimetilformamida (DMF) (3 ml) se añadió trietilamina (TEA) (55,5 mg, 0,55 mmol, 2 eq.) seguido de hexafluorofosfato de [bis(dimetilamino)metileno]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio 3-óxido (HATU) (125 mg, 0,33 mmol, 1,2 eq.) a temperatura ambiente. La mezcla

resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente bajo atmósfera de aire. El progreso de la reacción se monitoreó mediante LCMS. Después de completar la reacción, la mezcla resultante se diluyó con H₂O (10 ml), y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (EtOAc) (3x20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (1x15 ml), y se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con éter de petróleo / acetato de etilo (5:1), para proporcionar 4-[2-(5-bromo-7-metoxi-3,3-dimetil-2-oxoindol-1-il)acetamido]butanoato de metilo (también denominado 4-(2-(5-bromo-7-metoxi-3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)acetamido)butanoato de metilo, Compuesto 27-OMe) (90 mg, 77 % de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS: (ES, m/z): RT= 1,25 min, m/z = 427[M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,01 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 4,40 (s, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,59 (s, 3H), 3,08 (q, J = 6,4 Hz, 2H), 2,32 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 1,67 (p, J = 7,2 Hz, 2H), 1,28 (s, 6H).

Etapla 4: A una solución de 4-[2-(5-bromo-7-metoxi-3,3-dimetil-2-oxoindol-1-il)acetamido]butanoato de metilo (85 mg, 0,20 mmol, 1 eq.) en metanol (MeOH) (2 ml) y H₂O (0,5 ml) se añadió NaOH (15,9 mg, 0,40 mmol, 2 eq.) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 12 h a temperatura ambiente. El progreso de la reacción se monitoreó mediante LCMS. Después de que se completó la reacción, el residuo se concentró bajo presión reducida y se redisolvió con agua (10 ml), luego se acidificó a pH=4 con HCl ac. 1 N. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (EtOAc) (5x20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (1x10 ml) y se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. El producto crudo se purificó por HPLC preparativa (Columna: XSelect CSH Prep C18 OBD, 19*250 mm, 5 µm; fase móvil A: agua (FA al 0,05 %), fase móvil B: acetonitrilo (MeCN); régimen de flujo: 25 ml/min; gradiente: 42 % B a 42 % B en 8 min, 42 % B; longitud de onda: 254 nm; HPLC RT(min): 7,6) para proporcionar ácido 4-(2-(5-bromo-7-metoxi-3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)acetamido)butanoico (Compuesto 27) (43,0 mg, 54 % de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS: (ES, m/z): RT=1,41 min, m/z=413[M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,04 (s, 1H), 8,02 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 4,39 (s, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,08 (q, J = 6,4 Hz, 2H), 2,23 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 1,63 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 1,28 (s, 6H).

Ejemplo 10: ácido 4-(2-(7-hidroxi-5-yodo-3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)acetamido)butanoico (Compuesto 28) y 4-(2-(7-hidroxi-5-yodo-3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)acetamido)butanoato de metilo (Compuesto 28-OMe)



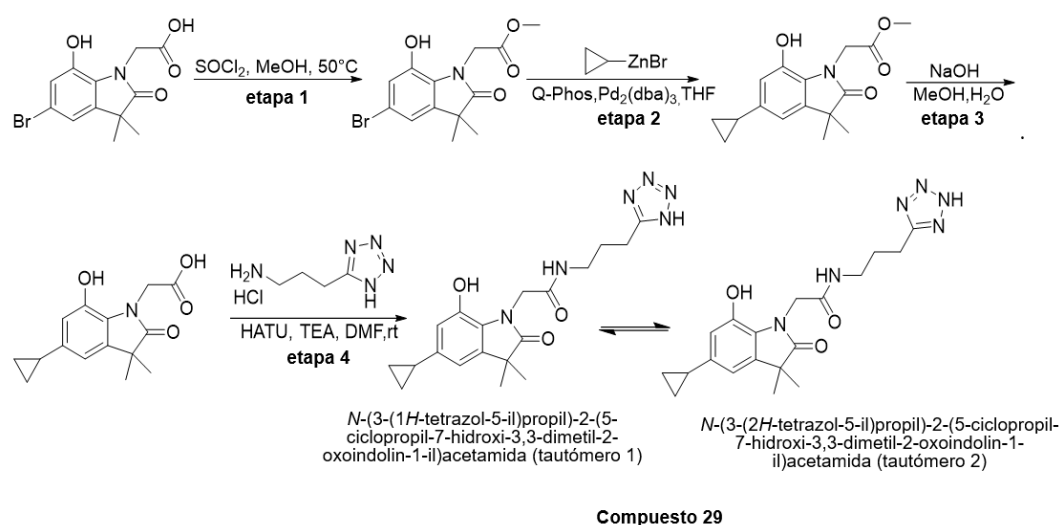
Etapla 1: A una solución de ácido (5-bromo-7-hidroxi-3,3-dimetil-2-oxoindol-1-il)acético (producto de la Etapa 3 del Ejemplo 7) (240 mg, 0,76 mmol, 1 eq.), clorhidrato de 4-aminobutanoato de metilo (141 mg, 0,91 mmol, 1,2 eq.), y trietilamina (TEA) (232 mg, 2,29 mmol, 3 eq.) en N,N-dimetilformamida (DMF) (5 ml), se añadió hexafluorofosfato de [bis(dimetilamino)metileno]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio 3-óxido (HATU) (349 mg, 0,91 mmol, 1,20 eq.), y la solución resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. El progreso de la reacción se monitoreó mediante LCMS. La reacción se inactivó mediante la adición de agua (15 ml) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (EtOAc) (3x30 ml) y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida de fase inversa (gel de sílice C18; fase móvil, MeCN en agua (TFA al 0,1 %), gradiente del 10 % al 50 % en 10 min; detector, UV 254 nm) para proporcionar 4-[2-(5-bromo-7-hidroxi-3,3-dimetil-2-oxoindol-1-il)acetamido]butanoato de metilo (190 mg, 60 % de rendimiento) como un aceite amarillo. LCMS: (ES, m/z): RT=0,762 min, m/z=413,0[M+H]⁺.

Etapla 2: Una solución de 4-[2-(5-bromo-7-hidroxi-3,3-dimetil-2-oxoindol-1-il)acetamido]butanoato de metilo (150 mg, 0,36 mmol, 1 eq.), metil[2-(metilamino)etil]amina (64,0 mg, 0,72 mmol, 2 eq.) y NaI (435 mg, 2,90 mmol, 8 eq.) en dioxano (8 ml) se agitó durante 2 h a 120 °C bajo atmósfera de nitrógeno. El progreso de la reacción se monitoreó mediante LCMS. La reacción se inactivó mediante la adición de agua (30 ml) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (EtOAc) (3x20 ml) y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con éter de petróleo / acetato de etilo (3:2), para proporcionar 4-[2-(7-hidroxi-5-yodo-3,3-dimetil-2-oxoindol-1-il)acetamido]butanoato de metilo (también denominado 4-(2-(7-hidroxi-5-yodo-3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)acetamido)butanoato de metilo, Compuesto 28-OMe) (100 mg, 60 % de rendimiento) como un aceite amarillo. LCMS: (ES, m/z): RT=0,778 min, m/z=460,9[M+H]⁺.

Etapla 3: Una solución de 4-[2-(7-hidroxi-5-yodo-3,3-dimetil-2-oxoindol-1-il)acetamido]butanoato de metilo (80,0 mg, 0,17 mmol, 1 eq.) y NaOH (104 mg, 2,61 mmol,

15,0 eq.) en metanol (3 ml) y agua (3 ml) se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. El progreso de la reacción se monitoreó mediante LCMS. La solución de reacción se concentró bajo presión reducida. La reacción se disolvió mediante la adición de agua (20 ml) a temperatura ambiente. El residuo se acidificó a pH 6 con HCl (ac.) 2 N. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (EtOAc) (3x20 ml) y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con éter de petróleo / acetato de etilo (3:7), para proporcionar ácido 4-(2-(7-hidroxi-5-yodo-3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)acetamido)butanoico (80 mg, 85 % de pureza) como un aceite amarillo que se purificó adicionalmente por HPLC preparativa (Columna: XBridge Prep Phenyl OBD, 19*250 mm, 5 µm; fase móvil A: agua (TFA al 0,05 %), fase móvil B: acetonitrilo (MeCN); régimen de flujo: 25 ml/min; gradiente: del 30 % B al 40 % B en 10 min, 40 % B; longitud de onda: 254 nm; HPLC RT(min): 9) para proporcionar ácido 4-(2-(7-hidroxi-5-yodo-3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)acetamido)butanoico (Compuesto 28) (39,9 mg, 66 % de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS: (ES, m/z): RT=1,295 min, m/z=446,9[M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,03 (s, 1H), 9,96 (s, 1H), 7,97 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,01 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 4,43 (s, 2H), 3,07 (q, J = 6,6 Hz, 2H), 2,22 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 1,62 (p, J = 7,3 Hz, 2H), 1,26 (s, 6H).

Ejemplo 11: N-(3-(1H-tetrazol-5-il)propil)-2-(5-ciclopropil-7-hidroxi-3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)acetamida (tautómero 1) y N-(3-(2H-tetrazol-5-il)propil)-2-(5-ciclopropil-7-hidroxi-3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)acetamida (tautómero 2) (Compuesto 29)



Etapa 1: A una solución de ácido (5-bromo-7-hidroxi-3,3-dimetil-2-oxoindol-1-il)acético (producto de la Etapa 3 del Ejemplo 7) (120 mg, 0,30 mmol, 1 eq.) en metanol (MeOH) (5 ml) se añadió SOCl₂ (13,6 mg, 0,12 mmol, 0,3 eq.) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 2 h a 70 °C. El progreso de la reacción se monitoreó mediante LCMS. Una vez completada la reacción, el residuo se concentró a presión reducida. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con éter de petróleo / acetato de etilo (7:1), para proporcionar 2-(5-bromo-7-hidroxi-3,3-dimetil-2-oxoindol-1-il) acetato de metilo (125 mg, 100 % de rendimiento) como un sólido blanco.

LCMS: (ES, m/z): RT= 0,92 min, m/z = 328[M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,19 (s, 1H), 7,11 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 6,86 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 3,75 (d, J = 3,2 Hz, 3H), 4,64 (s, 2H), 1,28 (s, 6H).

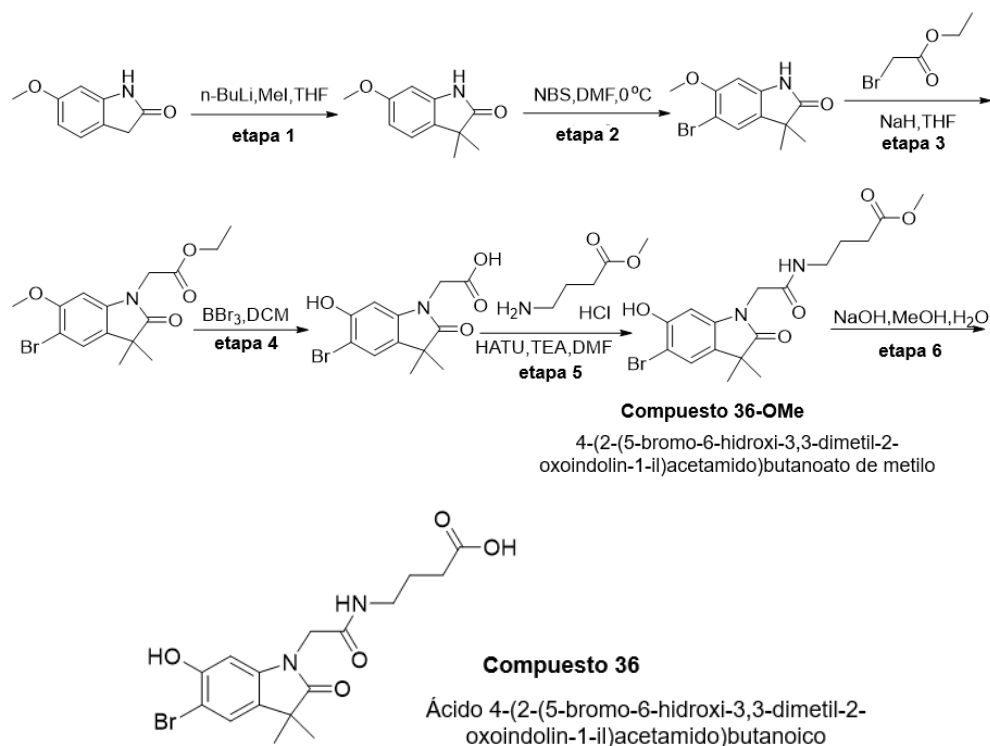
Etapa 2: A una solución de 2-(5-bromo-7-hidroxi-3,3-dimetil-2-oxoindol-1-il)acetato de metilo (125 mg, 0,52 mmol, 1 eq.) en tetrahidrofurano (THF) (6 ml) se añadió 1,2,3,4,5-pentafenil-1'-(di-terc-butilfosfina)ferroceno (Q-Phos) (90,0 mg, 0,45 mmol, 0,80 eq.), bromo(ciclopropil)zinc (0,5 M en THF) (3 ml, 1,50 mmol, 3 eq.) y tris(dibencildenoacetona)dipaladio(0) (Pd₂(dba)₃) (140 mg, 0,16 mmol, 0,30 eq.). La mezcla resultante se agitó durante 1 hora a 25 °C bajo atmósfera de nitrógeno. El progreso de la reacción se monitoreó mediante LCMS. La mezcla resultante se diluyó con H₂O (50 ml). La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (EtOAc) (3x50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (1x50 ml) y se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida de fase inversa (gel de sílice C18; fase móvil, MeCN en agua (FA al 0,1 %), gradiente del 10 % al 50 % en 10 min; detector, UV 254 nm) para proporcionar 2-(5-ciclopropil-7-hidroxi-3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)acetato de metilo (105 mg, 62 % de rendimiento) como un sólido marrón. LCMS: (ES, m/z): RT= 1,20 min, m/z = 290[M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,55 (s, 1H), 6,60 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 6,40 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 3,67 (d, J = 11,2 Hz, 4H), 1,81 (m, 1H), 1,67 – 1,42 (m, 2H), 1,32 (d, J = 7,2 Hz, 3H), 1,25 (s, 6H).

Etapa 3: A una solución de 2-(5-ciclopropil-7-hidroxi-3,3-dimetil-2-oxoindol-1-il) acetato de metilo (105 mg, 0,38 mmol, 1 eq.) en metanol (MeOH) (5 ml) y H₂O (1 ml) se añadió NaOH (30,4 mg, 0,76 mmol, 2 eq.) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La reacción se monitoreó mediante LCMS. Después de que se completó la reacción, el residuo se concentró bajo presión reducida y se redisolvió con agua (5 ml), luego se acidificó a pH=4 con HCl ac. 1 N. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (EtOAc) (5x20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (1x10 ml) y se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida para proporcionar ácido (5-ciclopropil-7-hidroxi-3,3-dimetil-2-oxoindol-1-il) acético (95 mg, 91 % de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS: (ES, m/z): RT= 1,25 min, m/z = 276[M+H]⁺.

Etapa 4: A una solución de ácido (5-ciclopropil-7-hidroxi-3,3-dimetil-2-oxoindol-1-il) acético (80 mg, 0,31 mmol, 1 eq.) y 3-(1H-1,2,3,4-tetrazol-5-il)propan-1-amina (46,7 mg, 0,37 mmol, 1,2 eq.) en N,N-dimetilformamida (DMF) (3 ml) se añadió trietilamina (TEA) (62 mg, 0,61 mmol, 2 eq.), seguido de hexafluorofosfato de [bis(dimetilamino)metileno]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio 3-óxido (HATU) (128,1 mg, 0,34 mmol, 1,1 eq.) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 2 h a 25 °C. La reacción se monitoreó mediante LCMS. Después de completar la reacción, el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida de fase inversa (gel de sílice C18; fase móvil, acetonitrilo (MeCN) en agua (FA al 0,1 %), gradiente del 10 % al 50 % en 10 min; detector, UV 254 nm) para

proporcionar N-(3-(1H-tetrazol-5-il)propil)-2-(5-ciclopropil-7-hidroxi-3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)acetamida (tautómero 1) y N-(3-(2H-tetrazol-5-il)propil)-2-(5-ciclopropil-7-hidroxi-3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)acetamida (tautómero 2) (Compuesto 29) (9,3 mg, 62 % de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS: (ES, m/z): RT= 1,26 min, m/z = 385[M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,04 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 6,54 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 6,43 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 4,42 (s, 2H), 3,08 (q, J = 6,4 Hz, 2H), 2,74 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 1,79 (m, J₁ = 8,4, J₂ = 4,4 Hz, 1H), 1,71 (q, J = 7,2, 6,8 Hz, 2H), 1,24 (s, 6H), 0,85 (m, 2H), 0,54 (m, 2H).

Ejemplo 12: Ácido 4-(2-(5-bromo-6-hidroxi-3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)acetamido)butanoico (Compuesto 36) y 4-(2-(5-bromo-6-hidroxi-3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)acetamido)butanoato de metilo (Compuesto 36-OMe)



Etapa 1: A una solución agitada de 6-metoxi-1,3-dihidroindol-2-ona (1 g, 6,12 mmol, 1 eq.) y LiCl (649 mg, 15,32 mmol, 2,5 eq.) en tetrahidrofurano (THF) (100 ml) se añadió n-butil litio (n-BuLi) (2,5 N) (6,13 ml, 15,32 mmol, 2,5 eq.) gota a gota a 0 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 30 min a 0 °C bajo atmósfera de nitrógeno. A la mezcla anterior se añadió MeI (1739,70 mg, 12,25 mmol, 2 eq.) gota a gota durante 20 min a 0 °C. La mezcla resultante se agitó durante 1 hora adicional a 0°C. La reacción se inactivó mediante la adición de agua/hielo (20 ml) a 0 °C. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (EtOAc) (3x200 ml) y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con éter de petróleo / acetato de etilo (8:1), para proporcionar 6-metoxi-3,3-dimetil-1H-indol-2-ona (200 mg, 17 % de rendimiento) como un sólido amarillo. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,24 (s, 1H), 7,16 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,51 (dd, J = 8,2, 2,4 Hz, 1H), 6,41 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 3,73 (s, 3H), 1,21 (s, 6H).

Etapa 2: En un vial de 20 ml se añadió 6-metoxi-3,3-dimetil-1H-indol-2-ona (200 mg, 1,04 mmol, 1 eq.), N,N-dimetilformamida (DMF) (8 ml) y N-bromosuccinimida (NBS) (186 mg,

1,046 mmol, 1 eq.) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La reacción se inactivó mediante la adición de agua/hielo (20 ml) a 0 °C. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (EtOAc) (3x20 ml) y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con éter de petróleo / acetato de etilo (2:1), para proporcionar 5-bromo-6-metoxi-3,3-dimetil-1H-indol-2-ona (190 mg, 67 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS (LCMS, ESI): RT= 0,735 min, m/z 270[M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,42 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 6,59 (s, 1H), 3,83 (s, 3H), 1,23 (s, 6H).

Etapas 3: Una solución de 5-bromo-6-metoxi-3,3-dimetil-1H-indol-2-ona (150 mg, 0,55 mmol, 1 eq.) en tetrahidrofurano (THF) (10 ml) se trató con NaH (dispersión del 60 % en aceite mineral) (26,65 mg, 1,11 mmol, 2 eq.) durante 30 min a 0 °C bajo atmósfera de nitrógeno, seguido de la adición de bromoacetato de etilo (185 mg, 1,11 mmol, 2 eq.) gota a gota a 0 °C. La mezcla resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. El progreso de la reacción se monitoreó mediante LCMS. La reacción se inactivó mediante la adición de agua/hielo (20 ml) a 0 °C. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (EtOAc) (3x50 ml) y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. La mezcla resultante se concentró bajo presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con éter de petróleo / acetato de etilo (5:1), para proporcionar 2-(5-bromo-6-metoxi-3,3-dimetil-2-oxoindol-1-il)acetato de etilo (170 mg, 86 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS (LCMS, ESI): RT= 928 min, m/z =356 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,59 (s, 1H), 6,99 (s, 1H), 4,60 (s, 2H), 4,15 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,85 (s, 3H), 1,28 (s, 6H), 1,21 (d, J = 7,2 Hz, 3H).

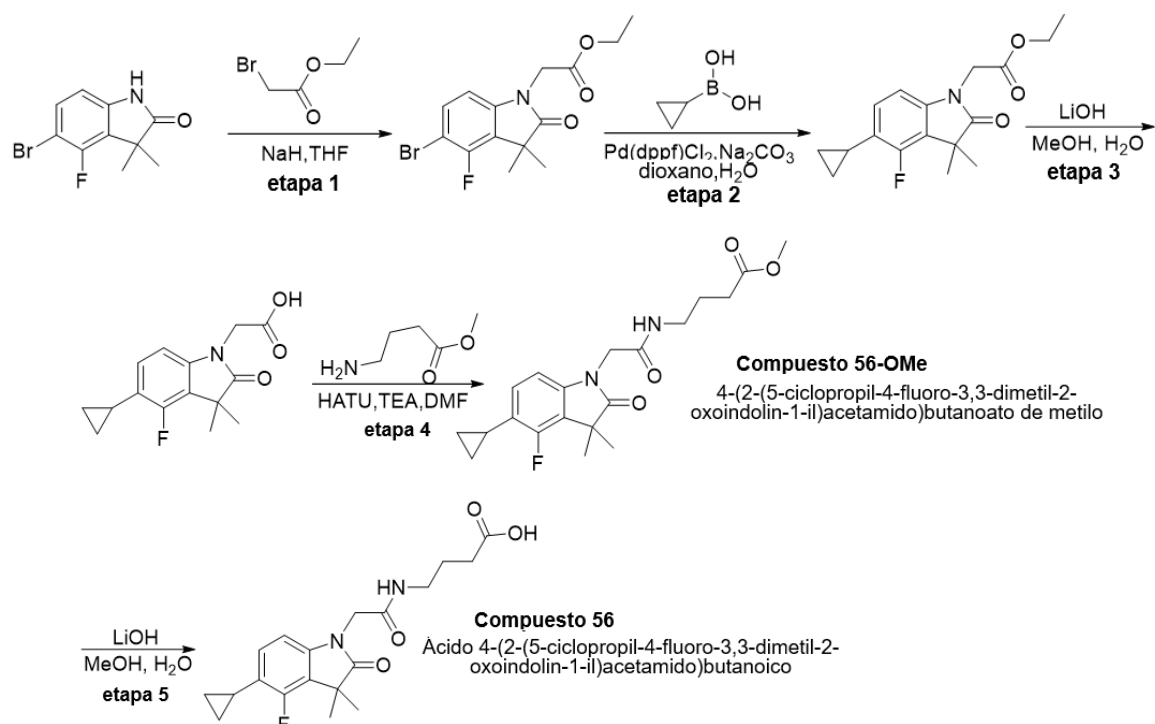
Etapas 4: A una solución agitada de 2-(5-bromo-6-metoxi-3,3-dimetil-2-oxoindol-1-il)acetato de etilo (100 mg, 0,28 mmol, 1 eq.) en diclorometano (DCM) se añadió gota a gota BBr₃ (1 N en DCM) (0,56 ml, 0,56 mmol, 2 eq.) a 0 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. El progreso de la reacción se monitoreó mediante LCMS. La reacción se inactivó con agua/hielo a 0 °C. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (EtOAc) (3x50 ml) y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con éter de petróleo / acetato de etilo (1:1), para proporcionar ácido (5-bromo-6-hidroxi-3,3-dimetil-2-oxoindol-1-il)acético (70 mg, 79 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS (LCMS, ESI): RT= 667 min, m/z =314 [M+H]⁺.

Etapas 5: En un vial de 8 ml se añadió ácido (5-bromo-6-hidroxi-3,3-dimetil-2-oxoindol-1-il)acético (60 mg, 0,19 mmol, 1 eq.), 4-aminobutanoato de metilo (26,8 mg, 0,23 mmol, 1,2 eq.), trietilamina (TEA) (58,0 mg, 0,57 mmol, 3 eq.) y N,N-dimetilformamida (DMF) (3 ml), y se añadió hexafluorofosfato de [bis(dimetilamino)metileno]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio 3-óxido (HATU) (87,2 mg, 0,23 mmol, 1,20 eq.) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno.

El progreso de la reacción se monitoreó mediante LCMS. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en fase inversa (gel de sílice C18; fase móvil, acetonitrilo (MeCN) en agua (gradiente de 60 % a 70 % en 10 min); detector, UV 254 nm) para proporcionar 4-[2-(5-bromo-6-hidroxi-3,3-dimetil-2-oxoindol-1-il)acetamido]butanoato de metilo (también denominado 4-(2-(5-bromo-6-hidroxi-3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)acetamido)butanoato de metilo, Compuesto 36-OMe) (50 mg, 63 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS (LCMS, ESI): RT= 705 min, m/z =413[M+H]⁺.

Etapas 6: En un vial de 8 ml se añadió 4-[2-(5-bromo-6-hidroxi-3,3-dimetil-2-oxoindol-1-il)acetamido]butanoato de metilo (50,0 mg, 0,12 mmol, 1 eq.), NaOH (9,68 mg, 0,24 mmol, 2 eq.), metanol (MeOH) (1 ml) y H₂O (1 ml) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente bajo atmósfera de aire. El progreso de la reacción se monitoreó mediante LCMS. Después de completar la reacción, el residuo se concentró bajo presión reducida y se redisolvió con agua (5 ml). El residuo se acidificó a pH 6 con HCl 2 N (ac.), y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (EtOAc) (3x20 ml), y luego se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en fase inversa (gel de sílice C18; fase móvil, acetonitrilo (MeCN) en agua (gradiente de 10 % a 30 % en 10 min); detector, UV 254 nm) para proporcionar ácido 4-(2-(5-bromo-6-hidroxi-3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)acetamido)butanoico (Compuesto 36) (20,7 mg, 43 % de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS (LCMS, ESI): RT= 1,211 min, m/z =398,95 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,70 (s, 1H), 7,04 (s, 1H), 6,00 (s, 1H), 4,03 (s, 2H), 3,06 (q, J = 6,0 Hz, 2H), 1,98 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 1,63 (dt, J = 12,0, 6,0 Hz, 2H), 1,18 (s, 6H).

Ejemplo 13: Ácido 4-(2-(5-ciclopropil-4-fluoro-3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)acetamido)butanoico (Compuesto 56) y 4-(2-(5-ciclopropil-4-fluoro-3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)acetamido)butanoato de metilo (Compuesto 56-OMe)



Etapa 1: Una solución de bromoacetato de etilo (1,29 g, 7,75 mmol, 2 eq.) en tetrahidrofurano (THF) (10 ml) se trató con NaH (186 mg, 7,75 mmol, 2 eq.) durante 30 min a 0 °C bajo atmósfera de nitrógeno, seguido de la adición de 5-bromo-4-fluoro-3,3-dimetil-1H-indol-2-ona (1,0 g, 3,88 mmol, 1 eq.) (Compuesto 36a de Fensome y otros, J. Med. Chem. (2008) 1861–1873) gota a gota a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. El progreso de la reacción se monitoreó mediante LCMS. La reacción se inactivó mediante la adición de agua (100 ml) a 0 °C. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (EtOAc) (3x100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (3x100 ml) y se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con éter de petróleo / acetato de etilo (1:1), para proporcionar 2-(5-bromo-4-fluoro-3,3-dimetil-2-oxoindol-1-il)acetato de etilo (900 mg, 54 % de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS: (ES, m/z): RT= 0,996 min, m/z=344[M+1]⁺.

Etapa 2: A una solución agitada de 2-(5-bromo-4-fluoro-3,3-dimetil-2-oxoindol-1-il)acetato de etilo (200 mg, 0,58 mmol, 1 eq.) y ácido ciclopropilborónico (250 mg, 2,9 mmol, 5 eq.) en dioxano (5 ml) y H₂O (1 ml) se añadió el complejo [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) con diclorometano (Pd(dppf)Cl₂ – DCM) (85,0 mg, 0,11 mmol, 0,2 eq.) y Na₂CO₃ (185 mg, 1,74 mmol, 3 eq.). La mezcla resultante se agitó durante 2 h a 80 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La reacción se monitoreó mediante LCMS. La mezcla resultante se diluyó con agua (20 ml). La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (EtOAc) (3x20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (1x20 ml) y se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con éter de petróleo / acetato de etilo (5:1), para proporcionar 2-(5-ciclopropil-4-fluoro-3,3-dimetil-2-oxoindol-1-il)acetato de etilo (90 mg, 48 % de rendimiento) como un sólido blanquecino. LCMS: (ES, m/z): RT=1,03 min, m/z=306[M+H]⁺.

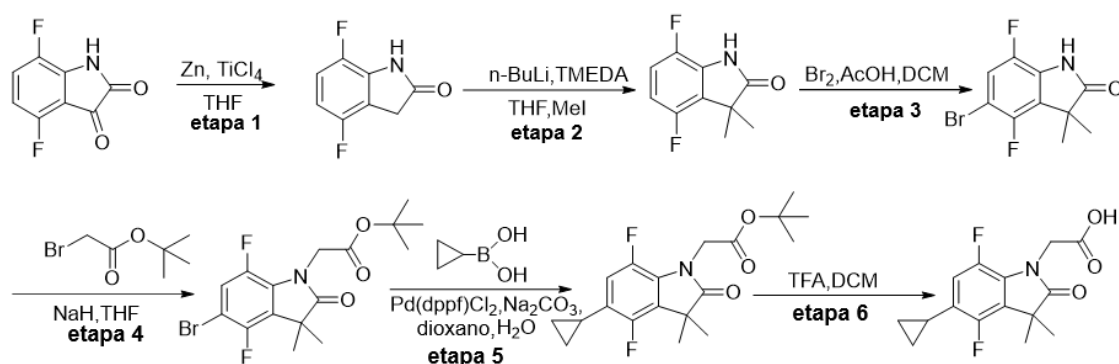
Etapa 3: A una solución agitada de 2-(5-ciclopropil-4-fluoro-3,3-dimetil-2-oxoindol-1-il)acetato de etilo (100 mg, 0,32 mmol, 1 eq.) en MeOH (5 ml) y H₂O (1 ml) se añadió LiOH (39,2 mg, 1,63 mmol, 5 eq.). La solución resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. El progreso de la reacción se monitoreó mediante LCMS. La mezcla resultante se concentró a presión reducida. La mezcla resultante se diluyó con agua (4 ml) y la mezcla se ajustó a pH=5 con HCl (ac. 1 M). Los sólidos precipitados se recogieron mediante filtración y se lavaron con agua (3x5 ml) para proporcionar ácido (5-ciclopropil-4-fluoro-3,3-dimetil-2-oxoindol-1-il)acético (80 mg, 88 % de rendimiento) como un sólido blanquecino. LCMS: (ES, m/z): RT=1,03 min, m/z=278[M+H]⁺.

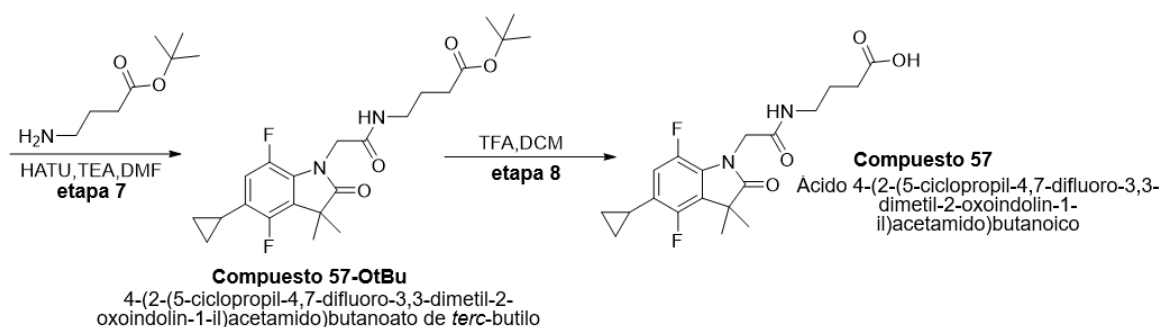
Etapa 4: A una solución agitada de ácido (5-ciclopropil-4-fluoro-3,3-dimetil-2-oxoindol-1-il)acético (100 mg, 0,36 mmol, 1 eq.) y 4-aminobutanoato de metilo (50,7 mg, 0,433 mmol, 1,2 eq.) en N,N-dimetilformamida (DMF) (2 ml) se añadió trietilamina (TEA) (73,0 mg, 0,72

mmol, 2 eq.) y hexafluorofosfato de [bis(dimetilamino)metileno]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio 3-óxido (HATU) (165 mg, 0,43 mmol, 1,20 eq.). La solución resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. El progreso de la reacción se monitoreó mediante LCMS. La mezcla resultante se inactivó con agua (20 ml). La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (EtOAc) (3x20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (1x20 ml) y se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con éter de petróleo / acetato de etilo (3:1), para proporcionar 4-[2-(5-ciclopropil-4-fluoro-3,3-dimetil-2-oxoindol-1-il)acetamido]butanoato de metilo (también denominado 4-(2-(5-ciclopropil-4-fluoro-3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)acetamido)butanoato de metilo; Compuesto 56-OMe) (120 mg, 71 % de rendimiento) como un aceite amarillo. LCMS: (ES, m/z): RT=0,98 min, m/z=377[M+H]⁺.

Etapla 5: A una solución agitada de 4-[2-(5-ciclopropil-4-fluoro-3,3-dimetil-2-oxoindol-1-il)acetamido]butanoato (100 mg, 0,27 mmol, 1 eq.) en MeOH (2,50 ml) y H₂O (0,50 ml) se añadió LiOH (32,4 mg, 1,35 mmol, 5 eq.). La mezcla resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. El progreso de la reacción se monitoreó mediante LCMS. La mezcla resultante se concentró al vacío. La mezcla resultante se diluyó con agua (4 ml) y se acidificó a pH=5 con HCl (ac. 1 M). La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (EtOAc) (3x10 ml), y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (1x20 ml) y se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida, y el producto crudo se purificó por Prep-HPLC (Columna Xselect CSH C18 OB 30*150 mm 5 µm, n; fase móvil A: acetonitrilo (MeCN), fase móvil B: agua (TFA al 0,05 %); régimen de flujo: 60 ml/min; gradiente: 31 % B a 41 % B en 10 min; longitud de onda: 254/220 nm; HPLC RT(min): 8,53) para proporcionar ácido 4-(2-(5-ciclopropil-4-fluoro-3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)acetamido)butanoico (Compuesto 56) (27,1 mg, 28 % de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS: (ES, m/z): RT=0,78 min, m/z=363[M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,17 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 6,89 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 6,64 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 4,27 (s, 2H), 3,08 (q, J = 6,6 Hz, 2H), 2,23 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 1,98 (m, 1H), 1,64 (m, 2H), 1,38 (s, 6H), 0,96 – 0,85 (m, 2H), 0,69 – 0,61 (m, 2H).

Ejemplo 14: Ácido 4-(2-(5-ciclopropil-4,7-difluoro-3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)acetamido)butanoico (Compuesto 57) y 4-(2-(5-ciclopropil-4,7-difluoro-3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)acetamido)butanoato de terc-butilo (Compuesto 57-OtBu)





Etapa 1: A una mezcla agitada de polvo de Zn (3,21 g, 49,1 mmol, 9 eq.) en THF (100 ml) se añadió TiCl_4 (3,79 ml, 27,3 mmol, 5 eq.) en porciones a 0 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 2 h a 70 °C bajo atmósfera de nitrógeno. A la mezcla anterior se añadió 4,7-difluoro-1H-indol-2,3-diona (1 g, 5,46 mmol, 1 eq.) gota a gota a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 12 h adicionales a temperatura ambiente. La reacción se monitoreó mediante LCMS. La reacción se inactivó con agua (150 ml). La mezcla resultante se extrajo con CH_2Cl_2 (3x300 ml) y se secó sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con éter de petróleo / acetato de etilo (9:1), para proporcionar 4,7-difluoro-1,3-dihidroindol-2-ona (450 mg, 27 % de rendimiento) como un sólido rojo. LCMS (LCMS, ESI): RT= 0,72 min, $m/z = 168 [\text{M}-\text{H}]^-$; ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11,05 (s, 1H), 7,15 (td, $J = 9,5, 4,2$ Hz, 1H), 7,03 (s, 1H), 3,42 (td, $J = 6,3, 5,0$ Hz, 2H).

Etapa 2: Una solución de 4,7-difluoro-1,3-dihidroindol-2-ona (450 mg, 3,25 mmol, 1 eq.) y tetrametiletilendiamina (TMEDA) (805 mg, 8,26 mmol, 2,5 eq.) en tetrahidrofurano (THF) (50 ml) se trató con *n*-butil litio (*n*-BuLi) (3,3 ml, 8,26 mmol, 2,5 eq., 2,5 M en THF) durante 30 min a 0 °C en atmósfera de nitrógeno seguido de la adición de yoduro de metilo (MeI) (785 mg, 6,52 mmol, 2 eq.) por gota a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La reacción se monitoreó mediante LCMS. La reacción se inactivó mediante la adición de agua (200 ml) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (EtOAc) (3x150 ml) y se secó sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con éter de petróleo / acetato de etilo (6:1), para proporcionar 4,7-difluoro-3,3-dimetil-1H-indol-2-ona (230 mg, 41 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS (ESI): RT= 0,92 min, $m/z = 196 [\text{M}-\text{H}]^-$; ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11,07 (s, 1H), 7,16 (t, $J = 9,4$ Hz, 1H), 6,80 (t, $J = 9,0$ Hz, 1H), 1,36 (s, 6H).

Etapa 3: A una mezcla agitada de 4,7-difluoro-3,3-dimetil-1H-indol-2-ona (230 mg, 1,31 mmol, 1 eq.) y ácido acético (AcOH) (2 ml) en diclorometano (DCM) (10 ml) se añadió Br_2 (1,05 g, 6,59 mmol, 5 eq., en 3 ml de DCM) gota a gota a 0 °C. La mezcla resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La reacción se monitoreó mediante LCMS, y al terminar, se inactivó mediante la adición de sat. NaHCO_3 (ac.) (50 ml) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (EtOAc) (3x200

ml) y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida para proporcionar un residuo, que se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con éter de petróleo / acetato de etilo (5:1), para proporcionar 5-bromo-4,7-difluoro-3,3-dimetil-1H-indol-2-ona (300 mg, 69 % de rendimiento) como un sólido blanquecino. LCMS (LCMS, ESI): RT= 1,05 min, m/z = 274 [M-H]⁻; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,23 (s, 1H), 7,63 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 1,37 (s, 6H).

Etapas 4: Una solución de 5-bromo-4,7-difluoro-3,3-dimetil-1H-indol-2-ona (320 mg, 1,15 mmol, 1 eq.) en tetrahidrofurano (THF) (15 ml) se trató con NaH (dispersión en aceite mineral) (83,5 mg, 3,47 mmol, 3 eq.) durante 30 min a 0 °C en atmósfera de nitrógeno seguido de la adición de 2-bromoacetato de terc-butilo (678 mg, 3,47 mmol, 3 eq.) gota a gota a 0 °C. La mezcla resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La reacción se monitoreó mediante LCMS. La reacción se inactivó mediante la adición de agua (100 ml) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (EtOAc) (3x100 ml) y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida para proporcionar un residuo, que se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con éter de petróleo / acetato de etilo (6:1), para proporcionar 2-(5-bromo-4,7-difluoro-3,3-dimetil-2-oxoindol-1-il)acetato de terc-butilo (400 mg, 88 % de rendimiento) como un sólido blanquecino. LCMS (LCMS, ESI): RT= 1,35 min, m/z = 388 [M-H]⁻.

Etapas 5: En un tubo sellado de 20 ml se añadió 2-(5-bromo-4,7-difluoro-3,3-dimetil-2-oxoindol-1-il)acetato de terc-butilo (300 mg, 0,76 mmol, 1 eq.), ácido ciclopropilborónico (250 mg, 2,9 mmol, 5 eq.), complejo [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno] dicloropaladio(II) con diclorometano (Pd(dppf)Cl₂ – DCM) (113 mg, 0,15 mmol, 0,2 eq.), Na₂CO₃ (245 mg, 2,30 mmol, 3 eq.), dioxano (7 ml) y H₂O (1 ml) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 12 h a 80 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La reacción se monitoreó mediante LCMS. La reacción se inactivó mediante la adición de agua (100 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (EtOAc) (3x150 ml) y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con éter de petróleo / acetato de etilo (7:1), para proporcionar 2-(5-ciclopropil-4,7-difluoro-3,3-dimetil-2-oxoindol-1-il)acetato de terc-butilo (250 mg, 79 % de rendimiento) como un sólido marrón. LCMS (LCMS, ESI): RT= 1,34 min, m/z = 296 [M-H]⁻.

Etapas 6: En un tubo sellado de 8 ml se añadió 2-(5-ciclopropil-4,7-difluoro-3,3-dimetil-2-oxoindol-1-il)acetato de terc-butilo (200 mg, 0,58 mmol, 1 eq.), ácido trifluoroacético (TFA) (2 ml) y diclorometano (DCM) (5 ml) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La reacción se monitoreó mediante LCMS. La mezcla resultante se concentró a presión reducida. La reacción se inactivó mediante la adición de agua (100 ml) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (EtOAc) (3x150 ml) y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida a ácido 2-(5-ciclopropil-4,7-difluoro-3,3-dimetil-2-

oxoindolin-1-il)acético (180 mg, 68 % de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS (LCMS, ESI): RT= 0,89 min, m/z = 296 [M+H]⁺; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13,17 (s, 1H), 6,84 (d, J = 12,2 Hz, 1H), 4,56 – 4,43 (m, 2H), 1,99 (q, J = 4,5, 3,3 Hz, 1H), 1,40 (s, 6H), 0,94 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 0,76 – 0,68 (m, 2H).

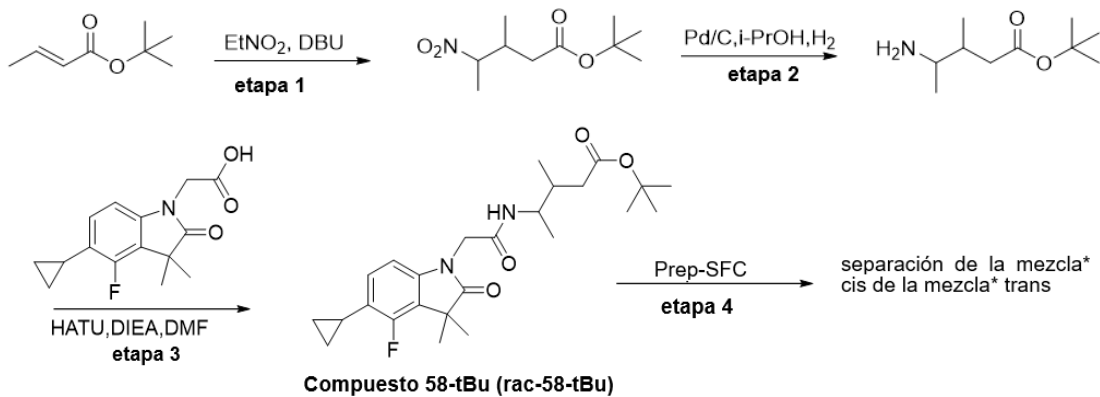
Etapa 7: En un tubo sellado de 8 ml se añadió ácido 2-(5-ciclopropil-4,7-difluoro-3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)acético (180 mg, 0,67 mmol, 1 eq.), cloruro de hidrógeno 4-aminobutanoato de terc-butilo (396 mg, 203 mmol, 3 eq.), hexafluorofosfato de [bis(dimetilamino)metileno]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio 3-óxido (HATU) (309 mg, 0,81 mmol, 1,20 eq.), trietilamina (TEA) (343 mg, 3,38 mmol y 5 eq.) y N,N-dimetilformamida (DMF) (4 ml) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La reacción se monitoreó mediante LCMS. La reacción se inactivó mediante la adición de agua (50 ml) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (EtOAc) (3x50 ml) y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida para proporcionar un residuo, que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida de fase inversa (gel de sílice C18; fase móvil, acetonitrilo (MeCN) en agua, gradiente del 30 % al 45 % en 10 min; detector, UV 254 nm/220 nm) para proporcionar 4-[2-(5-ciclopropil-4,7-difluoro-3,3-dimetil-2-oxoindol-1-il)acetamido]butanoato de terc-butilo (también denominado 4-(2-(5-ciclopropil-4,7-difluoro-3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)acetamido)butanoato de terc-butilo; Compuesto 57-OtBu) (200 mg, 68 % de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS (LCMS, ESI): RT= 1,03 min, m/z = 437 [M+H]⁺.

Etapa 8: En un tubo sellado de 20 ml se añadió 4-[2-(5-ciclopropil-4,7-difluoro-3,3-dimetil-2-oxoindol-1-il)acetamido]butanoato de terc-butilo (150 mg, 0,34 mmol, 1 eq.), ácido trifluoroacético (TFA) (1,3 ml) y diclorometano (DCM) (5 ml) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La reacción se monitoreó mediante LCMS. La mezcla resultante se concentró a presión reducida. La reacción se inactivó mediante la adición de agua (50 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (EtOAc) (3x50 ml) y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. El producto crudo (100 mg, 80 % de pureza) se purificó por HPLC preparativa (Columna XBridge Shield RP18 OBD, 30*150 mm, 5 µm; fase móvil A: agua (NH₄HCO₃ a 10 mmol/l), fase móvil B: acetonitrilo (MeCN); régimen de flujo: 60 ml/min; gradiente: 20 % B a 30 % B en 10 min, 30 % B; longitud de onda: 254 nm; RT1(min): 8,5) para proporcionar ácido 4-(2-(5-ciclopropil-4,7-difluoro-3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)acetamido)butanoico (Compuesto 57) (70 mg, 38 % de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS (ES, m/z): RT= 0,72 min, m/z = 381 [M+H]⁺; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,32 (s, 1H), 6,78 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 4,32 (d, J = 1,9 Hz, 2H), 3,06 (q, J = 6,5 Hz, 2H), 2,11 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 1,99 (d, J = 13,5 Hz, 1H), 1,61 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 1,40 (s, 6H), 0,98 – 0,89 (m, 2H), 0,74 – 0,66 (m, 2H).

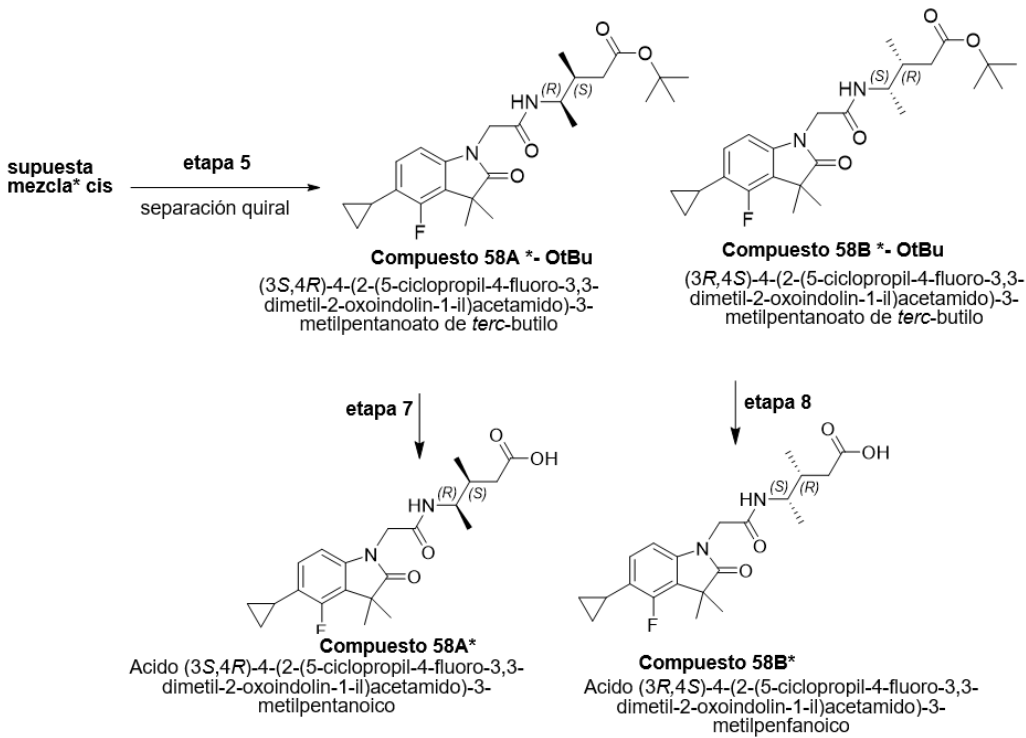
Ejemplo 15: Ácido 4-(2-(5-ciclopropil-4-fluoro-3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)acetamido)-3-metilpentanoico (Compuesto 58, rac-58), ácido (3S,4R)-4-(2-(5-ciclopropil-4-fluoro-3,3-

dimetil-2-oxoindolin-1-il)acetamido)-3-metilpentanoico (Compuesto 58A*), ácido (3R,4S)-4-(2-(5-ciclopropil-4-fluoro-3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)acetamido)-3-metilpentanoico (Compuesto 58B*), ácido (3S,4S)-4-(2-(5-ciclopropil-4-fluoro-3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)acetamido)-3-metilpentanoico (Compuesto 58C*), ácido (3R,4R)-4-(2-(5-ciclopropil-4-fluoro-3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)acetamido)-3-metilpentanoico (Compuesto 58D*), (3S,4R)-4-(2-(5-ciclopropil-4-fluoro-3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)acetamido)-3-metilpentanoato de terc-butilo (Compuesto 58A*-OtBu), (3R,4S)-4-(2-(5-ciclopropil-4-fluoro-3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)acetamido)-3-metilpentanoato de terc-butilo (Compuesto 58B*-OtBu), (3S,4S)-4-(2-(5-ciclopropil-4-fluoro-3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)acetamido)-3-metilpentanoato de terc-butilo (Compuesto 58C*-OtBu), y (3R,4R)-4-(2-(5-ciclopropil-4-fluoro-3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)acetamido)-3-metilpentanoato de terc-butilo (Compuesto 58D*-OtBu)

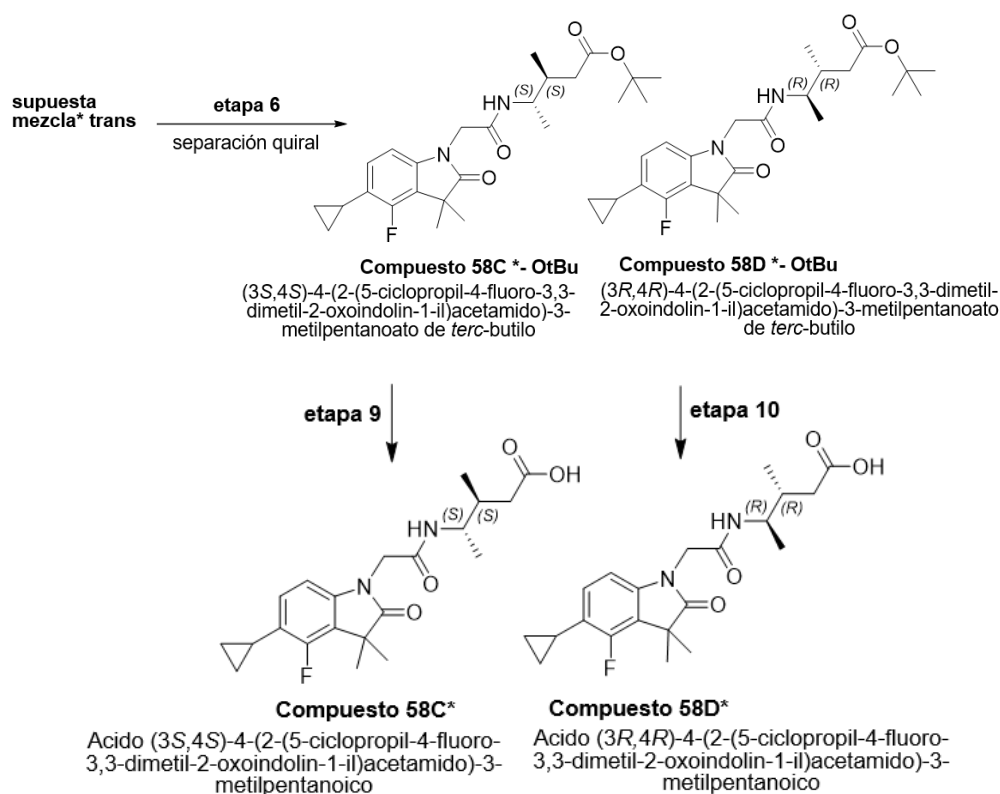
Esquema 15A.



Esquema 15B.



Esquema 15C.



Etapa 1: En un matraz de fondo redondo de 40 ml se añadió (2E)-but-2-enoato de terc-butilo (8 g, 56,3 mmol, 1 eq.), 1,8-diazabicyclo(5,4,0)undec-7-eno (DBU) (12,9 g, 84,4 mmol, 1,5 eq.), acetonitrilo (MeCN) (20 ml) y nitroetano (EtNO₂) (21,1 g, 281 mmol, 5 eq.) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 1 h a 50 °C. El progreso de la reacción se monitoreó mediante LCMS. La reacción se inactivó mediante la adición de agua (30 ml) a temperatura ambiente. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (EtOAc) (3x20 ml). La fase orgánica se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida de fase inversa (gel de sílice C18; fase móvil, MeCN en agua, gradiente de 10 % a 50 % en 10 min; detector, UV 254/220 nm) para proporcionar 3-metil-4-nitropentanoato de terc-butilo (5,0 g, 49 % de rendimiento) como un aceite incoloro. LCMS: (ES, m/z): RT=0,61 min, m/z=162[M+1]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 3,21 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 2,55 – 2,26 (m, 2H), 2,22 – 2,05 (m, 1H), 1,61 – 1,50 (m, 3H), 1,41(s, 9H), 0,90 (d, J = 6,7 Hz, 3H).

Etapa 2: En un matraz de 3 cuellos de fondo redondo de 500 ml se añadió 3-metil-4-nitropentanoato de terc-butilo (6 g, 27,6 mmol, 1 eq.), isopropanol (i-PrOH) (250 ml) y Pd/C (8,14 g) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente bajo atmósfera de hidrógeno (H₂). El progreso de la reacción se monitoreó mediante LCMS. La mezcla resultante se filtró, la torta filtrada se lavó con i-PrOH (3x10 ml). Al filtrado se añadió cloruro de hidrógeno (2 M, 1 ml), y la reacción se concentró bajo presión reducida para proporcionar clorhidrato de 4-amino-3-metilpentanoato de terc-butilo (4 g, 65 % de rendimiento) como un aceite incoloro. LCMS: (ES, m/z): RT=0,83 min, m/z=132[M+1]⁺.

Etapa 3: En un matraz de fondo redondo de 250 ml se añadió clorhidrato de 4-amino-3-metilpentanoato de terc-butilo (4 g, 21,4 mmol, 1 eq.), hexafluorofosfato de [bis(dimetilamino)metileno]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio 3-óxido (HATU) (12,2 g,

32,0 mmol, 1,5 eq.), N,N-diisopropiletilamina (DIPEA) (8,28 g, 64,1 mmol, 3 eq.), N,N-dimetilformamida (DMF) (20 ml) y ácido (5-ciclopropil-4-fluoro-3,3-dimetil-2-oxoindol-1-il)acético (producto de la Etapa 3, Ejemplo 13) (3,20 g, 11,5 mmol, 0,54 eq.) a temperatura ambiente. El progreso de la reacción se monitoreó mediante LCMS. La reacción se inactivó mediante la adición de agua (30 ml) a temperatura ambiente. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (EtOAc) (3x30 ml), y la fase orgánica se concentró bajo presión reducida para proporcionar un residuo, que se purificó por HPLC preparativa (Columna XBridge Prep Phenyl, 19*250 mm, 5 µm; fase móvil A: agua (NH₄HCO₃ a 10 mmol/l), fase móvil B: acetonitrilo (MeCN); régimen de flujo: 25 ml/min; gradiente: 25 % B a 35 % B en 9 min; longitud de onda: 254 nm/220 nm; HPLC RT(min): 9) para proporcionar 4-[2-(5-ciclopropil-4-fluoro-3,3-dimetil-2-oxoindol-1-il)acetamido]-3-metilpentanoato de terc-butilo (Compuesto 58-OtBu, rac-58-OtBu) (2,9 g, 30 % de rendimiento) como un aceite incoloro, y que comprende una mezcla de isómeros cis y trans. LCMS: (ES, m/z): RT=0,98 min, m/z=391[M+1]⁺.

Etapa 4: El compuesto 58-OtBu (2,9 g, 98 % de pureza) se purificó por Prep-SFC con las siguientes condiciones ((S,S)-Whelk-O 1 5 µm Kromasil, 3*25 cm, 5 µm; fase móvil A: CO₂, fase móvil B: isopropanol (IPA); régimen de flujo: 100 ml/min; gradiente: isocrático 28 % B; temperatura de la columna (°C): 35; presión posterior (bar): 100; longitud de onda: 220 nm) para proporcionar una mezcla* cis de 4-(2-(5-ciclopropil-4-fluoro-3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)acetamido)-3-metilpentanoato de terc-butilo (Compuesto 58A-OtBu-cis) (Prep-SFC RT(min): 5,97; 0,93 g; 96 % de pureza; 32 % de rendimiento; LCMS: (ES, m/z): RT=0,64 min, m/z=391[M+1]⁺) como un sólido blanco y para proporcionar una mezcla* trans de 4-(2-(5-ciclopropil-4-fluoro-3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)acetamido)-3-metilpentanoato de terc-butilo (Compuesto 58-OtBu-trans) (Prep-SFC RT(min): 7,17; 1,1 g; 96 % de pureza; 38 % de rendimiento; LCMS: (ES, m/z): RT=0,67 min, m/z=391[M+1]⁺) como un sólido blanco. Estereoquímica cis y trans asignadas arbitrariamente.

Etapa 5: El compuesto 58A-OtBu-cis (0,93 g) de la Etapa 4 se purificó por CHIRAL-Prep-HPLC (Columna: CHIRAL ART Cellulose-SB, 2*25 cm, 5 µm; fase móvil A: Hexanos (TFA al 0,1 %), fase móvil B: isopropanol (IPA); régimen de flujo: 20 ml/min; gradiente: 5 % B a 5 % B en 14 min; longitud de onda: 220/254 nm) para proporcionar (3S,4R)-4-(2-(5-ciclopropil-4-fluoro-3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)acetamido)-3-metilpentanoato de terc-butilo (Compuesto 58A*-OtBu) (RT(min) de HPLC quiral: 12,76; 513 mg; 55 % de rendimiento; LCMS: (ES, m/z): RT=0,66 min, m/z=391[M+H]⁺) como un sólido blanco, y (3R,4S)-4-(2-(5-ciclopropil-4-fluoro-3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)acetamido)-3-metilpentanoato de terc-butilo (Compuesto 58B*-OtBu) (RT(min) de HPLC quiral: 12,0; 96 mg; 10 % de rendimiento; LCMS: (ES, m/z): RT=0,65 min, m/z=391,1[M+H]⁺) como un sólido blanco. La estereoquímica se asignó arbitrariamente.

Etapa 6: El compuesto 58A-OtBu-trans (1,1 g) de la Etapa 4 se purificó por CHIRAL-Prep-HPLC (CHIRAL ART Cellulose-SC, 2*25 cm, 5 µm; fase móvil A: Hexanos (TFA al 0,1 %), fase móvil B: isopropanol (IPA); régimen de flujo: 20 ml/min; gradiente: 15 % B a 15 %

B en 23 min; longitud de onda: 220/254 nm) para proporcionar (3S,4S)-4-(2-(5-ciclopropil-4-fluoro-3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)acetamido)-3-metilpentanoato de terc-butilo (Compuesto 58C*-OtBu) (RT(min) de HPLC quiral: 16,03; 790 mg; 72 % de rendimiento; LCMS: (ES, m/z): RT=0,66 min, m/z=391,1[M+H]⁺) como un sólido blanco y (3R,4R)-4-(2-(5-ciclopropil-4-fluoro-3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)acetamido)-3-metilpentanoato de terc-butilo (Compuesto 58D*-OtBu) (RT(min) de HPLC quiral: 18,95; 166 mg; 15 % de rendimiento; LCMS: (ES, m/z): RT=0,65 min, m/z=391,1[M+H]⁺) como un sólido blanco. La estereoquímica se asignó arbitrariamente.

Etapas 7: En un matraz de fondo redondo de 40 ml se añadió el Compuesto 58A*-OtBu (513 mg, 1,15 mmol, 1 eq.), ácido trifluoroacético (TFA) (0,5 ml) y diclorometano (DCM) (2 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. El progreso de la reacción se monitoreó mediante LCMS. La mezcla resultante se concentró bajo presión reducida, y se secó adicionalmente mediante liofilización, para proporcionar ácido (3S,4R)-4-(2-(5-ciclopropil-4-fluoro-3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)acetamido)-3-metilpentanoico de terc-butilo (Compuesto 58A*) (419 mg, 93 % de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS: (ES, m/z): RT=1,65 min, m/z=391,1[M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ 6,90 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 6,64 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 4,44 – 4,34 (m, 2H), 4,03 – 3,94 (m, 1H), 2,49 – 2,37 (m, 1H), 2,20 – 2,07 (m, 2H), 2,02 (d, J = 13,8 Hz, 1H), 1,50 (s, 6H), 1,16 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,02 – 0,89 (m, 5H), 0,71 – 0,63 (m, 2H).

Etapas 8: En un matraz de fondo redondo de 40 ml se añadió el Compuesto 58B*-OtBu (96 mg, 0,48 mmol, 1 eq.), ácido trifluoroacético (TFA) (0,5 ml) y diclorometano (DCM) (2 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. El progreso de la reacción se monitoreó mediante LCMS. La mezcla resultante se concentró bajo presión reducida, y se secó adicionalmente mediante liofilización, para proporcionar ácido (3R,4S)-4-(2-(5-ciclopropil-4-fluoro-3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)acetamido)-3-metilpentanoico (Compuesto 58B*) (25 mg, 26 % de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS: (ES, m/z): RT=1,546 min, m/z=391,1[M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ 6,91 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 6,64 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 4,47 – 4,32 (m, 2H), 3,98 (t, J = 6,4 Hz, 1H), 2,48 – 2,37 (m, 1H), 2,18 – 1,97 (m, 3H), 1,50 (s, 6H), 1,16 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,02 – 0,91 (m, 5H), 0,71 – 0,63 (m, 2H).

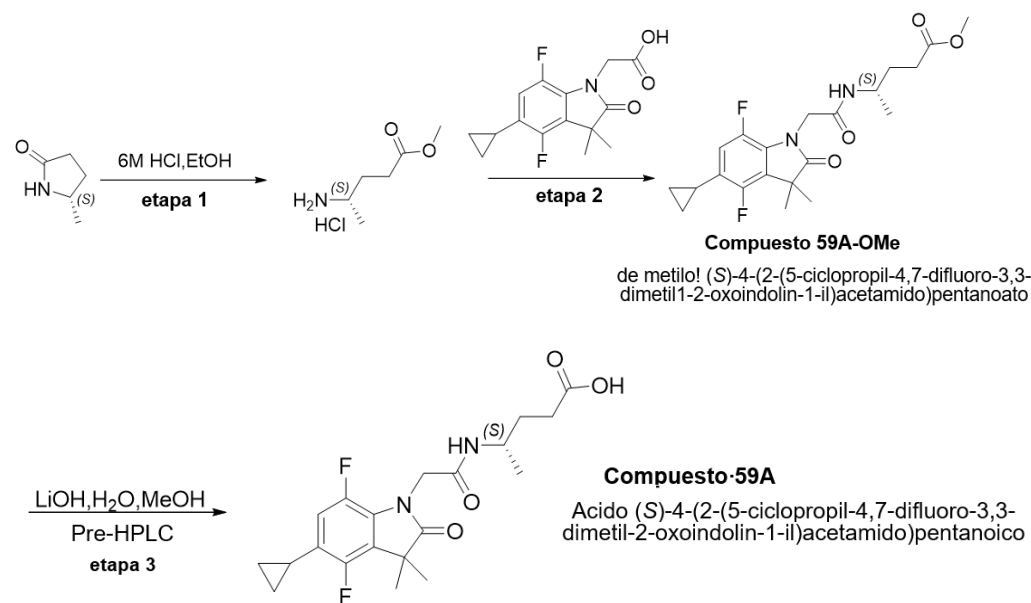
Etapas 9: En un matraz de fondo redondo de 40 ml se añadió el Compuesto 58C*-OtBu (790 mg, 1,99 mmol, 1 eq.), ácido trifluoroacético (TFA) (0,5 ml) y diclorometano (DCM) (2 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. El progreso de la reacción se monitoreó mediante LCMS. La mezcla resultante se concentró bajo presión reducida, y se secó adicionalmente mediante liofilización, para proporcionar ácido (3S,4S)-4-(2-(5-ciclopropil-4-fluoro-3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)acetamido)-3-metilpentanoico (Compuesto 59C*) (686,9 mg, 87 % de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS: (ES, m/z): RT=1,70 min, m/z=391,1[M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ 6,90 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 6,64 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 4,46 – 4,32 (m, 2H), 4,01 – 3,94 (m, 1H),

2,49 – 2,36 (m, 1H), 2,19 – 2,07 (m, 2H), 2,06 – 1,96 (m, 1H), 1,50 (s, 6H), 1,16 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,02 – 0,89 (m, 5H), 0,71 – 0,63 (m, 2H).

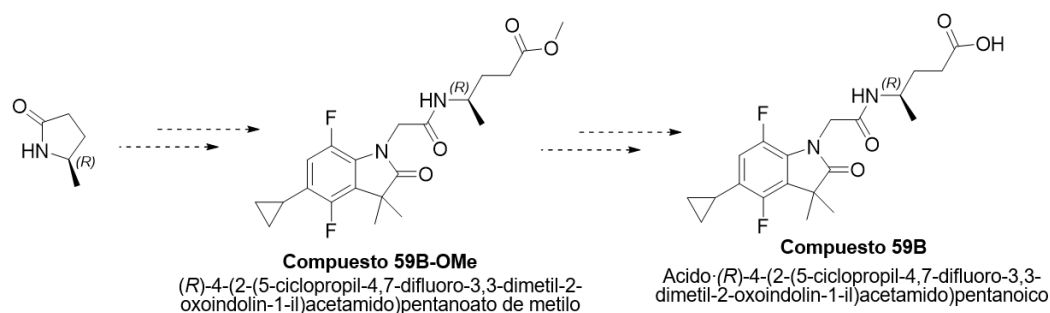
Etapa 10: En un matraz de fondo redondo de 40 ml se añadió el Compuesto 58D*–OtBu (166 mg, 0,48 mmol, 1 eq.), ácido trifluoroacético (TFA) (0,5 ml) y diclorometano (DCM) (2 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. El progreso de la reacción se monitoreó mediante LCMS. La mezcla resultante se concentró bajo presión reducida, y se secó adicionalmente mediante liofilización, para proporcionar ácido (3R,4R)–4–(2–(5-ciclopropil–4–fluoro–3,3-dimetil–2-oxoindolin–1-il)acetamido)–3-metilpentanoico (Compuesto 58D*) (136,4 mg, 82 % de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS: (ES, m/z): RT=1,22 min, m/z=391,1[M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, Metanol–d₄) δ 6,91 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 6,64 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 4,38 (d, J = 3,6 Hz, 2H), 3,83 (t, J = 6,4 Hz, 1H), 2,46 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 2,13 – 1,97 (m, 3H), 1,50 (s, 6H), 1,16 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 1,04 – 0,91 (m, 5H), 0,71 – 0,62 (m, 2H).

Ejemplo 16: Ácido (S)–4–(2–(5-ciclopropil–4,7-difluoro–3,3-dimetil–2-oxoindolin–1-il)acetamido)pentanoico (Compuesto 59A) y ácido (R)–4–(2–(5-ciclopropil–4,7-difluoro–3,3-dimetil–2-oxoindolin–1-il)acetamido)pentanoico (Compuesto 59B), (S)–4–(2–(5-ciclopropil–4,7-difluoro–3,3-dimetil–2-oxoindolin–1-il)acetamido)pentanoato de metilo (Compuesto 59A-OMe) y (R)–4–(2–(5-ciclopropil–4,7-difluoro–3,3-dimetil–2-oxoindolin–1-il)acetamido)pentanoato de metilo (Compuesto 59B-OMe)

Esquema 16A.



Esquema 16B.



Etapa 1: En un tubo sellado de 25 ml se añadió (5S)-5-metilpirrolidin-2-ona (1 g, 10,1 mmol, 1 eq.), HCl (ac., 6 M) (10 ml) y MeOH (10 ml), la solución se agitó durante 12 h a 100 °C. El progreso de la reacción se monitoreó mediante LCMS, y después de la finalización, la mezcla resultante se concentró bajo presión reducida para proporcionar cloruro de hidrógeno de (4S)-4-aminopentanoato de metilo (900 mg, 68 % de rendimiento) como un aceite amarillo. LCMS:(ES, m/z): RT=0,74 min, m/z=132[M+H]⁺.

Etapa 2: En un matraz de fondo redondo de 50 ml se añadió cloruro de hidrógeno de (4S)-4-aminopentanoato de metilo (850 mg, 6,48 mmol, 1 eq.), ácido 2-(5-ciclopropil-4,7-difluoro-3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)acético (producto de la etapa 6, Ejemplo 14) (1,90 g, 6,48 mmol, 1 eq.), hexafluorofosfato de [bis(dimetilamino)metileno]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio 3-óxido (HATU) (3,20 g, 8,42 mmol, 1,3 eq.), N,N-diisopropiletilamina (DIPEA) (2,51 g, 19,44 mmol, 3 eq.) y N,N-dimetilformamida (DMF) (10 ml). La solución se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. El progreso de la reacción se monitoreó mediante LCMS. La reacción se inactivó mediante la adición de agua (10 ml) a temperatura ambiente. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (EtOAc) (3x10mL). La mezcla resultante se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con éter de petróleo / acetato de etilo (5:1), para proporcionar (4S)-4-[2-(5-ciclopropil-4,7-difluoro-3,3-dimetil-2-oxoindol-1-il)acetamido]pentanoato de metilo (también denominado (S)-4-(2-(5-ciclopropil-4,7-difluoro-3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)acetamido)pentanoato de metilo, Compuesto 59A-OMe) (750 mg, 28 % de rendimiento) como un aceite amarillo. LCMS:(ES, m/z): RT=0,84 min, m/z=409[M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,06 – 7,94 (m, 1H), 6,79 (d, J = 12,1 Hz, 1H), 4,32 (s, 2H), 3,74 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 3,58 (s, 3H), 2,90 (s, 2H), 2,34 – 2,25 (m, 2H), 1,98 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 1,40 (s, 6H), 1,05 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 0,99 – 0,88 (m, 2H), 0,75 – 0,66 (m, 2H).

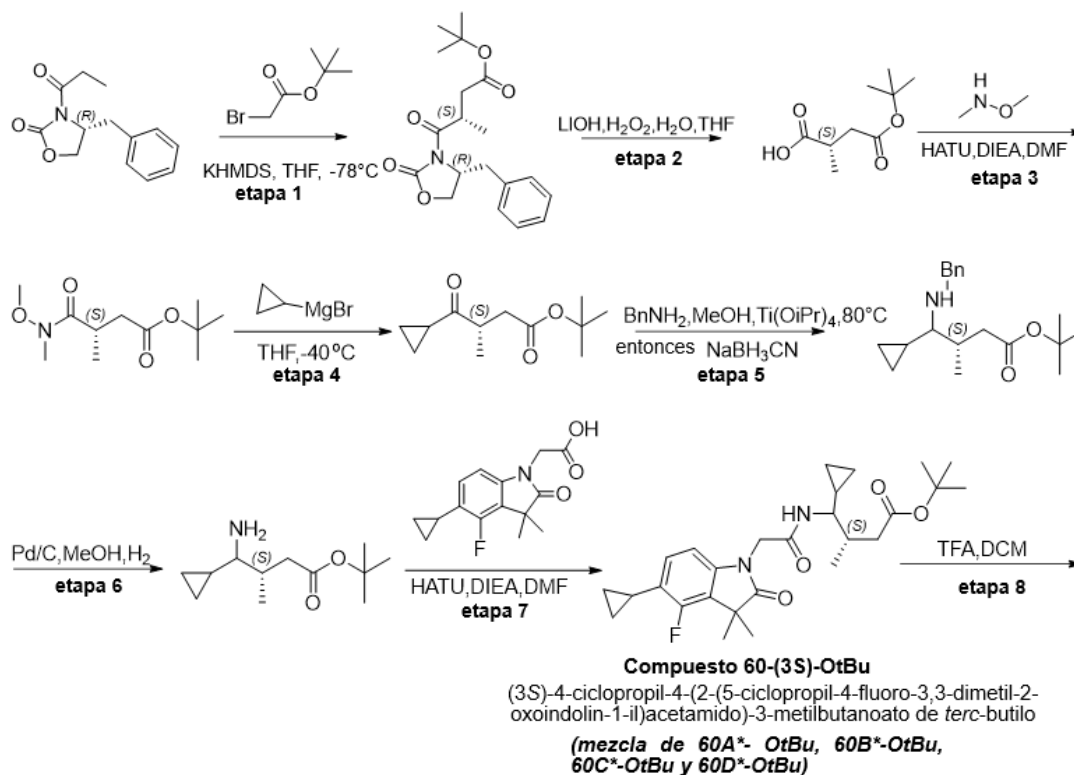
Etapa 3: En un matraz de fondo redondo de 25mL se añadió (4S)-4-[2-(5-ciclopropil-4,7-difluoro-3,3-dimetil-2-oxoindol-1-il)acetamido]pentanoato de metilo (700 mg, 1,71 mmol, 1 eq.) en metanol (MeOH) (6 ml), se añadió LiOH (61,6 mg, 2,57 mmol, 1,50 eq.) en H₂O (2 ml) a 0 °C. La solución se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. El progreso de la reacción se monitoreó mediante LCMS. La mezcla se ajustó a pH 6 con HCl (ac., 1 M). La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (EtOAc) (3x10 ml), y luego se concentró bajo presión reducida para proporcionar ácido (4S)-4-[2-(5-ciclopropil-4,7-difluoro-3,3-dimetil-2-oxoindol-1-il)acetamido]pentanoico (500 mg, 80 % de pureza) como un sólido blanco. El producto crudo se purificó por Prep-HPLC (Columna XBridge Prep OBD C18, 30*150 mm, 5 µm; fase móvil A: agua (NH₄HCO₃ a 10 mmol/l), fase móvil B: acetonitrilo (MeCN); régimen de flujo: 60 ml/min; gradiente: isocrático 15-25; longitud de onda: 254 nm/220 nm; HPLC RT(min): 11,8) para proporcionar ácido (S)-4-(2-(5-ciclopropil-4,7-difluoro-3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)acetamido)pentanoico (Compuesto 59A) (371 mg, 77 % de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS:(ES, m/z): RT=1,42 min, m/z=395[M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ 6,69 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 4,56 – 4,41 (m, 2H), 3,88 (q, J =

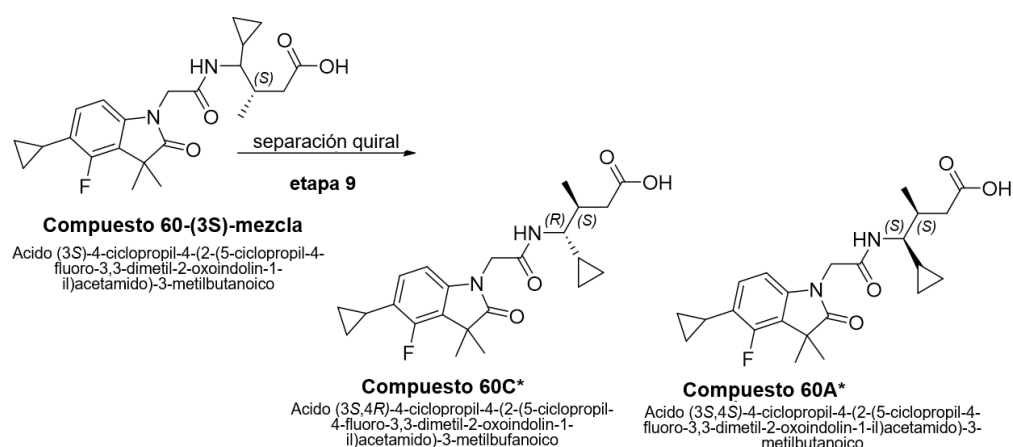
6,8 Hz, 1H), 2,31 – 2,21 (m, 2H), 2,24 – 2,14 (m, 1H), 2,03 (d, J = 13,8 Hz, 2H), 1,51 (s, 6H), 1,17 (d, J = 6,5 Hz, 3H), 1,03 – 0,94 (m, 2H), 0,69 (t, J = 6,4 Hz, 2H).

Ácido (R)-4-(2-(5-ciclopropil-4,7-difluoro-3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)acetamido)pentanoico (Compuesto 59B) y (R)-4-(2-(5-ciclopropil-4,7-difluoro-3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)acetamido)pentanoato de metilo (Compuesto 59B-OMe) pueden prepararse siguiendo las etapas 1–3 del Ejemplo 16 mediante el uso de (5R)-5-metilpirrolidin-2-ona en lugar de (5S)-5-metilpirrolidin-2-ona como el material de partida en la Etapa 1,

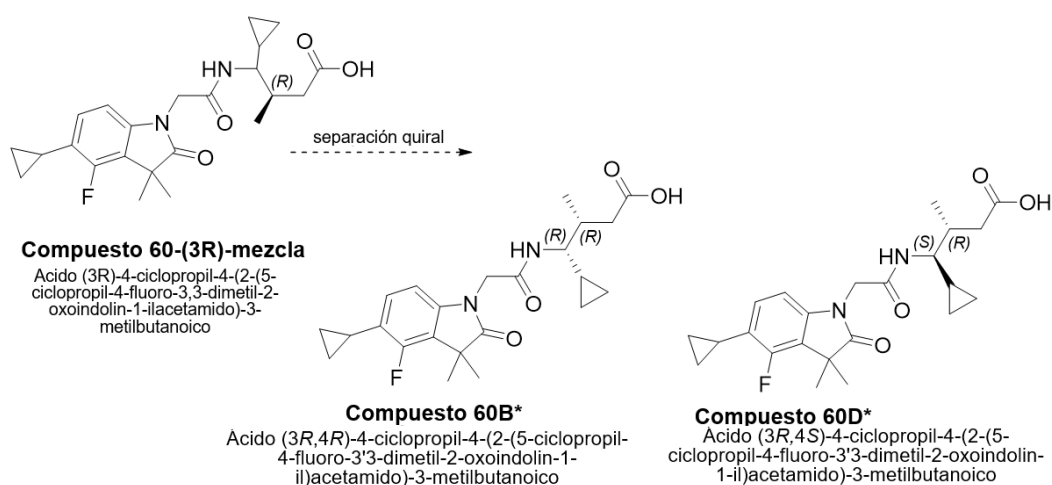
Ejemplo 17: Ácido (3S,4S)-4-ciclopropil-4-(2-(5-ciclopropil-4-fluoro-3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)acetamido)-3-metilbutanoico (Compuesto 60A*), ácido (3R,4R)-4-ciclopropil-4-(2-(5-ciclopropil-4-fluoro-3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)acetamido)-3-metilbutanoico (Compuesto 60B*), ácido (3S,4R)-4-ciclopropil-4-(2-(5-ciclopropil-4-fluoro-3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)acetamido)-3-metilbutanoico (Compuesto 60C*), ácido (3R,4S)-4-ciclopropil-4-(2-(5-ciclopropil-4-fluoro-3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)acetamido)-3-metilbutanoico (Compuesto 60D*), (3S,4S)-4-ciclopropil-4-(2-(5-ciclopropil-4-fluoro-3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)acetamido)-3-metilbutanoato de terc-butilo (Compuesto 60A*-OtBu), (3R,4R)-4-ciclopropil-4-(2-(5-ciclopropil-4-fluoro-3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)acetamido)-3-metilbutanoato de terc-butilo (Compuesto 60B*-OtBu), (3S,4R)-4-ciclopropil-4-(2-(5-ciclopropil-4-fluoro-3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)acetamido)-3-metilbutanoato de terc-butilo (Compuesto 60C*-OtBu), y (3R,4S)-4-ciclopropil-4-(2-(5-ciclopropil-4-fluoro-3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)acetamido)-3-metilbutanoato de terc-butilo (Compuesto 60D*-OtBu)

Esquema 17A.





Esquema 17B.



Etapa 1: En un matraz de fondo redondo de 3 cuellos de 250 ml se añadió (4R)-4-bencil-3-propanoil-1,3-oxazolidin-2-ona (5 g, 21,4 mmol, 1 eq.) y tetrahidrofurano (THF) (50 ml) a temperatura ambiente. Luego se añadió bis(trimetilsilil)amida de potasio (KHMDs) (32,0 ml, 32,2 mmol, 1,5 eq., 1 M en THF) a -78°C . La mezcla resultante se agitó durante 30 min a -78°C bajo atmósfera de nitrógeno, y luego se añadió 2-bromoacetato de terc-butilo (6,27 g, 32,2 mmol, 1,5 eq.) a -78°C , y la reacción se agitó adicionalmente durante 30 min a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La reacción se monitoreó mediante LCMS y, al finalizar, se inactivó mediante la adición de agua (30 ml) a 0°C . La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (EtOAc) (3x20 ml), las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron, y el filtrado se concentró bajo presión reducida para proporcionar un residuo que se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con éter de petróleo / acetato de etilo (5:1), para proporcionar (3S)-4-[(4R)-4-bencil-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]-3-metil-4-oxobutanoato de terc-butilo (5,17 g, 69 % de rendimiento) como un aceite incoloro. LCMS: (ES, m/z): RT=0,96 min, m/z=292[M+1]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,32 (d, J = 6,9 Hz, 2H), 7,30 – 7,24 (m, 2H), 7,24 – 7,17 (m, 1H), 4,65 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 4,43 – 4,22 (m, 1H), 4,10 – 3,91 (m, 1H), 3,09 – 2,76 (m, 2H), 2,67 (d, J = 16,6 Hz, 1H), 2,54 – 2,33 (m, 2H), 1,37 (s, 9H), 1,21 – 1,01 (m, 3H).

Etapa 2: En un matraz de fondo redondo de 250 ml se añadió (3S)-4-[(4R)-4-bencil-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]-3-metil-4-oxobutanoato de terc-butil (4,80 g, 3,45 mmol, 1 eq.), H₂O (10 ml), tetrahidrofurano (THF) (20 ml) y H₂O₂ (30 % en agua) (3,75 g, 27,6 mmol, 8 eq.) a 0°C . La mezcla resultante se agitó durante 5 min a 0°C , luego se añadió LiOH (248

mg, 10,4 mmol, 3 eq. a 0 °C). La mezcla se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. El progreso de la reacción se monitoreó mediante GCMS. La reacción se inactivó mediante la adición de Na₂S₂O₄ (ac., 10 ml) a 0 °C. La fase orgánica se concentró bajo presión reducida. A la reacción se añadió agua (20 ml) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (EtOAc) (2x10 ml). Luego, las capas acuosas se combinaron y ajustaron a pH 6 con HCl (ac. 1 M). La mezcla acuosa resultante se extrajo con EtOAc (3x10 ml). Las capas orgánicas combinadas de EtOAc se lavaron luego con agua (10 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron bajo presión reducida para proporcionar un residuo, que se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con éter de petróleo / acetato de etilo (5:1), para proporcionar ácido (2S)-4-(terc-butoxi)-2-metil-4-oxobutanoico (2 g, 77 % de rendimiento) como un aceite incoloro. GCMS: (ES, m/z): RT=4,19 min, m/z=188[M]. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12,20 (s, 1H), 2,75 – 2,52 (m, 1H), 2,45 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 2,37 – 2,17 (m, 1H), 1,39 (s, 9H), 1,09 (d, J = 7,2 Hz, 3H).

Etapas 3: En un matraz de fondo redondo de 40 ml se añadió ácido (2S)-4-(terc-butoxi)-2-metil-4-oxobutanoico (2 g, 2,65 mmol, 1 eq.), hexafluorofosfato de [bis(dimetilamino)metileno]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio 3-óxido (HATU) (6,06 g, 3,98 mmol, 1,5 eq.), N,N-diisopropiletilamina (DIPEA) (4,12 g, 7,96 mmol, 3 eq.), N,N-dimetilformamida (DMF) (40 ml) y clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina (788 mg, 7,96 mmol, 3 eq.) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. El progreso de la reacción se monitoreó mediante LCMS. La reacción se inactivó mediante la adición de agua (20 ml) a temperatura ambiente. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (EtOAc) (3x20 ml), y la fase orgánica se concentró bajo presión reducida para proporcionar un residuo, que se purificó por cromatografía ultrarrápida de fase inversa (gel de sílice C18; fase móvil, acetonitrilo (MeCN) en agua, gradiente de 10 % a 50 % en 10 min; detector, UV 254/220 nm) para proporcionar (3S)-3-[metoxi(metil)carbamoil]-3-metilpropanoato de terc-butilo (2,0 g, 81 % de rendimiento) como un aceite incoloro. LCMS: (ES, m/z): RT=0,71 min, m/z=176[M+1]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 3,72 (s, 3H), 3,18 – 3,13 (m, 1H), 3,10 (s, 3H), 2,58 – 2,44 (m, 1H), 2,25 (d, J = 16,3 Hz, 1H), 1,37 (s, 9H), 1,01 (d, J = 7,0 Hz, 3H).

Etapas 4, En un matraz de fondo redondo de 250 ml se añadió (3S)-3-[metoxi(metil)carbamoil]-3-metilpropanoato de terc-butilo (2 g, 25,9 mmol, 1 eq.), tetrahidrofurano (THF) (50 ml) y bromo(ciclopropil)magnesio (130 ml, 130 mmol, 5 eq., 1 M en THF) a -40 °C. La mezcla se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. El progreso de la reacción se monitoreó mediante LCMS. La reacción se inactivó mediante la adición de agua (30 ml) a temperatura ambiente. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (EtOAc) (3x20 ml). La fase orgánica se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con éter de petróleo / acetato de etilo (5:1), para proporcionar (3S)-4-ciclopropil-3-metil-4-oxobutanoato de terc-butilo (1,7 g, 30 % de rendimiento) como un aceite incoloro. LCMS: (ES, m/z): RT=0,903 min,

$m/z=157[M+1]^+$. ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 3,04 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 2,59 – 2,45 (m, 1H), 2,27 (d, $J = 16,3$ Hz, 1H), 2,21 – 2,04 (m, 1H), 1,37 (s, 9H), 1,10 (d, $J = 7,2$ Hz, 3H), 0,97 – 0,80 (m, 2H), 0,80 – 0,69 (m, 2H).

Etapa 5: En un matraz de fondo redondo de 250 ml se añadió (3S)-4-ciclopropil-3-metil-4-oxobutanoato de terc-butilo (1,25 g, 11,8 mmol, 1 eq.), bencilamina (1,26 g, 23,66 mmol, 2 eq.), isopropóxido de titanio ($\text{Ti}(\text{Oi-Pr})_4$) (0,18 g, 5,88 mmol, 0,5 eq.) y metanol (MeOH) (50 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 30 min a 80 °C, y luego se añadió cianoborohidruro de sodio (NaBH_3CN) (1,11 g, 35,3 mmol, 3 eq.) a temperatura ambiente y se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. El progreso de la reacción se monitoreó mediante LCMS. La reacción se inactivó mediante la adición de agua (10 ml) a 0 °C. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (EtOAc) (3x20 ml), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, y después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida de fase inversa (gel de sílice C18; fase móvil, acetonitrilo (MeCN) en agua, gradiente de 10 % a 50 % en 10 min; detector, UV 254/220 nm) para proporcionar (3S)-4-(bencilamino)-4-ciclopropil-3-metilbutanoato de terc-butilo (0,9 g, 50 % de rendimiento) como un aceite incoloro. LCMS: (ES, m/z): RT=0,575 min, $m/z=304[M+1]^+$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,43 – 7,15 (m, 5H), 3,94 – 3,78 (m, 1H), 3,77 – 3,65 (m, 2H), 2,49 – 2,33 (m, 1H), 2,23 – 2,07 (m, 2H), 1,65 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 1,34(s, 9H), 1,27 – 1,07 (m, 1H), 1,07 – 0,76 (m, 3H), 0,76 – 0,53 (m, 2H), 0,17 – 0,05 (m, 2H).

Etapa 6: En un matraz de fondo redondo de 100 ml se añadió (3S)-4-(bencilamino)-4-ciclopropil-3-metilbutanoato de terc-butilo (500 mg, 1,64 mmol, 1 eq.), metanol (MeOH) (20 ml) y Pd/C (877 mg, 8,24 mmol, 5 eq.) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 3 h a temperatura ambiente bajo atmósfera de hidrógeno (H_2). El progreso de la reacción se monitoreó mediante LCMS. La mezcla resultante se filtró, la torta filtrada se lavó con MeOH (3x10 ml). El filtrado se concentró bajo presión reducida para proporcionar (3S)-4-amino-4-ciclopropil-3-metilbutanoato de terc-butilo (260 mg, 74 % de rendimiento) como un aceite incoloro. LCMS: (ES, m/z): RT=0,50 min, $m/z=214[M+1]^+$.

Etapa 7: En un matraz de fondo redondo de 40 ml se añadió (3S)-4-amino-4-ciclopropil-3-metilbutanoato de terc-butilo (130 mg, 0,61 mmol, 1 eq.), hexafluorofosfato de [bis(dimetilamino)metileno]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio 3-óxido (HATU) (348 mg, 0,91 mmol, 1,50 eq.), N,N-diisopropiletilamina (DIPEA) (234 mg, 1,83 mmol, 3 eq.), N,N-dimetilformamida (DMF) (4 ml) y ácido (5-ciclopropil-4-fluoro-3,3-dimetil-2-oxoindol-1-il)acético (producto de la Etapa 3, Ejemplo 13) (253,48 mg, 0,91 mmol, 1,5 eq.) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. El progreso de la reacción se monitoreó mediante LCMS y, al finalizar, la reacción se inactivó mediante la adición de agua (5 ml) a temperatura ambiente. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (EtOAc) (3x10 ml) y la fase orgánica se concentró bajo presión reducida para proporcionar un residuo que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida de fase inversa (gel de sílice C18; fase móvil, acetonitrilo (MeCN) en agua, gradiente del 10 % al 50 % en 10 min; detector, UV 254

nm) para proporcionar (3S)-4-ciclopropil-4-(2-(5-ciclopropil-4-fluoro-3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)acetamido)-3-metilbutanoato de terc-butilo (Compuesto 60-(3S)-OtBu) (100 mg, 35 % de rendimiento), que comprende una mezcla de 2 estereoisómeros, el Compuesto 60A*-OtBu y el Compuesto 60C*-OtBu, que se proporcionan como un aceite incoloro. LCMS: (ES, m/z): RT=1,05 min, m/z=417[M+1]⁺.

Etapa 8: En un matraz de fondo redondo de 50 ml se añadió el Compuesto 60-(3S)-OtBu (100 mg, 0,275 mmol, 1 eq.), ácido trifluoroacético (TFA) (1 ml) y diclorometano (DCM) (5 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. El progreso de la reacción se monitoreó mediante LCMS. La mezcla resultante se concentró bajo presión reducida para proporcionar un producto crudo (80 mg, 85 % de pureza) que se purificó por HPLC preparativa (Columna XBridge Prep OBD C18, 30*150 mm, 5 µm; fase móvil A: agua (NH₄HCO₃ a 10 mmol/l), fase móvil B: acetonitrilo (MeCN); régimen de flujo: 60 ml/min; gradiente: 19 % B a 29 % B en 7,8 min; longitud de onda: 254 nm/220 nm; HPLC RT(min): 11,08) para proporcionar ácido (3S)-4-ciclopropil-4-[2-(5-ciclopropil-4-fluoro-3,3-dimetil-2-oxoindol-1-il)acetamido]-3-metilbutanoico (Compuesto 60-(3S)-mezcla) (50 mg, 57 % de rendimiento) como un aceite incoloro, que comprende una mezcla de estereoisómeros 3S4R y 3S4S. LCMS: (ES, m/z): RT=0,79 min, m/z=417[M+1]⁺.

Etapa 9: La mezcla del compuesto 60-(3S) (50 mg) se separó por Prep-CHIRAL-HPLC (CHIRALPAK IE 2*25 cm, 5 µm; fase móvil A: hexanos (TFA al 0,2 %), fase móvil B: isopropanol (IPA): DCM = 1:1; régimen de flujo: 20 ml/min; gradiente: 15 % B a 15 % B en 22 min; longitud de onda: 220/254 nm) para proporcionar ácido (3S,4R)-4-ciclopropil-4-(2-(5-ciclopropil-4-fluoro-3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)acetamido)-3-metilbutanoico (Compuesto 60C*) (RT(min) de HPLC quiral: 13,73; 26,2 mg; 20 % de rendimiento) como un sólido blanco, y ácido (3S,4S)-4-ciclopropil-4-(2-(5-ciclopropil-4-fluoro-3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)acetamido)-3-metilbutanoico (Compuesto 60A*) (RT(min) de HPLC quiral: 19,46; 2,8 mg, 2 % de rendimiento) como un sólido blanco. La estereoquímica se asignó arbitrariamente.

Compuesto 60C*: LCMS: (ES, m/z): RT=0,72 min, m/z=417[M+1]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,96 (s, 1H), 8,08 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 6,89 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 6,60 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 4,37 – 4,23 (m, 2H), 3,12 (d, J = 19,9 Hz, 1H), 2,49 – 2,35 (m, 1H), 2,16 – 1,92 (m, 3H), 1,38 (s, 6H), 1,02 – 0,82 (m, 6H), 0,73 – 0,61 (m, 2H), 0,49 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 0,43 – 0,33 (m, 1H), 0,27 – 0,10 (m, 2H).

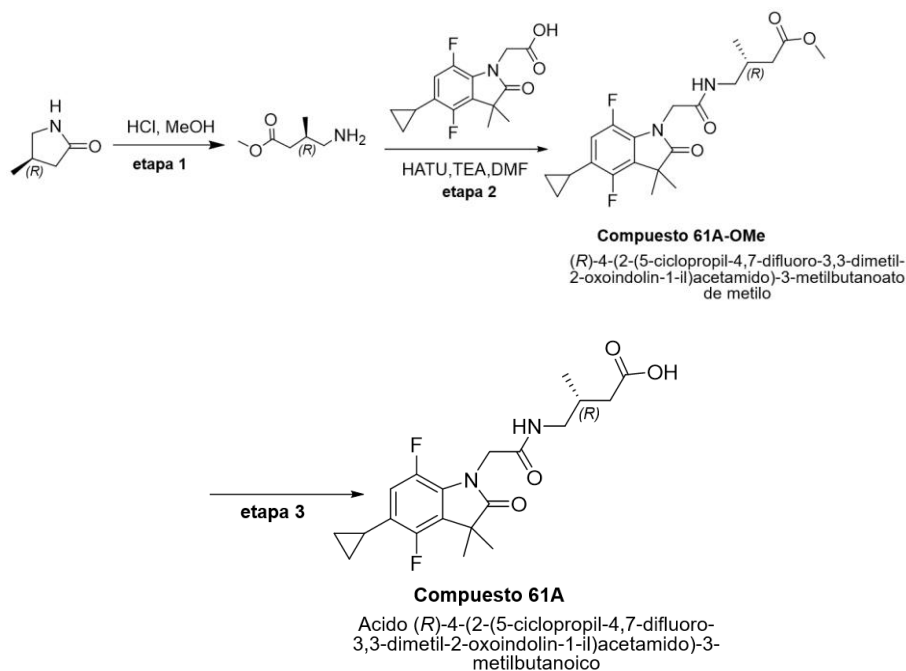
Compuesto 60A*: LCMS: (ES, m/z): RT=0,71 min, m/z=417[M+1]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,20 (s, 1H), 8,07 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 6,89 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 6,60 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 4,30 (d, J = 1,6 Hz, 2H), 3,14 (t, J = 8,9 Hz, 1H), 2,40 (d, J = 10,9 Hz, 1H), 2,08 – 1,92 (m, 3H), 1,38 (s, 6H), 0,97 – 0,82 (m, 6H), 0,70 – 0,61 (m, 2H), 0,48 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 0,38 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 0,18 (d, J = 20,0 Hz, 2H).

El ácido (3R,4R)-4-ciclopropil-4-(2-(5-ciclopropil-4-fluoro-3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)acetamido)-3-metilbutanoico (Compuesto 60B*), el ácido (3R,4S)-4-ciclopropil-4-(2-(5-ciclopropil-4-fluoro-3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)acetamido)-3-metilbutanoico

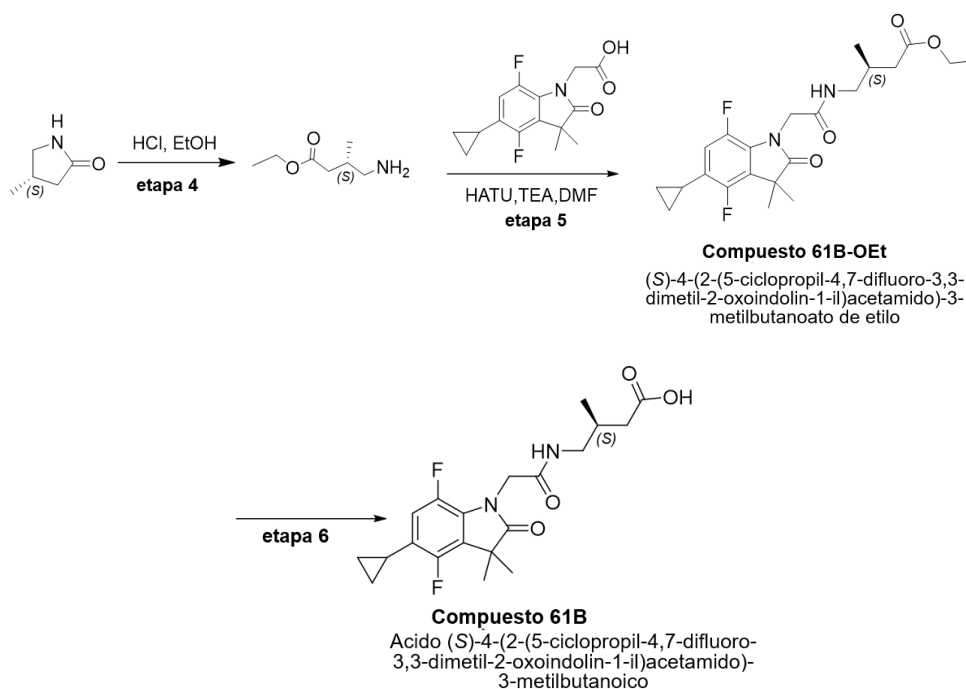
(Compuesto 60D*), el Compuesto 60B*-OtBu y el Compuesto 60D*-OtBu pueden prepararse siguiendo las etapas 1–9 del Ejemplo 17 mediante el uso de (4S)-4-bencil-3-propanoil-1,3-oxazolidin-2-ona en lugar de (4R)-4-bencil-3-propanoil-1,3-oxazolidin-2-ona como material de partida.

Ejemplo 18: Ácido (R)-4-(2-(5-ciclopropil-4,7-difluoro-3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)acetamido)-3-metilbutanoico (Compuesto 61A), ácido (S)-4-(2-(5-ciclopropil-4,7-difluoro-3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)acetamido)-3-metilbutanoico (Compuesto 61B), (R)-4-(2-(5-ciclopropil-4,7-difluoro-3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)acetamido)-3-metilbutanoato de metilo (Compuesto 61A-OMe) y (S)-4-(2-(5-ciclopropil-4,7-difluoro-3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)acetamido)-3-metilbutanoato de etilo (Compuesto 61B-OEt)

Esquema 18A.



Esquema 18B.



Etapas 1: Una solución de (4R)-4-metilpirrolidin-2-ona (1 g, 10,1 mmol, 1 eq.) y HCl (5 ml, 6 M) en metanol (MeOH) (5 ml) se agitó durante toda la noche a 100 °C. La reacción se

monitoreó mediante LCMS. La mezcla resultante se concentró a presión reducida. A la mezcla anterior se añadió gota a gota 2,2-dimetoxipropano (20 ml) durante 3 min a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó 1 h adicional a temperatura ambiente. La reacción se monitoreó mediante LCMS. La mezcla resultante se concentró bajo presión reducida para proporcionar (3R)-4-amino-3-metilbutanoato de metilo (1,20 g, 91 % de rendimiento) como un aceite amarillo. LCMS (LCMS, ESI): RT= 0,25 min, m/z = 132 [M+H]⁺.

Etap 2: En un vial de 20 ml se añadió ácido 2-(5-ciclopropil-4,7-difluoro-3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)acético (producto de la Etapa 6, Ejemplo 14) (600. mg, 2,03 mmol, 1 eq.) y clorhidrato de (R)-4-amino-3-metilbutanoato de metilo (501,6 mg, 3,45 mmol, 1,7 eq.), hexafluorofosfato de [bis(dimetilamino)metileno]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio 3-óxido (HATU) (1,15 mg, 3,04 mmol, 1,5 eq.), trietilamina (TEA) (1,02 g, 10,2 mmol, 5 eq.) y N,N-dimetilformamida (DMF) (6 ml) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La reacción se monitoreó mediante LCMS. La reacción se inactivó mediante la adición de agua (10 ml) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (EtOAc) (3x80 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (3x60 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida de fase inversa (gel de sílice C18; fase móvil, acetonitrilo (MeCN) en agua, gradiente de 40 % a 50 % en 12 min; detector, UV 254/220 nm) para proporcionar (3R)-4-[2-(5-ciclopropil-4,7-difluoro-3,3-dimetil-2-oxoindol-1-il)acetamido]-3-metilbutanoato de metilo (Compuesto 61A-OMe) (200 mg, 23 % de rendimiento) como un aceite amarillo. LCMS (LCMS, ESI): RT= 0,85 min, m/z = 409 [M+H]⁺; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,17 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 6,79 (d, J = 12,1 Hz, 1H), 4,36 (d, J = 1,8 Hz, 2H), 3,59 (s, 3H), 3,08 – 2,63 (m, 2H), 2,36 (d, J = 15,0 Hz, 1H), 2,13 – 2,04 (m, 1H), 2,04 – 1,95 (m, 2H), 1,40 (s, 6H), 1,37 – 0,89 (m, 4H), 0,85 (d, J = 6,5 Hz, 3H).

Etap 3: En un vial de 20 ml se añadió el Compuesto 61A-OMe (200 mg, 0,49 mmol, 1 eq.), LiOH (35,2 mg, 1,47 mmol, 3 eq.), H₂O (3 ml) y metanol (MeOH) (3 ml) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La reacción se monitoreó mediante LCMS. La reacción se inactivó con agua (10 ml) a temperatura ambiente, y el pH de la mezcla se ajustó a pH 4 con HCl (ac. 4 M). La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (EtOAc) (3x40 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (3x40 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida para proporcionar un producto crudo (200 mg, 80 % de pureza), que se purificó por HPLC preparativa (Columna Xselect CSH OBD 30*150 mm, 5 µm; fase móvil A: agua (TFA al 0,05 %), fase móvil B: acetonitrilo (MeCN); régimen de flujo: 60 ml/min; gradiente: 35 % B a 45 % B en 10 min; longitud de onda: 254 nm/220 nm; HPLC RT(min): 8,43) para proporcionar ácido (R)-4-(2-(5-ciclopropil-4,7-difluoro-3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)acetamido)-3-metilbutanoico (Compuesto 61A) (90,6 mg, 47 % de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS (LCMS, ESI): RT= 1,52 min, m/z = 395

[M+H]⁺; ¹H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ 6,68 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 4,52 (d, J = 1,7 Hz, 2H), 3,17 (d, J = 6,3 Hz, 2H), 2,46 – 2,30 (m, 1H), 2,27 – 1,91 (m, 3H), 1,51 (s, 6H), 1,10 – 0,89 (m, 5H), 0,74 – 0,59 (m, 2H).

Etapa 4: Una solución de (4S)-4-metilpirrolidin-2-ona (500 mg, 5,04 mmol, 1 eq.) y HCl 4 M (10 ml) en EtOH (10 ml) se agitó durante toda la noche a 100 °C. La reacción se monitoreó mediante LCMS. La mezcla resultante se concentró bajo presión reducida para proporcionar (3S)-4-amino-3-metilbutanoato de etilo (300 mg, 41 % de rendimiento) como un aceite amarillo. LCMS: (ES, m/z): RT=0,24 min, m/z=146,0[M+H]⁺.

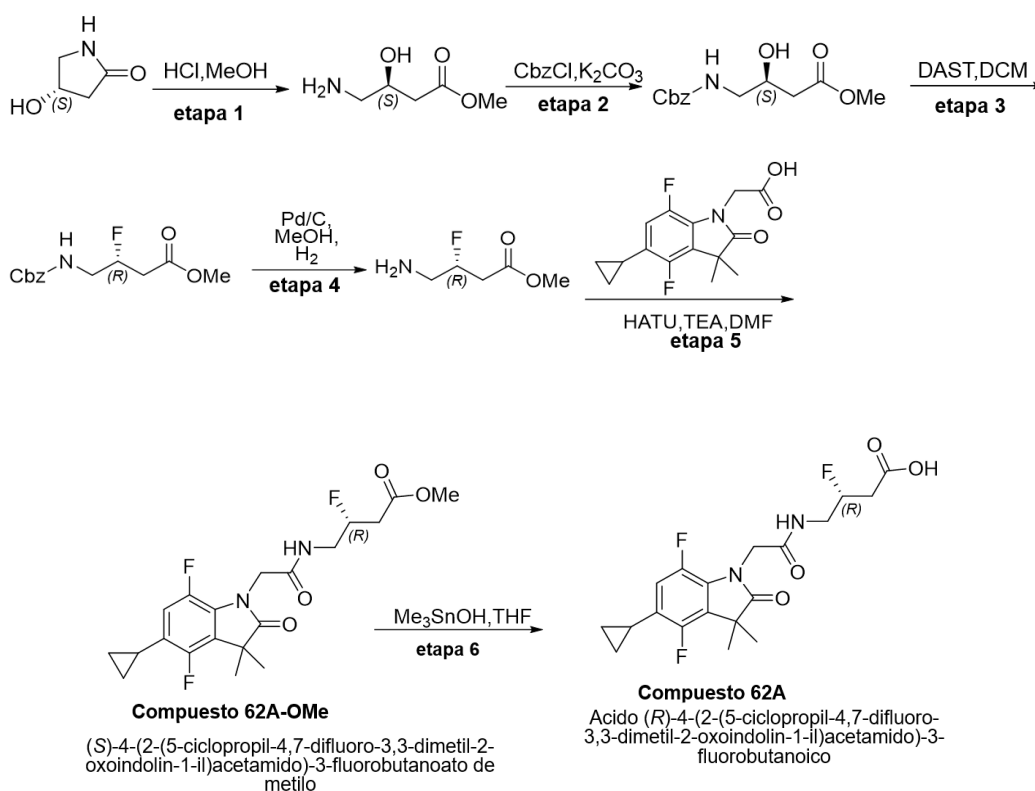
Etapa 5: Una solución de ácido 2-(5-ciclopropil-4,7-difluoro-3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)acético (producto de la Etapa 6, Ejemplo 14) (300 mg, 1,01 mmol, 1 eq.), (3S)-4-amino-3-metilbutanoato de etilo (177 mg, 1,21 mmol, 1,2 eq.), hexafluorofosfato de [bis(dimetilamino)metileno]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio 3-óxido (HATU) (502 mg, 1,32 mmol, 1,3 eq.) y trietilamina (308 mg, 3,04 mmol, 3 eq.) en N,N-dimetilformamida (DMF) (6 ml) se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La reacción se monitoreó mediante LCMS. La reacción se inactivó con agua (50 ml) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (EtOAc) (3x50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2x50 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, y después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida para proporcionar un residuo, que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida de fase inversa (gel de sílice C18; fase móvil, acetonitrilo (MeCN) en agua, gradiente del 55 % al 65 % en 10 min; detector, UV 254/220 nm) para proporcionar (S)-4-(2-(5-ciclopropil-4,7-difluoro-3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)acetamido)-3-metilbutanoato de etilo (Compuesto 61B-OEt) (160 mg, 39 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS: (ES, m/z): RT=0,86 min, m/z=409,3[M+H]⁺.

Etapa 6: Una solución del Compuesto 61B-OEt (160 mg, 0,39 mmol, 1 eq.), LiOH (28,2 mg, 1,17 mmol, 3 eq.), H₂O (0,5 ml) y tetrahidrofurano (THF) (4 ml) se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La reacción se monitoreó mediante LCMS. La mezcla se ajustó a pH=3 con HCl (ac. 4 M). La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (EtOAc) (3x30 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2x10 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida de fase inversa (gel de sílice C18; fase móvil, acetonitrilo (MeCN) en agua, gradiente del 40 % al 50 % en 10 min; detector, UV 254/220 nm) para proporcionar un producto crudo (130 mg, 80 % de pureza), que se purificó adicionalmente por HPLC preparativa (Columna Xselect CSH OBD 30*150 mm, 5 µm; fase móvil A: agua (FA al 0,1 %), fase móvil B: acetonitrilo (MeCN); régimen de flujo: 60 ml/min; gradiente: 37 % B a 47 % B en 10 min; longitud de onda: 254 nm/220 nm; HPLC RT(min): 7,02) para proporcionar ácido (S)-4-(2-(5-ciclopropil-4,7-difluoro-3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)acetamido)-3-metilbutanoico (Compuesto 61B) (118 mg, 76 % de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS: (ES, m/z): RT=1,64 min, m/z=395,2[M+H]⁺; ¹H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ 6,69 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 4,52 (d, J = 1,7 Hz, 2H), 3,17

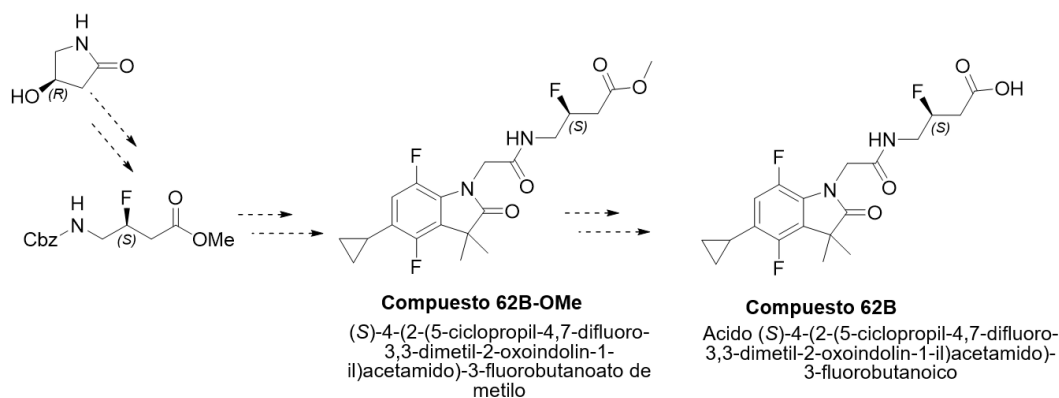
(d, J = 6,4 Hz, 2H), 2,44 – 2,35 (m, 1H), 2,22 – 1,98 (m, 3H), 1,51 (s, 6H), 1,04 – 0,95 (m, 5H), 0,68 (d, J = 6,5 Hz, 2H).

Ejemplo 19: Ácido (R)-4-(2-(5-ciclopropil-4,7-difluoro-3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)acetamido)-3-fluorobutanoico (Compuesto 62A) y ácido (S)-4-(2-(5-ciclopropil-4,7-difluoro-3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)acetamido)-3-fluorobutanoico (Compuesto 62B), (R)-4-(2-(5-ciclopropil-4,7-difluoro-3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)acetamido)-3-fluorobutanoato de metilo (Compuesto 62A-OMe) y (S)-4-(2-(5-ciclopropil-4,7-difluoro-3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)acetamido)-3-fluorobutanoato de metilo (Compuesto 62B-OMe)

Esquema 19A.



Esquema 19B.



Etapa 1: En un vial de 20 ml se añadió (4S)-4-hidroxipirrolidin-2-ona (500 mg, 4,95 mmol, 1 eq.) y metanol (MeOH) (5 ml), y HCl (6 M, 5 ml). La mezcla resultante se agitó durante 12 h a 80 °C. La reacción se monitoreó mediante LCMS. La mezcla resultante se concentró bajo presión reducida para proporcionar clorhidrato de (S)-4-amino-3-hidroxi-butanoato de metilo (800 mg, 99 % de rendimiento) como aceite incoloro. LCMS: (ES, m/z): RT=0,10 min, m/z = 134,0[M+H]⁺.

Etapa 2: En un vial de 20 ml se añadió (3S)-4-amino-3-hidroxibutanoato de metilo (500 mg, 3,76 mmol, 1 eq.), acetonitrilo (MeCN) (8 ml), K₂CO₃ (1,04 g, 7,51 mmol, 2 eq.), y cloroformiato de bencilo (832 mg, 4,88 mmol, 1,3 eq.). La mezcla resultante se agitó durante 2 h a 80 °C. La reacción se monitoreó mediante LCMS. La reacción se inactivó mediante la adición de agua (10 ml) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (EtOAc) (3x20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml) y se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida para proporcionar un residuo, que se purificó por cromatografía ultrarrápida de fase inversa (gel de sílice C18; fase móvil, acetonitrilo (MeCN) en agua, gradiente de 40 % a 60 % en 10 min; detector, UV 220/254 nm) para proporcionar (3S)-4-[[benciloxi]carbonil]amino}-3-hidroxibutanoato de metilo (200 mg, 20 % de rendimiento) como un aceite amarillo. LCMS: (ES, m/z): RT=0,53 min, m/z = 268,0[M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,36–7,27 (m, 5H), 7,23 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 5,01 (s, 1H), 4,98 (d, J = 14,1 Hz, 2H), 3,96–3,87 (m, 1H), 3,59 (s, 3H), 3,11–3,01 (m, 1H), 3,04–2,94 (m, 1H), 2,51–2,43 (m, 1H), 2,30–2,19 (m, 1H).

Etapa 3: En un vial de 20 ml se añadió (3S)-4-[[benciloxi]carbonil]amino}-3-hidroxibutanoato de metilo (270 mg, 1,01 mmol, 1 eq.) y diclorometano (DCM) (3 ml). A la mezcla anterior se añadió trifluoruro de dietilaminosulfuro (DAST) (977 mg, 6,06 mmol, 6 eq.) gota a gota a 0 °C. La mezcla resultante se agitó durante 1 h adicional a temperatura ambiente. La reacción se monitoreó mediante LCMS. La reacción se inactivó mediante la adición de sat. NaHCO₃ (ac.) (10 ml) a 0 °C. La mezcla resultante se extrajo con DCM (30 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (15 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida para proporcionar un residuo, que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida de fase inversa (gel de sílice C18; fase móvil, acetonitrilo (MeCN) en agua, gradiente de 0 % a 30 % en 10 min; detector, UV 220/254 nm) para proporcionar (3R)-4-[[benciloxi]carbonil]amino}-3-fluorobutanoato de metilo (130 mg, 48 % de rendimiento) como un aceite amarillo. LCMS: (ES, m/z): RT=0,61 min, m/z = 270,0[M+H]⁺.

Etapa 4: En un matraz de fondo redondo de 50 ml se añadió (3R)-4-[[benciloxi]carbonil]amino}-3-fluorobutanoato de metilo (110 mg, 0,41 mmol, 1 eq.), metanol (MeOH) (5 ml), Pd/C (435 mg, 4,09 mmol, 10 eq.) y HCl (12 M, 0,1 ml). La mezcla resultante se agitó durante 12 h a 50 °C bajo atmósfera de hidrógeno (H₂). La reacción se monitoreó mediante LCMS. La mezcla resultante se filtró, la torta filtrada se lavó con MeOH (30 ml). El filtrado se concentró bajo presión reducida para proporcionar clorhidrato de (R)-4-amino-3-fluorobutanoato de metilo (70 mg, 80 % de pureza) como un sólido blanco. LCMS: (ES, m/z): RT=0,10 min, m/z = 136,0[M+H]⁺.

Etapa 5: En un vial de 8 ml estaba ácido 2-(5-ciclopropil-4,7-difluoro-3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)acético (producto de la Etapa 6, Ejemplo 14) (50 mg, 0,17 mmol, 1 eq.), N,N-dimetilformamida (DMF) (2 ml), clorhidrato de (R)-4-amino-3-fluorobutanoato de metilo (91,5 mg, 0,68 mmol, 4 eq.), hexafluorofosfato de [bis(dimetilamino)metileno]-1H-

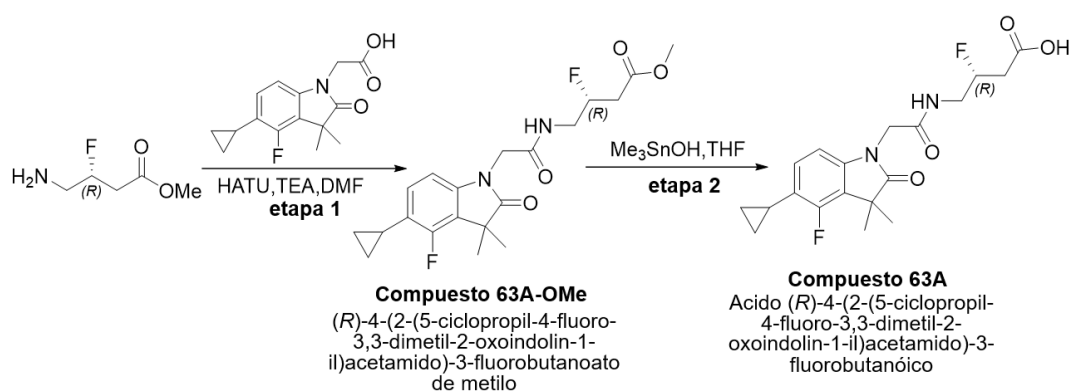
1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio 3-óxido (HATU) (77,3 mg, 0,20 mmol, 1,2 eq.), y trietilamina (TEA) (51,4 mg, 0,51 mmol, 3 eq.). La mezcla resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La reacción se monitoreó mediante LCMS. La reacción se inactivó mediante la adición de agua (5 ml) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (EtOAc) (3x15 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 ml) y se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida para proporcionar un residuo, que se purificó por cromatografía ultrarrápida de fase inversa (gel de sílice C18; fase móvil, acetonitrilo (MeCN) en agua, gradiente de 25 % a 40 % en 10 min; detector, UV 220/254 nm) para proporcionar (R)-4-(2-(5-ciclopropil-4,7-difluoro-3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)acetamido)-3-fluorobutanoato de metilo (Compuesto 62A-OMe) (30 mg, 43 % de rendimiento) como un aceite amarillo. LCMS: (ES, m/z): RT=0,82 min, m/z = 413,0[M+H]⁺.

Etapas 6: En un vial de 8 ml se añadió el Compuesto 62A-OMe (20 mg, 0,05 mmol, 1 eq.), tetrahidrofurano (THF) (1 ml) e hidróxido de trimetilestano (35,1 mg, 0,19 mmol, 4 eq.). La mezcla resultante se agitó durante 12 h a 60 °C. La reacción se monitoreó mediante LCMS. La reacción se inactivó con agua (10 ml) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (EtOAc) (30 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (5 ml) y se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida para proporcionar un producto crudo (20 mg, pureza del 90 %), que se purificó por HPLC preparativa (Columna XBridge Prep Phenyl, 19*250 mm, 5 µm; fase móvil A: agua (TFA al 0,1 %), fase móvil B: acetonitrilo (MeCN); régimen de flujo: 25 ml/min; gradiente: 43 % B a 53 % B en 9 min; longitud de onda: 254 nm/220 nm; HPLC RT(min): 9,0) para proporcionar ácido (R)-4-(2-(5-ciclopropil-4,7-difluoro-3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)acetamido)-3-fluorobutanoico (Compuesto 62A) (3,6 mg, 19 % de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS: (ES, m/z): RT=1,40 min, m/z = 399,0[M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ 6,74 – 6,65 (m, 1H), 5,08 – 4,89 (m, 1H), 4,55 (d, J = 1,7 Hz, 2H), 3,63 – 3,53 (m, 1H), 3,53 – 3,43 (m, 1H), 2,75 – 2,64 (m, 1H), 2,66 – 2,59 (m, 1H), 2,10 – 1,98 (m, 1H), 1,51 (s, 6H), 1,04 – 0,93 (m, 2H), 0,73 – 0,64 (m, 2H).

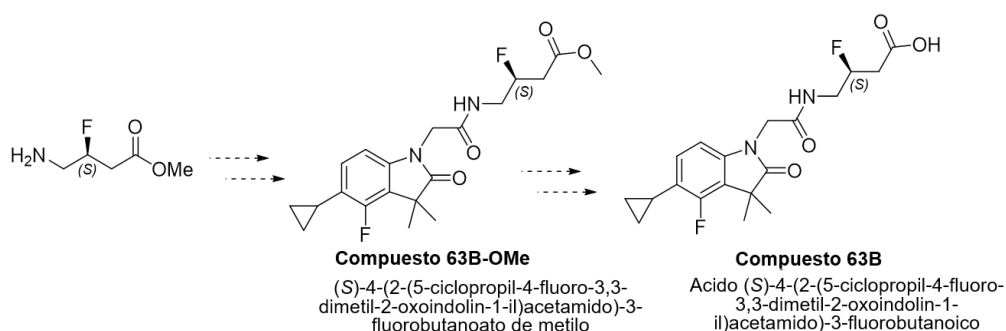
El ácido (S)-4-(2-(5-ciclopropil-4,7-difluoro-3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)acetamido)-3-fluorobutanoico (Compuesto 62B) y (S)-4-(2-(5-ciclopropil-4,7-difluoro-3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)acetamido)-3-fluorobutanoato de metilo (Compuesto 62B-OMe) se sintetizaron siguiendo las etapas 1–6 del Ejemplo 19 mediante el uso de (4R)-4-hidroxipirrolidin-2-ona el lugar de (4S)-4-hidroxipirrolidin-2-ona como material de partida.

Ejemplo 20: Ácido (R)-4-(2-(5-ciclopropil-4-fluoro-3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)acetamido)-3-fluorobutanóico (Compuesto 63A), ácido (S)-4-(2-(5-ciclopropil-4-fluoro-3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)acetamido)-3-fluorobutanóico (Compuesto 63B), (R)-4-(2-(5-ciclopropil-4-fluoro-3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)acetamido)-3-fluorobutanoato de metilo (Compuesto 63A-OMe) y (S)-4-(2-(5-ciclopropil-4-fluoro-3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)acetamido)-3-fluorobutanoato de metilo (Compuesto 63B-OMe)

Esquema 20A.



Esquema 20B.



Etapa 1: En un vial de 8 ml se añadió ácido (5-ciclopropil-4-fluoro-3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)acético (producto de la Etapa 3, Ejemplo 13) (40 mg, 0,15 mmol, 1 eq.), N,N-dimetilformamida (DMF) (1 ml), sal de (R)-4-amino-3-fluorobutanoato de metilo (producto de la Etapa 4, Ejemplo 19) (99,0 mg, 0,58 mmol, 4 eq.), hexafluorofosfato de [bis(dimetilamino)metileno]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio 3-óxido (HATU) (41,7 mg, 0,17 mmol, 1,20 eq.), y trietilamina (TEA) (43,8 mg, 0,43 mmol, 3 eq.). La mezcla resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La reacción se monitoreó mediante LCMS. La reacción se inactivó con agua (5 ml) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (EtOAc) (3x15 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2x5 ml) y se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida para proporcionar un residuo, que se purificó por cromatografía ultrarrápida de fase inversa (gel de sílice C18; fase móvil, acetonitrilo (MeCN) en agua, gradiente de 40 % a 50 % en 10 min; detector, UV 220/254 nm) para proporcionar (R)-4-(2-(5-ciclopropil-4-fluoro-3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)acetamido)-3-fluorobutanoato de metilo (Compuesto 63A-OMe) (50 mg, 88 % de rendimiento) como un aceite amarillo. LCMS: (ES, m/z): RT=1,04 min, m/z = 395,0[M+H]⁺.

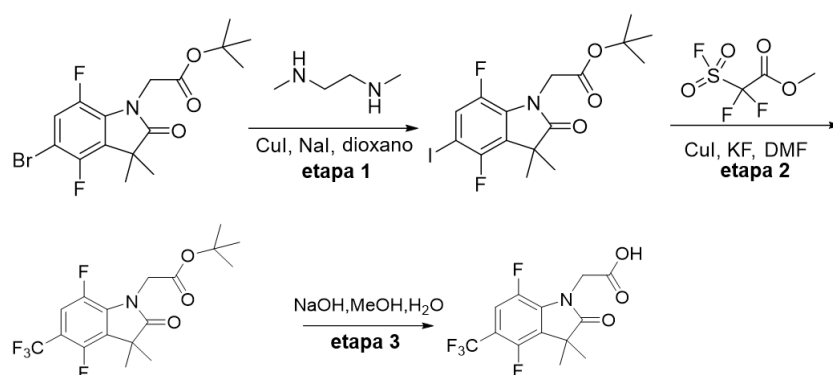
Etapa 2: En un vial de 8 ml se añadió el Compuesto 63A-OMe (40 mg, 0,10 mmol, 1 eq.), tetrahidrofurano (THF) (1 ml) e hidróxido de trimetilestano (55,0 mg, 0,30 mmol, 3 eq.), y la mezcla resultante se agitó durante 12 h a 60 °C. La reacción se monitoreó mediante LCMS. La reacción se inactivó mediante la adición de agua (5 ml) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (EtOAc) (3x10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2x5 ml) y se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida para proporcionar un producto crudo (40 mg, 80 % de rendimiento), que se purificó por HPLC preparativa (Columna Xselect CSH

OBD 30*150 mm, 5 µm; fase móvil A: agua (TFA al 0,05 %), fase móvil B: acetonitrilo (MeCN); régimen de flujo: 60 ml/min; gradiente: 35 % B a 45 % B en 10 min; longitud de onda: 254 nm/220 nm; HPLC RT(min): 9,4) para proporcionar ácido (R)-4-(2-(5-ciclopropil-4-fluoro-3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)acetamido)-3-fluorobutanoico (Compuesto 63A) (13,1 mg, 34 % de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS: (ES, m/z): RT=1,52 min, m/z = 381,0[M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,46 – 12,42 (m, 1H), 8,45 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 6,89 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 6,65 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 5,00 – 4,78 (m, 1H), 4,33 (s, 2H), 3,48 – 3,32 (m, 2H), 2,74 – 2,62 (m, 1H), 2,60 – 2,51 (m, 1H), 2,03 – 1,92 (m, 1H), 1,38 (s, 6H), 0,96 – 0,87 (m, 2H), 0,69 – 0,61 (m, 2H).

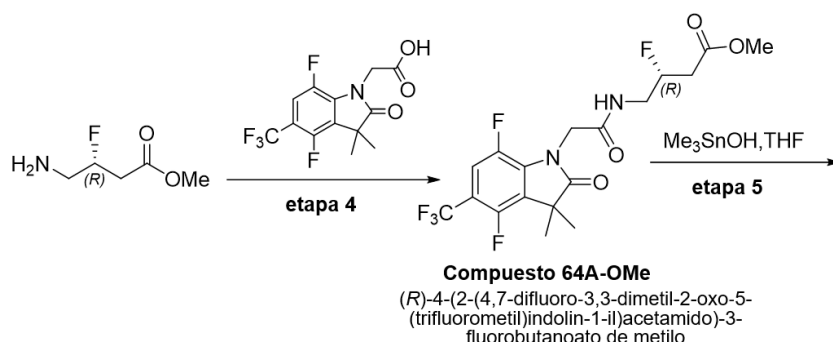
El ácido (S)-4-(2-(5-ciclopropil-4-fluoro-3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)acetamido)-3-fluorobutanoico (Compuesto 63B) y el (S)-4-(2-(5-ciclopropil-4-fluoro-3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)acetamido)-3-fluorobutanoato de metilo (Compuesto 63B-OMe) pueden sintetizarse siguiendo las etapas 1–4 del Ejemplo 19 mediante el uso de (4R)-4-hidroxipirrolidin-2-ona en lugar de (4S)-4-hidroxipirrolidin-2-ona como material de partida para proporcionar la sal HCl de (S)-4-amino-3-fluorobutanoato de metilo, y las etapas 1–2 del Ejemplo 20,

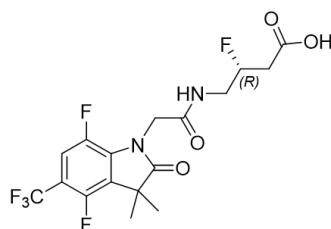
Ejemplo 21: Ácido (R)-4-(2-(4,7-difluoro-3,3-dimetil-2-oxo-5-(trifluorometil)indolin-1-il)acetamido)-3-fluorobutanoico (Compuesto 64A), ácido (S)-4-(2-(4,7-difluoro-3,3-dimetil-2-oxo-5-(trifluorometil)indolin-1-il)acetamido)-3-fluorobutanoico (Compuesto 64B), (R)-4-(2-(4,7-difluoro-3,3-dimetil-2-oxo-5-(trifluorometil)indolin-1-il)acetamido)-3-fluorobutanoato de metilo (Compuesto 64A-OMe), y (S)-4-(2-(4,7-difluoro-3,3-dimetil-2-oxo-5-(trifluorometil)indolin-1-il)acetamido)-3-fluorobutanoato de metilo (Compuesto 64B-OMe)

Esquema 21A.



Esquema 21B.

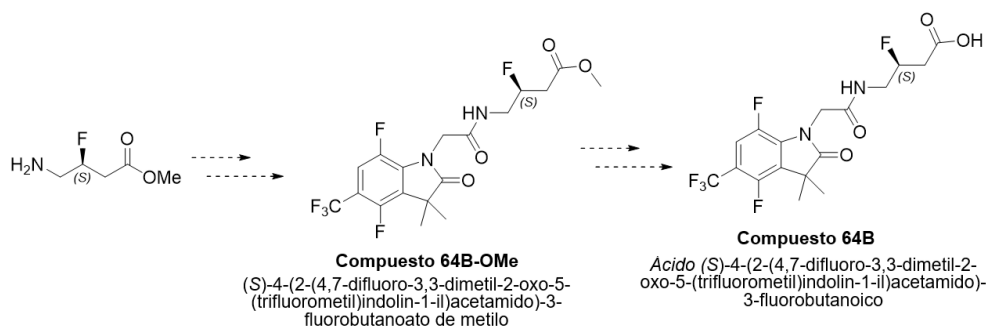




Compuesto 64A

Acido (R)-4-(2-(4,7-difluoro-3,3-dimetil-2-oxo-5-(trifluorometil)indolin-1-il)acetamido)-3-fluorobutanoico

Esquema 21C.



Etapa 1: En un tubo sellado de 30 ml se añadió 2-(5-bromo-4,7-difluoro-3,3-dimetil-2-oxoindol-1-il)acetato de terc-butilo (500 mg, 1,28 mmol, 1 eq.) (producto de la Etapa 4, Ejemplo 14), CuI (488 mg, 2,56 mmol, 2 eq.), NaI (1540 mg, 10,24 mmol, 8 eq.), 1,4-dioxano (7,5 ml) y metil[2-(metilamino)etil]amina (226 mg, 2,56 mmol, 2 eq.) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 2 h a 120 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La reacción se monitoreó mediante LCMS. La mezcla resultante se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida de fase inversa (gel de sílice C18; fase móvil, MeCN en agua, gradiente de 0 % a 100 % en 30 min; detector, UV 254 nm) para proporcionar 2-(4,7-difluoro-5-yodo-3,3-dimetil-2-oxoindol-1-il)acetato de terc-butilo (190 mg, 34 % de rendimiento) como un sólido marrón. LCMS: (ES, m/z): RT=1,027 min, m/z=438 [M+1]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,79–7,71 (m, 1H), 4,51–4,44 (m, 2H), 1,45 (s, 6H), 1,40 (d, J = 1,4 Hz, 9H).

Etapa 2: En un tubo sellado de 8 ml se añadió 2-(4,7-difluoro-5-yodo-3,3-dimetil-2-oxoindol-1-il)acetato de terc-butilo (180 mg, 0,39 mmol, 1 eq.), CuI (157 mg, 0,81 mmol, 2 eq.), KF (71,8 mg, 1,23 mmol, 3 eq.), N,N-dimetilformamida (DMF) (2 ml) y 2,2-difluoro-2-sulfoacetato de metilo (158 mg, 0,81 mmol, 2 eq.) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 2 h a 100 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La reacción se monitoreó mediante LCMS. La reacción se inactivó con agua (2 ml) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se extrajo con diclorometano (DCM) (3x8 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (3x5 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida de fase inversa (gel de sílice C18; fase móvil, MeCN en agua, gradiente de 0 % a 100 % en 30 min; detector, UV 254 nm) para proporcionar 2-[4,7-difluoro-3,3-dimetil-2-oxo-5-(trifluorometil)indol-1-il]acetato de terc-butilo (100 mg, 64 % de rendimiento) como un aceite marrón. LCMS: (ES, m/z): RT=1,011 min, m/z=380 [M+1]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,83–7,77 (m, 1H), 4,54 (d, J = 2,3 Hz, 2H), 1,45 (s, 6H), 1,41 (s, 9H).

Etapa 3: En un vial de 8 ml se añadió 2-[4,7-difluoro-3,3-dimetil-2-oxo-5-(trifluorometil)indol-1-il]acetato de isopropilo (100 mg, 0,06 mmol, 1 eq.), metanol (MeOH) (1 ml), H₂O (0,5 ml) y NaOH (219 mg, 1,08 mmol, 20 eq.) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La reacción se monitoreó mediante LCMS. La mezcla se acidificó a pH 5 con HCl (1 M, 2 ml). La mezcla resultante se extrajo con diclorometano (DCM) (3x5 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (3x5 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. Esto dio como resultado ácido [4,7-difluoro-3,3-dimetil-2-oxo-5-(trifluorometil)indol-1-il]acético (60 mg, 70 % de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS: (ES, m/z): RT=0,752 min, m/z=322 [M-1]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,82-7,74 (m, 1H), 4,54 (d, J = 2,3 Hz, 2H), 1,45 (s, 6H).

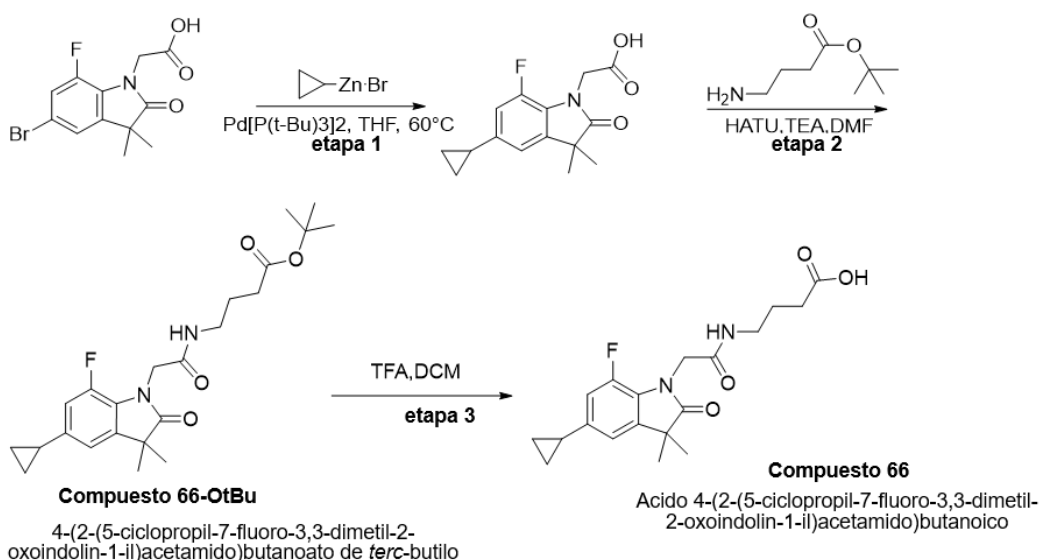
Etapa 4: En un matraz de fondo redondo de 25 ml se añadió ácido [4,7-difluoro-3,3-dimetil-2-oxo-5-(trifluorometil)indol-1-il]acético (50 mg, 0,15 mmol, 1 eq.), sal de HCl de (R)-4-amino-3-fluorobutanoato de metilo (producto de la Etapa 4, Ejemplo 19) (31,4 mg, 0,23 mmol, 1,5 eq.), hexafluorofosfato de [bis(dimetilamino)metileno]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio 3-óxido (HATU) (88 mg, 0,23 mmol, 1,5 eq.), N,N-diisopropiletilamina (DIPEA) (60,0 mg, 0,46 mmol, 3 eq.) y N,N-dimetilformamida (DMF) (3 ml). La solución se agitó durante 1 h a 60 °C. El progreso de la reacción se monitoreó mediante LCMS. La reacción se inactivó mediante la adición de agua (5 ml) a temperatura ambiente. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (EtOAc) (3x10 ml). La fase orgánica se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida de fase inversa (gel de sílice C18; fase móvil, acetonitrilo (MeCN) en agua, gradiente de 10 % a 50 % en 10 min; detector, UV 254/220 nm) para proporcionar (R)-4-(2-(4,7-difluoro-3,3-dimetil-2-oxo-5-(trifluorometil)indolin-1-il)acetamido)-3-fluorobutanoato de metilo (Compuesto 64A-OMe) (40 mg, 59 % de rendimiento) como un aceite amarillo. LCMS:(ES, m/z): RT=0,74 min, m/z=441,0[M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ 7,49 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 4,58(d, J = 1,9 Hz, 1H),4,27(d, J = 4,9 Hz, 2H),3,55 – 3,43 (m, 2H),3,42 (s, 3H),2,35 – 2,13 (m, 2H), 1,35 (s, 6H).

Etapa 5: En un matraz de fondo redondo de 25 ml se añadió el Compuesto 64A-OMe (30 mg, 0,06 mmol, 1 eq.), hidróxido de trimetilestano (36,96 mg, 0,20 mmol, 3 eq.). 1 eq.) y tetrahidrofurano (THF) (2 ml). La solución se agitó durante 1 h a 60 °C. El progreso de la reacción se monitoreó mediante LCMS. La mezcla resultante se filtró y la torta filtrada se lavó con acetonitrilo (2x10 ml). El filtrado se concentró bajo presión reducida para proporcionar un producto crudo (25 mg, 85 % de rendimiento), que se purificó por HPLC preparativa (Columna Xselect CSH OBD 30*150 mm, 5 µm; fase móvil A: agua (FA al 0,1 %), fase móvil B: acetonitrilo (MeCN); régimen de flujo: 60 ml/min; gradiente: 36 % B a 46 % B en 10 min; longitud de onda: 254 nm/220 nm; HPLC RT(min): 8,15) para proporcionar ácido (R)-4-(2-(4,7-difluoro-3,3-dimetil-2-oxo-5-(trifluorometil)indolin-1-il)acetamido)-3-fluorobutanoico (Compuesto 64A) (13,6 mg, 27 % de rendimiento) como un sólido blanquecino. LCMS: (ES, m/z): RT=1,33 min, m/z=427,2 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz,

Metanol-d₄) δ 7,49 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 5,06 (q, J = 5,7 Hz, 1H), 4,63 (d, J = 1,9 Hz, 2H), 3,65 – 3,54 (m, 1H), 3,54 – 3,44 (m, 1H), 2,74 – 2,65 (m, 1H), 2,67 – 2,59 (m, 1H), 1,55 (s, 6H).

El ácido (S)-4-(2-(4,7-difluoro-3,3-dimetil-2-oxo-5-(trifluorometil)indolin-1-il)acetamido)-3-fluorobutanoico (Compuesto 64B) y el (S)-4-(2-(4,7-difluoro-3,3-dimetil-2-oxo-5-(trifluorometil)indolin-1-il)acetamido)-3-fluorobutanoato de metilo (Compuesto 64B-OMe) pueden sintetizarse siguiendo las etapas 1–4 del Ejemplo 19 mediante el uso de (4R)-4-hidroxipirrolidin-2-ona en lugar de (4S)-4-hidroxipirrolidin-2-ona como material de partida para proporcionar la sal HCl de (S)-4-amino-3-fluorobutanoato de metilo, y las etapas 1–2 del Ejemplo 21,

Ejemplo 22: ácido 4-(2-(5-ciclopropil-7-fluoro-3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)acetamido)butanoico (Compuesto 66) y 4-(2-(5-ciclopropil-7-fluoro-3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)acetamido)butanoato de terc-butilo (Compuesto 66-OtBu)



Etapla 1: En un tubo sellado de 40 ml se añadió ácido (5-bromo-7-fluoro-3,3-dimetil-2-oxoindol-1-il)acético (200 mg, 0,633 mmol, 1 eq.) (producto de la Etapa 4, Ejemplo 8), bis(tri-*terc*-butilfosfina)paladio(0) ($\text{Pd}[\text{P}(\text{t-Bu})_3]_2$) (97 mg, 0,19 mmol, 0,30 eq.), bromo(ciclopropil)zinc (354 mg, 1,90 mmol, 3 eq.) y tetrahidrofurano (THF) (5 ml) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 2 h a 60 °C bajo atmósfera de nitrógeno. El producto deseado pudo detectarse mediante LCMS. El producto crudo se purificó directamente por cromatografía ultrarrápida de fase inversa C18 (agua:acetonitrilo=8:2) para proporcionar ácido (5-ciclopropil-7-fluoro-3,3-dimetil-2-oxoindol-1-il)acético (180 mg, 92 % de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS (LCMS, ESI): RT= 0,84 min, m/z = 277 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

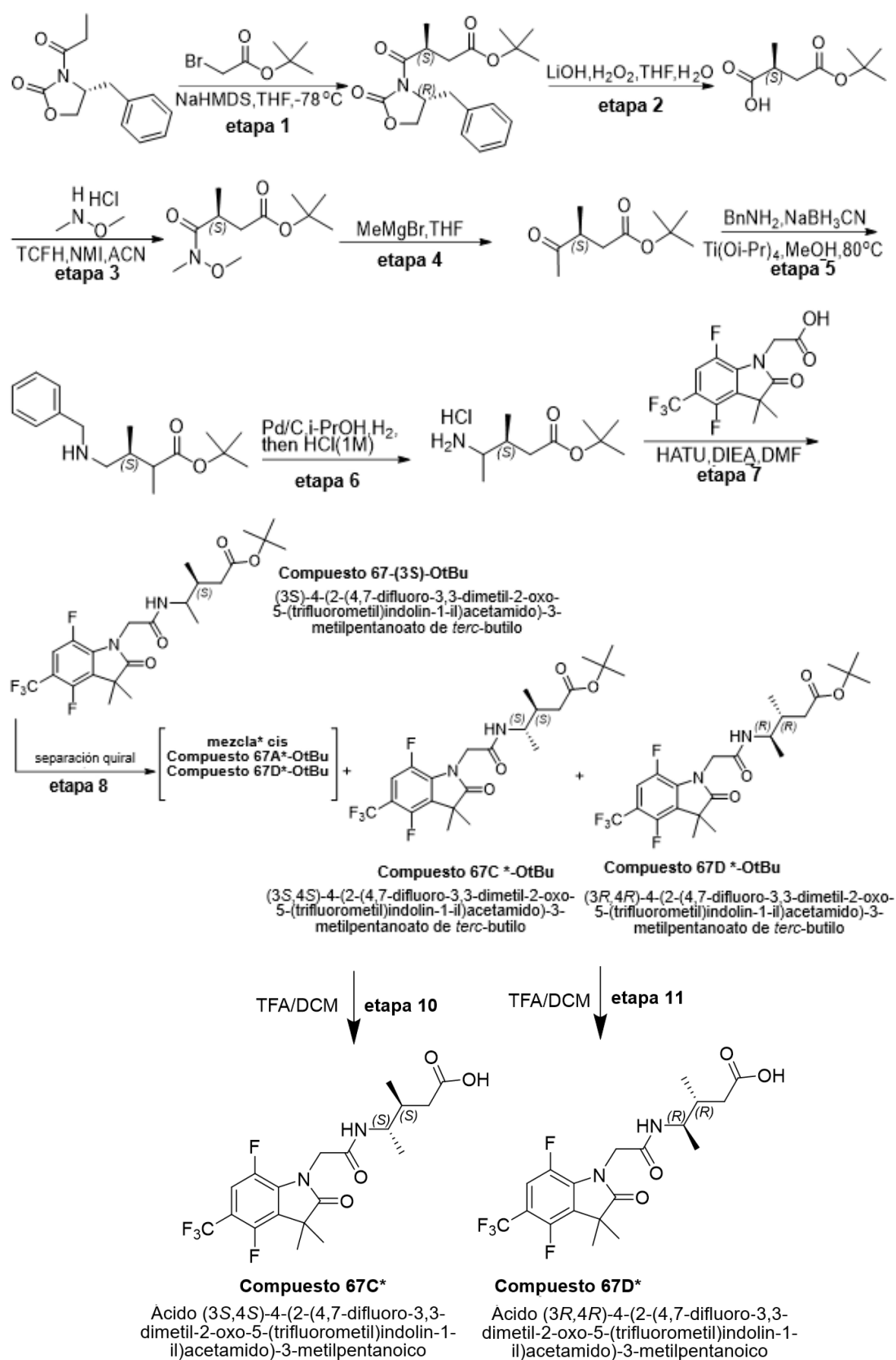
Etapla 2: En un tubo sellado de 20 ml se añadió ácido (5-ciclopropil-7-fluoro-3,3-dimetil-2-oxoindol-1-il)acético (170 mg, 0,613 mmol, 1 eq.), 4-aminobutanoato de terc-butilo (147 mg, 0,919 mmol, 1,5 eq.), hexafluorofosfato de [bis(dimetilamino)metileno]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio 3-óxido (HATU) (280 mg, 0,736 mmol, 1,2 eq.), trietilamina (TEA) (310 mg, 3,07 mmol, 5 eq.) y N,N-dimetilformamida (DMF) (3 ml) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente bajo atmósfera de aire. El

residuo se purificó directamente mediante cromatografía ultrarrápida de fase inversa (gel de sílice C18; fase móvil, MeCN en agua, gradiente de 40 % a 50 % en 15 min; detector, UV 254 nm y 220 nm) para proporcionar 4-[2-(5-ciclopropil-7-fluoro-3,3-dimetil-2-oxoindol-1-il)acetamido]butanoato de terc-butilo (también denominado en la presente descripción 4-(2-(5-ciclopropil-7-fluoro-3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)acetamido)butanoato de terc-butilo; Compuesto 66-OtBu) (200 mg, 78 % de rendimiento) como un sólido blanquecino. LCMS (LCMS, ESI): RT= 1,01 min, m/z = 418 [M+H]⁺.

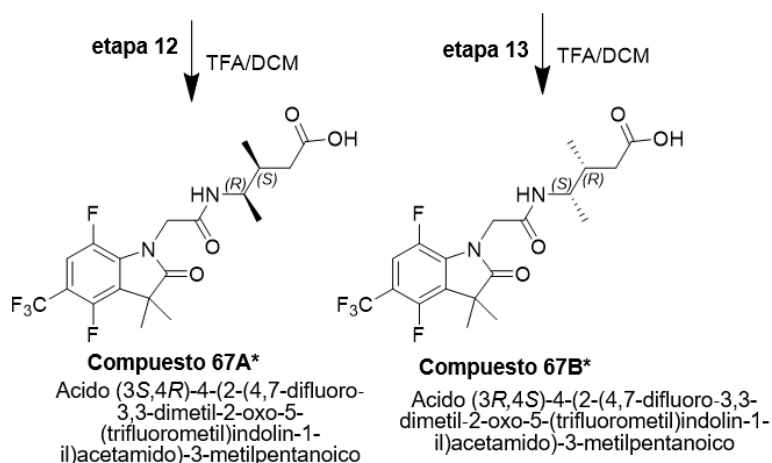
Etapas 3: En un tubo sellado de 8 ml se añadió 4-[2-(5-ciclopropil-7-fluoro-3,3-dimetil-2-oxoindol-1-il)acetamido]butanoato de terc-butilo (100 mg, 0,239 mmol, 1 eq.), ácido trifluoroacético (TFA) (2 ml, 26,9 mmol, 113 eq.) y diclorometano (DCM) (4 ml) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente bajo atmósfera de aire. La mezcla resultante se concentró a presión reducida. El producto crudo se purificó por cromatografía ultrarrápida de fase inversa C18 (agua:acetonitrilo=6:4) para proporcionar ácido 4-(2-(5-ciclopropil-7-fluoro-3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)acetamido)butanoico (Compuesto 66) (76,1 mg, 88 % de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS (LCMS, ESI): RT= 1,01 min, m/z = 418 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,00 (s, 1H), 8,12 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 6,99 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 6,78 (dd, J = 13,0, 1,6 Hz, 1H), 4,33 (d, J = 1,7 Hz, 2H), 3,08 (q, J = 6,6 Hz, 2H), 2,22 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 1,91 (tt, J = 8,5, 5,1 Hz, 1H), 1,63 (p, J = 7,2 Hz, 2H), 1,29 (s, 6H), 0,97 – 0,86 (m, 2H), 0,71 – 0,62 (m, 2H).

Ejemplo 23: ácido 4-(2-(4,7-difluoro-3,3-dimetil-2-oxo-5-(trifluorometil)indolin-1-il)acetamido)-3-metilpentanoico (Compuesto 67, rac-67), ácido (3S,4R)-4-(2-(4,7-difluoro-3,3-dimetil-2-oxo-5-(trifluorometil)indolin-1-il)acetamido)-3-metilpentanoico (Compuesto 67A*), ácido (3R,4S)-4-(2-(4,7-difluoro-3,3-dimetil-2-oxo-5-(trifluorometil)indolin-1-il)acetamido)-3-metilpentanoico (Compuesto 67B*), ácido (3S,4S)-4-(2-(4,7-difluoro-3,3-dimetil-2-oxo-5-(trifluorometil)indolin-1-il)acetamido)-3-metilpentanoico (Compuesto 67C*), ácido (3R,4R)-4-(2-(4,7-difluoro-3,3-dimetil-2-oxo-5-(trifluorometil)indolin-1-il)acetamido)-3-metilpentanoico (Compuesto 67D*), (3S,4R)-4-(2-(4,7-difluoro-3,3-dimetil-2-oxo-5-(trifluorometil)indolin-1-il)acetamido)-3-metilpentanoato de terc-butilo (Compuesto 67A*-OtBu), (3R,4S)-4-(2-(4,7-difluoro-3,3-dimetil-2-oxo-5-(trifluorometil)indolin-1-il)acetamido)-3-metilpentanoato de terc-butilo (Compuesto 67B*-OtBu), (3S,4S)-4-(2-(4,7-difluoro-3,3-dimetil-2-oxo-5-(trifluorometil)indolin-1-il)acetamido)-3-metilpentanoato de terc-butilo (Compuesto 67C*-OtBu), y (3R,4R)-4-(2-(4,7-difluoro-3,3-dimetil-2-oxo-5-(trifluorometil)indolin-1-il)acetamido)-3-metilpentanoato de terc-butilo (Compuesto 67D*-OtBu)

Esquema 23A.



Esquema 23B.



Etapa 1: A una solución de (4*R*)-4-bencil-3-propanoil-1,3-oxazolidin-2-ona (13,6 g, 58,3 mmol, 1 eq.) en tetrahidrofurano (THF) (10 ml) se añadió gota a gota hexametildisilazida de sodio (NaHMDS) (70 ml, 70 mmol, 1,2 eq., 1 M en THF) a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 30 min. Luego a la mezcla se añadió 2-bromoacetato de terc-butilo (17,1 g, 87,5 mmol, 1,5 eq.). La mezcla resultante se agitó durante 2 h adicionales a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, luego se calentó lentamente a temperatura ambiente. La reacción se monitoreó mediante LCMS. La reacción se inactivó con sat. NH_4Cl (100 ml), y luego la mezcla se extrajo con acetato de etilo (EtOAc) (3x40 ml), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, la mezcla resultante se concentró bajo presión reducida para proporcionar un residuo, que se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con éter de petróleo / acetato de etilo (4:1) para proporcionar (3*S*)-4-[(4*R*)-4-bencil-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]-3-metil-4-oxobutanoato de terc-butilo (19 g, 80 % de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS:(ES, m/z): RT= 1,21 min, m/z=348,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7,30 (t, J = 5,0 Hz, 5H), 4,65 (s, 1H), 4,43 – 4,28 (m, 1H), 4,17 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 3,97 (d, J = 10,1 Hz, 1H), 3,08 – 2,82 (m, 2H), 2,76 – 2,60 (m, 1H), 2,48 – 2,36 (m, 1H), 1,41 (t, J = 2,5 Hz, 9H), 1,09 (dd, J = 6,5, 3,3 Hz, 3H).

Etapa 2: A una solución de (3*S*)-4-[(4*R*)-4-bencil-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]-3-metil-4-oxobutanoato de terc-butilo (19 g, 54,7 mmol, 1 eq.) en tetrahidrofurano (THF) (100 ml) se añadió H_2O_2 (49,8 g, 1460 mmol, 26,8 eq., 30 % en agua) a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$. La solución resultante se agitó durante 5 min a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$. Luego se añadió una solución de LiOH (3,93 g, 164 mmol, 3 eq.) en H_2O (20 ml) a la solución anterior gota a gota a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$. La mezcla resultante se agitó durante 2 h adicionales a temperatura ambiente. La reacción se monitoreó mediante LCMS. La reacción se inactivó con bicarbonato de sodio saturado (100 ml) a temperatura ambiente. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (EtOAc) (3x40 ml). La fase acuosa se ajustó a pH 4 con HCl 1 M (ac.). La fase acuosa resultante se extrajo luego con EtOAc (3x40 ml), y la fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida para proporcionar ácido (2*S*)-4-(terc-butoxi)-2-metil-4-oxobutanóico (7,54 g, 73 % de rendimiento) como un aceite incoloro. LCMS (ES, m/z): RT= 0,73 min, m/z = 187,1 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

Etapa 3: A una solución de ácido (2*S*)-4-(terc-butoxi)-2-metil-4-oxobutanóico (7,5 g, 39,9 mmol, 1 eq.), clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina (2,92 g, 47,8 mmol, 1,2 eq.) en

acetonitrilo (MeCN) (40 ml) se añadió hexafluorofosfato de N,N,N',N' - tetrametilcloroformamidinio (TCFH) (13,4 g, 47,8 mmol, 1,2 eq.) y N-metilimidazol (NMI) (9,81 g, 120 mmol, 3 eq.). La mezcla resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La reacción se monitoreó mediante LCMS. La mezcla resultante se concentró bajo presión reducida. La reacción se inactivó con agua (50 ml) a temperatura ambiente. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (EtOAc) (3x30 ml). La mezcla resultante se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida de fase inversa (gel de sílice C18; fase móvil, MeCN en agua, gradiente de 45 % a 55 % en 10 min; detector, UV 254 nm) para proporcionar (3S)-3-[metoxi(metil)carbamoil]-3-metilpropanoato de terc-butilo (5,54 g, 60 % de rendimiento) como un aceite incoloro. LCMS:(ES, m/z): RT= 0,93 min, m/z = 232,1 [M+H]⁺. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 3,72 (s, 3H), 3,10 (s, 3H), 2,71 – 2,59 (m, 1H), 2,36 – 2,18 (m, 2H), 1,38 (s, 9H), 1,02 (d, J = 7,0 Hz, 3H).

Etapas 4: En un matraz de fondo redondo de 3 cuellos de 50 ml se añadió (3S)-3-[metoxi(metil)carbamoil]-3-metilpropanoato de terc-butilo (1,00 g, 4,32 mmol, 1 eq.) y tetrahidrofurano (THF) (15 ml) a -78 °C bajo atmósfera de nitrógeno. A la mezcla anterior se añadió bromuro de metilmagnesio (MeMgBr) (13 ml, 113 mmol, 26,1 eq., 1 M en THF) gota a gota a -78 °C. La mezcla resultante se agitó durante 2 h adicionales a -40 °C. La reacción se monitoreó mediante GCMS. La reacción se inactivó con sat. NH₄Cl (50 ml). La capa acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (3x20 ml). La mezcla resultante se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con CH₂Cl₂ / éter de petróleo (1:3) para proporcionar (3S)-3-metil-4-oxopentanoato de terc-butilo (790 mg, 59 % de rendimiento) como un aceite amarillo. GCMS: RT= 3,58 min, m/z = 186,1 [M].

Etapas 5: En un vial de 20 ml se añadió (3S)-3-metil-4-oxopentanoato de terc-butilo (550 mg, 1,77 mmol, 1 eq.), bencilamina (380 mg, 3,54 mmol, 2 eq.), Ti(Oi-Pr)₄ (252 mg, 0,89 mmol, 0,5 eq.) y metanol (MeOH) (5 ml). La mezcla resultante se agitó durante 1 h a 80 °C. A la mezcla anterior se añadió cianoborohidruro de sodio (NaBH₃CN) (334 mg, 5,32 mmol, 3 eq.) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó de manera adicional durante toda la noche a temperatura ambiente. La reacción se inactivó con agua (20 ml) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se filtró, la torta filtrada se lavó con MeOH (3x5 ml). La capa acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (3x20 ml). El filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida de fase inversa (gel de sílice C18; fase móvil, MeCN en agua, gradiente de 50 % a 60 % en 10 min; detector, UV 254 nm) para proporcionar (3S)-4-(bencilamino)-3-metilpentanoato de terc-butilo (320 mg, 46 % de rendimiento) como un aceite amarillo. LCMS (ES, m/z): RT= 1,29 min, m/z = 278,2 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,36 – 7,26 (m, 4H), 7,24 – 7,17 (m, 1H), 3,77 – 3,59 (m, 2H), 2,45 (dd, J = 14,7, 4,4 Hz, 1H), 2,05 – 1,93 (m, 1H), 1,87 (dd, J = 14,7, 9,5 Hz, 2H), 1,38 (d, J = 7,7 Hz, 9H), 0,90 (t, J = 7,4 Hz, 3H), 0,83 (d, J = 6,7 Hz, 3H).

Etapas 6: En un vial de 8 ml se añadió (3S)-4-(bencilamino)-3-metilpentanoato de terc-butilo (300 mg, 1,08 mmol, 1 eq.), Pd/C (750 mg, húmedo, 10 % sobre carbono) e isopropanol

(iPrOH) (4 ml). La mezcla resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente bajo atmósfera de hidrógeno. La reacción se monitoreó mediante LCMS. A la mezcla anterior se añadió HCl (1 M, 0,1 ml) y se agitó durante 10 min adicionales. La mezcla resultante se filtró, la torta filtrada se lavó con metanol (MeOH) (3x5 ml). El filtrado se concentró bajo presión reducida para proporcionar clorhidrato de (3S)-4-amino-3-metilpentanoato de terc-butilo (180 mg, 44 % de rendimiento) como un aceite marrón. LCMS ES, m/z) : RT= 0,77 min, m/z = 188,2 [M+H]⁺.

Etap 7: En un vial de 8 ml se añadió clorhidrato de (3S)-4-amino-3-metilpentanoato de terc-butilo (175 mg, 0,93 mmol, 1,2 eq.), ácido [4,7-difluoro-3,3-dimetil-2-oxo-5-(trifluorometil)indol-1-il]acético (producto de la etapa 3, Ejemplo 21) (151 mg, 0,47 mmol, 1 eq.), hexafluorofosfato de [bis(dimetilamino)metileno]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio 3-óxido (HATU) (213 mg, 0,56 mmol, 1,2 eq.), N,N-diisopropiletilamina (DIPEA) (181 mg, 1,40 mmol, 3 eq.) y N,N-dimetilformamida (DMF) (2 ml). La mezcla resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La reacción se monitoreó mediante LCMS. La reacción se inactivó con agua (30 ml). La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (EtOAc) (4x20 ml). La mezcla resultante se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con éter de petróleo / acetato de etilo (9:1) para proporcionar (3S)-4-(2-[4,7-difluoro-3,3-dimetil-2-oxo-5-(trifluorometil)indol-1-il]acetamido)-3-metilpentanoato de terc-butilo (220 mg, 58 % de rendimiento) como aceite amarillo. El producto crudo (220 mg, 80 % de pureza) se purificó por HPLC preparativa (Columna XBridge Prep OBD C18, 30*150 mm, 5 µm; fase móvil A: agua (NH₄HCO₃ a 10 mmol/l), fase móvil B: acetonitrilo (MeCN); régimen de flujo: 60 ml/min; gradiente: 55 % B a 65 % B en 10 min; longitud de onda: 254 nm/220 nm; HPLC RT(min): 8,8) para proporcionar (3S)-4-(2-(4,7-difluoro-3,3-dimetil-2-oxo-5-(trifluorometil)indol-1-il)acetamido)-3-metilpentanoato de terc-butilo (Compuesto 67-(3S)-OtBu) (100 mg, 35 % de rendimiento) como un sólido blanco.

Etap 8: La mezcla de estereoisómeros del Compuesto 67-(3S)-OtBu se separó por HPLC quiral preparativa (Lux 5 µm Cellulose-4, 2,12*25 cm, 5 µm; fase móvil A: hexanos (NH₃-MeOH 2 M al 0,5 %), fase móvil B: isopropanol (IPA); régimen de flujo: 20 ml/min; gradiente: 5 % B a 5 % B en 21,5 min; longitud de onda: 220/254 nm) para proporcionar una mezcla supuestamente cis de isómeros de 4-{2-[4,7-difluoro-3,3-dimetil-2-oxo-5-(trifluorometil)indol-1-il]acetamido}-3-metilpentanoato de terc-butilo (Compuesto 67A*-OtBu y Compuesto 67B*-OtBu) (HPLC RT(min): 12,56; 30 mg, 13 % de rendimiento); (3S,4S)-4-{2-[4,7-difluoro-3,3-dimetil-2-oxo-5-(trifluorometil)indol-1-il]acetamido}-3-metilpentanoato de terc-butilo (Compuesto 67C*-OtBu) (HPLC RT(min): 16,37; 25 mg, 11 % de rendimiento) y (3R,4R)-4-{2-[4,7-difluoro-3,3-dimetil-2-oxo-5-(trifluorometil)indol-1-il]acetamido}-3-metilpentanoato de terc-butilo (Compuesto 67D*-OtBu) (HPLC RT(min): 19,38; 25 mg, 11 % de rendimiento). Estereoquímica asignada arbitrariamente.

Compuesto 67C*-OtBu: LCMS:(ES, m/z): RT= 1,67 min, m/z = 493,2 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,08 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,71 (dd, J = 10,8, 5,6 Hz, 1H), 4,43 (s,

2H), 3,71 (q, J = 6,8 Hz, 1H), 2,37 – 2,26 (m, 1H), 1,98 – 1,87 (m, 2H), 1,42 (d, J = 13,7 Hz, 15H), 1,01 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 0,85 (d, J = 5,8 Hz, 3H).

Compuesto 67D*–OtBu: LCMS:(ES, m/z): RT= 1,67 min, m/z = 493,2 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO–d₆) δ 8,04 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,69 (dd, J = 10,8, 5,6 Hz, 1H), 4,44 (d, J = 2,0 Hz, 2H), 3,86 – 3,73 (m, 1H), 2,26 (q, J = 8,8 Hz, 1H), 1,99 – 1,88 (m, 2H), 1,44 (s, 6H), 1,37 (s, 9H), 1,02 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 0,86 (d, J = 6,2 Hz, 3H).

Etapas 9: La supuesta mezcla cis de isómeros de 4–{2–[4,7-difluoro-3,3-dimetil-2-oxo-5-(trifluorometil)indol-1-il]acetamido}-3-metilpentanoato de terc-butilo (Compuesto 67A*–OtBu y Compuesto 67B*–OtBu) (30 mg) se purificaron mediante Prep-SFC ((S, S)–Whelk–O 1 5 µm Kromasil, 3*25 cm, 5 µm; fase móvil A: CO₂, fase móvil B: isopropanol (IPA); régimen de flujo: 90 ml/min; gradiente: isocrático 10 % B; temperatura de la columna (°C): 35; Presión posterior (bar): 100; longitud de onda: 220 nm) para proporcionar (3S,4R)–4–(2–[4,7-difluoro-3,3-dimetil-2-oxo-5-(trifluorometil)indol-1-il]acetamido)-3-metilpentanoato de terc-butilo (Compuesto 67A*–OtBu) (HPLC RT(min): 9,05; 12 mg, 40 % de rendimiento) y (3R,4S)–4–{2–[4,7-difluoro-3,3-dimetil-2-oxo-5-(trifluorometil)indol-1-il]acetamido}-3-metilpentanoato de terc-butilo (Compuesto 67B*–OtBu) (HPLC RT(min): 10,63; 10 mg, 33 % de rendimiento). Estereoquímica asignada arbitrariamente.

Compuesto 67A*–OtBu: LCMS:(ES, m/z): RT= 1,32 min, m/z = 493,2 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO–d₆) δ 8,03 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,69 (dd, J = 10,8, 5,5 Hz, 1H), 4,44 (d, J = 2,0 Hz, 2H), 3,80 (q, J = 7,0, 5,8 Hz, 1H), 2,26 (q, J = 8,8 Hz, 1H), 2,00 – 1,87 (m, 2H), 1,44 (s, 6H), 1,37 (s, 9H), 1,02 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 0,86 (d, J = 6,0 Hz, 3H).

Compuesto 67B*–OtBu: LCMS:(ES, m/z): RT= 1,31 min, m/z = 493,2 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO–d₆) δ 8,05 (dd, J = 16,2, 8,6 Hz, 1H), 7,75 – 7,64 (m, 1H), 4,44 (s, 2H), 3,86 – 3,65 (m, 1H), 2,35 – 2,21 (m, 1H), 1,99 – 1,86 (m, 2H), 1,44 (s, 6H), 1,39 (d, J = 13,6 Hz, 9H), 1,02 (dd, J = 6,8, 4,4 Hz, 3H), 0,86 (dd, J = 6,4, 2,7 Hz, 3H).

Etapas 10: En un vial de 8 ml se añadió el Compuesto 67C*–OtBu (15 mg, 0,03 mmol, 1 eq.), ácido trifluoroacético (TFA) (0,2 ml) y diclorometano (DCM) (1 ml). La mezcla resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La reacción se monitoreó mediante LCMS. La mezcla resultante se concentró a presión reducida. El sólido resultante se secó al vacío para proporcionar ácido (3S,4S)–4–(2–(4,7-difluoro-3,3-dimetil-2-oxo-5-(trifluorometil)indol-1-il)acetamido)-3-metilpentanoico (Compuesto 67C*) (11 mg, 84 % de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS:(ES, m/z): RT= 1,21 min, m/z = 437,1 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, Metanol–d₄) δ 7,48 (dd, J = 10,8, 5,5 Hz, 1H), 4,58 (t, J = 1,6 Hz, 2H), 3,85 (p, J = 6,6 Hz, 1H), 2,56 – 2,36 (m, 1H), 2,12 – 1,99 (m, 2H), 1,55 (s, 6H), 1,16 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,00 (d, J = 6,0 Hz, 3H).

Etapas 11: En un vial de 8 ml se añadió el Compuesto 67D*–OtBu (15 mg, 0,03 mmol, 1 eq.), ácido trifluoroacético (TFA) (0,2 ml) y diclorometano (DCM) (1 ml). La mezcla resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La reacción se monitoreó mediante LCMS. La mezcla resultante se concentró a presión reducida. El producto crudo (12 mg) se purificó por HPLC preparativa (Columna Xselect CSH OBD 30*150 mm, 5 µm; fase móvil A: agua (TFA

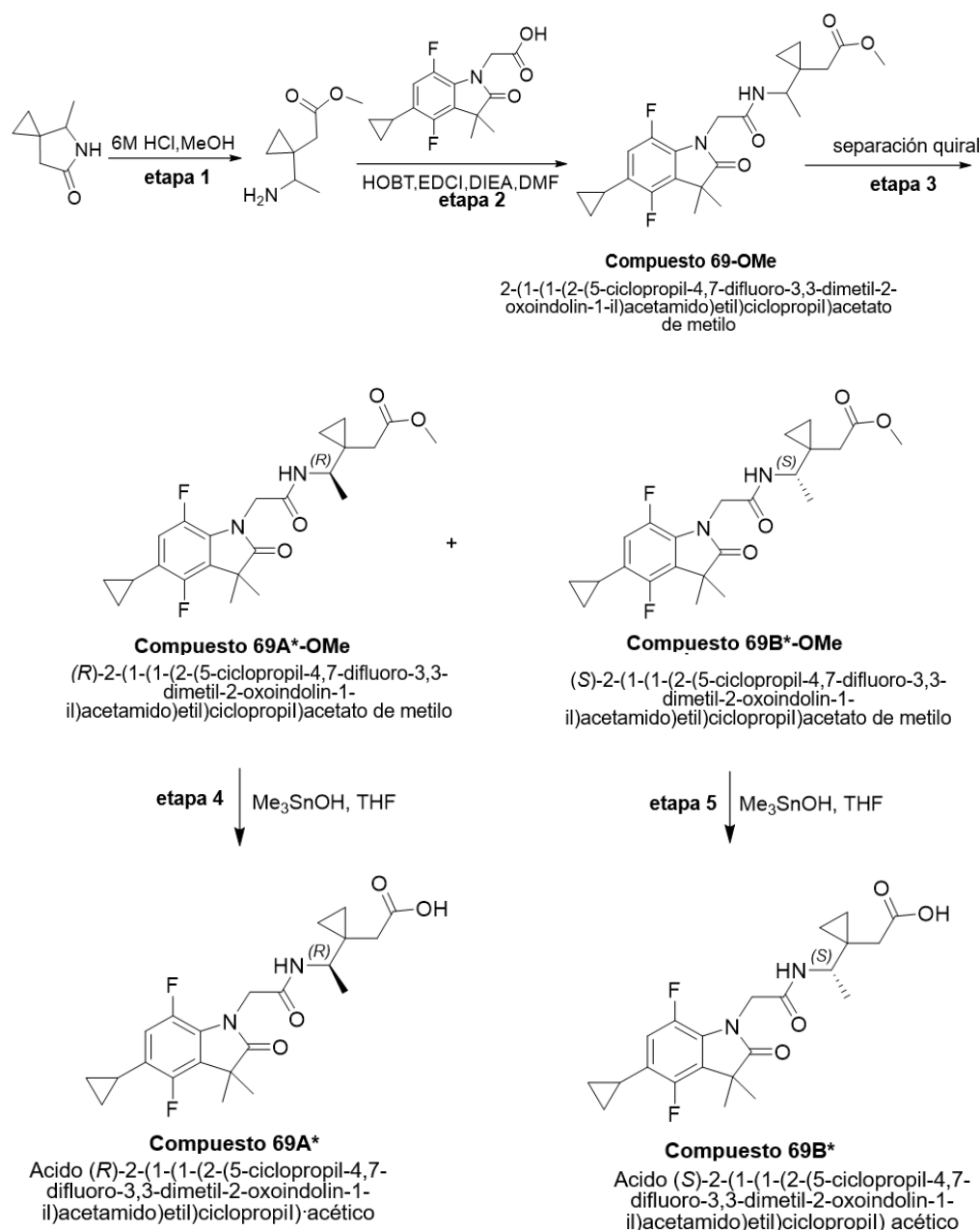
al 0,05 %), fase móvil B: acetonitrilo (MeCN); régimen de flujo: 60 ml/min; gradiente: 5 % B a 5 % B en 2 min, 40 % B a 50 % B en 10 min; longitud de onda: 254 nm/220 nm, HPLC RT(min): 7,7) para proporcionar ácido (3R,4R)-4-(2-(4,7-difluoro-3,3-dimetil-2-oxo-5-(trifluorometil)indolin-1-il)acetamido)-3-metilpentanoico (Compuesto 67D*) (8,9 mg, 67 % de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS:(ES,m/z): RT= 0,75 min, m/z = 437,1 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,01 (s, 1H), 8,05 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,70 (dd, J = 10,8, 5,6 Hz, 1H), 4,44 (d, J = 2,0 Hz, 2H), 3,88 – 3,63 (m, 1H), 2,37 – 2,22 (m, 1H), 2,01 – 1,86 (m, 2H), 1,44 (s, 6H), 1,03 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 0,87 (d, J = 6,0 Hz, 3H).

Etapla 12: En un vial de 8 ml se añadió el Compuesto 67A*-OtBu (12 mg, 0,02 mmol, 1 eq.), ácido trifluoroacético (TFA) (0,1 ml) y diclorometano (DCM) (0,5 ml). La mezcla resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La reacción se monitoreó mediante LCMS. La mezcla resultante se concentró bajo presión reducida. La mezcla resultante se diluyó con agua (15 ml). La solución resultante se secó mediante liofilización. Esto dio como resultado ácido (3S,4R)-4-(2-(4,7-difluoro-3,3-dimetil-2-oxo-5-(trifluorometil)indolin-1-il)acetamido)-3-metilpentanoico (Compuesto 67A*) (9,2 mg, 87 % de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS:(ES,m/z): RT= 1,62 min, m/z = 437,2 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ 7,47 (dd, J = 10,8, 5,5 Hz, 1H), 4,67 – 4,50 (m, 2H), 4,04 – 3,90 (m, 1H), 2,44 (q, J = 8,9 Hz, 1H), 2,15 – 2,05 (m, 2H), 1,55 (d, J = 1,4 Hz, 6H), 1,17 (d, J = 6,9 Hz, 3H), 0,99 (d, J = 6,2 Hz, 3H).

Etapla 13: En un vial de 8 ml se añadió el Compuesto 67B*-OtBu (10 mg, 0,02 mmol, 1 eq.), ácido trifluoroacético (TFA) (0,2 ml) y diclorometano (DCM) (1 ml). La mezcla resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La reacción se monitoreó mediante LCMS. La mezcla resultante se concentró bajo presión reducida para proporcionar un producto crudo (10 mg) que se purificó por HPLC preparativa (Columna Xselect CSH OBD 30*150 mm, 5 µm; fase móvil A: agua (TFA al 0,05 %), fase móvil B: acetonitrilo (MeCN); régimen de flujo: 60 ml/min; gradiente: del 5 % B al 5 % B en 2 min, 36 % B a 46 % B en 10 min; longitud de onda: 254 nm/220 nm; HPLC RT(min): 9,2) para proporcionar ácido (3R,4S)-4-(2-(4,7-difluoro-3,3-dimetil-2-oxo-5-(trifluorometil)indolin-1-il)acetamido)-3-metilpentanoico (Compuesto 67B*-OtBu) (2,7 mg, 30% de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS:(ES, m/z): RT= 1,18 min, m/z = 437,1 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ 7,47 (dd, J = 11,2, 5,4 Hz, 1H), 4,59 (dd, J = 4,8, 1,9 Hz, 2H), 4,05 – 3,80 (m, 1H), 2,55 – 2,35 (m, 1H), 2,15 – 2,03 (m, 2H), 1,55 (s, 6H), 1,16 (dd, J = 6,8, 1,2 Hz, 3H), 1,00 (d, J = 6,0 Hz, 3H).

Ejemplo 24: ácido 2-(1-(1-(2-(5-ciclopropil-4,7-difluoro-3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)acetamido)etil)ciclopropil)acético (Compuesto 69, rac-69), ácido (R)-2-(1-(1-(2-(5-ciclopropil-4,7-difluoro-3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)acetamido)etil)ciclopropil)acético (Compuesto 69A*), ácido (S)-2-(1-(1-(2-(5-ciclopropil-4,7-difluoro-3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)acetamido)etil)ciclopropil)acético (Compuesto 69B*), (R)-2-(1-(1-(2-(5-ciclopropil-4,7-difluoro-3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)acetamido)etil)ciclopropil)acetato de

metilo (Compuesto 69A*-OMe) y (S)-2-(1-(1-(2-(5-ciclopropil-4,7-difluoro-3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)acetamido)etil)ciclopropil)acetato de metilo (Compuesto 69B*-OMe)



Etapla 1: En un vial de 8 ml se añadió 4-metil-5-azaespiro[2,4]heptan-6-ona (200 mg, 1,59 mmol, 1 eq.) y HCl 6 M (1 ml) y metanol (MeOH) (1 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante toda la noche a 80 °C y la reacción se monitoreó mediante LCMS. La mezcla resultante se concentró bajo presión reducida para proporcionar clorhidrato de 2-[1-(1-aminoetil)ciclopropil]acetato de metilo (310 mg, 90 % de rendimiento) como un aceite amarillo. LCMS:(ES, m/z): RT=0,31 min, m/z=158,1[M+H]⁺.

Etapla 2: En un vial de 20 ml se añadió clorhidrato de 2-[1-(1-aminoetil)ciclopropil]acetato de metilo (300 mg, 1,54 mmol, 1,2 eq.) y ácido 2-(5-ciclopropil-4,7-difluoro-3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)acético (producto de la Etapa 6, Ejemplo 14) (381 mg, 1,29 mmol, 1 eq.), hidroxibenzotriazol (HOBT) (349 mg, 2,58 mmol, 2 eq.), 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (EDCI) (495 mg, 2,58 mmol, 2 eq.), N,N-diisopropiletilamina (DIPEA) (500 mg, 3,87 mmol, 3 eq.) y N,N-dimetilformamida (DMF) (4 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 1 h a temperatura ambiente y la reacción se monitoreó mediante LCMS. La reacción se inactivó con agua (10 ml) a

temperatura ambiente. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (EtOAc) (3x20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml) y se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida de fase inversa (gel de sílice C18; fase móvil, MeCN en agua (TFA al 0,1 %), gradiente de 50 % a 60 % en 20 min; detector, UV 220/254 nm) para proporcionar 2-(1-(1-(2-(5-ciclopropil-4,7-difluoro-3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)acetamido)etil)ciclopropil)acetato de metilo (Compuesto 69-OMe) (180 mg, 27 % de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS:(ES, m/z): RT=0,96 min, m/z=435,1[M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ 6,70 (dd, J = 12,0, 6,0 Hz, 1H), 4,48 (t, J = 2,4 Hz, 2H), 3,79 – 3,69 (m, 1H), 3,59 (s, 3H), 2,68 (dd, J = 16,4, 1,2 Hz, 1H), 2,15 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 2,09 – 1,99 (m, 1H), 1,53 (d, J = 2,6 Hz, 6,0H), 1,13 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,06 – 0,96 (m, 2H), 0,73 – 0,61 (m, 3H), 0,60 – 0,54 (m, 1H), 0,52 – 0,43 (m, 2H).

Etapas 3: El Compuesto 69-OMe se purificó por HPLC quiral preparativa (Lux 5 um Cellulose-4, 2,12*25 cm, 5 μm; fase móvil A: hexanos (NH₃-MeOH 2 M al 0,5 %), fase móvil B: MeOH: EtOH=1:1--HPLC; régimen de flujo: 20 ml/min; gradiente: 45 % B a 45 % B en 14 min; longitud de onda: 220/254 nm) para proporcionar (R)-2-(1-(1-(2-(5-ciclopropil-4,7-difluoro-3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)acetamido)etil)ciclopropil)acetato de metilo (Compuesto 69A*-OMe) (HPLC RT(min): 11,79; 35 mg; 99% de pureza; LCMS:(ES, m/z): RT= 0,92 min, m/z=435,1[M+H]⁺) como un sólido blanco y (S)-2-(1-(1-(2-(5-ciclopropil-4,7-difluoro-3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)acetamido)etil)ciclopropil)acetato de metilo (Compuesto 69B*-OMe) (HPLC RT(min): 13,01; 32 mg; 98% de pureza; LCMS:(ES, m/z): RT= 0,92 min, m/z=435,1[M+H]⁺) como un sólido blanco. Estereoquímica asignada arbitrariamente.

Etapas 4: En un vial de 8 ml se añadió el Compuesto 69A*-OMe (30 mg, 0,06 mmol, 1 eq.), trimetilestananol (37,5 mg, 0,20 mmol, 3 eq.) y tetrahidrofurano (THF) (0,5 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 16 h a 60 °C. La reacción se monitoreó mediante LCMS. La reacción se inactivó con agua (10 ml) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (EtOAc) (3x30 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml) y se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida de fase inversa (gel de sílice C18; fase móvil, MeCN en agua (NH₄HCO₃ a 5 mmol/l), gradiente de 50 % a 60 % en 20 min; detector, UV 220/254 nm) para proporcionar ácido (R)-2-(1-(1-(2-(5-ciclopropil-4,7-difluoro-3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)acetamido)etil)ciclopropil)acético (Compuesto 69A*) (11,7 mg, 40 % de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS:(ES, m/z): RT=1,53 min, m/z=421,1[M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ 6,69 (dd, J = 12,0, 6,0 Hz, 1H), 4,55 – 4,42 (m, 2H), 3,61 (s, 1H), 2,67 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 2,10 – 1,98 (m, 2H), 1,52 (d, J = 1,6 Hz, 6H), 1,18 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,03 – 0,93 (m, 2H), 0,73 – 0,63 (m, 2H), 0,62 – 0,55 (m, 1H), 0,55 – 0,43 (m, 3H).

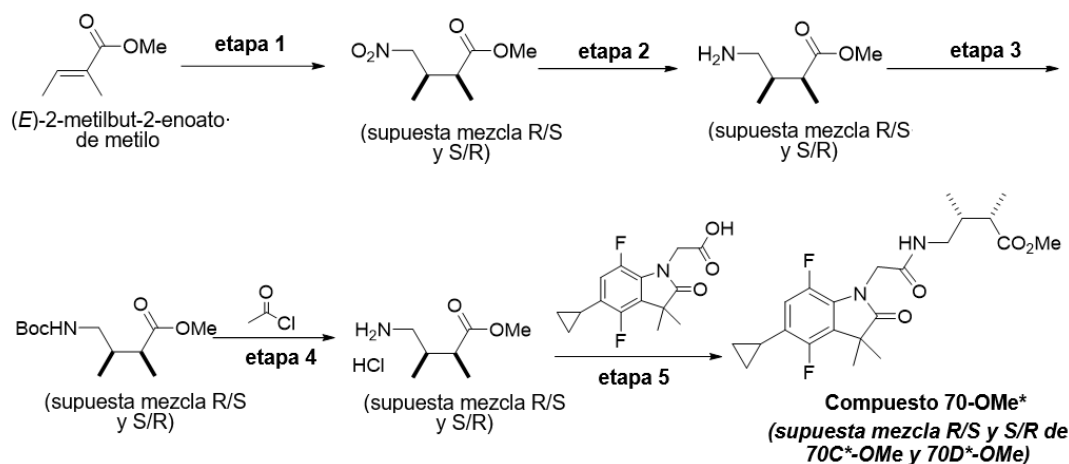
Etapas 5: En un vial de 8 ml se añadió el Compuesto 69B*-OMe (30 mg, 0,06 mmol, 1 eq.), trimetilestananol (37,46 mg, 0,2 mmol, 3 eq.) y tetrahidrofurano (THF) (0,5 ml) a

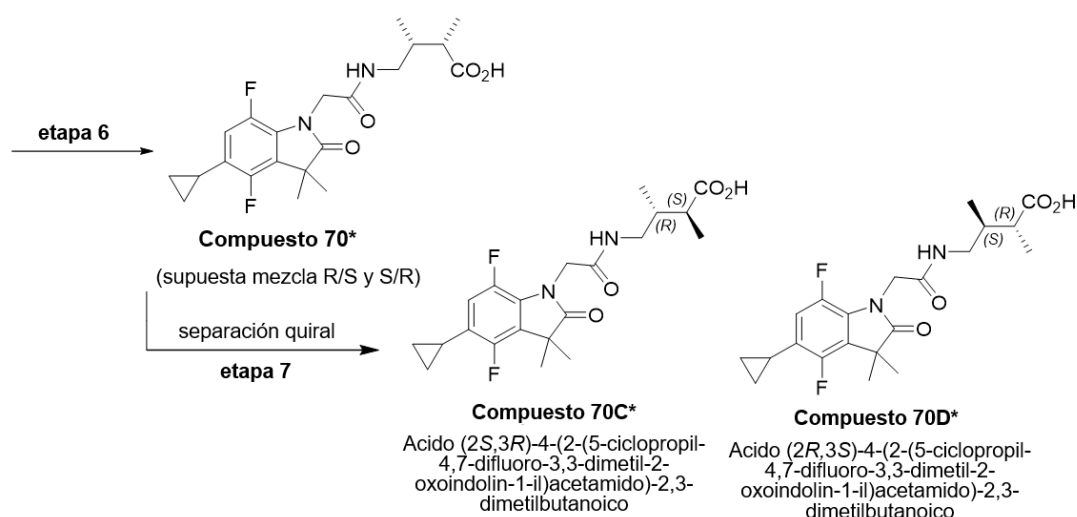
temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 16 h a 60 °C. La reacción se monitoreó mediante LCMS. La reacción se inactivó con agua (10 ml) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (EtOAc) (3x30 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml) y se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida de fase inversa (gel de sílice C18; fase móvil, MeCN en agua (NH₄HCO₃ a 5 mmol/l), gradiente de 45 % a 60 % en 20 min; detector, UV 220/254 nm) para proporcionar ácido

(S)-2-(1-(1-(2-(5-ciclopropil-4,7-difluoro-3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)acetamido)etil)ciclopropil)acético (Compuesto 69B*) (11,5 mg, 40 % de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS:(ES, m/z): RT=1,49 min, m/z=421,1[M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ 6,68 (dd, J = 12,0, 6,0 Hz, 1H), 4,51 (dd, J = 6,6, 1,8 Hz, 2H), 3,68 – 3,37 (m, 1H), 2,72-2,68 (m, 1H), 2,11 – 1,92 (m, 2H), 1,52 (s, 6H), 1,19 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,03 – 0,95 (m, 2H), 0,72 – 0,66 (m, 2H), 0,61 – 0,41 (m, 4H).

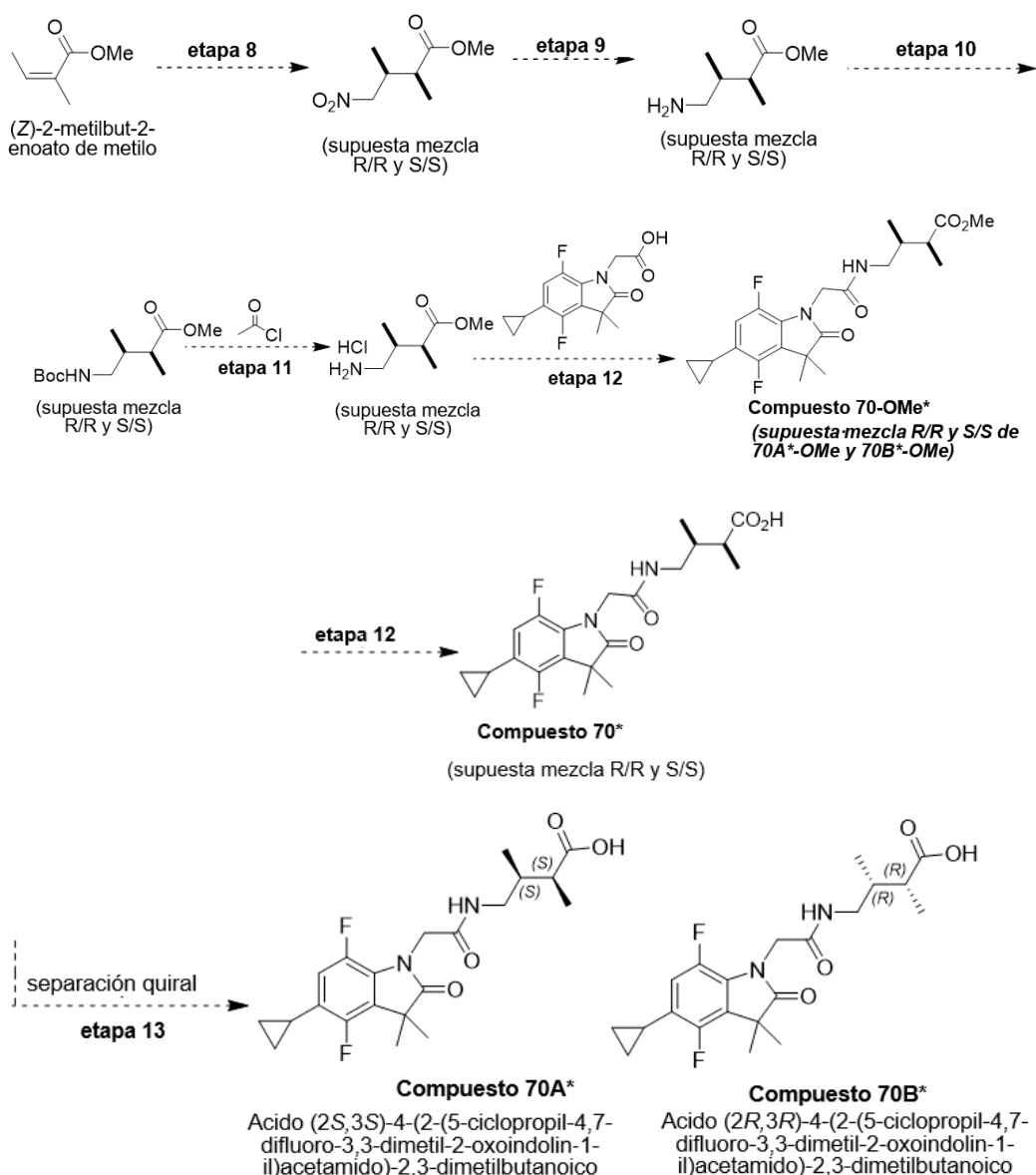
Ejemplo 25: ácido 4-(2-(5-ciclopropil-4,7-difluoro-3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)acetamido)-2,3-dimetilbutanoico (Compuesto 70, rac-70), ácido (2S,3S)-4-(2-(5-ciclopropil-4,7-difluoro-3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)acetamido)-2,3-dimetilbutanóico (Compuesto 70A*), ácido (2R,3R)-4-(2-(5-ciclopropil-4,7-difluoro-3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)acetamido)-2,3-dimetilbutanóico (Compuesto 70B*), ácido (2S,3R)-4-(2-(5-ciclopropil-4,7-difluoro-3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)acetamido)-2,3-dimetilbutanóico (Compuesto 70C*), ácido (2R,3S)-4-(2-(5-ciclopropil-4,7-difluoro-3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)acetamido)-2,3-dimetilbutanóico (Compuesto 70D*), (2S,3S)-4-(2-(5-ciclopropil-4,7-difluoro-3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)acetamido)-2,3-dimetilbutanoato de metilo (Compuesto 70A*-OMe), (2R,3R)-4-(2-(5-ciclopropil-4,7-difluoro-3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)acetamido)-2,3-dimetilbutanoato de metilo (Compuesto 70B*-OMe), (2S,3R)-4-(2-(5-ciclopropil-4,7-difluoro-3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)acetamido)-2,3-dimetilbutanoato de metilo (Compuesto 70C*-OMe), y (2R,3S)-4-(2-(5-ciclopropil-4,7-difluoro-3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)acetamido)-2,3-dimetilbutanoato de metilo (Compuesto 70D*-OMe)

Esquema 25A.





Esquema 25B.



Etapa 1: En un vial de 40 ml se añadió (E)-2-metilbut-2-enoato de metilo (1 g, 8,76 mmol, 1 eq.), K₂CO₃ (1210 mg, 8,76 mmol, 1 eq.), nitrometano (535 mg, 8,76 mmol, 1 eq.) y cloruro de metiltrioctilazanio (283 mg, 0,7 mmol, 0,08 eq.) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 16 h a temperatura ambiente. La reacción se monitoreó mediante LCMS. La mezcla resultante se filtró y la torta filtrada se lavó con acetonitrilo (5 ml). El filtrado se concentró a presión reducida. Esto dio como resultado 2,3-dimetil-4-

nitrobutanoato de metilo crudo (supuesta mezcla* S/R y R/S) (1 g, 49 % de rendimiento) como un aceite amarillo. LCMS: (ES, m/z): RT=0,479 min, m/z=176,2[M+H]⁺.

Etapa 2: En un matraz de fondo redondo de 250 ml se añadió 2,3-dimetil-4-nitrobutanoato de metilo crudo (supuesta mezcla* S/R y R/S) (1 g, 5,70 mmol, 1 eq.), Fe (3,18 g, 57,1 mmol, 10 eq.), NH₄Cl (3,05 g, 57,1 mmol, 10 eq.), H₂O (4 ml) y metanol (MeOH) (20 ml) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 2 h a 80 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La reacción se monitoreó mediante LCMS. La mezcla resultante se filtró, la torta filtrada se lavó con MeOH (3x20 ml). El filtrado se concentró a presión reducida. Esto dio como resultado 4-amino-2,3-dimetilbutanoato de metilo (supuesta mezcla* S/R y R/S) (800 mg, 68 % de rendimiento) como un sólido amarillo marrón. LCMS: (ES, m/z): RT=0,190 min, m/z=146,2[M+H]⁺.

Etapa 3: En un vial de 40 ml se añadió 4-amino-2,3-dimetilbutanoato de metilo (supuesta mezcla* S/R y R/S) (500 mg, 3,44 mmol, 1 eq.), metanol (MeOH) (5 ml), H₂O (1 ml), dicarbonato de diterbutilo ((Boc)₂O) (1,12 g, 5,16 mmol, 1,5 eq.) y NaHCO₃ (868 mg, 10,32 mmol, 3 eq.) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La reacción se inactivó mediante la adición de agua (50 ml) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se extrajo con CH₂Cl₂ (3x50 ml), y la fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con éter de petróleo / acetato de etilo (1:1) para proporcionar 4-[(terc-butoxicarbonil)amino]-2,3-dimetilbutanoato de metilo (supuesta mezcla* S/R y R/S) (300 mg, 28 % de rendimiento) como un aceite amarillo. LCMS: (ES, m/z): RT=0,783 min, m/z=246,2[M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 6,77 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 3,59 (d, J = 2,4 Hz, 3H), 3,02 – 2,96 (m, 1H), 2,85 – 2,75 (m, 1H), 2,37 (q, J = 6,8 Hz, 1H), 1,81 – 1,73 (m, 1H), 1,37 (s, 9H), 1,06 (d, J = 7,2 Hz, 3H), 0,79 (d, J = 6,8 Hz, 3H).

Etapa 4: En un vial de 8 ml se añadió (2S,3R)-4-[(terc-butoxicarbonil)amino]-2,3-dimetilbutanoato de metilo (supuesta mezcla* S/R y R/S) (200 mg, 0,81 mmol, 1 eq.) y metanol (MeOH) (3 ml), y se añadió además cloruro de acetilo (96,0 mg, 1,22 mmol, 1 eq.) gota a gota a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La reacción se monitoreó mediante LCMS. La mezcla resultante se concentró a presión reducida. Esto dio como resultado sal de clorhidrato de 4-amino-2,3-dimetilbutanoato de metilo (supuesta mezcla* S/R y R/S) (250 mg, 90 % de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS: (ES, m/z): RT=0,265 min, m/z=146,2[M+H]⁺.

Etapa 5: En un vial de 8 ml se añadió ácido 2-(5-ciclopropil-4,7-difluoro-3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)acético (producto de la Etapa 6, Ejemplo 14) (160 mg, 0,54 mmol, 1 eq.), sal de clorhidrato de 4-amino-2,3-dimetilbutanoato de metilo (supuesta mezcla* S/R y R/S) (246 mg, 1,35 mmol, 2,5 eq.), acetonitrilo (1,5 ml), hexafluorofosfato de N,N,N',N' - tetrametilcloroformamidinio (TCFH) (182 mg, 0,65 mmol, 1,2 eq.) y N-metilimidazol (NMI) (133 mg, 1,62 mmol, 3 eq.) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La reacción se monitoreó mediante LCMS. La reacción

se inactivó mediante la adición de agua (10 ml) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se extrajo con CH₂Cl₂ (3x10 ml) y la fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida de fase inversa (gel de sílice C18; fase móvil, MeCN en agua, gradiente de 0 % a 100 % en 30 min; detector, UV 254/220 nm) para proporcionar 4-[2-(5-ciclopropil-4,7-difluoro-3,3-dimetil-2-oxoindol-1-il)acetamido]-2,3-dimetilbutanoato de metilo (Compuesto 70-OMe*) (supuesta mezcla* S/R y R/S; Compuestos 70C*-OMe y 70D*-OMe) (40 mg, 17 % de rendimiento) como un aceite incoloro. LCMS: (ES, m/z): RT=1,394 min, m/z=423,1[M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ 6,69 (dd, J = 12,0, Hz, 1H), 4,51 (d, J = 1,6 Hz, 2H), 3,68 (d, J = 0,8 Hz, 3H), 3,30 – 3,14 (m, 2H), 2,53 – 2,44 (m, 1H), 2,07 – 2,01 (m, 1H), 1,94 (p, J = 6,4 Hz, 1H), 1,51 (s, 6H), 1,17 (dd, J = 7,2 Hz, 3H), 1,05 – 0,96 (m, 2H), 0,93 (dd, J = 7,2 Hz, 3H), 0,72 – 0,64 (m, 2H).

Etapla 6: En un vial de 8 ml se añadió el Compuesto 70-OMe* (supuesta mezcla* S/R y R/S; los Compuestos 70C*-OMe y 70D*-OMe) (30 mg, 0,07 mmol, 1 eq.), tetrahidrofurano (THF) (1 ml), H₂O (0,20 ml) y LiOH (8,50 mg, 0,35 mmol, 5 eq.) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La reacción se monitoreó mediante LCMS. La mezcla se ajustó a pH 3 con HCl (1 M, 2 ml). La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (EtOAc) (3x5 ml), y la fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida para proporcionar ácido 4-[2-(5-ciclopropil-4,7-difluoro-3,3-dimetil-2-oxoindol-1-il)acetamido]-2,3-dimetilbutanoico (Compuesto 70*) (supuesta mezcla* S/R y R/S; Compuestos 70C* y 70D*) (25 mg, 40 % de pureza) como un sólido amarillo claro, que se purificó por HPLC preparativa (Columna XBridge Prep OBD C18, 30*150 mm, 5 µm; fase móvil A: agua (NH₄HCO₃ a 10 mmol/l), fase móvil B: acetonitrilo; régimen de flujo: 60 ml/min; gradiente: 22 % B a 32 % B en 10 min; longitud de onda: 254/220 nm; HPLC RT(min): 11,83) para proporcionar (Compuesto 70*) (supuesta mezcla* S/R y R/S; Compuestos 70C* y 70D*) (8 mg, 8 % de rendimiento) como un sólido amarillo claro. LCMS: (ES, m/z): RT=1,612 min, m/z=409,2[M+H]⁺ ¹H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ 6,68 (dd, J = 12,0 Hz, 1H), 4,52 (d, J = 1,6 Hz, 2H), 3,30 – 3,24 (m, 1H), 3,18 (dd, J = 13,2 Hz, 1H), 2,25 – 2,17 (m, 1H), 2,06 – 2,01 (m, 1H), 1,87 (p, J = 6,8 Hz, 1H), 1,51 (s, 6H), 1,12 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,02 – 0,92 (m, 5H), 0,72 – 0,63 (m, 2H).

Etapla 7: La mezcla diastereomérica del compuesto 70* (supuesta mezcla* S/R y R/S; Compuestos 70C* y 70D*) (8 mg, 99 % de pureza) se separó por HPLC quiral preparativa (Lux 5bum Cellulose-2 2,12*25 cm, 5 µm; fase móvil A: hexanos (TFA al 0,1 %), fase móvil B: isopropanol (IPA); régimen de flujo: 20 ml/min; gradiente: 15 % B a 15 % B en 25 min; longitud de onda: 220/254 nm) para proporcionar ácido (2S,3R)-4-(2-(5-ciclopropil-4,7-difluoro-3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)acetamido)-2,3-dimetilbutanoico (Compuesto 70C*) (HPLC RT(min): 16,04; 1 mg; 10 % de rendimiento) como un sólido blanco, y ácido (2R,3S)-4-(2-(5-ciclopropil-4,7-difluoro-3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)acetamido)-2,3-

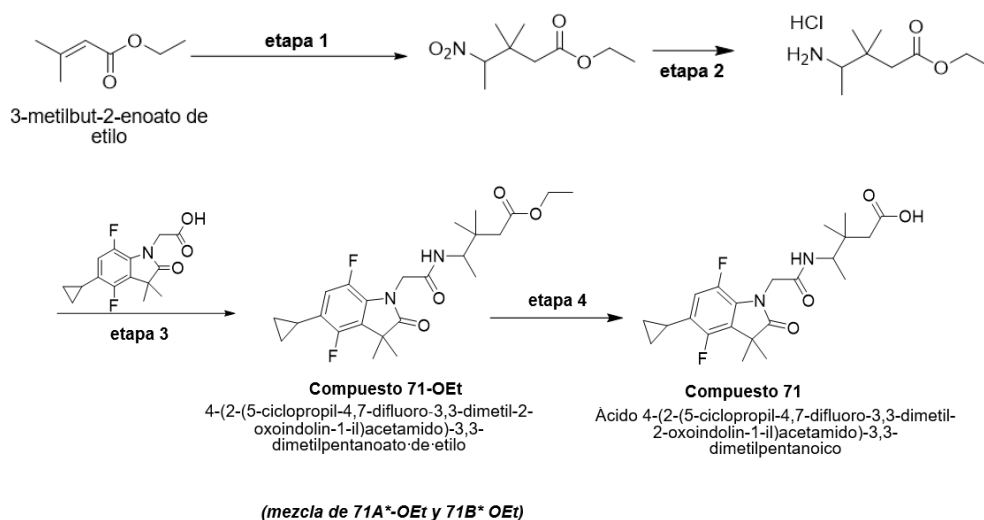
dimetilbutanoico (Compuesto 70D*) (HPLC RT(min): 20,75; 0,9 mg; 10 % de rendimiento) como un sólido blanco. Estereoquímica asignada arbitrariamente.

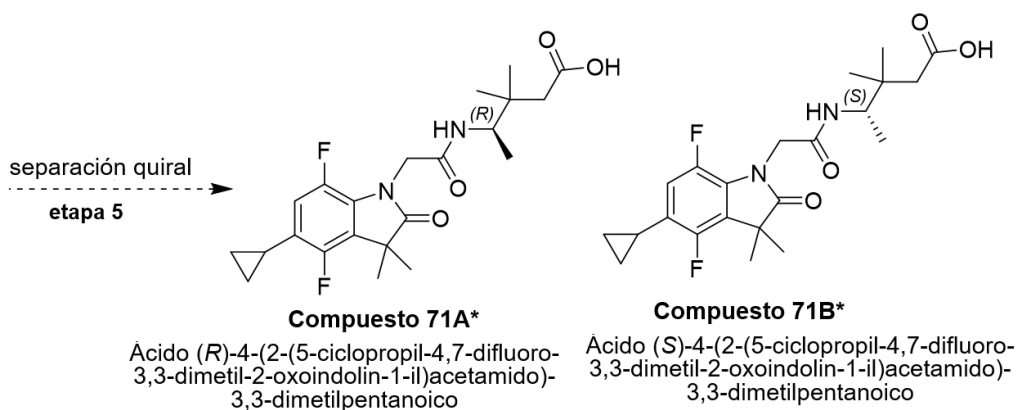
Compuesto 70C*: LCMS: (ES, m/z): RT=1,306 min, m/z=409,2[M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,12 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 7,26 (s, 1H), 6,79 (dd, J = 12,0 Hz, 1H), 4,36 (d, J = 2,0 Hz, 2H), 3,12 (s, 1H), 3,07 – 2,97 (m, 1H), 2,27 (p, J = 6,8 Hz, 1H), 2,01 – 1,95 (m, 1H), 1,77 (p, J = 7,2 Hz, 1H), 1,40 (s, 6H), 1,04 (d, J = 7,2 Hz, 3H), 0,98 – 0,91 (m, 2H), 0,84 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 0,75 – 0,64 (m, 2H).

Compuesto 70D*: LCMS: (ES, m/z): RT=1,319 min, m/z=409,2[M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,12 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 6,79 (dd, J = 12,0 Hz, 1H), 4,36 (s, 2H), 3,12 (s, 1H), 3,03 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 2,26 (q, J = 6,8 Hz, 1H), 2,02 – 1,96 (m, 1H), 1,84 – 1,67 (m, 1H), 1,40 (s, 6H), 1,04 (d, J = 7,2 Hz, 3H), 0,99 – 0,89 (m, 2H), 0,84 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 0,71 (t, J = 5,2 Hz, 2H).

Etapas 8-13: El ácido (2S,3S)-4-(2-(5-ciclopropil-4,7-difluoro-3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)acetamido)-2,3-dimetilbutanoico (Compuesto 70A*), el ácido (2R,3R)-4-(2-(5-ciclopropil-4,7-difluoro-3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)acetamido)-2,3-dimetilbutanoico (Compuesto 70B*), y los Compuestos 70A*-OMe y 70B*-OMe pueden sintetizarse siguiendo las Etapas 1-7 del Ejemplo 25, mediante el uso de (Z)-2-metilbut-2-enoato de metilo como material de partida de la etapa 1 en lugar de (E)-2-metilbut-2-enoato de metilo.

Ejemplo 26: ácido 4-(2-(5-ciclopropil-4,7-difluoro-3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)acetamido)-3,3-dimetilpentanoico (Compuesto 71, rac-71), ácido (R)-4-(2-(5-ciclopropil-4,7-difluoro-3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)acetamido)-3,3-dimetilpentanoico (Compuesto 71A*), ácido (S)-4-(2-(5-ciclopropil-4,7-difluoro-3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)acetamido)-3,3-dimetilpentanoico (Compuesto 71B*), (R)-4-(2-(5-ciclopropil-4,7-difluoro-3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)acetamido)-3,3-dimetilpentanoato de etilo (Compuesto 71A*-OEt) y (S)-4-(2-(5-ciclopropil-4,7-difluoro-3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)acetamido)-3,3-dimetilpentanoato de etilo (Compuesto 71B*-OEt)





Etapa 1: En un matraz de fondo redondo de 40 ml se añadió 3-metilbut-2-enoato de etilo (10 g, 87,6 mmol, 1,00 eq.), fluoruro de tetra n-butilamonio (TBAF) (1 M en THF, 87 ml, 87,6 mmol, 1 eq.) y nitroetano (6,58 g, 87,6 mmol, 1 eq.) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 48 h a 60 °C. La reacción se monitoreó mediante LCMS. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con éter de petróleo / acetato de etilo (6:1) para proporcionar 3,3-dimetil-4-nitropentanoato de etilo (5 g, 30 % de rendimiento) como un aceite amarillo. LCMS: (ES, m/z): RT=0,68 min, m/z=204,1[M+H]⁺.

Etapa 2: En un matraz de fondo redondo de 100 ml se añadió 3,3-dimetil-4-nitropentanoato de etilo (5 g, 24,6 mmol, 1 eq.) y Zn (3,22 g, 49,2 mmol, 2 eq.), HCl (6 M) (20 ml), tetrahidrofurano (THF) (20 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La reacción se monitoreó mediante LCMS. La mezcla resultante se filtró, y el filtrado se concentró bajo presión reducida para proporcionar cloruro de hidrógeno de 4-amino-3,3-dimetilpentanoato de etilo (1 g, 24 % de rendimiento) como un aceite incoloro. LCMS: (ES, m/z): RT=0,41 min, m/z=174,1[M+H]⁺.

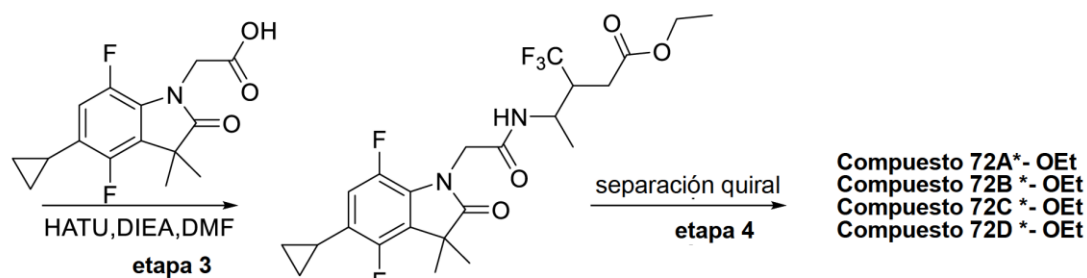
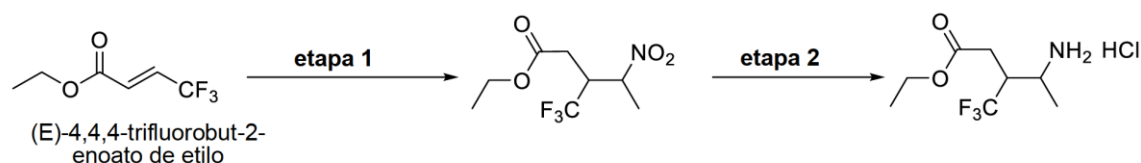
Etapa 3: Una solución de cloruro de hidrógeno de 4-amino-3,3-dimetilpentanoato de etilo (141 mg, 0,812 mmol, 1,2 eq.), ácido 2-(5-ciclopropil-4,7-difluoro-3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)acético (producto de la Etapa 6, Ejemplo 14) (200 mg, 0,677 mmol, 1 eq.), cloruro de bis(2-oxo-3-oxazolidinil)fosfínico (BOPCl) (344 mg, 1,35 mmol, 2,0 eq.) y trietilamina (TEA) (137 mg, 1,35 mmol, 2 eq.) en diclorometano (DCM) (3 ml) se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La reacción se monitoreó mediante LCMS. La mezcla resultante se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida de fase inversa (gel de sílice C18; fase móvil, MeCN en agua (TFA al 0,1 %), gradiente del 10 % al 50 % en 10 min; detector, UV 254 nm) para proporcionar 4-[2-(5-ciclopropil-4,7-difluoro-3,3-dimetil-2-oxoindol-1-il)acetamido]-3,3-dimetilpentanoato de etilo (Compuesto 71-OEt), que comprende una mezcla de dos enantiómeros, Compuesto 71A*-OEt y Compuesto 71B*-OEt (100 mg, 33 % de rendimiento) como un aceite amarillo. LCMS: (ES, m/z): RT=1,01 min, m/z=451,2[M+H]⁺.

Etapa 4: Una solución del Compuesto 71-OEt (50 mg, 0,11 mmol, 1 eq.), HCl (3 M, 1 ml) y ácido acético (AcOH) (2 ml) se agitó durante 1 h a 80 °C. La reacción se monitoreó mediante LCMS. La mezcla resultante se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida de fase inversa (gel de sílice C18; fase móvil, MeCN en agua (TFA al 0,1 %), gradiente del 10 % al 50 % en 10 min; detector, UV 254 nm) para

proporcionar un residuo crudo (30 mg) que se purificó por HPLC preparativa (Columna XBridge Prep OBD C18, 30*150 mm, 5 μ m; fase móvil A: agua (NH₄HCO₃ a 10 mmol/l), fase móvil B: acetonitrilo; régimen de flujo: 60 ml/min; gradiente: 17 % B a 27 % B en 7,8 min; longitud de onda: 254/272 nm; HPLC RT(min): 14,67) para proporcionar ácido 4-[2-(5-ciclopropil-4,7-difluoro-3,3-dimetil-2-oxoindol-1-il)acetamido]-3,3-dimetilpentanoico (Compuesto 71). LCMS: (ES, m/z): RT=0,67 min, m/z=423,2[M+H]⁺.

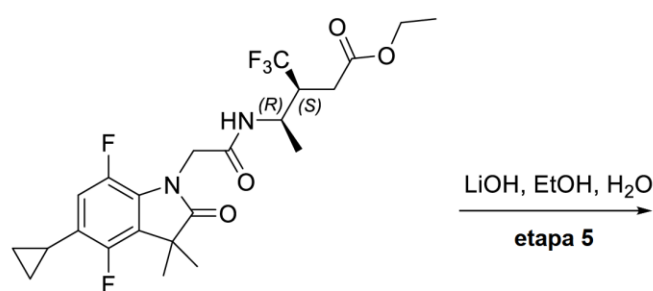
Etapas 5: Los estereoisómeros del Compuesto 71 pueden separarse mediante el uso de HPLC quiral preparativa para proporcionar ácido (R)-4-(2-(5-ciclopropil-4,7-difluoro-3,3-dimetil-2-oxoindol-1-il)acetamido)-3,3-dimetilpentanoico (Compuesto 71A*), y ácido (S)-4-(2-(5-ciclopropil-4,7-difluoro-3,3-dimetil-2-oxoindol-1-il)acetamido)-3,3-dimetilpentanoico (Compuesto 71B*). Estereoquímica asignada arbitrariamente.

Ejemplo 27: ácido 4-(2-(5-ciclopropil-4,7-difluoro-3,3-dimetil-2-oxoindol-1-il)acetamido)-3-(trifluorometil)pentanoico (Compuesto 72, rac-72), ácido (3S,4R)-4-(2-(5-ciclopropil-4,7-difluoro-3,3-dimetil-2-oxoindol-1-il)acetamido)-3-(trifluorometil)pentanoico (Compuesto 72A*), ácido (3R,4S)-4-(2-(5-ciclopropil-4,7-difluoro-3,3-dimetil-2-oxoindol-1-il)acetamido)-3-(trifluorometil)pentanoico (Compuesto 72B*), ácido (3S,4S)-4-(2-(5-ciclopropil-4,7-difluoro-3,3-dimetil-2-oxoindol-1-il)acetamido)-3-(trifluorometil)pentanoico (Compuesto 72C*), ácido (3R,4R)-4-(2-(5-ciclopropil-4,7-difluoro-3,3-dimetil-2-oxoindol-1-il)acetamido)-3-(trifluorometil)pentanoico (Compuesto 72D*), (3S,4R)-4-(2-(5-ciclopropil-4,7-difluoro-3,3-dimetil-2-oxoindol-1-il)acetamido)-3-(trifluorometil)pentanoato de etilo (Compuesto 72A*-OEt), (3R,4S)-4-(2-(5-ciclopropil-4,7-difluoro-3,3-dimetil-2-oxoindol-1-il)acetamido)-3-(trifluorometil)pentanoato de etilo (Compuesto 72B*-OEt), (3S,4S)-4-(2-(5-ciclopropil-4,7-difluoro-3,3-dimetil-2-oxoindol-1-il)acetamido)-3-(trifluorometil)pentanoato de etilo (Compuesto 72C*-OEt), y (3R,4R)-4-(2-(5-ciclopropil-4,7-difluoro-3,3-dimetil-2-oxoindol-1-il)acetamido)-3-(trifluorometil)pentanoato de etilo (Compuesto 72D*-OEt)



Compuesto 72-OEt

4-(2-(5-ciclopropil-4,7-difluoro-3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)acetamido)-3-(trifluorometil)pentanoato de etilo

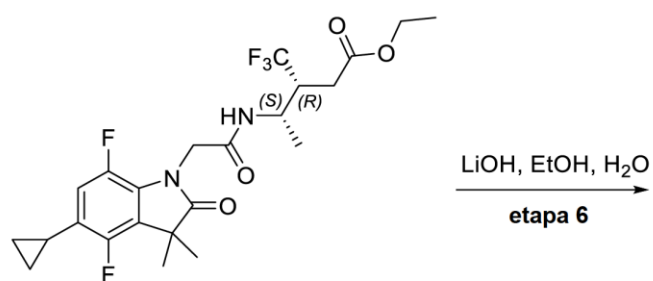


Compuesto 72A *-OEt

(3S,4R)-4-(2-(5-ciclopropil-4,7-difluoro-3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)acetamido)-3-(trifluorometil)pentanoato de etilo

Compuesto 72A*

Acido (3S,4R)-4-(2-(5-ciclopropil-4,7-difluoro-3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)acetamido)-3-(trifluorometil)pentanoico

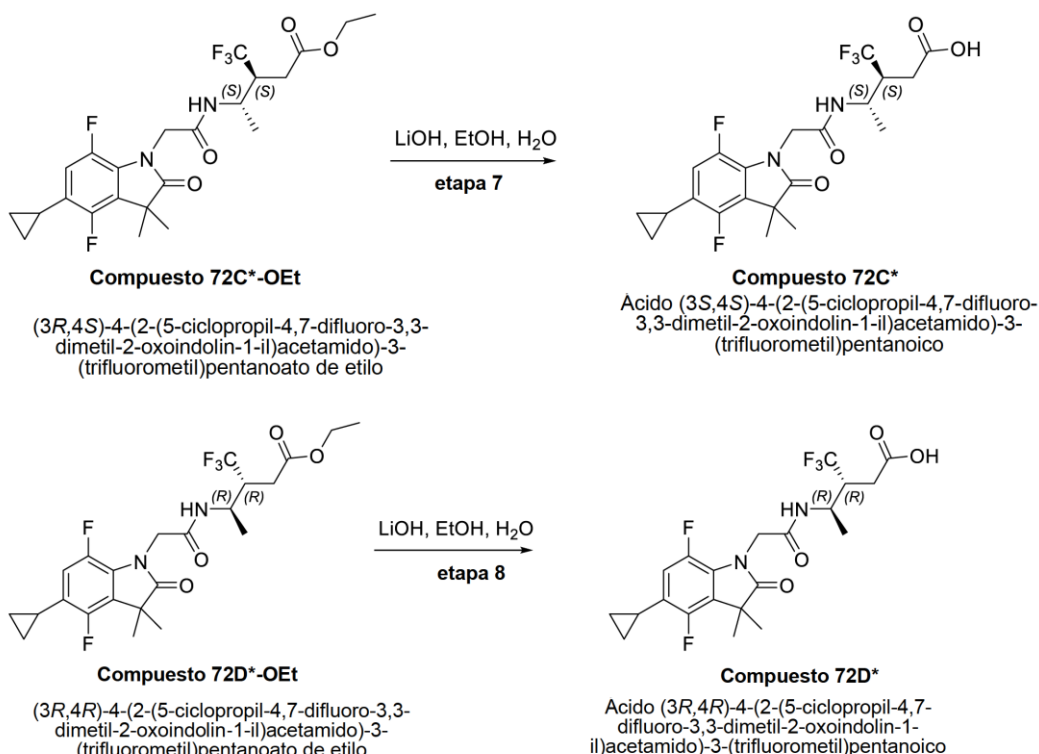


Compuesto 72B*-OEt

(3R,4S)-4-(2-(5-ciclopropil-4,7-difluoro-3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)acetamido)-3-(trifluorometil)pentanoato de etilo

Compuesto 72B*

Acido (3R,4S)-4-(2-(5-ciclopropil-4,7-difluoro-3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)acetamido)-3-(trifluorometil)pentanoico



Etapa 1: En un vial de 40 ml se añadió (2*E*)-4,4,4-trifluorobut-2-enoato de etilo (5 g, 29,7 mmol, 1 eq.), nitroetano (6,70 g, 89,2 mmol, 3 eq.), cloruro de metiltrioctilamonio (1,2 g, 2,97 mmol, 0,1 eq.) y K_2CO_3 (4,11 g, 29,7 mmol, 1 eq.) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 16 h a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La reacción se monitoreó mediante LCMS. La reacción se inactivó con agua (60 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla resultante se ajustó pH=3 con HCl (2 M), se extrajo con acetato de etilo (EtOAc) (3x100 ml), y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2x100 ml) y se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida para proporcionar un residuo, que se purificó por cromatografía ultrarrápida de fase inversa (gel de sílice C18; fase móvil, MeCN en agua, gradiente de 0 % a 100 % en 30 min; detector, UV 254/220 nm) para proporcionar 4-nitro-3-(trifluorometil)pentanoato de etilo (mezcla de 4 estereoisómeros) (3 g, 41 % de rendimiento) como un aceite amarillo. LCMS:(ES, m/z): RT=0,816 min, m/z=244,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 5,19 – 5,06 (m, 1H), 4,20 – 4,07 (m, 2H), 3,86 – 3,65 (m, 1H), 2,94 – 2,65 (m, 2H), 1,60 – 1,50 (m, 3H), 1,28 – 1,17 (m, 3H).

Etapa 2: En un matraz de fondo redondo de 250 ml se añadió 4-nitro-3-(trifluorometil)pentanoato de etilo (500 mg, 2,05 mmol, 1 eq.), EtOH (50 ml) y Ni Raney (881 mg, 10,3 mmol, 5 eq.) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente bajo atmósfera de hidrógeno, y la reacción se monitoreó mediante LCMS. La mezcla resultante se filtró, la torta filtrada se lavó con etanol (2x10 ml), HCl (2 M, 2,0 ml), y luego el filtrado se concentró bajo presión reducida para proporcionar sal de clorhidrato de 4-amino-3-(trifluorometil)pentanoato de etilo (200 mg, 39 % de rendimiento) como un aceite marrón. LCMS:(ES, m/z):RT=0,471 min, m/z=214,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapa 3: En un vial de 20 ml se añadió ácido 2-(5-ciclopropil-4,7-difluoro-3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)acético (producto de la Etapa 6, Ejemplo 14) (200 mg, 0,67 mmol, 1 eq.), sal

de clorhidrato de 4-amino-3-(trifluorometil)pentanoato de etilo (338 mg, 1,35 mmol, 2 eq.), hidroxibenzotriazol (HOBt) (183 mg, 1,35 mmol, 2 eq.), 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (EDCI) (258 mg, 1,35 mmol, 2 eq.), N,N-diisopropiletilamina (DIPEA) (438 mg, 3,38 mmol, 5 eq.), y N,N-dimetilformamida (DMF) (3 ml) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La reacción se monitoreó mediante LCMS. La reacción se inactivó con agua (20 ml) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (EtOAc) (3x30 ml), y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (80 ml), y se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida para proporcionar un residuo, que se purificó por cromatografía ultrarrápida de fase inversa (gel de sílice C18; fase móvil, MeCN en agua, gradiente de 0 % a 100 % en 40 min; detector, UV 220/254 nm) para proporcionar 4-[2-(5-ciclopropil-4,7-difluoro-3,3-dimetil-2-oxoindol-1-il)acetamido]-3-

(trifluorometil)pentanoato de etilo (Compuesto 72-OEt) (120 mg, 36 % de rendimiento) como un sólido marrón. LCMS:(ES, m/z):RT=0,972 min, m/z=491,2 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ 6,68 (dd, J = 12,0 Hz, 1H), 4,58 – 4,28 (m, 3H), 4,24 – 4,10 (m, 2H), 3,18 – 3,05 (m, 1H), 2,69 – 2,49 (m, 2H), 1,51 (s, 6H), 1,42 – 1,38 (m, 1H), 1,31 – 1,18 (m, 6H), 1,04 – 0,93 (m, 2H), 0,74 – 0,63 (m, 2H).

Etapla 4: Los cuatro diastereómeros de 4-(2-(5-ciclopropil-4,7-difluoro-3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)acetamido)-3-(trifluorometil)pentanoato de etilo (Compuesto 72-OEt) (120 mg) se separaron por HPLC quiral preparativa con las siguientes condiciones (CHIRALPAK IF, 2*25 cm; fase móvil A: hexanos (NH₃-MeOH 2 M al 0,5 %), fase móvil B: EtOH:DCM=1:1; régimen de flujo: 20 ml/min; gradiente: 10 % B a 10 % B en 9,5 min; longitud de onda: 220/254 nm) para proporcionar una mezcla del Compuesto 72A*-OEt, Compuesto 72B*-OEt y Compuesto 72C*-OEt (50 mg, 42 % de rendimiento; HPLC quiral RT(min) = 5,97; LCMS:(ES, m/z):RT=1,122 min, m/z=491,2 [M+H]⁺) como un sólido blanco y Compuesto 72D*-OEt, (40 mg, rendimiento=33 %; HPLC quiral RT(min) = 7,04; LCMS:(ES, m/z):RT=1,109 min, m/z=491,2 [M+H]⁺) como un sólido blanco. La mezcla del Compuesto 72A*-OEt, el Compuesto 72B*-OEt y el Compuesto 72C*-OEt (50 mg) se separaron adicionalmente por HPLC quiral preparativa (Lux 5 µm Cellulose-4, 2,12*25 cm; fase móvil A: hexanos (NH₃-MeOH 2 M al 0,5 %), fase móvil B: EtOH:hexanos =1:1; régimen de flujo: 20 ml/min; gradiente: 10 % B a 10 % B en 17 min; longitud de onda: 220/254 nm) para proporcionar (3S,4R)-4-[2-(5-ciclopropil-4,7-difluoro-3,3-dimetil-2-oxoindol-1-il)acetamido]-3-(trifluorometil)pentanoato de etilo (Compuesto 72A*-OEt) (7,0 mg, 14 % de rendimiento; HPLC quiral RT(min): 11,95; LCMS:(ES, m/z):RT=1,598 min, m/z=491,2 [M+H]⁺) como un sólido blanco, (3R,4S)-4-(2-(5-ciclopropil-4,7-difluoro-3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)acetamido)-3-(trifluorometil)pentanoato de etilo (Compuesto 72B*-OEt) (20 mg, 40 % de rendimiento; HPLC quiral RT(min): 13,83; LCMS:(ES, m/z):RT=1,604 min, m/z=491,2 [M+H]⁺) como sólido blanco y (3S,4S)-4-[2-(5-ciclopropil-4,7-difluoro-3,3-dimetil-2-oxoindol-1-il)acetamido]-3-(trifluorometil)pentanoato de etilo

(Compuesto 72C*-OEt) (10 mg, 20 % de rendimiento; HPLC quiral RT(min): 15,46; LCMS:(ES, m/z):RT=1,603 min, m/z=491,2 [M+H]⁺) como un sólido blanco.

Etapa 5: En un vial de 8 ml se añadió (3S,4R)-4-[2-(5-ciclopropil-4,7-difluoro-3,3-dimetil-2-oxoindol-1-il)acetamido]-3-(trifluorometil)pentanoato de etilo (Compuesto 72A*-OEt) (10,0 mg, 0,02 mmol, 1 eq.), etanol (EtOH) (0,80 ml), H₂O (0,20 ml) y LiOH (2,44 mg, 0,10 mmol, 5 eq.) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La reacción se monitoreó mediante LCMS. La mezcla se ajustó a pH=4 con HCl (2 M, ac.). La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (2 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (40 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. Esto dio como resultado ácido (3S,4R)-4-[2-(5-ciclopropil-4,7-difluoro-3,3-dimetil-2-oxoindol-1-il)acetamido]-3-

(trifluorometil)pentanoico (Compuesto 72A*) (5 mg, 70 % de pureza) como un aceite marrón. El producto se purificó por HPLC quiral preparativa (Columna Xselect CSH C18 OBD 30*150 mm; fase móvil A: agua (TFA al 0,05 %), fase móvil B: acetonitrilo (MeCN); régimen de flujo: 60 ml/min; gradiente: 5 % B a 5 % B en 2 min, 38 % B a 48 % B en 10 min; longitud de onda: 254/220 nm) para proporcionar ácido (3S,4R)-4-[2-(5-ciclopropil-4,7-difluoro-3,3-dimetil-2-oxoindol-1-il)acetamido]-3-(trifluorometil)pentanoico (Compuesto 72A*) (1,0 mg, 11 % de rendimiento; HPLC quiral RT(min): 10,2) como un sólido blanco.

Etapa 6: En un vial de 8 ml se añadió (3R,4S)-4-[2-(5-ciclopropil-4,7-difluoro-3,3-dimetil-2-oxoindol-1-il)acetamido]-3-(trifluorometil)pentanoato de etilo (Compuesto 72B*-OEt) (7,0 mg, 0,01 mmol, 1 eq.), etanol (EtOH) (0,80 ml), H₂O (0,20 ml) y LiOH (1,71 mg, 0,05 mmol, 5 eq.) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La reacción se monitoreó mediante LCMS. La mezcla/residuo se ajustó a pH=4 con HCl (2 M, ac.). La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (2 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. Esto resultó en ácido (3R,4S)-4-[2-(5-ciclopropil-4,7-difluoro-3,3-dimetil-2-oxoindol-1-il)acetamido]-3-(trifluorometil)pentanoico (Compuesto 72B*) (6,0 mg, 80 % de pureza) como un aceite marrón. El producto se purificó por HPLC quiral preparativa (Columna Xselect CSH C18 OBD 30*150 mm; fase móvil A: agua (TFA al 0,05 %), fase móvil B: acetonitrilo (MeCN); régimen de flujo: 60 ml/min; gradiente: 5 % B a 5 % B en 2 min, 38 % B a 48 % B en 10 min; longitud de onda: 254/220 nm) para proporcionar ácido (3R,4S)-4-[2-(5-ciclopropil-4,7-difluoro-3,3-dimetil-2-oxoindol-1-il)acetamido]-3-(trifluorometil)pentanoico (Compuesto 72B*) (1,9 mg, 29 % de rendimiento; HPLC quiral RT(min): 10,2) como un sólido blanco.

Etapa 7: En un vial de 8 ml se añadió (3S,4S)-4-[2-(5-ciclopropil-4,7-difluoro-3,3-dimetil-2-oxoindol-1-il)acetamido]-3-(trifluorometil)pentanoato de etilo (Compuesto 72C*-OEt) (20 mg, 0,04 mmol, 1 eq.), etanol (EtOH) (0,80 ml), H₂O (0,20 ml) y LiOH (4,9 mg, 0,20 mmol, 5 eq.) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La reacción se monitoreó mediante LCMS. La mezcla se ajustó a pH=4 con HCl

(2 M, ac.). La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (2 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (40 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. Esto dio como resultado ácido (3S,4S)-4-[2-(5-ciclopropil-4,7-difluoro-3,3-dimetil-2-oxoindol-1-il)acetamido]-3-(trifluorometil)pentanoico (Compuesto 72C*) (18 mg, 85 % de pureza) como un aceite marrón. El producto se purificó por HPLC preparativa con las siguientes condiciones (Columna Xselect CSH C18 OBD 30*150 mm 5 µm; fase móvil A: agua (TFA al 0,05 %), fase móvil B: acetonitrilo (MeCN); régimen de flujo: 60 ml/min; gradiente: 5 % B a 5 % B en 2 min, 38 % B a 48 % B en 10 min; longitud de onda: 254/220 nm) para proporcionar ácido (3S,4S)-4-[2-(5-ciclopropil-4,7-difluoro-3,3-dimetil-2-oxoindol-1-il)acetamido]-3-(trifluorometil)pentanoico (Compuesto 72C*) (16 mg, 84 % de rendimiento; HPLC quiral RT(min): 10,2) como un sólido blanco.

Etapla 8: En un vial de 8 ml se añadió (3R,4R)-4-[2-(5-ciclopropil-4,7-difluoro-3,3-dimetil-2-oxoindol-1-il)acetamido]-3-(trifluorometil)pentanoato de etilo (Compuesto 72D*-OEt) (40 mg, 0,08 mmol, 1 eq.), etanol (EtOH) (0,80 ml), H₂O (0,20 ml) y LiOH (9,8 mg, 0,41 mmol, 5 eq.) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La reacción se monitoreó mediante LCMS. La mezcla resultante se diluyó con agua (20 ml). La mezcla se ajustó a pH=4 con HCl (2 M, ac.). La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (2 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. Esto resultó en ácido (3R,4R)-4-[2-(5-ciclopropil-4,7-difluoro-3,3-dimetil-2-oxoindol-1-il)acetamido]-3-(trifluorometil)pentanoico (Compuesto 72D*) (35 mg, 80 % de pureza) como un aceite marrón. El producto se purificó por HPLC preparativa (Columna Xselect CSH C18 OBD 30*150 mm 5 µm; fase móvil A: agua (TFA al 0,05 %), fase móvil B: acetonitrilo (MeCN); régimen de flujo: 60 ml/min; gradiente: 5 % B a 5 % B en 2 min, 38 % B a 48 % B en 10 min; longitud de onda: 254/220 nm) para proporcionar ácido (3R,4R)-4-[2-(5-ciclopropil-4,7-difluoro-3,3-dimetil-2-oxoindol-1-il)acetamido]-3-(trifluorometil)pentanoico (Compuesto 72D*) (21 mg, 56 % de rendimiento; HPLC quiral RT(min): 9,2) como un sólido blanco.

Compuesto 72A*: LCMS:(ES, m/z):RT=0,925 min, m/z=463,2 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ 6,68 (dd, J = 5,6 Hz, 1H), 4,50 (d, J = 1,6 Hz, 2H), 4,42 – 4,29 (m, 1H), 3,06 – 2,91 (m, 1H), 2,64 – 2,49 (m, 2H), 2,09 – 1,99 (m, 1H), 1,51 (s, 6H), 1,36 – 1,23 (m, 3H), 1,06 – 0,94 (m, 2H), 0,77 – 0,63 (m, 2H).

Compuesto 72B*: LCMS:(ES, m/z):RT=0,928 min, m/z=463,2 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ 6,68 (dd, J = 5,6 Hz, 1H), 4,50 (d, J = 1,6 Hz, 2H), 4,41 – 4,31 (m, 1H), 3,03 – 2,90 (m, 1H), 2,63 – 2,49 (m, 2H), 2,09 – 2,00 (m, 1H), 1,51 (s, 6H), 1,28 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,03 – 0,95 (m, 2H), 0,76 – 0,63 (m, 2H).

Compuesto 72C*: LCMS:(ES, m/z):RT=0,936 min, m/z=463,2 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ 6,68 (dd, J = 5,6 Hz, 1H), 4,57 – 4,44 (m, 2H), 4,43 – 4,33 (m, 1H), 3,19

– 3,06 (m, 1H), 2,64 – 2,48 (m, 2H), 2,10 – 1,99 (m, 1H), 1,51 (s, 6H), 1,32 – 1,21 (m, 3H), 1,04 – 0,94 (m, 2H), 0,73 – 0,64 (m, 2H).

Compuesto 72D*: LCMS:(ES, m/z):RT=0,931 min, m/z=463,2 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ 6,68 (dd, J = 6,0 Hz, 1H), 4,58 – 4,43 (m, 2H), 4,43 – 4,35 (m, 1H), 3,20 – 3,05 (m, 1H), 2,63 – 2,48 (m, 2H), 2,08 – 1,99 (m, 1H), 1,51 (s, 6H), 1,26 (d, J = 7,2 Hz, 3H), 1,03 – 0,95 (m, 2H), 0,73 – 0,66 (m, 2H).

Los compuestos adicionales proporcionados en la Tabla A más abajo se han preparado, o pueden prepararse, siguiendo los esquemas generales 1–12, como se proporciona en los métodos de preparación, y los ejemplos, como se describió anteriormente. Los datos de LCMS se proporcionan para cada compuesto sintetizado de acuerdo con el método preparativo descrito. El asterisco (*) junto al número de compuesto (#) significa que se ha asignado una estereoquímica arbitraria. Para los propósitos de los ejemplos y datos proporcionados en los métodos de Ensayo, “Rac” significa una mezcla de dos o más estereoisómeros (no necesariamente en cantidades iguales).

Tabla A. Compuestos adicionales			
#	Nombre del compuesto	LCMS	Método de preparación
Rac-3	Ácido 3-(3-(2-(5-bromo-3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)acetamido)tetrahydrofuran-3-il)propanoico Mezcla de: Ácido (S)-3-(3-(2-(5-bromo-3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)acetamido)tetrahydrofuran-3-il)propanoico (Compuesto 3A*) Ácido (R)-3-(3-(2-(5-bromo-3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)acetamido)tetrahydrofuran-3-il)propanoico (Compuesto 3B*)	441,37	El compuesto 3 (Rac-3) se preparó siguiendo el esquema general 2 mediante el uso del ácido 2-(5-bromo-3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)acético como el reactivo de indolinona(ácido acético) (i) y 3-(3-aminotetrahydrofuran-3-il)propanoato de metilo como el reactivo aminoéster (iv) El compuesto 3A* y el compuesto 3B* pueden separarse por HPLC quiral preparativa.
4	Ácido 4-(2-(5-cloro-3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)acetamido)butanoico	339,38	El compuesto 4 se preparó siguiendo el esquema general 2 mediante el uso del ácido 2-(5-bromo-3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)acético como el reactivo de indolinona(ácido acético) (i) y 4 aminobutanoato de metilo como el reactivo aminoéster (iv)
6	Ácido 4-(2-(5'-bromo-2'-oxoespiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-1'-il)acetamido)butanoico	381,35	El compuesto 6 se preparó de acuerdo con el esquema general 3 mediante el uso de 5'-bromoespiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona como el reactivo de indolinona (vi) y 4-aminobutanoato de metilo como el reactivo de aminoéster (iv)

Tabla A. Compuestos adicionales			
#	Nombre del compuesto	LCMS	Método de preparación
7	Ácido 4-(2-(3,3,5-trimetil-2-oxoindolin-1-il)acetamido)butanoico	319,40	El compuesto 7 se preparó siguiendo el esquema general 2 mediante el uso del ácido 2-(5-metil-3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)acético como el reactivo de indolinona(ácido acético) (i) y 4-aminobutanoato de metilo como el reactivo aminoéster (iv)
10	Ácido 4-(2-(5-isopropil-3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)acetamido)-4-metilpentanoico	375,20	El compuesto 10 se preparó siguiendo el esquema general 2 mediante el uso del ácido 2-(5-isopropil-3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)acético como el reactivo de indolinona(ácido acético) (i) y 4-amino-4-metilpentanoato de metilo como el reactivo aminoéster (iv)
11A	(R)-N-(1-(1H-tetrazol-5-il)piperidin-3-il)-2-(5-bromo-3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)acetamida (tautómero 1) (R)-N-(1-(2H-tetrazol-5-il)piperidin-3-il)-2-(5-bromo-3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)acetamida (tautómero 2)	450,40	El compuesto 11A se preparó siguiendo el esquema general 1 mediante el uso del ácido 2-(5-bromo-3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)acético como el reactivo de indolinona(ácido acético) (i) y (R)-1-(1H-tetrazol-5-il)piperidin-3-amina como el reactivo de aminotetrazol (ii)
11B	(S)-N-(1-(1H-tetrazol-5-il)piperidin-3-il)-2-(5-bromo-3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)acetamida (tautómero 1) (S)-N-(1-(2H-tetrazol-5-il)piperidin-3-il)-2-(5-bromo-3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)acetamida (tautómero 2)	—	El compuesto 11B puede prepararse siguiendo el esquema general 1 mediante el uso del ácido 2-(5-bromo-3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)acético como reactivo de indolinona(ácido acético) (i) y (S)-1-(1H-tetrazol-5-il)piperidin-3-amina como el reactivo de aminotetrazol (ii)
12	N-(3-(1H-tetrazol-5-il)propil)-2-(5-cloro-3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)acetamida (tautómero 1) N-(3-(2H-tetrazol-5-il)propil)-2-(5-cloro-3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)acetamida (tautómero 2)	362,95	El compuesto 12 se preparó siguiendo el esquema general 1 mediante el uso del ácido 2-(5-cloro-3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)acético como el reactivo indolinona(ácido acético) (i) y 3-(1H-tetrazol-5-il)propan-1-amina como el reactivo aminotetrazol (ii)

Tabla A. Compuestos adicionales			
#	Nombre del compuesto	LCMS	Método de preparación
13	Ácido 4-(2-(5-bromo-3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)acetamido)-3,3-dimetilbutanoico	413,05	El compuesto 13 se preparó siguiendo el esquema general 2 mediante el uso del ácido 2-(5-bromo-3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)acético como el reactivo de indolinona(ácido acético) (i) y 4-amino-3,3-dimetilbutanoato de metilo como el reactivo aminoéster (iv)
14	Ácido 4-(2-(5-bromo-3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)acetamido)-2,2-dimetilbutanoico	413,05	El compuesto 14 se preparó siguiendo el esquema general 2 mediante el uso del ácido 2-(5-bromo-3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)acético como el reactivo de indolinona(ácido acético) (i) y 4-amino-2,2-dimetilbutanoato de metilo como el reactivo aminoéster (iv)
17	N-(2-(1H-tetrazol-5-il)fenil)-2-(5-bromo-3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)acetamida (tautómero 1) N-(2-(2H-tetrazol-5-il)fenil)-2-(5-bromo-3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)acetamida (tautómero 2)	443,00	El compuesto 17 se preparó siguiendo el esquema general 1 mediante el uso del ácido 2-(5-bromo-3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)acético como el reactivo de indolinona(ácido acético) (i) 2-(1H-tetrazol-5-il)anilina como el reactivo de aminotetrazol (ii)
18	N-(3-(1H-tetrazol-5-il)fenil)-2-(5-bromo-3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)acetamida (tautómero 1) N-(3-(2H-tetrazol-5-il)fenil)-2-(5-bromo-3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)acetamida (tautómero 2)	441,00	El compuesto 18 se preparó siguiendo el esquema general 1 mediante el uso del ácido 2-(5-bromo-3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)acético como el reactivo de indolinona(ácido acético) (i) y 3-(1H-tetrazol-5-il)anilina como el reactivo de aminotetrazol (ii)
19	N-(4-(1H-tetrazol-5-il)fenil)-2-(5-bromo-3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)acetamida (tautómero 1) N-(4-(2H-tetrazol-5-il)fenil)-2-(5-bromo-3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)acetamida (tautómero 2)	443,05	El compuesto 19 se preparó siguiendo el esquema general 1 mediante el uso del ácido 2-(5-bromo-3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)acético como el reactivo de indolinona(ácido acético) (i) y 4-(1H-tetrazol-5-il)anilina como el reactivo de aminotetrazol (ii)
20	Ácido 4-(2-(5-bromo-6-fluoro-3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)acetamido)butanoico	401,00	El compuesto 20 se preparó siguiendo el esquema general 3 mediante el uso de 5-bromo-6-fluoro-3,3-dimetilindolin-2-ona como el reactivo de indolinona (vi) y 4-aminobutanoato de metilo como el reactivo aminoéster (iv)

Tabla A. Compuestos adicionales			
#	Nombre del compuesto	LCMS	Método de preparación
21	Ácido 4-(2-(5-bromo-4-fluoro-3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)acetamido)butanoico	403,00	El compuesto 21 se preparó siguiendo el esquema general 3 mediante el uso de 5-bromo-4-fluoro-3,3-dimetilindolin-2-ona como el reactivo de indolinona (vi) y 4-aminobutanoato de metilo como el reactivo aminoéster (iv)
22	Ácido 4-(2-(5-yodo-3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)acetamido)butanoico	430,95	El compuesto 22 se preparó siguiendo el esquema general 2 mediante el uso del ácido 2-(5-yodo-3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)acético como el reactivo de indolinona(ácido acético) (i) y 4-aminobutanoato de metilo como el reactivo aminoéster (iv).
23	N-(3-(1H-tetrazol-5-il)propil)-2-(5-bromo-3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)-N-metilacetamida (tautómero 1) N-(3-(2H-tetrazol-5-il)propil)-2-(5-bromo-3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)-N-metilacetamida (tautómero 2)	420,90	El compuesto 23 se preparó siguiendo el esquema general 1 mediante el uso del ácido 2-(5-cloro-3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)acético como el reactivo de indolinona(ácido acético) (i) y de N-metil-3-(1H-tetrazol-5-il)propan-1-amina como el reactivo de aminotetrazol (ii)
25	Ácido 4-(2-(5-ciclopentilo-3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)acetamido)butanoico	373,20	El compuesto 25 se preparó siguiendo el esquema general 5 mediante el uso de 2-(5-bromo-3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)acetato de metilo como el reactivo de indolinona (vii), 2-(ciclopent-1-en-1-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3-dioxolano como el compañero de acoplamiento (xii) y 4-aminobutanoato de metilo como el reactivo aminoéster (iv), mediante el uso de una etapa de hidrogenación
26	2-(5-bromo-7-hidroxi-3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)-N-((3R,5S)-5-metil-1-(1H-tetrazol-5-il)piperidin-3-il)acetamida (tautómero 1) 2-(5-bromo-7-hidroxi-3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)-N-((3R,5S)-5-metil-1-(2H-tetrazol-5-il)piperidin-3-il)acetamida (tautómero 2)	480,10	El compuesto 26 se preparó siguiendo el esquema general 5 mediante el uso de 5-bromo-3,3-dimetilindolin-2-ona como el reactivo de indolinona (xx) y (3R,5S)-5-metil-1-(1H-tetrazol-5-il)piperidin-3-amina como el reactivo de aminotetrazol (ii)
30	Ácido 4-(2-(5-bromo-7-hidroxi-3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)-N-metilacetamido)butanoico	414,95	El compuesto 30 se preparó siguiendo el esquema general 7 mediante el uso de 5-bromo-3,3-dimetilindolin-2-ona como el reactivo de indolinona (xx) y 4-(metilamino)butanoato de metilo como el reactivo aminoéster (iv)

Tabla A. Compuestos adicionales			
#	Nombre del compuesto	LCMS	Método de preparación
31	Ácido 4-(2-(5-bromo-7-hidroxi-3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)acetamido)-4-metilpentanoico	429,05	El compuesto 31 se preparó siguiendo el esquema general 7 mediante el uso de 5-bromo-3,3-dimetilindolin-2-ona como el reactivo de indolinona (xx) y 4-amino-4-metilpentanoato de metilo como el reactivo aminoéster (iv)
32	2-(5-bromo-7-hidroxi-3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)-N-(2-metil-4-(1H-tetrazol-5-il)butan-2-il)acetamida (tautómero 1) 2-(5-bromo-7-hidroxi-3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)-N-(2-metil-4-(2H-tetrazol-5-il)butan-2-il)acetamida (tautómero 2)	451,10	El compuesto 32 se preparó de acuerdo con el esquema general 7 mediante el uso de 5-bromo-3,3-dimetilindolin-2-ona como el reactivo de indolinona (xx) y 2-metil-4-(1H-tetrazol-5-il)butan-2-amina como el reactivo de aminotetrazol (ii)
33	N-(3-(1H-tetrazol-5-il)propil)-2-(5-bromo-7-hidroxi-3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)acetamida (tautómero 1) N-(3-(2H-tetrazol-5-il)propil)-2-(5-bromo-7-hidroxi-3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)acetamida (tautómero 2)	425,00	El compuesto 33 se preparó de acuerdo con el esquema general 7 mediante el uso de 5-bromo-3,3-dimetilindolin-2-ona como reactivo de indolinona (xx) y 3-(2H-tetrazol-5-il)propan-1-amina como reactivo de aminotetrazol (ii)
35	ácido 2-(1-((2-(5-bromo-7-hidroxi-3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)acetamido)metil)ciclopropil)acético	425,05	El compuesto 35 se preparó siguiendo el esquema general 7 mediante el uso de 5-bromo-3,3-dimetilindolin-2-ona como el reactivo de indolinona (xx) y ácido 2-(1-(aminometil)ciclopropil)acético como el reactivo aminoéster (iv)
37	N-(2-(1H-tetrazol-5-il)piridin-3-il)-2-(5-bromo-7-hidroxi-3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)acetamida (tautómero 1) N-(2-(2H-tetrazol-5-il)piridin-3-il)-2-(5-bromo-7-hidroxi-3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)acetamida (tautómero 2)	460,05	El compuesto 37 se preparó de acuerdo con el esquema general 7 mediante el uso de 5-bromo-3,3-dimetilindolin-2-ona como reactivo de indolinona (xx) y 2-(1H-tetrazol-5-il)piridin-3-amina como reactivo de aminotetrazol (ii)
38	N-(3-(1H-tetrazol-5-il)piridin-2-il)-2-(5-bromo-7-hidroxi-3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)acetamida (tautómero 1) N-(3-(2H-tetrazol-5-il)piridin-2-il)-2-(5-bromo-7-hidroxi-3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)acetamida (tautómero 2)	458,00	El compuesto 38 se preparó siguiendo el esquema general 7 mediante el uso de 5-bromo-3,3-dimetilindolin-2-ona como el reactivo de indolinona (xx) y 3-(1H-tetrazol-5-il)194iridina-2-amina como el reactivo de aminotetrazol (ii)

Tabla A. Compuestos adicionales			
#	Nombre del compuesto	LCMS	Método de preparación
39	Ácido 4-(2-(7-hidroxi-3,3,5-trimetil-2-oxoindolin-1-il)acetamido)butanoico	335,15	El compuesto 39 se preparó siguiendo el esquema general 7 mediante el uso de 3,3,5-trimetilindolin-2-ona como el reactivo de indolinona (xx) y 4-aminobutanoato de metilo como el reactivo aminoéster (iv)
40A*	Ácido (R)-3-(3-(2-(5-bromo-7-hidroxi-3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)acetamido)tetrahidrofuran-3-il)propanoico	457,10	Los compuestos 40A* y 40B* se prepararon siguiendo el esquema general 7 mediante el uso de 5-bromo-3,3-dimetilindolin-2-ona como el reactivo de indolinona (xx) y 3-(3-aminotetrahidrofurano-3-il)propanoato de metilo como el reactivo aminoéster (iv). La mezcla se purificó por HPLC preparativa (CHIRALPAK IA-3, 4,6*50 mm, 3 um; fase móvil A: hexanos (TFA al 0,1 %): (MeOH: diclorometano) 80:20; régimen de flujo: 1 ml/min; gradiente: 0 % B a 0 % B) para proporcionar 40A* como primer pico de elución y 40B* como segundo pico de elución.
40B*	Ácido (S)-3-(3-(2-(5-bromo-7-hidroxi-3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)acetamido)tetrahidrofuran-3-il)propanoico	457,05	
41A	Ácido (R)-4-(2-(5-bromo-7-hidroxi-3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)acetamido)pentanoico	415,00	El compuesto 41A se preparó siguiendo el esquema general 7 mediante el uso de 5-bromo-3,3-dimetilindolin-2-ona como el reactivo de indolinona (xx) y (R)-4-aminopentanoato de metilo como el reactivo aminoéster (iv)
41B	Ácido (S)-4-(2-(5-bromo-7-hidroxi-3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)acetamido)pentanoico	415,10	El compuesto 41B se preparó siguiendo el esquema general 7 mediante el uso de ácido 5-bromo-3,3-dimetilindolin-2-ona como el reactivo de indolinona (xx) y ácido (S)-4-aminopentanoico como el reactivo aminoéster (iv)
42A*	Ácido (R)-4-(2-(5-bromo-7-hidroxi-3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)acetamido)-3-metilbutanoico	415,00	Los compuestos 42A* y 42B* se prepararon siguiendo el esquema general 7 mediante el

Tabla A. Compuestos adicionales			
#	Nombre del compuesto	LCMS	Método de preparación
42B*	Ácido (S)-4-(2-(5-bromo-7-hidroxi-3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)acetamido)-3-metilbutanoico	415,00	uso de 5-bromo-3,3-dimetilindolin-2-ona como el reactivo de indolinona (xx) y 4-amino-3-metilbutanoato de metilo como el reactivo aminoéster (iv). La mezcla se purificó después por HPLC preparativa (Columna Xselect CSH C18 OBD 30*150 mm 5 µm; fase móvil A: acetonitrilo, fase móvil B: agua (TFA al 0,05 %); régimen de flujo: 60 ml/min; gradiente: 26 % B a 36 % B en 10 min, 36 % B; longitud de Onda: 254/220 nm; para proporcionar el Compuesto 42A* como primer pico de elución y el Compuesto 42B* como segundo pico de elución.
44	Ácido 3-(1-(2-(5-bromo-7-hidroxi-3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)acetamido)ciclopropil)propanoico	425,05	El compuesto 44 se preparó 7 siguiendo el esquema general 7 mediante el uso de 5-bromo-3,3-dimetilindolin-2-ona como el reactivo de indolinona (xx) y 3-(1-aminociclopropil)propanoato de metilo (iv)
45	N-(3-(1H-tetrazol-5-il)piridin-4-il)-2-(5-bromo-7-hidroxi-3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)acetamida (tautómero 1) N-(3-(2H-tetrazol-5-il)piridin-4-il)-2-(5-bromo-7-hidroxi-3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)acetamida (tautómero 2)	460,00	El compuesto 42 se preparó de acuerdo con el esquema general 7 mediante el uso de 5-bromo-3,3-dimetilindolin-2-ona como reactivo de indolinona (xx) y 3-(1H-tetrazol-5-il)piridin-4-amina como reactivo de aminotetrazol (ii)
47	Ácido 4-(2-(5-cloro-7-hidroxi-3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)acetamido)butanoico	355,00	El compuesto 47 se preparó siguiendo el esquema general 7 mediante el uso de 5-cloro-3,3-dimetilindolin-2-ona como el reactivo de indolinona (xx) y 4-aminobutanoato de metilo como el reactivo aminoéster (iv)
48	Ácido 4-(2-(5-cloro-7-fluoro-3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)acetamido)butanoico	356,95	El compuesto 48 se preparó siguiendo el esquema general 8 mediante el uso de 7-fluoro-3,3-dimetilindolin-2-ona como el reactivo de indolinona (xxvi) y 4-aminobutanoato de metilo como el reactivo aminoéster (iv)

Tabla A. Compuestos adicionales			
#	Nombre del compuesto	LCMS	Método de preparación
49	Ácido 2-((2-(5-bromo-3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)acetamido)metil)benzoico	433,00	El compuesto 49 se preparó siguiendo el esquema general 2 mediante el uso de ácido 2-(5-bromo-3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)acético como el reactivo de indolinona(ácido acético) (i) y ácido 2-(aminometil)benzoico como el reactivo aminoéster (iv)
50	Ácido 4-(2-(5-bromo-3,3-dimetil-2-oxo-7-(trifluorometil)indolin-1-il)acetamido)butanoico	451,05	El compuesto 50 se preparó siguiendo el esquema general 7 mediante el uso de ácido 2-(5-bromo-3,3-dimetil-2-oxo-7-(trifluorometil)indolin-1-il)acético como el reactivo de indolinona (xx) y 4-aminobutanoato de metilo como el reactivo aminoéster (iv). El ácido 2-(5-bromo-3,3-dimetil-2-oxo-7-(trifluorometil)indolin-1-il)acético se preparó mediante el uso de procedimientos estándar para la trifluorometilación (mediante el uso de TMSF ₃ , KF y CuI en DMF y el calentamiento a 80 °C) de 2-(5-bromo-7-yodado-3,3-dimetil-2-oxoindol-1-il)acetato de terc-butilo (producto de la Etapa 2, Ejemplo 7)
51	Ácido 4-(2-(5-bromo-3,3-difluoro-2-oxoindolin-1-il)acetamido)butanoico	392,95	El compuesto 51 se preparó siguiendo el esquema general 3 mediante el uso de 5-bromo-3,3-difluoroindolin-2-ona como el reactivo de indolinona (vi) y 4-aminobutanoato de metilo como el reactivo aminoéster (iv)
52A*	Ácido (1S,2R)-2-(2-(5-bromo-3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)acetamido)ciclopentano-1-carboxílico	411,00	El compuesto 52A* se preparó siguiendo el esquema general 2 mediante el uso del ácido 2-(5-bromo-3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)acético como el reactivo de indolinona(ácido acético) (i) y (1S,2R)-2-aminociclopentano-1-carboxilato de metilo el reactivo aminoéster (iv)

Tabla A. Compuestos adicionales			
#	Nombre del compuesto	LCMS	Método de preparación
52B*	Ácido (1R,2S)-2-(2-(5-bromo-3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)acetamido)ciclopentano-1-carboxílico	409,05	El compuesto 52B* se preparó siguiendo el esquema general 2 mediante el uso del ácido 2-(5-bromo-3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)acético como el reactivo de indolinona(ácido acético) (i) y (1R,2S)-2-aminociclopentano-1-carboxilato de metilo el reactivo aminoéster (iv)
52C*	Ácido (1S,2S)-2-(2-(5-bromo-3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)acetamido)ciclopentano-1-carboxílico	411,00	El compuesto 52C* se preparó siguiendo el esquema general 2 mediante el uso del ácido 2-(5-bromo-3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)acético como el reactivo de indolinona(ácido acético) (i) y (1S,2S)-2-aminociclopentano-1-carboxilato de metilo el reactivo aminoéster (iv)
52D*	Ácido (1R,2R)-2-(2-(5-bromo-3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)acetamido)ciclopentano-1-carboxílico	410,95	El compuesto 52D* se preparó siguiendo el esquema general 2 mediante el uso de ácido 2-(5-bromo-3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)acético como el reactivo de indolinona(ácido acético) (i) y (1R,2R)-2-aminociclopentano-1-carboxilato de metilo el reactivo aminoéster (iv)
65	N-(3-(1H-tetrazol-5-il)propil)-2-(5-ciclopropil-4,7-difluoro-3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)acetamida (tautómero 1) N-(3-(2H-tetrazol-5-il)propil)-2-(5-ciclopropil-4,7-difluoro-3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)acetamida (tautómero 2)	405,10	El compuesto 65 se preparó siguiendo el esquema general 1 mediante el uso del ácido 2-(5-ciclopropil-4,7-difluoro-3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)acético como el reactivo de indolinona(ácido acético) (i) y 3-(1H-tetrazol-5-il)propano-1-amina como el reactivo de aminotetrazol (ii)
68A*	Ácido (3S,4S)-4-ciclopropil-4-(2-(5-ciclopropil-4,7-difluoro-3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)acetamido)-3-metilbutanoico	—	Los compuestos 68A*, 68B*, 68C*, 68D* pueden prepararse siguiendo el esquema general 2 mediante el uso de 2-(5-ciclopropil-4,7-difluoro-3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)acetamida como el reactivo de indolinona(ácido acético) (i) y 4-amino-4-ciclopropil-3-metilbutanoato de terc-butilo (producto de la Etapa 6, Ejemplo 17) como el reactivo aminoéster (iv)
68B*	Ácido (3R,4R)-4-ciclopropil-4-(2-(5-ciclopropil-4,7-difluoro-3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)acetamido)-3-metilbutanoico	—	
68C*	Ácido (3S,4R)-4-ciclopropil-4-(2-(5-ciclopropil-4,7-difluoro-3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)acetamido)-3-metilbutanoico	—	
68D*	Ácido (3S,4R)-4-ciclopropil-4-(2-(5-ciclopropil-4,7-difluoro-3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)acetamido)-3-metilbutanoico	—	

Métodos de ensayo biológico

(i) Ensayo de NLRP3 en PBMC humana

El objetivo de este ensayo es demostrar si un compuesto de prueba es capaz de interferir con la función de NLRP3 humana en un sistema celular.

Reactivos: PBMC humanas (Normal): iXCells Cat # 10HU -003; medio RPMI 1640 (modificación ATCC): ThermoFisher Cat # A1049101 (medio completo: FBS al 10 %, Pen/Estrep al 1 %; medio de ensayo: Pen/Estrep al 1 %; matraz de cultivo celular de 75 cm²: Corning Cat # 430641U; placas de cultivo celular de 96 pocillos: VWR Cat # 10062-900; LPS (E. coli O26:B6): Sigma Cat # L2654, existencia de 5 mg/ml en PBS; sal sódica de nigericina: Sigma Cat # N7143, existencia de 5 mg/ml (6,7 mM) en etanol.

Las PBMC criopreservadas (10 x 10⁶ células/vial) se descongelaron rápidamente en un baño de agua a 37 °C durante 2 min y se transfirieron en 10 ml de medio completo. Luego, las células se centrifugaron a 1200 RPM durante 5 min, se resuspendieron en 40 ml de medio completo, se transfirieron en un matraz de cultivo celular de 75 cm² y se incubaron durante toda la noche a 37 °C con 5 % de CO₂. Al día siguiente, las PBMC se centrifugaron, se resuspendieron en 30 ml de medio de ensayo (~3,3 x 10⁵ células/ml) y se distribuyeron a 100 µl/pocillo en una placa de cultivo celular de 96 pocillos. A continuación, se añadieron 50 µl de medio de ensayo que contenía 300 ng/ml de LPS a cada pocillo excepto por los pocillos de control no tratados (50 µl de medio de ensayo sin LPS). Luego, las células se sensibilizaron con LPS durante 4 h a 37 °C con 5 % de CO₂. Se preparó una curva de respuesta a la concentración (CRC) de compuesto de prueba 500X en dimetilsulfóxido al 100 % (DMSO). Luego, el CRC se diluyó 1:25 en medio de ensayo y luego se diluyó adicionalmente 1:5 en medio de ensayo lo que dio como resultado un CRC final 4X en medio de ensayo/DMSO al 0,8 %. Luego se transfirieron 50 µl/pocillo de compuesto de prueba CRC o vehículo 4X (medio de ensayo/DMSO al 0,8 %) a cada pocillo y subsecuentemente se incubó durante 30 min a 37 °C con CO₂ al 5 %. Las células se estimularon mediante la adición de 4 µl de nigericina 500 µM, durante 1 h a 37 °C con 5 % de CO₂. Luego, las placas se centrifugaron a 1200 RPM durante 5 min y se transfirieron 100 µl del medio a una placa de almacenamiento limpia de 96 pocillos y se almacenaron a -80 °C hasta su análisis. Las mediciones de citocinas se realizaron mediante el uso de la plataforma de mesoescala. Los compuestos se añadieron 30 minutos antes de sensibilizar las células con LPS cuando se requería cuantificar TNFα en el panel de citocinas para confirmar la selectividad.

Ensayo de NLRP3 en PBMC humana: A representa un valor de IC₅₀ <0,3 µM; B representa un valor de IC₅₀ ≥0,3 µM y <0,5 µM; C representa un valor de IC₅₀ ≥0,5 µM y <1,0 µM; D representa un valor de IC₅₀ ≥1,0 µM y <10 µM; E representa un valor de IC₅₀ ≥10 µM.

(ii) Ensayo de NLRP3 en sangre total de ratón (mWB)

El objetivo de este ensayo es demostrar si un compuesto de prueba es capaz de interferir con la función NLRP3 del ratón en un sistema de sangre total.

Reactivos: Se usaron los siguientes reactivos: tubos de colecta de sangre (Heparina); cultivo de tejidos de 96 pocillos con fondo en U (Falcon 353077); HBSS para diluciones de LPS, ATP y compuestos (Gibco 24020–117); y LPS, serotipo O26:B6 de *E. coli* (Sigma L–2654). Ensayo MSD de IL-1b de ratón: Se extrajo sangre de ratones CD1 hembras (9 a 10 semanas) mediante punción cardíaca. La sangre se sembró (135 µl) por pocillo en placas de fondo en U de 96 pocillos. Se añadieron 7,5 µl de LPS 20X (20 µg/ml, concentración final de 1 µg/ml) y se mezclaron mediante pipeteo suave, y la mezcla se incubó en una incubadora TC durante cinco horas. Se añadieron 7,5 µl de compuesto o vehículo 20X por pocillo y se mezclaron mediante pipeteo suave. Los compuestos se diluyeron 1/50 en HBSS para preparar una curva de dilución 20X en DMSO al 2 %. La mezcla se incubó durante 30 minutos en una incubadora TC con agitación (450 rpm). Se añadieron 5 µl de ATP 31X (155 mM, concentración final de 5 mM) y se mezclaron mediante pipeteo suave. La mezcla se incubó en una incubadora TC durante 30 minutos con agitación (450 rpm). La placa se centrifugó durante 10 minutos a 800 x g y se eliminaron ~70 µl de plasma. El plasma se congeló en caso necesario. La IL-1b de ratón se analizó con el ensayo de IL-1b-MSD (K152TUK).

Los compuestos se añadieron 30 minutos antes de sensibilizar las células con LPS cuando se requería cuantificar TNFα en el panel de citocinas para confirmar la selectividad.

Ensayo de IL-1β mWB: A representa un valor de $IC_{50} < 0,3 \mu M$; B representa un valor de $IC_{50} \geq 0,3 \mu M$ y $< 0,5 \mu M$; C representa un valor de $IC_{50} \geq 0,5 \mu M$ y $< 1,0 \mu M$; D representa un valor de $IC_{50} \geq 1,0 \mu M$.

(iii) Ensayo de NLRP3 en sangre total humana (hWB)

El objetivo de este ensayo es demostrar si un compuesto de prueba es capaz de interferir con la función NLRP3 humana en un sistema de sangre total.

Se extrajo sangre total humana de voluntarios sanos después de obtener el consentimiento informado por escrito. Se usaron tubos recubiertos de heparina de litio para recolectar sangre de voluntarios. Las muestras de sangre se distribuyeron en placas de 96 pocillos mediante el uso de 90 µl por pocillo. la sensibilización se realizó mediante la adición de 5 µl de LPS (O26:B6; Sigma L–2654) a una concentración final de 1 µg/ml durante 4,5 horas en una incubadora humidificada con 37 °C, 5 % de CO₂. Treinta minutos antes de la activación de NLRP3, se añadieron 5 µl de una solución de compuesto 20X o vehículo (DMSO al 2 %) a cada pocillo y las placas se incubaron en un agitador (450 rpm) en una incubadora humidificada con 37 °C, 5 % de CO₂. La activación se realizó después mediante la adición de 3,3 µl de una solución de ATP 31X por pocillo. Al final de los 30 minutos de estimulación, las placas se centrifugaron (800 g, 10 min, temperatura ambiente) y el plasma de cada pocillo se congeló a –80 °C. Los niveles de IL-1β en el sobrenadante se analizaron mediante el uso de un ensayo de descubrimiento de mesoescala (MSD K151TUK) de acuerdo con las instrucciones del fabricante.

Ensayo de IL-1β hWB: A representa un valor de $IC_{50} < 0,3 \mu M$; B representa un valor de $IC_{50} \geq 0,3 \mu M$ y $< 0,5 \mu M$; C representa un valor de $IC_{50} \geq 0,5 \mu M$ y $< 1,0 \mu M$; D representa un valor de $IC_{50} \geq 1,0 \mu M$.

(iv) Datos del ensayo

Varios compuestos descritos en la presente descripción se probaron de acuerdo con los ensayos descritos anteriormente.

Tabla B. Datos de actividad			
Compuesto #	IC ₅₀ de IL-1 β en PBMC (uM)	IC ₅₀ de IL-1 β en mWB (uM)	IC ₅₀ de IL-1 β en hWB (uM)
1	A	A	D
2	A	A	D
Rac-3	A	--	C
4	--	--	D
5	E	--	--
6	C	--	--
7	D	--	--
8	C	--	--
9	C	--	--
10	B	--	--
11A	--	A	D
11B	--	--	--
12	--	--	--
13	A	--	--
14	D	--	--
15	E	--	--
16	A	C	C
17	--	--	--
18	--	--	--
19	--	--	--
20	D	--	--
21	A	--	A
22	A	--	A
23	--	--	--
24	A	A	--
25	E	--	--
26		C	--
27	E	--	--
28	A	--	D
29	--	--	D
30	A	--	D
31	A	--	C
32	--	--	D
33	A	--	D
35	A	--	D
36	E	--	--
37	--	--	--
38	--	--	--
39	--	--	--
40A*	--	--	--
40B*	--	--	--
41A	A	--	--
41B	A	--	D
42A*	A	--	--
42B*	A	--	--

Tabla B. Datos de actividad			
Compuesto #	IC ₅₀ de IL-1 β en PBMC (uM)	IC ₅₀ de IL-1 β en mWB (uM)	IC ₅₀ de IL-1 β en hWB (uM)
44	A	--	--
45	--	--	--
47	--	--	B
48	--	--	--
49	E		--
50	E		--
51	B	--	--
52A*	E	--	--
52B*	--	--	--
52C*	--	--	--
52D*	--	--	--
56	A	A	C
57	A	A	B
58A*	A	--	C
58B*	--	--	--
58C*	--	--	--
58D*	--	--	--
59A	A	A	B
59B	--	--	--
60A*	A	A	C
60B*	--	--	--
60C*	--	--	--
60D*	--	--	--
61A	--	A	B
61B	--	--	C
62A	--	A	B
62B	--	--	--
63A	A	A	C
63B	--	--	--
64A	A	A	C
64B	--	--	--
65	A	A	C
66	A	A	A
67A*	--	--	--
67B*	--	--	--
67C*	--	--	D
67D*	--	--	B
68A*	--	--	--
68B*	--	--	--
68C*	--	--	--
68D*	--	--	--
69A*	--	--	--
69B*	--	--	--
70A*	--	--	--
70B*	--	--	--
70C*	--	--	--
70D*	--	--	--
71A*	--	--	--
71B*	--	--	--
72A*	--	--	--
72B*	--	--	--

Tabla B. Datos de actividad			
Compuesto #	IC ₅₀ de IL-1β en PBMC (uM)	IC ₅₀ de IL-1β en mWB (uM)	IC ₅₀ de IL-1β en hWB (uM)
72C*	--	--	--
72D*	--	--	--

(v) Ejemplos comparativos

Ciertas características de los compuestos de Fórmula (I) se han considerado importantes para mejorar la actividad inhibidora contra NLRP3.

Por ejemplo, los compuestos de Fórmula (I) comprenden, al menos, una sustitución R¹ y una sustitución geminal en la posición R⁵/R⁵. Como puede observarse en la Tabla C1, se ha encontrado que los compuestos con hidrógeno en la posición R¹ correspondiente (Ejemplo comparativo 1) son menos potentes que los compuestos con sustitución en la posición R¹ correspondiente (por ejemplo, sustitución con bromo; véanse, por ejemplo, los ejemplos comparativos 2 y 3). Sin embargo, es la combinación de la sustitución R¹ y la sustitución en las posiciones R⁵/R⁵ lo que conduce a un aumento de la inhibición del NLRP3. Compárese, por ejemplo, la menor actividad de los compuestos con sustitución con bromo en la posición R¹ pero con hidrógeno en la posición R⁵/R⁵ (ejemplos comparativos 2 y 3) o con un grupo oxo en la posición R⁵/R⁵ (ejemplo comparativo 4) con la mayor actividad de los compuestos de Fórmula (I) que comprenden tanto la sustitución con bromo en la posición R¹ como un grupo dimetilo R⁵/R⁵ (Compuesto 2), un grupo difluoro R⁵/R⁵ (Compuesto 51), o un grupo R⁵/R⁵ ciclizado para formar un ciclopropilo (Compuesto 6). Además del bromo, se ha comprobado que se toleran bien varios grupos R¹, tales como trifluorometilo (Compuesto 8) y ciclopropilo (Compuesto 9).

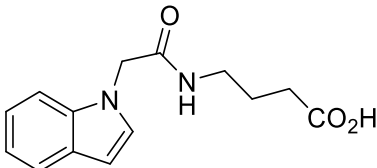
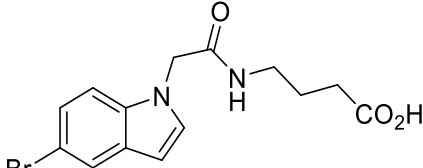
Tabla C1, Las posiciones R ¹ y R ⁵ /R ⁵	
Compuesto	IC ₅₀ de IL-1β en PBMC (uM)
 Ácido 4-(2-(1H-indol-1-il)acetamido)butanoico Ejemplo comparativo 1	>100 (Actividad “E”)
 Ácido 4-(2-(5-bromo-1H-indol-1-il)acetamido)butanoico Ejemplo comparativo 2	7,2 (Actividad “D”)

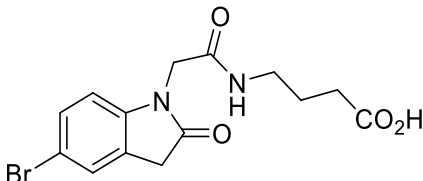
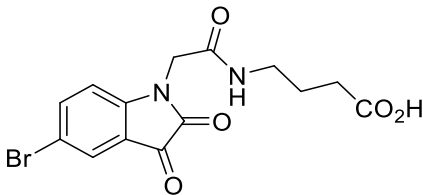
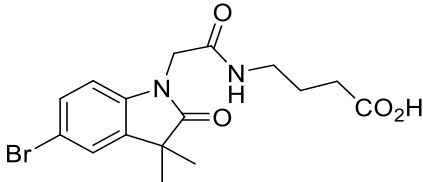
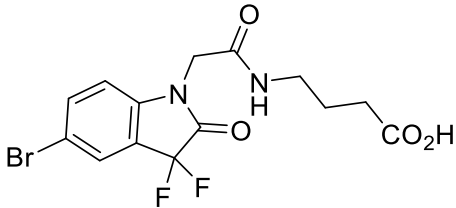
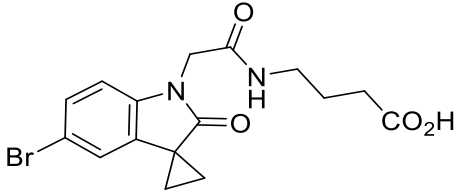
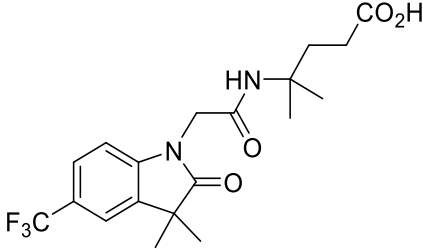
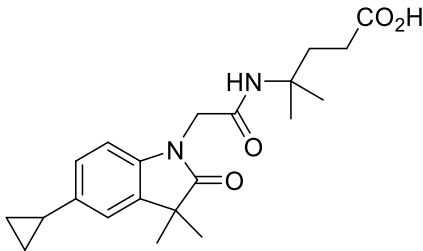
Tabla C1, Las posiciones R ¹ y R ⁵ /R ⁵	
Compuesto	IC ₅₀ de IL-1β en PBMC (uM)
 Ácido 4-(2-(5-bromo-2-oxoindolin-1-il)acetamido)butanoico Ejemplo Comparativo 3	47 (Actividad “E”)
 Ácido 4-(2-(5-bromo-2,3-dioxoindolin-1-il)acetamido)butanoico Ejemplo comparativo 4	>100 (Actividad “E”)
 Ácido 4-(2-(5-bromo-3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)acetamido)butanoico Compuesto 2	0,15 (Actividad “A”)
 Ácido 4-(2-(5-bromo-3,3-difluoro-2-oxoindolin-1-il)acetamido)butanoico Compuesto 51	0,41 (Actividad “B”)
 Ácido 4-(2-(5'-bromo-2'-oxoespiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-1'-il)acetamido)butanoico Compuesto 6	0,57 (Actividad “C”)
 Ácido 4-(2-(3,3-dimetil-2-oxo-5-(trifluorometil)indolin-1-il)acetamido)-4-metilpentanoico Compuesto 8	0,69 (Actividad “C”)

Tabla C1, Las posiciones R ¹ y R ⁵ /R ⁵	
Compuesto	IC ₅₀ de IL-1β en PBMC (uM)
 Ácido 4-(2-(5-ciclopropil-3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)acetamido)-4-metilpentanoico Compuesto 9	0,67 (Actividad “C”)

Además, el enlazador entre el grupo amida N(R⁷) y el grupo de tetrazol terminal o ácido carboxílico (por ejemplo, un enlazador con al menos tres átomos consecutivos de longitud) muestra una mejora en la actividad de NLRP3 con respecto a longitudes de enlazador más cortas. Véase, por ejemplo, la Tabla C2, que demuestra la actividad NLRP3 mejorada del Ejemplo comparativo 2 y la actividad drásticamente mejorada del Compuesto 2, cada uno con enlazadores que tienen tres átomos de carbono consecutivos de longitud, al Ejemplo comparativo 5, que tiene un enlazador de 2 átomos de carbono. La sustitución di-metil en el enlazador, como ejemplifica el Compuesto 13 (y en comparación con el Compuesto 2), también se tolera bien.

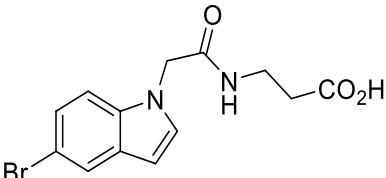
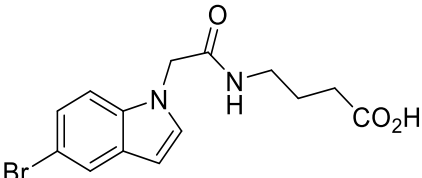
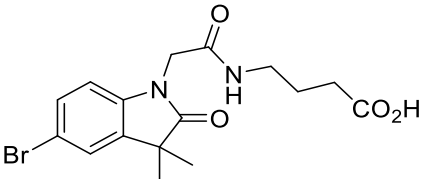
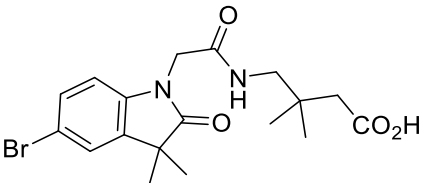
Tabla C2. Longitudes del enlazador R4/Z	
Compuesto	IC ₅₀ de IL-1β en PBMC (uM)
 Ácido 3-(2-(5-bromo-1H-indol-1-il)acetamido)propanoico Ejemplo comparativo 5	>100 (Actividad “E”)
 Ácido 4-(2-(5-bromo-1H-indol-1-il)acetamido)butanoico Ejemplo comparativo 2	7,2 (Actividad “D”)
 Ácido 4-(2-(5-bromo-3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)acetamido)butanoico Compuesto 2	0,15 (Actividad “A”)

Tabla C2. Longitudes del enlazador R4/Z	
Compuesto	IC ₅₀ de IL-1 β en PBMC (uM)
 Ácido 4-(2-(5-bromo-3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)acetamido)-3,3-dimetilbutanoico Compuesto 13	0,11 (Actividad “A”)

También se han encontrado que determinados patrones de sustitución en el núcleo bicíclico mejoran la actividad del NLRP3. Por ejemplo, como puede observarse en la Tabla C3, la monosustitución en la posición R¹ proporciona una buena actividad NLRP3, pero se obtienen ganancias de actividad con la di- y tri-sustitución del anillo oxoindolinilo del núcleo. Compárese, por ejemplo, la actividad del Compuesto 2 con la actividad de los Compuestos 24, 56, 57 y 66.

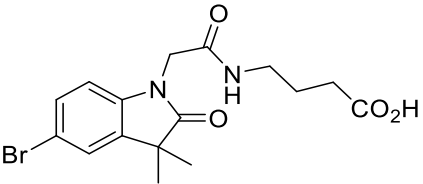
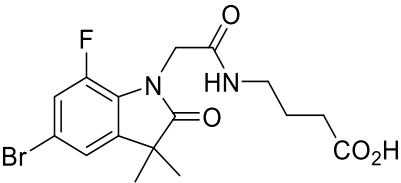
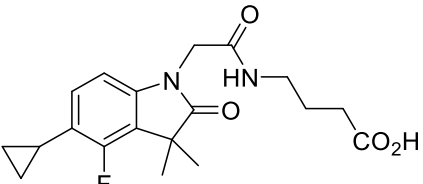
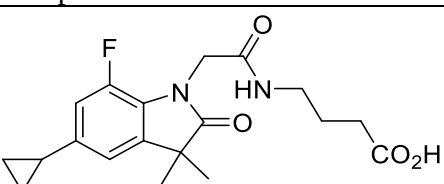
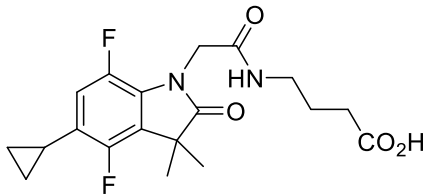
Tabla C3. Sustitución del núcleo bicíclico	
Compuesto	IC ₅₀ de IL-1 β en PBMC (uM)
 Ácido 4-(2-(5-bromo-3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)acetamido)butanoico Compuesto 2	0,15 (Actividad “A”)
 Ácido 4-(2-(5-bromo-7-fluoro-3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)acetamido)butanoico Compuesto 24	0,020 (Actividad “A”)
 Ácido 4-(2-(5-ciclopropil-4-fluoro-3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)acetamido)butanoico Compuesto 56	0,046 (Actividad “A”)
 Ácido 4-(2-(5-ciclopropil-7-fluoro-3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)acetamido)butanoico Compuesto 66	0,024 (Actividad “A”)

Tabla C3. Sustitución del núcleo bicíclico	
Compuesto	IC ₅₀ de IL-1β en PBMC (uM)
 Ácido 4-(2-(5-ciclopropil-4,7-difluoro-3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)acetamido)butanoico Compuesto 57	0,059 (Actividad “A”)

También se ha descubierto que los grupos tetrazol terminales proporcionan una actividad mejorada en comparación con respecto a los homólogos CH. Véanse, por ejemplo, los datos proporcionados en la Tabla C4, que demuestran una menor actividad NLRP3 del Ejemplo comparativo 6 (un homólogo de CH) y el Ejemplo comparativo 7 (un homólogo de CH) en comparación con el Compuesto 65 que contiene tetrazol.

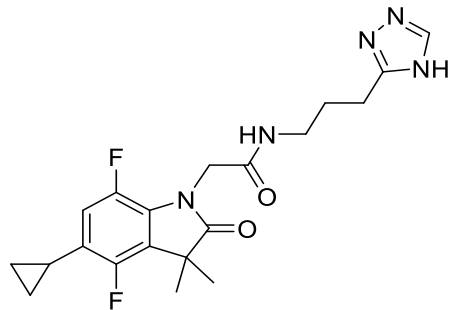
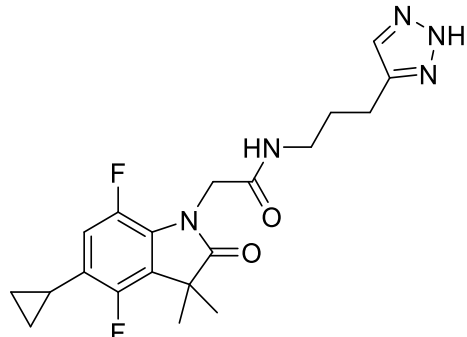
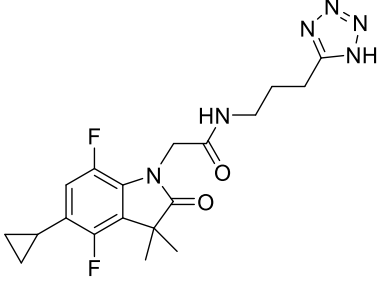
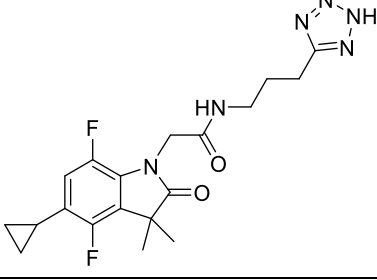
Tabla C4. Grupos tetrazolilo	
Compuesto	IC ₅₀ de IL-1β en PBMC (uM)
 N-(3-(4H-1,2,4-triazol-3-il)propil)-2-(5-ciclopropil-4,7-difluoro-3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)acetamida Ejemplo Comparativo 6	0,941 (Actividad “C”)
 N-(3-(2H-1,2,3-triazol-4-il)propil)-2-(5-ciclopropil-4,7-difluoro-3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)acetamida Ejemplo comparativo 7	0,676 (Actividad “C”)

Tabla C4. Grupos tetrazolilo	
Compuesto	IC ₅₀ de IL-1β en PBMC (uM)
N-(3-(1H-tetrazol-5-il)propil)-2-(5-ciclopropil-4,7-difluoro-3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)acetamida  Compuesto 65 (tautómero 1) N-(3-(2H-tetrazol-5-il)propil)-2-(5-ciclopropil-4,7-difluoro-3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)acetamida  Compuesto 65 (tautómero 2)	0,015 (Actividad “A”)

OTRAS MODALIDADES

A menos que se defina de cualquier otra manera, todos los términos técnicos y científicos usados en la presente descripción tienen el mismo significado comúnmente entendido por un experto en la técnica a la que pertenece esta invención. En la especificación, las formas singulares también incluyen la plural a menos que el contexto los indique claramente de cualquier otra manera.

Todas las publicaciones, solicitudes de patentes, patentes y otras referencias mencionadas en la presente descripción se incorporan como referencia. No se admite que las referencias técnicas citadas en la presente descripción sean anteriores a la invención reivindicada. En caso de conflicto, prevalecerá la presente descripción, incluidas las definiciones.

En caso de conflicto entre las estructuras químicas y los nombres de los compuestos descritos en la presente descripción, prevalecerán las estructuras químicas.

La descripción anterior se ha presentado solo con fines ilustrativos y no pretende limitar la descripción a la forma precisa descrita, sino mediante las reivindicaciones adjuntas a la presente descripción. Otras características y ventajas de la descripción serán evidentes a partir de la descripción detallada y las reivindicaciones que siguen.