

MODULADORES DEL RECEPTOR ACOPLADO A LA PROTEÍNA G88

SOLICITUDES RELACIONADAS

Esta solicitud reivindica prioridad sobre la solicitud GB no. 2209195.3, que se incorpora por la presente como referencia en su totalidad.

5

CAMPO DE LA INVENCION

La presente descripción está dirigida en general a compuestos que pueden modular el receptor acoplado a proteína G88, composiciones que comprenden dichos compuestos, métodos para modular el receptor acoplado a proteína G88 y compuestos para uso en dichos métodos.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

10 GPR88 es un miembro huérfano de la superfamilia de receptores acoplados a proteína G (GPCR) y un miembro de la familia de GPCR de rodopsina de clase A. El receptor exhibe una alta expresión en el sistema nervioso central (SNC) con una expresión limitada en la periferia.

Dentro del SNC, el ARNm del receptor GPR88 se localiza principalmente en áreas selectivas del cerebro, a saber, el cuerpo estriado (Mizushima et al., 2000; Vassilatis et al., 2002; Massart et al., 2009).
15 También está presente en niveles de expresión más bajos en la corteza frontal y el tálamo (Thompson et al., 2020). La expresión estriatal se produce en las neuronas espinosas del medio GABAérgico (MSN). Los datos de roedores sugieren que GPR88 muestra los niveles más altos de expresión de ARNm en comparación con otros GPCR conocidos en el cuerpo estriado (Komatsu et al., 2014).

El cuerpo estriado regula diversos aspectos de la cognición, la motivación y la recompensa, así
20 como el movimiento y el aprendizaje motor, y se lo ha relacionado con enfermedades neuropsiquiátricas como el síndrome de Tourette, la enfermedad de Huntington (HD), las adicciones, la enfermedad de Parkinson (PD), la esquizofrenia y el trastorno por déficit de atención e hiperactividad (ADHD) (Ena et al., 2011). El perfil de expresión selectiva de GPR88 en las neuronas de salida del cuerpo estriado condujo al descubrimiento de que el receptor GPR88 modula la función de varios circuitos cortico-estriado-talámicos
25 a través de las neuronas motoras estriadas, lo que influye en las vías directas e indirectas y, posteriormente, en la transmisión cortical. El receptor también regula la neurotransmisión de monoamina (Quintana et al., 2012; Meersman et al., 2016), influye en la conectividad neuronal (Arefin et al., 2017) y, por lo tanto, sugiere su posible relevancia como objetivo de los síntomas motores en enfermedades del SNC (van Waes et al., 2011), así como sus funciones previamente sugeridas en las vías cognitivas y de recompensa.

30 En ratones génicamente desactivados (KO) GPR88^{Cre/Cre}, las MSN tienen una mayor excitación glutamatérgica resultante de una mayor fosforilación de la subunidad GluR1 del receptor de glutamato de tipo AMPA, una inhibición GABAérgica tónica reducida resultante de un bajo nivel de proteína b3 (una

subunidad GABA-A) que en conjunto promueven tasas de disparo mejoradas *in vivo*, lo que resulta en hiperactividad, mala coordinación motora y aprendizaje basado en señales deteriorado en ratones (Quintana et al., 2012). Además, los ratones génicamente desactivados GPR88^{-/-} muestran conductas dependientes del cuerpo estriado deterioradas (Meirsmann et al., 2016). La eliminación de GPR88 afectó la coordinación motora y el aprendizaje motor en la prueba de aceleración del rotarod. Los ratones génicamente desactivados de GPR88 recorrieron una distancia más larga en campo abierto en comparación con los controles y esta hiperactividad no se habituó a las sesiones. En un estudio separado (Thompson et al., 2020), los ratones génicamente desactivados GPR88 mostraron una respuesta correcta deteriorada en una tarea N-back, lo que sugiere un papel de los receptores GPR88 en la memoria de trabajo. En una tarea de pantalla táctil, el rendimiento se vio afectado en la etapa de aprendizaje inverso, lo que sugiere inflexibilidad cognitiva. La evidencia de un papel de GPR88 en el procesamiento de recompensas se demostró en un equivalente basado en pantalla táctil de la tarea de juego de Iowa.

En los cerebros post mortem de pacientes con EH, se ha demostrado que el ARNm de GPR88 está significativamente regulado a la baja (Hodges et al., 2006). Además, en los modelos murinos de EH envejecidos BACEH y R6/1, también se ha detectado una disminución significativa del ARNm de GPR88 (Desplats et al., 2006; Rocher et al., 2015).

Las mutaciones raras en humanos sugieren un papel en la cognición y la función motora. Una investigación molecular reciente de pacientes de una familia consanguínea (pacientes sin EH) que presentaron en la infancia movimientos coreiformes, retraso del habla y discapacidades de aprendizaje indicó una deficiencia de GPR88 debido a una mutación deletérea homocigótica en GPR88 (Alkufri et al., 2017). Estos datos clínicos son consistentes con la expresión abundante reportada de GPR88 en el cuerpo estriado y la actividad hiperkinética y el deterioro del aprendizaje observados en ratones génicamente desactivados para GPR88 como se destacó anteriormente.

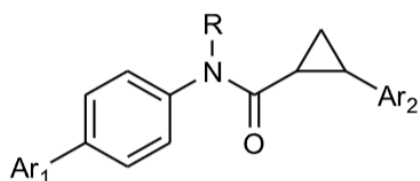
El potencial terapéutico de los moduladores de GPR88 en la EP ha sido demostrado por estudios que muestran que la supresión de GPR88 en el cuerpo estriado reduce los síntomas psiquiátricos en un modelo de rata macho traslacional de la enfermedad de Parkinson (Galet et al., 2019; 2020) y otros estudios que muestran que la eliminación genética de GPR88 promueve la rotación inducida por L-DOPA y la locomoción espontánea, pero suprime la inducción de LID y también reduce el temblor (Mantas et al., 2020). Los estudios de perfiles transcripcionales también han revelado que la expresión de GPR88 se altera por tratamientos o condiciones relacionadas con el trastorno bipolar (Ogden et al., 2004) y la depresión (Bryish et al., 2005; Boehm et al., 2006). Además, los receptores GPR88 han sido implicados en la adicción (Hamida et al., 2018) y los trastornos afectivos (Watkins y Orlyi, 2020).

Con base en estos datos, se predice que los compuestos que modulan la actividad de GPR88 (agonistas, antagonistas o moduladores) tendrán utilidad terapéutica en el tratamiento de la enfermedad de Huntington (HD) y otros trastornos del movimiento hiperkinético caracterizados por corea y/o distonía,

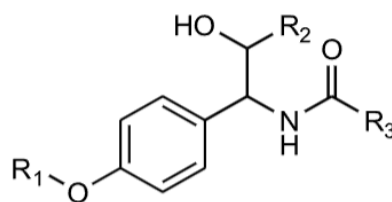
psicosis, déficits cognitivos en la esquizofrenia, trastornos afectivos, trastornos por déficit de atención e hiperactividad (ADHD), síndrome de Tourette, trastorno bipolar, adicción, enfermedad de Alzheimer (EA), enfermedad de Parkinson (PD) y otros trastornos de los ganglios basales.

GPR88 demuestra actividad de GPCR en varios ensayos, incluidos la unión de GTPγS, la entrada de calcio y los ensayos de inhibición de AMPc.

En la literatura se describen dos series principales de agonistas de GPR88 y se detallan en una revisión de Ye, N et al., ACS Chem. Neurosci. 10(1), 190-200, 2019. En la serie 1 de biarylilina, Bi et al. Bioorganic y Medicinal Chemistry Letters 25, 1443–1447, 2015; Jin et al., ACS Chem. Neurosci., 5(7), 576–587, 2014; Jin et al., ACS Chem Neurosci., 7(10):1418-1432, 2016; Jin et al., J. Med. Chem., 61, 6748–58, 2018; Jin et al., SFN Poster 175.08, oct. de 2019; El documento WO2011044212 describe una exploración exhaustiva de los grupos Ar₁, Ar₂ y R y la potencia agonista. Se identifican algunos grupos preferidos en cada posición para la potencia, pero se divulgan muy pocos datos sobre propiedades ADME importantes, como la estabilidad metabólica de los hepatocitos o la farmacología no deseada, como la inhibición del transportador de dopamina DAT. De hecho, el póster SFN 175.08 de Jin et al. muestra que todos los análogos probados tienen una depuración muy alta en los microsomas hepáticos de ratón.



Serie 1 de Biarililina



Serie 2 de Fenilglicinol

En la serie 2 de fenilglicinol, Dzierba et al., BMCL, 25, 1448-52, 2015; Jin et al., Bioorg. Med. Chem., 25(2), 805-12, 2017; Rahman et al., J. Med. Chem., 63(23), 14989-15012, 2020; Rahman et al., J. Med. Chem., 64(16), 12397-12413, 2021; WO2011/044225; WO2011/044195 describen una exploración exhaustiva de los grupos R₁, R₂ y R₃ y la potencia agonista. Se identifican algunos grupos preferidos en cada posición para la potencia, pero se divulgan muy pocos datos sobre propiedades ADME importantes, como la estabilidad metabólica de los hepatocitos o la farmacología no deseada, como la inhibición del transportador de dopamina DAT.

El transportador de dopamina (DAT) es una proteína que atraviesa la membrana, cuyo propósito es eliminar la dopamina de la hendidura sináptica y bombearla de regreso al citosol para su almacenamiento vesicular y posterior liberación. El transportador de dopamina se ha relacionado con múltiples trastornos del sistema nervioso central, como el TDAH, el abuso de sustancias, la depresión y el

trastorno bipolar. Como tal, se han realizado muchos intentos para desarrollar inhibidores de DAT para uso clínico. Si bien nunca se ha comercializado ningún inhibidor selectivo de DAT, los amplios esfuerzos en el campo han generado una comprensión de los beneficios y riesgos de la inhibición farmacológica de DAT. En el contexto del agonismo de GPR88, la inhibición de DAT es una farmacología secundaria indeseable para cualquier compuesto. Si bien ciertos resultados, como el potencial antiadictivo, son compartidos por los agonistas de GPR88 y los inhibidores de DAT, presumiblemente por la acción sobre el sistema de dopamina mesolímbico, otros, como los efectos sobre los circuitos motores del cerebro, son opuestos. Mientras que el agonismo de GPR88 reduce la actividad locomotora espontánea, la inhibición de DAT la aumenta. Además de esto, ciertos inhibidores de DAT tienen efectos que van más allá del simple bloqueo del transportador, incluida la inversión de la dirección del transportador, lo que da como resultado el bombeo de dopamina hacia la hendidura sináptica. Este efecto puede provocar un efecto psicoestimulante con euforia y riesgo de adicción. Otra característica interesante de la inhibición de DAT es que niveles bajos de interacción con el objetivo pueden producir efectos fisiológicos, por lo que es deseable una separación significativa entre la afinidad por GPR88 y DAT. En conjunto, estas características de la inhibición de DAT son altamente indeseables en un agonista de GPR88.

Ahora se ha descubierto que los moduladores de GPR88 de la técnica anterior exhiben una o más propiedades farmacocinéticas subóptimas y/o exhiben una actividad fuera del objetivo.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LA INVENCIÓN

La presente descripción está dirigida a la identificación de una nueva clase de moduladores de GPR88 que tienen propiedades farmacocinéticas mejoradas y/o actividad fuera del objetivo reducida en relación con los moduladores de GPR88 de la técnica anterior.

Un objetivo de ciertas modalidades de esta descripción es proporcionar compuestos que tengan actividad moduladora de GPR88.

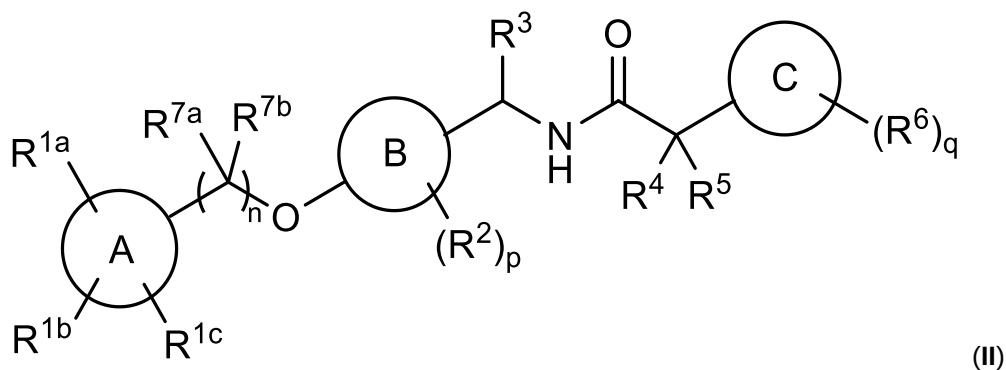
Un objetivo de ciertas modalidades de esta descripción es proporcionar compuestos que tengan actividad moduladora de GPR88 y propiedades farmacocinéticas mejoradas en relación con los moduladores de GPR88 de la técnica anterior.

Un objetivo de ciertas modalidades de esta descripción es proporcionar compuestos que tengan actividad moduladora de GPR88 y actividad fuera del objetivo reducida en relación con los moduladores de GPR88 de la técnica anterior.

Un objetivo de ciertas modalidades de esta descripción es proporcionar compuestos que tengan actividad moduladora de GPR88, propiedades farmacocinéticas mejoradas en relación con los moduladores de GPR88 de la técnica anterior y actividad fuera del objetivo reducida en relación con los moduladores GPR88 de la técnica anterior.

Ciertas modalidades de la presente descripción satisfacen algunos o todos los objetivos anteriores.

En un aspecto, se proporciona un compuesto de fórmula (II) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



en donde:

El anillo A es un anillo cicloalquilo de 5 o 6 miembros;

R^{1a} se selecciona a partir del grupo que consiste de H, alquilo C_1-C_3 , -O-alquilo C_1-C_3 , -S-alquilo C_1-C_3 , halo y CN; en donde R^{1a} está conectado a cualquier átomo de carbono del Anillo A;

10 R^{1b} se selecciona a partir del grupo que consiste de H, alquilo C_1-C_3 , -O-alquilo C_1-C_3 , -S-alquilo C_1-C_3 , halo y CN, en donde R^{1b} está conectado a cualquier átomo de carbono del Anillo A;

o R^{1a} y R^{1b} están cada uno unidos para formar un puente de 1 o 2 carbonos en el Anillo A o un anillo de cicloalquilo o heterocicloalquilo de 3, 4 o 5 miembros fusionado al Anillo A, en donde el puente de 1 o 2 carbonos en el Anillo A o el anillo de cicloalquilo o heterocicloalquilo de 3, 4 o 5 miembros fusionado al

15 Anillo A no está sustituido o está sustituido por uno o más R^8 ;

R^{1c} se selecciona a partir del grupo que consiste de H, alquilo C_1-C_3 , -O-alquilo C_1-C_3 , -S-alquilo C_1-C_3 , halo y CN; donde R^{1c} está conectado a cualquier átomo de carbono del Anillo A;

siempre que si el anillo A es un anillo cicloalquilo de 5 miembros, R^{1a} no es H;

n es 0, o 1;

20 R^{7a} y R^{7b} se seleccionan independientemente a partir del grupo que consiste de hidrógeno y metilo;

cada R^8 se selecciona independientemente a partir del grupo que consiste de alquilo C_1-C_3 , O-alquilo C_1-C_3 , -S-alquilo C_1-C_3 -, halo y CN;

El anillo B se selecciona a partir de fenilo y heteroarilo de 5 o 6 miembros;

5 R^2 se selecciona independientemente en cada aparición a partir del grupo que consiste de halo, OR^{2a} , CN, alquilo C_1-C_3 y haloalquilo C_1-C_3 ; en donde cada R^{2a} se selecciona independientemente a partir del grupo que consiste de H, alquilo alquilo C_1-C_3 y haloalquilo C_1-C_3 ;

p se selecciona a partir del grupo que consiste de 0, 1, 2, 3 y 4;

10 R^3 se selecciona a partir del grupo que consiste de alquilo C_1-C_4 y cicloalquilo C_3-C_4 , cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste de halo, OH y OMe;

R^4 se selecciona a partir del grupo que consiste de H, OH, alquilo C_1-C_3 , haloalquilo C_1-C_3 , alquilo $C_1-C_3-R^{4a}$, haloalquilo $C_1-C_3-R^{4a}$ y $NR^{4c}R^{4c}$, en donde R^{4a} se selecciona a partir del grupo que consiste de OR^{4b} , CN y $NR^{4c}R^{4c}$; en donde R^{4b} y R^{4c} se seleccionan cada uno independientemente a partir del grupo que consiste de H, alquilo C_1-C_3 y haloalquilo C_1-C_3 ;

15 R^5 se selecciona a partir del grupo que consiste de H, OH, alquilo C_1-C_3 , haloalquilo C_1-C_3 , alquilo $C_1-C_3-R^{5a}$, haloalquilo $C_1-C_3-R^{5a}$ y $NR^{5c}R^{5c}$, en donde R^{5a} se selecciona a partir del grupo que consiste de OR^{5b} , CN y $NR^{5c}R^{5c}$; en donde R^{5b} y R^{5c} se seleccionan cada uno independientemente a partir del grupo que consiste de H, alquilo C_1-C_3 y haloalquilo C_1-C_3 ;

20 o R^4 y R^5 , junto con el átomo al que están unidos, forman un anillo cicloalquilo de 3 o 4 miembros o un anillo heterocicloalquilo de 3 o 4 miembros;

El anillo C se selecciona a partir de fenilo y heteroarilo de 5 o 6 miembros;

25 R^6 se selecciona independientemente en cada aparición a partir del grupo que consiste de halo, OR^{6a} , CN, alquilo C_1-C_3 , haloalquilo C_1-C_3 , $NR^{6a}R^{6b}$ y SO_2R^{6a} ; o R^4 y R^6 , junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo cicloalquilo de 5 o 6 miembros, heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros, arilo de 5 o 6 miembros o heteroarilo de 5 o 6 miembros; en donde cada R^{6a} o R^{6b} se selecciona independientemente a partir del grupo que consiste de H, alquilo C_1-C_3 y haloalquilo C_1-C_3 ; y

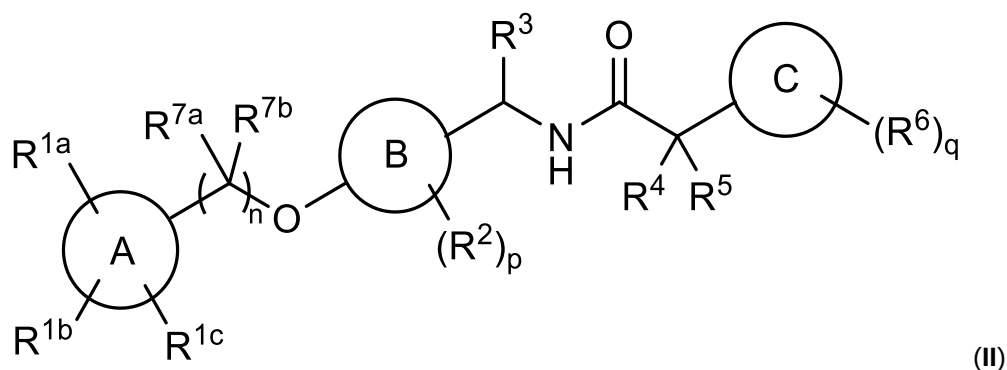
q se selecciona a partir del grupo que consiste de 0, 1, 2, 3, 4 y 5.

En otro aspecto se proporciona un compuesto de fórmula (I) o (II), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso como medicamento.

En otro aspecto se proporciona un compuesto de fórmula (I) o (II), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento del síndrome de Tourette, la enfermedad de Huntington (HD), la adicción, la enfermedad de Parkinson (PD), la esquizofrenia y el trastorno por déficit de atención e hiperactividad (ADHD), movimientos coreiformes, retraso del habla, discapacidades de aprendizaje, depresión, trastornos del movimiento hiperkinético caracterizados por corea y/o distonía, psicosis, déficits cognitivos en la esquizofrenia, trastornos afectivos, trastorno bipolar, enfermedad de Alzheimer y trastornos de los ganglios basales.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

De conformidad con un primer aspecto, se proporciona un compuesto de fórmula (II) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



en donde:

- 15 El anillo A es un anillo cicloalquilo de 5 o 6 miembros;

R^{1a} se selecciona a partir del grupo que consiste de H, alquilo C_1-C_3 , -O-alquilo C_1-C_3 , -S-alquilo C_1-C_3 , halo y CN; en donde R^{1a} está conectado a cualquier átomo de carbono del Anillo A;

R^{1b} se selecciona a partir del grupo que consiste de H, alquilo C_1-C_3 , -O-alquilo C_1-C_3 , -S-alquilo C_1-C_3 , halo y CN, en donde R^{1b} está conectado a cualquier átomo de carbono del Anillo A;

- 20 o R^{1a} y R^{1b} están cada uno unidos para formar un puente de 1 o 2 carbonos en el Anillo A o un anillo de cicloalquilo o heterocicloalquilo de 3, 4 o 5 miembros fusionado al Anillo A, en donde el puente de 1 o 2 carbonos en el Anillo A o el anillo de cicloalquilo o heterocicloalquilo de 3, 4 o 5 miembros fusionado al Anillo A no está sustituido o está sustituido por uno o más R^8 ;

R^{1c} se selecciona a partir del grupo que consiste de H, alquilo C_1-C_3 , -O-alquilo C_1-C_3 , -S-alquilo C_1-C_3 , halo y CN; en donde R^{1c} está conectado a cualquier átomo de carbono del Anillo A;

siempre que si el anillo A es un anillo cicloalquilo de 5 miembros, R^{1a} no es H;

n es 0, o 1;

5 R^{7a} y R^{7b} se seleccionan independientemente a partir del grupo que consiste de hidrógeno y metilo;

cada R^8 se selecciona independientemente a partir del grupo que consiste de alquilo C_1-C_3 , O-alquilo C_1-C_3 , -S-alquilo C_1-C_3 , halo y CN;

El anillo B se selecciona a partir de fenilo y heteroarilo de 5 o 6 miembros;

10 R^2 se selecciona independientemente en cada aparición a partir del grupo que consiste de halo, OR^{2a} , CN, alquilo C_1-C_3 y haloalquilo C_1-C_3 ; en donde cada R^{2a} se selecciona independientemente a partir del grupo que consiste de H, alquilo alquilo C_1-C_3 y haloalquilo C_1-C_3 ;

p se selecciona a partir del grupo que consiste de 0, 1, 2, 3 y 4;

15 R^3 se selecciona a partir del grupo que consiste de alquilo C_1-C_4 y cicloalquilo C_3-C_4 , cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste de halo, OH y OMe;

R^4 se selecciona a partir del grupo que consiste de H, OH, alquilo C_1-C_3 , haloalquilo C_1-C_3 , alquilo $C_1-C_3-R^{4a}$, haloalquilo $C_1-C_3-R^{4a}$ y $NR^{4c}R^{4c}$, en donde R^{4a} se selecciona a partir del grupo que consiste de OR^{4b} , CN y $NR^{4c}R^{4c}$; en donde R^{4b} y R^{4c} se seleccionan cada uno independientemente a partir del grupo que consiste de H, alquilo C_1-C_3 y haloalquilo C_1-C_3 ;

20 R^5 se selecciona a partir del grupo que consiste de H, OH, alquilo C_1-C_3 , haloalquilo C_1-C_3 , alquilo $C_1-C_3-R^{5a}$, haloalquilo $C_1-C_3-R^{5a}$ y $NR^{5c}R^{5c}$, en donde R^{5a} se selecciona a partir del grupo que consiste de OR^{5b} , CN y $NR^{5c}R^{5c}$; en donde R^{5b} y R^{5c} se seleccionan cada uno independientemente a partir del grupo que consiste de H, alquilo C_1-C_3 y haloalquilo C_1-C_3 ;

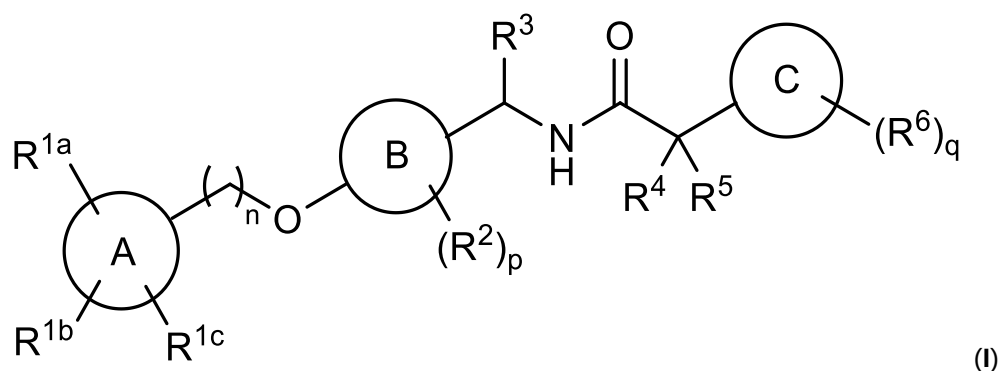
25 o R^4 y R^5 , junto con el átomo al que están unidos, forman un anillo cicloalquilo de 3 o 4 miembros o un anillo heterocicloalquilo de 3 o 4 miembros;

El anillo C se selecciona a partir de fenilo y heteroarilo de 5 o 6 miembros;

R^6 se selecciona independientemente en cada aparición a partir del grupo que consiste de halo, OR^{6a} , CN, alquilo C_1-C_3 , haloalquilo C_1-C_3 , $NR^{6a}R^{6b}$ y SO_2R^{6a} ; o R^4 y R^6 , junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo cicloalquilo de 5 o 6 miembros, heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros, arilo de 5 o 6 miembros o heteroarilo de 5 o 6 miembros; en donde cada R^{6a} o R^{6b} se selecciona independientemente a partir del grupo que consiste de H, alquilo C_1-C_3 y haloalquilo C_1-C_3 ; y

q se selecciona a partir del grupo que consiste de 0, 1, 2, 3, 4 y 5.

De conformidad con otro aspecto, un compuesto de fórmula (II) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



en donde:

El anillo A es un anillo cicloalquilo de 5 o 6 miembros;

R^{1a} se selecciona a partir de H, alquilo C_1-C_3 , -O-alquilo C_1-C_3 , -S-alquilo C_1-C_3 , halo y CN; en donde R^{1a} está conectado a cualquier átomo de carbono del Anillo A;

R^{1b} se selecciona a partir de H, alquilo C_1-C_3 , -O-alquilo C_1-C_3 , -S-alquilo C_1-C_3 , halo y CN, en donde R^{1b} está conectado a cualquier átomo de carbono del Anillo A;

o R^{1a} y R^{1b} están cada uno unido para formar un puente de 1 o 2 carbonos en el Anillo A o un anillo cicloalquilo o heterocicloalquilo de 3, 4 o 5 miembros fusionado al Anillo A;

R^{1c} se selecciona a partir de H, alquilo C_1-C_3 , -O-alquilo C_1-C_3 , -S-alquilo C_1-C_3 , halo y CN; en donde R^{1c} está conectado a cualquier átomo de carbono del Anillo A;

siempre que si el anillo A es un anillo cicloalquilo de 5 miembros, R^{1a} no es H;

n es 0, o 1;

El anillo B se selecciona a partir de fenilo y heteroarilo de 5 o 6 miembros;

R^2 se selecciona independientemente en cada aparición a partir de halo, OR^{2a} , CN, alquilo C_1-C_3 , haloalquilo C_1-C_3 ; en donde cada R^{2a} se selecciona independientemente a partir de H, alquilo C_1-C_3 y haloalquilo C_1-C_3 ;

5 p se selecciona a partir de 0, 1, 2, 3 y 4;

R^3 se selecciona a partir del grupo que consiste de alquilo C_1-C_4 y cicloalquilo C_3-C_4 , opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados a partir de halo, OH y OMe;

R^4 se selecciona a partir de H, OH, alquilo C_1-C_3 , haloalquilo C_1-C_3 , alquilo $C_1-C_3-R^{4a}$, haloalquilo $C_1-C_3-R^{4a}$ y $NR^{4c}R^{4c}$, en donde R^{4a} se selecciona a partir de OR^{4b} , CN y $NR^{4c}R^{4c}$; en donde R^{4b} y R^{4c} se seleccionan cada uno independientemente a partir de H, alquilo C_1-C_3 y haloalquilo C_1-C_3 ;

R^5 se selecciona a partir de H, OH, alquilo C_1-C_3 , haloalquilo C_1-C_3 , alquilo $C_1-C_3-R^{5a}$, haloalquilo $C_1-C_3-R^{5a}$ y $NR^{5c}R^{5c}$, en donde R^{5a} se selecciona a partir de OR^{5b} , CN y $NR^{5c}R^{5c}$; en donde R^{5b} y R^{5c} se seleccionan cada uno independientemente a partir de H, alquilo C_1-C_3 y haloalquilo C_1-C_3 ;

o R^4 y R^5 , junto con el átomo al que están unidos, forman un anillo cicloalquilo de 3 o 4 miembros
15 o un anillo heterocicloalquilo de 3 o 4 miembros;

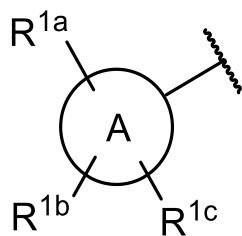
El anillo C se selecciona a partir de fenilo y heteroarilo de 5 o 6 miembros;

R^6 se selecciona independientemente en cada aparición a partir de halo, OR^{6a} , CN, alquilo C_1-C_3 , haloalquilo C_1-C_3 , $NR^{6a}R^{6b}$ y SO_2R^{6a} ; o R^4 y R^6 , junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo cicloalquilo de 5 o 6 miembros, heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros, arilo de 5 o 6 miembros o
20 heteroarilo de 5 o 6 miembros; en donde cada R^{6a} o R^{6b} se selecciona independientemente a partir de H, alquilo C_1-C_3 y haloalquilo C_1-C_3 ; y

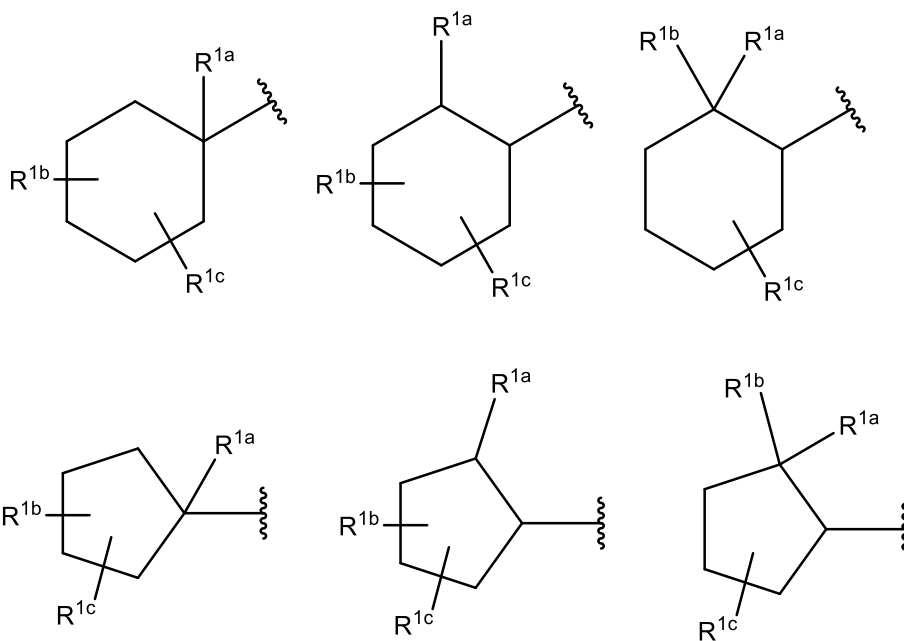
q se selecciona a partir de 0, 1, 2, 3, 4 y 5.

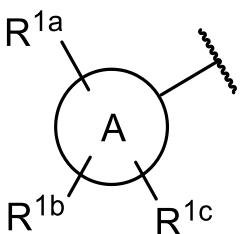
En una modalidad, el anillo A es un anillo de cicloalquilo de 5 miembros. Opcionalmente, uno o más átomos de hidrógeno en el cicloalquilo son deuterio.

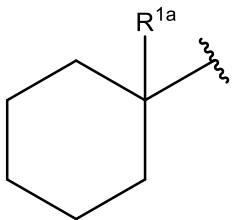
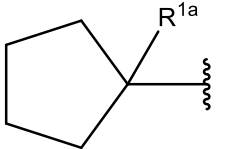
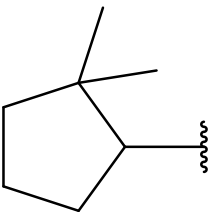
25 En una modalidad, el anillo A es un anillo de cicloalquilo de 6 miembros. Opcionalmente, uno o más átomos de hidrógeno en el cicloalquilo son deuterio.

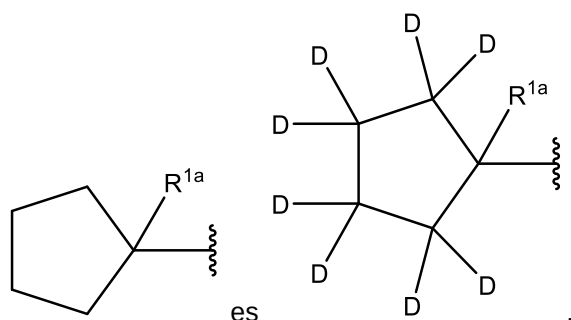


En una modalidad, R^{1b} tiene una estructura seleccionada a partir del grupo que consiste de:



En una modalidad,  tiene una estructura seleccionada a partir del grupo que

consiste de: , , y . Opcionalmente,



En una modalidad, R^{1a} se selecciona a partir del grupo que consiste de H, alquilo C_1-C_3 , -O-alquilo

5 C_1-C_3 ,

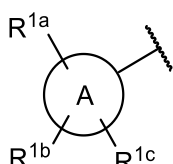
-S-alquilo C_1-C_3 , halo y CN.

En una modalidad, R^{1a} se selecciona a partir del grupo que consiste de H, Me, -OMe, -SMe, halo y CN.

10 En una modalidad, R^{1a} se selecciona a partir del grupo que consiste de H, Me, -OMe, -SMe, F, Cl y CN.

En una modalidad, R^{1a} se selecciona a partir del grupo que consiste de H, Me, -OMe, -SMe, F, Cl y CN, siempre que si el anillo A es ciclopentilo, entonces R^{1a} se selecciona a partir del grupo que consiste de Me, -OMe, -SMe, F, Cl y CN (es decir, R^{1a} no es H).

15 En una modalidad, R^{1a} se define en cualquiera de los párrafos [0025] a [0026] o [0031] a [0034],

y Anillo A y  son como se definen en cualquiera de los párrafos [0025] a [0030].

En una modalidad, R^{1b} se selecciona a partir del grupo que consiste de H, alquilo C_1-C_3 , -O-alquilo C_1-C_3 ,

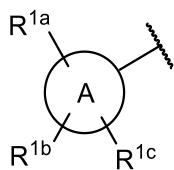
-S-alquilo C_1-C_3 , halo y CN.

En una modalidad, R^{1b} se selecciona a partir del grupo que consiste de H, Me, -OMe, -SMe, halo y CN.

En una modalidad, R^{1b} se selecciona a partir del grupo que consiste de H, Me, -OMe, -SMe, F, Cl y CN.

En una modalidad, R^{1b} se selecciona a partir del grupo que consiste de H y Me.

En una modalidad, R^{1b} se define en cualquiera de los párrafos [0025] a [0026] o [0036] a [0039],



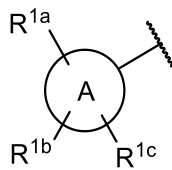
y R^{1a} , Anillo A, y R^{1b} son como se definen en cualquiera de los párrafos [0025] a [0035].

En una modalidad, R^{1c} se selecciona a partir del grupo que consiste de H, alquilo C_1-C_3 , -O-alquilo C_1-C_3 ,

-S-alquilo C_1-C_3 , halo y CN.

En una modalidad, R^{1c} es H.

En una modalidad, R^{1c} es como se define en cualquiera de los párrafos [0025] a [0026] o [0041]



a [0042], y R^{1a} , R^{1b} , Anillo A y R^{1c} son como se definen en cualquiera de los párrafos [0025] a [0040].

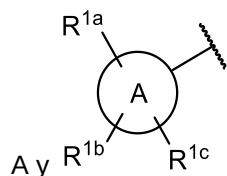
En una modalidad, cuyo R^{1a} se selecciona a partir del grupo que consiste de H, alquilo C_1-C_3 , -O-alquilo C_1-C_3 , -S-alquilo C_1-C_3 , halo y CN; R^{1b} se selecciona a partir del grupo que consiste de H, alquilo C_1-C_3 , -O-alquilo C_1-C_3 , -S-alquilo C_1-C_3 , halo y CN; y R^{1c} es H.

En una modalidad, R^{1a} se selecciona a partir del grupo que consiste de H, Me, -OMe, -SMe, halo y CN; R^{1b} se selecciona a partir del grupo que consiste de H, Me, -OMe, -SMe, halo y CN; y R^{1c} es H.

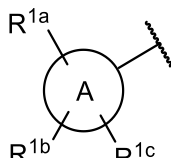
En una modalidad, R^{1a} se selecciona a partir del grupo que consiste de H, Me, -OMe, -SMe, F, Cl y CN; R^{1b} se selecciona a partir del grupo que consiste de H, Me, -OMe, -SMe, F, Cl y CN; y R^{1c} es H.

En una modalidad, R^{1a} se selecciona a partir del grupo que consiste de H, Me, -OMe, -SMe, F, Cl y CN; R^{1b} se selecciona a partir del grupo que consiste de H y Me; y R^{1c} es H.

En una modalidad, R^{1a} , R^{1b} y R^{1c} se definen en cualquiera de los párrafos [0044] a [0047], y Anillo

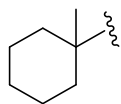
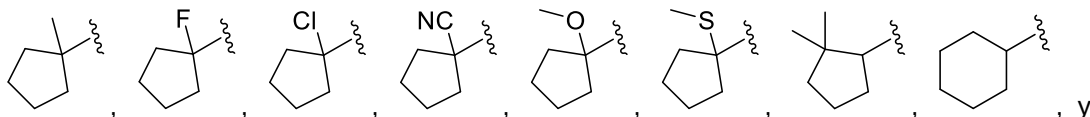


son como se definen en cualquiera de los párrafos [0025] a [0030].

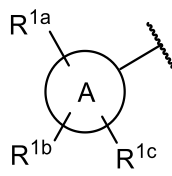


En una modalidad, R^{1b} tiene una estructura seleccionada a partir del grupo que

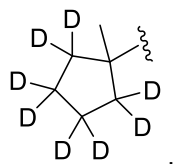
consiste de:



5



En una modalidad, R^{1b} tiene una estructura . Opcionalmente,  es



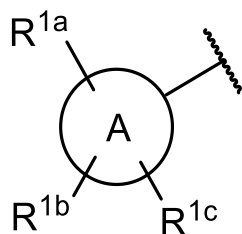
10 En una modalidad, R^{1a} y R^{1b} están unidos cada uno para formar un puente de 1 o 2 carbonos en el Anillo A o un anillo de cicloalquilo o heterocicloalquilo de 3, 4 o 5 miembros fusionado al Anillo A. Opcionalmente, el Anillo A es un anillo de cicloalquilo de 5 miembros. Opcionalmente, el Anillo A es un anillo de cicloalquilo de 6 miembros.

15 En una modalidad, R^{1a} y R^{1b} están cada uno unido para formar un puente de 1 o 2 carbonos en el Anillo A, en donde el puente de 1 o 2 carbonos no está sustituido o está sustituido por uno o más R^8 .

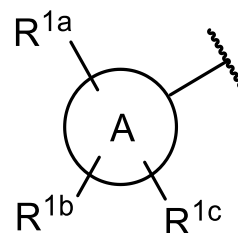
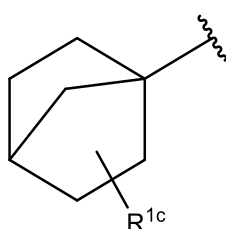
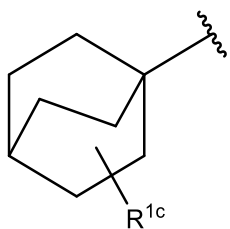
En una modalidad, el puente de 1 o 2 carbonos es un puente de alquileo de 1 o 2 carbonos.

En una modalidad, el puente alquileo de 1 o 2 carbonos es CH_2 .

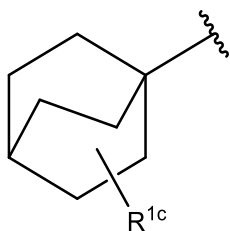
En una modalidad, el puente alquileo de 1 o 2 carbonos es CH_2CH_2 .



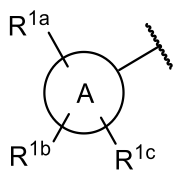
En una modalidad, R^{1b} R^{1c} tiene una estructura seleccionada a partir del grupo que consiste de:



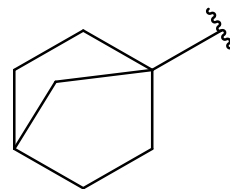
. En una modalidad, R^{1b} R^{1c} tiene una estructura seleccionada a partir del grupo que consiste de:



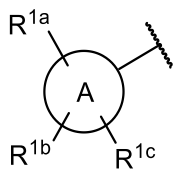
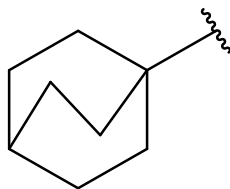
5 . Opcionalmente, R^{1c} es H.



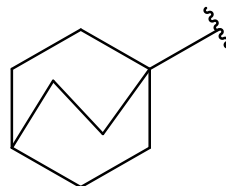
En una modalidad, R^{1b} R^{1c} tiene una estructura de:



o



En una modalidad, R^{1b} R^{1c} tiene una estructura

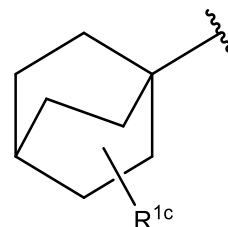
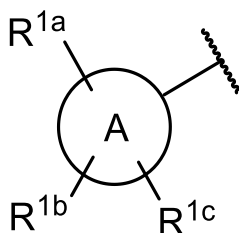


En una modalidad, R^{1a} se selecciona a partir del grupo que consiste de H, alquilo C_1-C_3 , -O-alquilo C_1-C_3 ,

-S-alquilo C_1-C_3 , halo y CN; y R^{1b} se selecciona a partir del grupo que consiste de H, alquilo C_1-C_3 , -O-

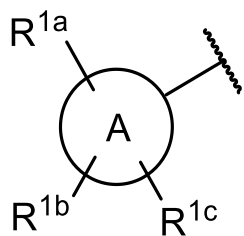
alquilo C_1-C_3 , -S-alquilo C_1-C_3 , halo y CN; o

tiene una estructura:

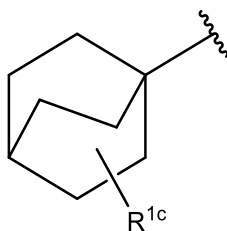


5 . Opcionalmente, R^{1c} es H.

En una modalidad, R^{1a} se selecciona a partir del grupo que consiste de H, Me, -OMe, -SMe, halo y CN; y R^{1b} se selecciona a partir del grupo que consiste de H, Me, -OMe, -SMe, halo y CN; o

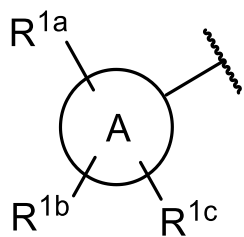


tiene una estructura:

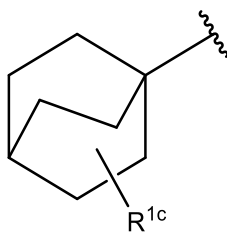


. Opcionalmente, R^{1c} es H.

10 En una modalidad, R^{1a} se selecciona a partir del grupo que consiste de H, Me, -OMe, -SMe, F, Cl y CN; y R^{1b} se selecciona a partir del grupo que consiste de H, Me, -OMe, -SMe, F, Cl y CN; o

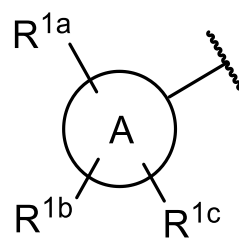


tiene una estructura:

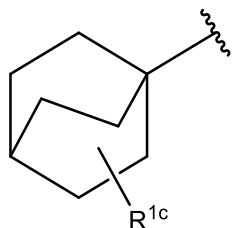


. Opcionalmente, R^{1c} es H.

En una modalidad, R^{1a} se selecciona a partir del grupo que consiste de H, Me, -OMe, -SMe, F, Cl



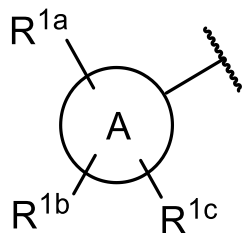
y CN; y R^{1b} se selecciona a partir del grupo que consiste de H y Me; o tiene una



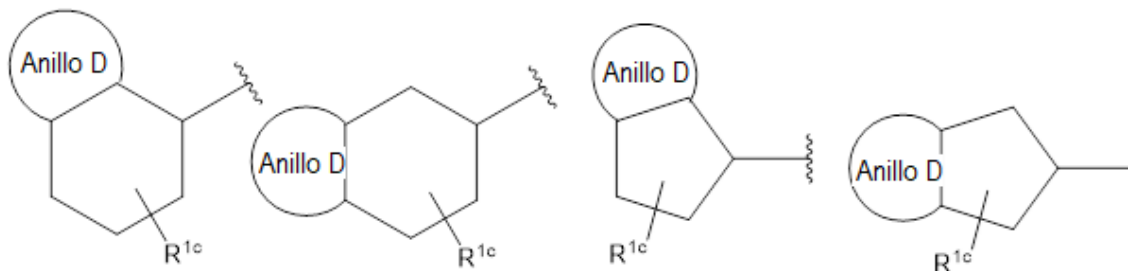
estructura: . Opcionalmente, R^{1c} es H.

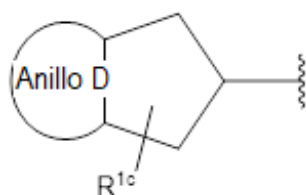
5 En una modalidad, R^{1a} y R^{1b} están cada uno unido para formar un anillo de cicloalquilo o heterocicloalquilo de 3, 4 o 5 miembros fusionado al Anillo A, en donde el anillo de cicloalquilo o heterocicloalquilo de 3, 4 o 5 miembros fusionado al Anillo A no está sustituido o está sustituido por uno o más R^8 .

10 En una modalidad, el anillo heterocicloalquilo de 3, 4 o 5 miembros fusionado al Anillo A contiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste de O, N y S.

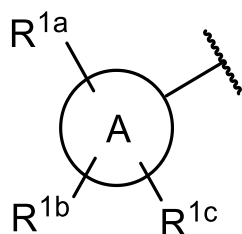


En una modalidad, tiene una estructura seleccionada a partir del grupo que consiste de:

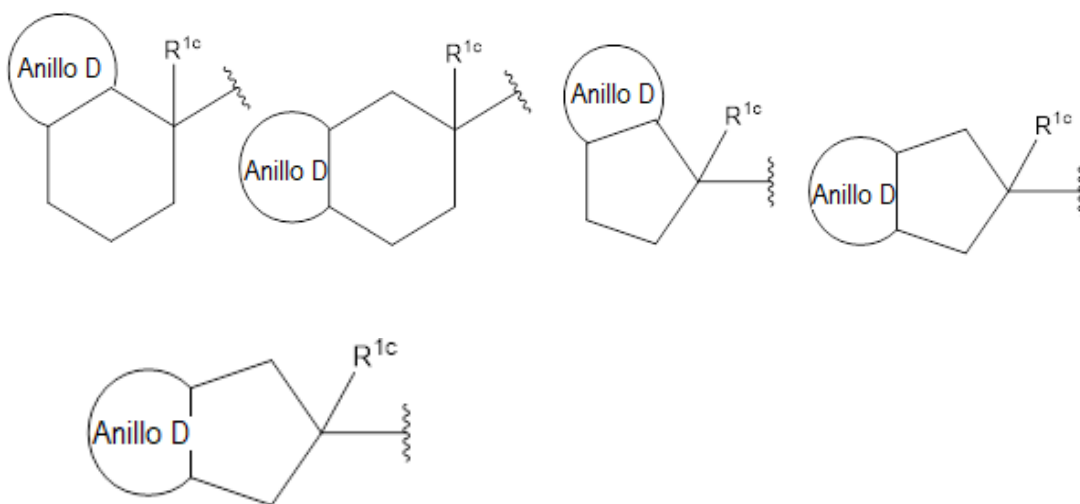




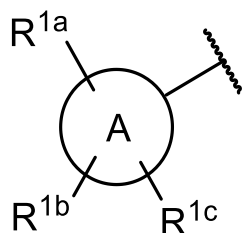
5 , opcionalmente, en donde el anillo D es un anillo cicloalquilo de 3, 4 o 5 miembros. Opcionalmente, R^{1c} se selecciona a partir de H y Me.



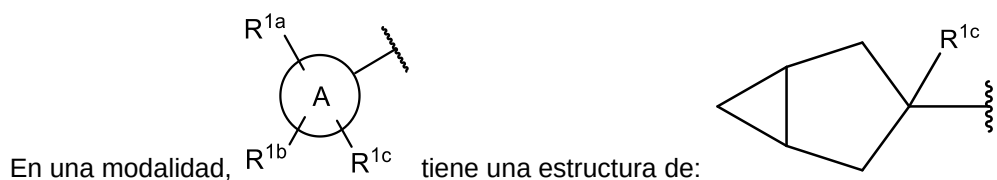
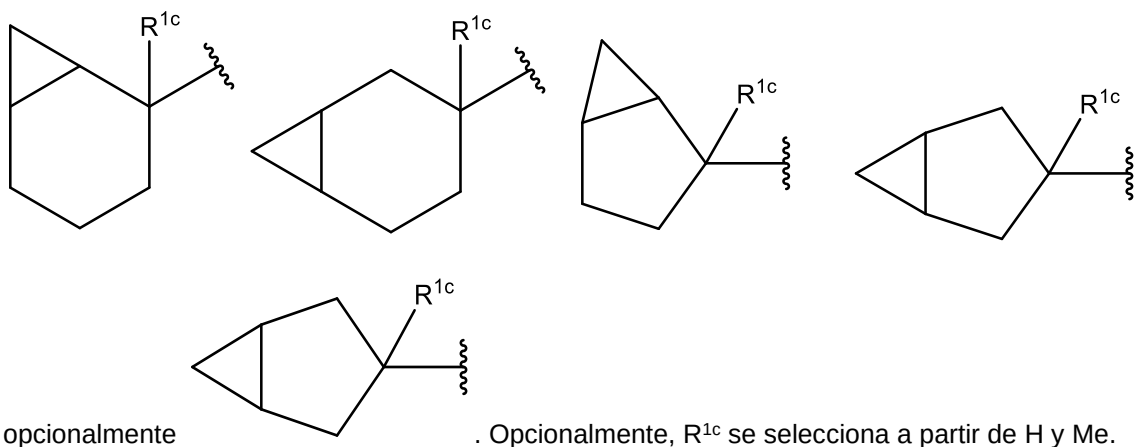
En una modalidad, R^{1b} tiene una estructura seleccionada a partir del grupo que consiste de:



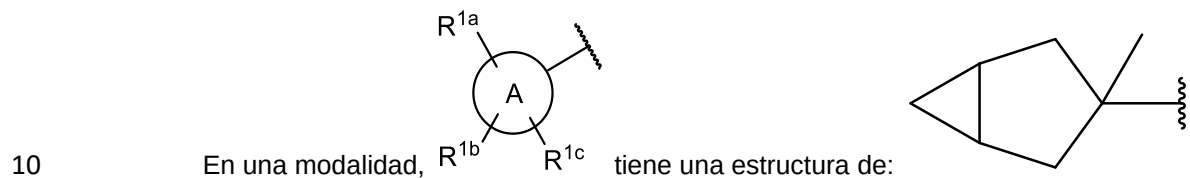
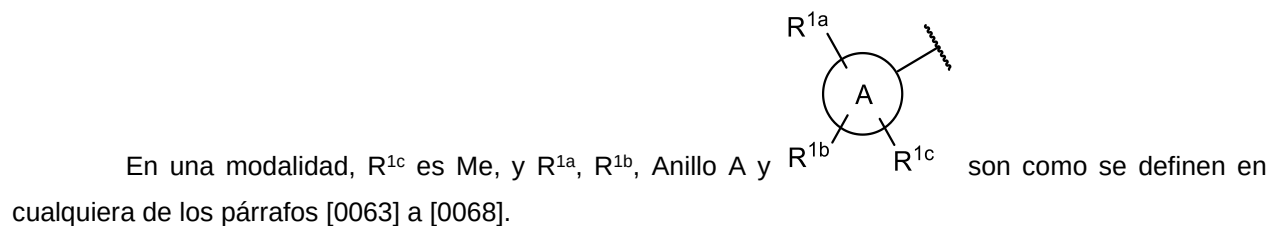
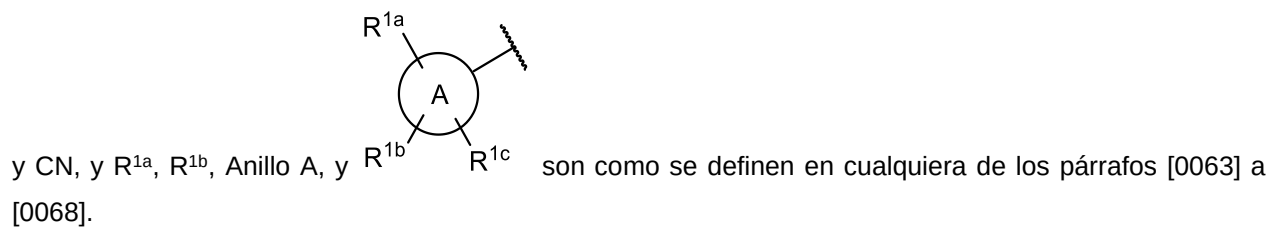
opcionalmente, en donde el anillo D es un anillo cicloalquilo de 3, 4 o 5 miembros. Opcionalmente, R^{1c} se selecciona a partir de H y Me.

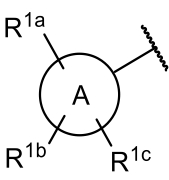


En una modalidad, R^{1b} tiene una estructura seleccionada a partir del grupo que consiste de:

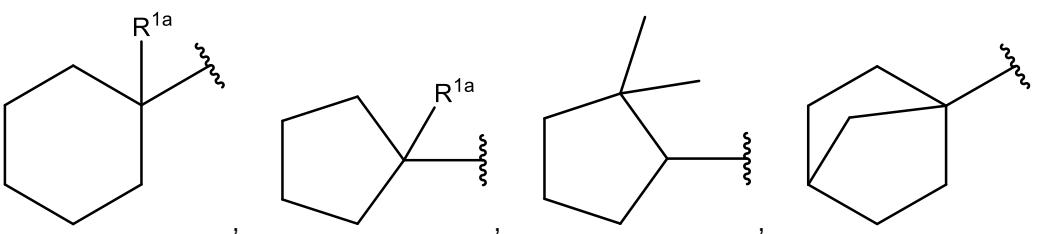


5 En una modalidad, R^{1c} se selecciona a partir del grupo que consiste de H, Me, -OMe, -SMe, F, Cl

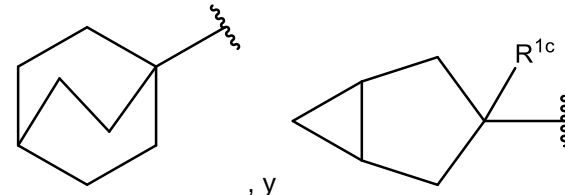


En una modalidad,  tiene una estructura seleccionada a partir del grupo que

consiste de:



, y

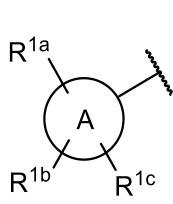


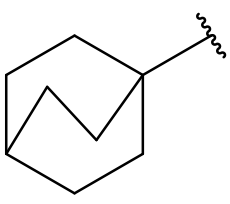
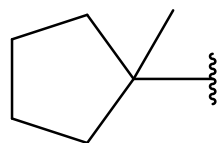
, en donde R^{1a} y R^{1c} se seleccionan a partir del grupo que

consiste de H, Me, -OMe, -SMe, F, Cl, y CN, siempre que si el Anillo A es ciclopentilo, entonces R^{1a} no es

5

H.

En una modalidad,  tiene una estructura de:

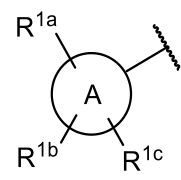



En una modalidad, n es 1.

En una modalidad, n es 0.

En una modalidad, n es como se define en el párrafo [0074] o [0075] y R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} , Anillo A, y

10

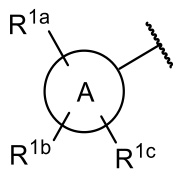
 son como se definen en cualquiera de los párrafos [0025] a [0073].

En una modalidad, R^{7a} y R^{7b} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, deuterio y metilo.

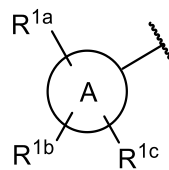
En una modalidad, R^{7a} y R^{7b} son independientemente hidrógeno o deuterio.

En una modalidad, R^{7a} y R^{7b} son deuterio.

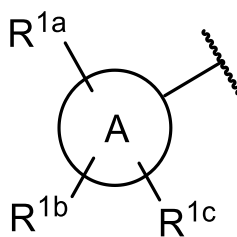
En una modalidad, R^{7a} y R^{7b} son como se definen en el párrafo [0025] a [0026] o [0077] a [0079]



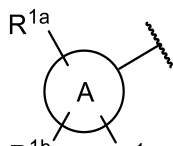
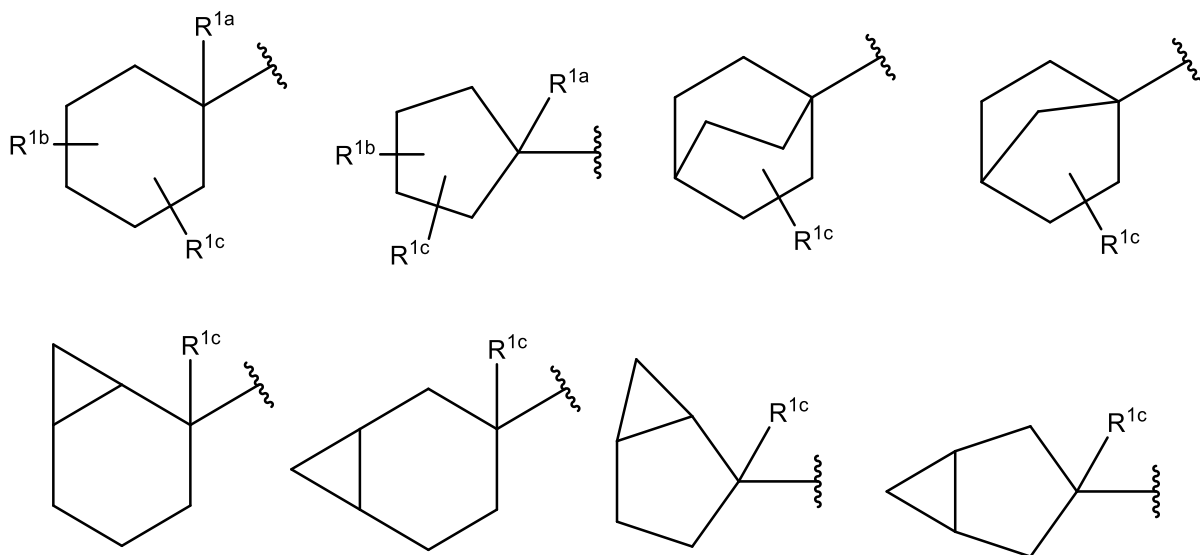
y R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} , Anillo A, R^{1b} , R^{1c} , y n son como se definen en cualquiera de los párrafos [0025] a [0076] o [0081] a [0082].



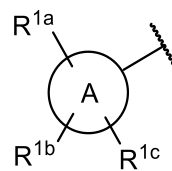
5 En una modalidad, n es 1. En una modalidad, n es 1 y Anillo A, R^{1a} , R^{1b} y R^{1c} son como se definen en cualquiera de los párrafos [0025] a [0073].



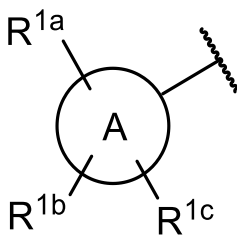
En una modalidad, n es 1 y R^{1a} , R^{1b} y R^{1c} tiene una estructura seleccionada a partir del grupo que consiste de:



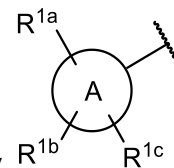
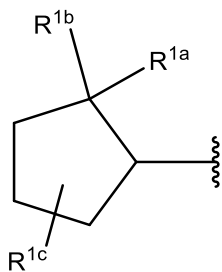
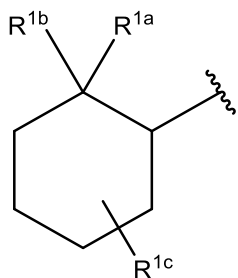
En una modalidad, n es 1 y el anillo A y R^{1b} y R^{1c} son como se definen en este documento, y R^{1a} , R^{1b} y R^{1c} se definen en cualquiera de los párrafos [0025] a [0073].



5 En una modalidad, n es 0. En una modalidad, n es 0 y el anillo A, R^{1a} , R^{1b} y R^{1c} se definen en cualquiera de los párrafos [0025] a [0073].



En una modalidad, n es 0 y R^{1b} y R^{1c} tiene una estructura seleccionada a partir del grupo que consiste de:

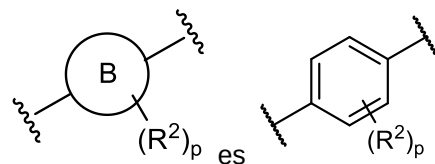


. En una modalidad, n es 0 y el anillo A y R^{1a}, R^{1b} y R^{1c} son como se definen en este documento, y R^{1a}, R^{1b} y R^{1c} se definen en cualquiera de los párrafos [0025] a [0073].

5

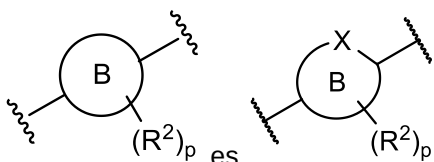
En una modalidad, el anillo B se selecciona a partir de fenilo y un anillo heteroarilo de 6 miembros.

En una modalidad, el anillo heteroarilo de 6 miembros para el Anillo B es piridilo.

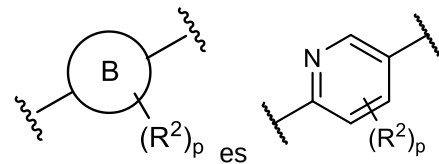


En una modalidad, el Anillo B es fenilo. Opcionalmente,

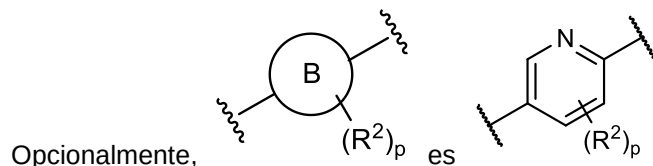
En una modalidad, el Anillo B es un anillo heteroarilo de 6 miembros; opcionalmente, en donde



10 en donde X se selecciona independientemente a partir del grupo que consiste de N, O y S. En una modalidad, X es N.

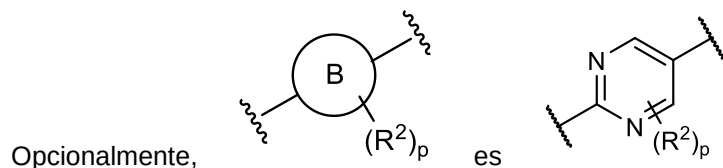


En una modalidad, el Anillo B es piridinilo. Opcionalmente,



Opcionalmente,

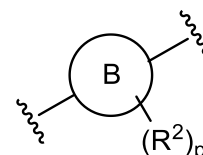
. En una modalidad, el Anillo B es pirimidinilo.



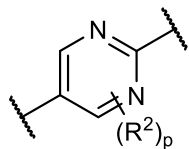
Opcionalmente,

es

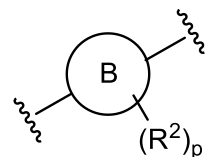
Opcionalmente,



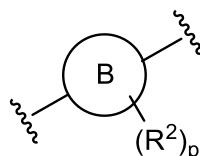
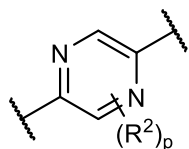
es



En una modalidad, el Anillo B es pirazinilo. Opcionalmente,

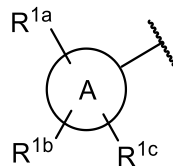


es



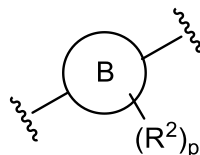
En una modalidad, el anillo B y

se definen en cualquiera de los párrafos [0025]



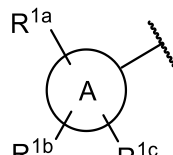
a [0026] o [0085] a [0089], y n, Anillo A, R^{1a} , R^{1b} y R^{1c} se definen en cualquiera de los párrafos [0025] a [0076] o [0081] a [0084].

5



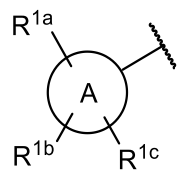
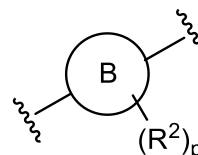
En una modalidad, el anillo B y

se definen en cualquiera de los párrafos [0025]



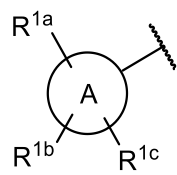
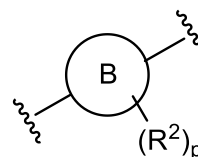
a [0026] o [0085] a [0089], y n, Anillo A, R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} , R^{7a} , y R^{7b} se definen en cualquiera de los párrafos [0025] a [0084].

En una modalidad, p es 0. En una modalidad, p es 0, y X, Anillo B,



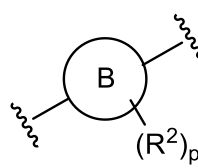
, R^{1a} , R^{1b} y R^{1c} son como se definen en cualquiera de los párrafos [0025] a [0076] o [0081] a [0090].

En una modalidad, p es 1. En una modalidad, p es 1, y X, Anillo B,

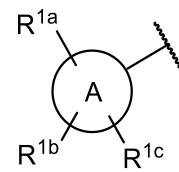


, R^{1a} , R^{1b} y R^{1c} son como se definen en cualquiera de los párrafos [0025] a [0076] o [0081] a [0090].

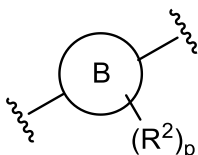
En una modalidad, p es 0, y X, Anillo B,



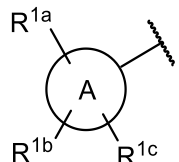
, R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} , R^{7a} , y R^{7b} son como se definen en cualquiera de los párrafos [0025] a [0091].



En una modalidad, p es 1, y X, Anillo B,



, R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} , R^{7a} , y R^{7b} son como se definen en cualquiera de los párrafos [0025] a [0091].

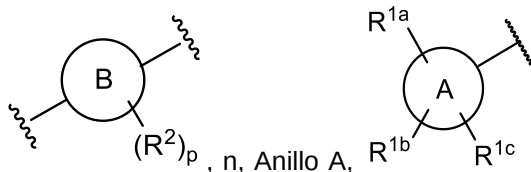


En una modalidad, R^2 se selecciona independientemente en cada aparición a partir del grupo que consiste de halo, OR^{2a} , CN, alquilo C_1 y haloalquilo C_1 ; en donde cada R^{2a} se selecciona independientemente a partir del grupo que consiste de H, alquilo C_1 y haloalquilo C_1 .

En una modalidad, R^2 se selecciona independientemente en cada aparición a partir del grupo que consiste de F, Cl, OR^{2a} , CN, alquilo C_1 , fluoroalquilo C_1 y cloroalquilo C_1 ; en donde cada R^2 se selecciona independientemente a partir del grupo que consiste de H, alquilo C_1 y haloalquilo C_1 .

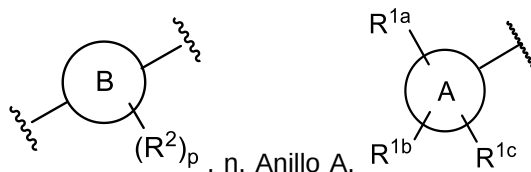
En una modalidad, R^2 se selecciona independientemente en cada aparición a partir del grupo que consiste de F y OMe.

En una modalidad, R^2 es como se define en cualquiera de los párrafos [0025] a [0026] o [0096] a



[0098], y X, Anillo B, $(R^2)_p$, n, Anillo A, R^{1b} , R^{1c} , R^{1a} , R^{1b} y R^{1c} son como se define en cualquiera de los párrafos [0025] a [0076] o [0081] a [0090].

En una modalidad, R^2 es como se define en cualquiera de los párrafos [0025] a [0026] o [0096] a



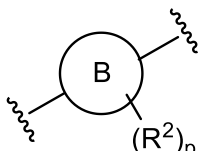
[0098], y X, Anillo B, $(R^2)_p$, n, Anillo A, R^{1b} , R^{1c} , R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} , R^{7a} , y R^{7b} son como se define en cualquiera de los párrafos [0025] a [0091].

En una modalidad, p es 1 y R^2 se selecciona a partir del grupo que consiste de halo, OR^{2a} , CN, alquilo C_1 y haloalquilo C_1 ; en donde R^{2a} se selecciona independientemente a partir del grupo que consiste de H, alquilo C_1 y haloalquilo C_1 .

En una modalidad, p es 1 y R^2 se selecciona a partir del grupo que consiste de F, Cl, OR^{2a} , CN, alquilo C_1 , fluoroalquilo C_1 y cloroalquilo C_1 ; en donde R^{2a} se selecciona independientemente a partir del grupo que consiste de H, alquilo C_1 y haloalquilo C_1 .

En una modalidad, p es 1 y R^2 se selecciona a partir del grupo que consiste de F y OMe.

En una modalidad, p y R^2 son como se definen en cualquiera de los párrafos [00101] a [00103],

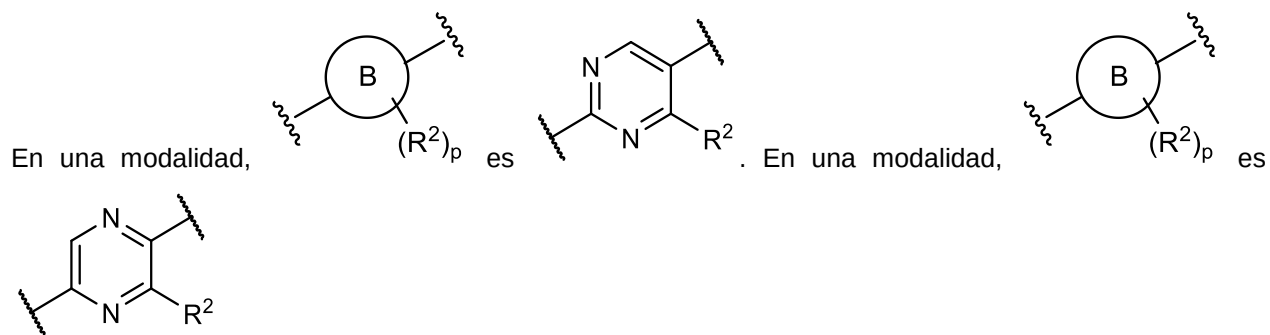
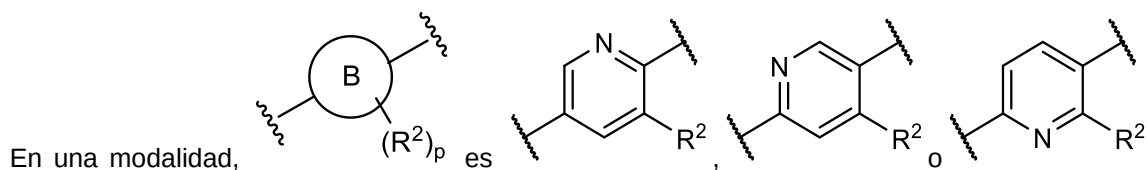
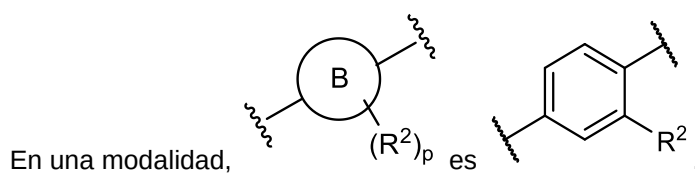


y X, Anillo B, $(R^2)_p$, n, Anillo A, R^{1a} , R^{1b} y R^{1c} son como se definen en cualquiera de los párrafos [0025] a [0076] o [0081] a [0090].

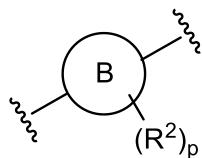
En una modalidad, p y R^2 son como se definen en cualquiera de los párrafos [00101] a [00103],



y X, Anillo B, $(R^2)_p$, n, Anillo A, R^{1b} , R^{1c} , R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} , R^{7a} , y R^{7b} son como se definen en cualquiera de los párrafos [0025] a [0091].

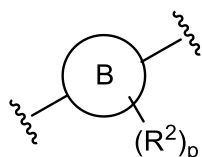


5 En una modalidad, el Anillo B y



párrafos [00106] a [00107], y n, el Anillo A, R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} , R^{1a} , R^{1b} y R^{1c} se definen en cualquiera de los párrafos [0025] a [0076] o [0081] a [0084] y R^2 es como se define en cualquiera de los párrafos [0096] a [0098].

En una modalidad, el Anillo B y



10 párrafos [00106] a [00107], y n, el anillo A, R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} , R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} , R^{7a} , y R^{7b} se definen en cualquiera de los párrafos [0025] a [0084] y R^2 es como se define en cualquiera de los párrafos [0096] a [0098].

En una modalidad, R^3 es alquilo C_1 - C_4 , opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados a partir del grupo que consiste de halo, OH y OMe.

En una modalidad, R^3 es alquilo C_1 - C_4 , opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados a partir del grupo que consiste de F, Cl, OH y OMe.

5 En una modalidad, R^3 es alquilo C_1 - C_4 , opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados a partir del grupo que consiste de F, OH y OMe.

En una modalidad, R^3 es alquilo C_1 - C_4 , opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados a partir del grupo que consiste de OH y OMe.

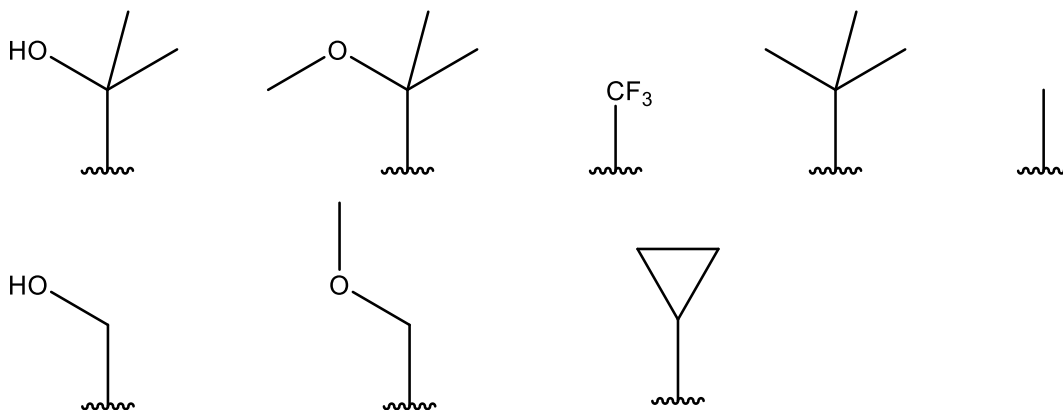
10 En una modalidad, R^3 es cicloalquilo C_3 , opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados a partir del grupo que consiste de halo, OH y OMe.

En una modalidad, R^3 es cicloalquilo C_3 , opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados a partir del grupo que consiste de F, Cl, OH y OMe.

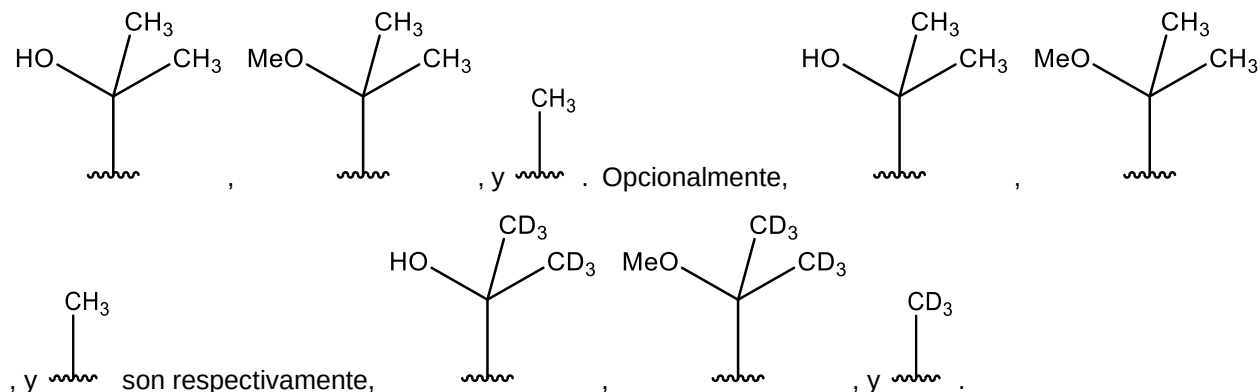
En una modalidad, R^3 es cicloalquilo C_3 , opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados a partir del grupo que consiste de F, OH y OMe.

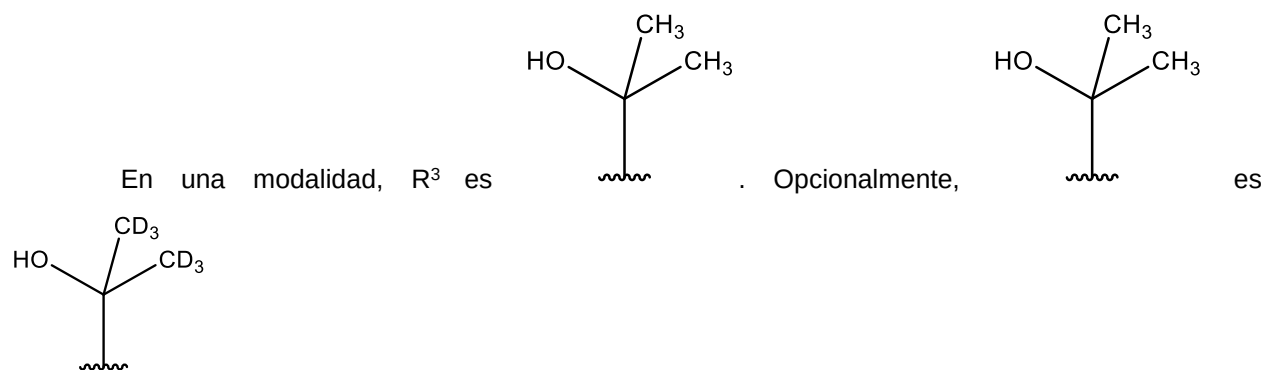
15 En una modalidad, R^3 es cicloalquilo C_3 , opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados a partir del grupo que consiste de OH y OMe.

En una modalidad, R^3 se selecciona a partir del grupo que consiste de:

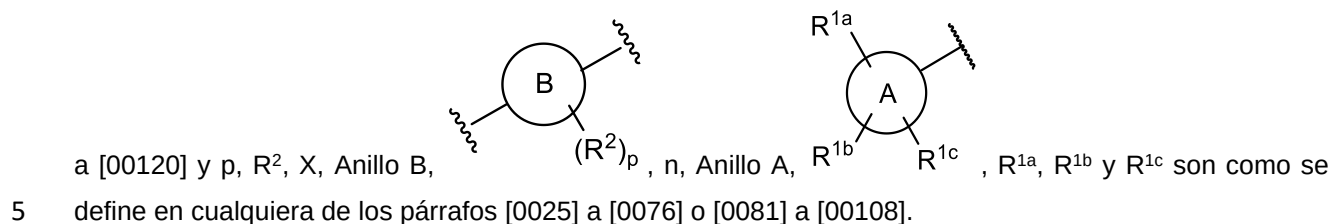


20 En una modalidad, R^3 se selecciona a partir del grupo que consiste de:

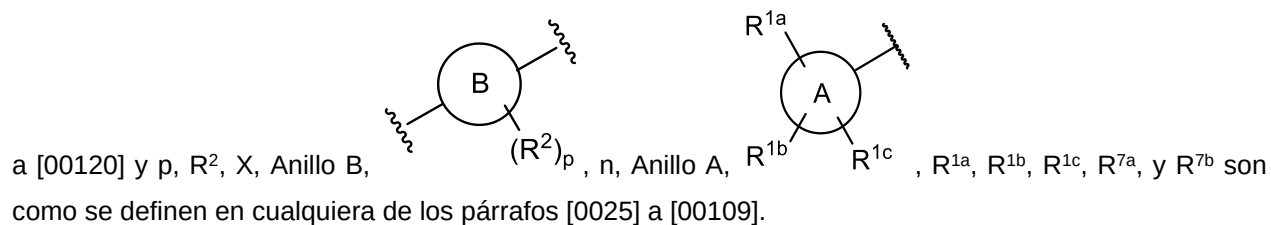




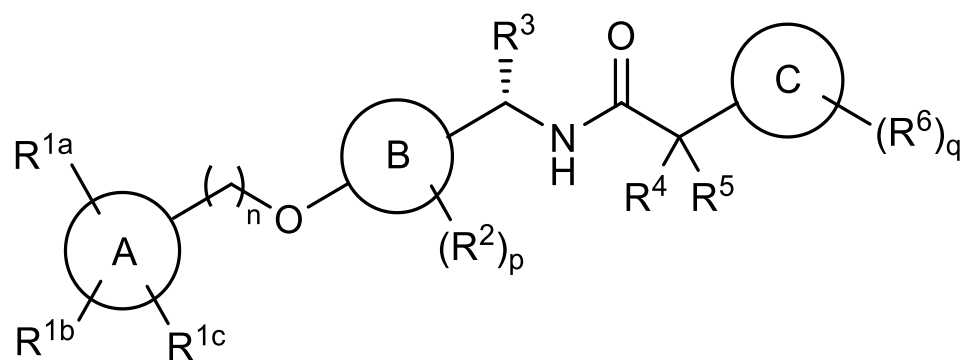
En una modalidad, R^3 es como se define en cualquiera de los párrafos [0025] a [0026] o [00110]



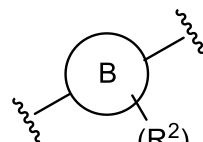
En una modalidad, R^3 es como se define en cualquiera de los párrafos [0025] a [0026] o [00110]



10 En una modalidad, el compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo es un compuesto de fórmula (Ia) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:

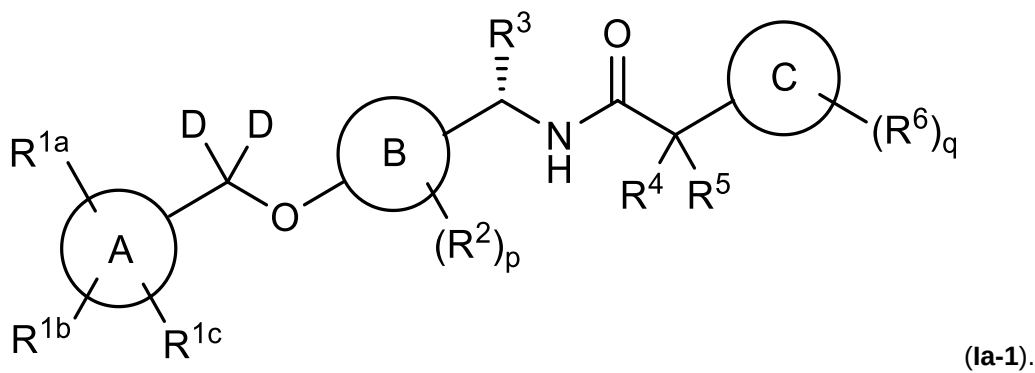


(Ia). En una modalidad, el compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo es un compuesto de fórmula



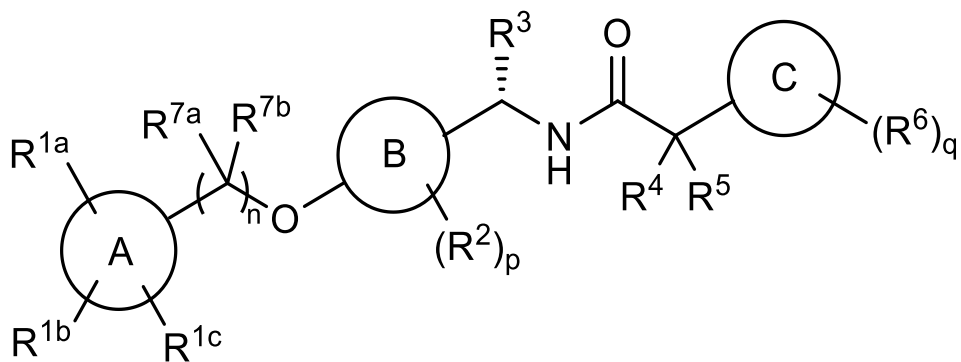
(Ia) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y R^3 , p , R^2 , X , Anillo B,

A, R^{1b} , R^{1c} , R^{1a} , R^{1b} y R^{1c} son como se definen en cualquiera de los párrafos [0025] a [00121]. Opcionalmente, el compuesto de fórmula (Ia) tiene la fórmula (Ia-1):



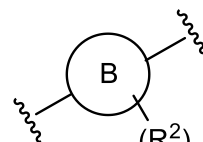
5

En una modalidad, el compuesto de fórmula (II) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo es un compuesto de fórmula (IIa) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:

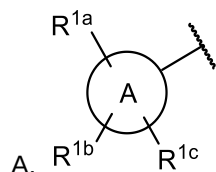


(IIa). En una modalidad,

el compuesto de fórmula (II) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo es un compuesto de fórmula



10 (IIa) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y R^3 , p , R^2 , X , Anillo B,



A, R^{1b} , R^{1c} , R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} , R^{7a} , y R^{7b} son como se definen en cualquiera de los párrafos [0025] a [00122].

R^4 se selecciona a partir del grupo que consiste de H, OH, alquilo C_1-C_3 , haloalquilo C_1-C_3 , alquilo $C_1-C_3-R^{4c}$, haloalquilo $C_1-C_3-R^{4c}$ y $NR^{4c}R^{4c}$, en donde R^{4a} se selecciona a partir del grupo que consiste de OR^{4b} , CN y $NR^{4c}R^{4c}$; en donde R^{4b} y R^{4c} se seleccionan cada uno independientemente a partir del grupo que consiste de H, alquilo C_1-C_3 y haloalquilo C_1-C_3 .

En una modalidad, R^4 se selecciona a partir del grupo que consiste de H, OH, alquilo C_1-C_3 , alquilo $C_1-C_3-R^{4a}$, haloalquilo C_1-C_3 , y $NR^{4c}R^{4c}$, en donde R^{4a} se selecciona a partir del grupo que consiste de OR^{4b} , CN, y $NR^{4c}R^{4c}$; en donde R^{4b} y R^{4c} son cada uno seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste de H, alquilo C_1-C_3 , y haloalquilo C_1-C_3 .

En una modalidad, R^4 se selecciona a partir del grupo que consiste de OH, alquilo C_1-C_3 , alquilo $C_1-C_3-R^{4a}$, haloalquilo C_1-C_3 , y $NR^{4c}R^{4c}$, en donde R^{4a} se selecciona a partir del grupo que consiste de OR^{4b} , CN, y $NR^{4c}R^{4c}$; en donde R^{4b} y R^{4c} son cada uno seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste de H, alquilo C_1-C_3 , y haloalquilo C_1-C_3 .

En una modalidad, R^4 se selecciona a partir del grupo que consiste de OH, alquilo C_1 , alquilo C_1-R^{4a} , haloalquilo C_1 , y $NR^{4c}R^{4c}$, en donde R^{4a} se selecciona a partir del grupo que consiste de OR^{4b} , CN, y $NR^{4c}R^{4c}$; en donde R^{4b} y R^{4c} son cada uno seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste de H, alquilo C_1 , y haloalquilo C_1 .

En una modalidad, R^4 se selecciona a partir del grupo que consiste de H, OH, alquilo C_1-C_3 , alquilo $C_1-C_3-R^{4a}$, y $NR^{4c}R^{4c}$, en donde R^{4a} se selecciona a partir del grupo que consiste de OR^{4b} , CN, y $NR^{4c}R^{4c}$; en donde R^{4b} y R^{4c} son cada uno seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste de H, alquilo C_1-C_3 , y haloalquilo C_1-C_3 .

En una modalidad, R^4 se selecciona a partir del grupo que consiste de OH, alquilo C_1-C_3 , alquilo $C_1-C_3-R^{4a}$, y $NR^{4c}R^{4c}$, en donde R^{4a} se selecciona a partir del grupo que consiste de OR^{4b} , CN, y $NR^{4c}R^{4c}$; en donde R^{4b} y R^{4c} son cada uno seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste de H, alquilo C_1-C_3 , y haloalquilo C_1-C_3 .

En una modalidad, R^4 se selecciona a partir del grupo que consiste de OH, alquilo C_1 , alquilo C_1-R^{4a} , y $NR^{4c}R^{4c}$, en donde R^{4a} se selecciona a partir del grupo que consiste de OR^{4b} , CN, y $NR^{4c}R^{4c}$; en donde R^{4b} y R^{4c} son cada uno seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste de H, alquilo C_1 , y haloalquilo C_1 .

En una modalidad, R^4 se selecciona a partir del grupo que consiste de H, OH, alquilo C_1-C_3 , haloalquilo C_1-C_3 , alquilo $C_1-C_3-R^{4a}$, haloalquilo $C_1-C_3-R^{4a}$, y $NR^{4c}R^{4c}$, en donde R^{4a} se selecciona a partir

del grupo que consiste de OR^{4b} y CN; en donde R^{4b} y R^{4c} son cada uno seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste de H, alquilo C_1 - C_3 , y haloalquilo C_1 - C_3 .

En una modalidad, R⁴ se selecciona a partir del grupo que consiste de H, OH, alquilo C₁-C₃, alquilo C₁-C₃-R^{4a}, haloalquilo C₁-C₃, y NR^{4c}R^{4c}, en donde R^{4a} se selecciona a partir del grupo que consiste de OR^{4b} y CN; en donde R^{4b} y R^{4c} son cada uno seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste de H, alquilo C₁-C₃, y haloalquilo C₁-C₃.

En una modalidad, R⁴ se selecciona a partir del grupo que consiste de OH, alquilo C₁-C₃, alquilo C₁-C₃-R^{4a}, haloalquilo C₁-C₃, y NR^{4c}R^{4c}, en donde R^{4a} se selecciona a partir del grupo que consiste de OR^{4b} y CN; en donde R^{4b} y R^{4c} son cada uno seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste de H, alquilo C₁-C₃, y haloalquilo C₁-C₃.

En una modalidad, R^4 se selecciona a partir del grupo que consiste de OH, alquilo C_1 , alquilo C_1 - R^{4a} , haloalquilo C_1 , y $NR^{4c}R^{4c}$, en donde R^{4a} se selecciona a partir del grupo que consiste de OR^{4b} y CN; en donde R^{4b} y R^{4c} son cada uno seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste de H, alquilo C_1 , y haloalquilo C_1 .

15 En una modalidad, R⁴ se selecciona a partir del grupo que consiste de OH, alquilo C₁-C₃, alquilo C₁-C₃-R^{4a}, y NR^{4c}R^{4c}, en donde R^{4a} se selecciona a partir del grupo que consiste de OR^{4b} y CN; en donde R^{4b} y R^{4c} son cada uno seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste de H, alquilo C₁-C₃, y haloalquilo C₁-C₃.

En una modalidad, R⁴ se selecciona a partir del grupo que consiste de OH, alquilo C₁-C₃, alquilo C₁-C₃-R^{4a}, y NR^{4c}R^{4c}, en donde R^{4a} se selecciona a partir del grupo que consiste de OR^{4b} y CN; en donde R^{4b} y R^{4c} son cada uno seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste de H, alquilo C₁-C₃, y haloalquilo C₁-C₃.

En una modalidad, R⁴ se selecciona a partir del grupo que consiste de OH, alquilo C₁, alquilo C₁-R^{4a}, y NR^{4c}R^{4c}, en donde R^{4a} se selecciona a partir del grupo que consiste de OR^{4b} y CN; en donde R^{4b} y R^{4c} son cada uno seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste de H, alquilo C₁, y haloalquilo C₁.

En una modalidad, R⁴ se selecciona a partir del grupo que consiste de H, OH, alquilo C₁-C₃, haloalquilo C₁-C₃, alquilo C₁-C₃-R^{4a}, haloalquilo C₁-C₃-R^{4a}, y NR^{4c}R^{4c}, en donde R^{4a} se selecciona a partir del grupo que consiste de OR^{4b}, CN, y NR^{4c}R^{4c}; en donde R^{4b} y R^{4c} son cada uno H.

30 En una modalidad, R⁴ se selecciona a partir del grupo que consiste de H, OH, alquilo C₁-C₃, alquilo C₁-C₃-R^{4a}, haloalquilo C₁-C₃, y NR^{4c}R^{4c}, en donde R^{4a} se selecciona a partir del grupo que consiste de OR^{4b}, CN, y NR^{4c}R^{4c}; en donde R^{4b} y R^{4c} son cada uno H.

En una modalidad, R⁴ se selecciona a partir del grupo que consiste de OH, alquilo C₁-C₃, alquilo C₁-C₃-R^{4a}, haloalquilo C₁-C₃, y NR^{4c}R^{4c}, en donde R^{4a} se selecciona a partir del grupo que consiste de OR^{4b}, CN, y NR^{4c}R^{4c}; en donde R^{4b} y R^{4c} son cada uno H.

En una modalidad, R^4 se selecciona a partir del grupo que consiste de OH, alquilo C_1 , alquilo C_1-R^{4a} , haloalquilo C_1 , y $NR^{4c}R^{4c}$, en donde R^{4a} se selecciona a partir del grupo que consiste de OR^{4b} , CN, y $NR^{4c}R^{4c}$; en donde R^{4b} y R^{4c} son cada uno H.

5 En una modalidad, R^4 se selecciona a partir del grupo que consiste de H, OH, alquilo C_1-C_3 , alquilo $C_1-C_3-R^{4a}$, y $NR^{4c}R^{4c}$, en donde R^{4a} se selecciona a partir del grupo que consiste de OR^{4b} , CN, y $NR^{4c}R^{4c}$; en donde R^{4b} y R^{4c} son cada uno H.

En una modalidad, R^4 se selecciona a partir del grupo que consiste de OH, alquilo C_1-C_3 , alquilo $C_1-C_3-R^{4a}$, y $NR^{4c}R^{4c}$, en donde R^{4a} se selecciona a partir del grupo que consiste de OR^{4b} , CN, y $NR^{4c}R^{4c}$; en donde R^{4b} y R^{4c} son cada uno H.

10 En una modalidad, R^4 se selecciona a partir del grupo que consiste de OH, alquilo C_1 , alquilo C_1-R^{4a} , y $NR^{4c}R^{4c}$, en donde R^{4a} se selecciona a partir del grupo que consiste de OR^{4b} , CN, y $NR^{4c}R^{4c}$; en donde R^{4b} y R^{4c} son cada uno H.

15 En una modalidad, R^4 se selecciona a partir del grupo que consiste de H, OH, alquilo C_1-C_3 , haloalquilo C_1-C_3 , alquilo $C_1-C_3-R^{4a}$, haloalquilo $C_1-C_3-R^{4a}$, y $NR^{4c}R^{4c}$, en donde R^{4a} se selecciona a partir del grupo que consiste de OR^{4b} y CN; en donde R^{4b} y R^{4c} son cada uno H.

En una modalidad, R^4 se selecciona a partir del grupo que consiste de H, OH, alquilo C_1-C_3 , alquilo $C_1-C_3-R^{4a}$, haloalquilo C_1-C_3 , y $NR^{4c}R^{4c}$, en donde R^{4a} se selecciona a partir del grupo que consiste de OR^{4b} y CN; en donde R^{4b} y R^{4c} son cada uno H.

20 En una modalidad, R^4 se selecciona a partir del grupo que consiste de OH, alquilo C_1-C_3 , alquilo $C_1-C_3-R^{4a}$, haloalquilo C_1-C_3 , y $NR^{4c}R^{4c}$, en donde R^{4a} se selecciona a partir del grupo que consiste de OR^{4b} y CN; en donde R^{4b} y R^{4c} son cada uno H.

En una modalidad, R^4 se selecciona a partir del grupo que consiste de OH, alquilo C_1 , alquilo C_1-R^{4a} , haloalquilo C_1 , y $NR^{4c}R^{4c}$, en donde R^{4a} se selecciona a partir del grupo que consiste de OR^{4b} y CN; en donde R^{4b} y R^{4c} son cada uno H.

25 En una modalidad, R^4 se selecciona a partir del grupo que consiste de H, OH, alquilo C_1-C_3 , alquilo $C_1-C_3-R^{4a}$, y $NR^{4c}R^{4c}$, en donde R^{4a} se selecciona a partir del grupo que consiste de OR^{4b} y CN; en donde R^{4b} y R^{4c} son cada uno H.

30 En una modalidad, R^4 se selecciona a partir del grupo que consiste de OH, alquilo C_1-C_3 , alquilo $C_1-C_3-R^{4a}$, y $NR^{4c}R^{4c}$, en donde R^{4a} se selecciona a partir del grupo que consiste de OR^{4b} y CN; en donde R^{4b} y R^{4c} son cada uno H.

En una modalidad, R^4 se selecciona a partir del grupo que consiste de OH, alquilo C_1 , alquilo C_1-R^{4a} , y $NR^{4c}R^{4c}$, en donde R^{4a} se selecciona a partir del grupo que consiste de OR^{4b} y CN; en donde R^{4b} y R^{4c} son cada uno H.

En una modalidad, R^4 es alquilo $C_1-C_3-R^{4a}$, en donde R^{4a} es OR^{4b} .

35 En una modalidad, R^4 es alquilo C_1-R^{4a} , en donde R^{4a} es OR^{4b} y R^{4b} se selecciona a partir del grupo que consiste de H, alquilo C_1 , y haloalquilo C_1 .

En una modalidad, R^4 es alquilo C_1-R^{4a} , en donde R^{4a} es OR^{4b} y R^{4b} es H.

En una modalidad, R^4 es alquilo $C_1-C_3-R^{4a}$, en donde R^{4a} es CN.

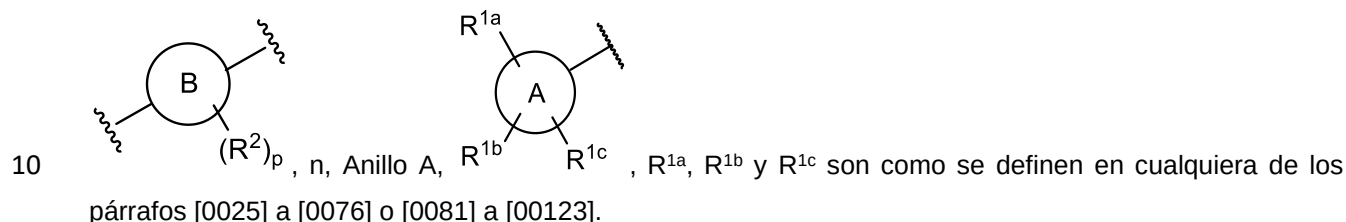
En una modalidad, R^4 es alquilo C_1-R^{4a} , en donde R^{4a} es CN.

En una modalidad, R^4 es alquilo C_1-C_3 .

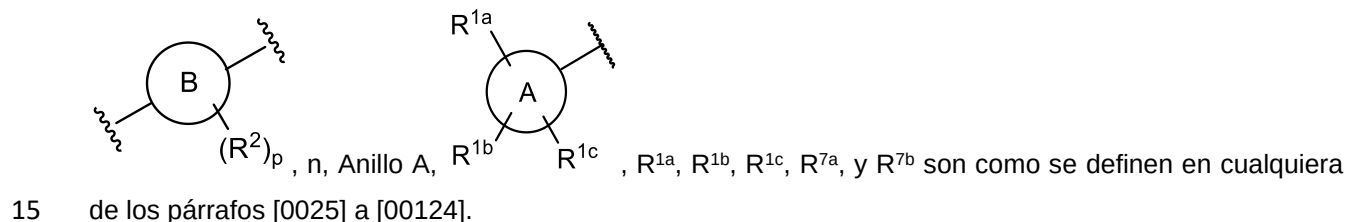
5 En una modalidad, R^4 es metilo.

En una modalidad donde R^4 es haloalquilo C_1-C_3 , R^4 es fluoroalquilo C_1-C_3 . En una modalidad donde R^4 es haloalquilo C_1 , R^4 es fluoroalquilo C_1 , por ejemplo, CF_3 .

En una modalidad, R^4 es como se define en cualquiera de los párrafos [00125] a [00160], y el compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, R^3 , p, R^2 , X, Anillo B,



En una modalidad, R^4 es como se define en cualquiera de los párrafos [00125] a [00160], y el compuesto de fórmula (II) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, R^3 , p, R^2 , X, Anillo B,



En cualquiera de las modalidades anteriores que se refieren a R^4 , R^5 es opcionalmente H.

20 En una modalidad, R^5 se selecciona a partir del grupo que consiste de OH, alquilo C_1-C_3 , haloalquilo C_1-C_3 , alquilo $C_1-C_3-R^{5a}$, haloalquilo $C_1-C_3-R^{5a}$, y $NR^{5c}R^{5c}$, en donde R^{5a} se selecciona a partir del grupo que consiste de OR^{5b} , CN, y $NR^{5c}R^{5c}$; en donde R^{5b} y R^{5c} son cada uno seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste de H, alquilo C_1-C_3 , y haloalquilo C_1-C_3 .

25 En una modalidad, R^5 se selecciona a partir del grupo que consiste de OH, alquilo C_1-C_3 , alquilo $C_1-C_3-R^{5a}$, y $NR^{5c}R^{5c}$, en donde R^{5a} se selecciona a partir del grupo que consiste de OR^{5b} , CN, y $NR^{5c}R^{5c}$; en donde R^{5b} y R^{5c} son cada uno seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste de H, alquilo C_1-C_3 , y haloalquilo C_1-C_3 .

En una modalidad, R^5 se selecciona a partir del grupo que consiste de OH, alquilo C_1 , alquilo C_1-R^{5a} , y $NR^{5c}R^{5c}$, en donde R^{5a} se selecciona a partir del grupo que consiste de OR^{5b} , CN, y $NR^{5c}R^{5c}$; en donde R^{5b} y R^{5c} son cada uno seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste de H, alquilo C_1 , y haloalquilo C_1 .

En una modalidad, R^5 se selecciona a partir del grupo que consiste de OH y $NR^{5c}R^{5c}$, en donde R^{5c} se selecciona a partir del grupo que consiste de H, alquilo C_1 , y haloalquilo C_1 .

En una modalidad, R^5 se selecciona a partir del grupo que consiste de OH y $NR^{5c}R^{5c}$, en donde R^{5c} es H.

5 En cualquiera de las modalidades anteriores que se refieren a R^5 , R^4 es opcionalmente Me.

10 En una modalidad, R^5 se selecciona a partir del grupo que consiste de H, OH, alquilo C_1 - C_3 , alquilo C_1 - C_3 - R^{5a} , y $NR^{5c}R^{5c}$, en donde R^{5a} se selecciona a partir del grupo que consiste de OR^{5b} , CN, y $NR^{5c}R^{5c}$; en donde R^{5b} y R^{5c} son cada uno seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste de H, alquilo C_1 - C_3 , y haloalquilo C_1 - C_3 .

En una modalidad, R^5 se selecciona a partir del grupo que consiste de H, OH, alquilo C_1 , alquilo C_1 - R^{5a} , y $NR^{5c}R^{5c}$, en donde R^{5a} se selecciona a partir del grupo que consiste de OR^{5b} , CN, y $NR^{5c}R^{5c}$; en donde R^{5b} y R^{5c} son cada uno seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste de H, alquilo C_1 , y haloalquilo C_1 .

15 En una modalidad, R^5 se selecciona a partir del grupo que consiste de H, OH, y $NR^{5c}R^{5c}$, en donde R^{5c} se selecciona a partir del grupo que consiste de H, alquilo C_1 , y haloalquilo C_1 .

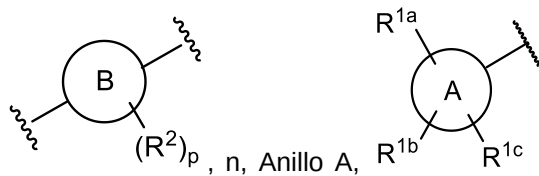
En una modalidad, R^5 se selecciona a partir del grupo que consiste de H, OH, y $NR^{5c}R^{5c}$, en donde R^{5c} es H.

En una modalidad, R^5 es H.

20 En una modalidad, R^5 es OH.

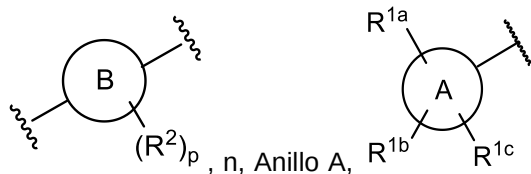
En una modalidad, R^5 es NH_2 .

En una modalidad, R^5 es como se define en cualquiera de los párrafos [00163] a [0176], y R^4 , el compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, R^3 , p, R^2 , X, Anillo B,



25 párrafos [0025] a [0076], [0081] a [00123], [00125] a [0163], o [00169].

En una modalidad, R^5 es como se define en cualquiera de los párrafos [00163] a [0176], y R^4 , el compuesto de fórmula (II) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, R^3 , p, R^2 , X, Anillo B,



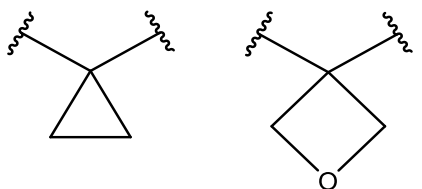
de los párrafos [0025] a [0163] o [00169].

En una modalidad, R^4 y R^5 , junto con el átomo al cual están unidos, forman un anillo cicloalquilo de 3 o 4 miembros o heterocicloalquilo de 3 o 4 miembros.

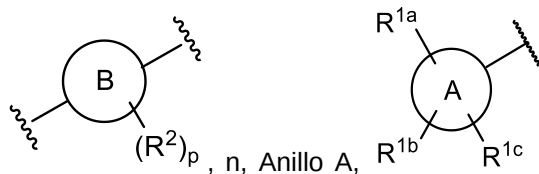
En una modalidad, R^4 y R^5 , junto con el átomo al cual están unidos, forman un anillo cicloalquilo de 3 miembros. En una modalidad, R^4 y R^5 , junto con el átomo al cual están unidos, forman un anillo cicloalquilo de 4 miembros.

En una modalidad, R^4 y R^5 , junto con el átomo al cual están unidos, forman un anillo heterocicloalquilo de 4 miembros.

En una modalidad, R^4 y R^5 , junto con el átomo al cual están unidos, forman una estructura seleccionada a partir de:

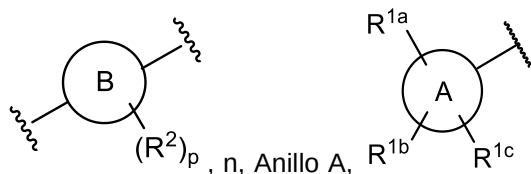


En una modalidad, R^4 y R^5 son como se definen en cualquiera de los párrafos [00179] a [00182], y el compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, R^3 , p , R^2 , X , Anillo B,



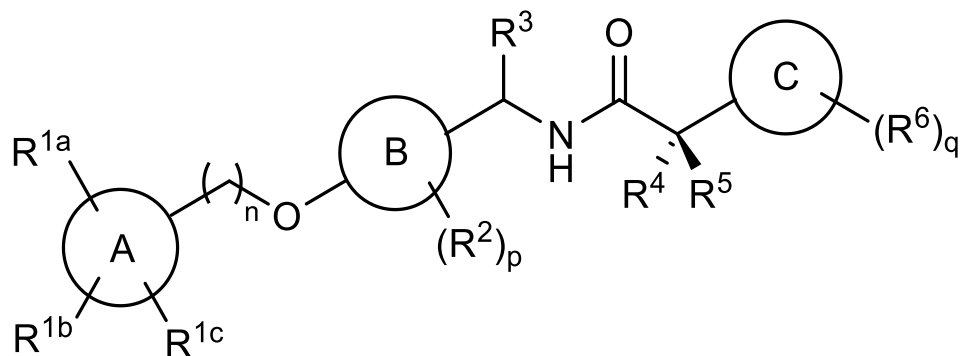
R^{1a} , R^{1b} y R^{1c} son como se definen en cualquiera de los párrafos [0025] a [0076] o [0081] a [00123].

En una modalidad, R^4 y R^5 son como se definen en cualquiera de los párrafos [00179] a [00182], y el compuesto de fórmula (II) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, R^3 , p , R^2 , X , Anillo B,



R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} , R^{7a} , y R^{7b} son como se definen en cualquiera de los párrafos [0025] a [00124].

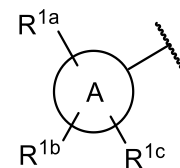
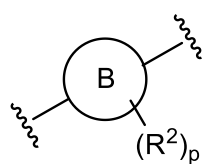
En una modalidad, el compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo es un compuesto de fórmula (Ib) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



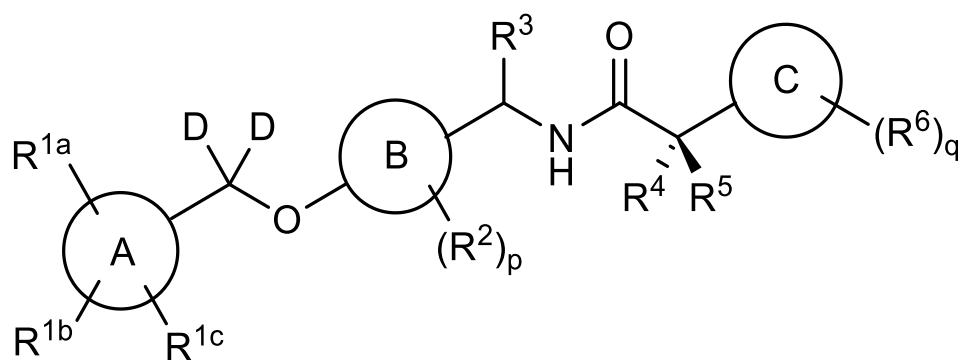
(Ib). En una modalidad,

el compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo es un compuesto de fórmula (Ib) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y R^5 y R^4 son como se definen en cualquiera de los

párrafos [00125] a [00183], y R^3 , p , R^2 , X , Anillo B,

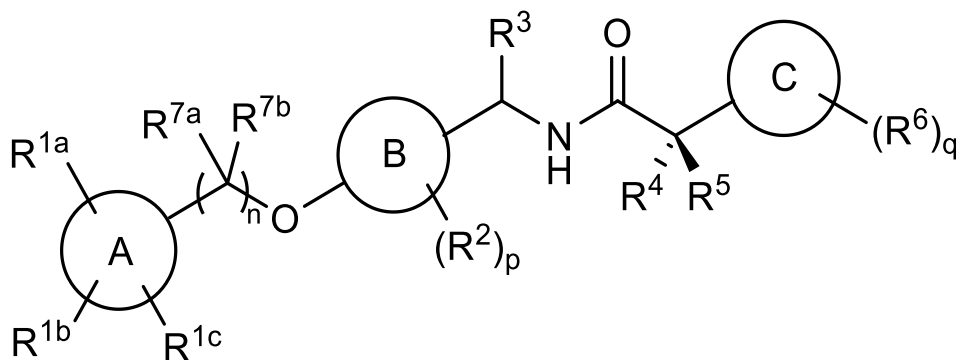


5 y R^{1c} son como se definen en cualquiera de los párrafos [0025] a [0076] o [0081] a [00121]. Opcionalmente el compuesto de fórmula (Ib) tiene la fórmula (Ib-1):



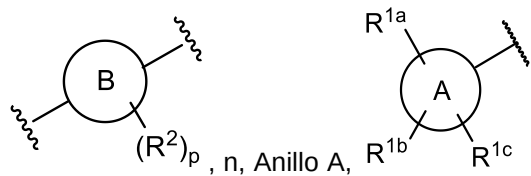
(Ib-1).

En una modalidad, el compuesto de fórmula (II) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo es un compuesto de fórmula (IIb) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



(IIb). En una modalidad,

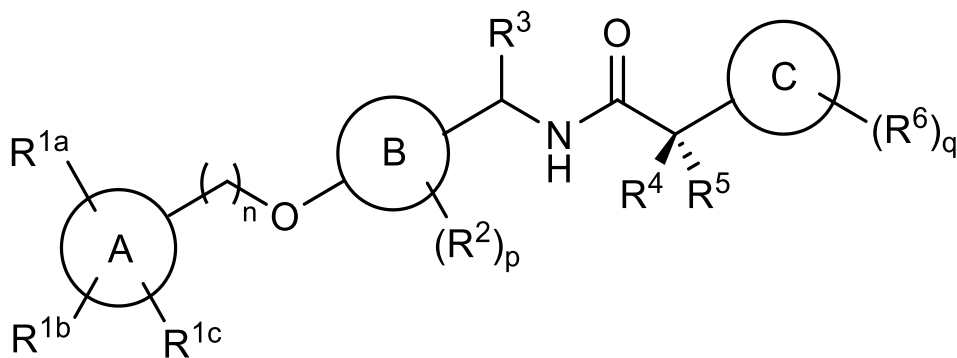
el compuesto de fórmula (II) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo es un compuesto de fórmula (IIb) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, R^5 y R^4 son como se definen en cualquiera de los



párrafos [00125] a [00184], y R^3 , p , R^2 , X , Anillo B,

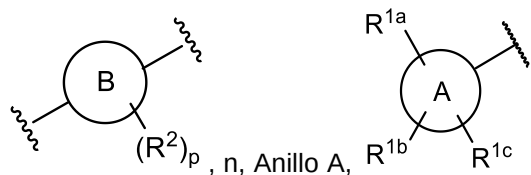
5 R^{1c} , R^{7a} , y R^{7b} son como se definen en cualquiera de los párrafos [0025] a [00122].

En una modalidad, el compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo es un compuesto de fórmula (Ic) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



(Ic). En una modalidad,

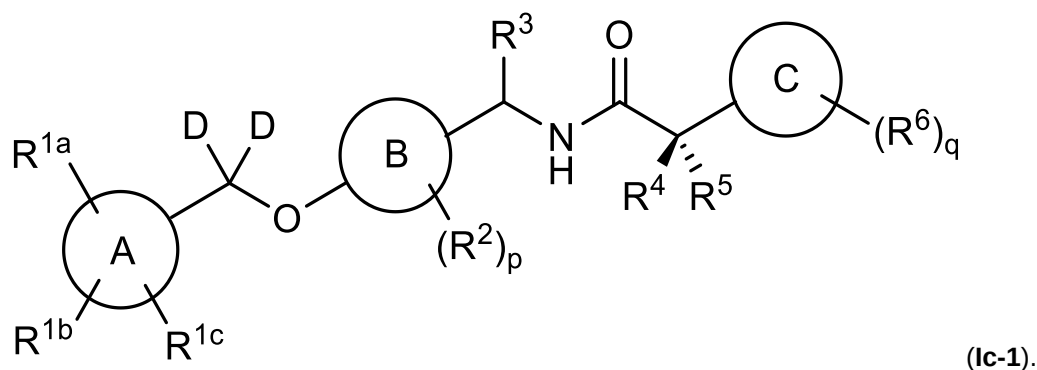
el compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo es un compuesto de fórmula (Ic) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y R^5 y R^4 son como se definen en cualquiera de los



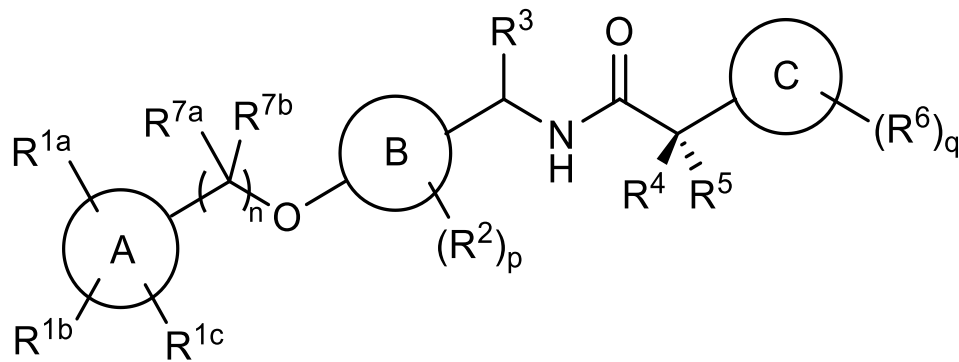
párrafos [00125] a [00183], y R^3 , p , R^2 , X , Anillo B,

10 y R^{1c} son como se definen en cualquiera de los párrafos [0025] a [0076] o [0081] a [00121]. Opcionalmente

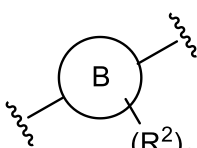
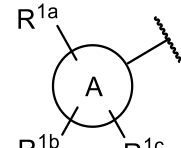
el compuesto de fórmula (Ic) tiene la fórmula (Ic-1):



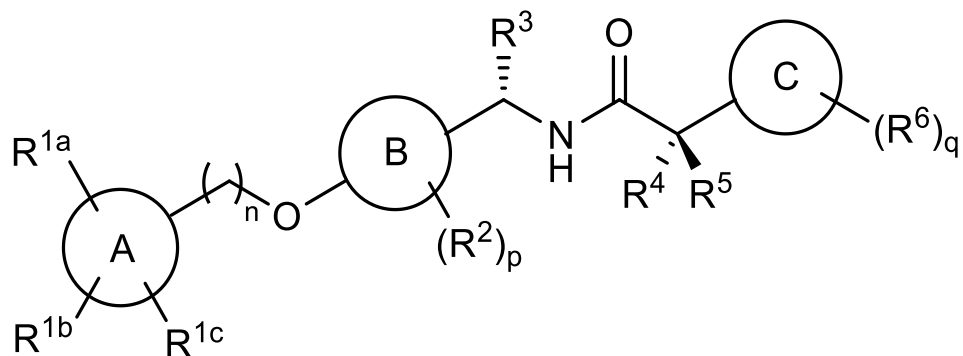
En una modalidad, el compuesto de fórmula (II) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo es un compuesto de fórmula (IIc) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



En una modalidad, el compuesto de fórmula (II) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo es un compuesto de fórmula (IIc) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, R⁵ y R⁴ son como se definen en cualquiera de los

párrafos [00125] a [00184], y R³, p, R², X, Anillo B, , n, Anillo A, , R^{1a}, R^{1b}, R^{1c}, R^{7a}, y R^{7b} son como se definen en cualquiera de los párrafos [0025] a [00122].

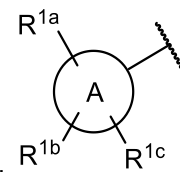
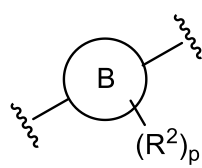
En una modalidad, el compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo es un compuesto de fórmula (Id) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



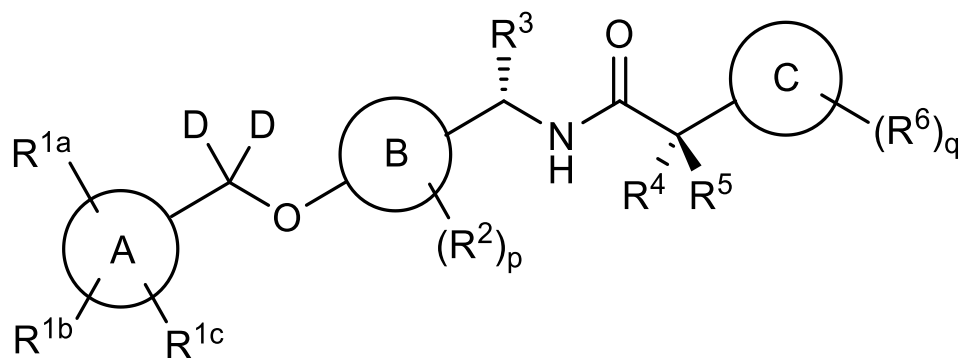
(Id). En una modalidad,

el compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo es un compuesto de fórmula (Id) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y R^5 y R^4 son como se definen en cualquiera de los

párrafos [00125] a [00183], y R^3 , p , R^2 , X, Anillo B,

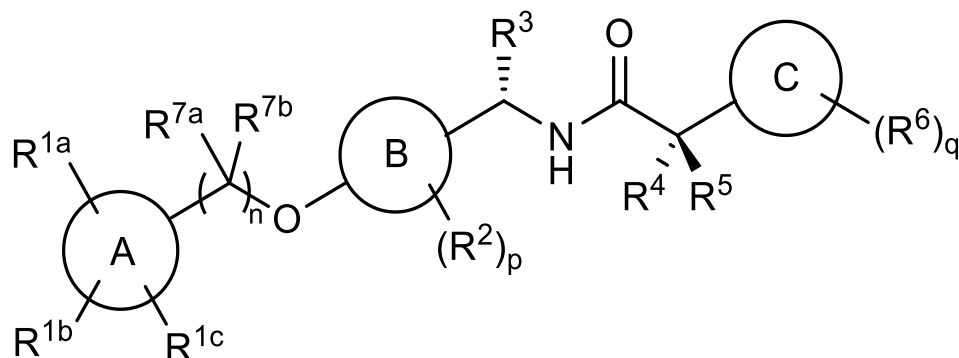


5 y R^{1c} son como se definen en cualquiera de los párrafos [0025] a [0076] o [0081] a [00121]. Opcionalmente el compuesto de fórmula (Id) tiene la fórmula (Id-1):



(Id-1).

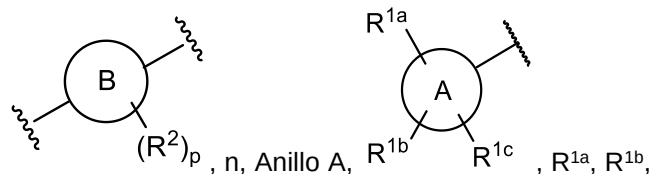
En una modalidad, el compuesto de fórmula (II) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo es un compuesto de fórmula (IId) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



(IId). En una modalidad,

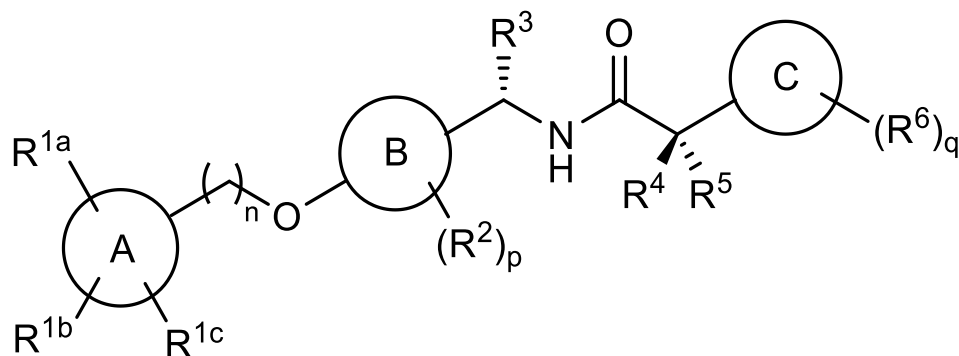
el compuesto de fórmula (II) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo es un compuesto de fórmula (IId) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, R^5 y R^4 son como se definen en cualquiera de los

párrafos [00125] a [00184], y R^3 , p , R^2 , X , Anillo B,



5 R^{1c} , R^{7a} , y R^{7b} son como se definen en cualquiera de los párrafos [0025] a [00122].

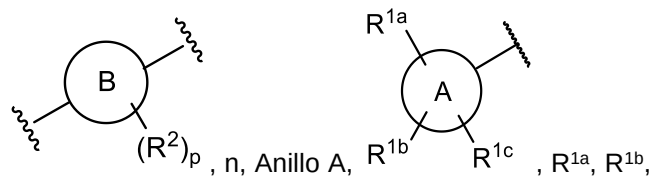
En una modalidad, el compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo es un compuesto de fórmula (Ie) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



(Ie). En una modalidad,

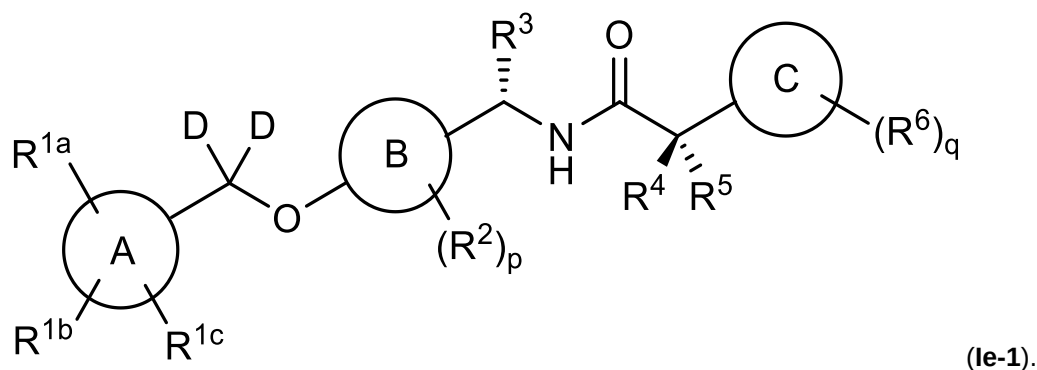
el compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo es un compuesto de fórmula (Ie) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y R^5 y R^4 son como se definen en cualquiera de los

párrafos [00125] a [00183], y R^3 , p , R^2 , X , Anillo B,

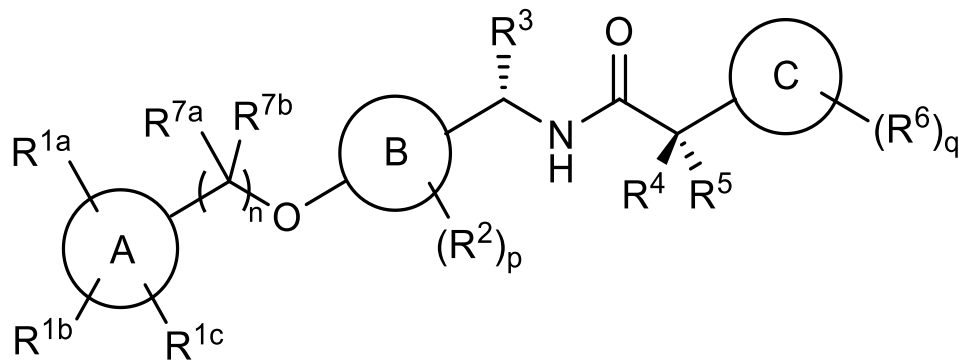


10 y R^{1c} son como se definen en cualquiera de los párrafos [0025] a [0076] o [0081] a [00121]. Opcionalmente

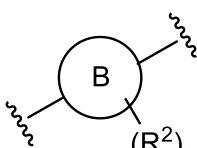
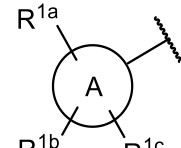
el compuesto de fórmula (Ie) tiene la fórmula (Ie-1):



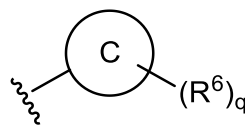
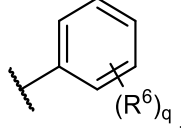
En una modalidad, el compuesto de fórmula (II) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo es un compuesto de fórmula (Ile) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



el compuesto de fórmula (II) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo es un compuesto de fórmula (Ile) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, R⁵ y R⁴ son como se definen en cualquiera de los

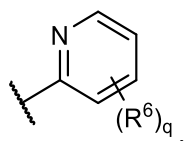
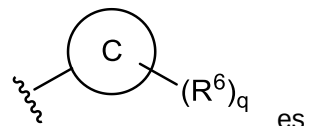
párrafos [00125] a [00184], y R³, p, R², X, Anillo B, , n, Anillo A, , R^{1a}, R^{1b}, R^{1c}, R^{7a}, y R^{7b} son como se definen en cualquiera de los párrafos [0025] a [00122].

De conformidad con la descripción anterior, la fórmula (I) incluye las subfórmulas (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (Ia-1), (Ib-1), (Ic-1), (Id-1), y (Ie-1), y la fórmula (II) incluye las subfórmulas (IIa), (IIb), (IIc), (IId), y (IIe).

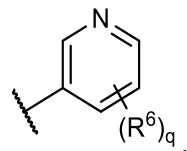
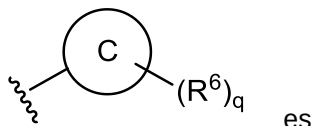
En una modalidad, el Anillo C es fenilo. Opcionalmente,  es .

En una modalidad, el Anillo C es heteroarilo de 5 o 6 miembros en donde el heteroarilo contiene nitrógeno y opcionalmente uno o más heteroátomos seleccionados a partir de: N, O y S.

En una modalidad, el Anillo C es piridinilo. Opcionalmente,

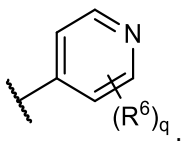
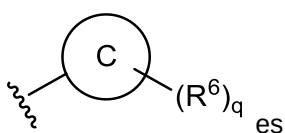


Opcionalmente,

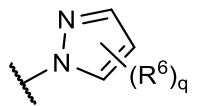
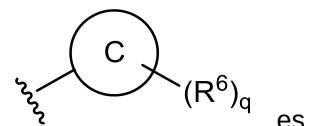


Opcionalmente,

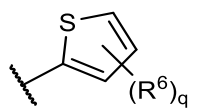
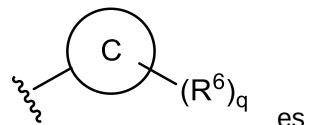
5



En una modalidad, el Anillo C es pirazolilo. Opcionalmente,

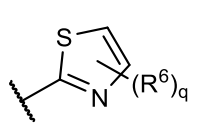
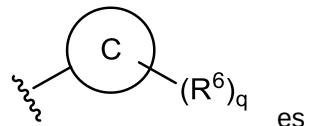


En una modalidad, el Anillo C es tiofenilo. Opcionalmente,

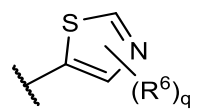
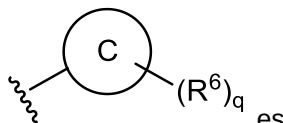


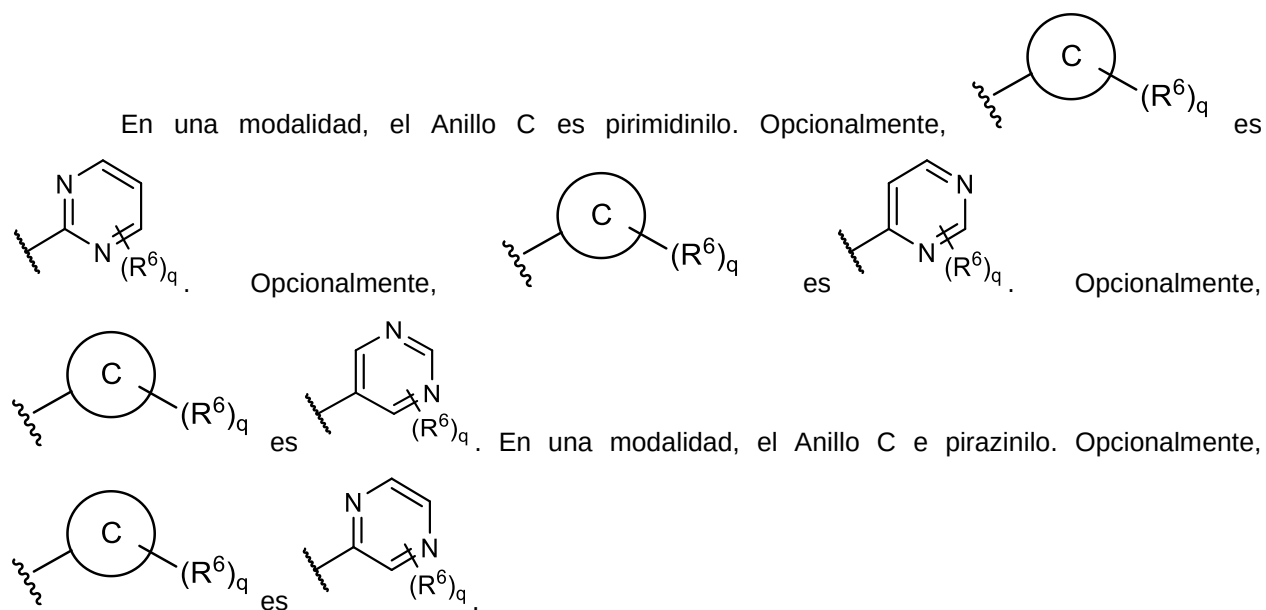
10

En una modalidad, el Anillo C es tiazolilo. Opcionalmente,

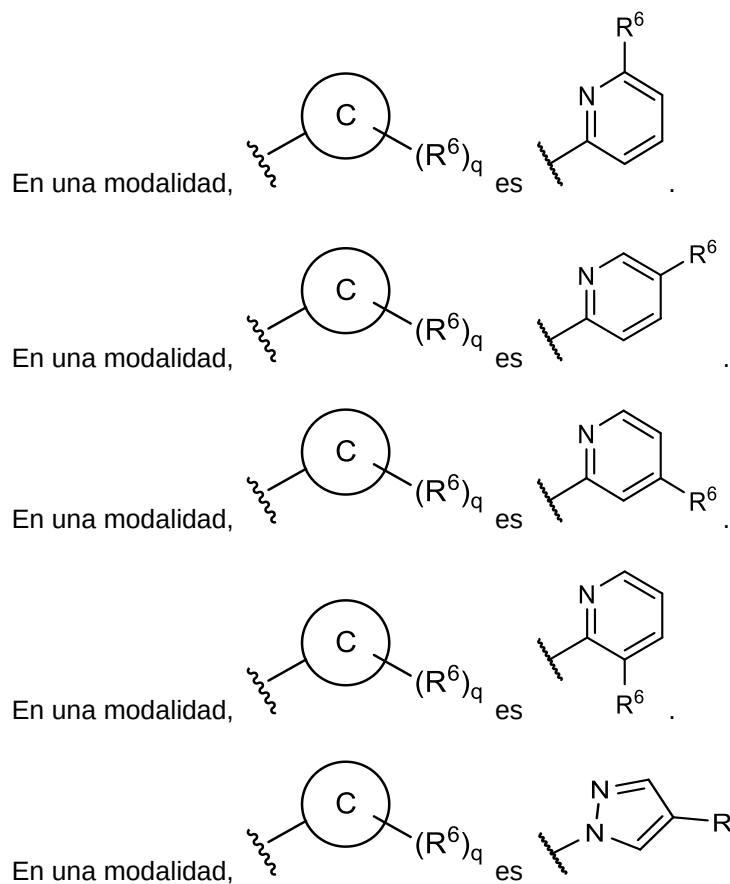


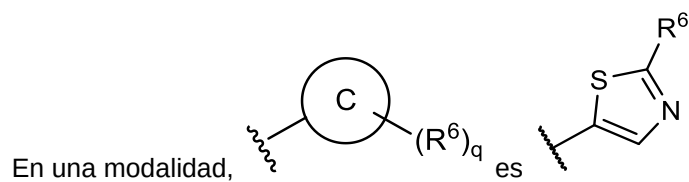
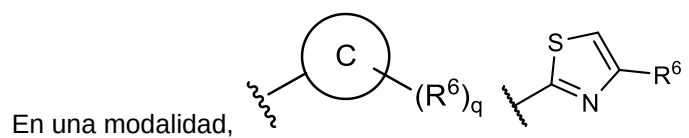
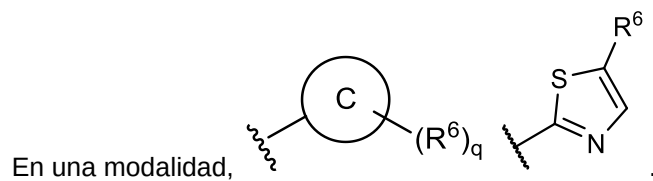
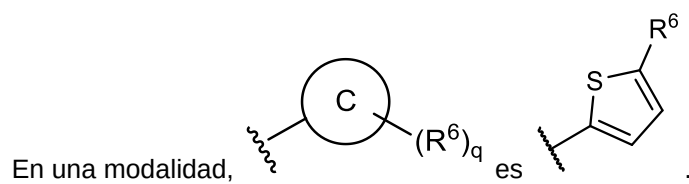
Opcionalmente,



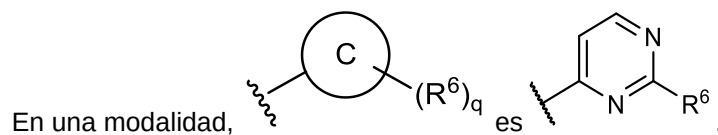
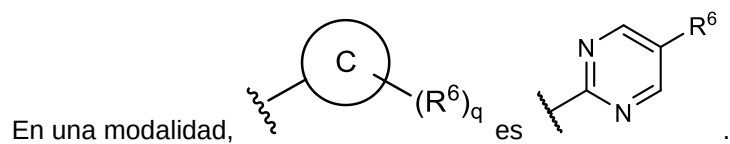
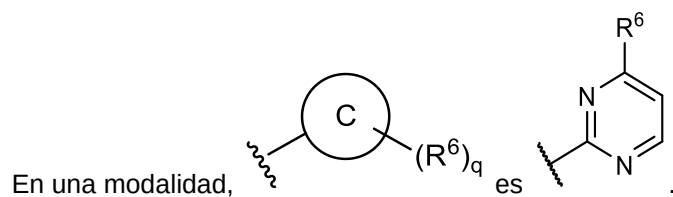
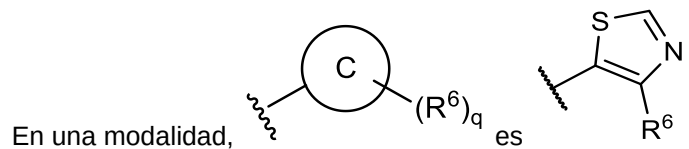


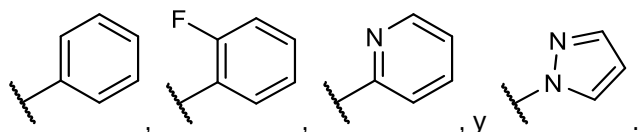
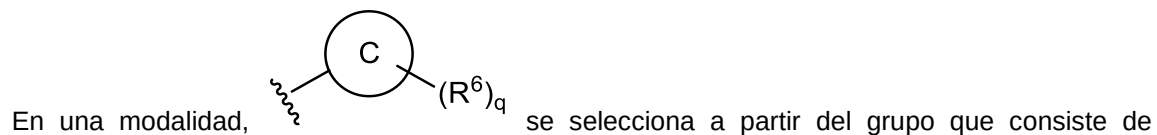
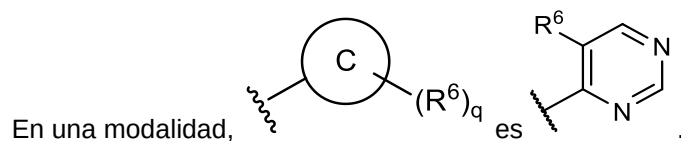
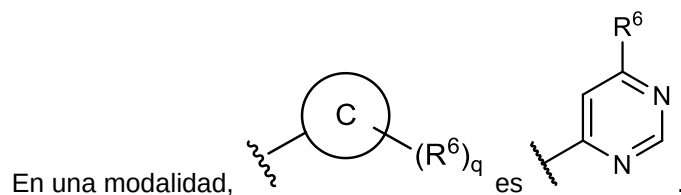
5



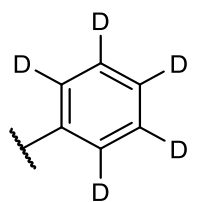
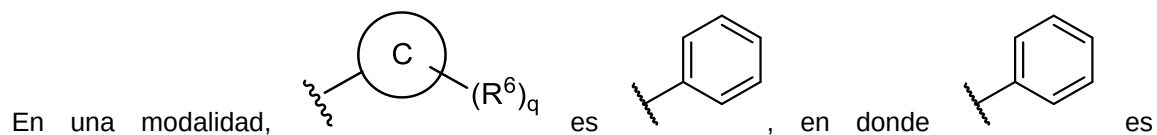
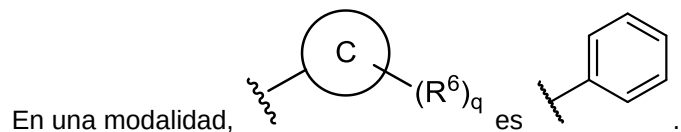


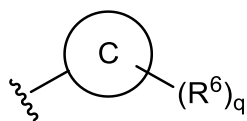
5



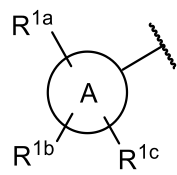
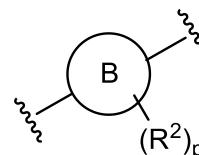


5

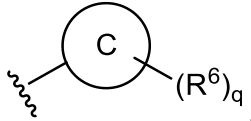


En una modalidad, Anillo C y  son como se definen en cualquiera de los párrafos [0025] a [0026] o [00194] a [00218] y el compuesto de fórmula (I) o (II), o una sal

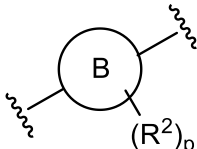
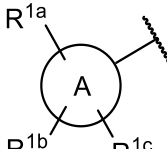
farmacéuticamente aceptable del mismo, R^5 , R^4 , R^3 , p , R^2 , X , Anillo B,

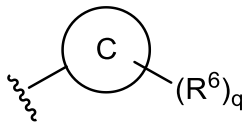


, R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} , R^{7a} , y R^{7b} son como se definen en cualquiera de los párrafos [0025] a [00193].

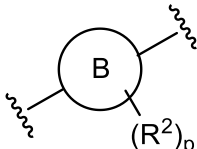
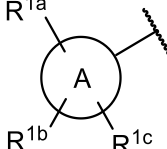
En una modalidad, q es 0. En una modalidad, q es 0, y Anillo C, , el

5 compuesto de fórmula (I) o (II), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, R^5 , R^4 , R^3 , p , R^2 , X ,

Anillo B, , $(R^2)_p$, n, Anillo A, , R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} , R^{7a} , y R^{7b} son como se definen en cualquiera de los párrafos [0025] a [00219].

En una modalidad, q es 1. En una modalidad, q es 1, y Anillo C, , el

compuesto de fórmula (I) o (II), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, R^5 , R^4 , R^3 , p , R^2 , X ,

10 Anillo B, , $(R^2)_p$, n, Anillo A, , R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} , R^{7a} , y R^{7b} son como se definen en cualquiera de los párrafos [0025] a [00219].

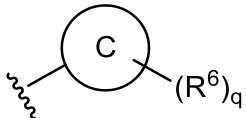
En una modalidad, R^6 se selecciona independientemente en cada aparición a partir del grupo que consiste de halo, OR^{6a} , CN, alquilo C_1 , haloalquilo C_1 ; en donde cada R^{6a} se selecciona

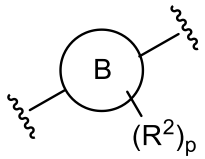
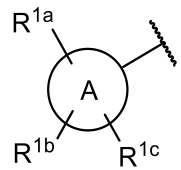
15 independientemente a partir del grupo que consiste de H, alquilo C_1 , y haloalquilo C_1 .

En una modalidad, R^6 se selecciona independientemente en cada aparición a partir del grupo que consiste de F, Cl, OR^{6a} , CN, alquilo C_1 , fluoroalquilo C_1 , cloroalquilo C_1 ; en donde cada R^{6a} se selecciona independientemente a partir del grupo que consiste de H, alquilo C_1 , y haloalquilo C_1 .

En una modalidad, R^6 se selecciona independientemente en cada aparición a partir de F y OMe.

En una modalidad, R^6 es como se define en cualquiera de los párrafos [0025] a [0026] o [00222]

a [00224], y Anillo C, , el compuesto de fórmula (I) o (II), o una sal farmacéuticamente

aceptable del mismo, R^5 , R^4 , R^3 , p, q, R^2 , X, Anillo B, , n, Anillo A, , R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} , R^{7a} , y R^{7b} son como se definen en cualquiera de los párrafos [0025] a [00221].

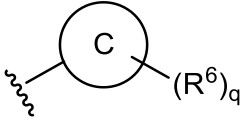
5 En una modalidad, q es 1 y R^6 se selecciona a partir del grupo que consiste de halo, OR^{6a} , CN, alquilo C_1 , haloalquilo C_1 ; en donde R^{6a} se selecciona independientemente a partir del grupo que consiste de H, alquilo C_1 , y haloalquilo C_1 .

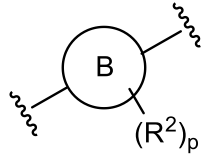
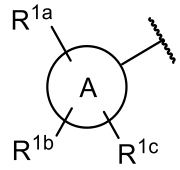
En una modalidad, q es 1 y R^6 se selecciona a partir del grupo que consiste de F, Cl, OR^{6a} , CN, alquilo C_1 , fluoroalquilo C_1 , cloroalquilo C_1 ; en donde R^{6a} se selecciona independientemente a partir del grupo que consiste de H, alquilo C_1 , y haloalquilo C_1 .

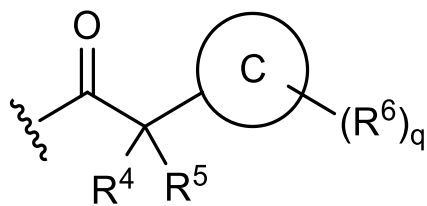
En una modalidad, q es 1 y R^6 se selecciona a partir del grupo que consiste de F, Cl, y OMe.

En una modalidad, q es 1 y R^6 se selecciona a partir del grupo que consiste de F y OMe.

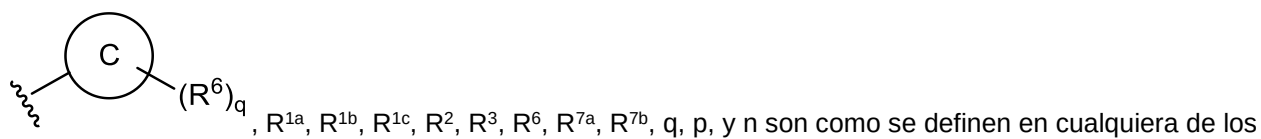
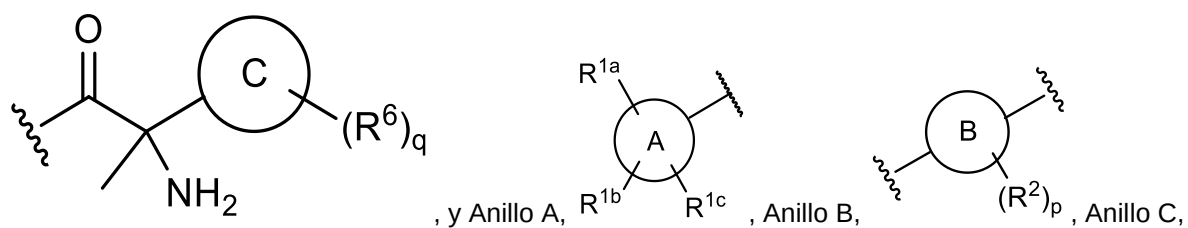
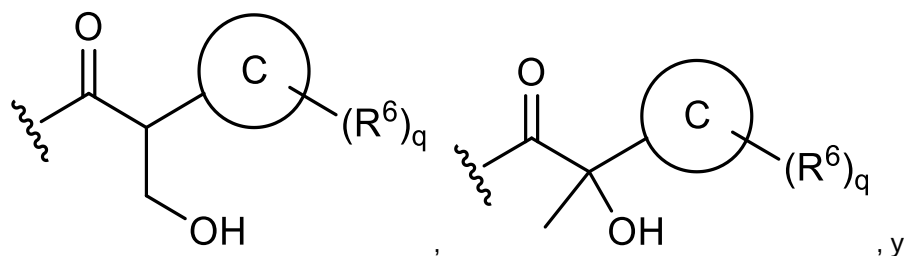
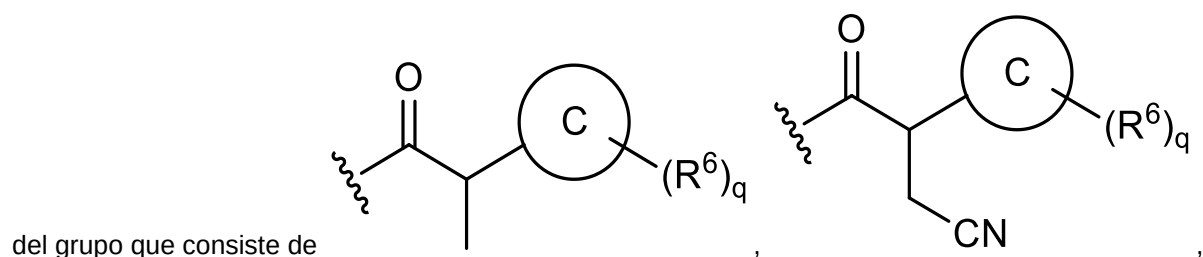
En una modalidad, R^6 y q son como se definen en cualquiera de los párrafos [00226] a [00229],

y Anillo C, , el compuesto de fórmula (I) o (II), o una sal farmacéuticamente aceptable

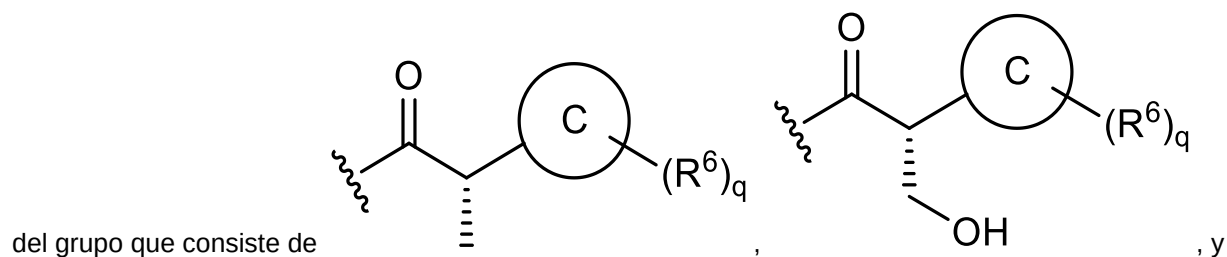
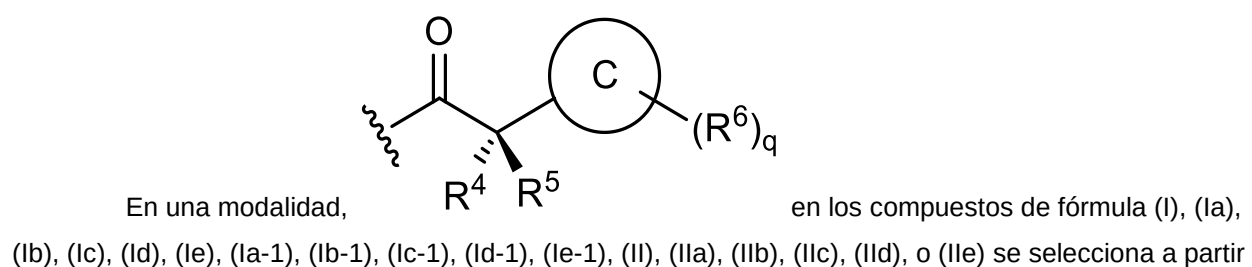
15 del mismo, R^5 , R^4 , R^3 , p, R^2 , X, Anillo B, , n, Anillo A, , R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} , R^{7a} , y R^{7b} son como se definen en cualquiera de los párrafos [0025] a [00219].

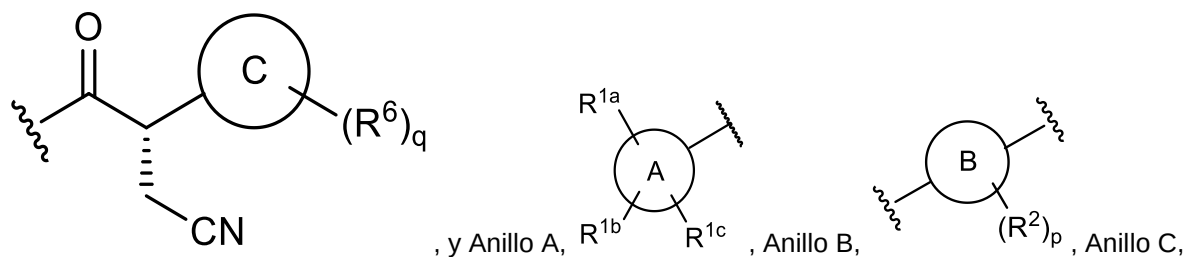


En una modalidad, en los compuestos de fórmula (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (Ia-1), (Ib-1), (Ic-1), (Id-1), (Ie-1), (II), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), o (IIe) se selecciona a partir



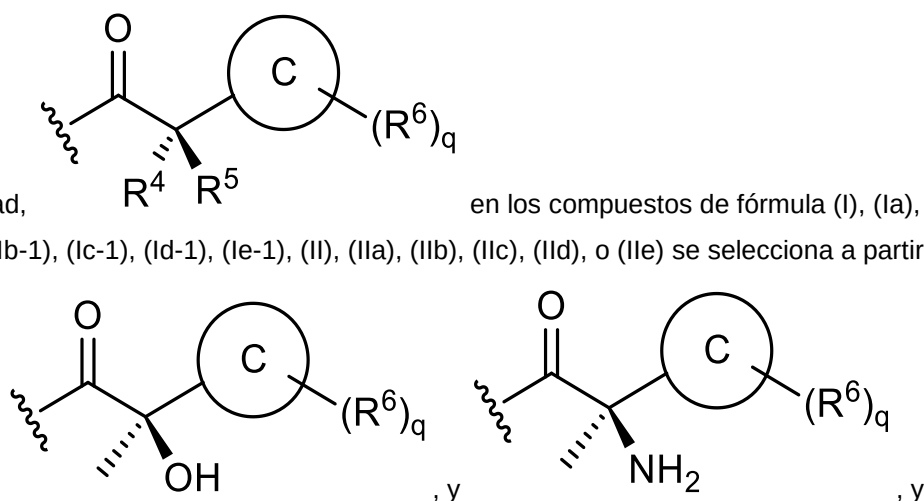
5 párrafos [0025] a [00230].





$(R^6)_q$, R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} , R^2 , R^3 , R^6 , R^{7a} , R^{7b} , q , p , y n son como se definen en cualquiera de los párrafos [0025] a [00230].

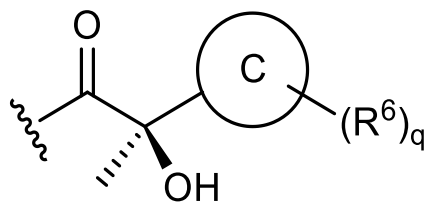
5 En una modalidad, en los compuestos de fórmula (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (Ia-1), (Ib-1), (Ic-1), (Id-1), (Ie-1), (II), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), o (IIe) se selecciona a partir



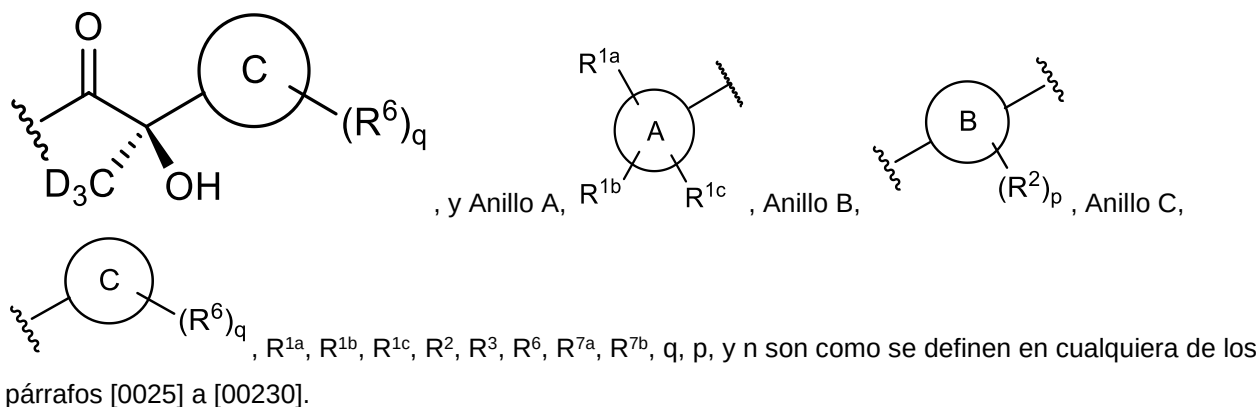
del grupo que consiste de

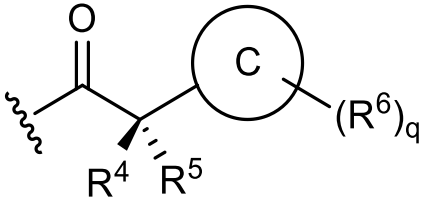
Anillo A, R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} , Anillo B, $(R^2)_p$, Anillo C, $(R^6)_q$, R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} , R^2 , R^3 , R^6 , R^{7a} , R^{7b} , q , p , y n son como se definen en cualquiera de los párrafos [0025] a [00230].

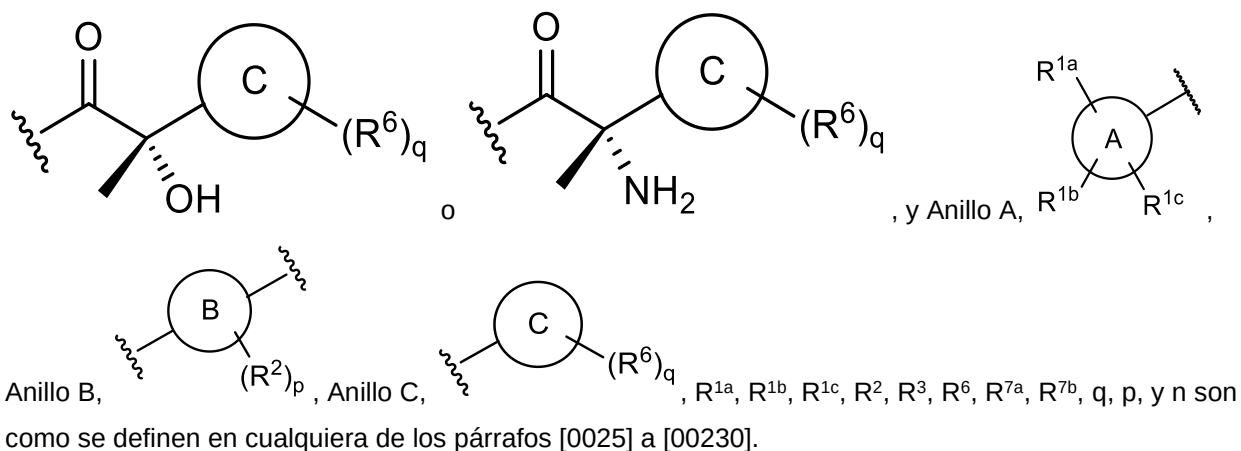
10



En una modalidad, en los compuestos de fórmula (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (Ia-1), (Ib-1), (Ic-1), (Id-1), (Ie-1), (II), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), o (IIe) es



5 En una modalidad,  en los compuestos de fórmula (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (Ia-1), (Ib-1), (Ic-1), (Id-1), (Ie-1), (II), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), o (IIe) es



10

En R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} , R^2 , R^{4a} , R^{5a} , R^6 , y R^8 , el CN es ciano, es decir, $-\text{CN}$.

El alquilo $\text{C}_1\text{-C}_3\text{-R}^{4a}$ se une a la porción alquilo $\text{C}_1\text{-C}_3$, es decir, $-\text{alquilo C}_1\text{-C}_3\text{-OR}^{4b}$, $-\text{alquilo C}_1\text{-C}_3\text{-CN}$, y $-\text{alquilo C}_1\text{-C}_3\text{-NR}^{4c}\text{R}^{4c}$.

15 El alquilo $\text{C}_1\text{-C}_3\text{-R}^{5a}$ se une a la porción alquilo $\text{C}_1\text{-C}_3$, es decir, $-\text{alquilo C}_1\text{-C}_3\text{-OR}^{5b}$, $-\text{alquilo C}_1\text{-C}_3\text{-CN}$, y $-\text{alquilo C}_1\text{-C}_3\text{-NR}^{5c}\text{R}^{5c}$.

El haloalquilo $\text{C}_1\text{-C}_3\text{-R}^{4a}$ se une a la porción haloalquilo $\text{C}_1\text{-C}_3$, es decir, $-\text{haloalquilo C}_1\text{-C}_3\text{-OR}^{4b}$, $-\text{haloalquilo C}_1\text{-C}_3\text{-CN}$, y $-\text{haloalquilo C}_1\text{-C}_3\text{-NR}^{4c}\text{R}^{4c}$.

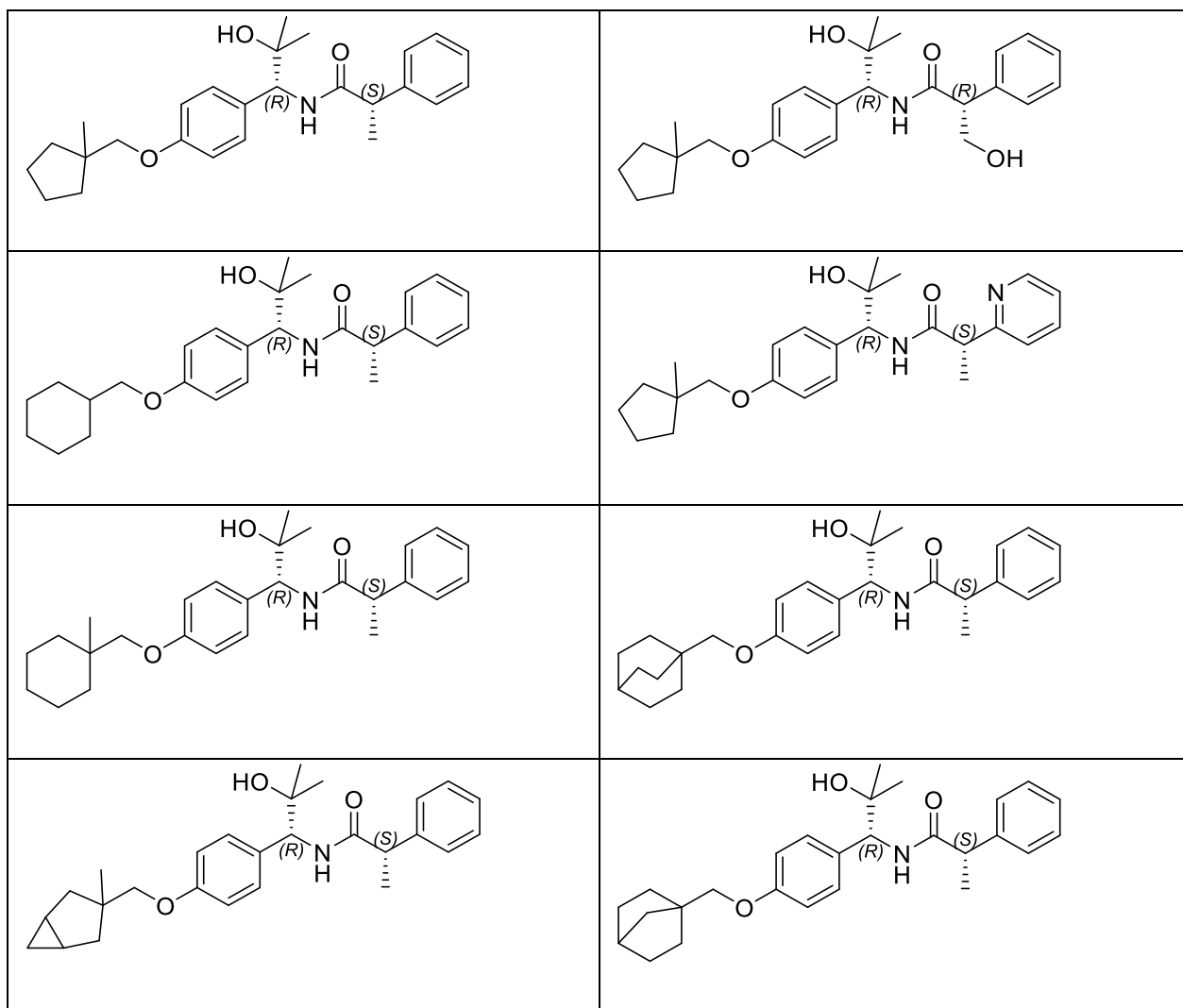
El haloalquilo $C_1-C_3-R^{5a}$ se une a la porción haloalquilo C_1-C_3 , es decir, –haloalquilo $C_1-C_3-OR^{5b}$, –haloalquilo C_1-C_3-CN , y –haloalquilo $C_1-C_3-NR^{5c}R^{5c}$.

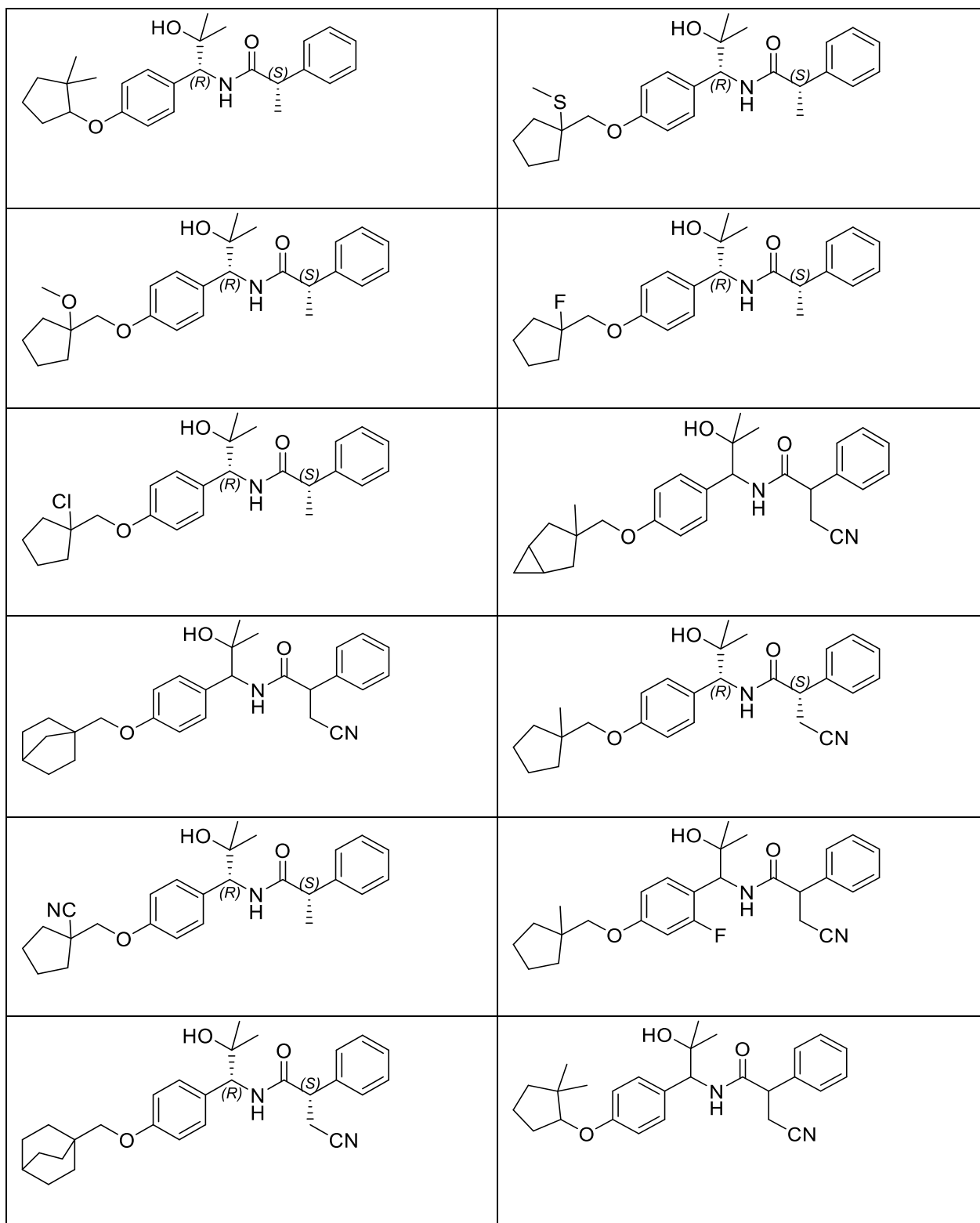
Los grupos OR^{2a} , OR^{4b} , OR^{5b} , y OR^{6a} están unidos, respectivamente, a través de sus átomos de oxígeno, es decir, – OR^{2a} , – OR^{4b} , – OR^{5b} , y – OR^{6a} .

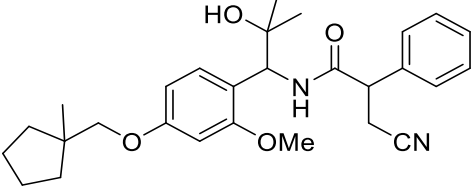
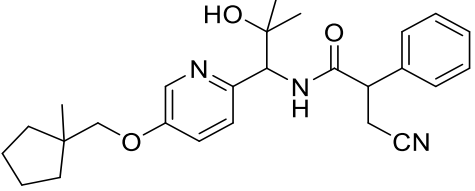
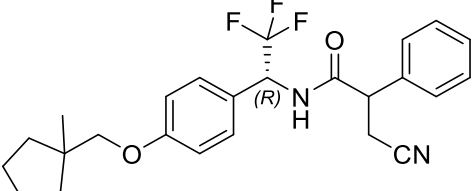
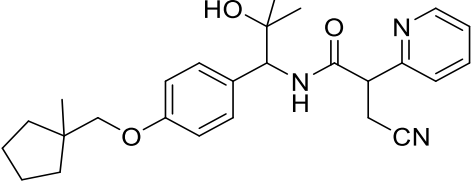
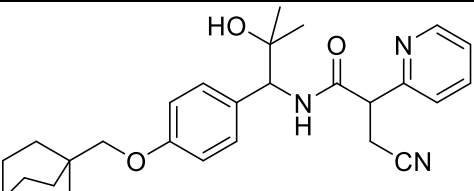
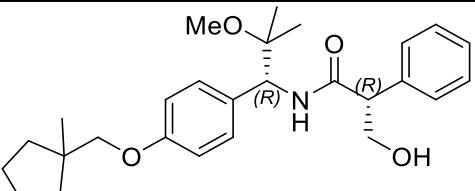
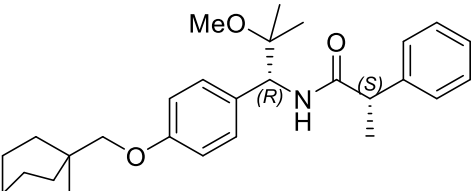
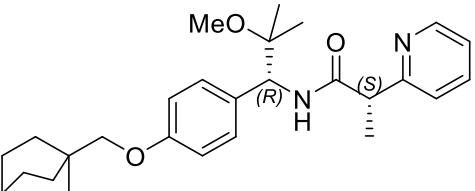
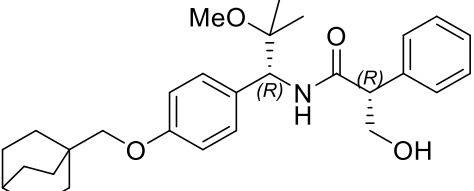
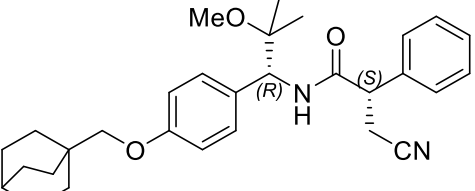
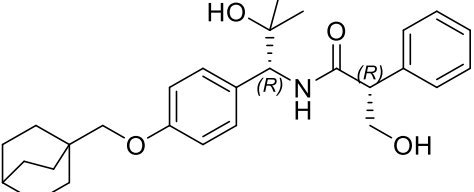
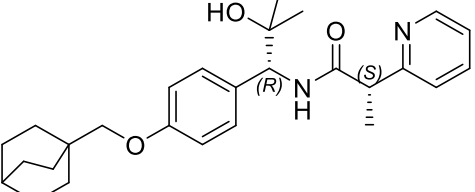
5 Los grupos $NR^{4c}R^{4c}$, $NR^{5c}R^{5c}$, y $NR^{6a}R^{6b}$ están unidos, respectivamente, a través de sus átomos de nitrógeno, es decir, – $NR^{4c}R^{4c}$, – $NR^{5c}R^{5c}$, y – $NR^{6a}R^{6b}$.

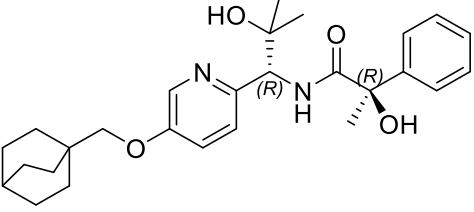
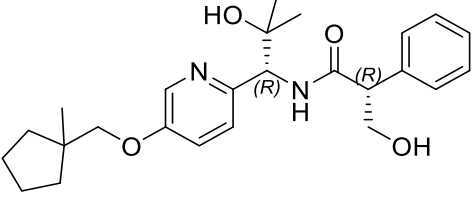
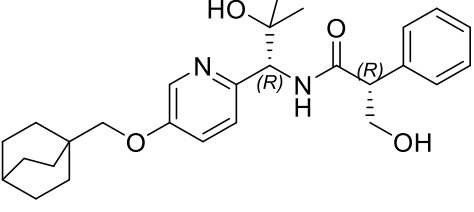
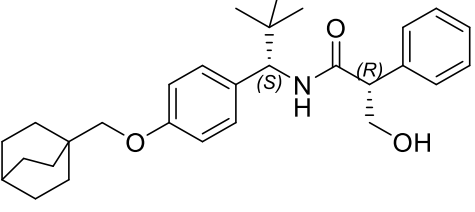
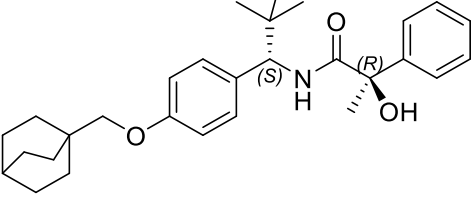
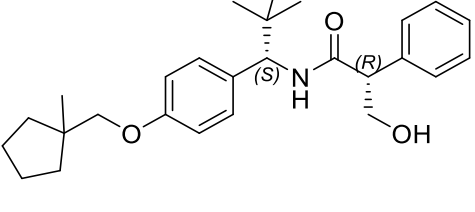
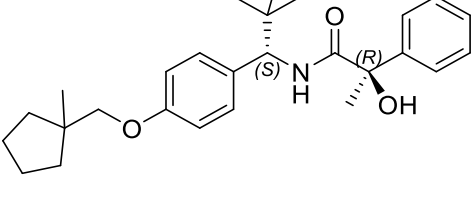
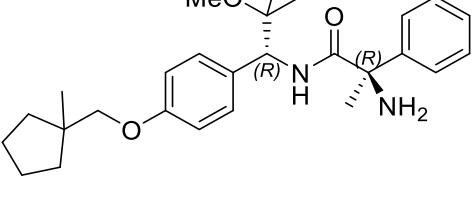
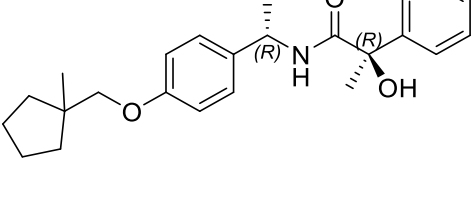
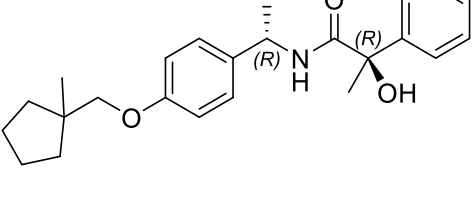
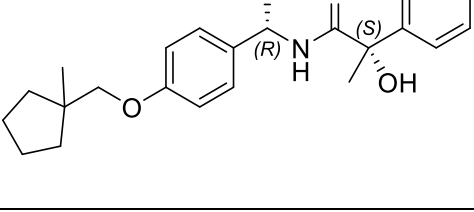
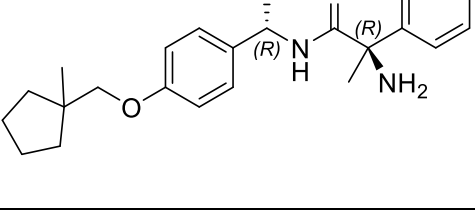
El grupo SO_2R^{6a} está unido a través de su átomo de azufre es decir, – SO_2R^{6a} .

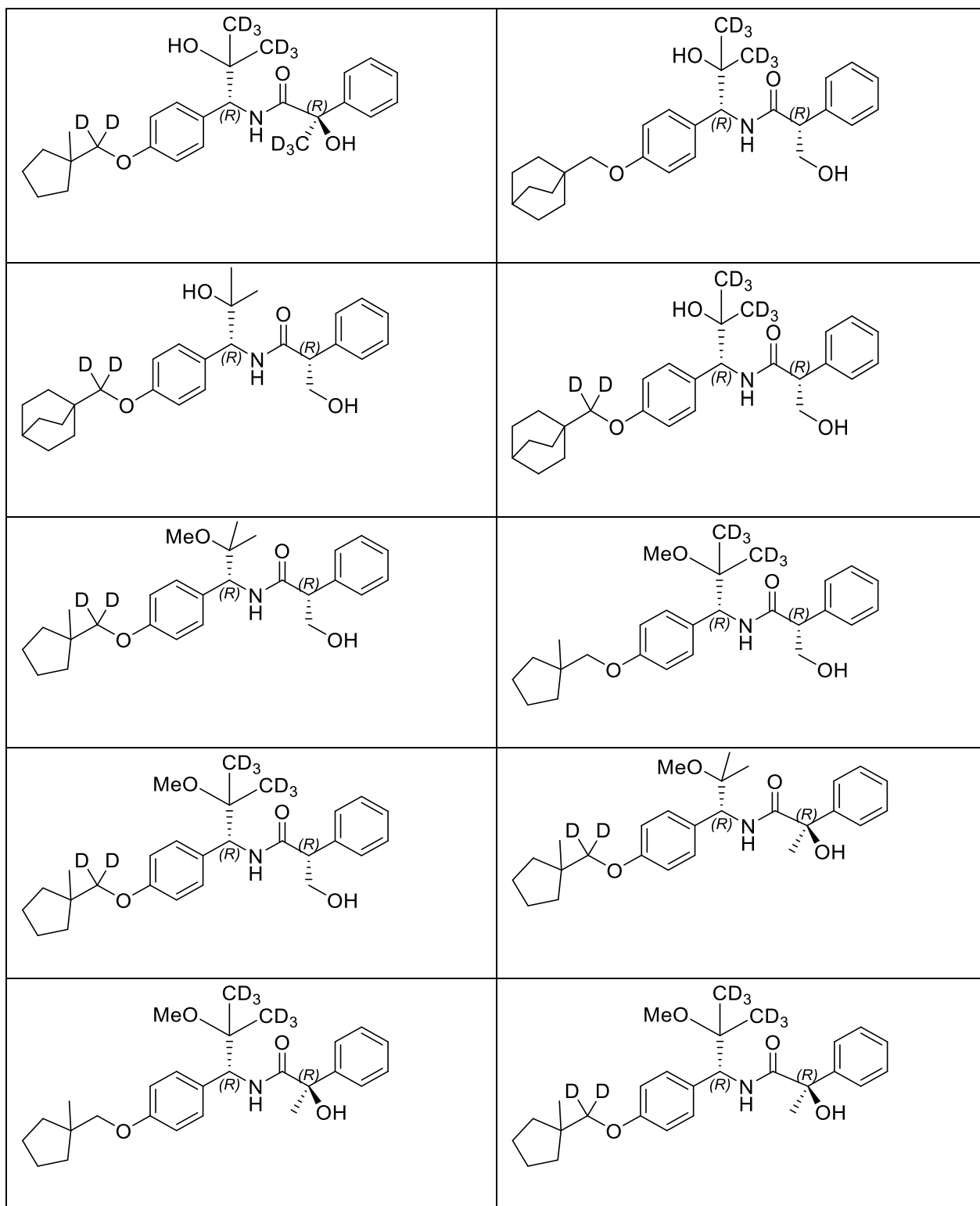
En una modalidad, el compuesto de Fórmula (I) o (II) se selecciona a partir del grupo que consiste de:

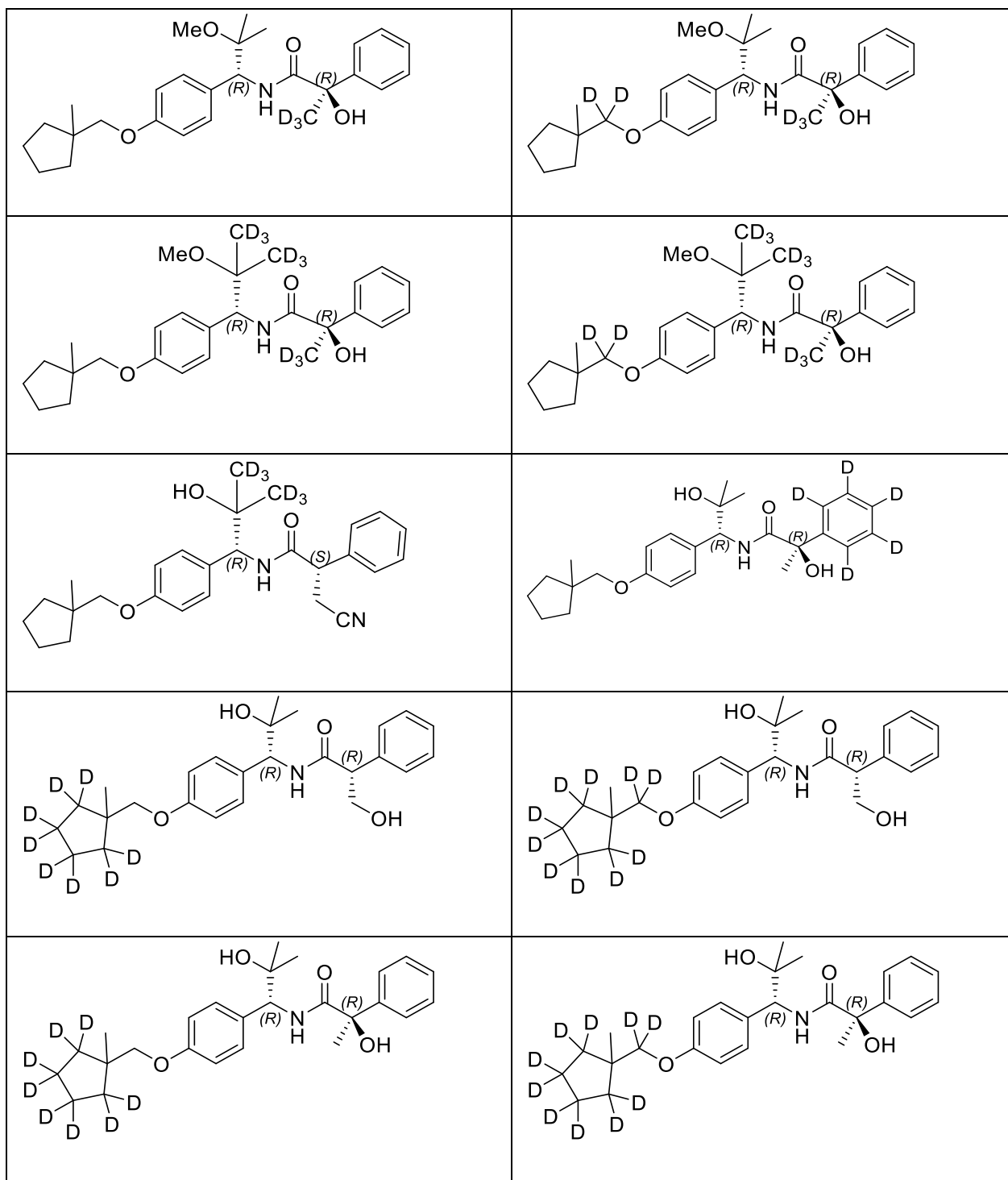




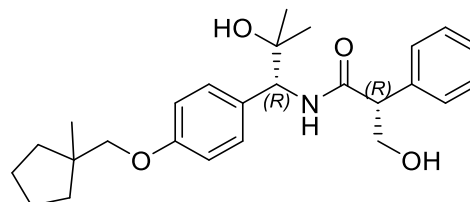
	
	
	
	
	
	





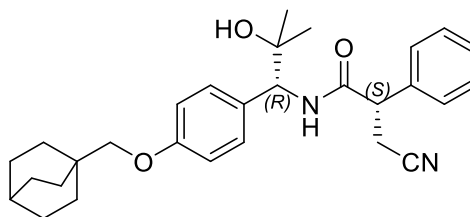
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo

En una modalidad, el compuesto de Fórmula (I) o (II), o una sal farmacéuticamente aceptable del



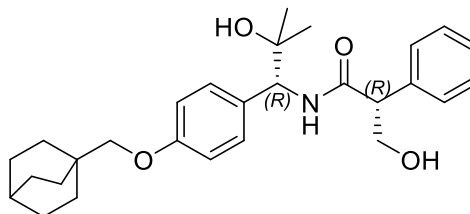
mismo, se selecciona a partir del grupo que consiste de , o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En una modalidad, el compuesto de Fórmula (I) o (II), o una sal farmacéuticamente aceptable del



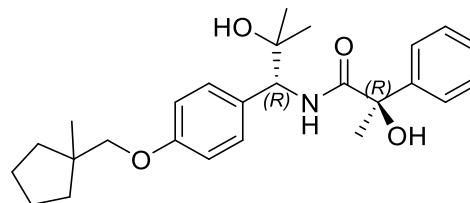
5 mismo, se selecciona a partir del grupo que consiste de , o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En una modalidad, el compuesto de Fórmula (I) o (II), o una sal farmacéuticamente aceptable del



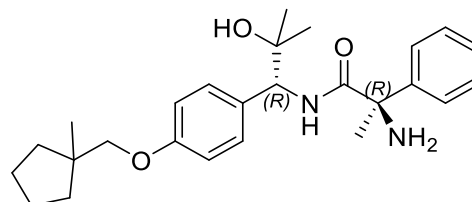
mismo, se selecciona a partir del grupo que consiste de , o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10 En una modalidad, el compuesto de Fórmula (I) o (II), o una sal farmacéuticamente aceptable del



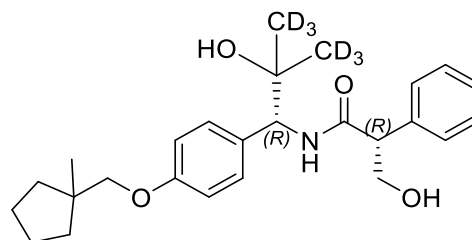
mismo, se selecciona a partir del grupo que consiste de , o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En una modalidad, el compuesto de Fórmula (I) o (II), o una sal farmacéuticamente aceptable del



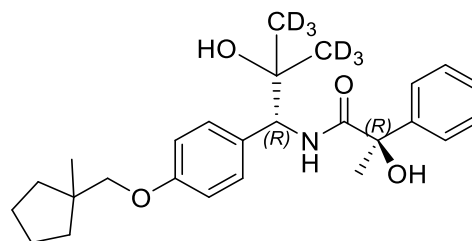
mismo, se selecciona a partir del grupo que consiste de , o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En una modalidad, el compuesto de Fórmula (I) o (II), o una sal farmacéuticamente aceptable del



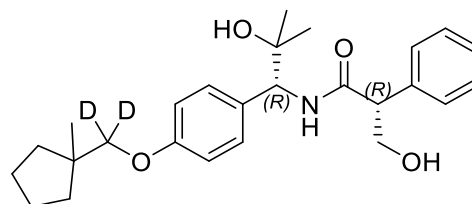
5 mismo, se selecciona a partir del grupo que consiste de , o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En una modalidad, el compuesto de Fórmula (I) o (II), o una sal farmacéuticamente aceptable del



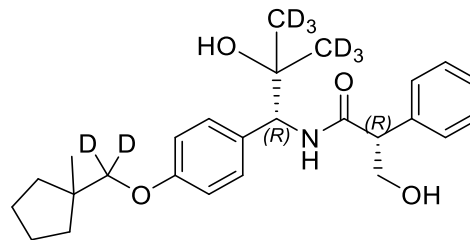
mismo, se selecciona a partir del grupo que consiste de , o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10 En una modalidad, el compuesto de Fórmula (I) o (II), o una sal farmacéuticamente aceptable del



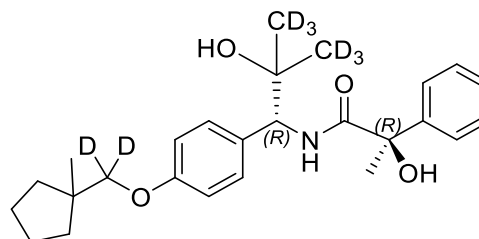
mismo, se selecciona a partir del grupo que consiste de , o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En una modalidad, el compuesto de Fórmula (I) o (II), o una sal farmacéuticamente aceptable del



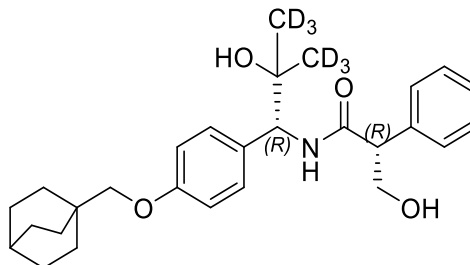
mismo, se selecciona a partir del grupo que consiste de , o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En una modalidad, el compuesto de Fórmula (I) o (II), o una sal farmacéuticamente aceptable del



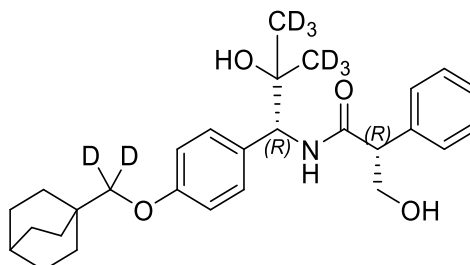
5 mismo, se selecciona a partir del grupo que consiste de , o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En una modalidad, el compuesto de Fórmula (I) o (II), o una sal farmacéuticamente aceptable del



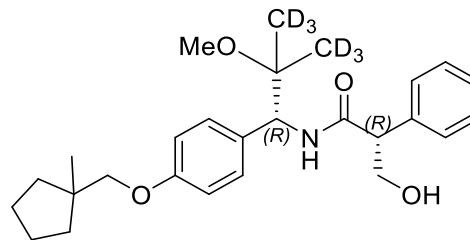
mismo, se selecciona a partir del grupo que consiste de , o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

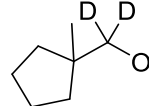
10 En una modalidad, el compuesto de Fórmula (I) o (II), o una sal farmacéuticamente aceptable del



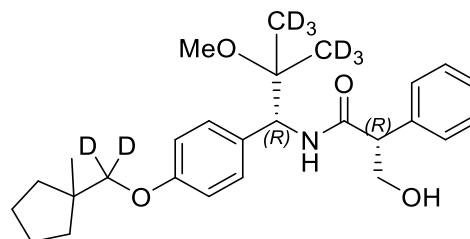
mismo, se selecciona a partir del grupo que consiste de , o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

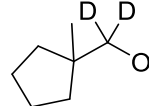
En una modalidad, el compuesto de Fórmula (I) o (II), o una sal farmacéuticamente aceptable del



mismo, se selecciona a partir del grupo que consiste de , o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En una modalidad, el compuesto de Fórmula (I) o (II), o una sal farmacéuticamente aceptable del



5 mismo, se selecciona a partir del grupo que consiste de , o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

El compuesto puede existir como un estereoisómero en donde están presentes los centros quirales o asimétricos. El estereoisómero es “R” o “S” dependiendo de la configuración de los sustituyentes alrededor del átomo de carbono quiral. Los términos “R” y “S” utilizados en este documento son configuraciones como se define en las Recomendaciones de la IUPAC de 1974 para la Sección E, Estereoquímica fundamental, en Pure Appl. Chem., 1976, 45: 13-30. La descripción contempla varios estereoisómeros y mezclas de los mismos y estos están específicamente incluidos dentro del alcance de esta descripción. Los estereoisómeros incluyen enantiómeros y diastereómeros, y mezclas de enantiómeros o diastereómeros. En los compuestos descritos en este documento, un átomo quiral representado o descrito sin una configuración estereoquímica específica (por ejemplo, un enlace recto, no un enlace cuneiforme o discontinuo, HC(OH)(CH₃)(CH₂CH₃)) abarca cualquier configuración estereoquímica en el átomo quiral.

Los estereoisómeros individuales de los compuestos se pueden preparar sintéticamente a partir de materiales de partida disponibles comercialmente, que contienen centros asimétricos o quirales, o mediante la preparación de mezclas racémicas seguidas de métodos de resolución bien conocidos por los expertos en la materia. Estos métodos de resolución se ejemplifican mediante (1) la unión de una mezcla de enantiómeros a un auxiliar quiral, la separación de la mezcla resultante de diastereómeros mediante recristalización o cromatografía y la liberación opcional del producto ópticamente puro del auxiliar, como se describe en Furniss, Hannaford, Smith and Tatchell, “Vogel’s Textbook of Practical Organic Chemistry”, 5ta. edición (1989), Longman Scientific y Technical, Essex CM20 2JE, Inglaterra, o (2) la separación directa

de la mezcla de enantiómeros ópticos en columnas cromatográficas quirales o (3) métodos de recristalización fraccionada.

En los compuestos de fórmula (I) o (II), y cualquier subfórmula, cualquier “hidrógeno” o “H”, ya sea explícitamente citado o implícito en la estructura, abarca los isótopos de hidrógeno ^1H (protio) y ^2H (deuterio).

La presente descripción también incluye compuestos marcados isotópicamente (por ejemplo, marcados con deuterio), en donde un átomo en el compuesto marcado isotópicamente se especifica como un isótopo particular del átomo. Los ejemplos de isótopos adecuados para su inclusión en los compuestos de la descripción son hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, azufre, flúor y cloro, tales como, pero no limitados a ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F , y ^{36}Cl , respectivamente.

Las formas isotópicamente enriquecidas de compuestos de fórmula (I) o (II), o cualquier subfórmula, pueden prepararse generalmente mediante técnicas convencionales conocidas por los expertos en la materia o mediante procesos análogos a los descritos en los ejemplos adjuntos utilizando un reactivo isotópicamente enriquecido adecuado en lugar de un reactivo no isotópicamente enriquecido. El grado de enriquecimiento isotópico puede caracterizarse como un porcentaje de incorporación de un isótopo particular en un átomo marcado isotópicamente (por ejemplo, % de incorporación de deuterio en una etiqueta de deuterio).

También se proporciona un compuesto seleccionado a partir de los compuestos enumerados en los ejemplos siguientes o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Definiciones

A menos que se indique lo contrario, los siguientes términos utilizados en la especificación y las reivindicaciones tienen los significados que se establecen a continuación

Se debe tener en cuenta que las referencias a “tratar” o “tratamiento” incluyen la profilaxis, así como también el alivio de los síntomas establecidos de una condición. “Tratar” o “tratamiento” de un estado, trastorno o condición, por lo tanto, incluye: (1) prevenir o retrasar la aparición de síntomas clínicos del estado, trastorno o condición que se desarrollan en un ser humano que puede estar afectado o predispuesto al estado, trastorno o condición pero que aún no experimenta ni muestra síntomas clínicos o subclínicos del estado, trastorno o condición, (2) inhibir el estado, trastorno o condición, *es decir*, detener, reducir o retrasar el desarrollo de la enfermedad o una recaída de la misma (en caso de tratamiento de mantenimiento) o al menos un síntoma clínico o subclínico de la misma, o (3) aliviar o atenuar la enfermedad, *es decir*, causar la regresión del estado, trastorno o condición o al menos uno de sus síntomas clínicos o subclínicos.

Una “cantidad terapéuticamente efectiva” incluye la cantidad de un compuesto que, cuando se administra a un mamífero para tratar una enfermedad, es suficiente para lograr tal tratamiento para la enfermedad. La “cantidad terapéuticamente efectiva” variará dependiendo del compuesto, la enfermedad y su gravedad y la edad, el peso, etc., del mamífero que se va a tratar.

- 5 El término “halo” o “halógeno” incluye a uno de los halógenos, grupo 17 de la tabla periódica. En particular, el término incluye flúor, cloro, bromo y yodo.

- El término “alquilo C₁-C₆” incluye una cadena hidrocarburo lineal o ramificada que contiene 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono, por ejemplo metilo, etilo, *n*-propilo, *iso*-propilo, *n*-butilo, *sec*-butilo, *terc*-butilo, *n*-pentilo y *n*-hexilo. El término “alquilo C₁-C₄” incluye aquellos grupos que contienen hasta 4 átomos de carbono. Los grupos alquilenos incluyen grupos alquilo divalentes y pueden ser asimismo lineales o ramificados y tener dos puntos de unión al resto de la molécula. Además, un grupo alquilenos puede corresponder, por ejemplo, a uno de los grupos alquilo enumerados en este párrafo. Los grupos alquilo y alquilenos pueden no estar sustituidos o estar sustituidos por uno o más sustituyentes. Los posibles sustituyentes se describen a continuación. Los sustituyentes del grupo alquilo pueden ser halógenos, por ejemplo, flúor, cloro, bromo y yodo, OH, alcoxi C₁-C₄. Se pueden utilizar otros sustituyentes para el grupo alquilo. Los grupos alquilo y alquilenos no están sustituidos, a menos que se especifiquen los sustituyentes
- 10
- 15

Se puede utilizar la abreviatura “Me” para metilo y “OMe” para metoxi.

- El término “haloalquilo C₁-C₆”, por ejemplo, “haloalquilo C₁-C₄”, incluye una cadena hidrocarburo sustituida con al menos un átomo de halógeno elegido independientemente en cada aparición, por ejemplo, a partir de flúor, cloro, bromo y yodo. El átomo de halógeno puede estar presente en cualquier posición de la cadena hidrocarburo. Por ejemplo, haloalquilo C₁-C₆ puede referirse a clorometilo, fluorometilo, trifluorometilo, cloroetilo, por ejemplo, 1-clorometilo y 2-cloroetilo, tricloroetilo, por ejemplo, 1,2,2-tricloroetilo, 2,2,2-tricloroetilo, fluoroetilo, por ejemplo, 1-fluorometilo y 2-fluoroetilo, trifluoroetilo, por ejemplo, 1,2,2-trifluoroetilo y 2,2,2-trifluoroetilo, cloropropilo, tricloropropilo, fluoropropilo o trifluoropropilo.
- 20

- El término “heteroalquilo”, incluye un grupo alquilo en el cual la cadena hidrocarburo tiene al menos un heteroátomo seleccionado entre nitrógeno, oxígeno y/o azufre que interrumpe la cadena hidrocarburo. El heteroátomo puede estar presente en cualquier posición en la cadena hidrocarburo. Por ejemplo, heteroalquilo C₁-C₆ puede referirse a un compuesto éter, tioéter o amina tal como CH₃CH₂OCH₂CH₃, CH₃NHCH₂CH₃ o CH₃SCH₃. Un grupo heteroalquilenos incluye un grupo heteroalquilo divalente que tiene dos puntos de unión al resto de la molécula. Los grupos -CH₂CH₂OCH₂CH₂-, -CH₂NHCH₂CH₂- o -CH₂SCH₂- son ejemplos de grupos heteroalquilenos. Los grupos heteroalquilo y heteroalquilenos pueden no estar sustituidos o estar sustituidos por uno o más sustituyentes. Los posibles sustituyentes se describen a continuación. Los sustituyentes del grupo alquilo pueden ser halógenos, por
- 25
- 30

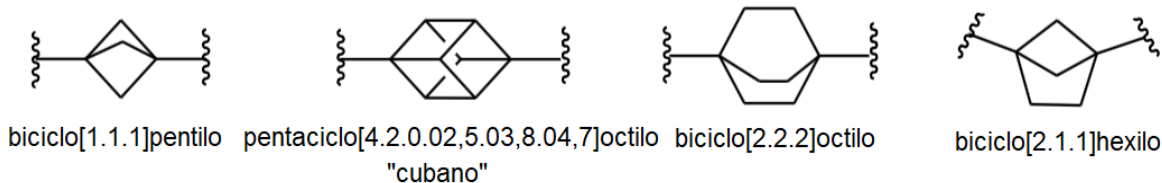
ejemplo, flúor, cloro, bromo y yodo, OH, alcoxi C₁-C₄. Otros sustituyentes para el grupo heteroalquilo pueden ser alternativamente usados.

El término “alquenilo C₂-C₆” incluye una cadena hidrocarburo lineal o ramificada que contiene al menos un doble enlace y que tiene 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono. El(los) enlace(s) doble(s) pueden estar presentes como el isómero *E* o *Z*. El enlace doble puede estar en cualquier posición posible de la cadena hidrocarburo. Por ejemplo, el “alquenilo C₂-C₆” puede ser etenilo, propenilo, butenilo, butadienilo, pentenilo, pentadienilo, hexenilo y hexadienilo.

El término “alquinilo C₂-C₆” incluye una cadena hidrocarburo lineal o ramificada que contiene al menos un triple enlace y que tiene 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono. El triple enlace puede estar en cualquier posición posible de la cadena hidrocarburo. Por ejemplo, el “alquinilo C₂-C₆” puede ser etinilo, propinilo, butinilo, pentinilo y hexinilo.

El término “cicloalquilo C₃-C₆” incluye un sistema de anillo hidrocarburo saturado que contiene 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono. Por ejemplo, el “cicloalquilo C₃-C₆” puede ser ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo.

El término “cicloalquilo de 5 a 10 miembros” incluye un sistema de anillo de hidrocarburo saturado que contiene 5, 6, 7, 8, 9 o 10 átomos de carbono. El término “cicloalquilo de 5 a 10 miembros” incluye sistemas de anillo de hidrocarburo saturado bicíclico, por ejemplo, biciclo-[1.1.1]-pentilo, biciclo-[2.2.2]-octilo, biciclo[2.1.1]hexilo o un residuo de pentaciclo[4.2.0.0^{2,5}.0^{3,8}.0^{4,7}]octilo (es decir un cubano).



El término “heterociclilo”, “heterocíclico” o “heterociclo” incluye un sistema(s) de anillo heterocíclico monocíclico o bicíclico fusionado, con puente o espiro, saturado o parcialmente saturado, no aromático. Los anillos heterocíclicos monocíclicos pueden contener de aproximadamente 3 a 12 (adecuadamente de 3 a 7) átomos en el anillo, con de 1 a 5 (adecuadamente 1, 2 o 3) heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre en el anillo. Los heterociclos bicíclicos pueden contener de 7 a 17 átomos miembros, adecuadamente de 7 a 12 átomos miembros, en el anillo. Los anillos heterocíclicos bicíclicos pueden ser sistemas de anillo fusionados, espiro o con puente. Los ejemplos de grupos heterocíclicos incluyen éteres cíclicos tales como oxiranilo, oxetanilo, tetrahidrofuranilo, dioxanilo y éteres cíclicos sustituidos. Los heterociclos que comprenden al menos un nitrógeno en una posición de anillo incluyen, por ejemplo, azetidinito, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo,

- tetrahidrotriazinilo, tetrahidropirazolilo, tetrahidropiridinilo, homopiperidinilo, homopiperazinilo, 3,8-diaza-biciclo[3.2.1]octanilo, 8-aza-biciclo[3.2.1]octanilo, 2,5-diaza-biciclo[2.2.1]heptanilo y similares. Los heterociclos que contienen azufre típicos incluyen tetrahidrotienilo, dihidro-1,3-ditio, tetrahidro-2H-tiopirano y hexahidrotiepina. Otros heterociclos incluyen dihidro oxatolilo, tetrahidro oxazolilo, tetrahidro-oxadiazolilo, tetrahidrodioxazolilo, tetrahidrooxatiazolilo, hexahidrotriazinilo, tetrahidro oxazinilo, tetrahidropirimidinilo, dioxolinilo, octahidrobenzofuranilo, octahidrobencimidazolilo y octahidrobenzotiazolilo. Para los heterociclos que contienen azufre, también se incluyen los heterociclos de azufre oxidado que contienen grupos SO o SO₂. Los ejemplos incluyen las formas sulfóxido y sulfona de tetrahidrotienilo y tiomorfolinilo, tales como 1,1-dióxido de tetrahidrotieno y 1,1-dióxido de tiomorfolinilo.
- Un valor adecuado para un grupo heterociclilo que lleva 1 o 2 oxo (=O), por ejemplo, 2-oxopirrolidinilo, 2-oxoimidazolidinilo, 2-oxopiperidinilo, 2,5-dioxopirrolidinilo, 2,5-dioxoimidazolidinilo o 2,6-dioxopiperidinilo. Los grupos heterociclilo particulares son heterociclos monocíclicos saturados de 3 a 7 miembros que contienen 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno o azufre, por ejemplo azetidino, tetrahidrofuranilo, tetrahidropirano, pirrolidinilo, morfolinilo, tetrahidrotienilo, tetrahidrotienil 1,1-dióxido, tiomorfolinilo, tiomorfolinil 1,1-dióxido, piperidinilo, homopiperidinilo, piperazinilo u homopiperazinilo. Como apreciaría un experto en la materia, cualquier heterociclo puede estar unido a otro grupo a través de cualquier átomo adecuado, como por ejemplo un átomo de carbono o nitrógeno. Por ejemplo, el término “piperidino” o “morfolino” se refiere a un anillo de piperidin-1-ilo o morfolin-4-ilo que está unido a través del nitrógeno del anillo.
- El término “sistemas de anillos con puentes” incluye sistemas de anillos en los que dos anillos comparten más de dos átomos, véase, por ejemplo, Advanced Organic Chemistry, de Jerry March, 4ta. edición, Wiley Interscience, páginas 131-133, 1992. Los ejemplos de sistemas de anillos heterocíclicos con puentes incluyen aza-biciclo[2.2.1]heptano, 2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptano, aza-biciclo[2.2.2]octano, aza-biciclo[3.2.1]octano y quinuclidina.
- El término “sistemas de anillos bicíclicos espiro” incluye sistemas de anillos en los que dos sistemas de anillos comparten un átomo de carbono espiro común, es decir, el anillo heterocíclico está unido a otro anillo carbocíclico o heterocíclico a través de un único átomo de carbono espiro común. Los ejemplos de sistemas de anillo espiro incluyen 3,8-diaza-biciclo[3.2.1]octano, 2,5-diaza-biciclo[2.2.1]heptano, 6-azaespiro[3.4]octano, 2-oxa-6-azaespiro[3.4]octano, 2-azaespiro[3.3]heptano, 2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptano, 6-oxa-2-azaespiro[3.4]octano, 2,7-diaza-spiro[4.4]nonano, 2-azaespiro[3.5]nonano, 2-oxa-7-azaespiro[3.5]nonano y 2-oxa-6-azaespiro[3.5]nonano

El término “aromático” cuando se aplica a un sustituyente en su conjunto incluye un solo anillo o sistema de anillo policíclico con $4n + 2$ electrones en un sistema Π (pi) conjugado dentro del anillo o sistema de anillo en donde todos los átomos que contribuyen al sistema Π (pi) conjugado están en el mismo plano.

El término “arilo” incluye un sistema de anillo de hidrocarburo aromático. El sistema de anillo tiene $4n + 2$ electrones en un sistema Π (pi) conjugado dentro de un anillo en donde todos los átomos que contribuyen al sistema Π (pi) conjugado están en el mismo plano. Por ejemplo, el “arilo” puede ser fenilo y naftilo. El sistema arilo en sí puede estar sustituido con otros grupos.

5 El término “heteroarilo” incluye un anillo aromático mono o bicíclico que incorpora uno o más (por ejemplo 14, particularmente 1, 2 o 3) heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno o azufre. El anillo o sistema de anillos tiene $4n + 2$ electrones en un sistema Π (pi) conjugado en donde todos los átomos que contribuyen al sistema Π (pi) conjugado están en el mismo plano.

10 Ejemplos de grupos heteroarilo son grupos monocíclicos y bicíclicos que contienen de cinco a doce miembros de anillo, y más habitualmente de cinco a diez miembros de anillo. El grupo heteroarilo puede ser, por ejemplo, un anillo monocíclico de 5 o 6 miembros o un anillo bicíclico de 9 o 10 miembros, por ejemplo una estructura bicíclica formada a partir de anillos fusionados de cinco y seis miembros o dos anillos fusionados de seis miembros. Cada anillo puede contener hasta aproximadamente cuatro heteroátomos seleccionados típicamente entre nitrógeno, azufre y oxígeno. Típicamente, el anillo
15 heteroarilo contendrá hasta 3 heteroátomos, más habitualmente hasta 2, por ejemplo un único heteroátomo. En una modalidad, el anillo heteroarilo contiene al menos un átomo de nitrógeno del anillo. Los átomos de nitrógeno en los anillos heteroarilo pueden ser básicos, como en el caso de un imidazol o piridina, o esencialmente no básicos como en el caso de un nitrógeno de indol o pirrol. En general, el número de átomos de nitrógeno básico presentes en el grupo heteroarilo, incluidos cualquier sustituyente
20 del grupo amino del anillo, será menor que cinco.

Los ejemplos de heteroarilo incluyen furilo, pirrolilo, tienilo, oxazolilo, isoxazolilo, imidazolilo, pirazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, 1,3,5 triazenilo, benzofuranilo, indolilo, isoindolilo, benzotienilo, benzoxazolilo, bencimidazolilo, benzotiazolilo, benzotiazolilo, indazolilo, purinilo, benzofurazanilo, quinolilo, isoquinolilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, cinolinilo, pteridinilo, naftiridinilo, carbazolilo, fenazinilo, benzisoquinolinilo, piridopirazinilo, tieno[2,3b]furanilo, 2H-furo[3,2b]piranilo, 5H-pirido[2,3d]ooxazinilo, 1H-pirazolo[4,3d]oxazolilo, 4H-imidazo[4,5d]tiazolilo, pirazino[2,3d]piridazinilo, imidazo[2,1b]tiazolilo e imidazo[1,2b][1,2,4]triazinilo. Los ejemplos de grupos heteroarilo que comprenden al menos un nitrógeno en una posición de anillo incluyen
25 pirrolilo, oxazolilo, isoxazolilo, imidazolilo, pirazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, 1,3,5-triazenilo, indolilo, isoindolilo, benzoxazolilo, benzimidazolilo, benzotiazolilo, benzotiazolilo, indazolilo, purinilo, benzofurazanilo, quinolilo, isoquinolilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, cinolinilo y pteridinilo. “Heteroarilo” también cubre sistemas de anillos bicíclicos o policíclicos parcialmente aromáticos en los que al menos un anillo es un anillo aromático y uno o más de los otros anillos es un anillo no aromático, saturado o parcialmente saturado, siempre que al menos un
30 anillo contenga uno o más heteroátomos seleccionados a partir de nitrógeno, oxígeno o azufre. Los

ejemplos de grupos heteroarilo parcialmente aromáticos incluyen, por ejemplo, tetrahidroisoquinolinilo, tetrahidroquinolinilo, 2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolinilo, dihidrobenzotienilo, dihidrobenzofuranilo, 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinilo, benzo[1,3]dioxolilo, 2,2-dioxo-1,3-dihidro-2-benzotienilo, 4,5,6,7-tetrahidrobenzofuranilo, indolinilo, 1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridinilo, 1,2,3,4-tetrahidropirido[2,3-*b*]pirazinilo y 3,4-dihidro-2*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazinilo.

Los ejemplos de grupos heteroarilo de cinco miembros incluyen, pero no se limitan a, grupos pirrolilo, furanilo, tienilo, imidazolilo, furazanilo, oxazolilo, oxadiazolilo, oxatriazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, pirazolilo, triazolilo y tetrazolilo.

Los ejemplos de grupos heteroarilo de seis miembros incluyen, pero no se limitan a, piridilo, pirazinilo, piridazinilo, pirimidinilo y triazinilo.

Ejemplos particulares de grupos heteroarilo bicíclicos que contienen un anillo de seis miembros fusionado a un anillo de cinco miembros incluyen, pero no se limitan a, grupos benzofuranilo, benzotiofenilo, bencimidazolilo, benzoxazolilo, bencisoxazolilo, benzotiazolilo, bencisotiazolilo, isobenzofuranilo, indolilo, isoindolilo, indolizinilo, indolinilo, isoindolinilo, purinilo (por ejemplo, adeninilo, guaninilo), indazolilo, benzodioxolilo, pirrolopiridina y pirazolopiridinilo.

Ejemplos particulares de grupos heteroarilo bicíclicos que contienen dos anillos fusionados de seis miembros incluyen, pero no se limitan a, grupos quinolinilo, isoquinolinilo, cromanilo, tiocromanilo, cromenilo, isocromenilo, cromanilo, isocromanilo, benzodioxanilo, quinolizinilo, benzoxazinilo, benzodiazinilo, piridopiridinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, cinolinilo, ftalazinilo, naftiridinilo y pteridinilo.

El término “opcionalmente sustituido” incluye grupos, estructuras o moléculas que están sustituidos y aquellos que no están sustituidos.

Cuando se eligen sustituyentes opcionales de “uno o más” grupos, se entenderá que esta definición incluye todos los sustituyentes elegidos de uno de los grupos especificados o los sustituyentes elegidos de dos o más de los grupos especificados.

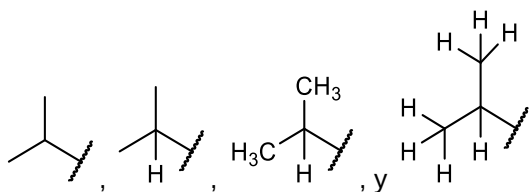
La frase “compuesto de la descripción” significa aquellos compuestos que se divulgan en este documento, tanto de manera genérica como específica.

Un enlace que termina en “” representa que el enlace está conectado a otro átomo que no se muestra en la estructura. Un enlace que termina dentro de una estructura cíclica y no termina en un átomo de la estructura del anillo representa que el enlace puede estar conectado a cualquiera de los átomos en la estructura del anillo cuando lo permita la valencia.

Cuando se sustituye una porción, puede sustituirse en cualquier punto de la porción cuando sea químicamente posible y coherente con los requisitos de valencia atómica. La porción puede sustituirse por uno o más sustituyentes, por ejemplo, 1, 2, 3 o 4 sustituyentes; opcionalmente, hay 1 o 2 sustituyentes en

un grupo. Cuando hay dos o más sustituyentes, los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes. En una porción o átomo definido como “no sustituido” (por ejemplo, cicloalquilo), los átomos de hidrógeno ocupan la valencia disponible. Los átomos de hidrógeno que ocupan la valencia disponible incluyen protio y deuterio.

- 5 De conformidad con las convenciones de dibujo químico establecidas, también se entiende que en las estructuras químicas, los átomos de hidrógeno están implícitos en los átomos de carbono en donde no se representa explícitamente un sustituyente, de modo de cumplir con el requerimiento de valencia del carbono para un octeto de electrones (https://en.wikipedia.org/wiki/Skeletal_formula). Por ejemplo,

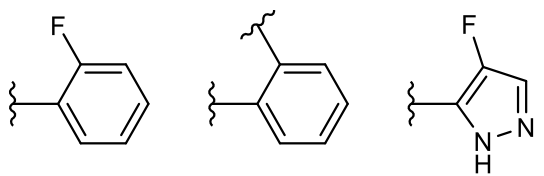


son representaciones equivalentes de un grupo isopropilo.

- 10 Los sustituyentes sólo están presentes en posiciones en donde son químicamente posibles, pudiendo el experto en la materia decidir (ya sea experimental o teóricamente) sin esfuerzo indebido qué sustituciones son químicamente posibles y cuáles no.

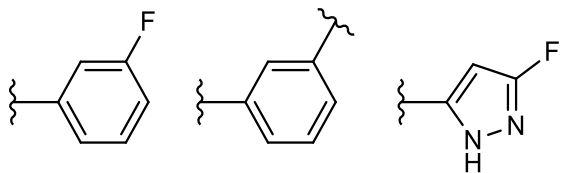
La sustitución orto, meta y para son términos bien conocidos en la técnica. Para evitar cualquier duda, la sustitución “orto” es un patrón de sustitución en donde los carbonos adyacentes poseen un sustituyente, ya sea un grupo simple, por ejemplo el grupo flúor en el ejemplo siguiente, u otras partes de la molécula, como lo indica el enlace que termina en “”.

- 15



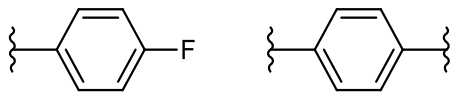
La sustitución “meta” es un patrón de sustitución en donde dos sustituyentes se encuentran en carbonos separados por un carbono, es decir, con un solo átomo de carbono entre los carbonos sustituidos.

- 20 En otras palabras, hay un sustituyente en el segundo átomo alejado del átomo con otro sustituyente. Por ejemplo, los grupos que se muestran a continuación están sustituidos en meta.



La sustitución “para” es un patrón de sustitución en donde dos sustituyentes se encuentran en carbonos separados dos carbonos entre sí, es decir, con dos átomos de carbono entre los carbonos

sustituídos. En otras palabras, hay un sustituyente en el tercer átomo alejado del átomo con otro sustituyente. Por ejemplo, los grupos que se muestran a continuación están sustituidos en para.



El término “acilo” incluye un radical orgánico derivado, por ejemplo, de un ácido orgánico mediante la eliminación del grupo hidroxilo, por ejemplo, un radical que tiene la fórmula $RC(O)-$, en donde R puede seleccionarse a partir de H, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-8} , fenilo, bencilo o grupo fenetilo, por ejemplo, R es H o alquilo C_{1-3} . En una modalidad acilo es alquil-carbonilo. Ejemplos de grupos acilo incluyen, pero no se limitan a formilo, acetilo, propionilo y butirilo. Un grupo acilo particular es acetilo (también representado como Ac).

Cuando los anillos heterocíclicos y heteroaromáticos se definen como “que contienen” o “que contienen” heteroátomos específicos (por ejemplo, 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste de O, N y S), cualquier átomo del anillo de los anillos heterocíclicos y heteroaromáticos que no sean uno de los heteroátomos especificados son átomos de carbono.

A lo largo de la descripción y las reivindicaciones de esta especificación, las palabras “comprender” y “contener” y variaciones de las mismas significan “incluyendo, pero sin limitarse a”, y no pretenden (y no excluyen) otras fracciones, aditivos, componentes, números enteros o pasos. A lo largo de la descripción y las reivindicaciones de esta especificación, el singular abarca el plural a menos que el contexto exija lo contrario. En particular, cuando se utiliza el artículo indefinido, la especificación debe entenderse como que contempla la pluralidad así como la singularidad, a menos que el contexto exija lo contrario.

Los factores, números enteros, características, compuestos, porciones químicas o grupos descritos en conjunción con un aspecto, modalidad o ejemplo particular de la descripción deben entenderse como aplicables a cualquier otro aspecto, modalidad o ejemplo descrito en el presente documento a menos que sean incompatibles con el mismo. Todas las características descritas en esta especificación (incluidas las reivindicaciones, resúmenes y dibujos adjuntos) y/o todos los pasos de cualquier método o proceso divulgado de esta manera pueden combinarse en cualquier combinación, excepto combinaciones en donde al menos algunas de tales características y/o pasos sean mutuamente excluyentes. La descripción no se limita a los detalles de ninguna de las modalidades anteriores. La descripción se extiende a cualquier característica nueva, o cualquier combinación nueva, de las características descritas en esta especificación (incluidas las reivindicaciones, resúmenes y dibujos adjuntos), o a cualquier característica nueva, o cualquier combinación nueva, de los pasos de cualquier método o proceso divulgado de esta manera.

Se dirige la atención del lector a todos los documentos y papeles que se presentan simultáneamente o con anterioridad a esta especificación en relación con esta solicitud y que están abiertos

a inspección pública con esta especificación, y el contenido de todos esos documentos y papeles se incorpora aquí como referencia.

Los diversos grupos funcionales y sustituyentes que forman los compuestos de la presente descripción se eligen típicamente de manera que el peso molecular del compuesto no supere 1000. Más habitualmente, el peso molecular del compuesto será inferior a 750, por ejemplo, inferior a 700, o inferior a 650, o inferior a 600, o inferior a 550. Más preferiblemente, el peso molecular es inferior a 525.

Las características adecuadas o preferidas de cualquier compuesto de la presente descripción también pueden ser características adecuadas de cualquier otro aspecto.

Métodos y usos de los compuestos:

De conformidad con un segundo aspecto, la presente descripción también proporciona una formulación farmacéutica que comprende un compuesto de la descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

De conformidad con un tercer aspecto, la presente descripción proporciona un compuesto de la descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso como medicamento.

De conformidad con un cuarto aspecto, la presente descripción también proporciona los compuestos de la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, para su uso en el tratamiento de una enfermedad mediada por GPR88.

En un quinto aspecto, la presente descripción proporciona un compuesto para su uso en el tratamiento de, síndrome de Tourette, enfermedad de Huntington (HD), adicción, enfermedad de Parkinson (PD), esquizofrenia y trastorno por déficit de atención con hiperactividad (ADHD), movimientos coreiformes, retraso del habla, discapacidades de aprendizaje, depresión, trastornos del movimiento hiperkinético caracterizados por corea y/o distonía, psicosis, déficits cognitivos en la esquizofrenia, trastornos afectivos, trastorno bipolar, enfermedad de Alzheimer y trastornos de los ganglios basales.

En una modalidad, la descripción proporciona un compuesto para su uso en el tratamiento de, síndrome de Tourette, enfermedad de Huntington (HD), adicción, enfermedad de Parkinson (PD), esquizofrenia, enfermedad de Alzheimer y trastorno por déficit de atención con hiperactividad (ADHD).

En una modalidad, la descripción proporciona un compuesto de la descripción para su uso en el tratamiento de la enfermedad de Huntington (HD).

Por lo tanto, la descripción contempla un método para tratar una enfermedad mediada por GPR88, o cualquier enfermedad específica mencionada anteriormente, en donde el método comprende administrar a un paciente que lo necesita una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la descripción.

Las modalidades relacionadas con el primer aspecto también son aplicables a todos los demás aspectos de la descripción, incluidos los aspectos segundo, tercero, cuarto y quinto anteriores

Los compuestos de la descripción pueden poseer actividad agonista en GPR88, que puede determinarse midiendo los efectos del compuesto sobre las concentraciones de AMPc estimuladas por forskolina en células que expresan GPR88, como se describe en los ejemplos a continuación. En una modalidad, los compuestos tienen un GPR88 EC₅₀ ≤ 20 μM, tal como 5-20 μM, 1-5 μM, o ≤ 1 μM.

Los compuestos de la descripción pueden modular selectivamente la actividad de GPR88 en relación con la inhibición del transportador de captación de dopamina. La inhibición del transportador de captación de dopamina se puede determinar a una concentración de 10 μM del compuesto en sinaptosomas del cuerpo estriado de rata después del recuento de centelleo de [³H]dopamina (véase Janowsky, A. et al. J. J. Neurochem., 46, 1272-1276, 1986). De conformidad con algunas modalidades los compuestos descritos en el presente documento tienen % de inhibición de menos de 85, tal como menos de 70, tal como menos de 60, tal como menos de 50, tal como menos de 40, tal como menos de 30, tal como menos de 20, tal como menos de 10.

Composiciones farmacéuticas:

Un compuesto de la descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se puede utilizar por sí solo, pero generalmente se administrará en forma de una composición farmacéutica en la que el compuesto de la descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, está en asociación con un adyuvante, diluyente o portador farmacéuticamente aceptable.

Los procedimientos convencionales para la selección y preparación de formulaciones farmacéuticas adecuadas se describen, por ejemplo, en "Pharmaceuticals - The Science of Dosage Form Designs", M.E Aulton, Churchill Livingstone, 1988.

Dependiendo del modo de administración de los compuestos de la descripción, la composición farmacéutica que se utiliza para administrar los compuestos de la descripción comprenderá preferiblemente de 0.05 a 99% p/p de compuestos de la descripción, más preferiblemente de 0.05 a 80% p/p de compuestos de la descripción, aún más preferiblemente de 0.10 a 70% p/p de compuestos de la descripción, e incluso más preferiblemente de 0.10 a 50% p/p de compuestos de la descripción (todos los porcentajes en peso se basan en la composición total).

Las composiciones farmacéuticas pueden administrarse por vía tópica (por ejemplo, en la piel) en forma, por ejemplo, de cremas, ungüentos, geles, lociones, soluciones, suspensiones; o por vía sistémica, por ejemplo, mediante administración oral en forma de comprimidos, pastillas, cápsulas duras o blandas, suspensiones acuosas u oleosas, emulsiones, polvos o gránulos dispersables, jarabes o elixires; o mediante administración parenteral en forma de una solución, suspensión o emulsión acuosa u oleosa

estéril para inyección (incluyendo intravenosa, intracoronaria, subcutánea, intramiocárdica, intraperitoneal, intramuscular, intravascular o infusión); mediante administración rectal en forma de supositorios o enemas; mediante inhalación, por ejemplo, como un polvo finamente dividido o un aerosol líquido; o para administración por insuflación (por ejemplo, como un polvo finamente dividido).

5 Para la administración oral, los compuestos de la invención se pueden mezclar con un adyuvante o un portador, por ejemplo, lactosa, sacarosa, sorbitol, manitol; un almidón, por ejemplo, almidón de patata, almidón de maíz o amilopectina; un derivado de celulosa; un aglutinante, por ejemplo, gelatina o polivinilpirrolidona; y/o un lubricante, por ejemplo, estearato de magnesio, estearato de calcio, polietilenglicol, una cera, parafina y similares, y luego comprimirse en tabletas. Si se requieren tabletas
10 recubiertas, los núcleos, preparados como se ha descrito anteriormente, se pueden recubrir con una solución de azúcar concentrada que puede contener, por ejemplo, goma arábiga, gelatina, talco y dióxido de titanio. Alternativamente, la tableta se puede recubrir con un polímero adecuado disuelto en un solvente orgánico fácilmente volátil. Por tanto, las composiciones destinadas al uso oral pueden contener, por ejemplo, uno o más agentes colorantes, edulcorantes, aromatizantes y/o conservantes.

15 Para la preparación de cápsulas de gelatina blanda, los compuestos de la invención se pueden mezclar, por ejemplo, con un aceite vegetal o polietilenglicol. Las cápsulas de gelatina dura pueden contener gránulos del compuesto utilizando cualquiera de los excipientes para tabletas mencionadas anteriormente. También se pueden introducir en cápsulas de gelatina dura formulaciones líquidas o semisólidas del compuesto de la invención. Las preparaciones líquidas para aplicación oral pueden
20 presentarse en forma de jarabes o suspensiones, por ejemplo, soluciones que contienen el compuesto de la invención, siendo el resto azúcar y una mezcla de etanol, agua, glicerol y propilenglicol. Opcionalmente, tales preparaciones líquidas pueden contener colorantes, aromatizantes, edulcorantes (como sacarina), conservantes y/o carboximetilcelulosa como agente espesante u otros excipientes conocidos por los expertos en la materia.

25 Para la administración intravenosa (parenteral), los compuestos de la descripción pueden administrarse como una solución acuosa o aceitosa estéril.

 El tamaño de la dosis para fines terapéuticos o profilácticos de un compuesto de la descripción variará naturalmente de conformidad con la naturaleza y la gravedad de las condiciones, la concentración del compuesto requerida para la eficacia en células aisladas, la concentración del compuesto requerida
30 para la eficacia en animales experimentales, la edad y el sexo del animal o paciente y la vía de administración, de conformidad con principios bien conocidos de la medicina.

 Se espera que los niveles de dosificación, la frecuencia de las dosis y la duración del tratamiento de los compuestos de la descripción difieran de conformidad con la formulación y la indicación clínica, la edad y las condiciones médicas comórbidas del paciente.

Una cantidad efectiva de un compuesto de la presente descripción para su uso en la terapia de una condición es una cantidad suficiente para lograr un alivio sintomático en un animal de sangre caliente, particularmente un ser humano, de los síntomas de la condición, para mitigar las manifestaciones físicas de la condición o para retardar la progresión de la condición.

5 La cantidad de ingrediente activo que se combina con uno o más excipientes para producir una única forma de dosificación variará necesariamente en función del huésped tratado y de la vía de administración particular. Por ejemplo, una formulación destinada a la administración oral a seres humanos contendrá generalmente, por ejemplo, de 0.5 mg a 0.5 g de agente activo (más adecuadamente de 0.5 a 100 mg, por ejemplo de 1 a 30 mg) combinado con una cantidad apropiada y conveniente de excipientes
10 que puede variar de aproximadamente el 5 a aproximadamente el 98 por ciento en peso de la composición total.

Para los compuestos de la invención mencionados anteriormente, la dosis administrada variará, por supuesto, con el compuesto empleado, el modo de administración, el tratamiento deseado y el trastorno indicado. Al utilizar un compuesto de la invención con fines terapéuticos o profilácticos, generalmente se
15 administrará de manera que se reciba una dosis diaria en el intervalo, por ejemplo, una dosis diaria seleccionada de 0.1 mg/kg a 100 mg/kg, 1 mg/kg a 75 mg/kg, 1 mg/kg a 50 mg/kg, 1 mg/kg a 20 mg/kg o 5 mg/kg a 10 mg/kg de peso corporal, administrada si es necesario en dosis divididas. En general, se administrarán dosis más bajas cuando se emplee una vía parenteral. Así, por ejemplo, para la administración intravenosa o intraperitoneal, generalmente se utilizará una dosis en el intervalo, por
20 ejemplo, de 0.1 mg/kg a 30 mg/kg de peso corporal. De manera similar, para la administración por inhalación, se utilizará una dosis en el intervalo, por ejemplo, de 0.05 mg/kg a 25 mg/kg de peso corporal. De manera adecuada, el compuesto de la descripción se administra por vía oral, por ejemplo, en forma de tableta o cápsula. La dosis diaria administrada por vía oral puede ser, por ejemplo, una dosis diaria total seleccionada de 1 mg a 1000 mg, 5 mg a 1000 mg, 10 mg a 750 mg o 25 mg a 500 mg. Normalmente, las
25 formas de dosificación unitaria contendrán aproximadamente de 0.5 mg a 0.5 g de un compuesto de esta descripción.

EJEMPLOS

Esquemas **de Reacción** Generales

Abreviaturas:

30 ap: aparente;

ac: acuoso;

BH₃:borano;

Boc₂O: dicarbonato de di-*terc*-butilo;

	br:	amplio;
	ca:	<i>circa</i> ;
	CD ₃ MgI:	yoduro de metil-d3-magnesio;
	CDCl ₃ :	cloroformo-d (cloroformo deuterado);
5	CMBP:	cianometiltributylfosforano;
	Cs ₂ CO ₃ :	carbonato de cesio;
	CuCl:	cloruro de cobre (I);
	d:	doblete;
	DAST:	trifluoruro de dietilaminoazufre;
10	DAT:	transportador de dopamina;
	DCM:	diclorometano;
	DEAD	azodicarboxilato de dietilo;
	DIBAL-H	hidruro de diisobutilaluminio;
	DIPEA	N,N-diisopropiletilamina;
15	dioxano	1,4-dioxano;
	DMAP	4-dimetilaminopiridina;
	DMF	N,N-dimetilformamida;
	DMSO- <i>d</i> ₆	CD ₃ S(O)CD ₃ (dimetilsulfóxido deuterado);
	EDCI	clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N''''-etilcarbodiimida;
20	ee	exceso enantiomérico;
	ESI	ionización a presión atmosférica por electro-rocío;
	EtOAc	acetato de etilo;
	EtOH	etanol;
	Fe	hierro;
25	g	gramo;

	h	hora;
	HATU	hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio;
	HCl	ácido clorhídrico;
	HOAc	ácido acético;
5	HOBT	1-hidroxibenzotriazol;
	HPLC	cromatografía líquida de alto rendimiento;
	Hz	hertz;
	^1H NMR	resonancia magnética nuclear de protones;
	H ₂ O	agua;
10	IPA	alcohol isopropílico;
	K	grados Kelvin;
	K ₃ PO ₄	fosfato de potasio tribásico;
	LC-MS	cromatografía líquida-espectrometría de masas;
	LDA	diisopropilamida de litio;
15	LiAlH ₄	hidruro de aluminio y litio;
	LiAlD ₄	deuteruro de aluminio y litio;
	LiBH ₄	borohidruro de litio;
	LiOH	hidróxido de litio;
	L-Selectride	tri-sec-butilborohidruro de litio;
20	M	molar;
	m	multiplete;
	MeCN o CH ₃ CN	acetronitrilo;
	MeI	yodometano;
	MeMgBr o CH ₃ MgBr	bromuro de metilmagnesio;
25	Metanol-d ₄	CD ₃ OD (metanol deuterado);

	mg	miligramos;
	MHz	megahertz;
	min	minutos;
	mL	mililitros;
5	nm	nanómetro;
	mmol	millimoles;
	MS	espectrometría de masas;
	MsCl	cloruro de metansulfonilo;
	MW	microondas;
10	m/z	relación de carga de masa;
	NaH	hidruro de sodio;
	NaHMDS	hexametildisilazida de sodio;
	NaN ₃	azida de sodio;
	Na ₂ S ₂ O ₄	ditionita de sodio;
15	NBS	N-bromosuccinimida;
	NH ₄ Cl	cloruro de amonio;
	nm	nanómetro;
	Pd/C	paladio en carbono;
	Pd(dppf)Cl ₂	[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio;
20	PE	éter de petróleo;
	PPh ₃	trifenilfosfina;
	ppm	partes por millón;
	q	cuarteto;
	R _t	tiempo de retención;
25	TA	temperatura ambiente;

	s	singlete;
	sat.	saturado;
	SOCl ₂	cloruro de tionilo;
	t	triplete;
5	TBAF	fluoruro de tetrabutilamonio;
	TBME	éter metílico de <i>terc</i> -butilo;
	t-BuLi	<i>terc</i> -butil litio;
	TEA	triethylamina;
	TFA	ácido trifluoroacético;
10	THF	tetrahidrofurano;
	Ti(OPr) ₄	tetraisopropóxido de titanio;
	TLC	cromatografía de capa delgada;
	TMSOI	yoduro de trimetilsulfoxonio;
	UPLC	cromatografía líquida de alto desempeño;
15	UV	ultravioleta;
	v/v	volumen/volumen;
	Zn	zinc (metal).

Otras abreviaturas tienen como objetivo transmitir su significado generalmente aceptado.

Condiciones Experimentales Generales

20 Todos los materiales de partida y solventes se obtuvieron de fuentes comerciales o se prepararon de conformidad con la cita bibliográfica. Las mezclas de reacción se agitaron magnéticamente y las reacciones se llevaron a cabo a temperatura ambiente (*aproximadamente* 20 °C), a menos que se indique lo contrario.

25 La cromatografía en columna se realizó en un sistema de cromatografía instantánea automatizado, como un sistema CombilInstantánea Rf, utilizando cartuchos de sílice preenvasados (40 µm), a menos que se indique lo contrario.

Los espectros de ^1H NMR se registraron utilizando un espectrómetro Bruker AVANCE de 400 MHz. Los datos de ^1H se informan como desplazamiento químico (ppm) junto con la multiplicidad (s = singlete, d = doblete, t = triplete, q = cuarteto, m = multiplete). Los desplazamientos químicos se expresan en partes por millón utilizando como referencia los picos centrales del solvente prótico residual o un patrón interno de tetrametilsilano. Los espectros se registraron a 298 K a menos que se indique lo contrario.

Se realizaron experimentos analíticos UPLC-MS para determinar los tiempos de retención y los iones de masa asociados utilizando un sistema Waters ACQUITY UPLC® H-Class, equipado con un detector ACQUITY PDA y un detector de masas ACQUITY QDa, ejecutando uno de los métodos analíticos descritos a continuación.

Se realizaron experimentos analíticos LC-MS para determinar los tiempos de retención y los iones de masa asociados utilizando un sistema HPLC Agilent serie 1200 acoplado a un espectrómetro de masas de cuadrupolo simple Agilent serie 1956, 6100 o 6120 que ejecutaba uno de los métodos analíticos descritos a continuación.

La nomenclatura de estructuras se generó utilizando la conversión "Estructura a nombre" de ChemDraw® Professional 19 (PerkinElmer).

Método Genérico TLC Preparativo:

La mezcla cruda o la mezcla de diastereoisómeros se disolvió en DCM a una concentración de aproximadamente 20 mg/1 mL y se aplicó a una placa de gel de sílice para TLC preparativa. La placa se dejó secar y luego se eluyó en el solvente apropiado. La placa se visualizó bajo luz UV y la sílice que contenía el producto de interés se recolectó, se suspendió en una mezcla de DCM/ACN (v/v=10/1) y se sonicó. La suspensión se filtró y la torta de filtración se lavó, el filtrado se concentró al vacío para dar el producto deseado.

Métodos de HPLC Preparativos

Prep Ácida 1 (x-y% de MeCN en agua) : Columna Waters X-Select CSH C18, 5 μm (19 x 50 mm), velocidad de flujo 28 mL min⁻¹ eluyendo con un gradiente de H₂O-MeCN que contiene 0.1% en v/v de ácido fórmico durante 6.5 min usando detección UV a 254 nm. Información de gradiente: 0.0-0.2 min, x% de MeCN; 0.2-5.5 min, elevado desde x% de MeCN a y% de MeCN; 5.5-5.6 min, elevado desde y% de MeCN a 95% de MeCN; 5.6-6.5 min, mantenido a 95% de MeCN.

Prep Básica 2 (x-y% de MeCN en agua): Columna Waters X-Bridge Prep C18, 5 μm (19 x 50 mm), velocidad de flujo 28 mL min⁻¹ eluyendo con un gradiente de 10 mM NH₄HCO₃-MeCN durante 6.5 min usando detección UV a 254 nm. Información de gradiente: 0.0-0.2 min, x% de MeCN; 0.2-5.5 min, elevado desde x% de MeCN a y% de MeCN; 5.5-5.6 min, elevado desde y% de MeCN a 95% de MeCN; 5.6-6.5 min, mantenido a 95% de MeCN.

SFC Quiral Método 1

Waters UPC² usando una columna IH 4.6X250, 5µm, velocidad de flujo 4 mL/min⁻¹ eluyendo con 30 % de MeOH (0.1% de Amoníaco), 70% CO₂ a una longitud de onda 210 – 400nm y BPR 120 Bar.

SFC Quiral Método 2

5 Waters UPC². Chiralpak IC 4.6X250, 5µm, velocidad de flujo 4 mL/min⁻¹ eluyendo con 50% de MeOH (0.1% de Amoníaco), 50% de CO₂ a una longitud de onda 210 – 400nm y BPR 120 Bar.

SFC Quiral Método 3

Waters UPC² usando una columna IC 4.6X2.50, 5µm, velocidad de flujo 4 mL/min⁻¹ eluyendo con 35 % de MeOH (0.1% de Amoníaco), 65% de CO₂ a una longitud de onda 210 – 400nm y BPR 120 Bar.

10 **SFC Quiral Método 4**

Waters UPC² usando una columna IC 4.6X2.50, 5µm, velocidad de flujo 4 mL/min⁻¹ eluyendo con 40 % de IPA (0.1% de Amoníaco), 60% de CO₂ a una longitud de onda 210 – 400nm y BPR 120 Bar.

SFC Quiral Método 5

15 Waters UPC² usando un Phenomenex Lux C4 4.6X250, 5µm, velocidad de flujo 4 mL/min⁻¹ eluyendo con 35- % de IPA (0.1% de Amoníaco), 65% de CO₂ a una longitud de onda 210 – 400nm y BPR 120 Bar.

Métodos Genéricos de HPLC Preparativos:

Instrumentos de HPLC: detector UV Shimadzu 20AP: SPD-20A. Longitud de onda UV: 214 nm y 254 nm.

20 Condiciones 1: Fase móvil A: agua; Fase móvil B: acetonitrilo;

Condiciones 2: Fase móvil A: agua con 0.1% de ácido trifluoroacético; Fase móvil B: acetonitrilo;

Condiciones 3: Fase móvil A: agua con 0.1% de ácido fórmico; Fase móvil B: acetonitrilo;

Condiciones 4: Fase móvil A: agua con 0.1% de hidróxido de amonio; Fase móvil B: acetonitrilo;

Columna: Agilent 10 Prep-C18 250 x 21.2 mm. Temperatura ambiente; Ambiente

25 ACN; Gradiente: 20% a 85% en 20 min; luego 85% a 100% en 0.01 min; luego mantenido a 100% durante 5 min; luego 100 % a 20% en 0.01 min; mantenido a 20% durante 5 min.

ACN; Velocidad de flujo: bomba binaria de 20 mL/min.

Métodos Analíticos como sigue:**Método 1 - Método ácido (Shimadzu 3 min)**

Columna: Series Shimadzu LC-20AD, Bomba Binaria, Detector de Arreglo de Diodo. Columna Agilent Poroshell 120 EC-C18, 2.7 μm , 4.6 $\times$ 50 mm

5 Detección: 2020, Cuadrupolo LC/MS, Fuente de Iones: API-ESI, TIC: 100~900 m/z, Flujo de gas de secado: 15 L/min, Presión de nebulizador: 1.5 L/min, Temperatura del gas de secado: 250 °C, Vcap: 4500V. Las muestras se disolvieron en metanol a 1~10 $\mu\text{g/mL}$, luego se filtraron a través de una membrana de filtro de 0.22 μm . Volumen de inyección: 1~10 μL . Detector: 214 nm, 254 nm. Longitud de onda de detección: 214 nm, 254 nm.

Solventes: A. 0.05% en v/v de ácido fórmico en agua, B: 0.05% en v/v de ácido fórmico en MeCN

Gradiente:T (min)	A(%)	B(%)	Velocidad de flujo (mL/min)
0.00	80	15	1.5
0.28	80	15	1.5
2.38	10	90	1.5
2.39	0	100	1.5
2.69	0	100	1.5
2.70	85	15	1.5
3.00	85	15	1.5

10 **Método 2. Método Acídico 5 min (Shimadzu 5 min)**

Columna: Series Shimadzu LC-20AD, Bomba Binaria, Detector de Arreglo de Diodo. Columna Agilent Poroshell 120 EC-C18, 2.7 μm , 4.6 $\times$ 50 mm.

15 Detección: 2020, Cuadrupolo LC/MS, Fuente de Iones: API-ESI, TIC: 100~900 m/z, Flujo de gas de secado: 15 L/min, Presión de nebulizador: 1.5 L/min, Temperatura del gas de secado: 250 °C, Vcap: 4500V. Las muestras se disolvieron en metanol a 1~10 $\mu\text{g/mL}$, luego se filtraron a través de una membrana de filtro de 0.22 μm . Volumen de inyección: 1~10 μL . Longitud de onda de detección: 214 nm, 254 nm.

Solventes: A. 0.05% de ácido fórmico en agua (v/v), B: 0.05% de ácido fórmico en MeCN (v/v).

Gradiente:

T (min)	A(%)	B(%)	Velocidad de flujo (mL/min)
0.00	80	15	1.0
0.50	80	15	1.0
4.00	15	85	1.0
4.01	0	100	1.0
4.50	0	100	1.0
4.51	85	15	1.0
5.00	85	15	1.0

Método 3. Método ácido (Waters QDa 3 min)

Columna: Waters QDa, Bomba Binaria, Detector de Arreglo de Diodo. Columna Waters CORTECS UPLC, C18, 1.6 μ m, 2.1×50 mm.

5 Detección: QDa, Cuadrupolo LC/MS, Fuente de Iones: API-ES, TIC: 70~900 m/z, Fragmentador: 70, Flujo de gas de secado: 12 L/min, Presión de nebulizador: 36 psi, Temperatura de gas de secado: 350 °C, Vcap: 3000V. Las muestras se disolvieron en metanol a 1~10 μ g/mL, luego se filtraron a través de una membrana de filtro de 0.22 μ m. Volumen de inyección: 1~10 μ L. Detector: 214 nm, 254 nm.

Solventes: A: 0.05% de Formiato en agua (v/v), B: 0.05% de Formiato en MeCN (v/v).

10 Gradiente:

T (min)	A(%)	B(%)	Velocidad de flujo(mL/min)
0.00	80	20	0.6
1.80	20	80	0.6
2.65	20	80	0.6
2.80	80	20	0.6
3.00	80	20	0.6

Método 4. Método ácido 3 min

Columna: Waters ACQUITY UPLC® CSH C18, 1.7 µm, 2.1x30 mm a 40 °C

Detección: UV a 254 nm a menos que se indique de otro modo, MS por ionización de electro-

rocío

5 Solventes: A: 0.1% en v/v de ácido fórmico en agua, B: 0.1% en v/v de ácido fórmico en MeCN

Gradiente:

Tiempo	%A	%B	Velocidad de flujo (ml/min)
0.00	95	5	0.77
0.11	95	5	0.77
2.15	5	95	0.77
2.56	5	95	0.77
2.83	95	5	0.77
3.00	95	5	0.77

Método 5. Método básico 3 min

Columna: Waters ACQUITY UPLC® BEH C18, 1.7 µm, 2.1x30 mm a 40 °C

10 Solventes: A: 10 mM de bicarbonato de amonio (ac), B: MeCN

(otros parámetros los mismos como el Método 4)

Método 6. Método ácido 4 min

Columna: Waters X-Select CSH C18, 2.5 µm, 4.6x30 mm a 40 °C

Detección: UV a 254 nm a menos que se indique de otro modo, MS por ionización de electro-

15 rocío

Solventes: A: 0.1% en v/v de ácido fórmico en agua, B: 0.1% en v/v de ácido fórmico en MeCN

Gradiente:

Tiempo	%A	%B	Velocidad de flujo (ml/min)
0.0	95.0	5.0	2.5
3.0	5.0	95.0	2.5
3.01	5.0	95.0	4.5
3.6	5.0	95.0	4.5
3.7	95.0	5.0	2.5
4.0	95.0	5.0	2.5

Método 7. Método básico 4 min

Columna: Waters X-Bridge BEH C18, 2.5 μ m, 4.6x30 mm a 40 °C

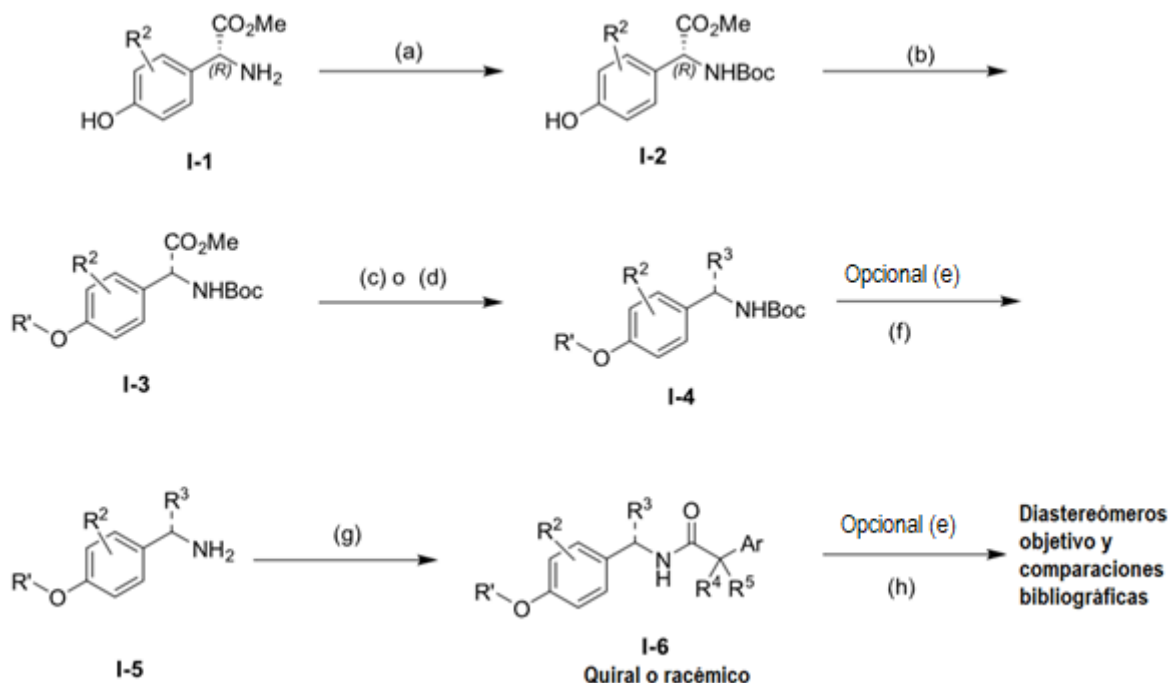
Solventes: A: 10 mM de bicarbonato de amonio (ac), B: MeCN

5 (otros parámetros los mismos como el Método 6)

Síntesis del Compuesto: Los compuestos de la descripción pueden prepararse mediante métodos bien conocidos por los expertos en la materia y como se describe en los procedimientos experimentales sintéticos que se muestran a continuación.

10 Se prepararon ejemplos de la descripción y comparaciones de la literatura siguiendo uno de los esquemas de reacción de reacción generales a continuación, utilizando los reactivos apropiados para el compuesto objetivo.

Esquema de reacción 1

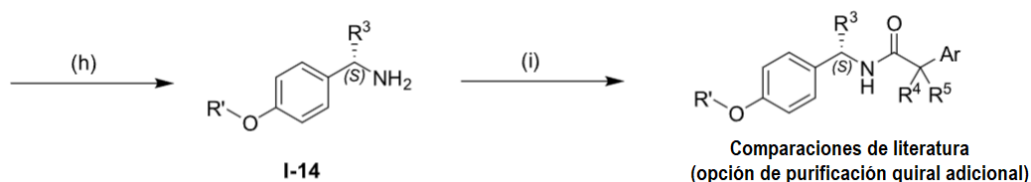
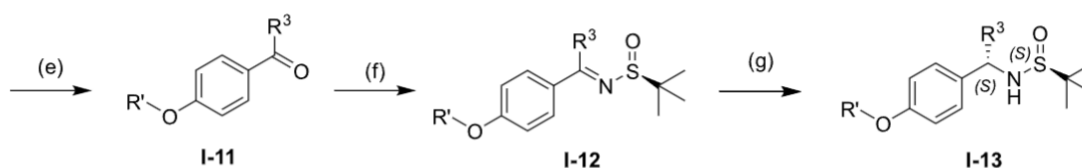
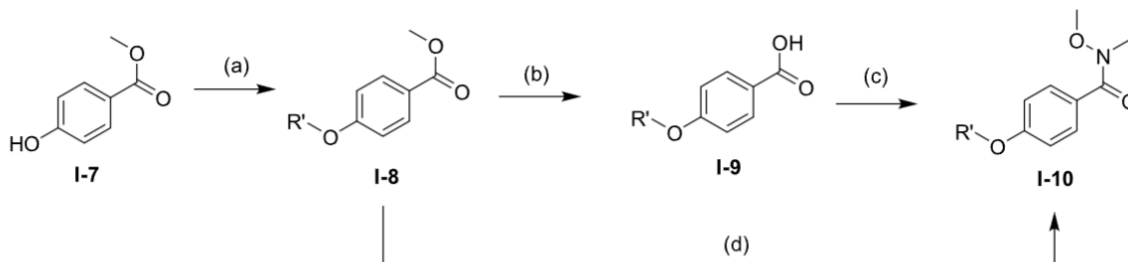


Reactivos: (a) $(\text{Boc})_2\text{O}$, DIPEA, DCM; (b) DEAD, PPh_3 , $\text{R}'\text{OH}$, THF o CMPB en tolueno, reflujo; (c) $\text{R}^3 = \text{HOC}(\text{CH}_3)_2$; MeMgBr , THF; $\text{R}^3 = \text{HOC}(\text{CD}_3)_2$; CD_3MgI , THF; (d) $\text{R}^3 = \text{HOCH}_2$; LiBH_4 , THF, N_2 , -35°C ; (e) sal de Meerweins, 1,8-bis(dimetilamino)naftaleno, tamices moleculares $4\text{\AA}$, DCM; (f) TFA / DCM o HCl / EtOAc; (g) $\text{ArC}(\text{R}^4\text{R}^5)\text{CO}_2\text{H}$, HATU, DIPEA, DMF o DCM; (h) separación Quiral donde sea apropiado

(R)-2-amino-(4-hidroxifenil)acetato de metilo comercialmente disponible (CAS 37763-23-8) (**I-1**) fue protegido con N-Boc para dar (**I-2**; CAS 141518-55-0). Las variantes alternativas de (**I-1**) pueden incluir aquellas que contienen adicionalmente un grupo R^2 tal como flúor o metoxi (por ejemplo, (R)-2-amino-2-(2-fluoro-4-hidroxifenil)acetato de metilo (CAS 1703952-19-5 o (R)-2-amino-2-(2-fluoro-4-hidroxifenil)acetato de metilo CAS 1703891-99-9). La reacción de Mitsunobu con (**I-2**) dio los éteres intermedios (**I-3**) con retención de quiralidad (condiciones DEAD) o pérdida parcial de quiralidad (condiciones CMPB). El éster de (**I-3**) se hizo reaccionar con un reactivo de Grignard (por ejemplo, MeMgBr) o se redujo (por ejemplo, LiBH_4) para dar los alcoholes intermedios (**I-4**). En una variación opcional, los ésteres intermedios (**I-3**) se pueden tratar con un reactivo de Grignard deuterado (por ejemplo, CD_3MgI) para dar los alcoholes intermedios d_6 -deuterados (**I-4**). En una variación opcional, los alcoholes intermedios (**I-4**) se pueden tratar con tetrafluoroborato de trimetiloxonio, sal de Meerwein, y 1,8-bis(dimetilamino)naftaleno con tamices moleculares de $4\text{\AA}$ en DCM para dar los éteres intermedios (**I-4'**). La eliminación de la protección N-Boc da aminas intermedias (**I-5**) y el acoplamiento con ácidos $\text{ArC}(\text{R}^4\text{R}^5)\text{CO}_2\text{H}$ dio las amidas objetivo. En una

variación opcional, las amidas (**I-6**) se pueden tratar con la sal de Meerwein, tetrafluoroborato de trimetiloxonio y 1,8-bis(dimetilamino)naftaleno con tamices moleculares de 4Å en DCM para dar los éteres objetivo (**I-6'**). Si fue necesario, el objetivo se separó quiralmente para dar el diastereómero deseado.

Esquema de reacción 2

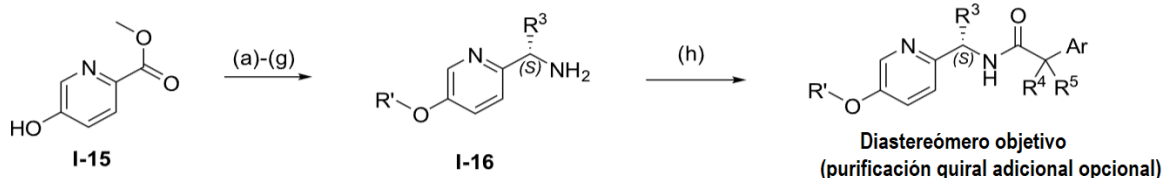


Reactivos: (a) DEAD, PPh_3 , $R'OH$, THF o CMPB en tolueno, reflujo; (b) $LiOH$, THF, H_2O ; (c) N,O -dimetilhidroxilamina, base, agente de acoplamiento; (d) $AlMe_3$, $N(Me)OMe \cdot HCl$, THF, $0^\circ C$; (e) Grignard o Alquil-M, THF, N_2 , $-78^\circ C$ (por ejemplo, R^3MgX o $tBuLi$); (f) (S)-2-metilpropan-2-sulfinamida, isopropóxido de titanio, THF, $80^\circ C$; (g) DIBAL-H, THF, $-78^\circ C$; (h) HCl /dioxano; (i) $ArC(R^4R^5)CO_2H$, HATU, DIPEA, DMF o DCM y además purificación quiral donde sea apropiado

El Esquema de reacción 2 utiliza la reducción quiral de sulfoximas quirales detallado por Coyer, J. T. *et al. J. Org. Chem.*, **71**, 6859-6862, **2006** y referencias citadas en este y Reddy, L. R. *et al. J. Org. Chem.*, **76**, 3409-3415, **2011** y referencias citadas en este. Estas rutas proporcionan acceso a las aminas

quirales clave (**I-14**). Por ejemplo, el intermediario comercial 4-hidroxibenzoato de metilo (**I-7**) se trata en condiciones de Mitsunobu para dar éteres intermediarios (**I-8**). El éster metílico se hidroliza al ácido (**I-9**) y se acopla con N,O-dimetilhidroxilamina para dar las amidas de Weinreb (**I-10**). Alternativamente, la amida de Weinreb (**I-10**) se puede preparar a partir del éster (**I-8**) mediante tratamiento con trimetilaluminio y N,O-dimetilhidroxilamina en THF en un solo paso. Las amidas de Weinreb intermedias se tratan con una gama de metales de Grignard o alquil-metales para dar cetonas intermedias (**I-11**). La reacción de la cetona (**I-11**) con una 2-metilpropano-2-sulfinamida quiral e isopropóxido de titanio en THF da la sulfoximina quiral (**I-12**). La reducción quiral de la sulfoximina intermedia (**I-12**) da la sulfoxamina diastereomérica quiral (**I-13**). Existen dos opciones disponibles en donde el uso de (S)-2-metilpropano-2-sulfinamida seguido de reducción con DIBAL-H da el diastereómero (S,Ss) deseado o, alternativamente, el uso de (R)-2-metilpropano-2-sulfinamida seguido de reducción con L- selectride da el diastereómero (S,Rs) deseado. Ambos intermediarios se hidrolizan con HCl en dioxano para dar los intermediarios de (S)-amina deseados (**I-14**) en un alto exceso enantiomérico.

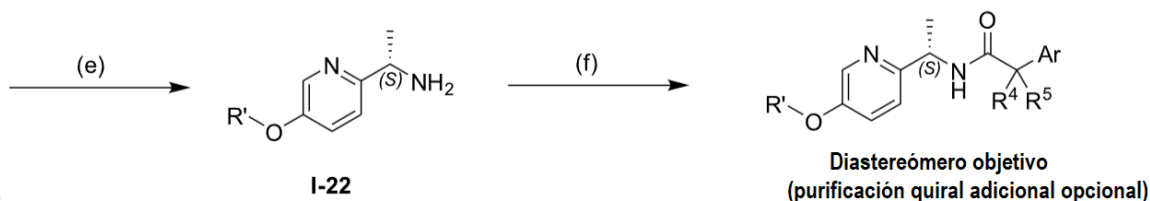
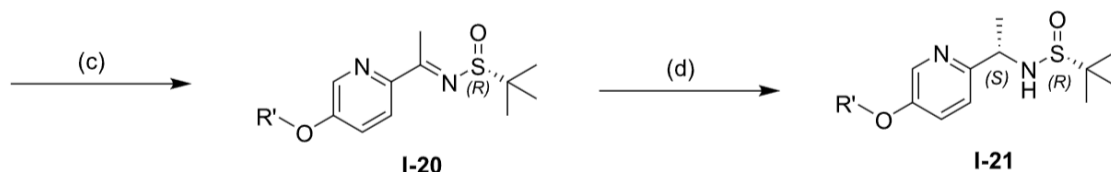
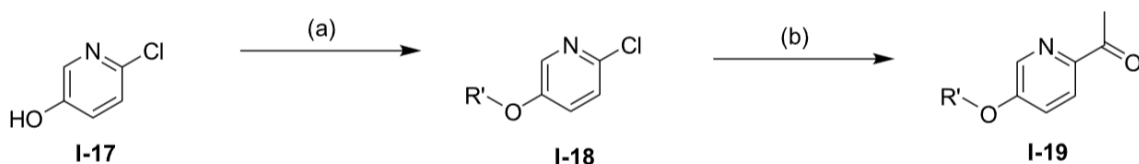
Esquema de reacción 3



Reactivos: (a) DEAD, PPh₃, R'OH, THF o CMPB en tolueno, reflujo; (b) LiOH, THF, H₂O; (c) N,O-dimetilhidroxilamina, base, agente de acoplamiento; (d) Grignard o Alquil-M, THF, N₂, -78°C (por ejemplo, R³MgX o tBuLi); (e); (S)-2-metilpropano-2-sulfinamida, isopropóxido de titanio, THF, 80°C; (f) DIBAL-H, THF, -78°C; (g) HCl/dioxano; (h) ArC(R⁴R⁵)CO₂H, HATU, DIPEA, DMF o DCM y además purificación quiral donde sea apropiado

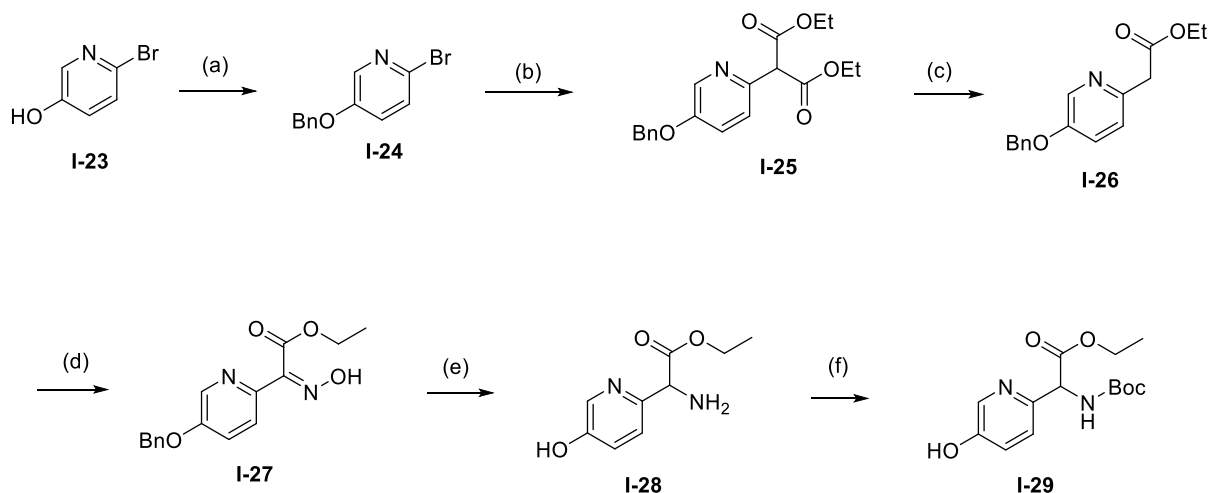
Siguiendo una ruta análoga al Esquema de reacción 2, los compuestos de la descripción en donde el anillo B es heteroarilo, por ejemplo, 2-piridilo, se pueden preparar como se detalla en el esquema de reacción 3. En este ejemplo, la ruta comienza a partir de 5-hidroxipicolinato de metilo disponible comercialmente (**I-15**) que da los intermediarios de (S)-amina deseados (**I-16**) en un alto exceso enantiomérico.

Esquema de reacción 4

**Reacti**

- 15 Pd(PPh₃)₄, DMF (ii) HCl (2N) en THF; (c) (R)-2-metilpropan-2-sulfinamida, isopropóxido de titanio, THF, 80°C; (d) L-selectride, THF, -78°C; (e) HCl/dioxano; (f) ArC(R⁴R⁵)CO₂H, HATU, DIPEA, DMF o DCM y además purificación quiral donde sea apropiado

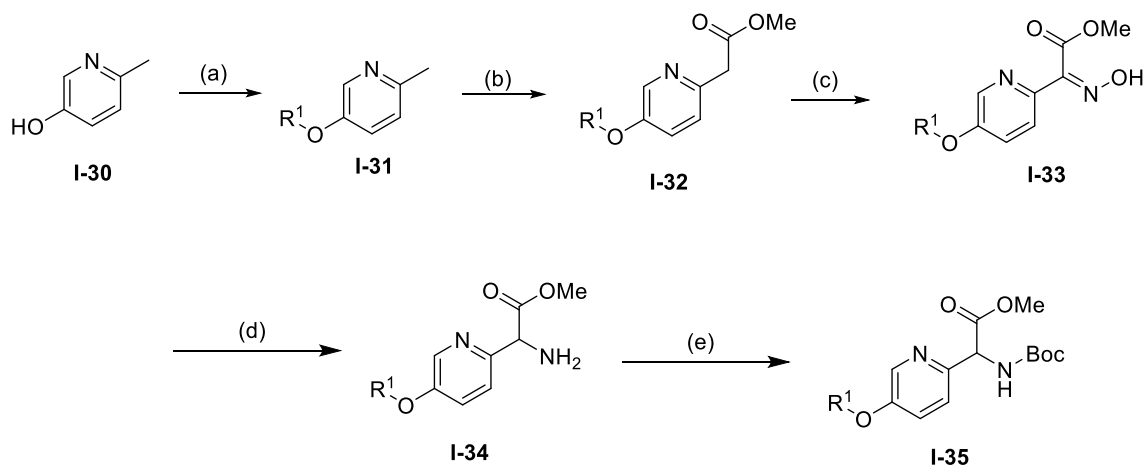
Una variación adicional para proporcionar intermediarios de cetona tales como (I-19) se muestra en el Esquema de reacción 4. El 6-cloropiridin-3-ol disponible comercialmente (I-17) se trata bajo condiciones de Mitsunobu para dar éteres intermediarios (I-18). El intermediario de haluro de arilo (I-18) se trata con un organoestano tal como tributil(1-etoxivinil)estaño (CAS 97674-02-7) en un acoplamiento cruzado de Stille y el éter vinílico intermediario se hidroliza con HCl en dioxano para dar el intermediario de cetona (I-19). La reacción de la cetona (I-19) con una 2-metilpropano-2-sulfinamida quiral e isopropóxido de titanio en THF da la sulfoximina quiral (I-20). La reducción quiral de la sulfoximina intermediaria (I-20) da la sulfoxamina diastereomérica quiral (I-21). Existen dos opciones disponibles en donde el uso de (S)-2-metilpropano-2-sulfinamida seguido de reducción con DIBAL-H da el diastereómero (S,Ss) deseado o, alternativamente, el uso de (R)-2-metilpropano-2-sulfinamida seguido de reducción con L-selectride da el diastereómero (S,Rs) deseado. Ambos intermediarios se hidrolizan con HCl en dioxano para dar los intermediarios de (S)-amina deseados (I-22) en un alto exceso enantiomérico.



Reactivos: (a) Bromuro de bencilo, Cs_2CO_3 en acetonitrilo; (b) Dietilmalonato, ácido picolínico, CuI , dioxano, 120°C ; (c) NaCl , H_2O , DMSO ; (d) Nitrito de sodio, ácido acético, agua; (e) Pd/C , H_2 , MeOH ; (f) $(\text{Boc})_2\text{O}$, DIPEA, DCM

- 5 Una variación adicional para proporcionar intermediarios de aminoácidos tales como (**I-29**) se muestra en el esquema de reacción 5. El 6-bromopiridin-3-ol disponible comercialmente (**I-23**) se trata con bromuro de bencilo para dar éter bencílico (**I-24**). El bromuro de arilo (**I-24**) sufre un acoplamiento de tipo Ullmann con dietilmalonato, ácido picolínico, Cs_2CO_3 y CuI en dioxano a (**I-25**) y el diéster intermediario se hidroliza parcialmente y se monodescarboxila para dar el 2-piridilacetato (**I-26**). El intermediario (**I-26**) se nitrosa fácilmente con nitrito de sodio en ácido acético acuoso para dar el intermediario oxima (□-hidroxiimino) intermediario (**I-27**). El intermediario (**I-27**) se hidrogena para lograr la eliminación concomitante de la protección del éter bencílico y la reducción de la oxima para dar el arilglicinato (**I-28**). La protección N-Boc proporciona el intermediario (**I-29**) que luego se puede usar de manera análoga a (**I-2**) siguiendo el Esquema de reacción 1.

- 15 Esquema de reacción 6



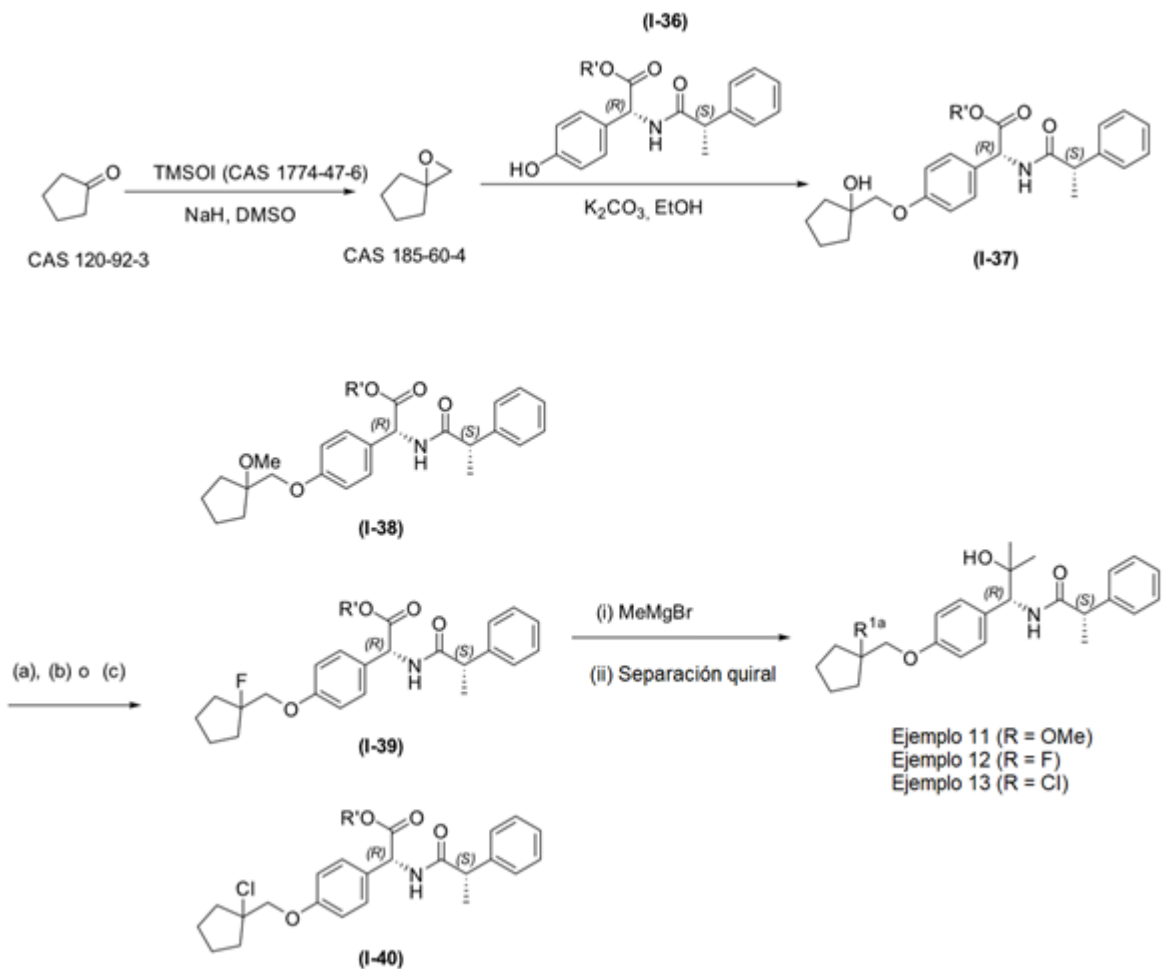
Reactivos: (a) DEAD, PPh_3 , R^1OH , THF o CMPB en tolueno, reflujo; (b) BuLi, DIPEA, Dimetilcarbonato, $-78^\circ C$; (c) Nitrito de sodio, ácido acético, agua; (d) Zn, AcOH; (e) $(Boc)_2O$, DIPEA, DCM

Una variación adicional para proporcionar intermediarios de aminoácidos tales como (I-35) se muestra en el esquema de reacción 6. El 6-metilpiridin-3-ol disponible comercialmente (**I-30**) se trata bajo condiciones de Mitsunobu para dar éter (**I-31**). El éter (**I-31**) se desprotona y se acopla con carbonato de dimetilo y el diéster intermediario se hidroliza parcialmente y se monodescarboxila al 2-piridilacetato (**I-32**). El intermediario (**I-32**) se nitrosa fácilmente con nitrito de sodio en ácido acético acuoso para dar el intermediario oxima (α -hidroxiimino) (**I-33**). La oxima del intermediario (**I-33**) se reduce con zinc en ácido acético para dar el arilglicinato (**I-34**). La protección N-Boc proporciona un intermediario (**I-35**) que luego puede usarse de manera análoga a (**I-2**) siguiendo el Esquema de reacción 1.

Los ejemplos de la descripción se prepararon utilizando los reactivos carboxílicos apropiados ($ArC(R^4R^5)CO_2H$) para el compuesto objetivo. Los siguientes son ácidos carboxílicos utilizados para la preparación de ejemplos de la descripción y un experto en la materia entenderá que se pueden utilizar variaciones simples de estos reactivos de ácido carboxílico de manera similar para acceder a otros compuestos de Fórmula I.

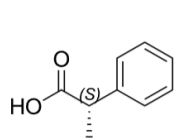
En una variación adicional, el orden de las reacciones detalladas en el Esquema de reacción 1 puede alterarse como las detalladas en el Esquema de reacción 7. El intermediario (**I-36**) se prepara mediante el acoplamiento del intermediario (**I-1**) con el ácido carboxílico 1. (**I-36**) se trata con 1-oxaespиро[2.4]heptano para proporcionar el intermediario (**I-37**).

Esquema de reacción 7

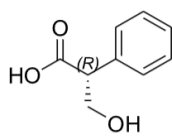


Reactivos: (a) sal de Meerweins, 1,8-bis(dimetilamino)naftaleno, tamices moleculares 4Å, DCM; (b) DAST, DCM; (c) $SOCl_2$, DCM.

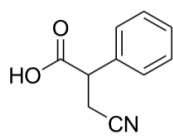
- 5 El grupo funcional hidroxilo en (I-37) se puede metilar a (I-38), o convertirse a flúor (I-39) con DAST o convertirse a cloro (I-40) con cloruro de tionilo. El tratamiento de la etapa final con un reactivo de Grignard (por ejemplo, MeMgBr) y la purificación quiral dan los ejemplos 2, 3 y 4 (Compuestos 11-13).



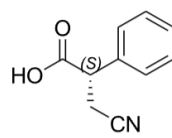
Ácido carboxílico 1



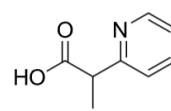
Ácido carboxílico 2



Ácido carboxílico 3

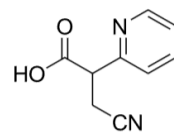


Ácido carboxílico 4

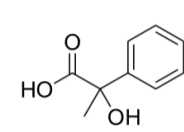


Ácido carboxílico 5

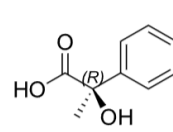
5



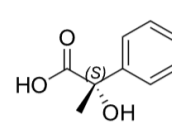
Ácido carboxílico 6



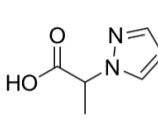
Ácido carboxílico 7



Ácido carboxílico 8

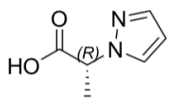


Ácido carboxílico 9

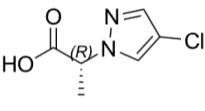


Ácido carboxílico 10

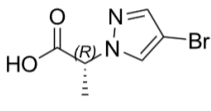
10



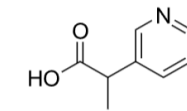
Ácido carboxílico 11



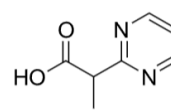
Ácido carboxílico 12



Ácido carboxílico 13

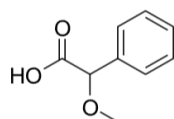


Ácido carboxílico 14

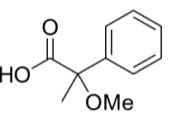


Ácido carboxílico 15

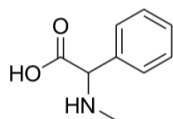
15



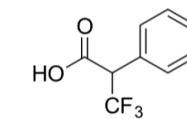
Ácido carboxílico 16



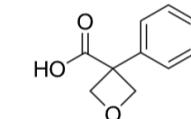
Ácido carboxílico 17



Ácido carboxílico 18

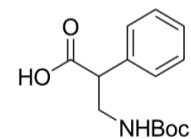


Ácido carboxílico 19

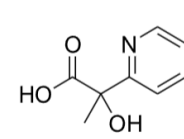


Ácido carboxílico 20

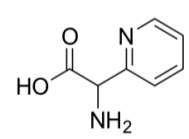
20



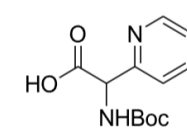
Ácido carboxílico 21



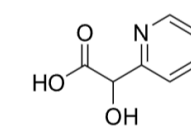
Ácido carboxílico 22



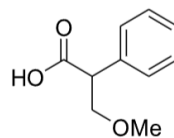
Ácido carboxílico 23



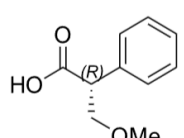
Ácido carboxílico 24



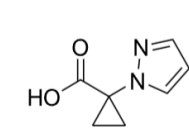
Ácido carboxílico 25



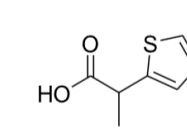
Ácido carboxílico 26



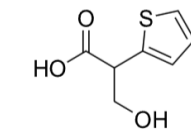
Ácido carboxílico 27



Ácido carboxílico 28

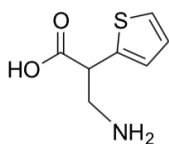


Ácido carboxílico 29

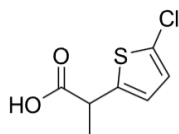


Ácido carboxílico 30

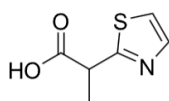
25



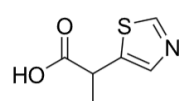
Ácido carboxílico 31



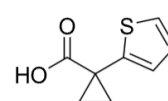
Ácido carboxílico 32



Ácido carboxílico 33

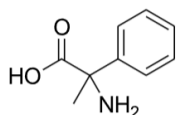


Ácido carboxílico 34

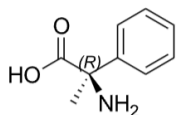


Ácido carboxílico 35

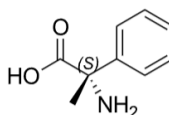
5



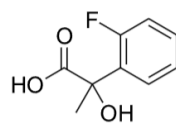
Ácido carboxílico 36



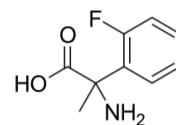
Ácido carboxílico 37



Ácido carboxílico 38

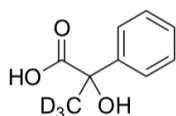


Ácido carboxílico 39

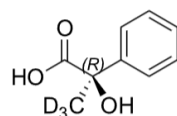


Ácido carboxílico 40

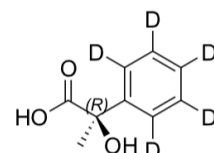
10



Ácido carboxílico 41



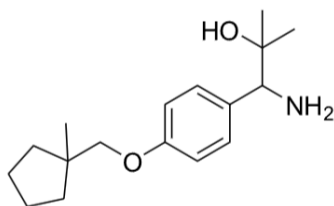
Ácido carboxílico 42



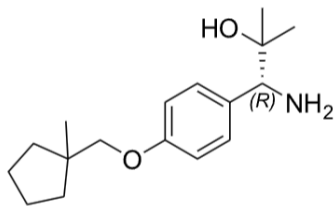
Ácido carboxílico 43

Los ejemplos de la descripción se prepararon utilizando los reactivos de amina apropiados (R'-NH₂) para el compuesto objetivo, como se detalla en los esquemas de reacción de reacción 1-7. La siguiente es una lista de aminas ejemplares utilizadas para la preparación de ejemplos de la descripción y un experto en la materia entenderá que se pueden utilizar variaciones simples de estos reactivos de amina de manera similar para acceder a otros compuestos de Fórmulas I o II.

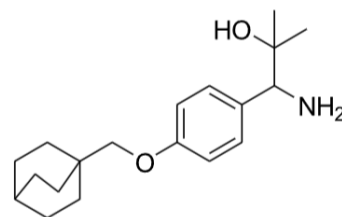
20



Amina 1



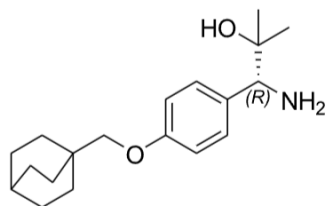
Amina 2



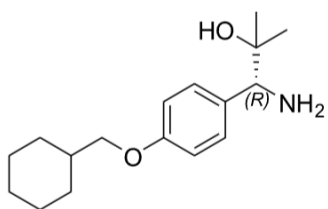
Amina 3

25

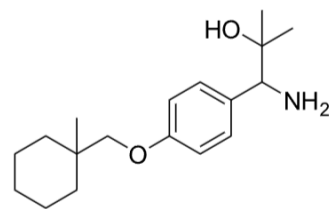
5



Amina 4

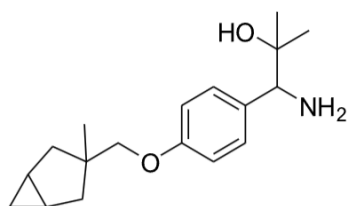


Amina 5

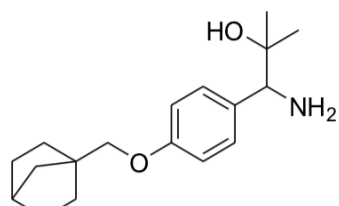


Amina 6

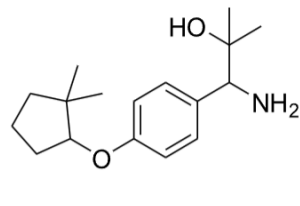
10



Amina 7

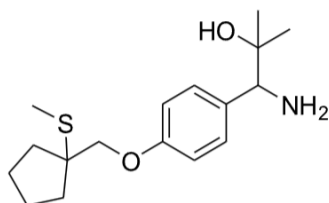


Amina 8

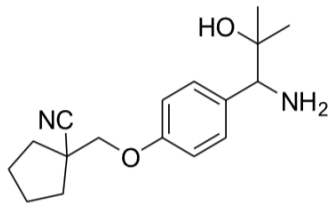


Amina 9

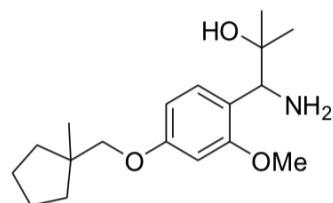
15



Amina 10

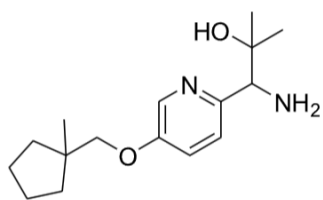


Amina 11

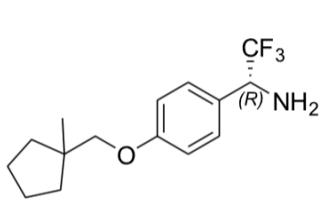


Amina 12

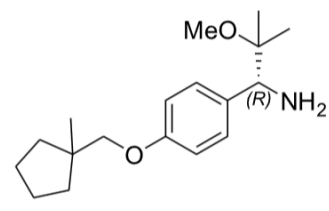
20



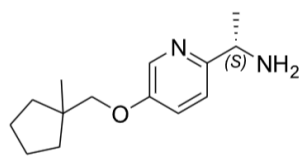
Amina 13



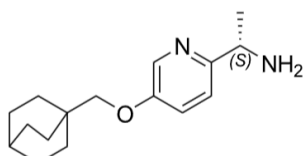
Amina 14



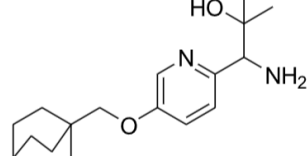
Amina 15



Amina 16



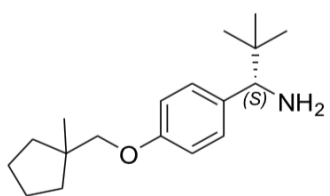
Amina 17



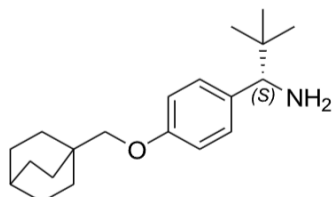
Amina 18

25

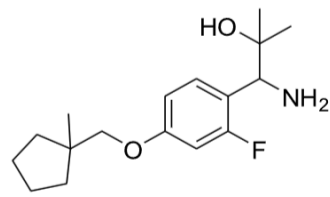
5



Amina 19

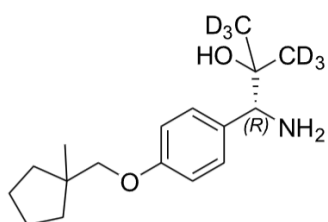


Amina 20

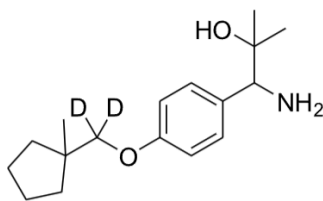


Amina 21

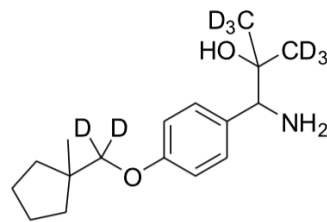
10



Amina 22

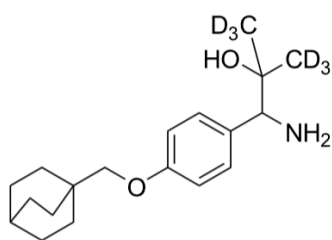


Amina 23

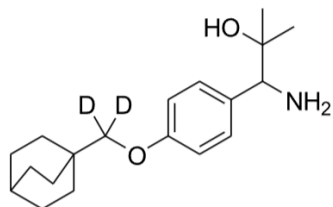


Amina 24

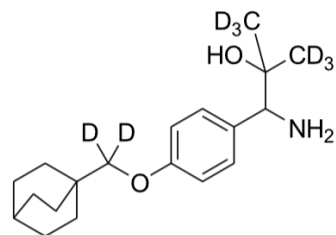
15



Amina 25

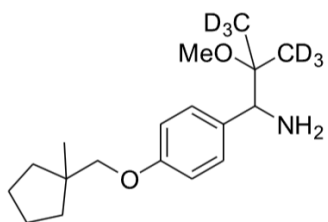


Amina 26

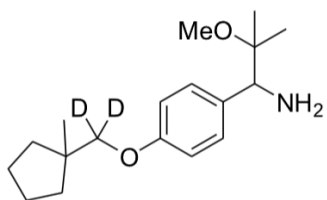


Amina 27

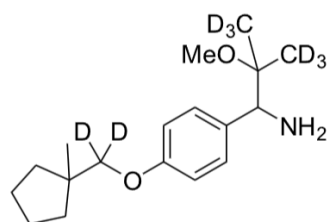
20



Amina 28



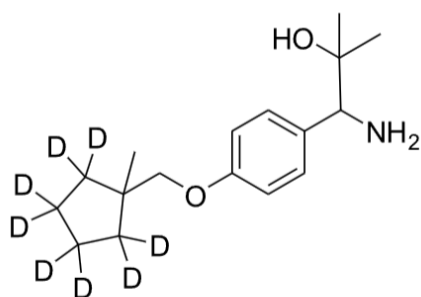
Amina 29



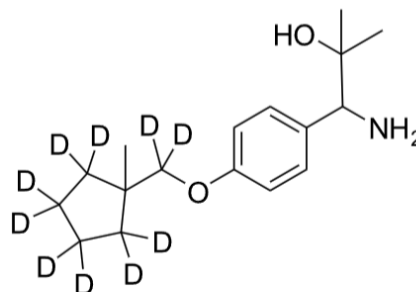
Amina 30

25

5



Amina 31



Amina 32

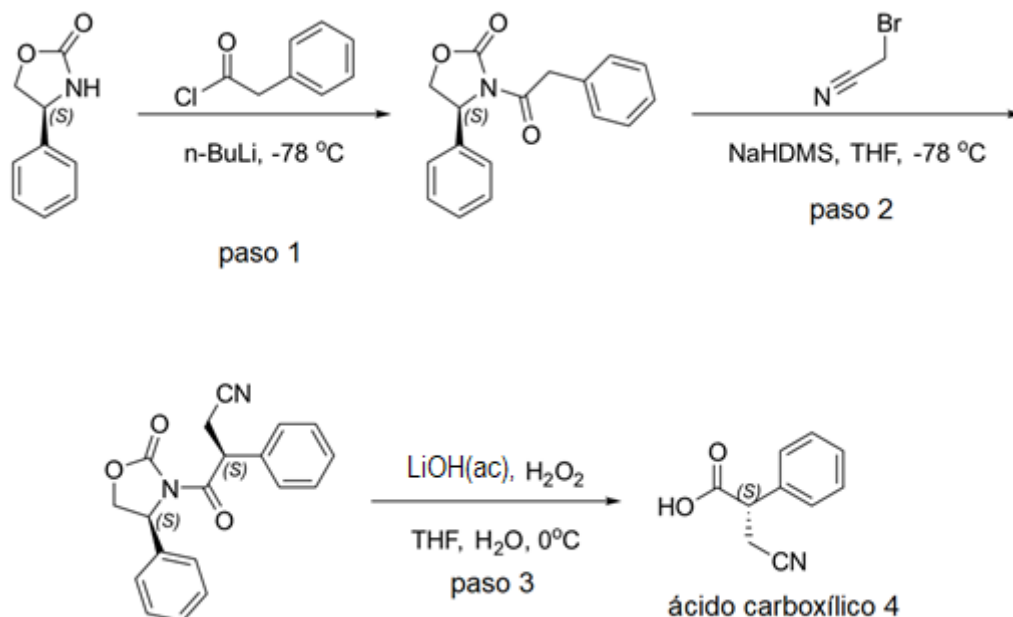
10 Los ácidos carboxílicos y aminas utilizados en los esquemas de reacción de reacción 1-7 están disponibles comercialmente, o se detallan en la literatura o se preparan de la siguiente manera.

Preparación de Ácido carboxílico 2; ácido (R)-3-hidroxi-2-fenilpropanoico

Una solución de (±)-ácido trópico (5.00 g, 30.1 mmol) y quinina (9.76 g, 30.1 mmol) en EtOH (150 mL) se calentó a reflujo durante 30 min, luego se eliminó de tanto el calentamiento como agitación, y se dejó enfriar gradualmente a TA. Después de 16 h, el sólido blanco resultante se filtró, se lavó con EtOH (30 mL) y se secó en aire. El sólido obtenido se recrystalizó dos veces con EtOH para proporcionar (5S)-2-((R)-hidroxi(6-metoxiquinolin-4-il)metil)-5-vinilquinuclidin-1-io-(R)-3-hidroxi-2-fenilpropanoato como un sólido cristalino blanco. (5S)-2-((R)-hidroxi(6-metoxiquinolin-4-il)metil)-5-vinilquinuclidin-1-io-(R)-3-hidroxi-2-fenilpropanoato se trató con EtOAc (100 mL) y se lavó con NaHCO₃ ac. sat. (3 × 50 mL). La capa acuosa básica combinada se acidificó cuidadosamente a ~pH 1 usando HCl 1 M. La fase acuosa acídica resultante se extrajo con EtOAc (3 × 70 mL). Los extractos orgánicos combinados se pasaron a través de un separador de fase y se concentraron bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título (1.57 g, 9.5 mmol, 31%) como un sólido blanco; LCMS (Método 1) *m/z* 165.3 (M-H)⁻ a 0.62 min.

Preparación de Ácido carboxílico (4); ácido (S)-3-ciano-2-fenilpropanoico

25



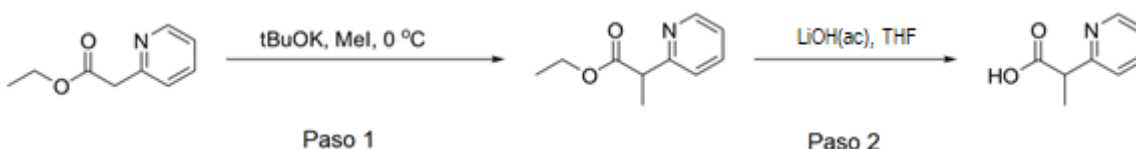
Paso 1: *(S)*-4-fenil-3-(2-fenilacetil)oxazolidin-2-ona: A una solución de *(S)*-4-feniloxazolidin-2-ona (15.9 g, 97.5 mmol) en THF seco (100 mL) a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ se agregó *n*-BuLi (2.0 M en hexano, 24.45 mL, 48.9 mmol) por goteo durante 30 min. La solución resultante se agitó a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 1 hora luego cloruro de 2-fenilacetil (15.0 g, 97.5 mmol) se agregó por goteo durante 30 min. La reacción se agitó a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 6 horas, luego se apagó con solución saturada de NH_4Cl . Lo acuoso se extrajo con EtOAc y se concentró para dar el producto crudo el cual se purificó por cromatografía de gel de sílice (eluyendo con 1/3 de EtOAc/PE) para proporcionar el compuesto del título (13.0 g, 45.9 mmol, 47% de rendimiento) como un sólido amarillo. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.37 – 7.18 (m, 10H), 5.49 (dd, $J = 8.6, 3.5\text{ Hz}$, 1H), 4.76 (t, $J = 8.7\text{ Hz}$, 1H), 4.33 (d, $J = 16.3\text{ Hz}$, 1H), 4.25 – 4.10 (m, 2H).

Paso 2: *(S)*-4-oxo-4-((*S*)-2-oxo-4-feniloxazolidin-3-yl)-3-fenilbutanonitrilo: A una solución de *(S)*-4-fenil-3-(2-fenilacetil)oxazolidin-2-ona (13.0g, 46.0 mmol) en THF seco a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ (130 mL) se agregó NaHMDS (2.0 M en hexano, 34.5 mL, 69.0 mmol) por goteo durante 30 min. La solución resultante se agitó a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 1 hora luego 2-bromoacetonitrilo (8.3 g, 69.0 mmol) se agregó por goteo durante 10 min. La reacción se dejó calentar a TA y se agitó durante la noche. La reacción se apagó con solución saturada de NH_4Cl , se extrajo con EtOAc y las capas orgánicas combinadas se concentraron. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en gel de sílice (eluyendo con 1/5 de EtOAc/PE) para proporcionar un par de diastereómeros: punto 1 (5.6 g, 17.5 mmol, 38% de rendimiento), punto 2 (2.1 g, 6.56 mmol, 14% de rendimiento) como un sólido amarillo. UPLC-MS (Método 3) m/z 321.00 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ a 2.168 min.

La mezcla se purificó sobre gel de sílice y el punto más polar 1 fue el (S,S) diastereoisómero deseado.

Paso 3: *Ácido (S)-3-ciano-2-fenilpropanoico*: A una solución de (S)-4-oxo-4-((S)-2-oxo-4-feniloxazolidin-3-il)-3-fenilbutanonitrilo (Punto 1; 2.1 g, 6.5 mmol) en una mezcla de THF (20 mL) y H₂O (20 mL) a 0 °C se agregó H₂O₂ (1.1g, 9.8 mmol) y LiOH (236 mg, 9.8 mmol). La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 5 min. Lo acuoso de Na₂S₂O₄ se agregó y el pH se ajustó a ~3-4 con HCl 1M luego lo acuoso se extrajo con DCM para obtener el compuesto del título (910 mg, 70% de pureza, 5.2 mmol, 56 % de rendimiento) como un aceite amarillo. UPLC-MS (Método 3) m/z 174.00 (M-H)⁻ a 1.280 min.

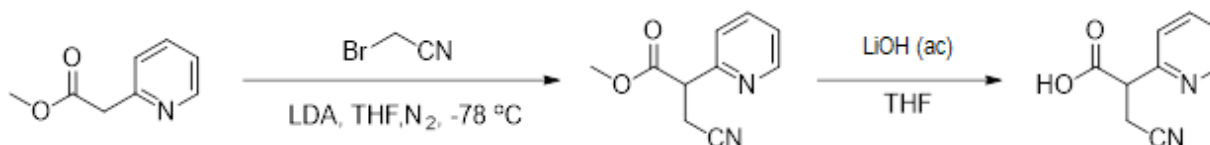
10 Preparación de Ácido carboxílico 5: ácido 2-(piridin-2-il)propanoico



Paso 1: *2-(piridin-2-il)propanoato de etilo*: A una solución de 2-(piridin-2-il)acetato de etilo (10.0 g, 61.0 mmol) en THF seco (100 mL) se agregó t-BuOK (6.1 g, 64.0 mmol) a 0 °C. La reacción se agitó durante 30 min, luego se agregó MeI (17.0 g, 120 mmol). La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas. La reacción se apagó con solución saturada de NH₄Cl y se extrajo con EtOAc (100 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y concentraron para proporcionar el compuesto del título (7.1 g, 39.66 mmol, 66% de rendimiento). UPLC-MS (Método 3) m/z 180.0 [M+H]⁺ a 0.330 min.

Paso 2: *Ácido 2-(piridin-2-il)propanoico*: Una mezcla del éster del Paso 1 (7.2 g, 40.2 mmol) y LiOH (4.8 g, 201.0 mmol) en mezcla de THF y H₂O (v/v=5/1, 120 mL) se agitó a TA durante 16 horas. El solvente se eliminó bajo presión reducida y el pH de la solución acuosa se ajustó a 3 con HCl 2M. La mezcla se extrajo con EtOAc (200 mL x 3), se secó sobre Na₂SO₄, se concentró bajo vacío para proporcionar el compuesto del título (2.1 g, 13.9 mmol, 34.5% de rendimiento), el cual se usó en el siguiente paso sin purificación adicional. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.84 (dd, J = 5.8, 1.6 Hz, 1H), 8.58 (tt, J = 7.9, 2.0 Hz, 1H), 8.10 – 8.00 (m, 1H), 8.03 – 7.94 (m, 1H), 4.50 (q, J = 7.3 Hz, 1H), 1.60 (d, J = 7.3 Hz, 3H).

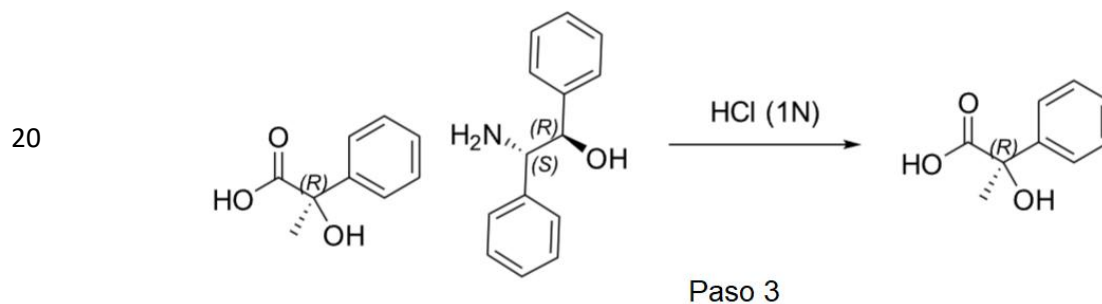
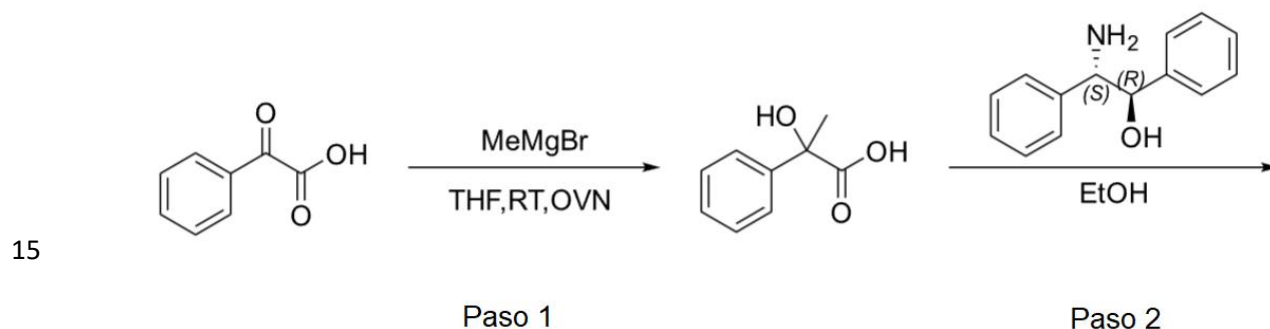
Preparación de Ácido carboxílico 6: ácido 3-ciano-2-(piridin-2-il)propanoico



Paso 1: 2-(piridin-2-il)acetato de metilo se trató con LDA seguido por la adición de 2-bromoacetonitrilo en THF anhidro a -78°C . La mezcla se calentó a temperatura ambiente, se agregaron EtOAc y soluciones acuosas de bicarbonato de sodio. La capa orgánica se separó para proporcionar el intermediario éster.

5 Paso 2: El éster del Paso 1 y LiOH (10eq) se agitaron en una mezcla de THF y agua (v/v=1/1, 10 mL) a RT durante 1 hora. El solvente se eliminó bajo presión reducida y el pH de la solución acuosa se ajustó a 3 con HCl 2M. La mezcla se extrajo con EtOAc (50 mL x 3), se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró bajo vacío para proporcionar el compuesto del título, el cual se usó en el siguiente paso sin purificación adicional. UPLC-MS (Método 3) m/z 177.1 (M+H)⁺ a 1.82 min

10 Preparación de Ácido carboxílico 8: Ácido (R)-2-hidroxi-2-fenilpropanoico



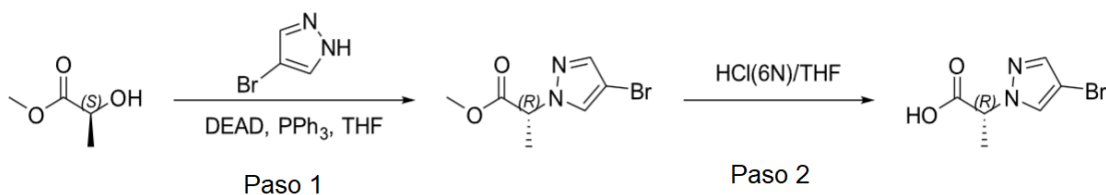
25 Paso 1: Ácido 2-hidroxi-2-fenilpropanoico: A una solución de ácido 2-oxo-2-fenilacético (50.0 g, 333.0 mmol) en THF (500 mL) se agregó MeMgBr (3M en Et_2O , 244.2 mL, 732.7 mmol) y la solución se agitó a TA durante la noche. La reacción se acidificó con HCl (1 M) a pH4 y se extrajo con EtOAc (3 x 500 mL). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y concentraron *en vacío* para proporcionar el compuesto del título (52.0 g, 313.2 mmol, 94% de

rendimiento) como un sólido blanco. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.54 – 7.48 (m, 2H), 7.36 – 7.30 (m, 2H), 7.27 – 7.22 (m, 1H), 1.61 (s, 3H).

Paso 2: *(R)*-2-hidroxi-2-fenilpropanoato de *(1R,2S)*-2-amino-1,2-difeniletan-1-ol: Una solución de ácido 2-hidroxi-2-fenilpropanoico (5.0g, 30.0 mmol) y *(1R,2S)*-2-amino-1,2-difeniletan-1-ol (6.4 g, 30.0 mmol) en EtOH (300 mL) se agitó a 90 °C durante 1h. Luego la solución de la mezcla se enfrió a TA y se agitó a TA durante la noche. La mezcla se filtró y la torta de filtro se secó bajo vacío para proporcionar el compuesto del título (4.5 g, 11.8 mmol, 39% de rendimiento) como un sólido blanco. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.58 (dd, J = 7.8, 4.2 Hz, 2H), 7.28 – 7.02 (m, 13H), 5.07 (s, 1H), 4.33 (s, 1H), 1.53 (d, J = 4.1 Hz, 3H).

Paso 3: Ácido *(R)*-2-hidroxi-2-fenilpropanoico: Una solución de *(R)*-2-hidroxi-2-fenilpropanoato de *(1R,2S)*-2-amino-1,2-difeniletan-1-ol (4.5 g, 11.8 mmol) en HCl (1M, 45 mL) se agitó a TA durante 1h. La solución de la mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 100 mL), y la capa orgánica se concentró y se secó bajo vacío para proporcionar (1.9 g, 11.4 mmol, 97% de rendimiento) como un sólido blanco.

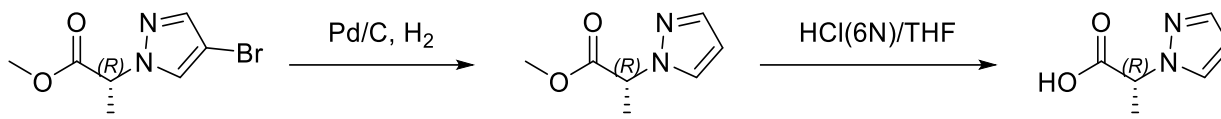
Preparación de Ácido carboxílico 13; ácido *(R)*-2-(4-bromo-1H-pirazol-1-il)propanoico



Paso 1: *(R)*-2-(4-bromo-1H-pirazol-1-il)propanoato de metilo: A una solución de Ph_3P (3.8 g, 14.4 mmol) en THF (30 mL) a 0 °C bajo N_2 se agregó DEAD (2.51 g, 14.4 mmol). La mezcla se agitó a 0 °C durante 30 min, luego se agregó una solución de *(S)*-2-hidroxipropanoato de metilo (1.0 g, 9.62 mmol) y 4-bromo-1H-pirazol (1.4 g, 9.62 mmol). La mezcla se dejó a temperatura ambiente y se agitó durante 12 horas, luego se concentró bajo vacío y se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (eluyendo con 1/10 a 1/3, EtOAc/PE) para proporcionar el compuesto del título (0.4 g, 18% de rendimiento) como un sólido blanco. UPLC-MS (Método 3) m/z 233.0, 235.0 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ a 1.093 min.

Paso 2: Ácido *(R)*-2-(4-bromo-1H-pirazol-1-il)propanoico: Una mezcla de *(R)*-2-(4-bromo-1H-pirazol-1-il)propanoato de metilo (0.4 g, 1.72 mmol) y HCl acuoso (6 M, 5 mL) en THF (5 mL) se calentó a 60 °C durante 2 horas. El solvente se eliminó bajo presión reducida y el producto crudo se purificó por Biotage Isolera One (columna C_{18} , eluyendo con 10 % a 90 % de MeCN/ H_2O) para proporcionar el compuesto del título (0.16 g, 0.73 mmol, 42% de rendimiento) como un sólido blanco. UPLC-MS (Método 3) m/z 219.0, 221.0 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ a 0.71 min.

Preparación de Ácido carboxílico 11; ácido (R)-2-(1H-pirazol-1-il)propanoico



Paso 1. El éster del Paso 1 de Ácido carboxílico 13 se agitó con Pd/C (0.02 g, 10%) en metanol (10 mL) a TA bajo una atmósfera de H₂ durante 1 h. El catalizador se eliminó por filtración a través de celite y la solución orgánica se concentró para proporcionar el éster del título crudo usado directamente en el siguiente paso.

Paso 2: Una mezcla de (R)-2-(1H-pirazol-1-il)propanoato de metilo y HCl acuoso (6 M, 5 mL) en THF se calentó a 60 °C durante 2 horas. El solvente se eliminó bajo presión reducida y el producto crudo se purificó por Biotage Isolera One (columna C₁₈, eluyendo con 10% a 90% de MeCN/H₂O) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco. UPLC-MS (Método 3) m/z 141.1 (M+H)⁺ a 0.41 min.

Preparación de Ácido carboxílico 12; ácido (R)-2-(4-cloro-1H-pirazol-1-il)propanoico

Preparado como se detalla para el Ácido carboxílico 13 pero usando 4-cloro-1H-pirazol para proporcionar un sólido blanco. UPLC-MS (Método 3) m/z 175.0, 177.0 (M+H)⁺ a 0.62 min.

Preparación del Intermediario hacia el Ácido carboxílico 31; ácido 3-(1,3-dioxoisindolin-2-il)-2-(tiofen-2-il)propanoico

Paso 1: 3-(1,3-dioxoisindolin-2-il)-2-(tiofen-2-il)propanoato de etilo.

Una solución de LiHMDS (1 M en THF) (1.18 mL, 1.18 mmol) en THF anhidro (2 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno se enfrió a -78 °C, después de lo cual se agregó una solución de 2-(tiofen-2-il)acetato de etilo (88.2 µL, 588 µmol) en THF (2 mL). La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 30 min. 2-(bromometil)isoindolin-1,3-diona (423 mg, 1.76 mmol) se agregó directamente al anión y la solución se eliminó inmediatamente del baño a -78 °C y se colocó en un baño de hielo y se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se vertió en NH₄Cl acuoso saturado y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos se secaron (Na₂SO₄), se filtraron, y concentraron bajo presión reducida. El producto crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice (cartucho de 24 g, 0-50% de EtOAc/isohexano) para proporcionar el compuesto del título (190 mg, 0.52 mmol, 88%) como una goma amarilla-pálida; LCMS (Método 2) m/z 330.6 (M+H)⁺ a 1.49 min.

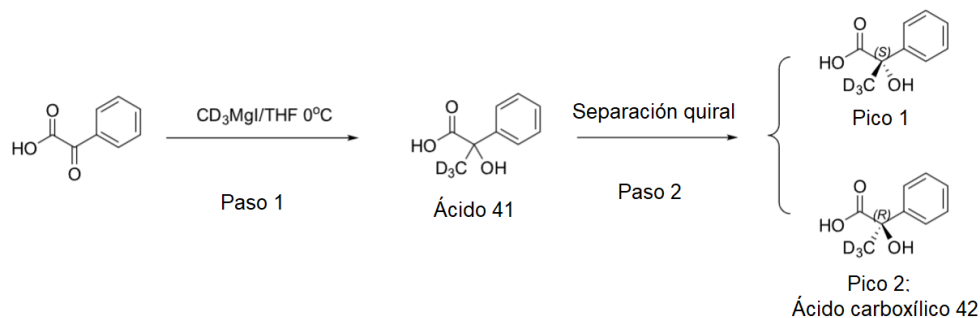
Paso 2: Ácido 3-(1,3-dioxoisindolin-2-il)-2-(tiofen-2-il)propanoico

5

10

15

20



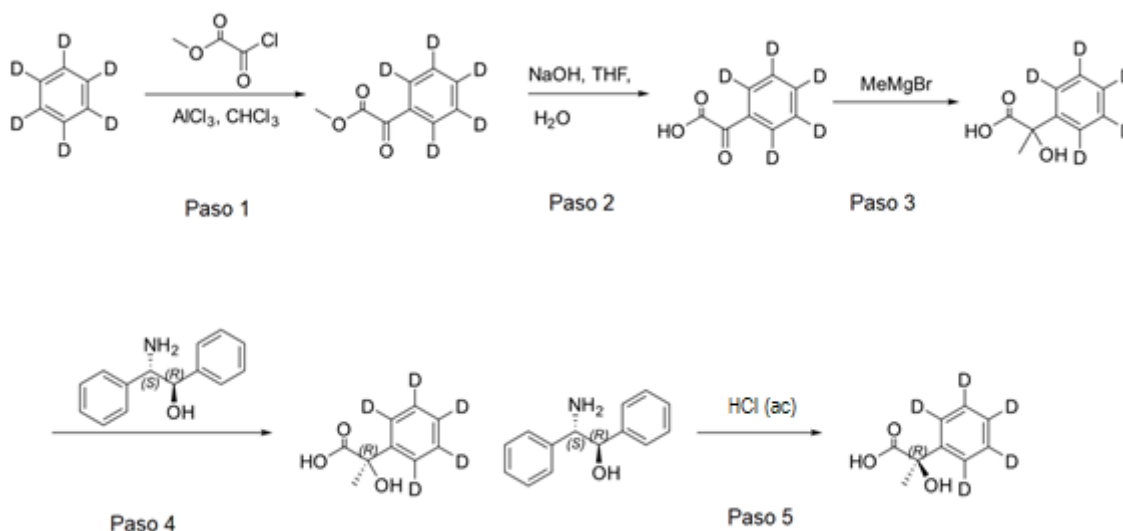
5

Paso 1: Ácido 2-Hidroxi-2-fenilpropanoico-3,3,3-d3: Usando el procedimiento resumido en el Paso 1 del Ácido carboxílico 8 partiendo con ácido 2-oxo-2-fenilacético (5.0 g, se obtuvieron 33.3 (3.7 g, 21.9 mmol, 66% de rendimiento) como un sólido amarillo. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 7.57 – 7.49 (m, 2H), 7.35 (dd, $J = 8.5, 6.8$ Hz, 2H), 7.31 – 7.25 (m, 1H), 5.77 (s, 1H).

Paso 2: Ácido (S)-2-Hidroxi-2-fenilpropanoico-3,3,3-d3 y ácido (R)-2-hidroxi-2-fenilpropanoico-3,3,3-d3: La mezcla racémica (5.0 g, 29.6 mmol) se separó por cromatografía en columna quiral (columna: UniChiral YMC-AD -10H; Tamaño: 20mm I.D. $\times$ 250mmL; fase móvil: 90% de n-hexano/10% de etanol/0.1% de TFA (v/v/v) para proporcionar los dos enantiómeros. Enantiómero 1 (Pico 1 -isómero-S, 2.3 g, 13.6 mmol, 46% de rendimiento): HPLC-quiral: $R_t=11.016$ min; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 7.54 – 7.46 (m, 2H), 7.33 (dd, $J = 8.4, 6.7$ Hz, 2H), 7.28 – 7.20 (m, 1H). Enantiómero 2 (Pico 2 – isómero-R, 2.1 g, 12.4 mmol, 42% de rendimiento): HPLC-quiral: $R_t=12.399$ min; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 7.54 – 7.47 (m, 2H), 7.33 (dd, $J = 8.4, 6.7$ Hz, 2H), 7.29 – 7.23 (m, 1H).

Preparación de Ácido carboxílico (43); ácido (R)-2-hidroxi-2-(fenil-d5)propanoico

20



Paso 1: 2-oxo-2-(fenil-d₅)acetato de metilo: A una solución de benceno-d₆ (2.1 g, 25 mmol) y 2-cloro-2-oxoacetato de metilo (3 g, 25 mmol) en CHCl₃ (21 mL) a 0 °C se agregó AlCl₃ (3.6 g, 27.5 mmol). Después de la adición, la solución se agitó a TA durante 4 hrs. La reacción se concentró en vacío, se agregó agua (100 mL) y se extrajo con EtOAc (100 mL x 3). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y concentraron en vacío para proporcionar el compuesto del título (2.2 g, 13.0 mmol, 52% de rendimiento) como un aceite amarillo. ¹H NMR (400 MHz, Cloroformo-d) δ 3.98 (s, 3H). ¹³C NMR (400 MHz, Cloroformo-d) δ 186.05, 164.07, 132.34, 129.99, 129.74, 128.44, 52.82.

Paso 2: Ácido 2-oxo-2-(fenil-d₅)acético: A una solución del éster del Paso 1 (2.2 g, 13.0 mmol) en THF (22 mL) se agregó una solución de NaOH (1.0 g, 26.0 mmol) en H₂O (22 mL). Después de la adición, la solución se agitó a 60 °C durante 30 mins. El solvente orgánico se eliminó bajo presión reducida y el pH de la solución acuosa se ajustó a 4 con HCl 1M. La mezcla se extrajo con EtOAc (100 mL x 3), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró bajo vacío para proporcionar el compuesto del título (1.9 g, 12.2 mmol, 95% de rendimiento) como un sólido amarillo. UPLC-MS (Método 3) m/z 154.1 (M-H)⁻ a 0.755 min.

Paso 3: Ácido 2-hidroxi-2-(fenil-d₅)propanoico: A una solución del ácido del Paso 2 (1.9 g, 12.2 mmol) en THF (19 mL) se agregó MeMgBr (3M en Et₂O, 24 mL, 73.2 mmol) y la solución se agitó a TA durante la noche. El solvente orgánico se eliminó bajo presión reducida y el pH de la solución acuosa se ajustó a 4 con HCl 1M. La mezcla se extrajo con EtOAc (100 mL x 3), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró bajo vacío para proporcionar el compuesto del título (1.6 g, 9.4 mmol, 76% de rendimiento) como un sólido amarillo. UPLC-MS (Método 3) m/z 170.1 (M-H)⁻ a 1.241 min.

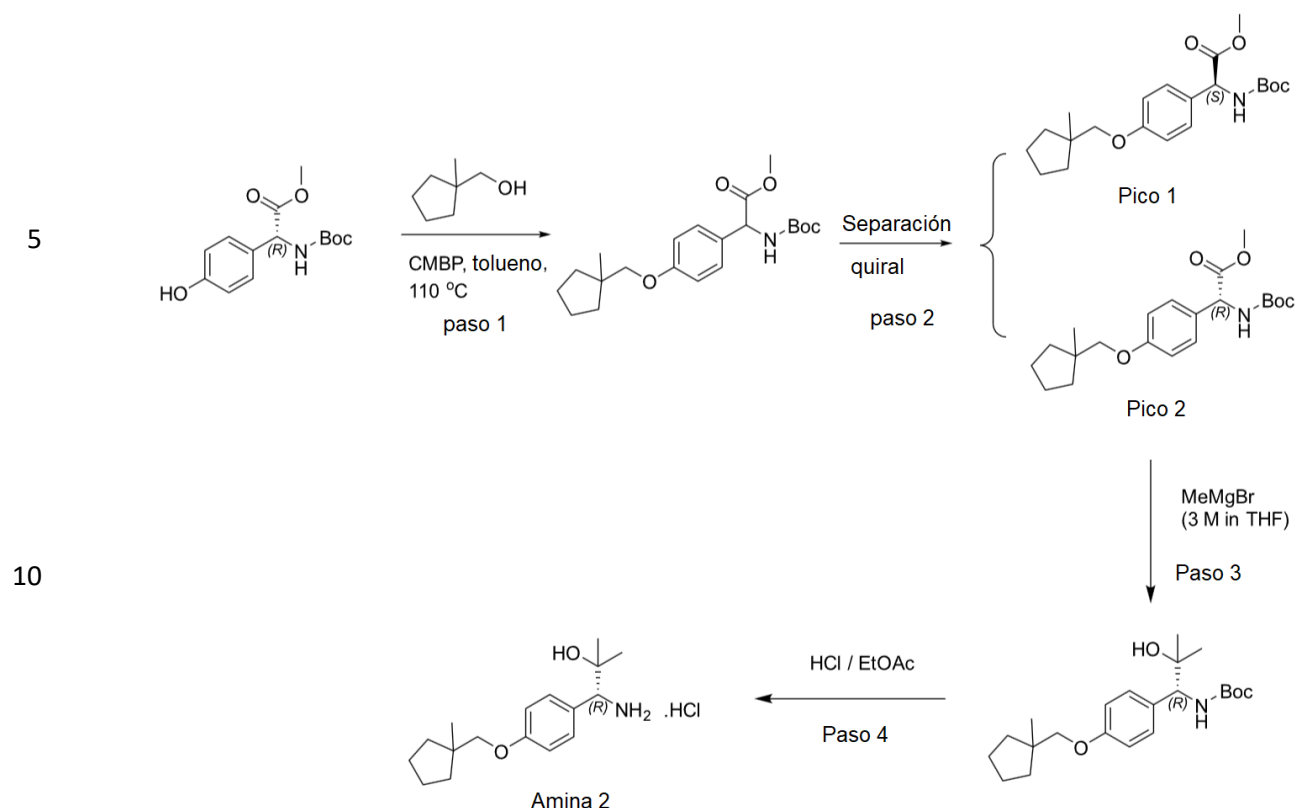
Paso 4: (R)-2-hidroxi-2-(fenil-d₅)propanoato de (1R,2S)-2-amino-1,2-difeniletan-1-ol: Una solución del ácido racémico del Paso 4 (1.6 g, 9.4 mmol) y (1R,2S)-2-amino-1,2-difeniletan-1-ol (2 g, 9.4 mmol) en EtOH (50 mL) se agitó a 90 °C durante 1 hr. Luego la solución de la mezcla se enfrió a TA y se agitó a TA durante la noche. La mezcla se filtró y la torta de filtro se secó bajo vacío para proporcionar el compuesto del título (870 mg, 2.3 mmol, 24% de rendimiento) como un sólido blanco.

Paso 5: Ácido (R)-2-hidroxi-2-(fenil-d₅)propanoico: Una solución de (R)-2-hidroxi-2-(fenil-d₅)propanoato de (1R,2S)-2-amino-1,2-difeniletan-1-ol (870 mg, 2.3 mmol) en HCl (1M, 10 mL) se agitó a TA durante 1 hr. La solución de la mezcla se extrajo con EtOAc, y la capa orgánica se concentró y se secó bajo vacío para proporcionar (380 mg, 2.2 mmol, 98% de rendimiento) como un sólido amarillo. ¹H NMR (400 MHz, Cloroformo-d) δ 1.61 (s, 3H).

Preparación de Amina 1; 1-amino-2-metil-1-(4-((1-metilciclopentil)metoxi)fenil)propan-2-ol

Siguiendo los detalles para la Amina 2 pero sin el paso de resolución quiral.

Preparación de Amina 2; (R)-1-amino-2-metil-1-(4-((1-metilciclopentil)metoxi)fenil)propan-2-ol



Paso 1: 2-((*tert*-butoxicarbonilamino)-2-(4-((1-metilciclopentil)metoxi)fenil)acetato. A una solución de (R)-2-((*tert*-butoxicarbonilamino)-2-(4-hidroxifenil)acetato de metilo (3.68 g, 13.0 mmol) y (1-metilciclopentil)metanol (1.0 g, 8.8 mmol) en tolueno (20 mL) a TA se agregó CMBP (8.4 g, 34.8 mmol). La solución de la mezcla se agitó a 130 °C durante 16 horas bajo atmósfera de N₂. El solvente se eliminó en vacío y el producto crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice (eluyendo con 1/10 de EtOAc/PE) para proporcionar el compuesto del título (1.2 g, 3.2 mmol, 36.4 % de rendimiento) como un sólido blanco, se observó la racemización del centro quiral. UPLC-MS (Método 3) m/z 378.0 (M+H)⁺ a 1.683 min.

Paso 2: (R)-2-((*tert*-butoxicarbonilamino)-2-(4-((1-metilciclopentil)metoxi)fenil)acetato de metilo y (S)-2-((*tert*-butoxicarbonilamino)-2-(4-((1-metilciclopentil)metoxi)fenil)acetato de metilo. El racemato (1.0 g, 2.6 mmol) se separó por columna quiral (columna: AD-H(ADH0CE-XG136) para proporcionar dos enantiómeros. Enantiómero 1 (Pico 1 – Isómero S, 453 mg, 1.18 mmol, 46% de rendimiento): HPLC-quiral (MeOH): R_t=5.004 min; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.66 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.31 – 7.23 (m, 2H), 6.89 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 5.11 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 3.69 (s, 2H), 3.59 (s, 3H), 1.61 (tt, J = 8.2, 5.3 Hz, 6H), 1.38 (s, 11H), 1.07 (s, 3H). Enantiómero 2 (Pico 2 – Isómero R, 445 mg, 1.17 mmol, 45% de rendimiento): HPLC-quiral (MeOH): R_t=8.122 min; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.66 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.31-7.23 (m, 2H),

6.89 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 5.11 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 3.69 (s, 2H), 3.59 (s, 3H), 1.67-1.55 (m, 6H), 1.38 (s, 11H), 1.07 (s, 3H).

Paso 3: (R)-(2-hidroxi-2-metil-1-(4-((1-metilciclopentil)metoxi)fenil)propil)carbamato de terc-butilo.

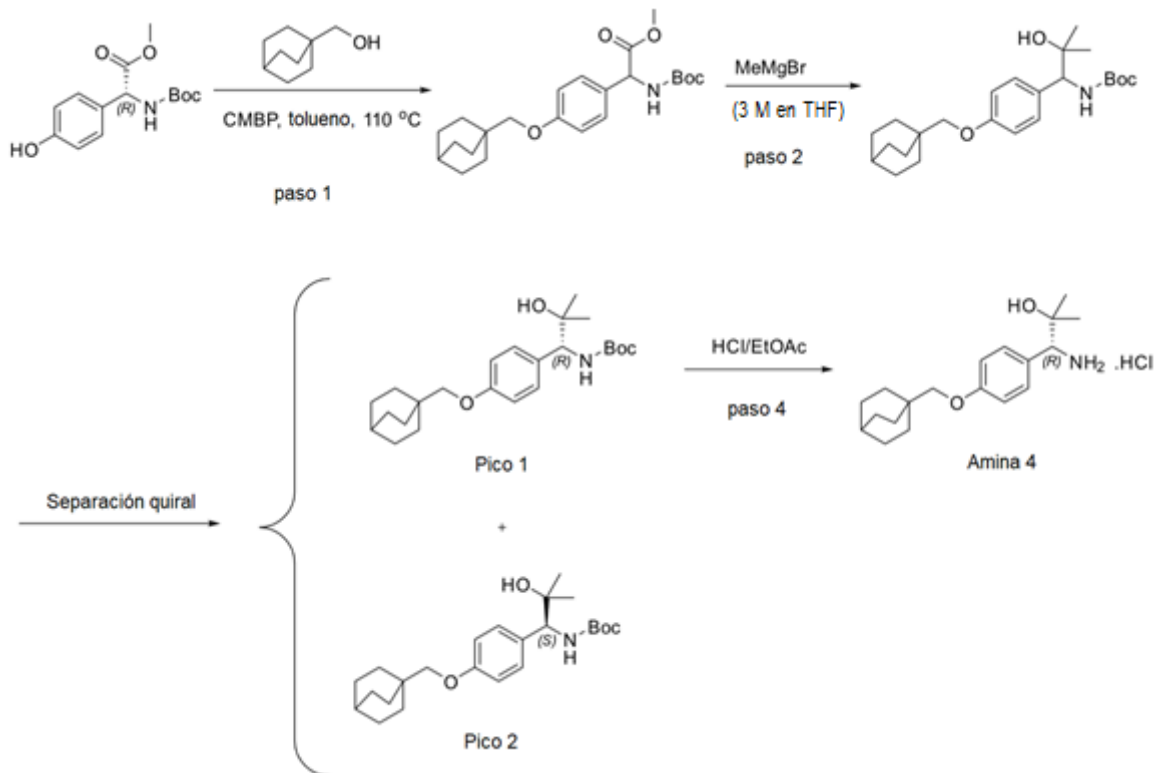
A una solución del éster del Paso 2 del Enantiómero 2 (445 mg, 1.18 mmol) en THF (15 mL) se agregó MeMgBr (3M en Et₂O, 2.36 mL, 7.07 mmol) y la solución se agitó a TA durante 1 hora. La reacción se apagó con NH₄Cl (ac) se extrajo con EtOAc y se secó sobre Na₂SO₄ luego se filtró a través de Celite. Lo filtrado se concentró en vacío para dar el producto crudo (400 mg, 1.06 mmol, 90 % de rendimiento) como un sólido blanco. UPLC-MS (Método 2) m/z 378.20 (M+H)⁺ a 3.869 min. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.18 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 6.99 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 6.92 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 4.94 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 3.62 (s, 2H), 1.66 – 1.53 (m, 6H), 1.40 (s, 9H), 1.37 – 1.28 (m, 2H), 1.13 (s, 3H), 1.05 (s, 3H), 0.98 (s, 3H).

Paso 4: (R)-1-amino-1-(4-(biciclo[2.2.2]octan-1-ilmetoxi)fenil)-2-metilpropan-2-ol. El alcohol del Enantiómero 2 del Paso 3 (400 mg, 1.06 mmol) se agitó en HCl (solución 4M en EtOAc, 3 mL) a temperatura ambiente durante 1 h. Los solventes se eliminaron en vacío para proporcionar la sal de HCl del compuesto del título como un sólido blanco (320 mg, 1.02 mmol, 96% de rendimiento) UPLC-MS (Método 3) m/z 261.2 y 278.2 (M+H)⁺ a 1.262 min.

Preparación de Amina 3; 1-amino-1-(4-(biciclo[2.2.2]octan-1-ilmetoxi)fenil)-2-metilpropan-2-ol

Siguiendo los detalles para la Amina 4 pero sin el paso de resolución quiral.

Preparación de Amina 4; (R)-1-amino-1-(4-(biciclo[2.2.2]octan-1-ilmetoxi)fenil)-2-metilpropan-2-ol



Paso 1: 2-(4-(biciclo[2.2.2]octan-1-ilmetoxi)fenil)-2-((terc-butoxicarbonilamino)acetato de metilo.

A una solución de (R)-2-((terc-butoxicarbonilamino)-2-(4-hidroxifenil)acetato de metilo (1.51 g, 5.36 mmol) y biciclo[2.2.2]octan-1-ilmetanol (0.5 g, 3.57 mmol) en tolueno (10 mL) se agregó CMBP (1.72 g, 7.14 mmol). La mezcla se calentó a 130 °C durante 3 horas bajo una atmósfera de N₂. El solvente se eliminó *en vacío* y el producto crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice (eluyendo con 1/10 de EtOAc/PE) para proporcionar el compuesto del título (0.9 g, 2.23 mmol, 62.5 % de rendimiento) como un sólido blanco, se observó la racemización del centro quiral. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.65 (s, 1H), 7.32-7.24 (m, 2H), 6.92-6.84 (m, 2H), 5.13 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 3.62 (s, 3H), 3.55 (s, 2H), 1.63-1.43 (m, 7H), 1.41 (s, 6H), 1.38 (m, 9H).

Paso 2: (1-(4-(biciclo[2.2.2]octan-1-ilmetoxi)fenil)-2-hidroxi-2-metilpropil)carbamato de terc-butilo.

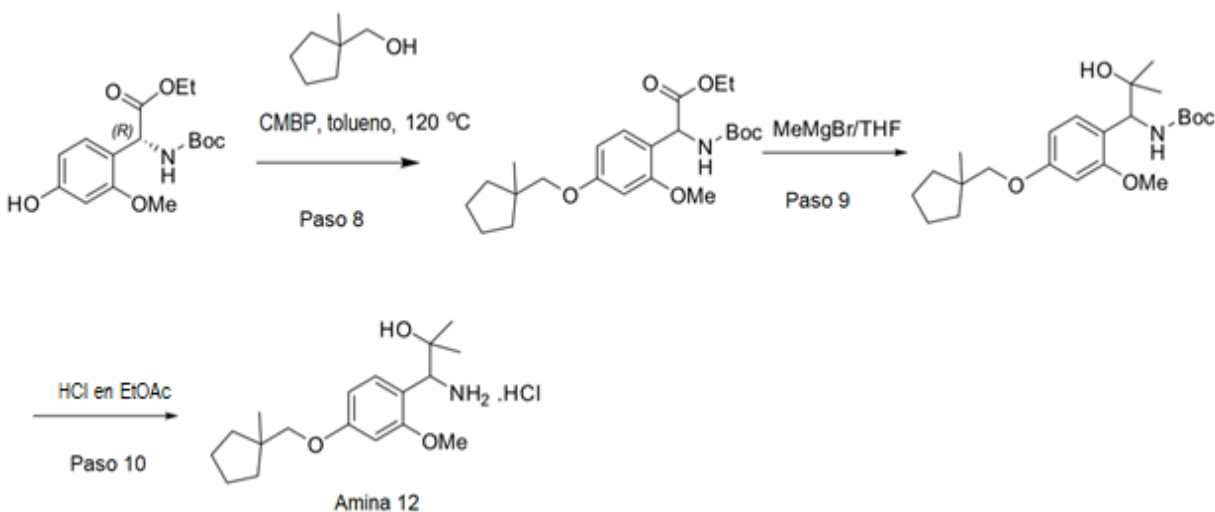
A una solución del éster del Paso 1 (1.86 g, 4.61 mmol) en THF (30 mL) se agregó MeMgBr (3M en Et₂O, 9.22 mL, 27.66 mmol) y la solución se agitó a TA durante 1 hora. La reacción se apagó con NH₄Cl (ac) se extrajo con EtOAc y se secó sobre Na₂SO₄ luego se filtró a través de Celite. Lo filtrado se concentró en vacío para dar el producto crudo (1.3 g, 3.22 mmol, 70 % de rendimiento) como un sólido blanco. UPLC-MS (Método 2) *m/z* 404.20 (M+H)⁺ a 4.033 min. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.27 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 6.99 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 6.86 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 4.41 (d, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.59 (s, 2H), 1.69-1.60 (m, 7H), 1.54 (dd, *J* = 10.5, 4.7 Hz, 6H), 1.44 (s, 9H), 1.15 (s, 3H), 1.03 (s, 3H).

Paso 3: *(R)*-(1-(4-(biciclo[2.2.2]octan-1-ilmetoxi)fenil)-2-hidroxi-2-metilpropil)carbamato de *tert*-butilo y *(S)*-(1-(4-(biciclo[2.2.2]octan-1-ilmetoxi)fenil)-2-hidroxi-2-metilpropil)carbamato de *tert*-butilo: El racemato del Paso 2 se separó por SFC (Columna: Regis (R,R)Whelk-O1 (25*250, 10um)) para proporcionar dos enantiómeros. Enantiómero 1 (Pico 1 – Isómero R, 411 mg): HPLC Quiral: $R_t=0.676$ min; UPLC-MS (Método 2) m/z 404.20 $(M+H)^+$ a 4.033 min; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.18 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 6.78 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 4.32 (s, 1H), 3.50 (s, 2H), 1.60 – 1.51 (m, 7H), 1.50 – 1.42 (m, 6H), 1.35 (s, 9H), 1.06 (s, 3H), 0.94 (s, 3H). Enantiómero 2 (Pico 2 – Isómero S, 423 mg): HPLC Quiral: $R_t=1.023$ min; UPLC-MS (Método 2) m/z 404.20 $(M+H)^+$ a 3.967 min; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.18 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 6.78 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 4.32 (s, 1H), 3.50 (s, 2H), 1.62-1.51 (m, 7H), 1.49-1.41 (m, 6H), 1.35 (s, 9H), 1.06 (s, 3H), 0.94 (s, 3H).

Paso 4: *(R)*-1-amino-1-(4-(biciclo[2.2.2]octan-1-ilmetoxi)fenil)-2-metilpropan-2-ol. El Enantiómero 1 del Paso 3 (280 mg, 0.69 mmol) se agitó en HCl (solución 4M en EtOAc, 2 mL) a temperatura ambiente durante 1 h. Los solventes se eliminaron en vacío para proporcionar la sal de HCl del compuesto del título como un sólido blanco (200 mg, 0.66 mmol, 96% de rendimiento) UPLC-MS (Método 3) m/z 287 y 304 $(M+H)^+$ a 1.262 min.

Preparación de Amina 12; 1-amino-1-(2-metoxi-4-((1-metilciclopentil)metoxi)fenil)-2-metilpropan-2-ol

Siguiendo una ruta similar a aquella detallada para la Amina 21 pero comenzando de 4-bromo-3-metoxifenol.



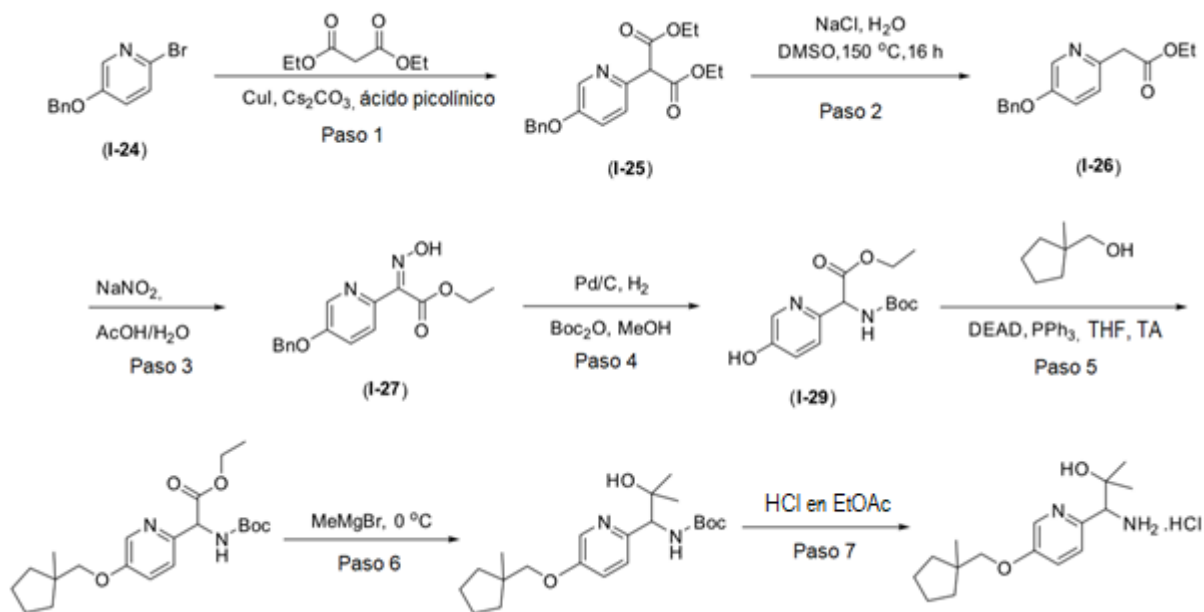
Paso 8: 2-((*tert*-butoxicarbonilamino)-2-(2-metoxi-4-((1-metilciclopentil)metoxi)fenil)acetato de etilo: A una solución de 2-((*tert*-butoxicarbonilamino)-2-(4-hidroxi-2-metoxifenil)acetato de etilo (343.2 mg, 1.06 mmol) y (1-metilciclopentil)metanol (100 mg, 0.88 mmol) en tolueno (2 mL) se agregó CMBP (424.0

mg, 1.76 mmol). La reacción se calentó a 110 °C durante 16 horas, luego el solvente se eliminó *en vacío* y el producto crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice (eluyendo con 1/5 de EtOAc/PE) para proporcionar el compuesto del título (210 mg, 0.5 mmol, 47% de rendimiento) como un aceite amarillo pálido. UPLC-MS (Método 3) m/z 422.00 (M+H)⁺.

5 **Paso 9: (2-hidroxi-1-(2-metoxi-4-((1-metilciclopentil)metoxi)fenil)-2-metilpropil)carbamato de terc-butilo:** A una solución del éster del Paso 8 (200 mg, 0.47 mmol) en THF (3 mL) se agregó MeMgBr (3M en Et₂O, 0.8 mL, 2.4 mmol) y la solución se agitó a TA durante 1 hora. La reacción se apagó con NH₄Cl (ac) y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ se filtraron y concentraron *en vacío* para proporcionar el compuesto del título (170.0 mg, 0.42 mmol, 89 % de
10 rendimiento) como un aceite marrón. UPLC-MS (Método 3) m/z 408.00 (M+H)⁺.

Paso 10: 1-amino-1-(2-metoxi-4-((1-metilciclopentil)metoxi)fenil)-2-metilpropan-2-ol: Una mezcla del producto del Paso 9 (130 mg, 0.32 mmol) en una solución de HCl en EtOAc (4 mol/L en EtOAc, 5 mL) se agitó a TA durante 1 h. El solvente se eliminó bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título (100 mg, 0.32 mmol, 100% de rendimiento,) como un aceite amarillo, el cual se usó en el siguiente
15 paso sin purificación. UPLC-MS (Método 3) m/z 308.0, 291.0 (M+H)⁺ a 1.210 min.

Preparación de Amina 13; 1-amino-2-metil-1-(5-((1-metilciclopentil)metoxi)piridin-2-il)propan-2-ol



Paso 1: 2-(5-(benciloxi)piridin-2-il)malonato de dietilo (I-25): Una mezcla de 5-(benciloxi)-2-bromopiridina (3.0 g, 11.0 mmol), malonato de dietilo (3.6 g, 22.0 mmol), ácido picolínico (280 mg, 2.2 mmol), Cs₂CO₃ (7.4 g, 22.0 mmol) y CuI (420 mg, 2.2 mmol) en dioxano (60 mL) se calentó a 120 °C en un tubo sellado durante 16 horas. La reacción se filtró a través de celite, se concentró y purificó por
20

cromatografía en gel de sílice (eluyendo con 1/10 de EtOAc/PE) para proporcionar el compuesto del título (0.91 g, 2.64 mmol, 24% de rendimiento) como un sólido amarillo. UPLC-MS (Método 3) m/z 344.0 (M+H)⁺.

Paso 2: 2-(5-(benciloxi)piridin-2-il)acetato de etilo (I-26): Una mezcla de malonato del Paso 1 (3.9 g, 11.0 mmol) y NaCl (2.6 g, 45 mmol) en una mezcla de DMSO (39 mL) y H₂O (1 mL) se calentó a 150 °C durante 4 horas. La mezcla resultante se filtró a través de celite y se concentró para dar el producto crudo el cual se purificó por Biotage Isolera One (columna C₁₈, eluyendo con 10 % a 90 % de MeCN/H₂O) para proporcionar el compuesto del título (1.5 g, 5.53 mmol, 50%). UPLC-MS (Método 3) m/z 272.0 (M+H)⁺ a 1.239 min

Paso 3: (Z)-2-(5-(benciloxi)piridin-2-il)-2-(hidroxiimino)acetato de etilo (I-27): A una solución del acetato del Paso 2 (1.5 g, 5.5 mmol) en una mezcla de HOAc y H₂O (30 mL, v/v=1:1) a 0 °C se agregó NaNO₂ (1.9 g, 28.0 mmol). La reacción se calentó a 40 °C durante 1 h luego la reacción se apagó con agua. El pH se ajustó a ~8-9 con solución de Na₂CO₃ y lo acuoso se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron para dar el producto crudo el cual se usó en el siguiente paso sin purificación. UPLC-MS (Método 3) m/z 301.0 (M+H)⁺ a 1.341 min.

Paso 4: 2-((terc-butoxicarbonilamino)-2-(5-hidroxipiridin-2-il)acetato de etilo (I-28): Una mezcla del acetato del Paso 3 (1.66 g, 5.5 mmol), Pd/C (0.16 g, 10%) y Boc₂O (1.1 g, 5.0 mmol) en metanol (16 mL) se agitó a TA bajo una atmósfera de H₂ durante 16 h. El catalizador se eliminó por filtración a través de celite y lo filtrado se concentró. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en gel de sílice (eluyendo con 1/3 de EtOAc/PE) para proporcionar el compuesto del título (0.43 g, 1.45 mmol, 26% de rendimiento) como un sólido amarillo. UPLC-MS (Método 3) m/z 297.0 (M+H)⁺ a 2.131 min.

Paso 5: 2-((terc-butoxicarbonilamino)-2-(5-((1-metilciclopentil)metoxi)piridin-2-il)acetato de etilo: A una solución del alcohol del Paso 4 (122 mg, 1.075 mmol) en tolueno (6 mL) se agregó CMBP (568.0 mg, 2.36 mmol). La reacción se calentó a 110 °C durante 16 horas, luego el solvente se eliminó *en vacío*. El producto crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice (eluyendo con 1/8 de EtOAc/PE) para proporcionar el compuesto del título (300 mg, 0.76 mmol, 64% de rendimiento) como un aceite verde pálido. UPLC-MS (Método 3) m/z 393.00 (M+H)⁺.

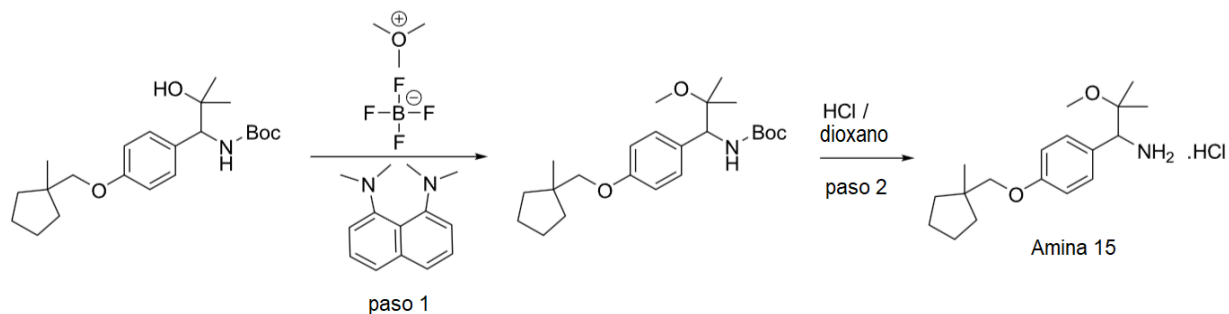
Paso 6: (2-hidroxi-2-metil-1-(5-((1-metilciclopentil)metoxi)piridin-2-il)propil)carbamato de terc-butilo: A una solución del éster del Paso 5 (300 mg, 0.765 mmol) en THF (2 mL) se agregó MeMgBr (3M en Et₂O, 1.28 mL, 3.82 mmol) y la solución se agitó a TA durante 1 hora. La reacción se apagó con NH₄Cl (ac) y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ se filtraron y concentraron *en vacío* para proporcionar el compuesto del título (290.0 mg, 0.76 mmol, 100 % de rendimiento) como un aceite marrón. UPLC-MS (Método 3) m/z 379.00 (M+H)⁺.

Paso 7: 1-amino-2-metil-1-(5-((1-metilciclopentil)metoxi)piridin-2-il)propan-2-ol: Una mezcla del producto del Paso 6 (100 mg, 0.26 mmol) en una solución de HCl en EtOAc (4 mol/L en EtOAc, 2 mL) se

agitó a TA durante 1 h. El solvente se eliminó bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título (70 mg, 0.25 mmol, 96% de rendimiento,) como un aceite amarillo, el cual se usó en el siguiente paso sin purificación. UPLC-MS (Método 3) m/z 279.0 (M+H)⁺ a 0.550 min.

Preparación de Amina 15: 2-metoxi-2-metil-1-(4-((1-metilciclopentil)metoxi)fenil)propan-1-amina

5

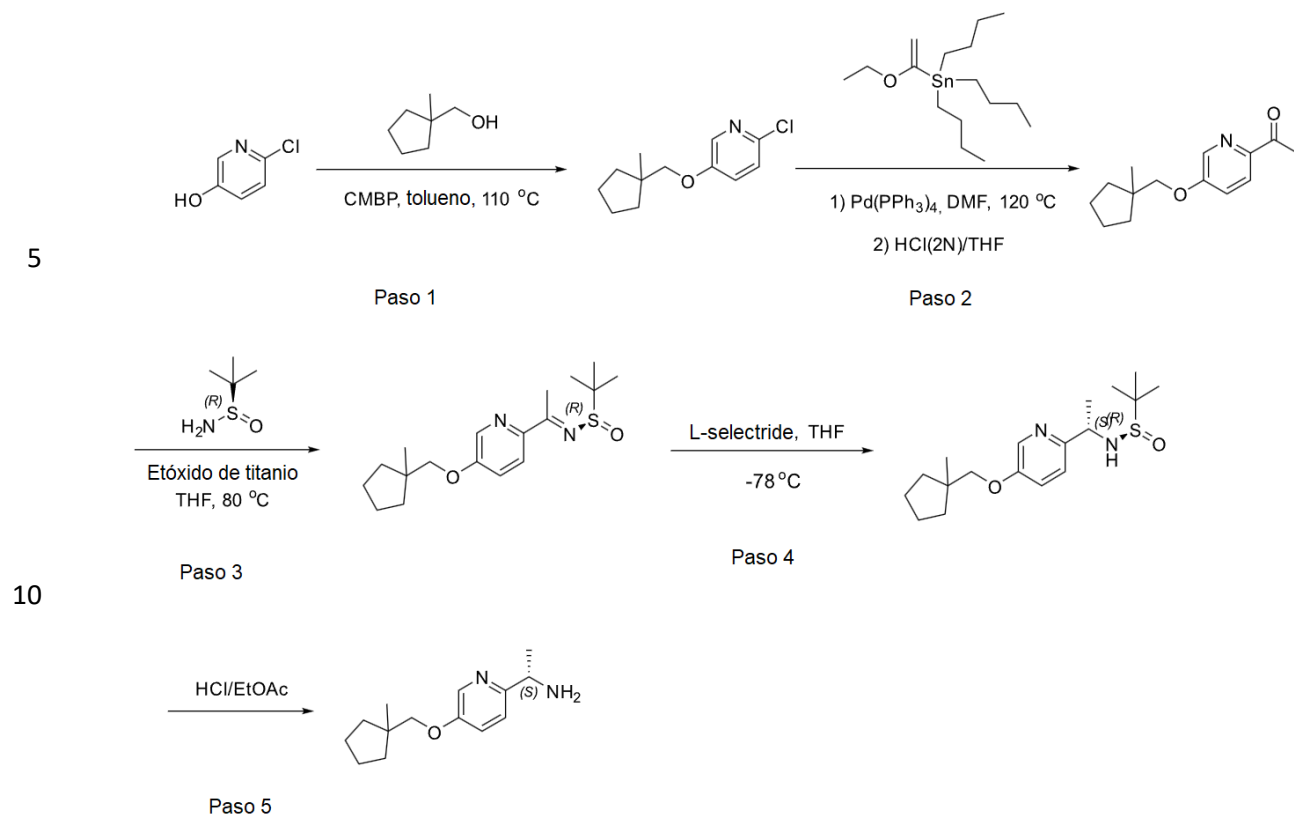


Paso 1: (2-metoxi-2-metil-1-(4-((1-metilciclopentil)metoxi)fenil)propil)carbamato de terc-butilo: Una mezcla de Boc-Amina 1 (600 mg, 1.62 mmol), tetrafluoroborato de trimetiloxonio (1.41 g, 9.54 mmol), tamices moleculares 4A (600 mg) y esponja de protones (1.36 g, 6.36 mmol) en DCM (4 mL) se agitó a TA durante 12 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y lo filtrado se concentró y se purificó por cromatografía en columna instantánea (EtOAc en PE=1/10) para proporcionar el compuesto del título (200 mg, 0.51 mmol, 31 % de rendimiento) como un sólido amarillo. UPLC-MS (Método 3) m/z 392.0 (M+H)⁺ a 1.887 min. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.21 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.02 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 4.54 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 3.67 (s, 2H), 3.09 (s, 3H), 1.61 (d, J = 7.7 Hz, 6H), 1.36 (s, 11H), 1.07 (s, 3H), 1.02 (s, 3H), 0.99 (s, 3H).

Paso 2: 2-metoxi-2-metil-1-(4-((1-metilciclopentil)metoxi)fenil)propan-1-amina: Una solución del éter del Paso 1 (200 mg, 0.51 mmol) en una solución de HCl en dioxano (solución 4M en dioxano, 1 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El solvente se eliminó para proporcionar 2-metoxi-2-metil-1-(4-((1-metilciclopentil)metoxi)fenil)propan-1-amina (160 mg, 0.55 mmol, 107% de rendimiento) como un sólido amarillo. UPLC-MS (Método 3) m/z 292, 275.0 a 1.193 min.

Una síntesis análoga comenzando con el intermediario quiral (*R*)-(2-hidroxi-2-metil-1-(4-((1-metilciclopentil)metoxi)fenil)propil)carbamato de terc-butilo por el Paso 3 de la síntesis de Amina 2 proporcionó la (*R*)-Amina 15 quiral

25 Preparación de Amina 16: (S)-1-(5-((1-metilciclopentil)metoxi)piridin-2-il)etan-1-amina



Paso 1: 2-cloro-5-((1-metilciclopentil)metoxi)piridina: Usando el procedimiento resumido en el Paso 1 de la amina 17 pero partiendo con 6-cloropiridin-3-ol (500 mg, 3.88 mmol) se obtuvo el compuesto del título (678 mg, 3.01 mmol, 78% de rendimiento). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.24 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 7.60 (dd, J = 8.8, 3.1 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 3.91 (s, 2H), 1.79 – 1.65 (m, 6H), 1.48 (tq, J = 7.9, 3.3, 2.5 Hz, 2H), 1.19 (s, 3H).

20

Paso 2: 1-(5-((1-metilciclopentil)metoxi)piridin-2-il)etan-1-ona: Usando el procedimiento resumido en el Paso 2 de la amina 17 pero partiendo con 2-cloro-5-((1-metilciclopentil)metoxi)piridina (678 mg, 3.01 mmol) se obtuvo el compuesto del título (200 mg, 0.86 mmol, 29% de rendimiento). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.45 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.59 (dd, J = 8.8, 2.9 Hz, 1H), 3.96 (s, 2H), 2.64 (s, 3H), 1.75 – 1.60 (m, 6H), 1.51 – 1.30 (m, 2H), 1.16 (s, 3H).

25

Paso 3: (R)-2-metil-N-(1-(5-((1-metilciclopentil)metoxi)piridin-2-il)etiliden)propan-2-sulfinamida: Usando el procedimiento resumido en el Paso 3 de la amina 17 pero partiendo con 1-(5-((1-metilciclopentil)metoxi)piridin-2-il)etan-1-ona (200 mg, 0.86 mmol) se obtuvo el compuesto del título (100

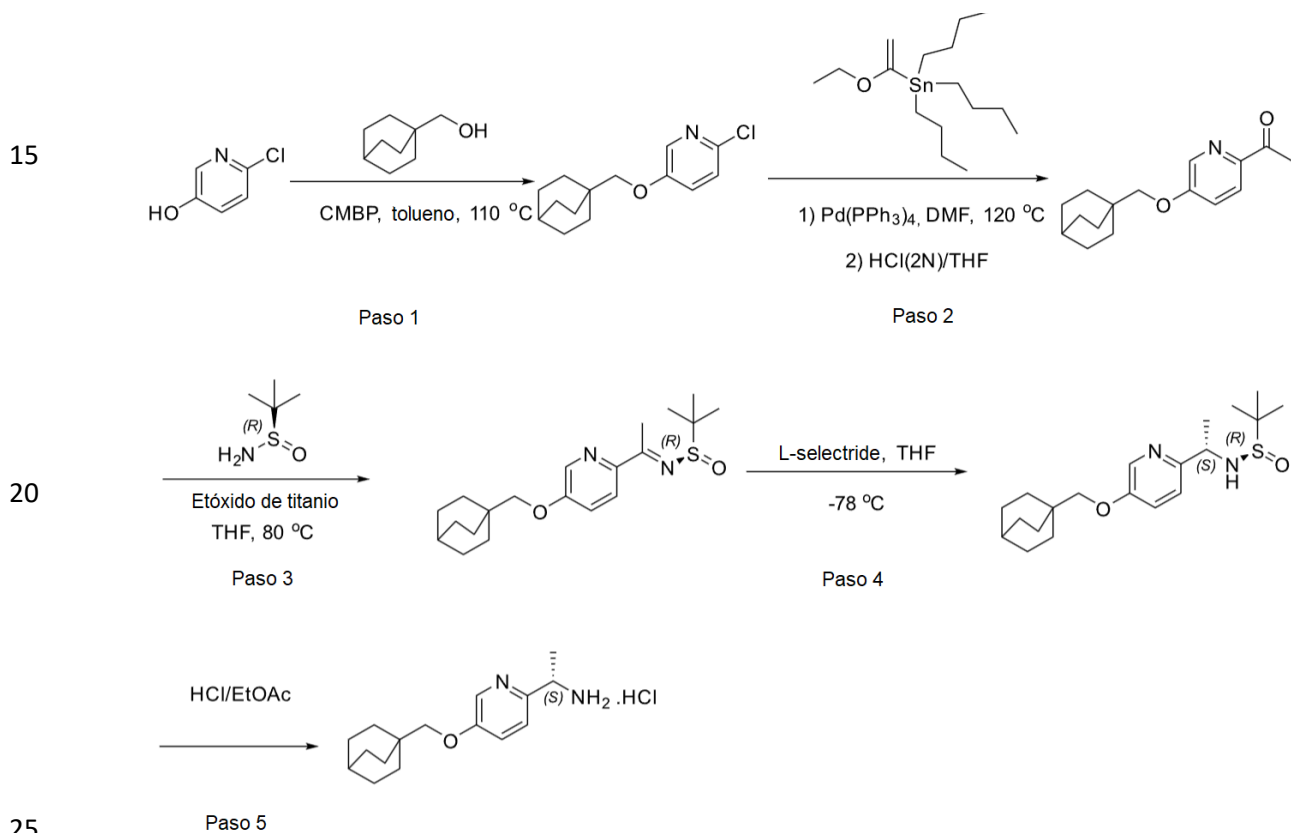
mg, 0.3 mmol, 35% de rendimiento). ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.40 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 8.07 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.53 (dd, $J = 8.8, 2.9$ Hz, 1H), 3.90 (s, 2H), 2.74 (s, 3H), 1.71 – 1.57 (m, 6H), 1.44 – 1.26 (m, 2H), 1.24 (s, 9H), 1.12 (s, 3H).

Paso 4: *(R)*-2-metil-*N*-((*S*)-1-(5-((1-metilciclopentil)metoxi)piridin-2-il)etil)propan-2-sulfinamida:

Usando el procedimiento resumido en el Paso 4 de la amina 17 pero partiendo con (*R*)-2-metil-*N*-(1-(5-((1-metilciclopentil)metoxi)piridin-2-il)etiliden)propan-2-sulfinamida (100 mg, 0.3 mmol) se obtuvo el compuesto del título (57 mg, 0.17 mmol, 57% de rendimiento). UPLC-MS (Método 3) m/z 339.0 a 1.555 min.

Paso 5: (*S*)-1-(5-((1-metilciclopentil)metoxi)piridin-2-il)etan-1-amina: Usando el procedimiento resumido en el Paso 5 de la amina 17 pero partiendo con (*R*)-2-metil-*N*-((*S*)-1-(5-((1-metilciclopentil)metoxi)piridin-2-il)etil)propan-2-sulfinamida (57 mg, 0.17 mmol) se obtuvo el compuesto del título (40 mg, 0.17 mmol, 100% de rendimiento). UPLC-MS (Método 3) m/z 235.0, 218 a 0.980 min.

Preparación de Amina 17: (*S*)-1-(5-(biciclo[2.2.2]octan-1-ilmetoxi)piridin-2-il)etan-1-amina



Paso 1: 5-(biciclo[2.2.2]octan-1-ilmetoxi)-2-cloropiridina: A una solución de 6-cloropiridin-3-ol (460 mg, 3.88 mmol) y biciclo[2.2.2]octan-1-ilmetanol (500 mg, 3.57 mmol) en tolueno (10 mL) se agregó CMBP (1.2 g, 5.04 mmol). La mezcla se calentó a 120 °C en un tubo sellado durante 3 horas bajo una atmósfera de N_2 . El solvente se eliminó *en vacío* y el producto crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice

(eluyendo con 1/20 de EtOAc/PE) para proporcionar el compuesto del título (800 mg, 3.18 mmol, 82% de rendimiento) como un aceite amarillo. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.10 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 7.50 – 7.37 (m, 2H), 3.64 (s, 2H), 1.63 – 1.51 (m, 7H), 1.47 (dd, J = 10.4, 4.8 Hz, 6H).

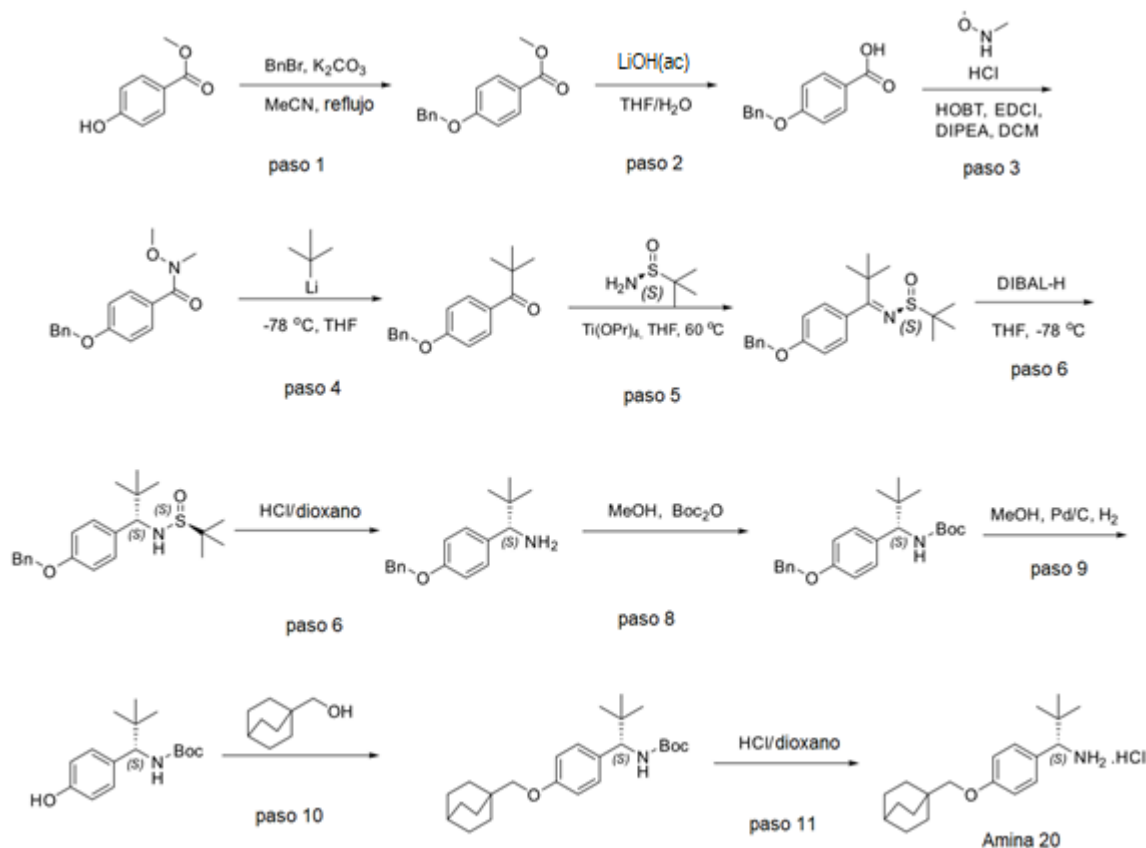
Paso 2: 1-(5-(biciclo[2.2.2]octan-1-ilmetoxi)piridin-2-il)etan-1-ona: Una mezcla de 5-
 5 (biciclo[2.2.2]octan-1-ilmetoxi)-2-cloropiridina (800 mg, 3.18 mmol), tributil(1-etoxivinil)estano (1.37 g, 3.81 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (256 mg, 0.22 mmol) en DMF (10 mL) se calentó a 120 °C en un tubo sellado durante 2 horas. La reacción se filtraron y concentraron luego el residuo obtenido se disolvió nuevamente en THF (5 mL) y HCl (2M, 5mL). La mezcla se agitó a TA durante 1 hora, luego se concentró y se purificó por cromatografía en columna instantánea (eluyendo con 1/10 de EtOAc/PE) para proporcionar el
 10 compuesto del título (490 mg, 1.89 mmol, 59% de rendimiento) como un sólido amarillo. ¹H NMR (400 MHz, Cloroformo-d) δ 8.43 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.16 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.35 (dd, J = 8.7, 2.9 Hz, 1H), 3.76 (s, 2H), 2.82 (s, 3H), 1.81 – 1.72 (m, 7H), 1.66 (dd, J = 10.4, 5.0 Hz, 6H).

Paso 3: (R)-N-(1-(5-(biciclo[2.2.2]octan-1-ilmetoxi)piridin-2-il)etiliden)-2-metilpropan-2-sulfinamida: Una mezcla de la cetona del Paso 2 (490 mg, 1.89 mmol), (R)-2-metilpropan-2-sulfinamida
 15 (572 mg, 4.72 mmol) y etóxido de titanio (1.3 g, 5.67 mmol) en THF (10 mL) se calentó a 80 °C durante 2 horas. La solución se concentró y se purificó por cromatografía en columna instantánea (eluyendo con 1/10 de EtOAc/PE) para proporcionar el compuesto del título (398 mg, 1.09 mmol, 58% de rendimiento) como un aceite amarillo. ¹H NMR (400 MHz, Cloroformo-d) δ 8.10 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.01 (dd, J = 8.8, 2.9 Hz, 1H), 3.44 (s, 2H), 2.66 (s, 3H), 1.50 – 1.39 (m, 7H), 1.35 (dd, J = 10.4, 4.8 Hz,
 20 6H), 1.14 (s, 9H).

Paso 4: (R)-N-((S)-1-(5-(biciclo[2.2.2]octan-1-ilmetoxi)piridin-2-il)etil)-2-metilpropan-2-sulfinamida: A una solución de sulfinamida del Paso 3 (200 mg, 0.55 mmol) en THF (5 mL) a -78 °C bajo N₂ se agregó una solución de L-Selectride (solución 1M en hexanos, 0.83 ml, 0.83 mmol). La mezcla se agitó a -78 °C durante 5 horas luego se apagó con NH₄Cl saturado, se extrajo con EtOAc, se secó sobre
 25 Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo obtenido se purificó por Biotage (columna C₁₈, eluyendo con 0 a 90% de MeCN/H₂O) para proporcionar el compuesto del título (160 mg, 0.44 mmol, 80% de rendimiento) como un aceite amarillo. ¹H NMR (400 MHz, Cloroformo-d) δ 8.24 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.23 – 7.11 (m, 2H), 4.61 (p, J = 6.7 Hz, 1H), 3.82 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 3.57 (s, 2H), 1.68 – 1.57 (m, 7H), 1.60 – 1.50 (m, 6H), 1.22 (s, 9H).

Paso 5: (S)-1-(5-(biciclo[2.2.2]octan-1-ilmetoxi)piridin-2-il)etan-1-amina: Una mezcla de sulfinamida del Paso 4 (160 mg, 0.44 mmol) en una solución de HCl en EtOAc (solución 4M en EtOAc, 5 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se concentró para proporcionar el compuesto del título (120 mg, 0.46 mmol, 104% de rendimiento) como un aceite amarillo. UPLC-MS (Método 3) m/z 261.0 a 1.500 min.

Preparación de Amina 20; (S)-1-(4-(benciloxi)fenil)-2,2-dimetilpropan-1-
amina



Paso 1: 4-(benciloxi)benzoato de metilo: Una mezcla de 4-hidroxibenzoato de metilo (10.0 g, 65.79 mmol), bromuro de bencilo (16.9 g, 98.68 mmol) y K₂CO₃ (18 g, 131.58 mmol) en MeCN (80mL) se calentó a 80 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y lo filtrado se concentró. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en gel de sílice (eluyendo con 1/5 de EtOAc/PE) para proporcionar el compuesto del título (11 g, 45.45 mmol, 73 % de rendimiento) como un sólido blanco. ¹H NMR (400 MHz, Cloroformo-d) δ 8.04 – 7.97 (m, 2H), 7.46 – 7.31 (m, 5H), 7.02 – 6.96 (m, 2H), 5.12 (s, 2H), 3.89 (s, 3H).

Paso 2: Ácido 4-(benciloxi)benzoico: Una mezcla del éster del Paso 1 (11g, 45.45 mmol) y LiOH (2.7g, 113 mmol) en mezcla de THF, MeOH y H₂O (v/v=5/5/1, 110 mL) se agitó a TA durante 1 hora. El solvente se eliminó bajo presión reducida y el residuo se diluyó con agua. El pH de la solución acuosa se ajustó a 5 con HCl 2M luego lo acuoso se extrajo con EtOAc (200 mL x 3), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y concentró para proporcionar el compuesto del título (9.0 g, 39.47 mmol, 90% de rendimiento). UPLC-MS (Método 3) m/z 229.0 (M+H)⁺ a 1.170 min.

Paso 3: 4-(benciloxi)-N-metoxi-N-metilbenzamida: Una mezcla del ácido del Paso 2 (9.0 g, 39.47 mmol), clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina (5.9 g, 60.0 mmol), HOBt (8.1 g, 60.0 mmol), EDCI (11.5 g, 60 mmol) y DIPEA (15.5 g, 120 mmol) en DCM (50 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El solvente se eliminó y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (eluyendo con 1/5 de EtOAc/PE) para proporcionar el compuesto del título (10 g, 93% de rendimiento). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.65 – 7.61 (m, 2H), 7.49 – 7.31 (m, 5H), 7.09 – 7.04 (m, 2H), 5.16 (s, 2H), 3.54 (s, 3H), 3.24 (s, 3H).

Paso 4: 1-(4-(benciloxi)fenil)-2,2-dimetilpropan-1-ona: A una solución de la amida Weinreb del Paso 3 (10.0 g, 36.9 mmol) en THF (20 mL) a -78 °C bajo N₂ se agregó t-BuLi (1.3 M en hexanos, 37.0 mL, 48.0 mmol). La reacción se agitó a -78 °C durante 2 horas luego se apagó con NH₄Cl saturado, se extrajo con EtOAc, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna instantánea (EtOAc in PE=1/10) para proporcionar el compuesto del título (7.6 g, 78%) como un aceite amarillo. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.85 – 7.80 (m, 2H), 7.48 – 7.33 (m, 5H), 7.09 – 7.04 (m, 2H), 5.18 (s, 2H), 1.29 (s, 9H).

Paso 5: (S)-N-(1-(4-(benciloxi)fenil)-2,2-dimetilpropiliden)-2-metilpropan-2-sulfinamida: Una mezcla de la cetona del Paso 4 (7.6 g, 28.2 mmol), (S)-2-metilpropan-2-sulfinamida (10.2 g, 84.6 mmol) y Ti(OPr)₄ (40.0 g, 141.0 mmol) en tolueno (50 mL) se calentó a 110 °C durante 16 horas. La solución se concentró y se purificó por cromatografía en columna instantánea (0 to 100% de EtOAc en PE) para proporcionar el compuesto del título (6.23 g, 16.8 mmol, 60% de rendimiento). UPLC-MS (Método 3) m/z 372.0 (M+H)⁺ a 2.464 min.

Paso 6: (S)-N-((S)-1-(4-(benciloxi)fenil)-2,2-dimetilpropil)-2-metilpropan-2-sulfinamida: A una solución del producto del Paso 5 (6.23 g, 16.79 mmol) en THF (10 mL) a -78 °C bajo N₂ se agregó DIBAL-H (solución 1M en hexanos, 33.6 mL, 33.58 mmol). La reacción se agitó a -78 °C durante 2 horas luego se apagó con NH₄Cl saturado, se extrajo con EtOAc, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna instantánea (EtOAc en PE=1/3) para proporcionar el compuesto del título (3.85 g, 10.32 mmol, 61.5%) como un aceite amarillo. UPLC-MS (Método 3) m/z 374.0 (M+H)⁺ a 2.109 min.

Paso 7: (S)-1-(4-(benciloxi)fenil)-2,2-dimetilpropan-1-amina: Una solución de sulfinamida del Paso 6 (3.85 g, 10.32 mmol) en una solución de HCl en EtOAc (solución 4M en EtOAc, 15 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se concentró para proporcionar la amina del título (2.78 g, 10.3 mmol) como un sólido amarillo. UPLC-MS (Método 3) m/z 270.0, 253.0 a 1.051min.

Paso 8: (S)-1-(4-(benciloxi)fenil)-2,2-dimetilpropil)carbamato de terc-butilo: A una solución de la amina del Paso 7 (2.78 g, 10.32 mmol) in MeOH (30 mL) se agregó Boc₂O (2.5 g, 11.35 mmol) y DIPEA (2.0 g, 15.48 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora luego se concentró y se

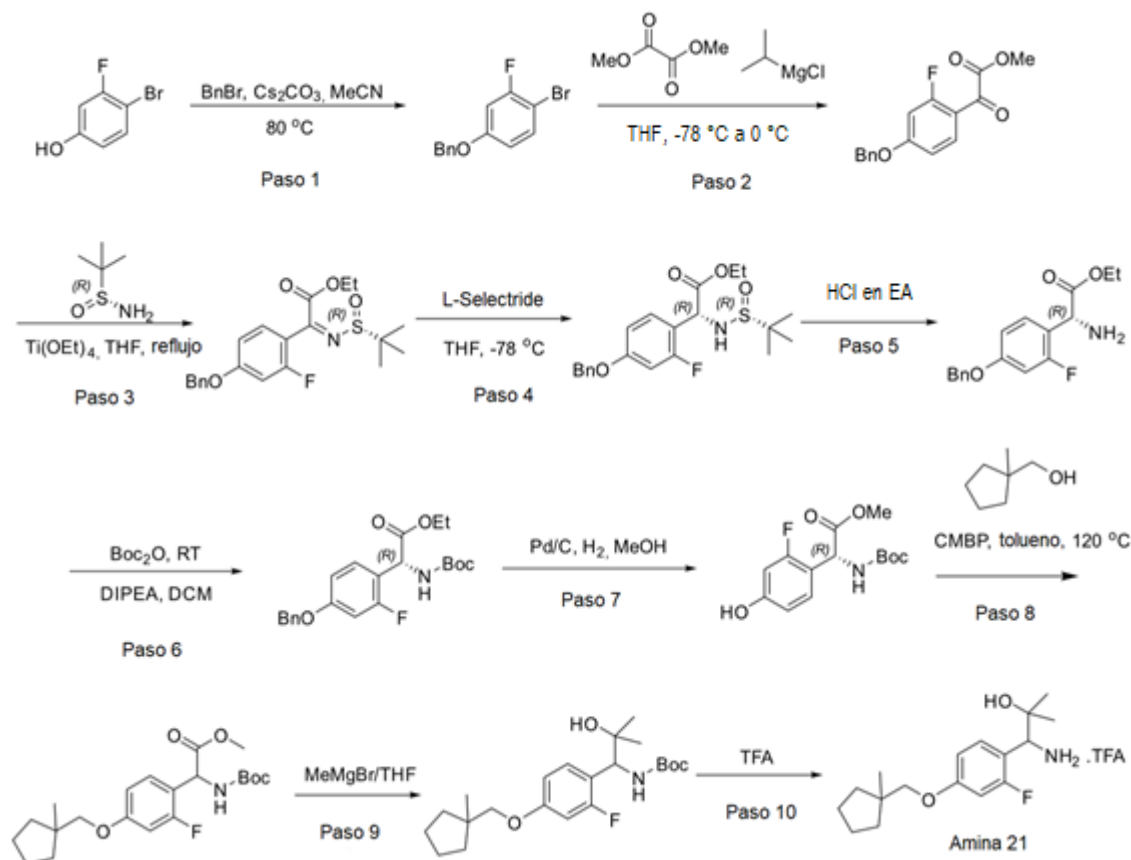
purificó por Biotage Isolera One (columna C₁₈, eluyendo con 10 % a 90 % de MeCN/H₂O) para proporcionar el compuesto del título (1.51 g, 4.09 mmol, 39% de rendimiento) como un sólido amarillo. UPLC-MS (Método 3) m/z 370.0 a 1.827min

Paso 9: (S)-(1-(4-hidroxifenil)-2,2-dimetilpropil)carbamato de terc-butilo: Una mezcla de éter bencílico del Paso 8 (1.51 g, 4.09 mmol) y Pd/C (0.15 g, 10%) en Metanol (20 mL) se agitó a TA bajo una atmósfera de H₂ durante 4 h. El catalizador se eliminó por filtración a través de celite y lo filtrado se concentró. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en gel de sílice (eluyendo con 1/5 de EtOAc/PE) para proporcionar el compuesto del título (0.89 g, 3.19 mmol, 78% de rendimiento) como un sólido blanco. UPLC-MS (Método 3) m/z 280.0 a 1.867min.

Paso 10: (S)-(1-(4-(biciclo[2.2.2]octan-1-ilmetoxi)fenil)-2,2-dimetilpropil)carbamato de terc-butilo: A una solución del alcohol del Paso 9 (200 mg, 0.71 mmol) y biciclo[2.2.2]octan-1-ilmetanol (100 mg, 0.71 mmol) en tolueno (5 mL) a TA se agregó CMBP (342 mg, 1.42 mmol). La reacción se calentó a 130 °C en un reactor de microondas durante 1 hora. El solvente se eliminó en vacío y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en gel de sílice (eluyendo con 1/10 de EtOAc/PE) para proporcionar el compuesto del título (160 mg, 0.4 mmol, 56 % de rendimiento) como un sólido blanco. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.30 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 6.81 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 4.33 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 3.52 (s, 2H), 1.62 – 1.53 (m, 7H), 1.48 (dd, J = 10.6, 4.7 Hz, 6H), 1.38 (s, 9H), 0.82 (s, 9H).

Paso 11: (S)-1-(4-(biciclo[2.2.2]octan-1-ilmetoxi)fenil)-2,2-dimetilpropan-1-amina: Una solución del producto del Paso 10 (100 mg, 0.25 mmol) en una solución de HCl en EtOAc (solución 4M en EtOAc, 5 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se concentró para proporcionar el compuesto del título (80 mg, 0.26 mmol, 104% de rendimiento) como un sólido amarillo. UPLC-MS (Método 3) m/z 302.0, 285.0 (M+H)⁺ a 0.940 min

Preparación de Amina 21; 1-amino-1-(2-fluoro-4-((1-metilciclopentil)metoxi)fenil)-2-metilpropan-2-ol



Paso 1: 4-(benziloxi)-1-bromo-2-fluorobenceno: Una mezcla de 4-bromo-3-fluorofenol (20.0 g, 104.7 mmol), BnBr (21.6 g, 125.7 mmol) y Cs₂CO₃ (68.5 g, 209.5 mmol) en MeCN (100 mL) se calentó a 80 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y lo filtrado se concentró. El residuo obtenido se purificó por Biotage Isolera One (columna C₁₈, eluyendo con 10 % a 90 % de MeCN/H₂O) para proporcionar el compuesto del título (28.4 g, 100.1 mmol, 95 % de rendimiento) como un sólido blanco.

Paso 2: 2-(4-(benziloxi)-2-fluorofenil)-2-oxoacetato de metilo: A una solución del bromuro del Paso 1 (10.0 g, 36.0 mmol) en THF (20 mL) a -78 °C bajo una atmósfera de N₂ se agregó una solución de cloruro de isopropilmagnesio (1.0 M en THF, 54.0 mL, 54.0 mmol) y la reacción se agitó a -78 °C durante 1 h. Esta solución se agregó a una solución de dimetil oxalato (6.33 g, 53.6 mmol) en THF (20 mL) a -78 °C. La reacción se dejó calentar a 0 °C y se agitó durante 2 horas luego se apagó con NH₄Cl (ac), y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 50 mL). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ se filtró y se concentró y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en gel de sílice (eluyendo con 1/5 de EtOAc/PE) para

proporcionar el compuesto del título (2.9 g, 10.0 mmol, 28% de rendimiento) como un aceite marrón. UPLC-MS (Método 3) m/z 289.00 (M+H)⁺.

Paso 3: (R,Z)-2-(4-(benciloxi)-2-fluorofenil)-2-((terc-butilsulfinilo)imino)acetato de etilo: Una mezcla de la cetona del Paso 3 (2.9 g, 10.0 mmol), (R)-2-metilpropan-2-sulfinamida (1.83 g, 15.1 mmol) y Ti(OEt)₄ (3.45 g, 15.1 mmol) en THF (10 mL) se calentó a 70 °C bajo una atmósfera de N₂ durante la noche. La reacción se filtró a través de celite y se concentró para proporcionar el producto crudo el cual se purificó por cromatografía de gel de sílice (eluyendo con 1/5 de EtOAc/PE) para proporcionar el compuesto del título (2.78 g, 6.86 mmol, 69% de rendimiento) como un aceite amarillo. UPLC-MS (Método 3) m/z 406.0 (M+H)⁺.

Paso 4: (R)-2-(4-(benciloxi)-2-fluorofenil)-2-(((R)-terc-butilsulfinilo)amino)acetato de etilo: A una solución del producto del Paso 3 (2.78 g, 6.86 mmol) en THF (12 mL) a -78 °C bajo una atmósfera de N₂ se agregó una solución de L-selectride (1.0 M en THF, 14.2 mL, 14.2 mmol) y la mezcla se agitó a -78 °C durante 1 h. La reacción se apagó con NH₄Cl (ac), y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ se filtraron y concentraron. El residuo obtenido se purificó por Biotage Isolera One (columna C₁₈, eluyendo con 10 % a 90 % de MeCN/H₂O, contiene 0.1% de HCOOH) para proporcionar el compuesto del título (1.68 g, 4.12 mmol, 60% de rendimiento) como un aceite marrón. UPLC-MS (Método 3) m/z 408.1 (M+H)⁺.

Paso 5: (R)-2-amino-2-(4-(benciloxi)-2-fluorofenil)acetato de etilo: una mezcla de sulfinamida de Paso 4 (1.68 g, 4.12 mmol) y HCl en EtOAc (4 M, 20 mL) se agitó a TA durante 1 h. El solvente se eliminó bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título el cual se usó en el siguiente paso directamente sin purificación. UPLC-MS (Método 3) m/z 304.00 (M+H)⁺

Paso 6: (R)-2-(4-(benciloxi)-2-fluorofenil)-2-((terc-butoxicarbonilamino)acetato de etilo: La amina del Paso 5 (4.12 mmol), Boc₂O (0.98 g, 4.53 mmol) y DIPEA (1.59 g, 12.4 mmol) en DCM (20 mL) se agitó a TA durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró y se purificó por cromatografía en gel de sílice (eluyendo con 1/10 de EtOAc/PE) para proporcionar el compuesto del título (1.38 g, 3.42 mmol, 83% de rendimiento) UPLC-MS (Método 3) m/z 404.00 (M+H)⁺.

Paso 7: (R)-2-((terc-butoxicarbonilamino)-2-(2-fluoro-4-(1-metilciclopentil)metoxi)fenil)acetato de metilo: Una mezcla del éter bencílico del Paso 6 (1.4 g, 3.47 mmol) y Pd/C (0.6 g, 10%) en metanol (20 mL) se agitó a TA bajo atmósfera de H₂ durante 1 h. El catalizador se eliminó por filtración a través de celite y lo filtrado se concentró. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en gel de sílice (eluyendo con 1/10 de EtOAc/PE) para proporcionar el compuesto del título (1.0 g, 3.19 mmol, 92% de rendimiento) como un sólido amarillo. UPLC-MS (Método 3) m/z 300.00 (M+H)⁺.

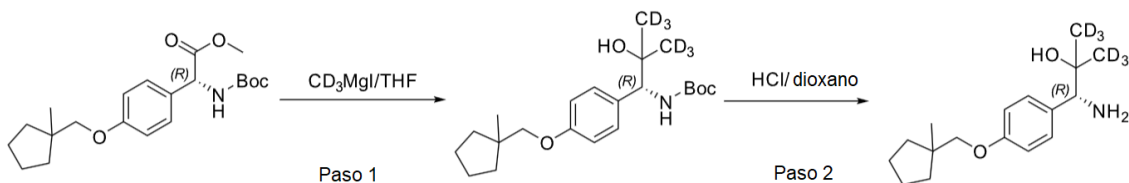
Paso 8: 2-((terc-butoxicarbonilamino)-2-(2-fluoro-4-(1-metilciclopentil)metoxi)fenil)acetato de metilo: A una solución del alcohol del Paso 7 (249.6 mg, 0.8 mmol) y (1-metilciclopentil)metanol (100 mg,

0.88 mmol) en tolueno (2 mL) se agregó CMBP (385.6 mg, 1.6 mmol). La reacción se calentó a 120 °C durante 16 horas, luego el solvente se eliminó *en vacío* y el producto crudo se purificó por Biotage Isolera One (columna C₁₈, eluyendo con 10 % a 90 % de MeCN/H₂O) para proporcionar el compuesto del título (290 mg, 0.73 mmol, 91% de rendimiento). La racemización se observó en este paso. UPLC-MS (Método 3) m/z 396.00 (M+H)⁺.

Paso 9: (1-(2-fluoro-4-((1-metilciclopentil)metoxi)fenil)-2-hidroxi-2-metilpropil)carbamato de *terc-butilo*: A una solución del éster del Paso 8 (330 mg, 0.8 mmol) en THF (3 mL) se agregó MeMgBr (3M en Et₂O, 1.34 mL, 4.0 mmol) y la solución se agitó a TA durante 1 hora. La reacción se apagó con NH₄Cl (ac) y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ se filtraron y concentraron *en vacío* para proporcionar el compuesto del título (320 mg, 0.81 mmol, 101 % de rendimiento) como un aceite marrón. UPLC-MS (Método 3) m/z 396.00 (M+H)⁺.

Paso 10: 1-amino-1-(2-fluoro-4-((1-metilciclopentil)metoxi)fenil)-2-metilpropan-2-ol: Una mezcla del producto del Paso 9 (320 mg, 0.80 mmol) en una solución de TFA/DCM (v/v=1/10, 5 mL) se agitó a TA durante 1 h. El solvente se eliminó bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título. trifluoroacetato (239 mg, 0.58 mmol, 73% de rendimiento,) como un aceite amarillo, el cual se usó en el siguiente paso sin purificación. UPLC-MS (Método 3) m/z 296.0, 279.0 (M+H)⁺ a 1.180 min

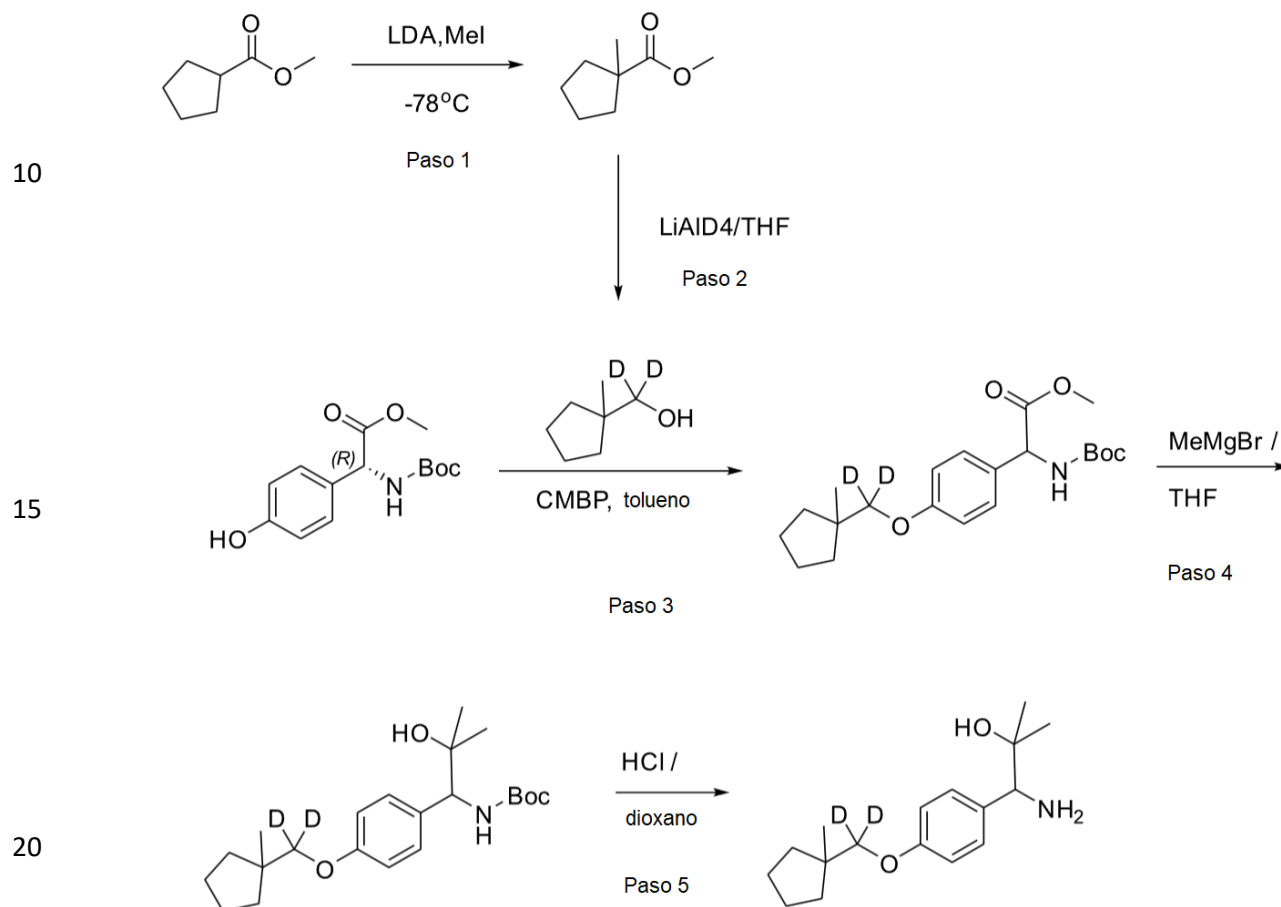
[0001] Preparación de Amina 22; (R)-2-(amino(4-((1-metilciclopentil)metoxi)fenil)metil)propan-1,1,1,3,3,3-d6-2-ol



Paso 1: (R)-(2-hidroxi-2-(metil-d3)-1-(4-((1-metilciclopentil)metoxi)fenil)propil-3,3,3-d3)carbamato de *terc-butilo*: A una solución de (R)-2-((*terc*-butoxicarbonilamino)-2-(4-((1-metilciclopentil)metoxi)fenil)acetato de metilo (600 mg, 1.6 mmol; Amina 2, Paso 2, Pico 2)) en THF (6 mL) se agregó CD₃MgI (1 M en Et₂O, 8.0 mL, 8.0 mmol) y la solución se agitó a TA durante 1 h. La reacción se apagó con NH₄Cl (ac) (20 mL) se extrajo con EtOAc (2 x 50 mL) y se secó sobre Na₂SO₄ luego se filtró a través de Celite. Lo filtrado se concentró en vacío para dar el producto crudo el cual se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (eluyendo con 1/5, EtOAc/PE) para proporcionar el compuesto del título (520 mg, 1.36 mmol, 85% de rendimiento) como un sólido blanco. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.23 – 7.15 (m, 2H), 6.92 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 6.86 – 6.78 (m, 2H), 4.31 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 3.67 (d, J = 2.0 Hz, 2H), 1.62 (q, J = 7.9 Hz, 6H), 1.40 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 1.36 (s, 9H), 1.24 (s, 1H), 1.08 (d, J = 2.1 Hz, 3H).

Paso 2: *(R)*-2-(amino(4-((1-metilciclopentil)metoxi)fenil)metil)propan-1,1,1,3,3,3,3-d6-2-ol: Una solución de carbamato del Paso 1 (120 mg, 0.31 mmol) en una solución de dioxano de HCl (4 M en dioxano, 1.0 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se concentró para proporcionar el clorhidrato del compuesto del título crudo (87 mg, 0.27 mmol, 88% de rendimiento) como un aceite marrón, el cual se usó en el siguiente paso sin purificación. UPLC-MS (Método 3) m/z [M-NH₂]⁺ 267.3 a 1.294 min.

Preparación de Amina 23; 1-amino-2-metil-1-(4-((1-metilciclopentil)metoxi-d2)fenil)propan-2-ol



Paso 1: 1-metilciclopentan-1-carboxilato de metilo: A una solución de ciclopentancarboxilato de metilo (5.0 g, 39.0 mmol) en THF (40 mL) a -78 °C bajo N₂ se agregó LDA (2.0 M en THF, 29.3 mL, 58.5 mmol). La mezcla se agitó a -78 °C durante 1 h, luego MeI (8.3 g, 58.5 mmol) se agregó por goteo. La solución resultante se agitó a -78 °C durante 1 h y luego se apagó por la adición de una solución saturada de NH₄Cl (150 mL). El producto crudo se extrajo con EtOAc (3 x 100 mL), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para proporcionar el compuesto del título (4.0 g, 28.1 mmol, 72% de rendimiento) como un aceite

amarillo. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 3.61 (d, $J = 1.0$ Hz, 3H), 2.07 – 1.93 (m, 2H), 1.73 – 1.55 (m, 4H), 1.54 – 1.38 (m, 2H), 1.29 – 1.07 (m, 3H).

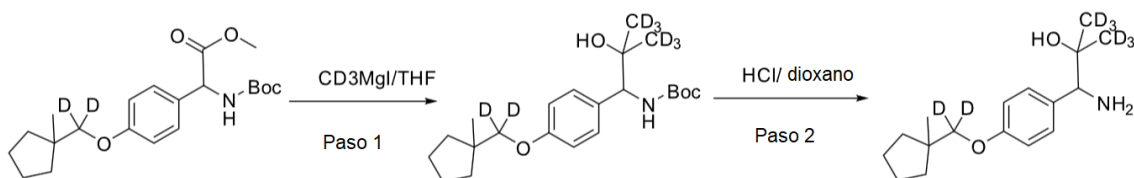
Paso 2: (1-Metilciclopentil)metan- d_2 -ol: A una solución del éster del Paso 1 (1.0 g, 7.0 mmol), en THF (10 mL) a 0 °C bajo N_2 se agregó deuterido de aluminio y litio (1.0 M, 10.0 mL, 10.0 mmol). La solución resultante se agitó a 0 °C durante 1 h y se apagó por la adición de una solución saturada de NH_4Cl (50 mL), se extrajo con éter (3 x 50 mL), se secó sobre Na_2SO_4 anhidrido sólido y se concentró en vacío para proporcionar se obtuvo el compuesto del título (500 mg, 4.3 mmol, 61% de rendimiento) como un aceite incoloro. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 4.47 (s, 1H), 1.86 – 1.74 (m, 2H), 1.67 – 1.44 (m, 4H), 1.19 (m, 2H), 0.95 (s, 3H).

Paso 3: 2-((terc-butoxicarbonilamino)-2-(4-((1-metilciclopentil)metoxi- d_2)fenil)acetato de metilo: A una solución de (R)-2-((terc-butoxicarbonilamino)-2-(4-hidroxifenil)acetato de metilo (1.2 g, 4.3 mmol) y alcohol del Paso 2 (500 mg, 4.3 mmol) en tolueno (5 mL) se agregó CMBP (3.1 g, 12.9 mmol). La mezcla se calentó a 130 °C durante 3 h bajo una atmósfera de N_2 . El solvente se eliminó *en vacío* y el producto crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice (eluyendo con 1/20 de EtOAc/PE (v/v)) para proporcionar el compuesto del título (600 mg, 1.58 mmol, 37 % de rendimiento) como un sólido blanco, ocurrió la epimerización del centro quiral. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 7.66 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.27 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 6.89 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 5.11 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 3.59 (s, 3H), 1.59 (d, $J = 14.0$ Hz, 6H), 1.36 (d, $J = 21.3$ Hz, 11H), 1.07 (s, 3H).

Paso 4: (2-hidroxi-2-metil-1-(4-((1-metilciclopentil)metoxi- d_2)fenil)propil)carbamato de terc-butilo: Usando el procedimiento resumido en el Paso 3 de la Amina 2 partiendo con el éster del Paso 3 (600 mg, 1.58 mmol), se obtuvo el compuesto del título (410 mg, 1.08 mmol, 68% de rendimiento) como un sólido blanco. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 7.19 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 6.91 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 6.85 – 6.76 (m, 2H), 4.33 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 1.62 (q, $J = 8.7, 6.4$ Hz, 6H), 1.35 (s, 11H), 1.07 (s, 6H), 0.95 (s, 3H).

Paso 5: 1-Amino-2-metil-1-(4-((1-metilciclopentil)metoxi- d_2)fenil)propan-2-ol: Usando el procedimiento resumido en el Paso 4 de la Amina 2 partiendo con el carbamato del Paso 4 (140 mg, 0.37 mmol), se obtuvo el clorhidrato del compuesto del título (103 mg, 0.33 mmol, 88% de rendimiento) como un aceite marrón y se usó en el siguiente paso sin purificación adicional. UPLC-MS (Método 3) m/z [$\text{M}-\text{NH}_2$] $^+$ 263.3, a 1.061 min.

Preparación de Amina 24: 2-(amino(4-((1-metilciclopentil)metoxi- d_2)fenil)metil)propan-1,1,1,3,3,3- d_6 -2-ol



5

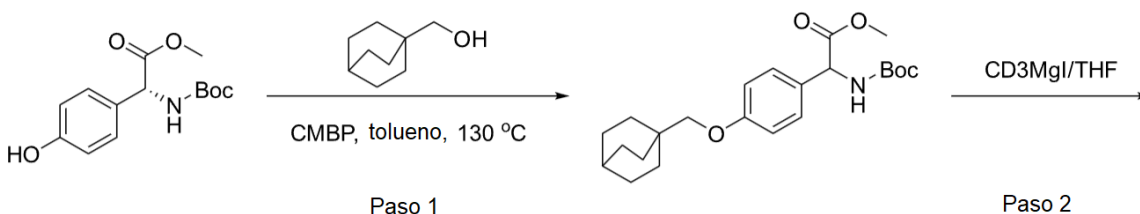
Paso 1: (2-hidroxi-2-(metil-d3)-1-(4-((1-metilciclopentil)metoxi-d2)fenil)propil-3,3,3-d3)carbamato de terc-butilo: Usando el procedimiento resumido en el Paso 1 de la Amina 22 partiendo con 2-((terc-butoxicarbonilamino)-2-(4-((1-metilciclopentil)metoxi-d2)fenil)acetato de metilo (500 mg, 1.31 mmol), se obtuvo el compuesto del título (427 mg, 1.1 mmol, 85% de rendimiento) como un aceite amarillo. UPLC-MS (Método 3) m/z $(\text{M}+\text{H})^+$ 386.2, a 1.667 min.

10

Paso 2: 2-(Amino(4-((1-metilciclopentil)metoxi-d2)fenil)metil)propan-1,1,1,3,3,3-d6-2-ol: Usando el procedimiento resumido en el Paso 4 de la Amina 2 partiendo con el carbamato del Paso 1 (138 mg, 0.36 mmol), se obtuvo el clorhidrato del compuesto del título (102 mg, 0.32 mmol, 88% de rendimiento) como un aceite marrón y se usó en el siguiente paso sin purificación adicional. UPLC-MS (Método 3) m/z $[\text{M}-\text{NH}_2]^+$ 269.1, a 0.665 min.

15

Preparación de Amina 25: 2-(amino(4-(biciclo[2.2.2]octan-1-ilmetoxi)fenil)metil)propan-1,1,1,3,3,3-d6-2-ol



20

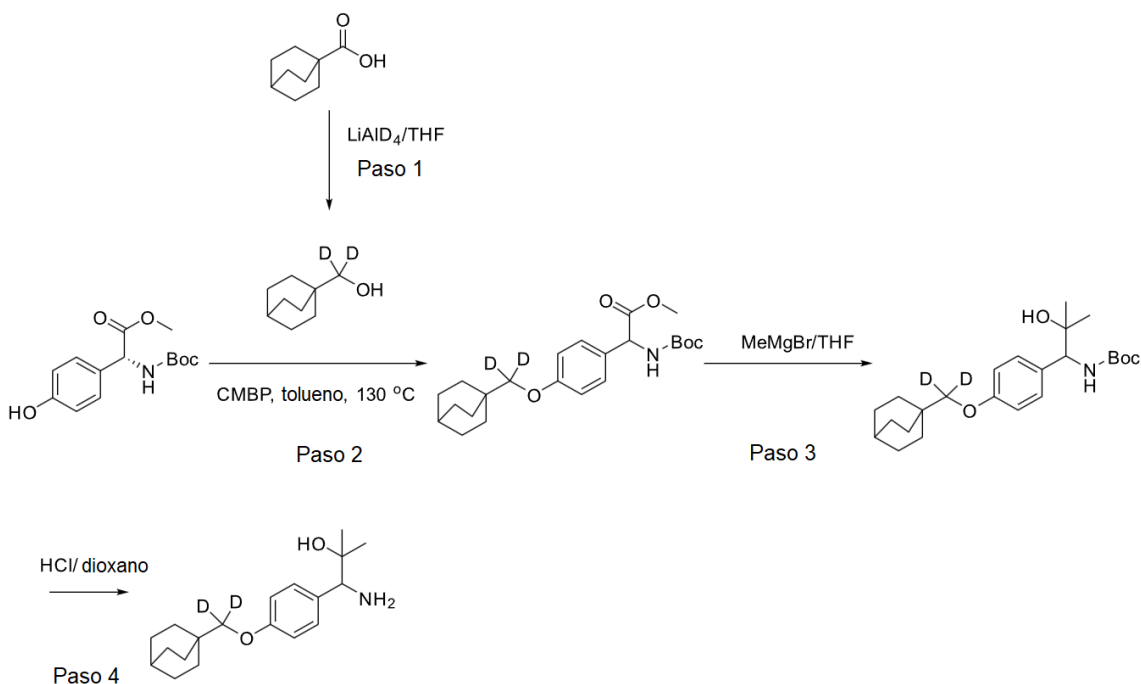
25

Paso 1: (1-(4-(biciclo[2.2.2]octan-1-ilmetoxi)fenil)-2-hidroxi-2-(metil-d3)propil-3,3,3-d3)carbamato de terc-butilo: Usando el procedimiento resumido en el Paso 3 de la Amina 23 partiendo con (R)-2-((terc-butoxicarbonilamino)-2-(4-hidroxifenil)acetato de metilo (1.51 g, 5.36 mmol), se obtuvo el compuesto del título (900 mg, 2.23 mmol, 42% de rendimiento) como un sólido blanco, ocurrió la epimerización del centro quiral. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 7.63 (s, 1H), 7.26 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.85 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 5.10 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 3.59 (s, 3H), 3.52 (s, 2H), 1.60 – 1.51 (m, 7H), 1.46 (d, J = 9.0 Hz, 6H), 1.38 (s, 9H).

Paso 2: (1-(4-(biciclo[2.2.2]octan-1-ilmetoxi)fenil)-2-hidroxi-2-(metil-d3)propil-3,3,3-d3)carbamato de terc-butilo: Usando el procedimiento resumido en el Paso 1 de la Amina 22 partiendo con el éster del Paso 1 (200 mg, 0.5 mmol), se obtuvo el compuesto del título (190 mg, 0.46 mmol, 92% de rendimiento) como un aceite amarillo. UPLC-MS (Método 3) m/z (M+H) $^+$ 410.0, a 2.281 min.

Paso 3: 2-(Amino(4-(biciclo[2.2.2]octan-1-ilmetoxi)fenil)metil)propan-1,1,1,3,3,3-d6-2-ol: Usando el procedimiento resumido en el Paso 4 de la Amina 2 partiendo con el carbamato del Paso 2 (190 mg, 0.46 mmol), se obtuvo el compuesto del título (143 mg, 0.41 mmol, 90% de rendimiento) como un aceite marrón y se usó en el siguiente paso sin purificación adicional. UPLC-MS (Método 3) m/z [M-NH $_2$] $^+$ 293.1, a 1.746 min.

Preparación de Amina 26; 1-amino-1-(4-(biciclo[2.2.2]octan-1-ilmetoxi-d2)fenil)-2-metilpropan-2-ol



Paso 1: Biciclo[2.2.2]octan-1-ilmetan-d2-ol: Usando el procedimiento resumido en el Paso 2 de la Amina 23 partiendo con ácido biciclo[2.2.2]octan-1-carboxílico (500 mg, 3.24 mmol), se obtuvo el

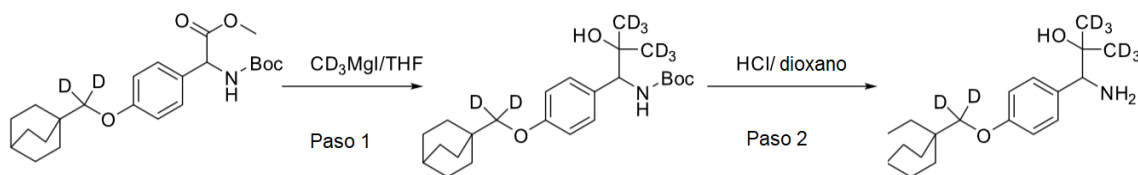
compuesto del título (391 mg, 2.75 mmol, 85% de rendimiento) como un sólido blanco. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 4.18 (s, 1H), 1.57 – 1.43 (m, 7H), 1.32 – 1.22 (m, 6H).

Paso 2: 2-(4-(biciclo[2.2.2]octan-1-ilmetoxi-d2)fenil)-2-((terc-butoxicarbonilamino)acetato de metilo: A una solución de (R)-2-((terc-butoxicarbonilamino)-2-(4-hidroxifenil)acetato de metilo (773 mg, 2.75 mmol) y el alcohol del Paso 1 (391 mg, 2.75 mmol) en tolueno (10 mL) se agregó CMBP (1.98 g, 8.26 mmol). La mezcla se calentó a 130 °C for 3 h bajo una atmósfera de N_2 gas. El solvente se eliminó *en vacío* y el producto crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice (eluyendo con 1/20 de EtOAc/PE (v/v)) para proporcionar el compuesto del título (640 mg, 1.58 mmol, 57 % de rendimiento) como un sólido blanco, ocurrió la epimerización del centro quiral. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 7.66 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.32 – 7.19 (m, 2H), 6.91 – 6.81 (m, 2H), 5.10 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 3.59 (s, 3H), 1.59 – 1.51 (m, 7H), 1.45 (dd, J = 10.6, 4.8 Hz, 6H), 1.38 (s, 9H).

Paso 3: (1-(4-(biciclo[2.2.2]octan-1-ilmetoxi-d2)fenil)-2-hidroxi-2-metilpropil)carbamato de terc-butilo: Usando el procedimiento resumido en el Paso 4 de la Amina 23 partiendo con el éster del Paso 2 (200 mg, 0.49 mmol), se obtuvo el compuesto del título (150 mg, 0.37 mmol, 76% de rendimiento) como un sólido blanco. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 7.18 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 6.91 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 4.31 (s, 2H), 1.58 – 1.52 (m, 7H), 1.45 (dd, J = 10.6, 4.8 Hz, 6H), 1.35 (s, 9H), 1.06 (s, 3H), 0.94 (s, 3H).

Paso 5: 1-Amino-1-(4-(biciclo[2.2.2]octan-1-ilmetoxi-d2)fenil)-2-metilpropan-2-ol: Usando el procedimiento resumido en el Paso 4 de la Amina 2 partiendo con el carbamato del Paso 2 (150 mg, 0.37 mmol), se obtuvo el clorhidrato del compuesto del título (113 mg, 0.33 mmol, 90% de rendimiento) como un aceite marrón y se usó en el siguiente paso sin purificación adicional. UPLC-MS (Método 3) m/z [$\text{M}-\text{NH}_2$] $^+$ 289.0, a 1.699 min.

Preparación de Amina 27; 2-(amino(4-(biciclo[2.2.2]octan-1-ilmetoxi-d2)fenil)metil)propan-1,1,1,3,3,3-d6-2-ol

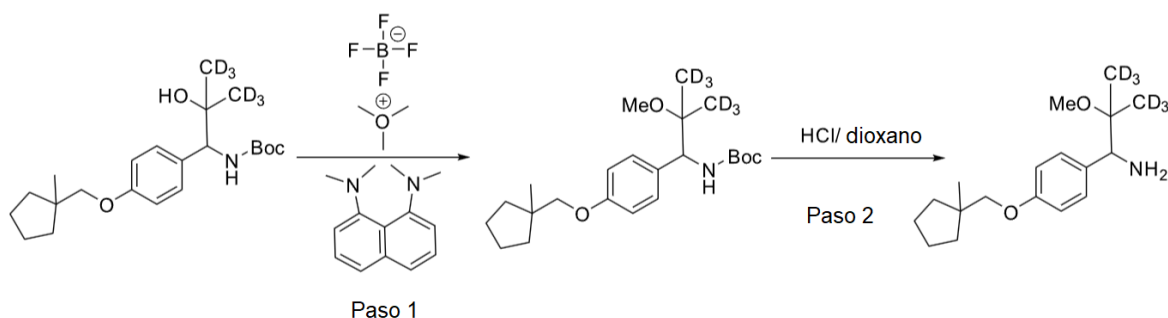


Paso 1: (1-(4-(biciclo[2.2.2]octan-1-ilmetoxi-d2)fenil)-2-hidroxi-2-(metil-d3)propil-3,3,3-d3)carbamato de terc-butilo: Usando el procedimiento resumido en el Paso 1 de la Amina 22 partiendo con 2-(4-(biciclo[2.2.2]octan-1-ilmetoxi-d2)fenil)-2-((terc-butoxicarbonilamino)acetato de metilo (200 mg, 0.49 mmol), se obtuvo el compuesto del título (162 mg, 0.39 mmol, 79% de rendimiento) como un sólido blanco.

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 7.17 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 6.90 (dd, J = 8.5, 4.3 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 4.37 – 4.24 (m, 2H), 1.59 – 1.52 (m, 7H), 1.45 (dd, J = 10.7, 4.7 Hz, 6H), 1.35 (s, 9H).

Paso 2: 2-(Amino(4-(biciclo[2.2.2]octan-1-ilmetoxi-d2)fenil)metil)propan-1,1,1,3,3,3-d6-2-ol:
Usando el procedimiento resumido en el Paso 4 de la Amina 2 partiendo con el carbamato del Paso 1 (162 mg, 0.39 mmol), se obtuvo el clorhidrato del compuesto del título (121 mg, 0.35 mmol, 89% de rendimiento) como un aceite marrón y se usó en el siguiente paso sin purificación adicional. UPLC-MS (Método 3) m/z $[\text{M}-\text{NH}_2]^+$ 295.5, a 1.700 min.

Preparación de Amina 28; 2-metoxi-2-(metil-d3)-1-(4-((1-metilciclopentil)metoxi)fenil)propan-3,3,3-d3-1-amina.

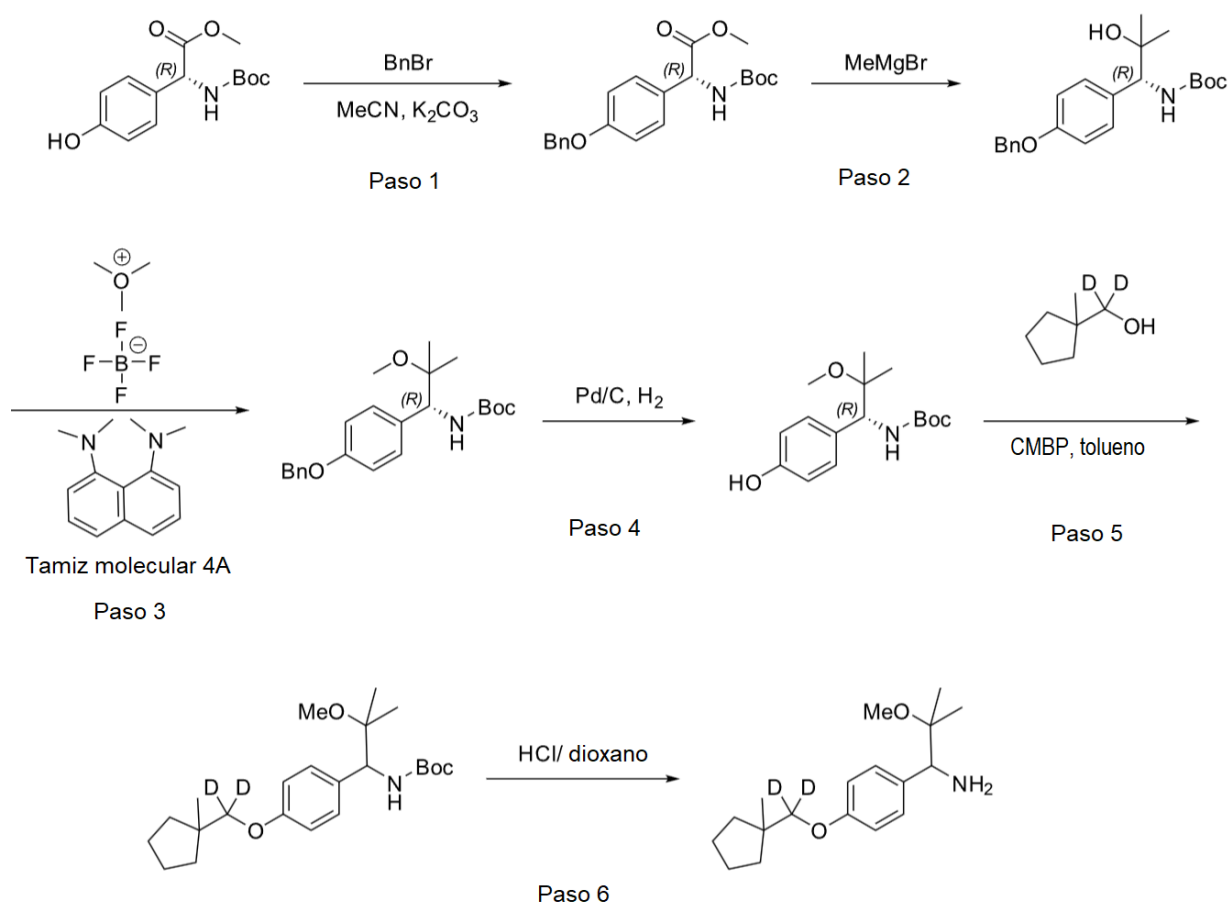


Paso 1: (2-metoxi-2-(metil-d3)-1-(4-((1-metilciclopentil)metoxi)fenil)propil-3,3,3-d3)carbamato de terc-butilo: Usando el procedimiento resumido en el Paso 1 de la Amina 15 partiendo con el carbamato racémico del Paso 1 de la Amina 22 (500 mg, 1.3 mmol). Se obtuvo el compuesto del título (330 mg, 0.83 mmol, 64% de rendimiento) como un aceite incoloro. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 7.21 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.03 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 4.54 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 3.67 (s, 2H), 3.09 (s, 3H), 1.62 (s, 6H), 1.35 (d, J = 8.1 Hz, 11H), 1.07 (s, 3H).

Paso 2: 2-Metoxi-2-(metil-d3)-1-(4-((1-metilciclopentil)metoxi)fenil)propan-3,3,3-d3-1-amina:
Usando el procedimiento resumido en el Paso 4 de la Amina 2 partiendo con el carbamato del Paso 1 (150 mg, 0.38 mmol), se obtuvo el clorhidrato del compuesto del título (111 mg, 0.33 mmol, 88% de rendimiento) como un aceite marrón y se usó en el siguiente paso sin purificación adicional. UPLC-MS (Método 1) m/z $[\text{M}-\text{NH}_2]^+$ 281.3, a 1.670 min.

Una síntesis análoga comenzando con el intermediario quiral *de la Amina 22* proporcionó la (R)-Amina 28 quiral

Preparación de Amina 29; 2-metoxi-2-metil-1-(4-((1-metilciclopentil)metoxi-d2)fenil)propan-1-amina.



Paso 1: Metil-2-(4-(benciloxi)fenil)-2-((terc-butoxicarbonilamino)acetato: Una mezcla de (R)-2-
 5 ((terc-butoxicarbonilamino)-2-(4-hidroxifenil)acetato de metilo (24.5 g, 87.0 mmol), BnBr (22.4 g, 131 mmol)
 y K₂CO₃ (24.1 g, 174 mmol) en MeCN (300 mL) se calentó a 80 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se
 enfrió a TA, se filtró y lo filtrado se concentró bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del
 título (21.0 g, 56.6 mmol, 65 % de rendimiento) como un sólido blanco. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ
 7.69 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.42 – 7.35 (m, 2H), 7.35 – 7.29 (m, 5H), 6.98 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 5.16 (d, J = 8.0
 10 Hz, 1H), 4.70 (s, 2H), 3.60 (s, 3H), 1.39 (s, 9H).

Paso 2: (R)-(1-(4-(benciloxi)fenil)-2-hidroxi-2-metilpropil)carbamato de terc-butilo: Usando el
 procedimiento resumido en el Paso 3 de la Amina 2 partiendo con el éster del Paso 1 (10.0 g, 27.0 mmol),
 se obtuvo el compuesto del título (7.6 g, 20.5 mmol, 76% de rendimiento) como un sólido blanco. ¹H NMR
 (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7.44 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 7.39 (dd, J = 8.2, 6.5 Hz, 2H), 7.33 (d, J = 7.0 Hz, 1H),

7.23 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 6.95 (s, 1H), 6.90 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 5.07 (s, 2H), 4.36 (d, $J = 11.6$ Hz, 2H), 1.36 (s, 9H), 1.08 (s, 3H), 0.96 (s, 3H).

Paso 3: (R)-(1-(4-(benciloxi)fenil)-2-metoxi-2-metilpropil)carbamato de terc-butilo: Usando el procedimiento resumido en el Paso 1 de la Amina 15 partiendo con el carbamato del Paso 2 (2.0 g, 5.4 mmol), se obtuvo el compuesto del título (1.1 g, 2.86 mmol, 53% de rendimiento) como un sólido blanco. UPLC-MS (Método 3) m/z (M+H)⁺ 386.6, a 2.727 min. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7.47 – 7.41 (m, 2H), 7.39 (dd, $J = 8.2$, 6.4 Hz, 2H), 7.34 (s, 1H), 7.24 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.03 (s, 1H), 6.91 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 5.06 (s, 2H), 4.57 (d, $J = 9.7$ Hz, 1H), 3.10 (s, 3H), 1.36 (s, 9H), 1.01 (d, $J = 11.5$ Hz, 6H).

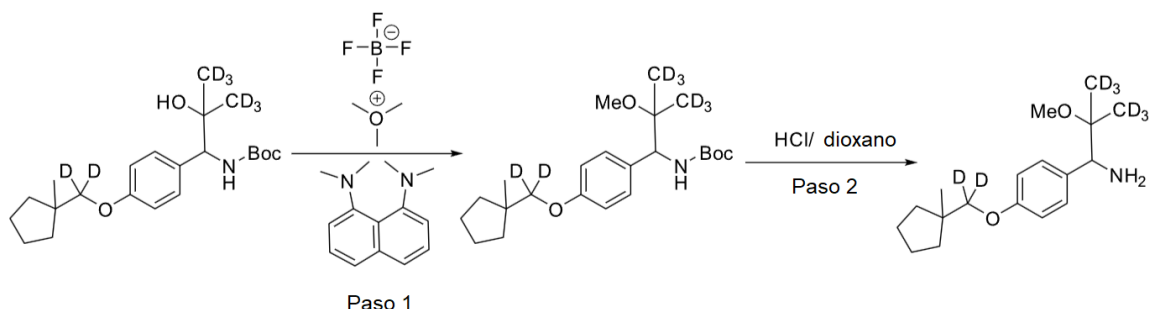
Paso 4: (R)-(1-(4-hidroxifenil)-2-metoxi-2-metilpropil)carbamato de terc-butilo: Una mezcla del éter del Paso 3 (1.1 g, 2.86 mmol) y Pd/C (0.22 g, 10%) en metanol (40 mL) se agitó a TA bajo una atmósfera de H₂ durante 3 h. El catalizador se eliminó por filtración a través de una almohadilla de Celite y lo filtrado orgánico se concentró en vacío. El producto crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice (eluyendo con 1/5 de EtOAc/PE(v/v)) para proporcionar el compuesto del título (0.58 g, 1.97 mmol, 69% de rendimiento) como un sólido blanco. UPLC-MS (Método 3) m/z (M+H)⁺ 296.4, a 1.831 min. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9.19 (s, 1H), 7.10 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 6.96 (d, $J = 9.9$ Hz, 1H), 6.67 – 6.61 (m, 2H), 4.50 (d, $J = 9.8$ Hz, 1H), 3.09 (s, 3H), 1.36 (s, 9H), 1.00 (d, $J = 11.8$ Hz, 6H).

Paso 5: (2-metoxi-2-metil-1-(4-((1-metilciclopentil)metoxi-*d*₂)fenil)propil)carbamato de terc-butilo: A una solución del alcohol del Paso 4 (580 mg, 1.97 mmol) y (1-metilciclopentil)metan-*d*₂-ol (Intermediario 20, 228 mg, 1.97 mmol) en tolueno (10 mL) se agregó CMBP (1.4 g, 5.9 mmol). La mezcla se calentó a 130 °C durante 3 h bajo una atmósfera de N₂. El solvente se eliminó *en vacío* y el producto crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice (eluyendo con 1/10 de EtOAc/PE (v/v)) para proporcionar el compuesto del título (550 mg, 1.4 mmol, 71 % de rendimiento) como un sólido blanco, ocurrió la epimerización del centro quiral. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7.21 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 6.82 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 4.51 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 3.11 (s, 3H), 1.63 (s, 6H), 1.35 (s, 11H), 1.06 (d, $J = 10.6$ Hz, 6H), 1.00 (s, 3H).

Paso 6: 2-Metoxi-2-metil-1-(4-((1-metilciclopentil)metoxi-*d*₂)fenil)propan-1-amina: Usando el procedimiento resumido en el Paso 4 de la Amina 2 partiendo con el carbamato del Paso 5 (150 mg, 0.38 mmol), se obtuvo el clorhidrato del compuesto del título (111 mg, 0.34 mmol, 89% de rendimiento) como un aceite marrón y se usó en el siguiente paso sin purificación adicional. UPLC-MS (Método 1) m/z [M-NH₂]⁺ 277.15, a 1.333 min.

Preparación de Amina 30; 2-metoxi-2-(metil-*d*₃)-1-(4-((1-metilciclopentil)metoxi-*d*₂)fenil)propan-3,3,3-*d*₃-1-amina

5

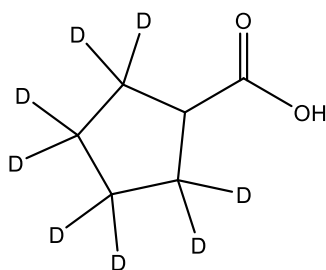


Paso 1: (2-metoxi-2-(metil-d3)-1-(4-((1-metilciclopentil)metoxi-d2)fenil)propil-3,3,3-d3)carbamato de terc-butilo: Usando el procedimiento resumido en el Paso 1 de la Amina 15 partiendo del alcohol del Paso 1 de la Amina 24 (460 mg, 1.2 mmol), se obtuvo el compuesto del título (220 mg, 0.55 mmol, 46% de rendimiento) como un aceite incoloro. UPLC-MS (Método 3) m/z (M+H)⁺ 400.1, a 2.127 min. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7.20 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.03 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 6.89 – 6.76 (m, 2H), 4.54 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 3.09 (s, 3H), 1.67 – 1.54 (m, 6H), 1.36 (s, 11H), 1.07 (s, 3H).

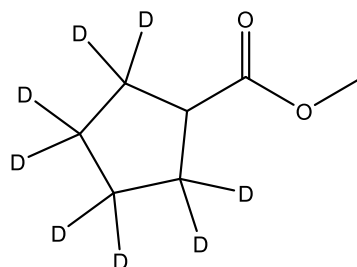
Paso 2: 2-metoxi-2-(metil-d3)-1-(4-((1-metilciclopentil)metoxi-d2)fenil)propan-3,3,3-d3-1-amina: Usando el procedimiento resumido en el Paso 4 de la Amina 2 partiendo con el carbamato del Paso 1 (142 mg, 0.36), se obtuvo el clorhidrato del compuesto del título (106 mg, 0.32 mmol, 89% de rendimiento) como un aceite marrón y se usó en el siguiente paso sin purificación adicional. UPLC-MS (Método 3) m/z [M-NH₂]⁺ 283.2, a 0.722 min.

Se prepararon aminas adicionales de la descripción siguiendo las rutas generales detalladas en los Esquemas de reacción 1-6 y las condiciones específicas detalladas anteriormente. En cada caso, el éter del Anillo A se introdujo a través del alcohol apropiado y una reacción de Mitsunobu utilizando DEAD o CMBP como se detalló anteriormente. Los ésteres intermediarios se pueden tratar con CH₃MgBr o CD₃MgI para proporcionar los alcoholes con sustitución proteo o deuterio.

Ejemplos adicionales incluyen, pero no se limitan a., Amina 31 (1-amino-2-metil-1-(4-((1-metilciclopentil-2,2,3,3,4,4,5,5-d8)metoxi)fenil)propan-2-ol) y Amina 32 (1-amino-2-metil-1-(4-((1-metilciclopentil-2,2,3,3,4,4,5,5-d8)metoxi-d2)fenil)propan-2-ol) preparada a partir del ciclopentan-1-carboxilato-2,2,3,3,4,4,5,5-d8 de metilo (CAS 2469103-32-8) conocido, a su vez preparado por esterificación de ácido ciclopentan-1-carboxílico-2,2,3,3,4,4,5,5-d8 (CAS 1513884-11-1) conocido.



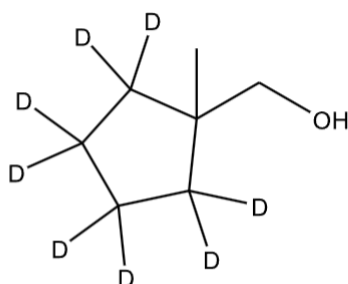
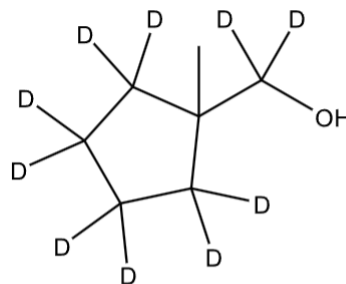
CAS 1513884-11-1



CAS 2469103-32-8

5 Siguiendo la ruta detallada para la Amina 23, el éster es □-metilado y el producto intermediario común se reduce con LiAlH_4 o LiAlD_4 para proporcionar los alcoholes (1-metilciclopentil-2,2,3,3,4,4,5,5-d8)metanol y (1-metilciclopentil-2,2,3,3,4,4,5,5-d8)metan-d2-ol. Los pasos restantes son entonces seguidos como se detalla en la Amina 23 y las Aminas intermedias 31 y 32 acopladas a ácidos carboxílicos para preparar los compuestos de la descripción (por ejemplo, siguiendo los detalles del Ejemplo 1, paso 1).

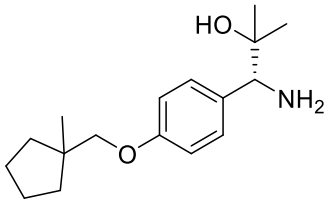
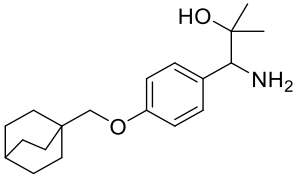
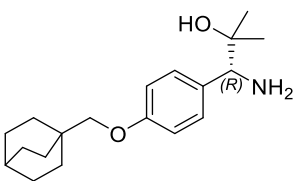
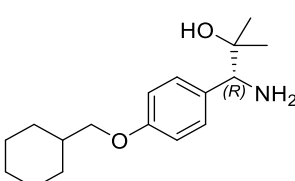
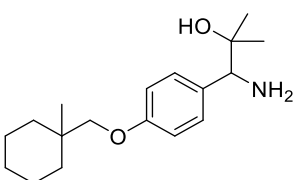
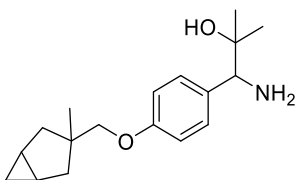
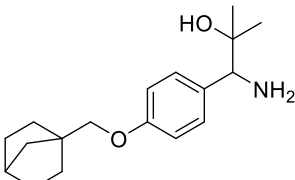
10

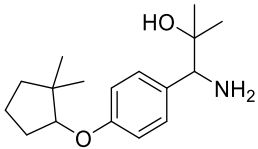
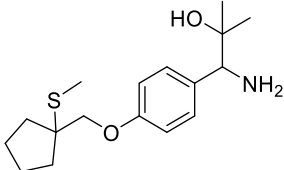
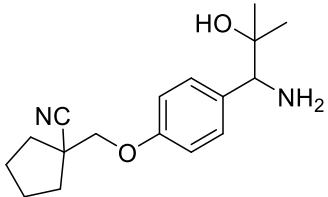
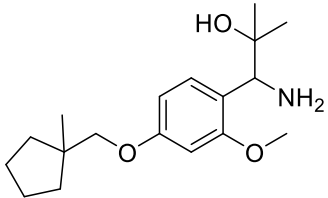
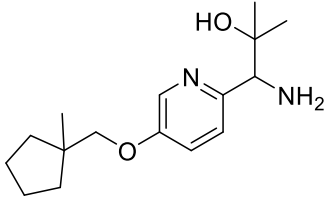
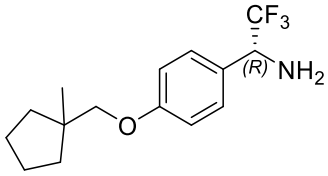
(1-metilciclopentil-2,2,3,3,4,4,5,5-*d*8)metanol(1-metilciclopentil-2,2,3,3,4,4,5,5-*d*8)metan-*d*2-ol

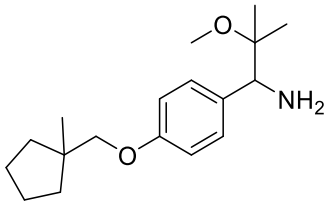
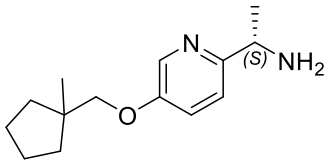
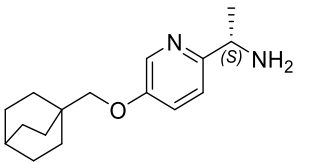
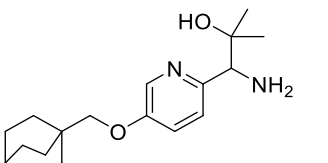
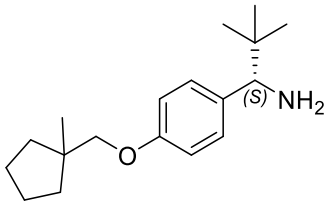
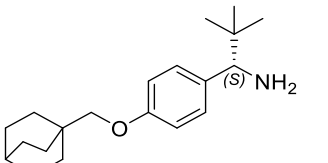
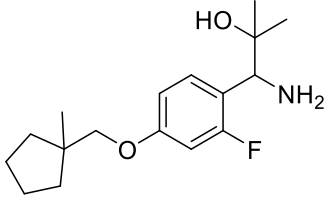
15

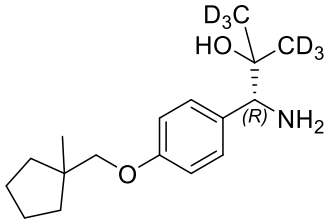
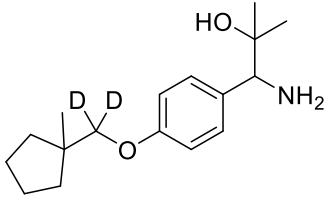
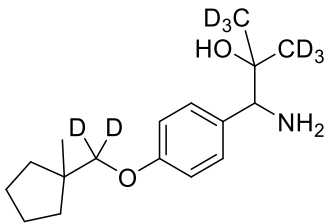
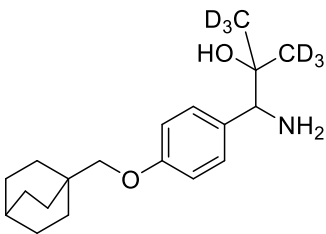
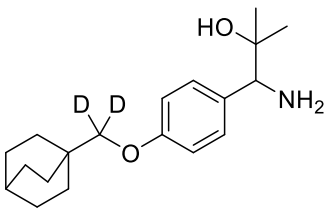
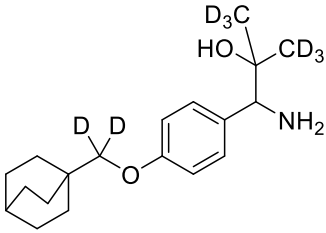
Los intermediarios de amina incluyen

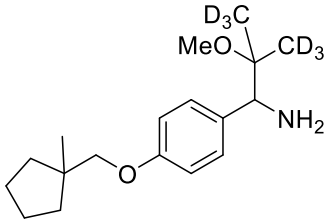
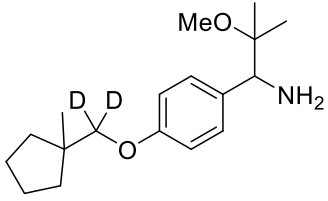
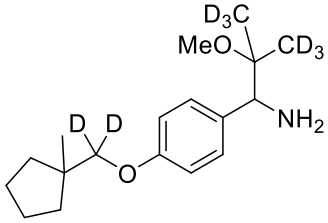
Intermediario de Amina	Estructura	Datos Analíticos
Amina 1		UPLC-MS (Método 3) m/z 278.0, 261.0 (M+H) ⁺ , [M-NH ₂] ⁺ a 1.260 min.

Amina 2		UPLC-MS (Método 3) m/z 278.0, 261.0 (M+H) ⁺ , [M-NH ₂] ⁺ a 1.100 min
Amina 3		UPLC-MS (Método 3) m/z 304.0, 287.0 (M+H) ⁺ , [M-NH ₂] ⁺ a 0.810 min
Amina 4		UPLC-MS (Método 3) m/z 304.0, 287.0 (M+H) ⁺ , [M-NH ₂] ⁺ a 0.680 min
Amina 5		UPLC-MS (Método 3) m/z 278.0, 261.0 (M+H) ⁺ , [M-NH ₂] ⁺ a 1.108 min
Amina 6		UPLC-MS (Método 3) m/z 292.0, 275.0 (M+H) ⁺ , [M-NH ₂] ⁺ a 1.180 min
Amina 7		UPLC-MS (Método 3) m/z 290.0, 273.0 (M+H) ⁺ , [M-NH ₂] ⁺ a 1.110 min
Amina 8		UPLC-MS (Método 3) m/z 290.0, 273.0 (M+H) ⁺ , [M-NH ₂] ⁺ a 1.230 min

Amina 9		UPLC-MS (Método 3) m/z 278.0, 261.0 (M+H) ⁺ , [M-NH ₂] ⁺ a 1.140 min
Amina 10		UPLC-MS (Método 3) m/z 310.0, 293.0 (M+H) ⁺ , [M-NH ₂] ⁺ a 1.010 min
Amina 11		UPLC-MS (Método 3) m/z 289.0, 272.0 (M+H) ⁺ , [M-NH ₂] ⁺ a 0.590 min
Amina 12		UPLC-MS (Método 3) m/z 308.0, 291.0 (M+H) ⁺ , [M-NH ₂] ⁺ a 1.210 min
Amina 13		UPLC-MS (Método 3) m/z 279.0 (M+H) ⁺ a 0.550 min
Amina 14		UPLC-MS (Método 3) m/z 288.0, 271.0 (M+H) ⁺ , [M-NH ₂] ⁺ a 1.760 min

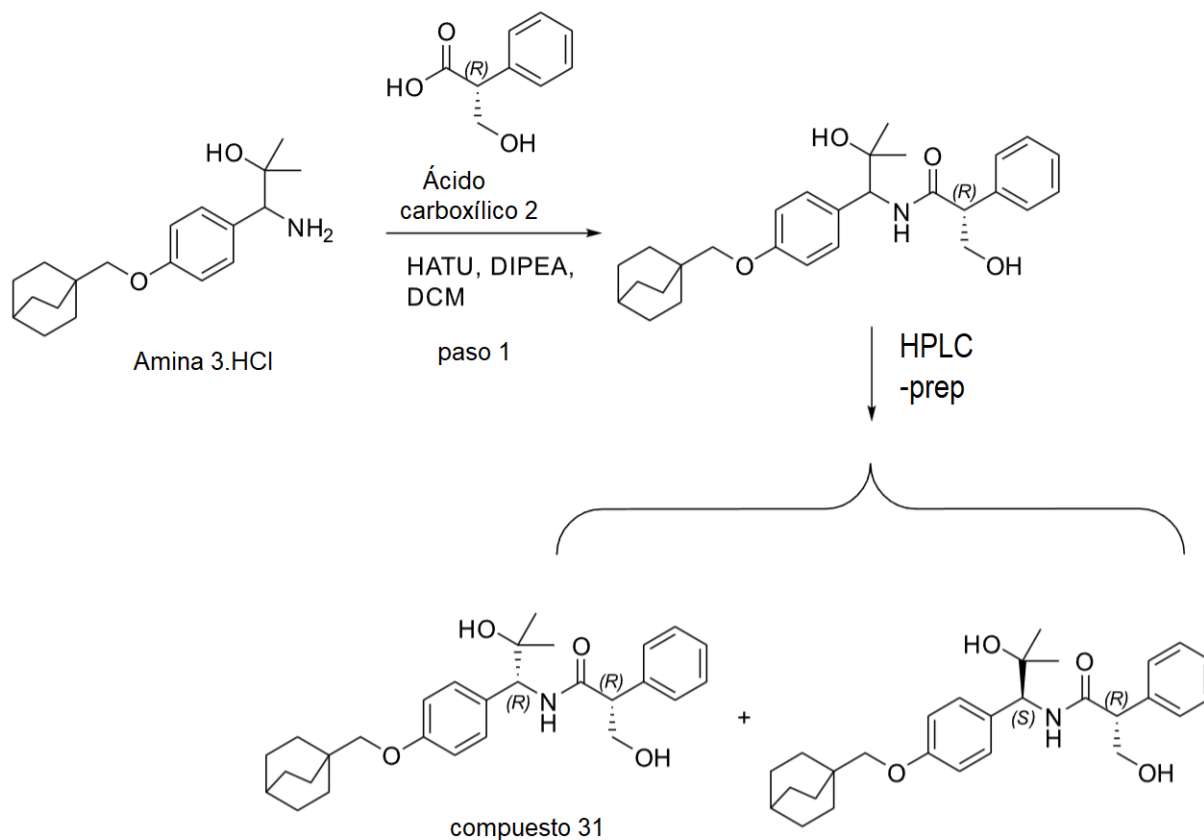
Amina 15		UPLC-MS (Método 3) m/z 292.0, 275.0 (M+H), [M-NH ₂] ⁺ a 1.193 min
Amina 16		UPLC-MS (Método 3) m/z 235.0, 218.0 (M+H) ⁺ , [M-NH ₂] ⁺ a 0.980 min
Amina 17		UPLC-MS (Método 3) m/z 261.0 (M+H) ⁺ a 1.500 min
Amina 18		UPLC-MS (Método 3) m/z 305.0 (M+H) ⁺ a 1.180 min
Amina 19		UPLC-MS (Método 3) m/z 276.0, 259.0 (M+H) ⁺ , [M-NH ₂] ⁺ a 1.270 min
Amina 20		UPLC-MS (Método 3) m/z 302.0, 285.0 (M+H) ⁺ , [M-NH ₂] ⁺ a 0.940 min
Amina 21		UPLC-MS (Método 3) m/z 296.0, 279.0 (M+H) ⁺ , [M-NH ₂] ⁺ a 1.180 min

Amina 22		UPLC-MS (Método 3) m/z 267.3 [M-NH ₂] ⁺ a 1.294 min
Amina 23		UPLC-MS (Método 3) m/z 263.3 [M-NH ₂] ⁺ a 1.061 min
Amina 24		UPLC-MS (Método 3) m/z 269.1 [M-NH ₂] ⁺ a 0.665 min
Amina 25		UPLC-MS (Método 3) m/z 293.1 [M-NH ₂] ⁺ a 1.746 min
Amina 26		UPLC-MS (Método 3) m/z 289.1 [M-NH ₂] ⁺ a 1.699 min
Amina 27		UPLC-MS (Método 3) m/z 295.5 [M-NH ₂] ⁺ a 1.700 min

Amina 28		UPLC-MS (Método 3) m/z 281.3 [M-NH ₂] ⁺ a 1.677 min
Amina 29		UPLC-MS (Método 3) m/z 277.4 [M-NH ₂] ⁺ a 1.333 min
Amina 30		UPLC-MS (Método 3) m/z 283.2 [M-NH ₂] ⁺ a 0.772 min

Síntesis del Compuesto: Los compuestos de la descripción pueden prepararse mediante métodos bien conocidos por los expertos en la materia, como se detalla en los Esquemas de reacción 1-7 y siguiendo los procedimientos experimentales sintéticos que se muestran a continuación.

Ejemplo 1: *(R)-N-((R)-1-(4-(biciclo[2.2.2]octan-1-ilmetoxi)fenil)-2-hidroxi-2-metilpropil)-3-hidroxi-2-fenilpropanamida (Compuesto 31)*

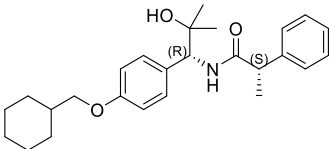
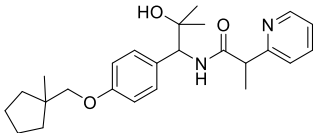


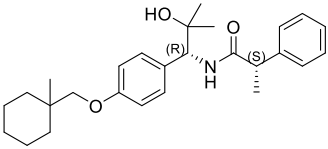
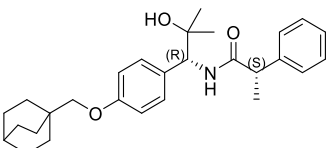
Paso 1. *(2R)-N-(1-(4-(biciclo[2.2.2]octan-1-ilmetoxi)fenil)-2-hidroxi-2-metilpropil)-3-hidroxi-2-fenilpropanamida:* A una solución agitada de la Amina 3.HCl (200 mg, 0.59 mmol), Ácido carboxílico 2 (107 mg, 0.65 mmol) y DIPEA (228 mg, 1.77 mmol) en DCM (10 mL) a TA se agregó HATU (337 mg, 0.89 mmol). La solución de reacción se agitó a TA durante 2 horas luego se concentró. El producto crudo se purificó por prep-HPLC (eluyendo con 10 % a 90 % de MeCN/H₂O) para proporcionar el título (64 mg, 0.14 mmol, 25% de rendimiento) como un aceite amarillo. UPLC-MS (Método 3) m/z 452 (M+H)⁺ a 1.831 min.

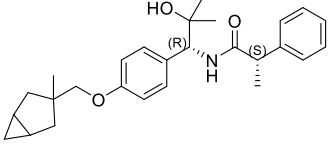
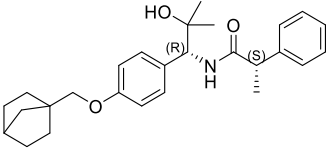
Paso 2: *(R)-N-((R)-1-(4-(biciclo[2.2.2]octan-1-ilmetoxi)fenil)-2-hidroxi-2-metilpropil)-3-hidroxi-2-fenilpropanamida:* Los diastereómeros del Paso 1 (64 mg, 0.14 mmol) se separaron por HPLC-prep para proporcionar el compuesto del título (25 mg, 0.05 mmol, 35% de rendimiento) como el segundo isómero de elución. UPLC-MS (Método 2) m/z 452.30 (M+H)⁺ a 3.767 min. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.13 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 7.27-7.10 (m, 7H), 6.70 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 4.81 (s, 1H), 4.66 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 4.35 (s, 1H), 3.98-3.78 (m, 2H), 3.56 (dd, *J* = 9.9, 5.5 Hz, 1H), 3.46 (s, 2H), 1.59-1.49 (m, 7H), 1.43 (dd, *J* = 10.6, 4.9 Hz, 6H), 1.11 (s, 3H), 0.98 (s, 3H).

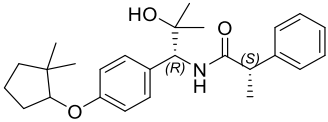
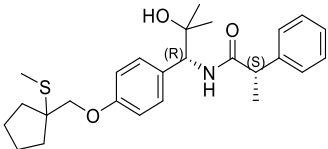
Se prepararon los siguientes compuestos por métodos análogos al Ejemplo 1, sustituyendo los intermediarios quirales o racémicos y materiales de partida apropiados y además se separaron por prep-HPLC o TLC-prep donde sea necesario:

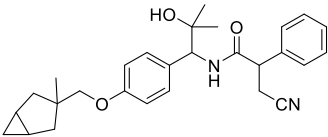
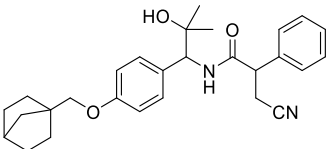
Compuesto	Estructura	Nombre/Datos Analíticos
(1)		(S)-N-((R)-2-hidroxi-2-metil-1-(4-((1-metilciclopentil)metoxi)fenil)propil)-2-fenilpropanamida UPLC-MS (Método 1) m/z 410.20 (M+H)⁺ a 2.367 min. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8.06 (d, <i>J</i> = 9.3 Hz, 1H), 7.32 – 7.20 (m, 4H), 7.22 – 7.09 (m, 3H), 6.81 – 6.72 (m, 2H), 4.65 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1H), 4.44 (s, 1H), 3.87 (q, <i>J</i> = 7.0 Hz, 1H), 3.65 (s, 2H), 1.61 (tdq, <i>J</i> = 12.2, 8.9, 5.4, 4.5 Hz, 6H), 1.40 – 1.30 (m, 5H), 1.10 (d, <i>J</i> = 17.7 Hz, 6H), 0.99 (s, 3H).
(2)		(R)-3-hidroxi-N-((R)-2-hidroxi-2-metil-1-(4-((1-metilciclopentil)metoxi)fenil)propil)-2-fenilpropanamida UPLC-MS (Método 1) m/z 426.20 (M+H)⁺ a 2.500 min. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8.19 (d, <i>J</i> = 9.4 Hz, 1H), 7.32 – 7.12 (m, 8H), 6.79 – 6.72 (m, 2H), 4.85 (t, <i>J</i> = 4.9 Hz, 1H), 4.69 (d, <i>J</i> = 9.3 Hz, 1H), 4.39 (s, 1H), 3.95 (td, <i>J</i> = 9.3, 5.4 Hz, 1H), 3.85 (dd, <i>J</i> = 8.7, 5.4 Hz, 1H), 3.62 (dt, <i>J</i> = 9.9, 5.0 Hz, 2H), 3.59 (m, 1H), 1.68 – 1.53 (m, 6H), 1.38 – 1.29 (m, 2H), 1.14 (s, 3H), 1.07 (s, 3H), 1.00 (s, 3H).

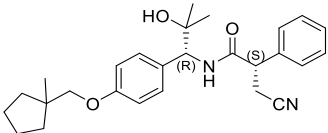
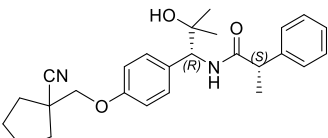
Compuesto	Estructura	Nombre/Datos Analíticos
(3)		(S)-N-((R)-1-(4-(ciclohexilmetoxi)fenil)-2-hidroxi-2-metilpropil)-2-fenilpropanamida UPLC-MS (Método 2) m/z 410.30 (M+H)⁺ a 3.933 min. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8.10 (d, <i>J</i> = 9.3 Hz, 1H), 7.35 – 7.23 (m, 4H), 7.25 – 7.12 (m, 3H), 6.82 – 6.73 (m, 2H), 4.68 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1H), 4.48 (s, 1H), 3.90 (q, <i>J</i> = 7.0 Hz, 1H), 3.75 (d, <i>J</i> = 6.3 Hz, 2H), 1.87 – 1.65 (m, 6H), 1.40 (d, <i>J</i> = 7.1 Hz, 3H), 1.36 – 1.19 (m, 3H), 1.15 (s, 3H), 1.12 – 1.01 (m, 2H), 1.02 (s, 3H).
(4)		N-(2-hidroxi-2-metil-1-(4-((1-metilciclopentil)metoxi)fenil)propil)-2-(piridin-2-il)propanamida UPLC-MS (Método 3) m/z 411.20 (M+H)⁺ a 2.365 min. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8.57 – 8.46 (m, 1H), 8.22 (dd, <i>J</i> = 16.2, 9.2 Hz, 1H), 7.73 (dtd, <i>J</i> = 28.1, 7.7, 1.9 Hz, 1H), 7.42 – 7.19 (m, 2H), 7.19 – 7.12 (m, 2H), 6.81 (dd, <i>J</i> = 17.6, 8.7 Hz, 2H), 4.63 (d, <i>J</i> = 9.1 Hz, 1H), 4.47 (d, <i>J</i> = 3.0 Hz, 1H), 3.99 (q, <i>J</i> = 6.9 Hz, 1H), 3.67 (s, 2H), 1.63 (dq, <i>J</i> = 11.9, 5.4, 4.9 Hz, 6H), 1.39 (dd, <i>J</i> = 31.6, 7.0 Hz, 5H), 1.09 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 5H), 0.99 (d, <i>J</i> = 13.2 Hz, 3H), 0.92 (s, 1H).

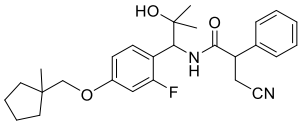
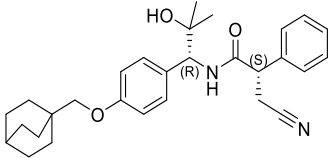
Compuesto	Estructura	Nombre/Datos Analíticos
(5)		(S)-N-((R)-2-hidroxi-2-metil-1-(4-((1-metilciclohexil)metoxi)fenil)propil)-2-fenilpropanamida UPLC-MS (Método 3) m/z 424.2 (M+H)⁺ a 2.310 min. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8.06 (d, <i>J</i> = 9.3 Hz, 1H), 7.32 – 7.20 (m, 4H), 7.24 – 7.13 (m, 1H), 7.18 – 7.09 (m, 2H), 6.81 – 6.72 (m, 2H), 4.65 (d, <i>J</i> = 9.3 Hz, 1H), 4.45 (s, 1H), 3.87 (q, <i>J</i> = 7.0 Hz, 1H), 3.63 (s, 2H), 1.46 (q, <i>J</i> = 8.1 Hz, 8H), 1.40 – 1.22 (m, 5H), 1.12 (s, 3H), 0.99 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 6H).
(6)		(S)-N-((R)-1-(4-(biciclo[2.2.2]octan-1-ilmetoxi)fenil)-2-hidroxi-2-metilpropil)-2-fenilpropanamida UPLC-MS (Método 1) m/z 436.25 (M+H)⁺ a 2.533 min. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8.09 (d, <i>J</i> = 9.3 Hz, 1H), 7.35 – 7.24 (m, 4H), 7.25 – 7.17 (m, 1H), 7.21 – 7.12 (m, 2H), 6.80 – 6.73 (m, 2H), 4.68 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1H), 3.91 (q, <i>J</i> = 7.0 Hz, 1H), 3.52 (s, 2H), 1.61 (ddd, <i>J</i> = 11.0, 6.4, 2.8 Hz, 7H), 1.49 (dd, <i>J</i> = 10.6, 5.0 Hz, 6H), 1.40 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 3H), 1.15 (s, 3H), 1.02 (s, 3H).

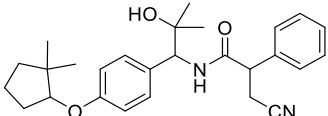
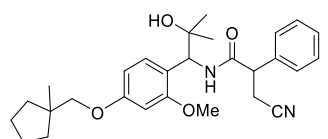
Compuesto	Estructura	Nombre/Datos Analíticos
(7)		(2S)-N-((1R)-2-hidroxi-2-metil-1-(4-((3-metilbiciclo[3.1.0]hexan-3-il)metoxi)fenil)propil)-2-fenilpropanamida UPLC-MS (Método 1) m/z 422.25 (M+H)⁺ a 2.333 min. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8.05 (d, <i>J</i> = 9.4 Hz, 1H), 7.31 – 7.20 (m, 4H), 7.21 – 7.09 (m, 3H), 6.77 – 6.69 (m, 2H), 4.64 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1H), 4.44 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 3.87 (q, <i>J</i> = 7.1 Hz, 1H), 3.58 (s, 2H), 1.70 (dd, <i>J</i> = 14.0, 4.6 Hz, 2H), 1.53 (d, <i>J</i> = 13.4 Hz, 2H), 1.36 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 5H), 1.12 (d, <i>J</i> = 11.1 Hz, 6H), 1.08 – 0.97 (s, 3H), 0.70 (td, <i>J</i> = 8.2, 4.3 Hz, 1H), 0.13 (q, <i>J</i> = 4.0 Hz, 1H).
(8)		(S)-N-((R)-1-(4-(biciclo[2.2.1]heptan-1-ilmetoxi)fenil)-2-hidroxi-2-metilpropil)-2-fenilpropanamida UPLC-MS (Método 1) m/z 422.20 (M+H)⁺ a 0.900 min. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8.07 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1H), 7.33 – 7.21 (m, 4H), 7.25 – 7.11 (m, 3H), 6.82 – 6.74 (m, 2H), 4.66 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1H), 4.01 (s, 2H), 3.89 (q, <i>J</i> = 7.0 Hz, 1H), 2.25 (d, <i>J</i> = 4.1 Hz, 1H), 1.70 – 1.51 (m, 4H), 1.41 – 1.24 (m, 9H), 1.13 (s, 3H), 1.00 (s, 3H).

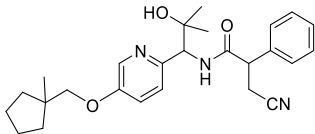
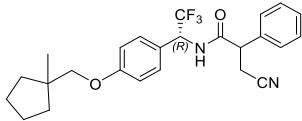
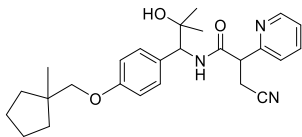
Compuesto	Estructura	Nombre/Datos Analíticos
(9)		(2S)-N-((1R)-1-(4-((2,2-dimetilciclopentil)oxi)fenil)-2-hidroxi-2-metilpropil)-2-fenilpropanamida UPLC-MS (Método 1) m/z 410.15 (M+H)⁺ a 2.367 min. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8.06 (d, <i>J</i> = 9.3 Hz, 1H), 7.32 – 7.20 (m, 4H), 7.25 – 7.13 (m, 1H), 7.16 – 7.09 (m, 2H), 6.73 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 4.64 (d, <i>J</i> = 9.3 Hz, 1H), 4.15 (dd, <i>J</i> = 6.2, 4.3 Hz, 1H), 3.88 (q, <i>J</i> = 7.0 Hz, 1H), 2.21 – 2.07 (m, 1H), 1.76 – 1.52 (m, 4H), 1.43 (ddd, <i>J</i> = 11.8, 8.3, 5.6 Hz, 1H), 1.37 (d, <i>J</i> = 7.1 Hz, 3H), 1.12 (s, 3H), 1.06 – 0.96 (m, 9H).
(10)		(S)-N-((R)-2-hidroxi-2-metil-1-(4-((1-(metiltio)ciclopentil)metoxi)fenil)propil)-2-fenilpropanamida UPLC-MS (Método 1) m/z 442.20 (M+H)⁺ a 2.267 min. ¹H NMR (400 MHz, Cloroformo-<i>d</i>) δ 8.07 – 8.04 (m, 1H), 7.24 – 7.22 (m, 5H), 7.02 – 6.92 (m, 2H), 6.93 – 6.76 (m, 2H), 6.31 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 4.74 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1H), 3.99 (s, 2H), 3.69 (q, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 2.14 (s, 3H), 2.01 – 1.69 (m, 8H), 1.29 (s, 3H), 1.24 (s, 3H), 1.02 (s, 3H).

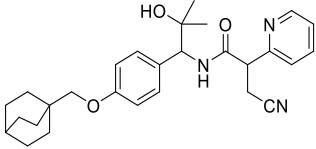
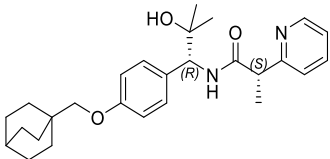
Compuesto	Estructura	Nombre/Datos Analíticos
(14)		3-ciano-N-(2-hidroxi-2-metil-1-(4-((3-metilbicyclo[3.1.0]hexan-3-il)metoxi)fenil)propil)-2-fenilpropanamida UPLC-MS (Método 1) m/z 447.20 (M+H)⁺ a 2.267 min. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8.39 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1H), 7.44-7.34 (m, 5H), 7.23 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 2H), 6.93 – 6.82 (m, 2H), 4.64 (dd, <i>J</i> = 9.2, 3.0 Hz, 1H), 4.48 (s, 1H), 4.24 (dd, <i>J</i> = 8.7, 6.7 Hz, 1H), 3.72 (s, 2H), 3.10 (dd, <i>J</i> = 16.7, 8.7 Hz, 1H), 2.95 (dd, <i>J</i> = 16.6, 6.6 Hz, 1H), 1.75 (dd, <i>J</i> = 13.7, 4.6 Hz, 2H), 1.55 (d, <i>J</i> = 13.4 Hz, 2H), 1.47 – 1.27 (m, 2H), 1.14 (m, 6H), 0.98 (s, 3H), 0.85 (td, <i>J</i> = 8.3, 4.4 Hz, 1H), 0.28 (q, <i>J</i> = 4.1 Hz, 1H).
(15)		N-1-(4-(bicyclo[2.2.1]heptan-1-ilmetoxi)fenil)-2-hidroxi-2-metilpropil)-3-ciano-2-fenilpropanamida UPLC-MS (Método 3) m/z 447.00 (M-H)⁻ a 2.205 min. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8.42 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1H), 7.48 – 7.18 (m, 5H), 7.13 – 7.05 (m, 2H), 6.78 – 6.70 (m, 2H), 6.65 (s, 1H), 4.66 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1H), 4.26 – 4.11 (m, 1H), 4.05 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 3.98 (s, 2H), 3.10 (dd, <i>J</i> = 16.6, 8.7 Hz, 1H), 2.92 (dd, <i>J</i> = 16.6, 6.6 Hz, 1H), 2.22 (t, <i>J</i> = 4.1 Hz, 1H), 1.69 – 1.53 (m, 4H), 1.40 – 1.24 (m, 6H), 1.16 (s, 3H), 1.01 (s, 3H).

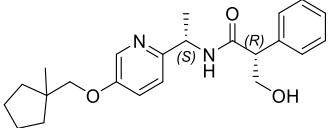
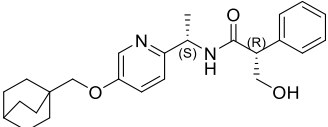
Compuesto	Estructura	Nombre/Datos Analíticos
(16)		(S)-3-ciano-N-((R)-2-hidroxi-2-metil-1-(4-((1-metilciclopentil)metoxi)fenil)propil)-2-fenilpropanamida. UPLC-MS (Método 1) m/z 435.20 (M+H)⁺ a 2.200 min. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8.38 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1H), 7.32 – 7.19 (m, 5H), 7.06 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 2H), 6.72 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 4.64 (d, <i>J</i> = 9.1 Hz, 1H), 4.18 (dd, <i>J</i> = 8.7, 6.7 Hz, 1H), 3.62 (s, 2H), 3.08 (dd, <i>J</i> = 16.6, 8.7 Hz, 1H), 2.90 (dd, <i>J</i> = 16.6, 6.7 Hz, 1H), 1.66 – 1.53 (m, 6H), 1.37 – 1.28 (m, 2H), 1.13 (s, 3H), 1.05 (s, 3H), 0.98 (s, 3H).
(17)		(S)-N-((R)-1-(4-((1-cianociclopentil)metoxi)fenil)-2-hidroxi-2-metilpropil)-2-fenilpropanamida UPLC-MS (Método 1) m/z 421.20 (M+H)⁺ a 1.900 min. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8.11 (d, <i>J</i> = 9.3 Hz, 1H), 7.34 – 7.22 (m, 4H), 7.20 (dq, <i>J</i> = 9.5, 2.1 Hz, 3H), 6.89 – 6.80 (m, 2H), 4.69 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1H), 4.02 (s, 2H), 3.90 (q, <i>J</i> = 7.0 Hz, 1H), 2.15 – 2.03 (m, 2H), 1.95 – 1.83 (m, 2H), 1.78 (dtd, <i>J</i> = 10.0, 5.0, 3.2 Hz, 4H), 1.39 (d, <i>J</i> = 7.1 Hz, 3H), 1.14 (s, 3H), 1.02 (s, 3H).

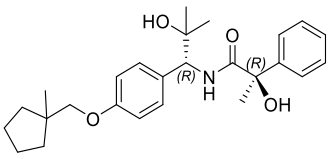
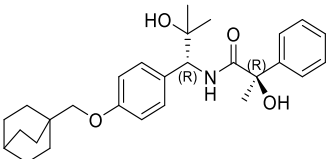
Compuesto	Estructura	Nombre/Datos Analíticos
(18)		3-ciano-N-(1-(2-fluoro-4-((1-metilciclopentil)metoxi)fenil)-2-hidroxi-2-metilpropil)-2-fenilpropanamida UPLC-MS (Método 1) m/z 453.20 (M+H)⁺ a 2.333 min. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8.49 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 1H), 7.35 – 7.20 (m, 5H), 7.12 (t, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 6.72 – 6.58 (m, 2H), 4.98 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 1H), 4.58 (s, 1H), 4.22 (dd, <i>J</i> = 8.7, 6.7 Hz, 1H), 3.67 (s, 2H), 3.10 (dd, <i>J</i> = 16.6, 8.7 Hz, 1H), 2.92 (dd, <i>J</i> = 16.6, 6.7 Hz, 1H), 1.69 – 1.53 (m, 6H), 1.40 – 1.29 (m, 2H), 1.23 (s, 3H), 1.07 (s, 3H), 0.99 (s, 3H).
(19)		(S)-N-((R)-1-(4-(biciclo[2.2.2]octan-1-ilmetoxi)fenil)-2-hidroxi-2-metilpropil)-3-ciano-2-fenilpropanamida. UPLC-MS (Método 1) m/z 461.20 (M+H)⁺ a 2.300 min. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8.36 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1H), 7.33 – 7.18 (m, 5H), 7.05 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 2H), 6.68 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 2H), 4.63 (d, <i>J</i> = 9.1 Hz, 1H), 4.18 (dd, <i>J</i> = 8.7, 6.7 Hz, 1H), 3.45 (s, 2H), 3.07 (dd, <i>J</i> = 16.7, 8.7 Hz, 1H), 2.89 (dd, <i>J</i> = 16.6, 6.7 Hz, 1H), 1.53 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 7H), 1.47 – 1.38 (m, 6H), 1.13 (s, 3H), 0.98 (s, 3H).

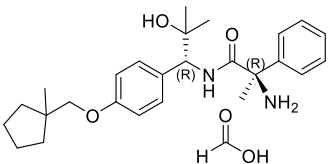
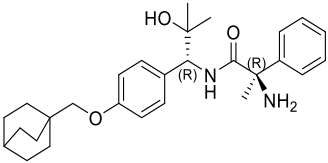
Compuesto	Estructura	Nombre/Datos Analíticos
(20)		3-ciano-N-1-(4-((2,2-dimetilciclopentil)oxi)fenil)-2-hidroxi-2-metilpropil)-2-fenilpropanamida UPLC-MS (Método 1) m/z 435.15 (M+H)⁺ a 2.233 min. ¹H NMR (400 MHz, Cloroformo-<i>d</i>) δ 7.40 (dt, <i>J</i> = 6.3, 3.2 Hz, 3H), 7.26 – 7.11 (m, 2H), 6.86 (dt, <i>J</i> = 8.6, 3.0 Hz, 2H), 6.74 (dd, <i>J</i> = 8.6, 2.3 Hz, 2H), 6.45 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 4.73 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 4.11 (dt, <i>J</i> = 6.1, 3.1 Hz, 1H), 3.90 (t, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 3.16 (ddd, <i>J</i> = 16.9, 6.5, 1.9 Hz, 1H), 2.76 (dd, <i>J</i> = 17.0, 8.5 Hz, 1H), 2.15 (q, <i>J</i> = 9.6, 7.5 Hz, 1H), 1.86 – 1.66 (m, 3H), 1.47 (tt, <i>J</i> = 9.5, 5.9 Hz, 2H), 1.34 (s, 3H), 1.12 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 3H), 1.04 (s, 6H).
(21)		3-ciano-N-(2-hidroxi-1-(2-metoxi-4-((1-metilciclopentil)metoxi)fenil)-2-metilpropil)-2-fenilpropanamida UPLC-MS (Método 1) m/z 465.15 (M+H)⁺ a 2.367 min. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8.26 (d, <i>J</i> = 9.4 Hz, 1H), 7.47 – 7.24 (m, 5H), 7.03 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 6.40 (s, 1H), 6.35 (m, 1H), 5.13 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1H), 4.31 (s, 1H), 4.24 – 4.08 (m, 1H), 3.84 – 3.71 (m, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.65 (s, 2H), 3.08 (dd, <i>J</i> = 16.7, 8.6 Hz, 1H), 2.90 (dd, <i>J</i> = 16.5, 6.8 Hz, 1H), 1.66 – 1.53 (m, 5H), 1.41 – 1.28 (m, 3H), 1.19 (s, 3H), 1.06 (s, 3H), 0.91 (s, 3H).

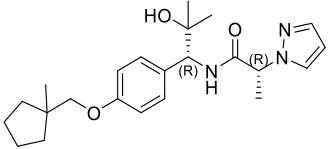
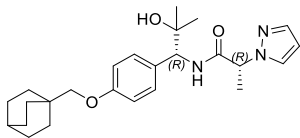
Compuesto	Estructura	Nombre/Datos Analíticos
(22)		3-ciano-N-(2-hidroxi-2-metil-1-(5-((1-metilciclopentil)metoxi)piridin-2-il)propil)-2-fenilpropanamida UPLC-MS (Método 1) m/z 436.20 (M+H)⁺ a 2.133 min. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 9.00 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 8.40 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1H), 7.80 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1H), 7.41 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 7.36 – 7.21 (m, 5H), 5.01 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 4.30 (dd, <i>J</i> = 8.5, 6.9 Hz, 1H), 3.11 (dd, <i>J</i> = 16.7, 8.5 Hz, 1H), 2.95 (dd, <i>J</i> = 16.7, 6.8 Hz, 1H), 2.01 (dt, <i>J</i> = 14.4, 7.1 Hz, 1H), 1.63 (th, <i>J</i> = 7.8, 4.0 Hz, 6H), 1.43 – 1.32 (m, 2H), 1.24 (d, <i>J</i> = 9.5 Hz, 3H), 1.07 (s, 3H), 1.03 (s, 3H).
(23)		3-ciano-2-fenil-N-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(4-((1-metilciclopentil)metoxi)fenil)etil)propenamida UPLC-MS (Método 1) m/z 445.15 (M+H)⁺ a 1.23 min. ¹H NMR (400 MHz, Cloroformo-<i>d</i>) δ 9.43 (d, <i>J</i> = 9.6 Hz, 1H), 7.47 d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.39 (m, 1H), 7.33-7.20 (m, 5H), 6.87 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 2H), 5.67 (m, 1H), 4.12 (m, 1H), 3.08-2.92 (m, 2H), 1.6 (m, 6H), 1.33 (m, 2H), 1.02 (s, 3H)
(24)		3-ciano-N-(2-hidroxi-2-metil-1-(4-((1-metilciclopentil)metoxi)fenil)propil)-2-(piridin-2-il)propanamida UPLC-MS (Método 3) m/z 436.00 (M+H)⁺ a 1.612 min.

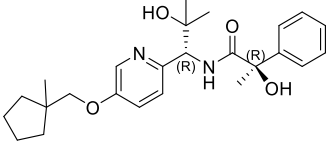
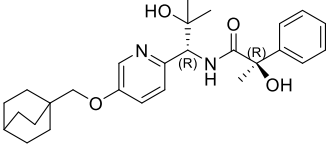
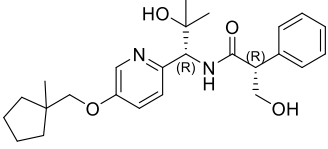
Compuesto	Estructura	Nombre/Datos Analíticos
(25)		N-(1-(4-(biciclo[2.2.2]octan-1-ilmetoxi)fenil)-2-hidroxi-2-metilpropil)-3-ciano-2-(piridin-2-il)propanamida UPLC-MS (Método 1) m/z 462.20 (M+H)⁺ a 2.167 min.
(32)		(S)-N-((R)-1-(4-(biciclo[2.2.2]octan-1-ilmetoxi)fenil)-2-hidroxi-2-metilpropil)-2-(piridin-2-il)propenamida UPLC-MS (Método 1) m/z 437.20 (M+H)⁺ a 1.900 min. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8.51 (dd, <i>J</i> = 5.1, 1.8 Hz, 1H), 8.21 (d, <i>J</i> = 9.3 Hz, 1H), 7.74 (td, <i>J</i> = 7.7, 1.9 Hz, 1H), 7.39 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H), 7.28 – 7.23 (m, 1H), 7.19 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 2H), 6.80 – 6.76 (m, 2H), 4.60 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1H), 4.44 (d, <i>J</i> = 3.3 Hz, 1H), 3.94 (q, <i>J</i> = 7.0 Hz, 1H), 3.50 (s, 2H), 1.58 – 1.44 (m, 13H), 1.33 (d, <i>J</i> = 7.1 Hz, 3H), 0.98 (s, 3H), 0.89 (s, 3H).

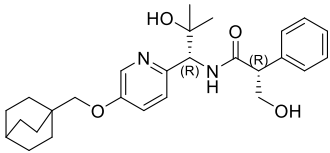
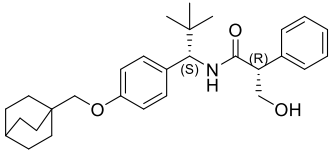
Compuesto	Estructura	Nombre/Datos Analíticos
(36)		(R)-3-hidroxi-N-((S)-1-(5-((1-metilciclopentil)metoxi)piridin-2-il)etil)-2-fenilpropanamida. UPLC-MS (Método 1) m/z 383.15 (M+H)⁺ a 1.733 min. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8.40 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H), 8.14 (d, <i>J</i> = 2.5 Hz, 1H), 7.30 – 7.15 (m, 6H), 6.95 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1H), 4.97 – 4.88 (m, 1H), 4.82 (t, <i>J</i> = 5.1 Hz, 1H), 3.95 (d, <i>J</i> = 5.5 Hz, 1H), 3.72 (d, <i>J</i> = 6.3 Hz, 3H), 3.56 – 3.46 (m, 1H), 1.60 (t, <i>J</i> = 10.2 Hz, 6H), 1.35 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 5H), 1.05 (s, 3H).
(37)		(R)-N-((S)-1-(5-(biciclo[2.2.2]octan-1-ilmetoxi)piridin-2-il)etil)-3-hidroxi-2-fenilpropanamida. UPLC-MS (Método 1) m/z 409.20 (M+H)⁺ a 1.867 min. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8.38 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H), 8.11 (d, <i>J</i> = 2.9 Hz, 1H), 7.28 – 7.23 (m, 4H), 7.21 (dd, <i>J</i> = 5.7, 2.9 Hz, 1H), 7.13 (dd, <i>J</i> = 8.6, 3.0 Hz, 1H), 6.94 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1H), 4.91 (t, <i>J</i> = 7.3 Hz, 1H), 4.80 (t, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 3.95 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 3.71 (dd, <i>J</i> = 8.8, 5.5 Hz, 1H), 3.56 – 3.48 (m, 3H), 1.55 (ddd, <i>J</i> = 11.0, 7.1, 2.9 Hz, 7H), 1.43 (dd, <i>J</i> = 10.6, 5.0 Hz, 6H), 1.34 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 3H).

Compuesto	Estructura	Nombre/Datos Analíticos
(38)		(R)-2-hidroxi-N-((R)-2-hidroxi-2-metil-1-(4-((1-metilciclopentil)metoxi)fenil)propil)-2-fenilpropanamida. UPLC-MS (Método 1) m/z 426.20 (M+H)⁺ a 1.333 min. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8.08 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 7.42 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 7.28 – 7.15 (m, 3H), 7.08 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 2H), 6.74 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 2H), 6.26 (s, 1H), 4.46 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 3.63 (s, 2H), 1.62 (d, <i>J</i> = 16.1 Hz, 9H), 1.33 (d, <i>J</i> = 4.7 Hz, 2H), 1.19 (s, 3H), 1.05 (s, 3H), 0.91 (s, 3H).
(39)		(R)-N-((R)-1-(4-(biciclo[2.2.2]octan-1-ilmetoxi)fenil)-2-hidroxi-2-metilpropil)-2-hidroxi-2-fenilpropanamida UPLC-MS (Método 1) m/z 452.15 (M+H)⁺ a 1.400 min. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8.07 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 7.41 (d, <i>J</i> = 7.4 Hz, 2H), 7.28 – 7.13 (m, 3H), 7.06 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 6.70 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 2H), 6.27 (s, 1H), 4.70 (s, 1H), 4.45 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 3.46 (s, 2H), 1.64 (s, 3H), 1.60 – 1.51 (m, 7H), 1.44 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 6H), 1.19 (s, 3H), 0.90 (s, 3H).

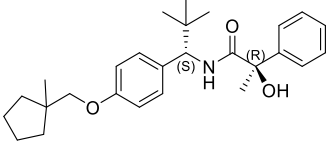
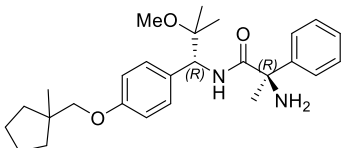
Compuesto	Estructura	Nombre/Datos Analíticos
(40)		(R)-2-amino-N-((R)-2-hidroxi-2-metil-1-(4-((1-metilciclopentil)metoxi)fenil)propil)-2-fenilpropanamida formate UPLC-MS (Método 3) m/z 425.1 (M+H)⁺ a 1.690 min. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8.38 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.40 (d, <i>J</i> = 7.3 Hz, 2H), 7.25 (dt, <i>J</i> = 17.5, 7.2 Hz, 3H), 7.13 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 6.77 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 2H), 4.59 (s, 1H), 4.50 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 3.65 (s, 2H), 1.62 (d, <i>J</i> = 10.5 Hz, 9H), 1.34 (s, 2H), 1.09 (d, <i>J</i> = 16.4 Hz, 6H), 0.91 (s, 3H).
(41)		(R)-2-amino-N-((R)-1-(4-(biciclo[2.2.2]octan-1-ilmetoxi)fenil)-2-hidroxi-2-metilpropil)-2-fenilpropanamida. UPLC-MS (Método 1) m/z 451.20 (M+H)⁺ a 1.467 min. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8.62 (d, <i>J</i> = 16.6 Hz, 1H), 7.44 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 3H), 7.38 – 7.32 (m, 2H), 6.94 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 6.71 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 2H), 4.67 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 3.49 (s, 2H), 2.00 (s, 3H), 1.60 – 1.51 (m, 7H), 1.46 (dd, <i>J</i> = 10.6, 4.8 Hz, 6H), 1.12 (s, 3H), 0.91 (s, 3H).

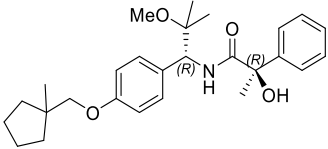
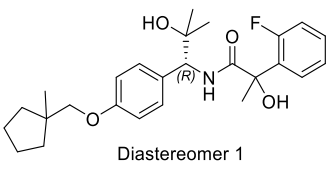
Compuesto	Estructura	Nombre/Datos Analíticos
(42)		(R)-N-((R)-2-hidroxi-2-metil-1-(4-((1-metilciclopentil)metoxi)fenil)propil)-2-(1H-pirazol-1-il)propanamida. UPLC-MS (Método 1) m/z 400.15 (M+H)⁺ a 1.933 min. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8.09 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1H), 7.78 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H), 7.48 – 7.38 (m, 1H), 7.16 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 2H), 6.81 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 2H), 6.25 (t, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 5.21 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 4.56 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1H), 4.48 (s, 1H), 3.66 (s, 2H), 1.60 (d, <i>J</i> = 7.3 Hz, 9H), 1.34 (s, 2H), 1.06 (d, <i>J</i> = 4.2 Hz, 6H), 0.93 (s, 3H).
(43)		(R)-N-((R)-1-(4-(biciclo[2.2.2]octan-1-ilmetoxi)fenil)-2-hidroxi-2-metilpropil)-2-(1H-pirazol-1-il)propanamida UPLC-MS (Método 3) m/z 426.20 (M+H)⁺ a 2.100 min. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8.08 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1H), 7.77 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H), 7.43 (d, <i>J</i> = 1.3 Hz, 1H), 7.14 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 2H), 6.77 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 2H), 6.25 (t, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 5.21 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 4.55 (d, <i>J</i> = 9.1 Hz, 1H), 4.47 (s, 1H), 3.49 (s, 2H), 1.62 – 1.52 (m, 10H), 1.46 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 6H), 1.05 (s, 3H), 0.93 (s, 3H).

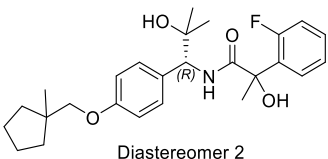
Compuesto	Estructura	Nombre/Datos Analíticos
(44)		(R)-2-hidroxi-N-((R)-2-hidroxi-2-metil-1-(5-((1-metilciclopentil)metoxi)piridin-2-il)propil)-2-fenilpropanamida. UPLC-MS (Método 1) m/z 427.15 (M+H)⁺ a 1.067 min. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8.24 – 8.15 (m, 2H), 7.43 (dt, <i>J</i> = 6.3, 1.4 Hz, 2H), 7.29 – 7.10 (m, 5H), 6.31 (s, 1H), 4.75 (d, <i>J</i> = 1.2 Hz, 1H), 4.68 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1H), 3.74 (s, 2H), 1.68 – 1.55 (m, 9H), 1.35 (q, <i>J</i> = 2.7 Hz, 2H), 1.07 (d, <i>J</i> = 6.3 Hz, 6H), 1.02 (s, 3H).
(45)		(R)-N-((R)-1-(5-(biciclo[2.2.2]octan-1-ilmetoxi)piridin-2-il)-2-hidroxi-2-metilpropil)-2-hidroxi-2-fenilpropanamida UPLC-MS (Método 3) m/z 453.1 (M+H)⁺ a 1.690 min. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8.23 – 8.13 (m, 2H), 7.43 (d, <i>J</i> = 7.4 Hz, 2H), 7.25 – 7.10 (m, 5H), 6.30 (s, 1H), 4.81 – 4.61 (m, 2H), 3.57 (s, 2H), 1.66 (s, 3H), 1.59 – 1.51 (m, 7H), 1.48 – 1.42 (m, 6H), 1.08 (s, 3H), 1.01 (s, 3H).
(46)		(R)-3-hidroxi-N-((R)-2-hidroxi-2-metil-1-(5-((1-metilciclopentil)metoxi)piridin-2-il)propil)-2-fenilpropanamida. UPLC-MS (Método 1) m/z 427.15 (M+H)⁺ a 0.667 min. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8.21 (d, <i>J</i> = 9.4 Hz, 1H), 8.12 (d, <i>J</i> = 2.9 Hz, 1H), 7.28 – 7.14 (m, 7H), 4.83 (s, 2H), 4.71 (s, 1H), 4.02 – 3.83 (m, 2H), 3.72 (s, 2H), 3.55 (dt, <i>J</i> = 9.4, 4.8 Hz, 1H), 1.60 (td, <i>J</i> = 8.6, 7.9, 4.7 Hz, 6H), 1.34 (d, <i>J</i> = 6.7 Hz, 2H), 1.11 – 1.00 (m, 9H).

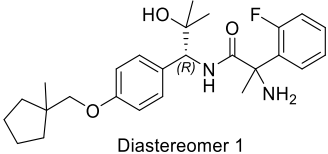
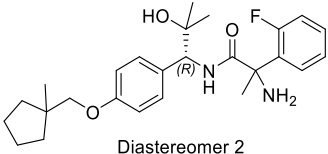
Compuesto	Estructura	Nombre/Datos Analíticos
(47)		(R)-N-((R)-1-(5-(biciclo[2.2.2]octan-1-ilmetoxi)piridin-2-il)-2-hidroxi-2-metilpropil)-3-hidroxi-2-fenilpropanamida. UPLC-MS (Método 2) m/z 453.25 (M+H)⁺ a 4.250 min. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8.21 (d, <i>J</i> = 9.3 Hz, 1H), 8.10 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1H), 7.26 (s, 2H), 7.22 (s, 3H), 7.19 – 7.13 (m, 2H), 4.84 (d, <i>J</i> = 9.3 Hz, 2H), 4.71 (s, 1H), 3.90 (dd, <i>J</i> = 15.6, 7.1 Hz, 2H), 3.56 (s, 3H), 1.60 – 1.50 (m, 7H), 1.44 (dd, <i>J</i> = 10.6, 4.9 Hz, 6H), 1.10 (s, 3H), 1.02 (s, 3H).
(48)		(R)-N-((S)-1-(4-(biciclo[2.2.2]octan-1-ilmetoxi)fenil)-2,2-dimetilpropil)-3-hidroxi-2-fenilpropanamida. UPLC-MS (Método 1) m/z 449.6 (M+H)⁺ a 1.367 min. ¹H NMR (400 MHz, Metanol-<i>d</i>₄) δ 8.18 (d, <i>J</i> = 9.9 Hz, 1H), 7.35 (d, <i>J</i> = 7.3 Hz, 2H), 7.28 (t, <i>J</i> = 7.5 Hz, 2H), 7.23 – 7.17 (m, 3H), 6.82 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 2H), 4.64 (d, <i>J</i> = 9.9 Hz, 2H), 3.85 (dd, <i>J</i> = 19.0, 7.2 Hz, 2H), 3.55 – 3.46 (m, 3H), 1.57 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 7H), 1.47 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 6H), 0.65 (s, 9H).

Compuesto	Estructura	Nombre/Datos Analíticos
(49)		(R)-N-((S)-1-(4-(biciclo[2.2.2]octan-1-ilmetoxi)fenil)-2,2-dimetilpropil)-2-hidroxi-2-fenilpropanamida UPLC-MS (Método 1) m/z 450.1 (M+H)⁺ a 1.467 min. ¹H NMR (400 MHz, Metanol-<i>d</i>₄) δ 7.76 (d, <i>J</i> = 9.8 Hz, 1H), 7.55 (d, <i>J</i> = 7.4 Hz, 2H), 7.32 (t, <i>J</i> = 7.5 Hz, 2H), 7.25 (d, <i>J</i> = 7.3 Hz, 1H), 7.15 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 2H), 6.84 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 2H), 6.32 (s, 1H), 4.50 (d, <i>J</i> = 9.8 Hz, 1H), 3.52 (s, 2H), 1.59 – 1.53 (m, 10H), 1.47 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 6H), 0.71 (s, 9H).
(50)		(R)-N-((S)-2,2-dimetil-1-(4-((1-metilciclopentil)metoxi)fenil)propil)-3-hidroxi-2-fenilpropanamida UPLC-MS (Método 1) m/z 424.2 (M+H)⁺ a 1.133 min. ¹H NMR (400 MHz, Metanol-<i>d</i>₄) δ 8.19 (d, <i>J</i> = 9.8 Hz, 1H), 7.37 – 7.33 (m, 2H), 7.29 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 7.21 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 3H), 6.86 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 2H), 4.65 (d, <i>J</i> = 9.8 Hz, 2H), 3.85 (dd, <i>J</i> = 19.1, 4.8 Hz, 2H), 3.69 (s, 2H), 3.49 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 1H), 1.62 (d, <i>J</i> = 7.1 Hz, 6H), 1.39 – 1.31 (m, 2H), 1.08 (s, 3H), 0.66 (s, 9H).

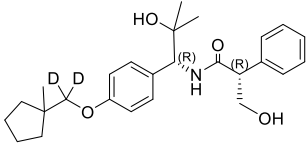
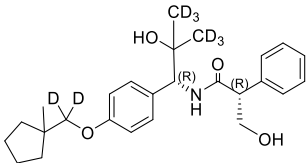
Compuesto	Estructura	Nombre/Datos Analíticos
(51)		(R)-N-((S)-2,2-dimetil-1-(4-((1-metilciclopentil)metoxi)fenil)propil)-2-hidroxi-2-fenilpropanamida UPLC-MS (Método 2) m/z 424.2 (M+H)⁺ a 4.667 min. ¹H NMR (400 MHz, Metanol-<i>d</i>₄) δ 7.77 (d, <i>J</i> = 9.8 Hz, 1H), 7.55 (d, <i>J</i> = 7.1 Hz, 2H), 7.33 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 7.24 (t, <i>J</i> = 7.3 Hz, 1H), 7.16 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 2H), 6.91 – 6.84 (m, 2H), 6.32 (s, 1H), 4.51 (d, <i>J</i> = 9.8 Hz, 1H), 3.69 (s, 2H), 1.62 (s, 6H), 1.54 (s, 3H), 1.35 (q, <i>J</i> = 5.5, 4.4 Hz, 2H), 1.08 (s, 3H), 0.72 (s, 9H).
(52)		(R)-2-amino-N-((R)-2-metoxi-2-metil-1-(4-((1-metilciclopentil)metoxi)fenil)propil)-2-fenilpropanamida. UPLC-MS (Método 1) m/z 439.25 (M+H)⁺ a 1.500 min. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆): δ 8.53 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.41 – 7.32 (m, 2H), 7.22 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 3H), 7.11 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 2H), 6.76 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 2H), 4.62 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 3.64 (s, 2H), 3.11 (s, 3H), 1.60 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 9H), 1.37 – 1.30 (m, 2H), 1.16 (s, 3H), 1.06 (s, 3H), 0.93 (s, 3H). Purificado por TLC-prep (PE/EtOAc 2:1) como el diastereómero más polar

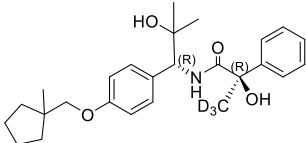
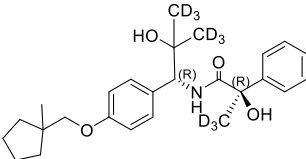
Compuesto	Estructura	Nombre/Datos Analíticos
(53)		(R)-2-hidroxi-N-((R)-2-metoxi-2-metil-1-(4-((1-metilciclopentil)metoxi)fenil)propil)-2-fenilpropanamida. UPLC-MS (Método 2) m/z 440.35 (M+H)⁺ a 4.367 min. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆): δ 8.00 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 7.44 – 7.37 (m, 2H), 7.27 – 7.14 (m, 3H), 7.07 (s, 2H), 6.75 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 2H), 6.32 (s, 1H), 4.61 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 3.63 (s, 2H), 3.13 (s, 3H), 1.66 – 1.54 (m, 9H), 1.36 – 1.29 (m, 2H), 1.19 (s, 3H), 1.05 (s, 3H), 0.92 (s, 3H). Purificado por TLC-prep (PE/EtOAc 2:1) como el diastereómero más polar
(54)	 Diastereomer 1	(R)-2-(2-fluorofenil)-2-hidroxi-N-((R)-2-hidroxi-2-metil-1-(4-((1-metilciclopentil)metoxi)fenil)propil)propan amida UPLC-MS (Método 1) m/z 444.2 (M+H)⁺ a 2.100 min. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆): δ 8.01 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 1H), 7.43 (td, <i>J</i> = 7.9, 1.8 Hz, 1H), 7.31 – 7.23 (m, 1H), 7.16 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 2H), 7.13 – 6.98 (m, 2H), 6.85 – 6.76 (m, 2H), 6.28 (s, 1H), 4.71 (s, 1H), 4.49 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 1H), 3.67 (s, 2H), 1.72 (s, 3H), 1.62 (q, <i>J</i> = 8.9, 7.4 Hz, 6H), 1.35 (dd, <i>J</i> = 7.5, 2.7 Hz, 2H), 1.19 (s, 3H), 1.08 (s, 3H), 0.92 (s, 3H).

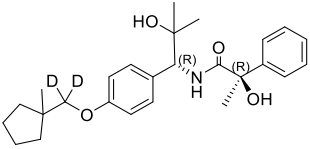
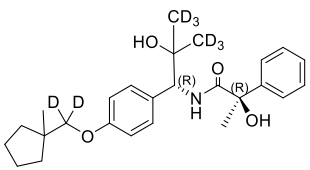
Compuesto	Estructura	Nombre/Datos Analíticos
(55)	 Diastereomer 2	(S)-2-(2-fluorofenil)-2-hidroxi-N-((R)-2-hidroxi-2-metil-1-(4-((1-metilciclopentil)metoxi)fenil)propil)propan amida. UPLC-MS (Método 1) m/z 444.2 (M+H)⁺ a 2.133 min. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆): δ 8.04 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.51 (td, <i>J</i> = 7.9, 1.7 Hz, 1H), 7.33 (dd, <i>J</i> = 5.8, 2.0 Hz, 1H), 7.24 – 7.07 (m, 4H), 6.84 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 6.27 (s, 1H), 4.70 (s, 1H), 4.46 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 3.68 (s, 2H), 1.62 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 6H), 1.56 (s, 3H), 1.36 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 1.17 (s, 3H), 1.08 (s, 3H), 0.91 (s, 3H)

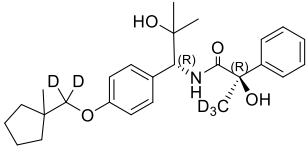
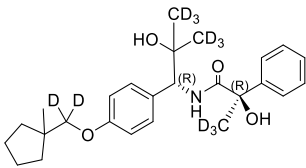
Compuesto	Estructura	Nombre/Datos Analíticos
(56)	 Diastereomer 1	(R)-2-amino-2-(2-fluorofenil)-N-((R)-2-hidroxi-2-metil-1-(4-((1-metilciclopentil)metoxi)fenil)propil)propan amida. UPLC-MS (Método 2) m/z 443.35 (M+H)⁺ a 2.983 min. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆): δ 8.49 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 1H), 7.44 (d, <i>J</i> = 1.7 Hz, 1H), 7.29 (d, <i>J</i> = 6.3 Hz, 1H), 7.21 – 7.08 (m, 4H), 6.83 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 2H), 4.62 (s, 1H), 4.47 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 1H), 3.68 (s, 2H), 1.62 (s, 6H), 1.43 (s, 3H), 1.34 (d, <i>J</i> = 5.5 Hz, 2H), 1.19 (s, 3H), 1.08 (s, 3H), 0.93 (s, 3H). Separado por cromatografía en columna quiral (columna: CHIRALCEL®OD-H; Tamaño: 0.46 cm I.D. ×25 cm L ×5 μm; Fase móvil: n-Hexano/Isopropanol= 90/10 (v/v) como el segundo diastereómero de elución.
(57)	 Diastereomer 2	(S)-2-amino-2-(2-fluorofenil)-N-((R)-2-hidroxi-2-metil-1-(4-((1-metilciclopentil)metoxi)fenil)propil)propan amida. UPLC-MS (Método 2) m/z 443.35 (M+H)⁺ a 2.983 min. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆): δ 8.45 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 7.42 (d, <i>J</i> = 1.7 Hz, 1H), 7.19 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 3H), 7.12 (d, <i>J</i> = 1.3 Hz, 1H), 7.07 – 6.95 (m, 1H), 6.83 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 2H), 4.64 (s, 1H), 4.49 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 3.69 (s, 2H), 1.62 (d, <i>J</i> = 9.4 Hz, 9H), 1.34 (s, 2H), 1.16 (s, 3H), 1.09 (s, 3H), 0.93 (s, 3H). El primer diastereómero de elución

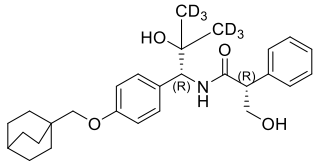
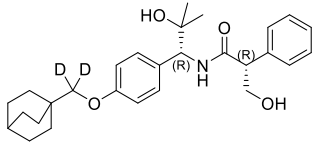
Compuesto	Estructura	Nombre/Datos Analíticos
(58)		(R)-3-hidroxi-N-((R)-2-hidroxi-2-(metil-d3)-1-(4-((1-metilciclopentil)metoxi)fenil)propil-3,3,3-d3)-2-fenilpropanamida. UPLC-MS (Método 2) m/z 432.35 (M+H)⁺ a 3.300 min. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.16 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.28 – 7.19 (m, 4H), 7.18 – 7.10 (m, 3H), 6.77 – 6.70 (m, 2H), 4.82 (t, J = 4.9 Hz, 1H), 4.66 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 4.34 (s, 1H), 3.92 (dd, J = 9.5, 5.3 Hz, 1H), 3.83 (dd, J = 8.7, 5.4 Hz, 1H), 3.62 (s, 2H), 3.59 – 3.52 (m, 1H), 1.59 (q, J = 7.5, 3.5 Hz, 6H), 1.36 – 1.29 (m, 2H), 1.05 (s, 3H)
(59)		(R)-2-hidroxi-N-((R)-2-hidroxi-2-(metil-d3)-1-(4-((1-metilciclopentil)metoxi)fenil)propil-3,3,3-d3)-2-fenilpropanamida. UPLC-MS (Método 2) m/z 432.4 (M+H)⁺ a 3.700 min. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.07 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.45 – 7.38 (m, 2H), 7.26 – 7.14 (m, 3H), 7.07 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.74 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.27 (s, 1H), 4.68 (s, 1H), 4.45 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 3.63 (s, 2H), 1.67 – 1.53 (m, 9H), 1.33 (s, 2H), 1.05 (s, 3H).

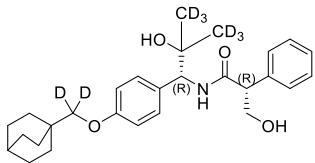
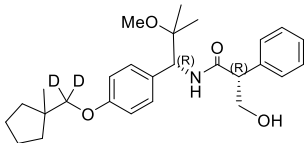
Compuesto	Estructura	Nombre/Datos Analíticos
(60)		(R)-3-hidroxi-N-((R)-2-hidroxi-2-metil-1-(4-((1-metilciclopentil)metoxi-d2)fenil)propil)-2-fenilpropanamida. UPLC-MS (Método 1) m/z 428.25 (M+H)⁺ a 2.367 min. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆): δ 8.16 (d, <i>J</i> = 9.4 Hz, 1H), 7.24 (dd, <i>J</i> = 15.9, 7.5 Hz, 4H), 7.15 (t, <i>J</i> = 9.6 Hz, 3H), 6.73 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2H), 4.82 (t, <i>J</i> = 4.9 Hz, 1H), 4.67 (d, <i>J</i> = 9.3 Hz, 1H), 4.37 (s, 1H), 3.93 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 1H), 3.83 (t, <i>J</i> = 7.0 Hz, 1H), 3.60 – 3.50 (m, 1H), 1.61 (d, <i>J</i> = 10.6 Hz, 6H), 1.37 – 1.28 (m, 2H), 1.12 (s, 3H), 1.01 (d, <i>J</i> = 23.8 Hz, 6H). Purificado por TLC-prep (PE/EtOAc 3:1) como el diastereómero más polar
(61)		(R)-3-hidroxi-N-((R)-2-hidroxi-2-(metil-d3)-1-(4-((1-metilciclopentil)metoxi-d2)fenil)propil)-3,3,3-d3-2-fenilpropanamida. UPLC-MS (Método 1) m/z 434.30 (M+H)⁺ a 1.233 min. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆): δ 8.16 (d, <i>J</i> = 9.4 Hz, 1H), 7.28 – 7.24 (m, 2H), 7.24 – 7.11 (m, 5H), 6.76 – 6.71 (m, 2H), 4.84 – 4.80 (m, 1H), 4.66 (d, <i>J</i> = 9.3 Hz, 1H), 4.34 (s, 1H), 3.93 (td, <i>J</i> = 9.3, 5.4 Hz, 1H), 3.83 (dd, <i>J</i> = 8.7, 5.4 Hz, 1H), 3.56 (dt, <i>J</i> = 9.9, 5.1 Hz, 1H), 1.65 – 1.53 (m, 6H), 1.37 – 1.28 (m, 2H), 1.04 (s, 3H). Purificado por TLC-prep (PE/EtOAc 1:2), como el diastereómero más polar

Compuesto	Estructura	Nombre/Datos Analíticos
(62)		Amida de (R)-2-hidroxi-N-((R)-2-hidroxi-2-metil-1-(4-((1-metilciclopentil)metoxi)fenil)propil)-2-fenilpropan-3,3,3-d3 UPLC-MS (Método 2) m/z 429.30 (M+H)⁺ a 4.217 min. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆): δ 8.07 (dd, <i>J</i> = 8.9, 2.8 Hz, 1H), 7.41 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 7.26 – 7.15 (m, 3H), 7.07 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 2H), 6.74 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 2H), 4.46 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 3.63 (s, 2H), 1.60 (s, 6H), 1.33 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 1.19 (s, 3H), 1.05 (s, 3H), 0.91 (s, 3H).
(63)		Amida de (R)-2-hidroxi-N-((R)-2-hidroxi-2-(metil-d₃)-1-(4-((1-metilciclopentil)metoxi)fenil)propil)-3,3,3-d3 UPLC-MS (Método 1) m/z 435.30 (M+H)⁺ a 2.300 min. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆): δ 8.07 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 7.41 (dt, <i>J</i> = 6.4, 1.4 Hz, 2H), 7.28 – 7.15 (m, 3H), 7.07 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 2H), 6.78 – 6.70 (m, 2H), 6.26 (s, 1H), 4.67 (s, 1H), 4.45 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 3.63 (s, 2H), 1.60 (p, <i>J</i> = 7.9 Hz, 6H), 1.33 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 2H), 1.05 (s, 3H).

Compuesto	Estructura	Nombre/Datos Analíticos
(64)		(R)-2-hidroxi-N-((R)-2-hidroxi-2-metil-1-(4-((1-metilciclopentil)metoxi-d2)fenil)propil)-2-fenilpropanamida. UPLC-MS (Método 1) m/z 428.25 (M+H)⁺ a 2.267 min. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆): δ 8.07 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 7.44 – 7.39 (m, 2H), 7.23 (dd, <i>J</i> = 8.3, 6.5 Hz, 2H), 7.17 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 7.07 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 2H), 6.74 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 2H), 4.46 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 1.66 – 1.53 (m, 9H), 1.33 (d, <i>J</i> = 4.6 Hz, 2H), 1.19 (s, 3H), 1.05 (s, 3H), 0.91 (s, 3H). Purificado por TLC-prep (PE/EtOAc 2:1) como el diastereómero más polar
(65)		(R)-2-hidroxi-N-((R)-2-hidroxi-2-(metil-d3)-1-(4-((1-metilciclopentil)metoxi-d2)fenil)propil)-3,3,3-d3)-2-fenilpropanamida. UPLC-MS (Método 2) m/z 434.35 (M+H)⁺ a 4.217 min. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆): δ 8.07 (dd, <i>J</i> = 9.0, 2.8 Hz, 1H), 7.42 (d, <i>J</i> = 7.3 Hz, 2H), 7.26 – 7.15 (m, 3H), 7.07 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 2H), 6.74 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 2H), 6.28 (s, 1H), 4.68 (s, 1H), 4.45 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 1.64 (s, 3H), 1.63 – 1.52 (m, 6H), 1.37 – 1.28 (m, 2H), 1.05 (s, 3H). Purificado por TLC-prep (PE/EtOAc 2:1), como el diastereómero más polar

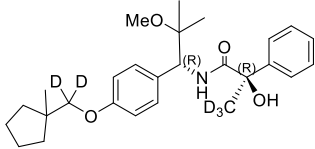
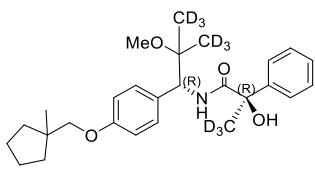
Compuesto	Estructura	Nombre/Datos Analíticos
(66)		Amida de (R)-2-hidroxi-N-((R)-2-hidroxi-2-metil-1-(4-((1-metilciclopentil)metoxi-d2)fenil)propil)-2-fenilpropan-3,3,3-d3. UPLC-MS (Método 2) m/z 431.30 (M+H)⁺ a 4.250 min. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆): δ 8.07 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 7.45 – 7.38 (m, 2H), 7.26 – 7.15 (m, 3H), 7.10 – 7.05 (m, 2H), 6.77 – 6.70 (m, 2H), 4.46 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 1.60 (qd, <i>J</i> = 7.7, 3.6 Hz, 6H), 1.36 – 1.29 (m, 2H), 1.19 (s, 3H), 1.05 (s, 3H), 0.91 (s, 3H). Purificado por TLC-prep (DCM/ACN 10:1) como el diastereómero más polar
(67)		Amida de (R)-2-hidroxi-N-((R)-2-hidroxi-2-(metil-d3)-1-(4-((1-metilciclopentil)metoxi-d2)fenil)propil)-3,3,3-d3)-2-fenilpropan-3,3,3-d3. UPLC-MS (Método 1) m/z 437.35 (M+H)⁺ a 1.400 min. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆): δ 8.07 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 7.40 (s, 2H), 7.27 – 7.15 (m, 3H), 7.07 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 2H), 6.74 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 2H), 6.26 (s, 1H), 4.68 (s, 1H), 4.45 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 1.59 (dq, <i>J</i> = 12.0, 5.9, 4.3 Hz, 6H), 1.37 – 1.28 (m, 2H), 1.05 (s, 3H). Purificado por TLC-prep (PE/EtOAc 2:1), como el diastereómero más polar

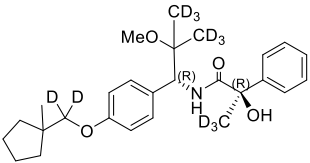
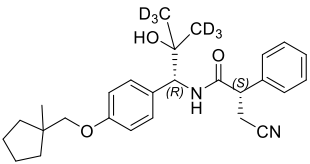
Compuesto	Estructura	Nombre/Datos Analíticos
(68)		(R)-N-((R)-1-(4-(biciclo[2.2.2]octan-1-ilmetoxi)fenil)-2-hidroxi-2-(metil-d₃)propil-3,3,3-d₃)-3-hidroxi-2-fenilpropanamida. UPLC-MS (Método 1) m/z 458.30 (M+H)⁺ a 2.333 min. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆): δ 8.14 (d, <i>J</i> = 9.4 Hz, 1H), 7.28 – 7.09 (m, 7H), 6.73 – 6.66 (m, 2H), 4.65 (d, <i>J</i> = 9.3 Hz, 1H), 3.92 (t, <i>J</i> = 9.3 Hz, 1H), 3.82 (dd, <i>J</i> = 8.7, 5.5 Hz, 1H), 3.59 – 3.52 (m, 1H), 3.45 (s, 2H), 1.58 – 1.49 (m, 7H), 1.43 (dd, <i>J</i> = 10.6, 4.9 Hz, 6H). Purificado por TLC-prep (PE/EtOAc 1:2), como el diastereómero más polar
(69)		(R)-N-((R)-1-(4-(biciclo[2.2.2]octan-1-ilmetoxi-d₂)fenil)-2-hidroxi-2-metilpropil)-3-hidroxi-2-fenilpropanamida. UPLC-MS (Método 1) m/z 454.25 (M+H)⁺ a 2.533 min. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆): δ 8.15 (d, <i>J</i> = 9.3 Hz, 1H), 7.27 – 7.10 (m, 7H), 6.69 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 2H), 4.66 (d, <i>J</i> = 9.3 Hz, 1H), 3.92 (t, <i>J</i> = 9.3 Hz, 1H), 3.82 (dd, <i>J</i> = 8.7, 5.4 Hz, 1H), 3.55 (dd, <i>J</i> = 9.8, 5.4 Hz, 1H), 1.58 – 1.50 (m, 7H), 1.42 (dd, <i>J</i> = 10.4, 5.1 Hz, 6H), 1.11 (s, 3H), 0.98 (s, 3H). Separado por HPLC-prep, como el segundo diastereómero de elución

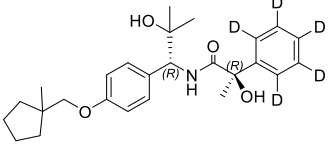
Compuesto	Estructura	Nombre/Datos Analíticos
(70)		(R)-N-((R)-1-(4-(bicyclo[2.2.2]octan-1-ilmetoxi-d2)fenil)-2-hidroxi-2-(metil-d3)propil-3,3,3-d3)-3-hidroxi-2-fenilpropanamida. UPLC-MS (Método 1) m/z 460.25 (M+H)⁺ a 2.300 min. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.15 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.28 – 7.10 (m, 7H), 6.69 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 4.82 (s, 1H), 4.65 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 4.33 (s, 1H), 3.93 (dt, J = 9.5, 6.0 Hz, 1H), 3.85 – 3.78 (m, 1H), 3.55 (q, J = 5.4, 3.3 Hz, 1H), 1.59 – 1.50 (m, 7H), 1.43 (dd, J = 10.6, 4.9 Hz, 6H). Separado por HPLC-prep, como el segundo diastereómero de elución
(71)		(R)-3-hidroxi-N-((R)-2-metoxi-2-metil-1-(4-((1-metilciclopentil)metoxi-d2)fenil)propil)-2-fenilpropanamida. UPLC-MS (Método 1) m/z 442.25 (M+H)⁺ a 2.467 min. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.25 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.28 – 7.25 (m, 2H), 7.21 (dd, J = 8.2, 6.5 Hz, 2H), 7.13 (dd, J = 6.7, 4.8 Hz, 3H), 6.76 – 6.70 (m, 2H), 4.84 (dd, J = 7.3, 2.2 Hz, 2H), 3.96 – 3.85 (m, 2H), 3.59 – 3.53 (m, 1H), 3.11 (d, J = 1.6 Hz, 3H), 1.59 (s, 6H), 1.35 – 1.28 (m, 2H), 1.11 (s, 3H), 1.04 (d, J = 1.6 Hz, 3H), 1.00 (s, 3H). Purificado por TLC prep (PE/EtOAc 1:1), como el diastereómero más polar

Compuesto	Estructura	Nombre/Datos Analíticos
(72)		(R)-3-hidroxi-N-((R)-2-metoxi-2-(metil-d3)-1-(4-((1-metilciclopentil)metoxi)fenil)propil-3,3,3-d3)-2-fenilpropanamida. UPLC-MS (Método 1) m/z 446.25 (M+H)⁺ a 1.567 min. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.27 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.31 – 7.12 (m, 7H), 6.81 – 6.69 (m, 2H), 4.92 – 4.80 (m, 2H), 3.98 – 3.85 (m, 2H), 3.64 (s, 2H), 3.61 – 3.54 (m, 1H), 3.13 (s, 3H), 1.67 – 1.55 (m, 6H), 1.38 – 1.30 (m, 2H), 1.07 (s, 3H). Purificado por TLC prep (PE/EtOAc 2:1), como el diastereómero más polar
(73)		R)-3-hidroxi-N-((R)-2-metoxi-2-(metil-d3)-1-(4-((1-metilciclopentil)metoxi-d2)fenil)propil-3,3,3-d3)-2-fenilpropanamida. UPLC-MS (Método 2) m/z 448.45 (M+H)⁺ a 3.867 min. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.24 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.28 – 7.24 (m, 2H), 7.23 – 7.19 (m, 2H), 7.17 – 7.10 (m, 3H), 6.77 – 6.70 (m, 2H), 4.86 – 4.80 (m, 2H), 3.97 – 3.85 (m, 2H), 3.58 – 3.52 (m, 1H), 3.11 (s, 3H), 1.59 (td, J = 8.4, 7.8, 5.0 Hz, 6H), 1.32 (d, J = 5.0 Hz, 2H), 1.04 (s, 3H). Purificado por TLC prep (PE/EtOAc 2:1), como el diastereómero más polar

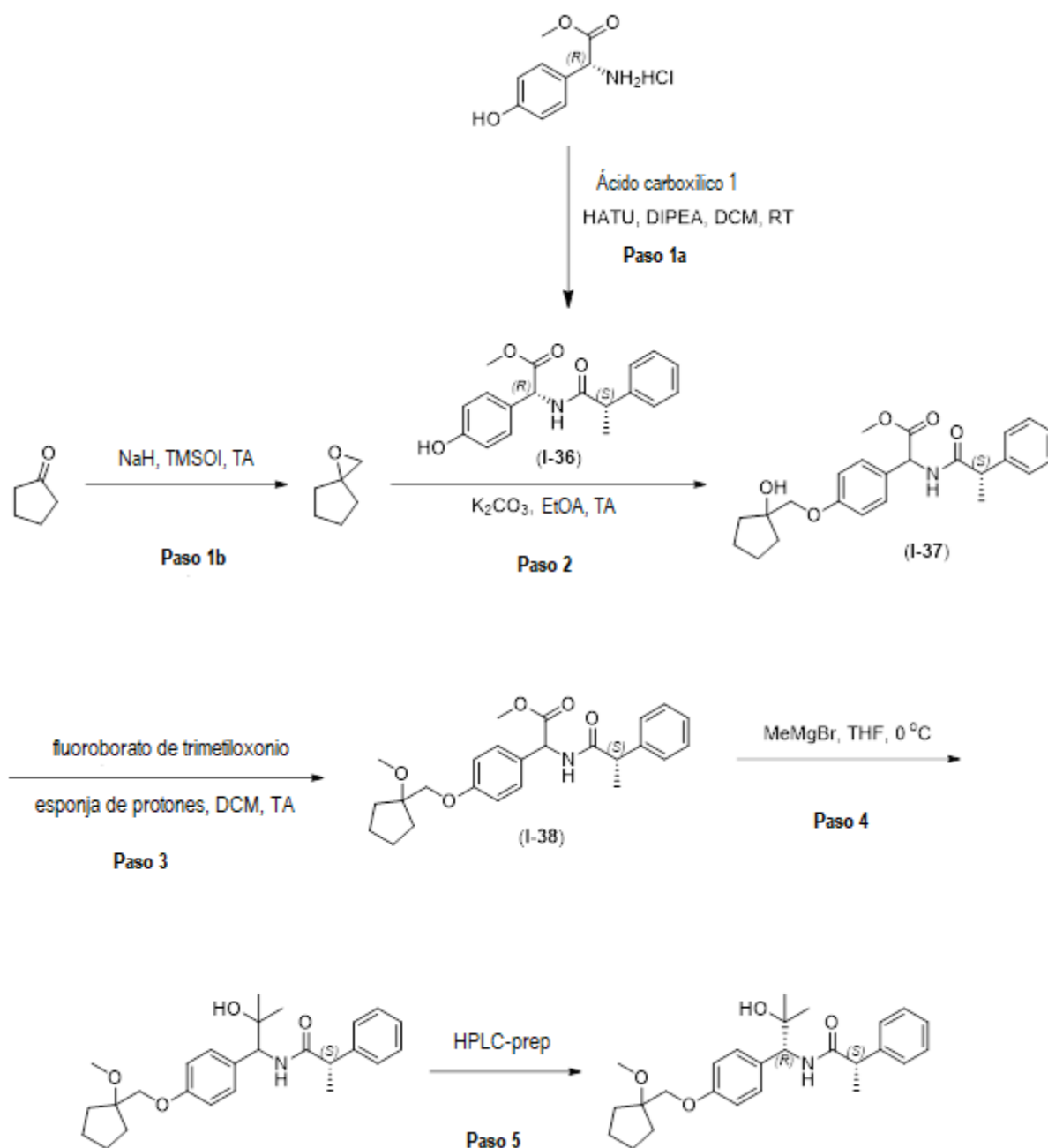
Compuesto	Estructura	Nombre/Datos Analíticos
(74)		(R)-2-hidroxi-N-((R)-2-metoxi-2-metil-1-(4-((1-metilciclopentil)metoxi-d₂)fenil)propil)-2-fenilpropanamida. UPLC-MS (Método 1) m/z 442.25 (M+H)⁺ a 1.800 min. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.00 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.44 – 7.39 (m, 2H), 7.26 – 7.15 (m, 3H), 7.08 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.75 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.32 (s, 1H), 4.61 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 3.13 (s, 3H), 1.66 – 1.53 (m, 9H), 1.36 – 1.28 (m, 2H), 1.19 (s, 3H), 1.05 (s, 3H), 0.92 (s, 3H). Purificado por TLC-prep (PE/EtOAc 1:1), como el diastereómero más polar
(75)		(R)-2-hidroxi-N-((R)-2-metoxi-2-(metil-d₃)-1-(4-((1-metilciclopentil)metoxi)fenil)propil)-3,3,3-d₃)-2-fenilpropanamida. UPLC-MS (Método 2) m/z 446.45 (M+H)⁺ a 4.717 min. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.00 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.43 – 7.39 (m, 2H), 7.25 – 7.15 (m, 3H), 7.08 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.75 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.33 (s, 1H), 4.61 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 3.63 (s, 2H), 3.13 (s, 3H), 1.65 – 1.54 (m, 9H), 1.33 (d, J = 4.7 Hz, 2H), 1.05 (s, 3H). Purificado por TLC-prep (PE/EtOAc 1:1), como el diastereómero más polar

Compuesto	Estructura	Nombre/Datos Analíticos
(78)		Amida de (R)-2-hidroxi-N-((R)-2-metoxi-2-metil-1-(4-((1-metilciclopentil)metoxi-d2)fenil)propil)-2-fenilpropan-3,3,3-d3 UPLC-MS (Método 1) m/z 445.25 (M+H)⁺ a 1.667 min. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.00 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.43 – 7.38 (m, 2H), 7.26 – 7.15 (m, 3H), 7.10 – 7.06 (m, 2H), 6.78 – 6.72 (m, 2H), 6.31 (s, 1H), 4.61 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 3.13 (s, 3H), 1.59 (ddt, J = 13.1, 8.2, 5.1 Hz, 6H), 1.32 (dd, J = 8.5, 4.0 Hz, 2H), 1.19 (s, 3H), 1.05 (s, 3H), 0.92 (s, 3H). Purificado por TLC-prep (PE/EtOAc 3:1), como el diastereómero más polar
(79)		Amida de (R)-2-hidroxi-N-((R)-2-metoxi-2-(metil-d3)-1-(4-((1-metilciclopentil)metoxi)fenil)propil)-3,3,3-d3-2-fenilpropan-3,3,3-d3. UPLC-MS (Método 1) m/z 449.30 (M+H)⁺ a 1.767 min. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7.99 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.41 (dt, J = 6.3, 1.4 Hz, 2H), 7.26 – 7.15 (m, 3H), 7.10 – 7.05 (m, 2H), 6.77 – 6.72 (m, 2H), 6.31 (s, 1H), 4.61 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 3.63 (s, 2H), 3.13 (s, 3H), 1.65 – 1.54 (m, 6H), 1.32 (dt, J = 8.0, 3.6 Hz, 2H), 1.05 (s, 3H). Purificado por TLC-prep (DCM/ACN 10:1), como el diastereómero más

Compuesto	Estructura	Nombre/Datos Analíticos
(80)		Amida de (R)-2-hidroxi-N-((R)-2-metoxi-2-(metil-d3)-1-(4-((1-metilciclopentil)metoxi-d2)fenil)propil-3,3,3-d3)-2- fenilpropan-3,3,3-d3. UPLC-MS (Método 1) m/z 451.30 (M+H)⁺ a 1.733 min. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.00 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 7.20 (dt, J = 24.5, 7.1 Hz, 3H), 7.09 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.75 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.31 (s, 1H), 4.61 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 3.13 (s, 3H), 1.64 – 1.54 (m, 6H), 1.36 – 1.29 (m, 2H), 1.05 (s, 3H). Purificado por TLC-prep (PE/EtOAc 2:1), como el diastereómero más polar
(81)		(S)-3-ciano-N-((R)-2-hidroxi-2-(metil-d3)-1-(4-((1-metilciclopentil)metoxi)fenil)propil-3,3,3-d3)-2-fenilpropanamida UPLC-MS (Método 2) m/z 423.25 (M+H)⁺ a 2.262 min. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.37 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.28 – 7.24 (m, 5H), 7.06 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.72 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 4.61 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.50-4.25 (bs, 1H), 4.18 (m, 1H), 3.62 (s, 2H), 3.07 (dd, J = 16.8, 8.8 Hz, 1H), 2.90 (dd, J = 16.8, 6.8 Hz, 1H), 1.62 – 1.51 (m, 6H), 1.33 – 1.25 (m, 2H), 1.05 (s, 3H).

Compuesto	Estructura	Nombre/Datos Analíticos
(82)		(R)-2-hidroxi-N-((R)-2-hidroxi-2-metil-1-(4-((1-metilciclopentil)metoxi)fenil)propil)-2-(fenil-d5)propanamida. UPLC-MS (Método 1) m/z 426.20 (M+H)⁺ a 1.333 min. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.08 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.74 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.27 (s, 1H), 4.70 (s, 1H), 4.46 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 3.63 (s, 2H), 1.62 (d, J = 16.1 Hz, 9H), 1.33 (d, J = 4.7 Hz, 2H), 1.19 (s, 3H), 1.05 (s, 3H), 0.91 (s, 3H).

[0002] **Ejemplo 2: (S)-N-((R)-2-hidroxi-1-(4-((1-metoxiciclopentil)metoxi)fenil)-2-metilpropil)-2-fenilpropanamida (Compuesto 11)**



Paso 1a. *(R)-2-(4-hidroxifenil)-2-((S)-2-fenilpropanamido)acetato de metilo (I-36)*. A una solución de clorhidrato de *(R)-2-amino-2-(4-hidroxifenil)acetato de metilo (I-1*; 10.0 g, 46.0 mmol), ácido *(S)-2-fenilpropanoico* (8.3 g, 55.0 mmol) y *DIPEA* (18.0 g, 140 mmol) en *DCM* (100 mL) a TA se agregó *HATU* (21.0 g, 55.0 mmol). La solución de reacción se agitó a TA durante 16 horas luego se concentró para proporcionar el producto crudo el cual se purificó por cromatografía de gel de sílice (eluyendo con 1/1 de

EtOAc/PE) para proporcionar el compuesto del título (13.6 g, 43.4 mmol, 94% de rendimiento) como un aceite amarillo. UPLC-MS (Método 1) m/z 314.0 (M+H)⁺, a 1.089.

Paso 1: 1-oxaespiro[2.4]heptano: A una solución de ciclopentanona (5.0 g, 60 mmol) y TMSIO (16.0 g, 72.0 mmol) en DMSO (50 mL) a 0 °C se agregó NaH (2.9 g, 72.0 mmol, 60%). La solución de la mezcla se agitó a TA durante 12 horas luego la reacción se apagó con agua y se extrajo con MTBE. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, y se concentraron para proporcionar el producto crudo el cual se usó en el siguiente paso sin purificación.

Paso 2: 2-(4-((1-hidrox ciclopentil)metoxi)fenil)-2-((S)-2-fenilpropanamido)acetato de metilo: Una mezcla del éster del Paso 1a (2.0 g, 6.4 mmol), 1-oxaespiro[2.4]heptano (2.5 g, 26.0 mmol) y K₂CO₃ (1.8 g, 13.0 mmol) en EtOH (20 mL) se agitó a TA durante 12 horas. La reacción luego se filtró a través de celite y lo filtrado se concentró. El residuo obtenido se purificó por Biotage Isolera One (columna C₁₈, eluyendo con 10 % a 90 % de MeCN/H₂O) para proporcionar el compuesto del título (0.58g, 1.36 mmol, 21 % de rendimiento) como un sólido amarillo. UPLC-MS (Método 3) m/z 412.0 (M+H)⁺.

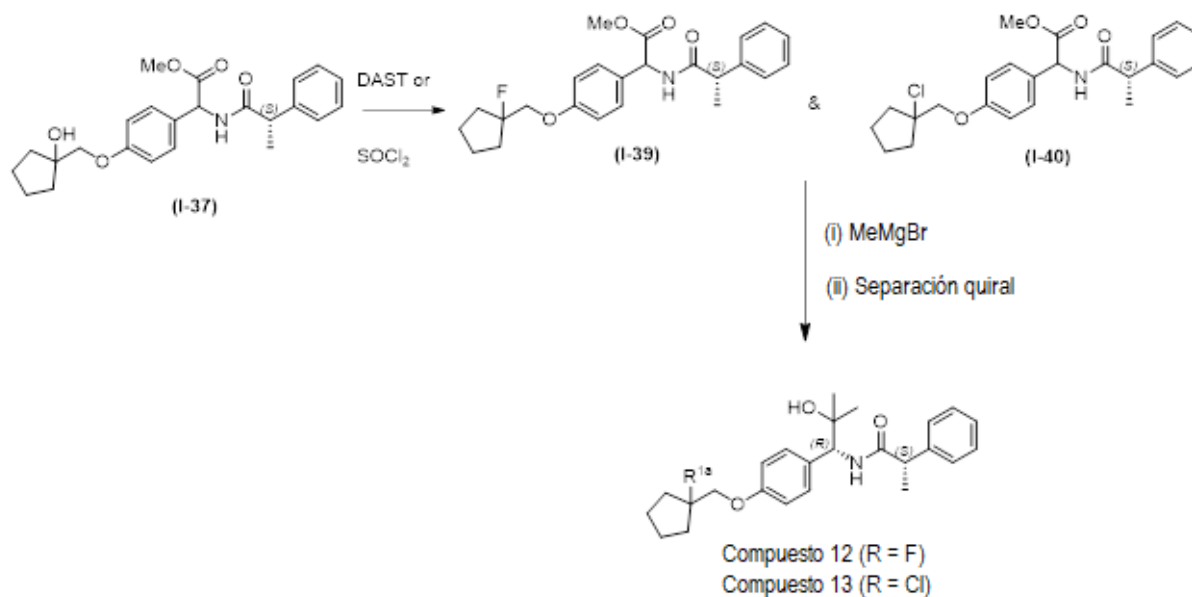
Paso 3: 2-(4-((1-metoxiciclopentil)metoxi)fenil)-2-((S)-2-fenilpropanamido)acetato de metilo: Una mezcla del alcohol del Paso 2 (0.30 g, 0.70 mmol), fluoroborato de trimetiloxonio (0.177 g, 1.19 mmol) y esponja de protones (0.905 g, 4.23 mmol) en DCM (5 mL) se agitó a TA durante 12 horas. La reacción luego se filtró a través de celite y lo filtrado se concentró. El residuo obtenido se purificó por Biotage Isolera One (columna C₁₈, eluyendo con 10 % a 90 % de MeCN/H₂O) para proporcionar el compuesto del título (0.085 g, 0.19 mmol, 27 % de rendimiento) como un sólido amarillo. UPLC-MS (Método 3) m/z 426.0 (M+H)⁺.

Paso 4: (2S)-N-(2-hidroxi-1-(4-((1-metoxiciclopentil)metoxi)fenil)-2-metilpropil)-2-fenilpropanamida: A una solución del éter del Paso 3 (0.160 g, 0.37 mmol) en THF (2 mL) se agregó MeMgBr (3M en Et₂O, 0.61 mL, 1.82 mmol) y la mezcla se agitó durante 1 h. La reacción se apagó con NH₄Cl (ac) y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y concentraron. El residuo obtenido se purificó por Biotage Isolera One (columna C₁₈, eluyendo con 10 % a 90 % de MeCN/H₂O) para proporcionar una mezcla de diastereómeros (0.085 g, 0.20 mmol, 55% de rendimiento) como un aceite amarillo. UPLC-MS (Método 1) m/z 426.20 (M+H)⁺ a 1.933 min.

Paso 5: (S)-N-((R)-2-hidroxi-1-(4-((1-metoxiciclopentil)metoxi)fenil)-2-metilpropil)-2-fenilpropanamida: El racemato del Paso 4 se purificó por TLC-prep para proporcionar el compuesto del título (40 mg, 0.094 mmol) como un aceite amarillo como el primer isómero de elución. UPLC-MS (Método 1) m/z 426.20 (M+H)⁺ a 1.933 min. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.18 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.42 – 7.31 (m, 4H), 7.34 – 7.21 (m, 3H), 6.95 – 6.86 (m, 2H), 4.76 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.00 (d, J = 21.4 Hz, 3H), 3.24 (s, 3H), 1.88 (tt, J = 8.5, 3.9 Hz, 2H), 1.86 – 1.63 (m, 6H), 1.47 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 1.23 (s, 3H), 1.10 (s, 3H).

Ejemplo 3; (S)-N-((R)-1-(4-((1-fluorociclopentil)metoxi)fenil)-2-hidroxi-2-metilpropil)-2-fenilpropanamida (Compuesto 12)

5



Paso 1: 2-(4-((1-fluorociclopentil)metoxi)fenil)-2-((S)-2-fenilpropanamido)acetato de metilo: A una solución del Éster (I-37) (260 mg, 0.61 mmol) en DCM (5 mL) se agregó DAST (295.4 mg, 1.84 mmol). La reacción se agitó a TA durante 30 mins, luego el solvente se eliminó *en vacío* y el producto crudo se purificó por Biotage Isolera One (columna C₁₈, eluyendo con 10 % a 90 % de MeCN/H₂O) para proporcionar el compuesto del título (80 mg, 0.19 mmol, 31 % de rendimiento) como un sólido amarillo. UPLC-MS (Método 3) m/z 414.00 (M+H)⁺.

Paso 2: (2S)-N-(1-(4-((1-fluorociclopentil)metoxi)fenil)-2-hidroxi-2-metilpropil)-2-fenilpropanamida: A una solución del Éster (I-39) (80 mg, 0.19 mmol) en THF (3 mL) se agregó MeMgBr (3M en Et₂O, 0.31 mL, 0.94 mmol) y la mezcla se agitó a TA durante 1 hora. La reacción se apagó con NH₄Cl (ac) y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y concentraron *en vacío* para proporcionar el compuesto del título (35.0 mg, 0.08 mmol, 42 % de rendimiento) como un aceite marrón. UPLC-MS (Método 3) m/z 414.00 (M+H)⁺.

Paso 3: (S)-N-((R)-1-(4-((1-fluorociclopentil)metoxi)fenil)-2-hidroxi-2-metilpropil)-2-fenilpropanamida: Los diastereómeros (35 mg, 0.085 mmol) se separaron por HPLC-prep para proporcionar

el compuesto del título (5.6 mg, 0.013 mmol, 15% de rendimiento) como el primer isómero de elución. UPLC-MS (Método 1) m/z 414.20 (M+H)⁺ a 2.033 min. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.19 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.42 – 7.30 (m, 4H), 7.32 – 7.22 (m, 3H), 6.94 – 6.87 (m, 2H), 4.76 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 4.58 (s, 1H), 4.21 (s, 1H), 4.16 (s, 1H), 3.98 (q, *J* = 7.0 Hz, 1H), 2.11 – 1.72 (m, 8H), 1.47 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.22 (s, 3H), 1.09 (s, 3H).

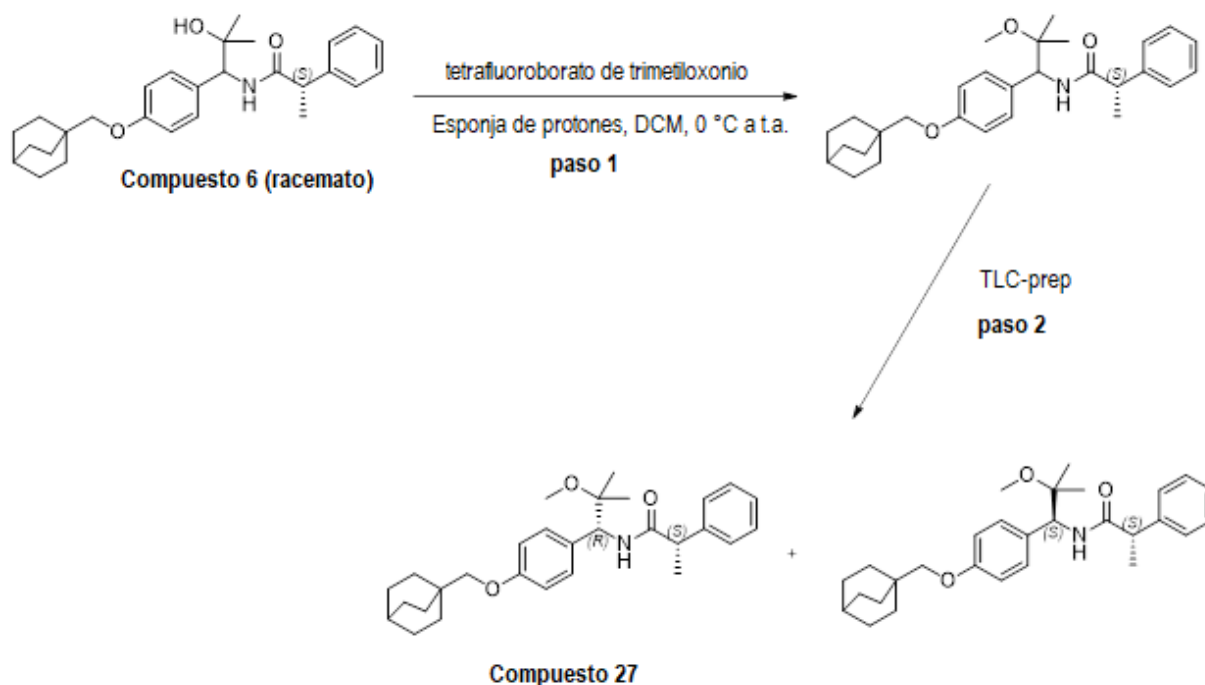
Ejemplo 4: (S)-N-((R)-1-(4-((1-clorociclopentil)metoxi)fenil)-2-hidroxi-2-metilpropil)-2-fenilpropanamida (Compuesto 13)

Paso 1: 2-(4-((1-clorociclopentil)metoxi)fenil)-2-((S)-2-fenilpropanamido)acetato de metilo: A una solución del Éster (**I-37**) (400 mg, 0.94 mmol) en DCM (5 mL) a 0 °C se agregó SOCl₂ (224.0 mg, 1.9 mmol). La reacción se agitó durante 1 hora, luego el solvente se eliminó *en vacío* y el producto crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice (eluyendo con 1/3 de EtOAc/PE) para proporcionar el compuesto del título (190.0 mg, 0.43 mmol, 23% de rendimiento). UPLC-MS (Método 3) m/z 430.02 (M+H)⁺.

Paso 2: (2S)-N-(1-(4-((1-clorociclopentil)metoxi)fenil)-2-hidroxi-2-metilpropil)-2-fenilpropanamida: A una solución del Éster (**I-40**) (190 mg, 0.43 mmol) en THF (2 mL) se agregó MeMgBr (3M en Et₂O, 0.72 mL, 2.15 mmol) y la solución se agitó a TA durante 1 hora. La reacción se apagó con NH₄Cl (ac) y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron *en vacío* para proporcionar el compuesto del título (35.0 mg, 0.081 mmol, 19 % de rendimiento) como un aceite marrón. UPLC-MS (Método 3) m/z 430.00 (M+H)⁺.

Paso 3: (S)-N-((R)-1-(4-((1-clorociclopentil)metoxi)fenil)-2-hidroxi-2-metilpropil)-2-fenilpropanamida: Los diastereómeros (35 mg, 0.081mmol) se separaron por HPLC-prep para proporcionar el compuesto del título (10.6 mg, 0.024 mmol, 30% de rendimiento) como el primer isómero de elución. UPLC-MS (Método 1) m/z 430.15 (M+H)⁺ a 2.233 min. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.12 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 7.27 (q, *J* = 8.0 Hz, 4H), 7.18 (d, *J* = 8.1 Hz, 3H), 6.84 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 4.68 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 4.50 (s, 1H), 4.18 (s, 2H), 3.90 (q, *J* = 7.1 Hz, 1H), 2.07 (d, *J* = 6.8 Hz, 4H), 1.91 (s, 2H), 1.77 (s, 2H), 1.38 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.14 (s, 3H), 1.01 (s, 3H).

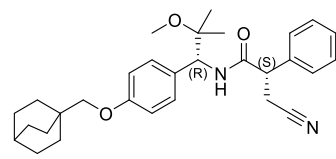
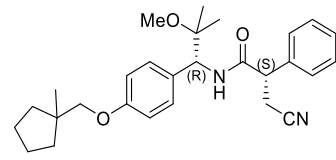
Ejemplo 5: (S)-N-((R)-1-(4-(biciclo[2.2.2]octan-1-ilmetoxi)fenil)-2-metoxi-2-metilpropil)-2-fenilpropanamida (Compuesto 27)



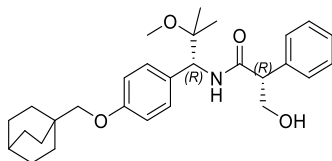
Paso 1: *(2S)-N-(1-(4-(biciclo[2.2.2]octan-1-ilmetoxi)fenil)-2-metoxi-2-metilpropil)-2-fenilpropanamida*: Una mezcla del racemato del Compuesto 6 (150 mg, 0.34 mmol), fluoroborato de trimetilojonio (102 mg, 0.68 mmol), tamices moleculares 4A (100 mg) y esponja de protones (443 g, 2.07 mmol) en DCM (5 mL) se agitó a TA durante 12 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y lo filtrado se concentró. El producto crudo se purificó por Biotage Isolera One (columna C₁₈, eluyendo con 10 % a 90 % de MeCN/H₂O) para proporcionar el compuesto del título (85 mg, 0.19 mmol, 26 % de rendimiento) como un sólido amarillo. UPLC-MS (Método 3) m/z 450.0 (M+H)⁺ a 1.184 min.

Paso 2: *(S)-N-((R)-1-(4-(biciclo[2.2.2]octan-1-ilmetoxi)fenil)-2-metoxi-2-metilpropil)-2-fenilpropanamida*: Los diastereómeros (85 mg, 0.19 mmol) se separaron por TLC-prep para proporcionar el compuesto del título como el diastereómero más polar (18 mg, 0.04 mmol, 21% de rendimiento). UPLC-MS (Método 3) m/z 450.0 (M+H)⁺ a 1.184 min. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.13 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 7.23 (dt, *J* = 14.8, 7.3 Hz, 4H), 7.12 (dd, *J* = 20.5, 7.8 Hz, 3H), 6.71 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 4.80 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 3.89 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 3.46 (s, 2H), 3.10 (s, 3H), 1.58-1.51 (m, 7H), 1.44 (d, *J* = 8.9 Hz, 6H), 1.34 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.08 (s, 3H), 0.98 (s, 3H).

Se prepararon los siguientes compuestos por métodos análogos al Ejemplo 5, sustituyendo los intermediarios quirales o racémicos y materiales de partida apropiados y además se separaron por prep-HPLC o TLC-prep donde sea necesario:

Compuesto	Estructura	Nombre/Datos Analíticos
(30)		(S)-N-((R)-1-(4-(biciclo[2.2.2]octan-1-ilmetoxi)fenil)-2-metoxi-2-metilpropil)-3-ciano-2-fenilpropanamida. UPLC-MS (Método 1) m/z 475.20 (M+H)⁺ a 1.800 min. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.48 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.32 – 7.18 (m, 5H), 7.05 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 6.68 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 4.80 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.22 (dd, J = 9.1, 6.4 Hz, 1H), 3.45 (s, 2H), 3.11 (s, 3H), 3.10 – 3.02 (m, 1H), 2.89 (dd, J = 16.6, 6.4 Hz, 1H), 1.59 – 1.50 (m, 7H), 1.42 (dd, J = 10.5, 5.0 Hz, 6H), 1.13 (s, 3H), 0.99 (s, 3H).
(35)		(S)-3-ciano-N-((S)-2-metoxi-2-metil-1-(4-((1-metilciclopentil)metoxi)fenil)propil)-2-fenilpropanamid. UPLC-MS (Método 1) m/z 449.20 (M+H)⁺ a 1.667 min. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.50 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.31 – 7.20 (m, 5H), 7.06 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.72 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.81 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 4.25 – 4.19 (m, 1H), 3.62 (s, 2H), 3.12 (s, 3H), 3.10 – 3.03 (m, 1H), 2.89 (dd, J = 16.6, 6.3 Hz, 1H), 1.63 – 1.54 (m, 6H), 1.35 – 1.27 (m, 2H), 1.13 (s, 3H), 1.04 (s, 3H), 0.99 (s, 3H).

Ejemplo 6: (R)-N-((R)-1-(4-(biciclo[2.2.2]octan-1-ilmetoxi)fenil)-2-metoxi-2-metilpropil)-3-hidroxi-2-fenilpropanamida (Compuesto 29)



Paso 1. Benzoato de (2R)-3-((1-(4-(biciclo[2.2.2]octan-1-ilmetoxi)fenil)-2-hidroxi-2-metilpropil)amino)-3-oxo-2-fenilpropilo. Una solución de Ejemplo 1 (racemato del Compuesto 31) (241 mg, 0.53 mmol) y piridina (85.4 μ L, 1.06 mmol) en DCM (10 mL) se enfrió a 0 °C, luego se agregó por goteo una solución de cloruro de benzoilo (67.7 μ L, 582 μ mol) en DCM (2 mL). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 90 min, luego se dejó calentar a TA y se agitó durante unas 2 h más. se agregó 10 % en peso de ácido cítrico (10 mL), la mezcla se calentó a TA y se agitó durante 5 min, se pasó a través de un separador de fase, y se concentró bajo presión reducida. El producto crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice (cartucho de 12 g, 0-50% de EtOAc/isohexano) para proporcionar el compuesto del título (181 mg, 0.33 mmol, 62%) como una goma incolora; LCMS (Método 4) m/z 556.2 (M+H)⁺ a 2.13 min.

Paso 2: Benzoato de (2R)-3-((1-(4-(biciclo[2.2.2]octan-1-ilmetoxi)fenil)-2-metoxi-2-metilpropil)amino)-3-oxo-2-fenilpropilo. A una solución del alcohol del Paso 1 (181 mg, 0.33 mmol), 1,8-bis(dimetilamino)naftaleno (0.41 g, 1.88 mmol), y tamices moleculares 4Å (100 mg) en DCM (10 mL) se enfrió a 0 °C, luego se agregó tetrafluoroborato de trimetiloxonio (93 mg, 0.63 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 30 min luego se dejó calentar a TA y se agitó durante una 18 h adicionales. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (20 mL) y HCl 1 M ac. (20 mL), se agitó durante 10 min, se pasó a través de un separador de fase y se concentró bajo presión reducida. El producto crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice (cartucho de 12 g, 0-50% de EtOAc/isohexano) para proporcionar el compuesto del título (48 mg, 84 μ mol, 25%) como una goma incolora; LCMS (Método 4) m/z 570.5 (M+H)⁺ a 2.35 min.

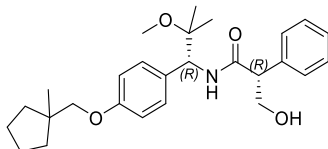
Paso 3. (2R)-N-(1-(4-(biciclo[2.2.2]octan-1-ilmetoxi)fenil)-2-metoxi-2-metilpropil)-3-hidroxi-2-fenilpropanamida. Una solución del éter del Paso 2 (48 mg, 84 μ mol) en MeOH (6 mL) se enfrió a 0 °C después de lo cual, se agregó una solución de metóxido de sodio (5.4 M in MeOH) (45 mg, 155 μ L, 0.84 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar a TA y se agitó durante 3 h. se agregaron 10 % en peso de ácido cítrico ac. (30 mL) y DCM (30 mL), la mezcla de reacción se agitó durante 15 min luego se pasó a través de un separador de fase y se concentró bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título (36 mg, 67 μ mol, 79%); UPLC-MS (Método 1) m/z 466.15 (M+H)⁺ a 2.402 min.

El racemato del Paso 3 se combinó con un lote adicional (41 mg) y se purificó por prep-HPLC para proporcionar el diastereómero 1 como el producto más polar (14mg, 30 μ mol); UPLC-MS (Método 1) m/z 466.15 (M+H)⁺ a 2.400 min. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.24 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 7.26 (d, *J* = 7.1 Hz, 2H), 7.20 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 7.13 (dd, *J* = 16.1, 7.8 Hz, 3H), 6.70 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 4.82 (q, *J* = 5.1

Hz, 2H), 3.90 (dt, $J = 16.2, 5.1$ Hz, 2H), 3.59 – 3.52 (m, 1H), 3.45 (s, 2H), 3.11 (s, 3H), 1.59 – 1.50 (m, 7H), 1.43 (d, $J = 8.7$ Hz, 6H), 1.11 (s, 3H), 0.99 (s, 3H).

[0003] Ejemplo 7; (R)-3-hidroxi-N-((R)-2-metoxi-2-metil-1-(4-((1-metilciclopentil)metoxi)fenil)propil)-2-fenilpropanamida (Compuesto 26)

5



Preparado a partir del racemato del Compuesto 2 siguiendo la ruta general detallada en la preparación del Compuesto 29. El racemato del producto (49 mg) se purificó por TLC-prep para proporcionar el diastereómero 1 como el producto más polar (15mg, 33 μ mol);UPLC-MS (Método 1) m/z 440.20 (M+H)⁺ a 1.400 min. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.24 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 7.28 – 7.11 (m, 7H), 6.73 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 4.84 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 3.90 (dd, $J = 12.6, 6.9$ Hz, 2H), 3.62 (s, 2H), 3.58 – 3.52 (m, 1H), 3.34 (s, 1H), 3.11 (s, 3H), 1.60 (d, $J = 9.6$ Hz, 6H), 1.32 (d, $J = 4.9$ Hz, 2H), 1.11 (s, 3H), 1.04 (s, 3H), 1.00 (s, 3H).

Procedimientos de Prueba de Propiedades ADME

(i) Estabilidad Plasmática (Humana, de Ratón y/o de Rata)

Para cuantificar la degradación del compuesto de prueba en plasma durante un período de 1 hora. Se determinó el porcentaje del compuesto original presente a los 0, 30 y 60 minutos después de iniciar las incubaciones en plasma. Los compuestos se tomaron de soluciones madre de DMSO 10 mM y se agregaron al plasma, que se había incubado previamente a 37 °C, para dar una concentración final de 25 μ M y se volvió a incubar. Se extrajeron alícuotas en los puntos de tiempo apropiados y se extinguieron con un volumen igual de acetonitrilo frío. Después de mezclar vigorosamente, la materia proteica precipitada se eliminó por filtración (placas de filtro Multiscreen Solvinert, Millipore, Bedford, MA, USA) y el filtrado se analizó por HPLC de fase inversa con detección espectrométrica de masas, utilizando monitoreo de iones individuales de la especie [M+H]⁺. El recambio metabólico se determinó por comparación de áreas de pico de los cromatogramas iónicos del compuesto original antes y después de la incubación y se expresó como porcentaje restante en cada punto de tiempo.

(ii) Estabilidad Metabólica Microsomal (Humana, de ratón o rata)

El compuesto de prueba (3 μ M) se incubó con microsomas hepáticos agrupados. El compuesto de prueba se incubó en 5 puntos de tiempo a lo largo de un experimento de 45 minutos y se analizó mediante LC-MS/MS. Se calculó un valor de aclaramiento intrínseco (CL_{int}) con error estándar y valor t_{1/2}.

Los microsomas (concentración final de proteína 0.5 mg/ml), el amortiguador de fosfato 0.1 M pH 7.4 y el compuesto de prueba (concentración final de sustrato 3 μ M; concentración final de DMSO 0.25 %) se pre-incubaron a 37 °C antes de la adición de NADPH (concentración final 1 mM) para iniciar la reacción. El volumen de incubación final es de 50 μ L. Se incluyó una incubación de control de cofactor negativo para cada compuesto probado en donde se agregó amortiguador de fosfato 0.1 M pH 7.4 en lugar de NADPH (menos NADPH). Se incluyeron dos compuestos de control con cada especie. Todas las incubaciones se realizaron individualmente para cada compuesto de prueba. Cada compuesto se incubó durante 0, 5, 15, 30 y 45 minutos. El control (menos NADPH) se incubó solo durante 45 minutos. Las reacciones se detuvieron transfiriendo 20 μ L de incubación a 60 μ L de metanol en los puntos de tiempo apropiados. Las placas de terminación se centrifugaron a 2,500 rpm durante 20 min a 4 °C para precipitar la proteína. Después de la precipitación de la proteína, los sobrenadantes de la muestra se combinaron en casetes de hasta 4 compuestos y se analizaron utilizando condiciones genéricas de LC-MS/MS. A partir de un gráfico de la relación del área de pico de In (área de pico del compuesto/área de pico del estándar interno) en función del tiempo, se determinó el gradiente de la línea. Posteriormente, se calcularon la vida media y el aclaramiento intrínseco utilizando las ecuaciones siguientes:

Constante de tasa de eliminación (k) = (- gradiente)

$$\text{Vida media (t}_{1/2}\text{) (min)} = \frac{0.693}{k}$$

$$\text{Aclaramiento intrínseco (CL}_{\text{int}}\text{) (}\mu\text{L/min/mg de proteína)} = \frac{V \times 0.693}{t_{1/2}}$$

donde V = Volumen de incubación (μ L)/Proteína microsomal (mg)

Se evalúan los compuestos de control relevantes, garantizando que los valores de aclaramiento intrínsecos estén dentro de los límites especificados.

(iii) Estabilidad de los Hepatocitos (Humano, ratón, rata o perro)

El compuesto de prueba (3 μ M) se incubó con hepatocitos criopreservados en suspensión. Se extrajeron muestras en 6 puntos temporales a lo largo de un experimento de 60 minutos y el compuesto de prueba se analizó mediante LC-MS/MS. Se calculó un valor de aclaramiento intrínseco (CL_{int}) con error estándar y vida media (t_{1/2}). Los hepatocitos criopreservados se almacenaron en nitrógeno líquido antes de su uso. El medio Williams E suplementado con 2 mM de glutamina L y 25 mM de HEPES y el compuesto de prueba (concentración final de sustrato 3 μ M; concentración final de DMSO 0.25 %) se preincubaron a 37 °C antes de la adición de una suspensión de hepatocitos criopreservados (densidad celular final 0.5 x 10⁶ células viables/mL en medio Williams E suplementado con 2 mM de glutamina L y 25 mM de HEPES) para iniciar la reacción. El volumen de incubación final es de 500 μ L. Se incluyó una incubación de control

para cada compuesto probado en donde se agregaron células lisadas en lugar de células viables. Se incluyeron dos compuestos de control con cada una de las especies.

Las reacciones se detuvieron transfiriendo 50 µL de incubación a 100 µL de metanol que contiene el estándar interno en los puntos de tiempo apropiados. El control (células lisadas) se incubó durante 60 minutos solamente. Las placas de terminación se centrifugaron a 2500 rpm a 4°C durante 30 minutos para precipitar la proteína. Después de la precipitación de la proteína, los sobrenadantes de la muestra se combinaron en casetes de hasta 4 compuestos y se analizaron utilizando condiciones genéricas de LC-MS/MS. A partir de un gráfico de la relación del área de pico de In (área de pico del compuesto/área de pico del estándar interno) en función del tiempo, se determinó el gradiente de la línea. Posteriormente, se calcularon la vida media ($t_{1/2}$) y el aclaramiento intrínseco (CL_{int}) utilizando las ecuaciones siguientes:

Constante de tasa de eliminación (k) = (- gradiente)

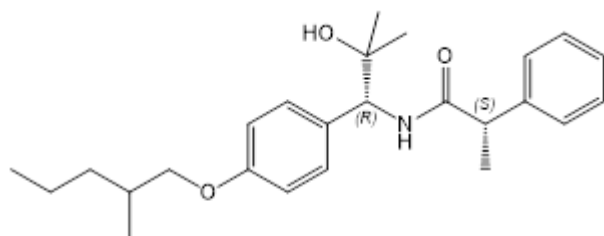
$$\text{Vida media } (t_{1/2}) \text{ (min)} = \frac{0.693}{k}$$

$$\text{Aclaramiento intrínseco } (CL_{int}) \text{ (}\mu\text{L/min/millón de células)} = \frac{V \times 0.693}{t_{1/2}}$$

donde V = Volumen de incubación (µL)/Número de células

Se incluyeron en el ensayo dos compuestos de control para cada especie y si los valores de estos compuestos no estuvieron dentro de los límites especificados, se rechazaron los resultados y se repitió el experimento.

Los compuestos de la descripción se compararon con la estabilidad de un compuesto de comparación de la literatura; (Comparación 1, Ejemplo 18 de Dzierba et al., BMCL, 25, 1448-52, 2015). En modalidades, los compuestos pueden tener un aclaramiento intrínseco (µL/min/10⁶ células) de menos de 300, menos de 275, menos de 250, menos de 225, menos de 200, menos de 175, menos de 150, menos de 125, menos de 100, menos de 75, menos de 50, o menos de 25.



Comparación de Literatura 1

Tabla 1. Datos de estabilidad de los hepatocitos de ratón

Ejemplo	Heps Clint de Ratón ($\mu\text{L}/\text{min}/10^6$ células)
Comparación de literatura 1	>277
(1)	>277
(2)	185
(3)	>277
(4)	121
(6)	126
(7)	>277
(8)	>277
(9)	>277
(10)	>277
(11)	>277
(12)	248
(13)	>277
(14)	130
(15)	138
(16)	146
(17)	>277

(18)	150
(19)	77
(20)	164
(22)	175
(24)	168
(25)	117
(26)	167
(27)	84
(29)	79
(30)	54
(31)	64
(32)	135
(35)	93
(36)	252
(37)	177
(38)	132
(39)	160
(40)	193
(41)	118
(42)	221
(43)	168
(44)	>277
(45)	242
(46)	>277

(47)	138
(48)	78
(49)	32
(50)	107
(51)	75
(52)	103
(53)	83
(54)	>277
(55)	>277
(56)	199
(57)	>277
(58)	96
(59)	176
(60)	63
(61)	126
(62)	104
(63)	114
(64)	105
(65)	166
(66)	110
(67)	115
(68)	53
(69)	94
(70)	79

(71)	174
(72)	219
(73)	221
(74)	113
(75)	155
(76)	149
(77)	115
(78)	115
(79)	143
(80)	150
(81)	197
(82)	>277

(v) Determinaciones de LogD:

Se realizaron determinaciones de LogD_(PBS) en microplacas de 96 cavidades utilizando un método miniaturizado de “matraz agitador”. En resumen, los compuestos se extrajeron de soluciones madre de DMSO 10 mM y se añadieron a cavidades que contienen volúmenes iguales de solución salina amortiguada con fosfato (10 mM; pH 7.4) (PBS) y 1-octanol (Sigma-Aldrich, Poole, Dorset, Reino Unido) para obtener una concentración final de 50 µM. A continuación, las placas se taparon y se mezclaron vigorosamente durante 1 hora en un agitador de microplacas, después lo cual se dejaron reposar, permitiendo que las fases de PBS y octanol se separaran. La capa de PBS se analizó mediante HPLC de fase inversa con detección espectrométrica de masas, utilizando el monitoreo de iones individuales de la especie [M+H]⁺. El LogD_(PBS) se determinó mediante la comparación del área del pico del cromatograma iónico del compuesto en la fase PBS con el de un estándar de 50 µM del mismo compuesto disuelto en acetonitrilo/agua (50:50) y se calculó utilizando la siguiente fórmula:

$$\text{LogD} = \text{Log} \left[\frac{\text{AUC}_{\text{std}} - \text{AUC}_{\text{pbs}}}{\text{AUC}_{\text{pbs}}} \right]$$

Donde AUC_{std} y AUC_{pbs} son las áreas picos de los cromatogramas de iones estándar y de prueba respectivamente. También se hicieron determinaciones de $LogD_{(PBS)}$ usando PBS a pH 6.9 y 5.5 ajustando el pH del amortiguador previo al inicio del ensayo, con HCl 0.1 M

Investigaciones Biológicas

- 5 Los siguientes ensayos se pueden utilizar para ilustrar las utilidades comerciales de los compuestos de conformidad con la presente descripción.

Ensayo Biológico 1: Ensayo de acumulación de AMPc hGPR88-HEK

- 10 Para evaluar la actividad agonista de los compuestos en el receptor hGPR88, los compuestos de prueba se dispensaron en placas de ensayo ProxiPlate de 384 cavidades blancas de poca profundidad (Perkin Elmer 6008280) utilizando dispensación acústica ECHO con relleno de DMSO. La forskolina, preparada en amortiguador de ensayo KRH (5 mM KCl, 1.25 mM $MgSO_4$, 124 mM NaCl, 25 mM HEP(ES, 13.3 mM Glucosa, 1.25 mM KH_2PO_4 , 1.45 mM $CaCl_2$ suplementado recientemente con 0.05 % (p/v) de BSA y 0.5 mM IBMX), se dispensó en cavidades que contienen compuestos de prueba utilizando el dispensador de reactivos Thermo Scientific™ Multidrop™ Combi en un volumen de 5 μ l para proporcionar una concentración de ensayo final de 200 nM (EC_{90}). Los viales criopreservados de células HEK-293 que expresan el receptor GPR88 recombinante humano se resuspendieron en amortiguador de ensayo KRH y 5 μ l de solución celular se suspendieron en cavidades de prueba a una densidad de siembra de 2500 ± 500 células por cavidad utilizando el multidrop para proporcionar un volumen de reacción final de 10 μ l que contiene 0.5% de DMSO. La placa de ensayo se incubó durante 30 min a temperatura ambiente y la reacción se termina mediante la adición de 5 μ l de cada uno de los reactivos de detección de AMPc del kit cAMPGi (Cisbio Bioassays, 62AM9PEJ), diluidos en amortiguador de lisis celular, a cada cavidad utilizando el multidrop en el siguiente orden: primero el conjugado de AMPc-d2, luego el conjugado de criptato anti-AMPc. La placa se incubó durante 1 hora más a temperatura ambiente antes de leer la relación de emisión de fluorescencia (665 nm/620 nm) en PHERAstar® FSX (BMG Labtech). Los conteos brutos se convirtieron a concentraciones de AMPc mediante una curva estándar antes de la determinación de EC_{50} y $E_{m\acute{a}x}$. Los datos se expresaron como % de disminución en el AMPc estimulado con forskolina en comparación con las células tratadas con portador solo en el mismo amortiguador y en la misma placa.

Información Complementaria

Clonación del gen del receptor GPR88:

- 30 La región codificante del receptor GPR88 fue clonada en pEFIN3, un vector de expresión bicistrónico patentado desarrollado en EPICS, en donde la transcripción tanto del receptor como del gen de selección (neomicina) están bajo el control de un fuerte promotor de la transcripción a través de una secuencia IRES (sitio interno de entrada al ribosoma) (Ghattas et al., 1991, Mol. Cell. Biol. 11 5848-5859).

Desarrollo de líneas celulares

Los plásmidos de expresión bicistrónicos patentados de EPICS que contienen la secuencia codificante del receptor GPR88 humano se transfectaron, utilizando Lipofectamine 2000, en células HEK293. Después de la selección con antibióticos, la mezcla de células resistentes a los antibióticos se congeló y se utilizó posteriormente en un ensayo de AMPc utilizando 2-PCCA como agonista de referencia.

Preparación de crioviales

Las células GPR88-HEK se cultivaron en condiciones de TC estándares con el medio recomendado por el proveedor (EMEM, 10% de FBS, 100 IU/ml de penicilina, 100 µg/ml de estreptomicina, 100 µg/ml de Geneticina–Gibco ref 10131-027). Las células se recolectaron entre el 50 y el 80% de confluencia lavando los matraces una vez con PBS y luego desprendiendo las células con una incubación de 10 a 15 minutos con Versene (5 ml por matraz de 225 cm²). Las células desprendidas se recolectaron utilizando 5 mL de medio (sin G418) por matraz y se disociaron pipeteando agresivamente contra la pared del matraz 10 a 15 veces. Las células se inspeccionaron visualmente con un microscopio para asegurar una disociación adecuada. Las células se contaron utilizando tinción AOPI, se centrifugaron a 300 x g durante 5 min y luego se resuspendieron en un medio de congelación (90% de medio sin G418, 10% de DMSO) para una concentración final de 2.5×10^6 células vivas/mL. Las células se congelaron en alícuotas de 0.5 y 1 mL utilizando un recipiente de congelación de células en un congelador a -80 °C durante la noche. Luego, las células se almacenaron a -80 °C hasta que se necesitaron.

Los resultados para compuestos seleccionados de conformidad con la descripción se muestran en la Tabla 2. El experto en la materia se dará cuenta de que los ensayos descritos en este documento presentan cierta variabilidad. La variabilidad surge debido al hecho de que el ensayo es un ensayo basado en células (que implica lotes de células que se descongelan para cada ejecución del ensayo). La variabilidad entre ensayos puede variar en una cantidad de +/- 100%. Por esa razón, la actividad de los compuestos se cita en “bandas” Alta/Media/Baja en lugar de resultados precisos. Un compuesto enumerado como “bajo” se considera activo, y un compuesto enumerado como “Medio” se considera más activo que un compuesto enumerado como “Bajo”, y un compuesto enumerado como “Alto” se considera más activo que un compuesto enumerado como “Medio”.

Tabla 2 Actividad del agonista de GRP88 (EC₅₀) en donde Alta (<1000nM), Media (1000nM a 5000nM); Baja > (>5000nM a 20,000 nM).

1	Alta	21	Alta	44	Media	64	Alta
2	Alta	22	Alta	45	Baja	65	Alta
3	Alta	23	Baja	46	Media	66	Alta

4	Media	24	Media	47	Baja	67	Alta
5	Alta	25	Baja	48	Baja	68	Alta
6	Media	26	Media	49	Baja	69	Alta
7	Alta	27	Media	50	Baja	70	Alta
8	Alta	29	Baja	51	Baja	71	Alta
9	Alta	30	Media	52	Media	72	Alta
10	Media	31	Alta	53	Media	73	Alta
11	Baja	32	Media	54	Media	74	Media
12	Media	35	Alta	55	Media	75	Media
13	Media	36	Media	56	Baja	76	Media
14	Alta	37	Media	57	Baja	77	Media
15	Media	38	Baja	58	Alta	78	Alta
16	Alta	39	Baja	59	Alta	79	Media
17	Media	40	Media	60	Alta	80	Media
18	Alta	41	Baja	61	Alta	81	Media
19	Alta	42	Media	62	Alta	82	Baja
20	Media	43	Media	63	Alta		

Tabla 1. Datos de estabilidad de los hepatocitos de ratón

En este ensayo, la comparación bibliográfica 1 mostró un valor de 130 nM (el valor de lit por ejemplo, el Ejemplo 18 de Dzierba et al., BMCL, 25, 1448-52, 2015 y referencias citadas en este es 29nM)

5

Ensayo Biológico 2: Ensayo de Absorción del Transportador de Dopamina

La evaluación de la inhibición del transportador de captación de dopamina con un 10^{-6} M del compuesto se determinó en sinaptosomas del cuerpo estriado de rata después del recuento de centelleo de $[^3\text{H}]$ dopamina (véase Janowsky, A. et al. J. Neurochem., 46, 1272-1276, 1986). Los compuestos de la descripción se compararon con la comparación de la literatura 1), Tabla 3

Tabla 3. Selección de selectividad fuera de objetivo contra DAT de rata

Ejemplo	Inhibición del transportador de absorción de dopamina (% de inhibición en 10⁻⁶M del compuesto)
Comparación de literatura 1	71
(1)	50
(2)	54
(4)	3
(6)	38
(7)	81
(8)	81
(9)	25
(10)	20
(11)	7
(12)	0
(13)	17
(14)	86
(15)	67
(16)	75
(17)	9
(18)	78
(19)	20
(20)	45
(21)	32
(22)	17

(24)	4
(25)	5
(26)	2
(27)	63
(29)	0
(30)	32
(31)	10
(32)	7
(35)	49
(36)	45
(37)	15
(38)	15
(39)	14
(40)	0
(41)	32
(42)	0
(43)	0
(44)	13
(45)	25
(46)	43
(47)	36
(48)	0
(49)	43
(50)	0

(51)	79
(52)	92
(53)	69
(54)	1
(55)	2
(56)	2
(57)	1
(58)	16
(59)	0
(60)	35
(61)	18
(62)	5
(63)	2
(64)	0
(65)	0
(66)	22
(67)	21
(68)	0
(69)	30
(70)	2
(71)	0
(72)	6
(73)	7
(74)	74

(75)	61
(76)	77
(77)	73
(78)	85
(79)	93
(80)	89
(81)	59
(82)	0