

MODULADORES DEL RECEPTOR ACOPLADO A LA PROTEÍNA G88

SOLICITUDES RELACIONADAS

Esta solicitud reivindica prioridad sobre la solicitud GB no. 2209195.8, que se incorpora por la presente como referencia en su totalidad.

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

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). 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 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 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; Meirnsman 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.

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 estriatal 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).

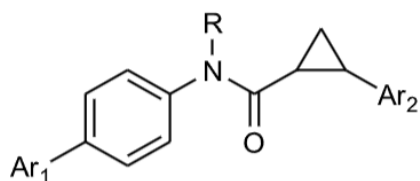
Las mutaciones raras en humanos sugieren un papel en la cognición y la función motora. Una investigación molecular reciente de pacientes de una familia consanguínea (pacientes sin EH) que presentaron en la infancia movimientos coreiformes, retraso del habla y discapacidades de aprendizaje indicó una 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 hipercinética 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).

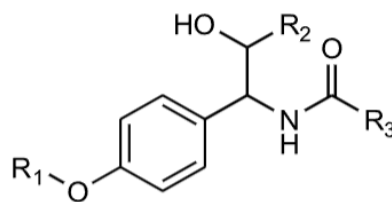
Con base en estos datos, se predice que los compuestos que modulan la actividad de GPR88 (agonistas, antagonistas o moduladores) tendrán utilidad terapéutica en el tratamiento de la enfermedad de Huntington (HD) y otros trastornos del movimiento hipercinético caracterizados por corea y/o distonía, psicosis, 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 biarylanilina, 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 PosteR175.08, 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 Biarilanilina



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 INVENCION

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.

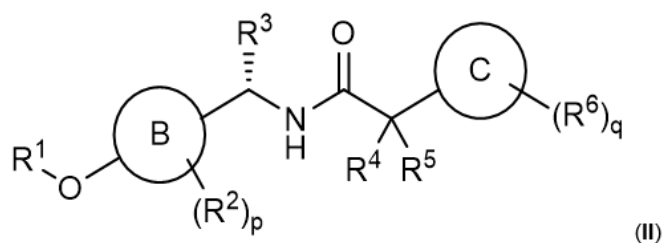
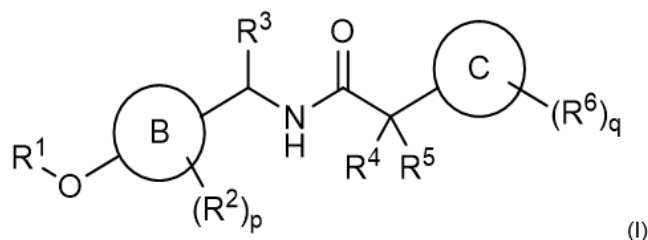
Un objetivo de ciertas modalidades de esta descripción es proporcionar compuestos que tengan actividad moduladora de GPR88 y propiedades farmacocinéticas mejoradas en relación con los moduladores de GPR88 de la técnica anterior.

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 fórmulas (I) o (II) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



en donde

R¹ es alquilo C₅-C₈, opcionalmente sustituido con uno o más grupos R^{1a}; donde cada R^{1a} se selecciona independientemente del grupo que consiste en -O-alquilo C₁-C₃, -S-alquilo C₁-C₃, halo y CN;

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

5 R² se selecciona independientemente en cada aparición del grupo que consiste en halo, OR^{2a}, CN, alquilo C₁-C₃, haloalquilo C₁-C₃; donde cada R^{2a} se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, alquilo C₁-C₃ y haloalquilo C₁-C₃;

p se selecciona del grupo que consiste en 0, 1, 2, 3 y 4;

10 R³ se selecciona del grupo que consiste en alquilo C₁-C₄ y cicloalquilo C₁-C₄, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, OH y OMe;

R⁴ se selecciona del grupo que consiste en OH, alquilo C₁-C₃-R^{4a}, haloalquilo C₁-C₃-R^{4a} y NH₂, donde R^{4a} se selecciona del grupo que consiste en OR^{4b}, CN y NR^{4c}R^{4c}; donde R^{4b} se selecciona del grupo que consiste en alquilo C₁-C₃ y haloalquilo C₁-C₃; y cada R^{4c} se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, alquilo C₁-C₃ y haloalquilo C₁-C₃;

15 R⁵ se selecciona del grupo que consiste en H, OH, alquilo C₁-C₃, haloalquilo C₁-C₃, alquilo C₁-C₃-R^{5a}, haloalquilo C₁-C₃-R^{5a}, O-alquilo C₁-C₃, O-haloalquilo C₁-C₃, O-alquilo C₁-C₃-R^{5a}, O-haloalquilo C₁-C₃-R^{5a} y NR^{5c}R^{5c}, donde R^{5a} se selecciona del grupo que consiste en OR^{5b}, CN y NR^{5c}R^{5c}; donde R^{5b} y R^{5c} se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en H, alquilo C₁-C₃ y haloalquilo C₁-C₃;

R⁴ y R⁵, junto con el átomo al que están unidos, forman un anillo heterocicloalquilo de 3 o 4 miembros;

20 El anillo C se selecciona de fenilo o un heteroarilo de 5 o 6 miembros;

R⁶ se selecciona independientemente en cada aparición del grupo que consiste en halo, OR^{6a}, CN, alquilo C₁-C₃, haloalquilo C₁-C₃, NR^{6a}R^{6b} y SO₂R^{6a}; o R⁴ y R⁶, 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 del grupo que consiste en H, alquilo C₁-C₃ y haloalquilo C₁-C₃; y

25 q se selecciona del grupo que consiste en 0, 1, 2, 3, 4 y 5.

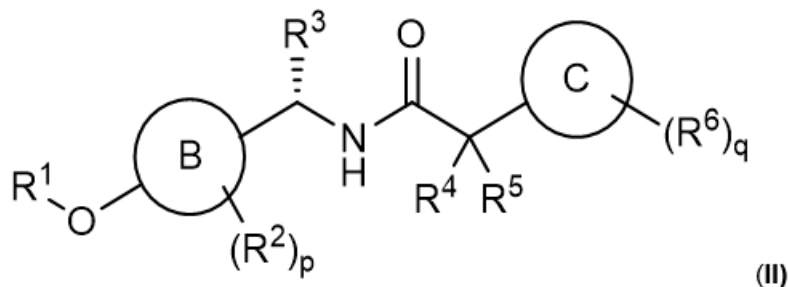
En otro aspecto se proporciona un compuesto de fórmula (I) o (II), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso como medicamento.

30 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

35 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:

R^1 es alquilo C_5-C_8 , opcionalmente sustituido con uno o más grupos R^{1a} ; donde cada R^{1a} se selecciona independientemente entre -O-alquilo C_1-C_3 , -S-alquilo C_1-C_3 , halo y CN;

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

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

p se selecciona entre 0, 1, 2, 3 y 4;

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

R^4 se selecciona entre OH, alquilo $C_1-C_3-R^{4a}$, haloalquilo $C_1-C_3-R^{4a}$ y NH_2 , donde R^{4a} se selecciona entre OR^{4b} , CN y $NR^{4c}R^{4c}$; donde R^{4b} se selecciona entre alquilo C_1-C_3 y haloalquilo C_1-C_3 ; y cada R^{4c} se selecciona independientemente entre H, alquilo C_1-C_3 y haloalquilo C_1-C_3 ;

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

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

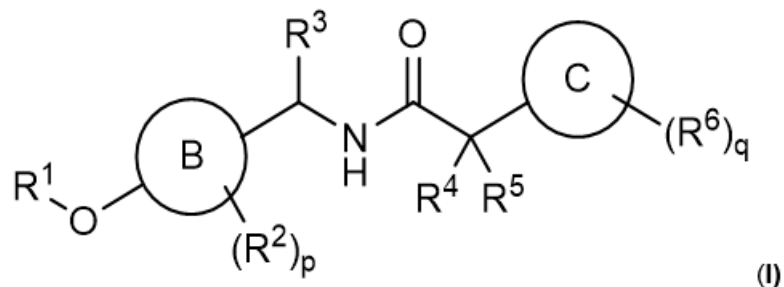
El anillo C se selecciona entre fenilo y heteroarilo de 5 o 6 miembros;

R^6 se selecciona independientemente en cada aparición de halo, OR^{6a} , CN, alquilo C_1-C_3 , haloalquilo C_1-C_3 , $NR^{6a}R^{6b}$ y SO 2 R^{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 de H, alquilo C_1-C_3 y haloalquilo C_1-C_3 ; y

q se selecciona entre 0, 1, 2, 3, 4 y 5.

Según otro aspecto, se proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:

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:

- 5 R^1 es alquilo C_5-C_8 , opcionalmente sustituido con uno o más grupos R^{1a} ; donde cada R^{1a} se selecciona independientemente del grupo que consiste en -O-alquilo C_1-C_3 , -S-alquilo C_1-C_3 , halo y CN;
- El anillo B se selecciona entre fenilo y heteroarilo de 5 o 6 miembros;
- R^2 se selecciona independientemente en cada aparición del grupo que consiste en halo, OR^{2a} , CN, alquilo C_1-C_3 , haloalquilo C_1-C_3 ; donde cada R^{2a} se selecciona independientemente del grupo que consiste
- 10 en H, alquilo C_1-C_3 y haloalquilo C_1-C_3 ;
- p se selecciona del grupo que consiste en 0, 1, 2, 3 y 4;
- R^3 se selecciona del grupo que consiste en alquilo C_1-C_4 y cicloalquilo C_3-C_4 , opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, OH y OMe;
- R^4 se selecciona del grupo que consiste en OH, alquilo $C_1-C_3-R^{4a}$, haloalquilo- $C_1-C_3-R^{4a}$ y NH_2 , en
- 15 donde R^{4a} se selecciona del grupo que consiste en OR^{4b} , CN y $NR^{4c}R^{4c}$; en donde R^{4b} se selecciona del grupo que consiste en alquilo C_1-C_3 y haloalquilo C_1-C_3 ; y cada R^{4c} se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, alquilo C_1-C_3 y haloalquilo C_1-C_3 ;
- R^5 se selecciona del grupo que consiste en H, OH, alquilo C_1-C_3 , haloalquilo C_1-C_3 , alquilo $C_1-C_3-R^{5a}$, haloalquilo $C_1-C_3-R^{5a}$, O-alquilo C_1-C_3 , O-haloalquilo C_1-C_3 , O-alquilo $C_1-C_3-R^{5a}$, O-haloalquilo C_1-C_3-
- 20 R^{5a} y $NR^{5c}R^{5c}$, donde R^{5a} se selecciona del grupo que consiste en OR^{5b} , CN y $NR^{5c}R^{5c}$; donde R^{5b} y R^{5c} se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en H, alquilo C_1-C_3 y haloalquilo C_1-C_3 ;
- R^4 y R^5 , junto con el átomo al que están unidos, forman un anillo heterocicloalquilo de 3 o 4 miembros;
- El anillo C se selecciona entre fenilo o un heteroarilo de 5 o 6 miembros;
- R^6 se selecciona independientemente en cada aparición del grupo que consiste en 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,
- 25 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 del grupo que consiste en H, alquilo C_1-C_3 y haloalquilo C_1-C_3 ; y
- q se selecciona del grupo que consta de 0, 1, 2, 3, 4 y 5.
- 30 En una modalidad, R^1 es alquilo C_5-C_8 , opcionalmente sustituido con uno o más grupos R^{1a} ; donde cada R^{1a} se selecciona independientemente del grupo que consiste en halo y CN.

En una modalidad, R^1 es alquilo C_5-C_8 , opcionalmente sustituido con uno o más grupos R^{1a} ; donde cada R^{1a} se selecciona independientemente del grupo que consiste en F, Cl y CN.

En una modalidad, R^1 es alquilo C_5-C_8 no sustituido.

En una modalidad, R^1 es alquilo C_5-C_6 , opcionalmente sustituido con uno o más grupos R^{1a} ; en donde cada R^{1a} se selecciona independientemente del grupo que consiste en -O-alquilo C_1-C_3 , -S-alquilo C_1-C_3 , halo y CN.

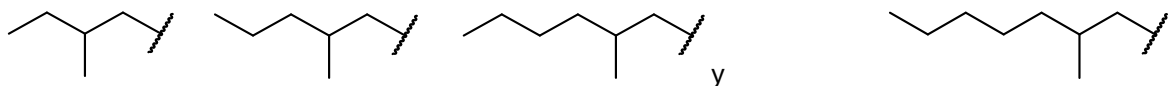
En una modalidad, R^1 es alquilo C_5-C_6 , opcionalmente sustituido con uno o más grupos R^{1a} ; donde cada R^{1a} se selecciona independientemente del grupo que consiste en halo y CN.

En una modalidad, R^1 es alquilo C_5-C_6 no sustituido.

En una modalidad, R^1 es alquilo C_5-C_6 , opcionalmente sustituido con uno o más grupos R^{1a} ; donde cada R^{1a} se selecciona independientemente del grupo que consiste en F, Cl y CN.

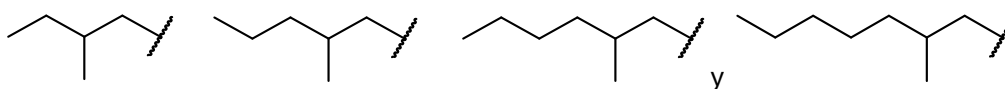
En una modalidad, R^1 se selecciona del grupo que consiste en:

En una modalidad, R^1 se selecciona del grupo que consiste en:

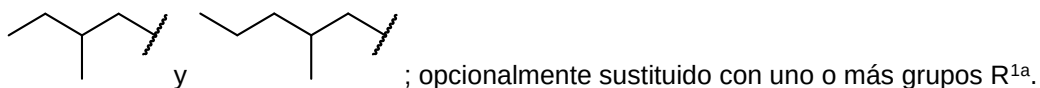


opcionalmente sustituido con uno o más grupos R^{1a} .

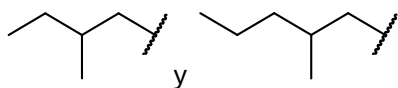
En una modalidad, R^1 se selecciona del grupo que consiste en:



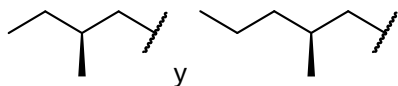
En una modalidad, R^1 se selecciona del grupo que consiste en:



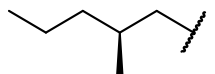
En una modalidad, R^1 se selecciona del grupo que consiste en:



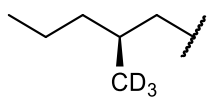
En una modalidad, R^1 se selecciona del grupo que consiste en:



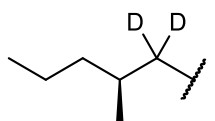
En una modalidad, R^1 es

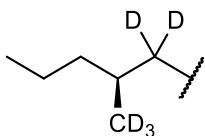


En una modalidad, R^1 es

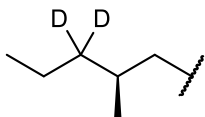


En una modalidad, R^1 es

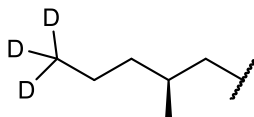




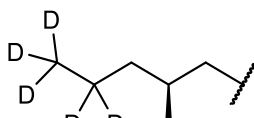
En una modalidad, R^1 es



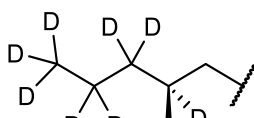
En una modalidad, R^1 es



En una modalidad, R^1 es



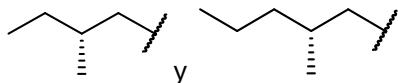
En una modalidad, R^1 es



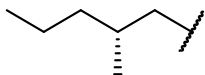
5

En una modalidad, R^1 es

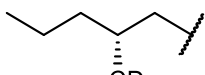
En una modalidad, R^1 se selecciona del grupo que consiste en:



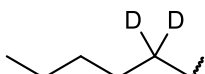
y



En una modalidad, R^1 es

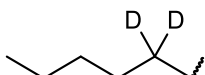


En una modalidad, R^1 es

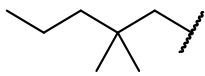


10

En una modalidad, R^1 es



En una modalidad, R^1 es



En una modalidad, R^1 es

En una modalidad, R^1 es $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$.

En una modalidad,

R^1

se

15

selecciona del grupo que consiste en

$-\text{CD}_2\text{CD}(\text{CD}_3)\text{CD}_2\text{CD}_2\text{CD}_3$,

$-\text{CD}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$,

$-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$,

$-\text{CD}_2\text{CD}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$,

-CD₂CD(CD₃)CH₂CH₂CH₃, -CD₂CD(CD₃)CD₂CH₂CH₃, -CD₂CD(CD₃)CD₂CD₂CH₃,
 -CH₂CH(CD₃)CH₂CH₂CH₃, -CD₂CH(CD₃)CH₂CH₂CH₃, -CH₂CH(CD₃)CH₂CH₂CD₃, and
 -CD₂CH(CD₃)CH₂CH₂CD₃..

En una modalidad, R¹ es -CH₂CH(CH₃)CH₂CH₂CH₃.

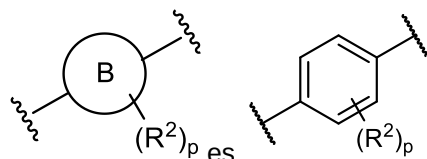
5 En una modalidad, R¹ se selecciona del grupo que consiste en -CD₂CD(CD₃)CD₂CD₂CD₃,
 -CD₂CH(CH₃)CH₂CH₂CH₃, -CD₂CD(CH₃)CH₂CH₂CH₃, -CD₂CD(CD₃)CH₂CH₂CH₃,
 -CD₂CD(CD₃)CD₂CH₂CH₃, -CD₂CD(CD₃)CD₂CD₂CH₃, -CH₂CH(CD₃)CH₂CH₂CH₃,
 -CD₂CH(CD₃)CH₂CH₂CH₃, -CH₂CH(CD₃)CH₂CH₂CD₃, and -CD₂CH(CD₃)CH₂CH₂CD₃..

En una modalidad, R¹ se selecciona del grupo que consiste en -CD₂CH(CH₃)CH₂CH₂CH₃,

10 -CH₂CH(CD₃)CH₂CH₂CH₃, and -CD₂CH(CD₃)CH₂CH₂CH₃.

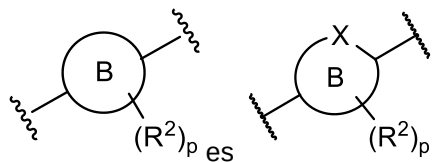
En una modalidad, R¹ se selecciona del grupo que consiste en -CH₂CH(CH₃)CH₂CH₂CD₃,
 -CH₂CH(CH₃)CD₂CH₂CH₃, -CH₂CH(CH₃)CH₂CD₂CD₃, and -CH₂CD(CH₃)CD₂CD₂CD₃.

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

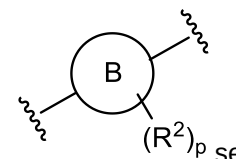


En una modalidad, el anillo B es fenilo. Opcionalmente,

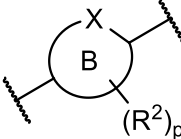
15 En una modalidad, el anillo B es un anillo heteroarilo de 6 miembros; opcionalmente, donde

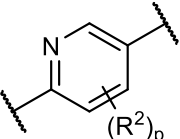
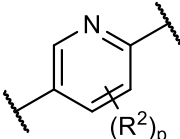
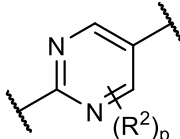
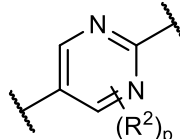
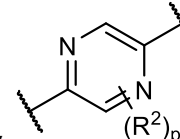


, donde X se selecciona independientemente del grupo que consiste en N, O y S. En una modalidad, X es N.

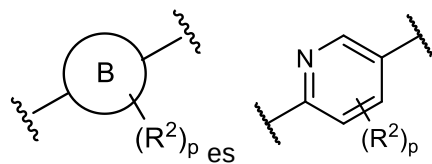


En una modalidad, el anillo B es un heteroarilo de 5 o 6 miembros, donde

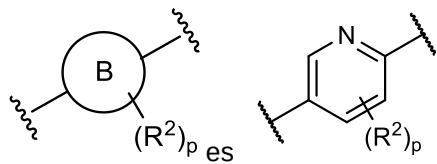
selecciona del grupo que consiste en , donde X se selecciona independientemente de N,

20 O y S;;  ;  ;  ;  y .

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

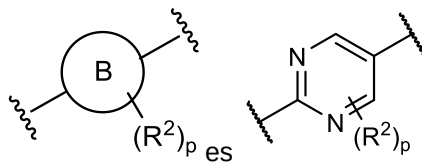


Opcionalmente,

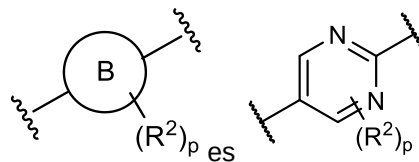


. En una modalidad, el anillo B es pirimidinilo.

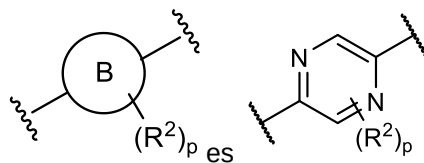
Opcionalmente,

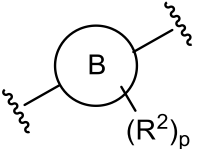


. Opcionalmente,

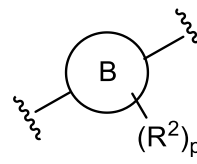


. En una modalidad, el anillo B es pirazinilo. Opcionalmente,

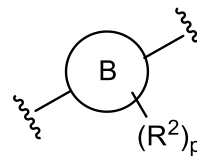


- 5 En una modalidad, el anillo B y  se definen en cualquiera de los párrafos [0025] a [0026] o [0059] a [0063], y R^1 es como se define en cualquiera de los párrafos [0025] a [0058].

En una modalidad, p es 0. En una modalidad, p es 0, y X, Anillo B, se definen en cualquiera de los párrafos [0025] a [0063].



- 10 En una modalidad, p es 1. En una modalidad, p es 1, y X, Anillo B, se definen en cualquiera de los párrafos [0025] a [0063].

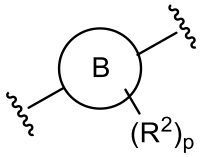


En una modalidad, ² se selecciona independientemente en cada aparición del grupo que consiste en halo, OR^{2a} , CN, alquilo C_1 y haloalquilo C_1 ; en donde cada R^{2a} se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, alquilo C_1 y haloalquilo C_1 .

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

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

En una modalidad, R^2 es como se define en cualquiera de los párrafos [0025] a [0026] o [0067] a

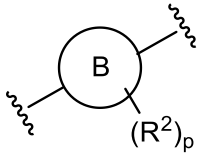
[0069], y X, Anillo B, , $(R^2)_p$, p, y R^1 son como se definen en cualquiera de los párrafos [0025] a [0066].

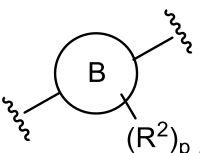
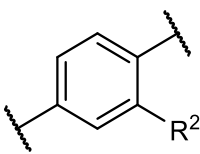
En una modalidad, p es 1 y R^2 se selecciona del grupo que consiste en halo, OR^{2a} , CN, alquilo C_1 y haloalquilo C_1 ; donde R^{2a} se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, alquilo C_1 y haloalquilo C_1 .

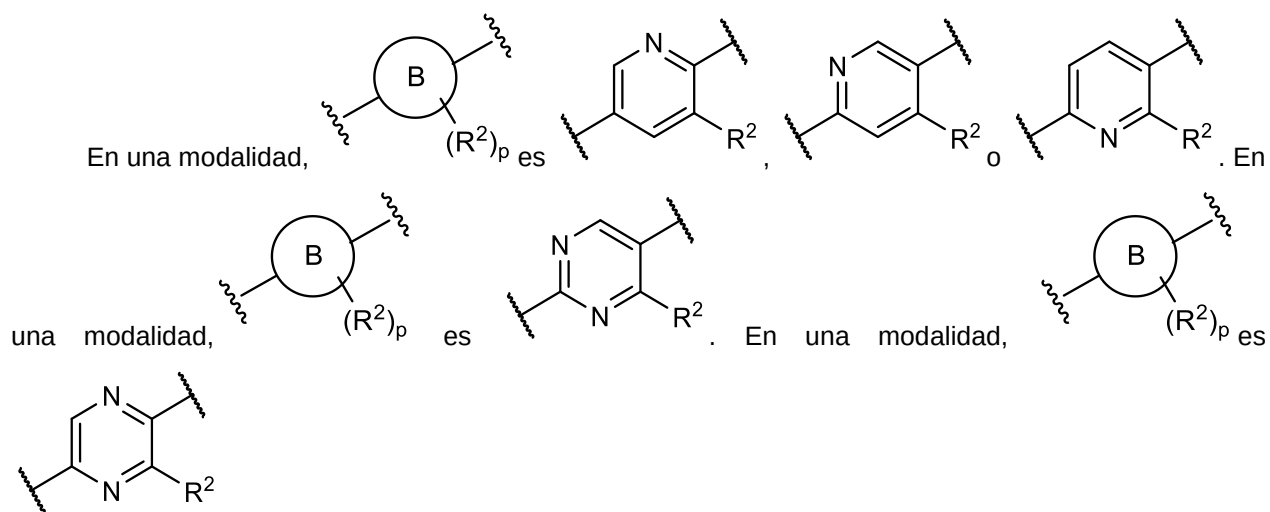
En una modalidad, p es 1 y R^2 se selecciona del grupo que consiste en F, Cl, OR^{2a} , CN, alquilo C_1 , fluoroalquilo C_1 , cloroalquilo C_1 ; donde R^{2a} se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, alquilo C_1 y haloalquilo C_1 .

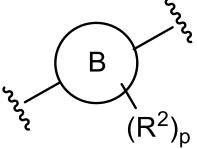
En una modalidad, p es 1 y R^2 se selecciona del grupo que consiste en F y OMe.

En una modalidad, p y R^2 son como se definen en cualquiera de los párrafos [0071] a [0073], y X,

Anillo B, , $(R^2)_p$ y R^1 son como se definen en cualquiera de los párrafos [0025] a [0066].

En una modalidad,  es .



En una modalidad, el anillo B y  son como se definen en cualquiera de los párrafos

5 [0075] a [0076], R^1 es como se define en cualquiera de los párrafos [0025] a [0058], y R^2 es como se define en cualquiera de los párrafos [0025] a [0026] o [0067] a [0069].

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

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

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

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

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

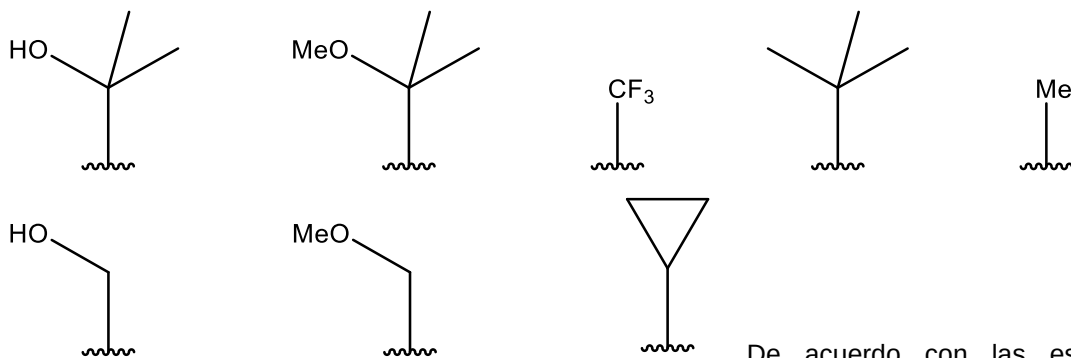
En una modalidad, R^3 es cicloalquilo C_3 , opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en F, Cl, OH y OMe.

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

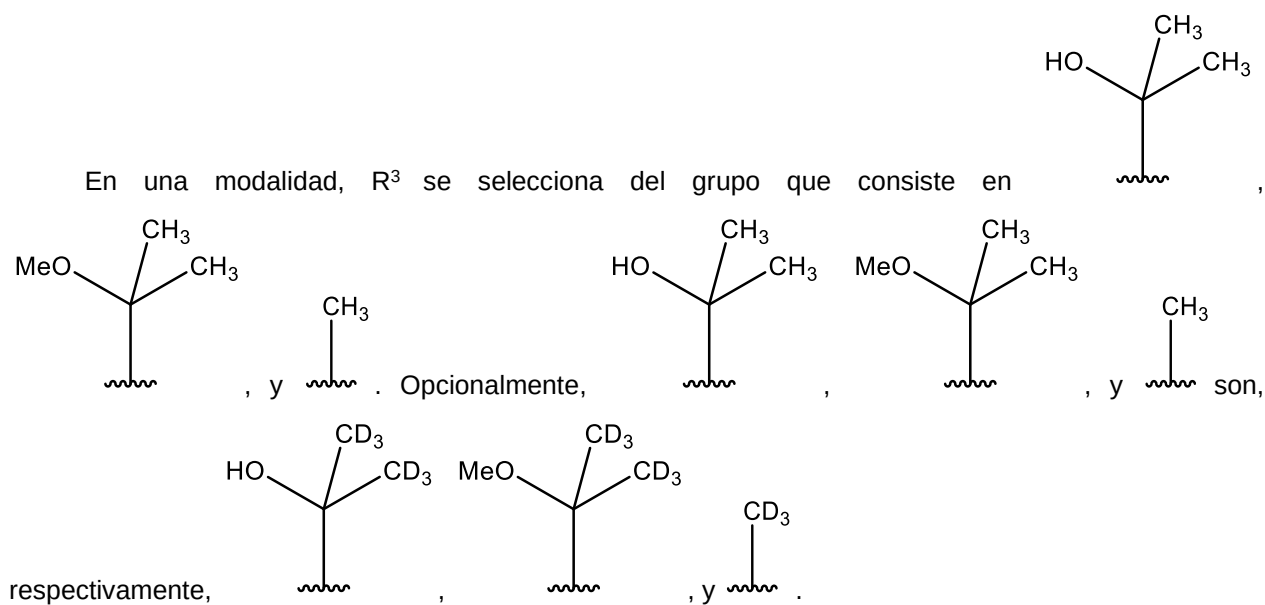
En una modalidad, R^3 es cicloalquilo C_3 , opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en OH y OMe.

En una modalidad, R^3 es ciclopropilo (sin sustituir).

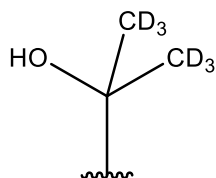
25 En una modalidad, R^3 se selecciona del grupo que consiste en :

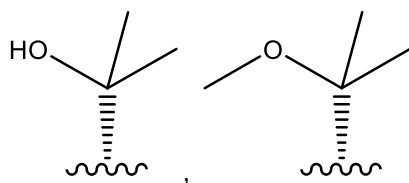


De acuerdo con las estructuras anteriores, R^3 puede describirse de manera equivalente, respectivamente, como $-\text{C}(\text{OH})(\text{CH}_3)_2$ (es decir, 2-hidroxipropan-2-ilo), $-\text{C}(\text{OCH}_3)(\text{CH}_3)_2$ (es decir, 2-metoxipropan-2-ilo), $-\text{CF}_3$ (es decir, trifluorometilo), $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ (es decir, terc-butilo), $-\text{CH}_3$ (es decir, metilo), $-\text{CH}_2\text{OH}$ (es decir, hidroximetilo), $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ (es decir, metoximetilo) y ciclopropilo.

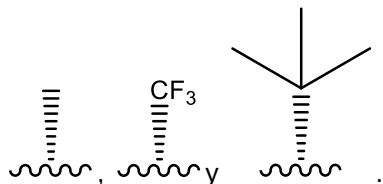


En una modalidad, R^3 es . Opcionalmente, es

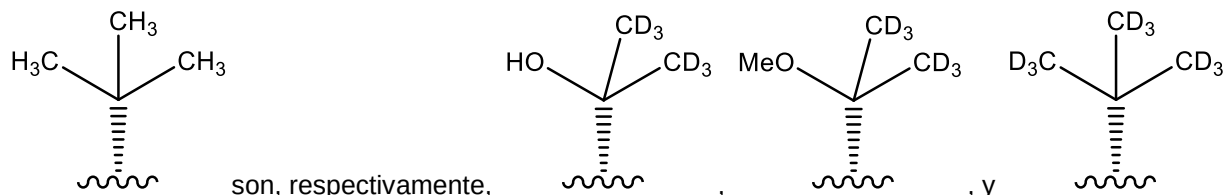
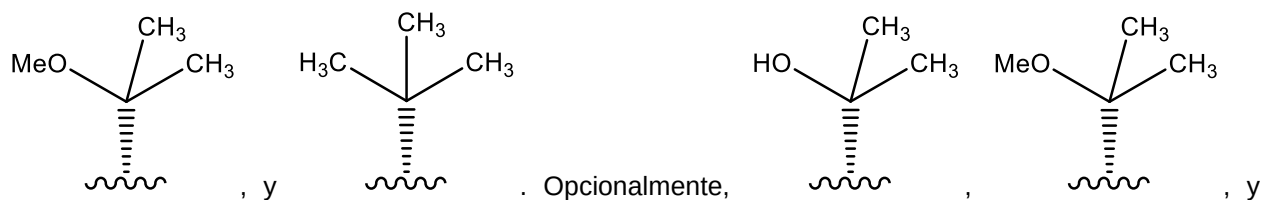
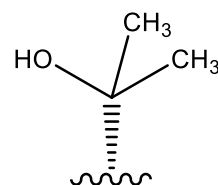




En una modalidad, R^3 se selecciona del grupo que consiste en

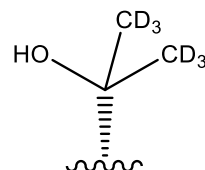
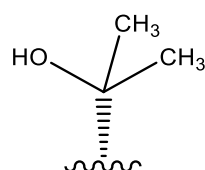
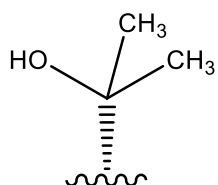


En una modalidad, R^3 se selecciona del grupo que consiste en



5

son, respectivamente,

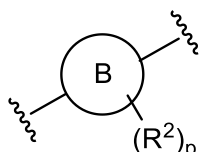


En una modalidad, R^3 es

. Opcionalmente,

es

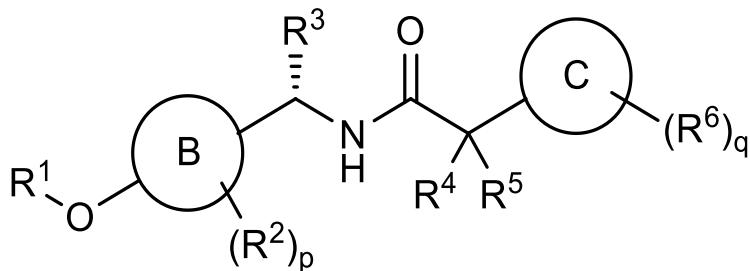
En una modalidad, R^3 es como se define en cualquiera de los párrafos [0025] a [0026] o [0078] a



[0092] y R^2 , p, X, Ring B,

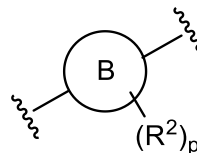
$(R^2)_p$ y R^1 son como se definen en cualquiera de los párrafos [0025] a [0077].

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



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

farmacéuticamente aceptable del mismo y R³, R², p, X, Anillo B, en cualquiera de los párrafos [0025] a [0093].



5

En una modalidad, R⁴ se selecciona del grupo que consiste en OH, alquilo C₁-C₃-R^{4a}, haloalquilo C₁-C₃-R^{4a} y NH₂, donde R^{4a} se selecciona del grupo que consiste en OR^{4b}, CN y NR^{4c}R^{4c}; donde R^{4b} se selecciona del grupo que consiste en alquilo C₁-C₃ y haloalquilo C₁-C₃; y cada R^{4c} se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, alquilo C₁-C₃ y haloalquilo C₁-C₃.

10

En una modalidad, R⁴ se selecciona del grupo que consiste en OH, alquilo C₁-R^{4a}, haloalquilo C₁-R^{4a} y NH₂, donde R^{4a} se selecciona del grupo que consiste en OR^{4b}, CN y NR^{4c}R^{4c}; donde R^{4b} se selecciona del grupo que consiste en alquilo C₁ y haloalquilo C₁; y cada R^{4c} se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, alquilo C₁ y haloalquilo C₁.

15

En una modalidad, R⁴ se selecciona del grupo que consiste en OH, alquilo C₁-C₃-R^{4a} y NH₂, donde R^{4a} se selecciona del grupo que consiste en OR^{4b}, CN y NR^{4c}R^{4c}; donde R^{4b} se selecciona del grupo que consiste en alquilo C₁-C₃ y haloalquilo C₁-C₃; y cada R^{4c} se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, alquilo C₁-C₃ y haloalquilo C₁-C₃.

En una modalidad, R⁴ se selecciona del grupo que consiste en OH, alquilo C₁-C₃-R^{4a} y NH₂, donde R^{4a} se selecciona del grupo que consiste en OR^{4b}, CN y NR^{4c}R^{4c}; donde R^{4b} se selecciona del grupo que consiste en alquilo C₁ y haloalquilo C₁; y cada R^{4c} se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, alquilo C₁ y haloalquilo C₁.

20

En una modalidad, R⁴ se selecciona del grupo que consiste en OH, alquilo C₁-C₃-R^{4a}, haloalquilo C₁-C₃-R^{4a} y NH₂, en donde R^{4a} se selecciona del grupo que consiste en OR^{4b} y CN; y en donde R^{4b} se selecciona del grupo que consiste en alquilo C₁-C₃ y haloalquilo C₁-C₃.

25

En una modalidad, R⁴ se selecciona del grupo que consiste en OH, alquilo C₁-C₃-R^{4a} y NH₂, donde R^{4a} se selecciona del grupo que consiste en OR^{4b} y CN; y donde R^{4b} se selecciona del grupo que consiste en alquilo C₁-C₃ y haloalquilo C₁-C₃.

En una modalidad, R^4 se selecciona del grupo que consiste en OH, alquilo C_1-R^{4a} , haloalquilo C_1-R^{4a} y NH_2 , donde R^{4a} se selecciona del grupo que consiste en OR^{4b} y CN; y donde R^{4b} se selecciona del grupo que consiste en alquilo C_1 y haloalquilo C_1 .

En una modalidad, R^4 se selecciona del grupo que consiste en OH, alquilo C_1-R^{4a} y NH_2 , donde R^{4a} se selecciona del grupo que consiste en OR^{4b} y CN; y donde R^{4b} se selecciona del grupo que consiste en alquilo C_1 y haloalquilo C_1 .

En una modalidad, R^4 se selecciona del grupo que consiste en OH, alquilo $C_1-C_3-R^{4a}$, haloalquilo $C_1-C_3-R^{4a}$ y NH_2 , donde R^{4a} se selecciona del grupo que consiste en OR^{4b} , CN y $NR^{4c}R^{4c}$; donde R^{4b} se selecciona del grupo que consiste en alquilo C_1-C_3 y haloalquilo C_1-C_3 ; y cada R^{4c} es H.

En una modalidad, R^4 se selecciona del grupo que consiste en OH, alquilo $C_1-C_3-R^{4a}$ y NH_2 , donde R^{4a} se selecciona del grupo que consiste en OR^{4b} , CN y $NR^{4c}R^{4c}$; donde R^{4b} se selecciona del grupo que consiste en alquilo C_1-C_3 y haloalquilo C_1-C_3 ; y cada R^{4c} es H.

En una modalidad, R^4 se selecciona del grupo que consiste en OH, alquilo C_1-R^{4a} , haloalquilo C_1-R^{4a} y NH_2 , donde R^{4a} se selecciona del grupo que consiste en OR^{4b} , CN y $NR^{4c}R^{4c}$; donde R^{4b} se selecciona del grupo que consiste en alquilo C_1 y haloalquilo C_1 ; y cada R^{4c} es H.

En una modalidad, R^4 se selecciona del grupo que consiste en OH, alquilo C_1-R^{4a} y NH_2 , donde R^{4a} se selecciona del grupo que consiste en OR^{4b} , CN y $NR^{4c}R^{4c}$; donde R^{4b} se selecciona del grupo que consiste en alquilo C_1 y haloalquilo C_1 ; y cada R^{4c} es H.

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

En una modalidad, R^4 se selecciona del grupo que consiste en OH y $NR^{4c}R^{4c}$, donde R^{4c} es H.

En una modalidad, R^4 se selecciona del grupo que consiste en OH, CH_2OCH_3 , NH_2 y CH_2CN .

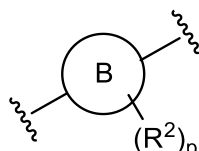
En una modalidad, R^4 es OH.

En una modalidad, R^4 es NH_2 .

En una modalidad, R^4 es CH_2OCH_3 .

En una modalidad, R^4 es CH_2CN .

En una modalidad, R^4 es como se define en cualquiera de los párrafos [0025] a [0026] o [0095] a



[00113] y la fórmula (I), R^3 , R^2 , p, X, Anillo B, $(R^2)_p$ y R1 son como se definen en cualquiera de los párrafos [0025] a [0094].

En cualquiera de las modalidades anteriores relacionadas con R^4 , R^5 es opcionalmente H.

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

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

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

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

En una modalidad, R^5 es alquilo C_1 .

En una modalidad, R^5 es H, CH_3 y CD_3 .

En una modalidad, R^5 es H o CH_3 .

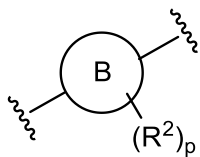
En una modalidad, R^5 es CH_3 o CD_3 .

15 En una modalidad, R^5 es CH_3 .

En una modalidad, R^5 es CH_3 y el CH_3 es CD_3 .

En cualquiera de las modalidades anteriores relacionadas con R^4 , R^5 es opcionalmente Me.

En una modalidad, R^5 es como se define en cualquiera de los párrafos [00115] a [00126] y R^4 , fórmula



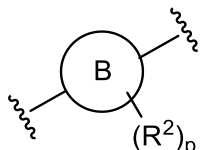
(I), R^3 , R^2 , p, X, Anillo B, $(R^2)_p$ y R^1 son como se definen en cualquiera de los párrafos [0025] a
20 [00114].

En una modalidad, R^4 se selecciona del grupo que consiste en OH, CH_2OCH_3 , y CH_2CN , y R^5 se selecciona del grupo que consiste en H, CH_3 y CD_3 .

En una modalidad, R^4 se selecciona del grupo que consiste en CH_2OCH_3 y CH_2CN , y R^5 es H.

En una modalidad, R^4 se selecciona del grupo de OH, y R^5 es CH_3 o CD_3 .

25 En una modalidad, R^4 y R^5 son como se definen en cualquiera de los párrafos [00128] a [00130] y la



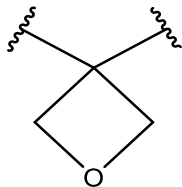
fórmula (I), R^3 , R^2 , p, X, Anillo B, $(R^2)_p$ y R^1 son como se definen en cualquiera de los párrafos
[0025] a [0094].

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

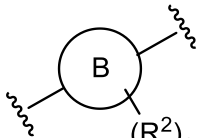
En una modalidad, R^4 y R^5 , junto con el átomo al que están unidos, forman un anillo heterocicloalquilo de 4 miembros.

En una modalidad, el anillo heterocicloalquilo formado por R^4 y R^5 contiene 1 heteroátomo seleccionado del grupo que consiste en O, N y S.

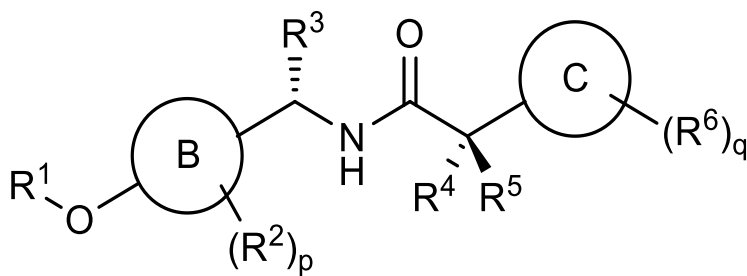
En una modalidad, R^4 y R^5 , junto con el átomo al que están unidos, forman la estructura:



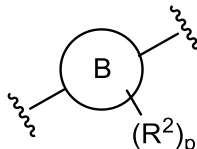
5 En una modalidad, R^4 y R^5 son como se definen en cualquiera de los párrafos [00132] a [00135] y la

fórmula (I), R^3 , R^2 , p , X, Anillo B,  y R^1 son como se definen en cualquiera de los párrafos [0025] a [0094].

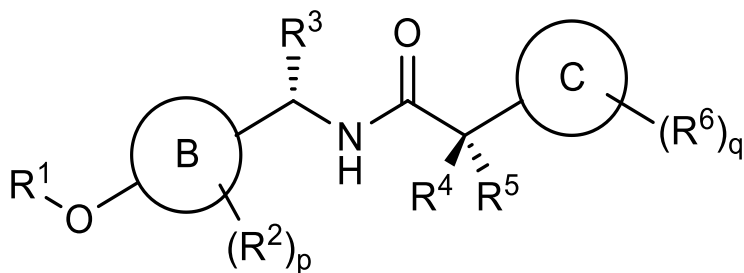
10 En una modalidad, el compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo es un compuesto de fórmula (Ia) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



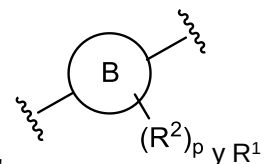
(Ia). En una modalidad, el compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo es un compuesto de fórmula

15 (Ia) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y R^5 , R^4 , R^3 , R^2 , p , X, Anillo B,  y R^1 son como se definen en cualquiera de los párrafos [0025] a [00135].

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:



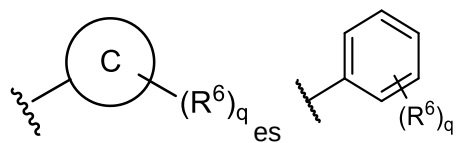
(Ib). En una modalidad, el compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo es un compuesto de fórmula



(Ib) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y R^5 , R^4 , R^3 , R^2 , p , X , Anillo B, son como se definen en cualquiera de los párrafos [0025] a [00135].

5

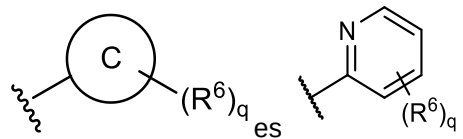
En una modalidad, el anillo C es fenilo. Opcionalmente,



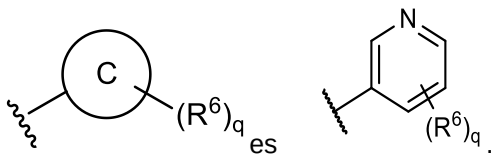
En una modalidad, el anillo C es heteroarilo de 5 o 6 miembros en donde el heteroarilo contiene nitrógeno y opcionalmente uno o más heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en: N, O y S.

10

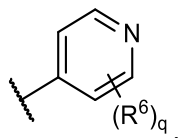
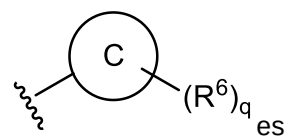
En una modalidad, el anillo C es piridinilo. Opcionalmente,



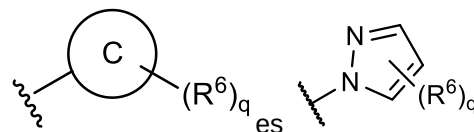
Opcionalmente,



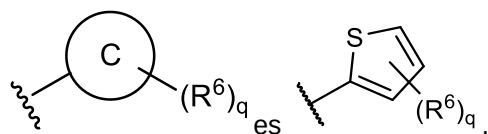
Opcionalmente,



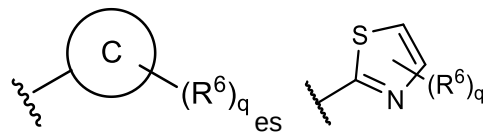
En una modalidad, el anillo C es pirazolilo. Opcionalmente,



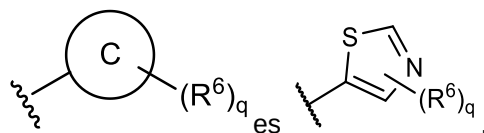
En una modalidad, el anillo C es tiofenilo. Opcionalmente,



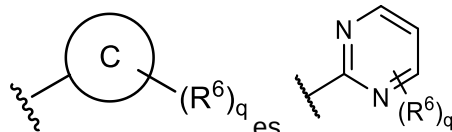
En una modalidad, el anillo C es tiazolilo. Opcionalmente,



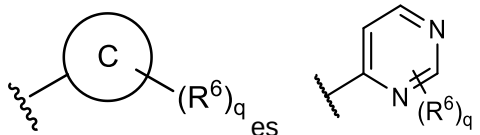
Opcionalmente,



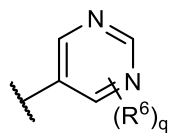
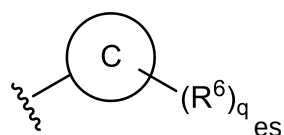
En una modalidad, el anillo C es pirimidinilo. Opcionalmente,



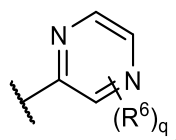
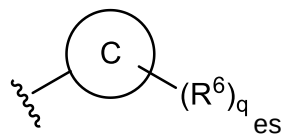
5 . Opcionalmente,



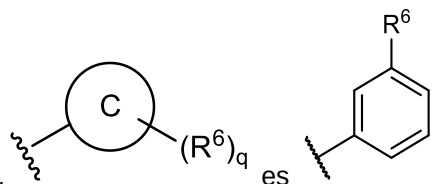
Opcionalmente,



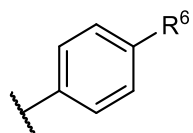
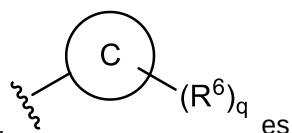
. En una modalidad, el anillo C es pirazinilo. Opcionalmente,



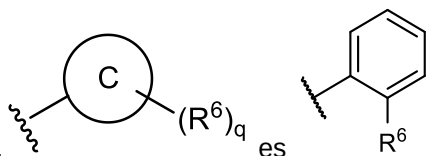
En una modalidad,

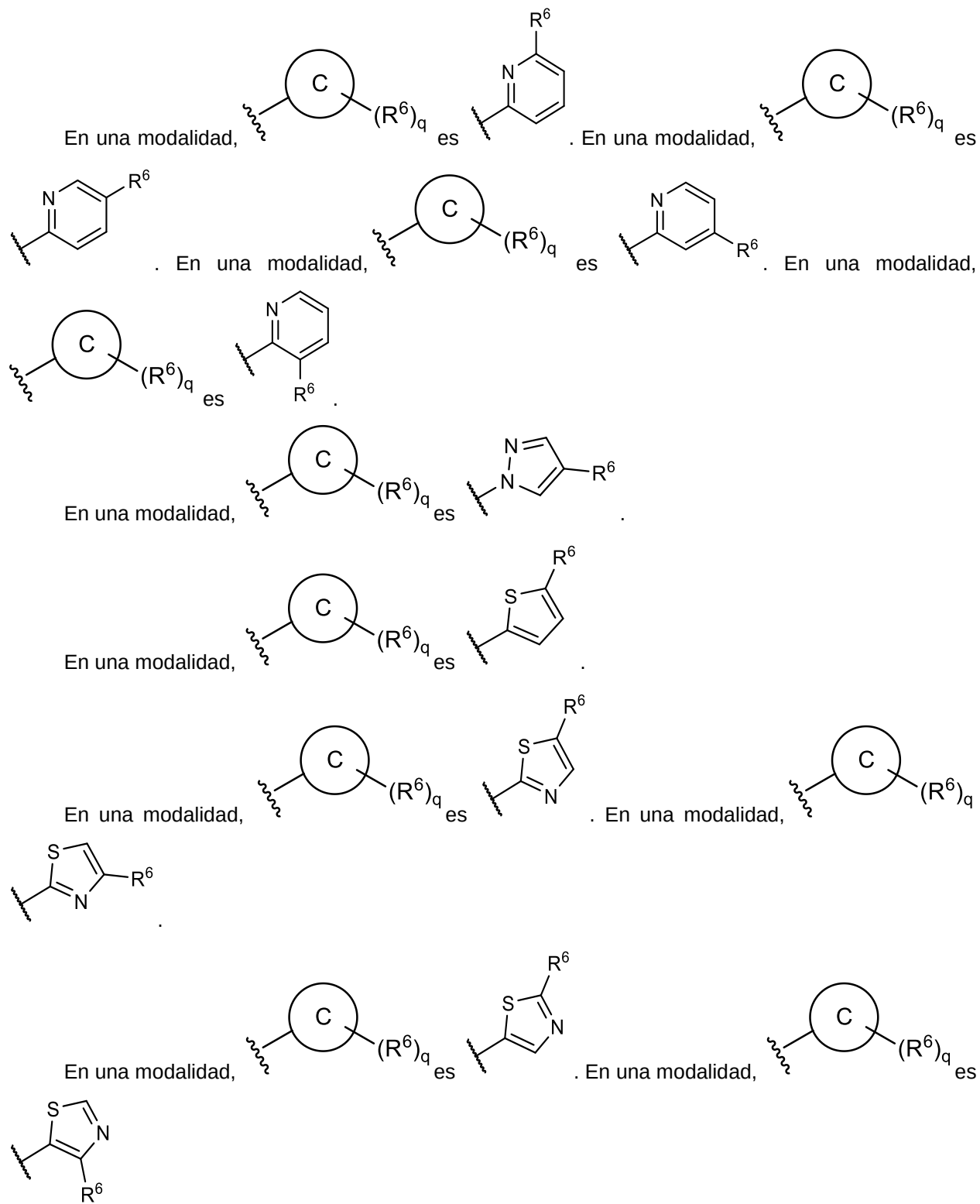


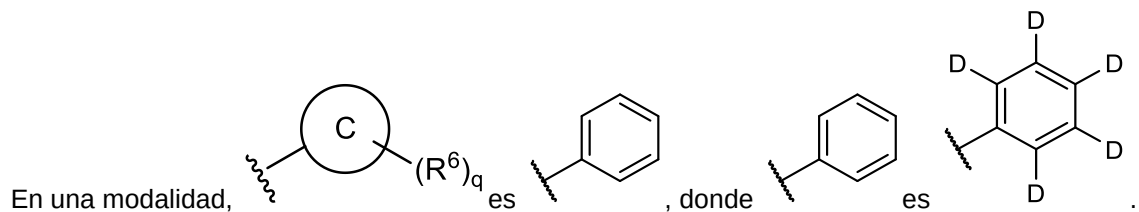
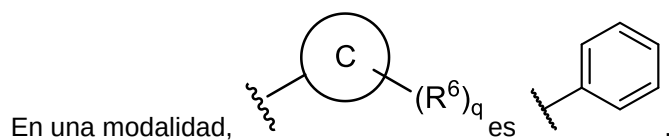
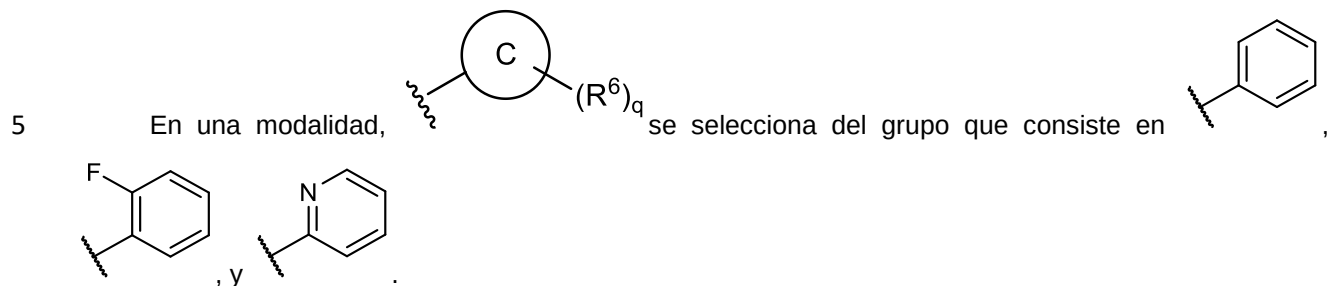
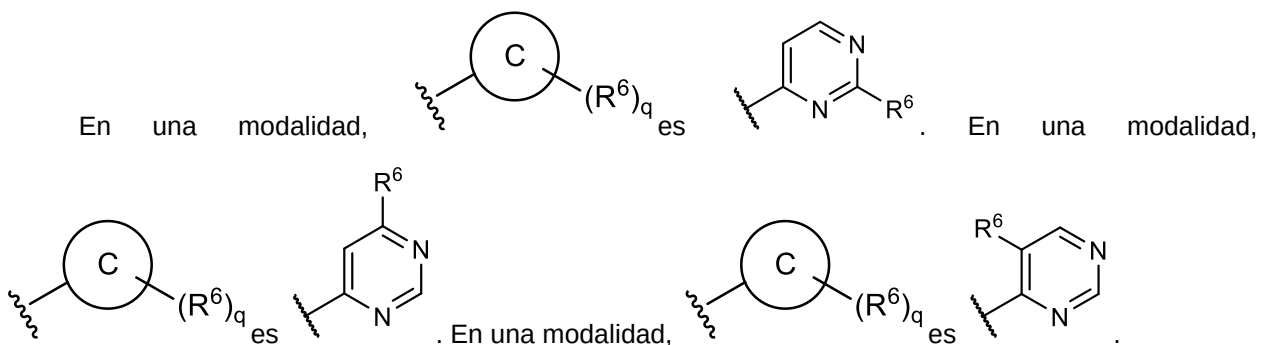
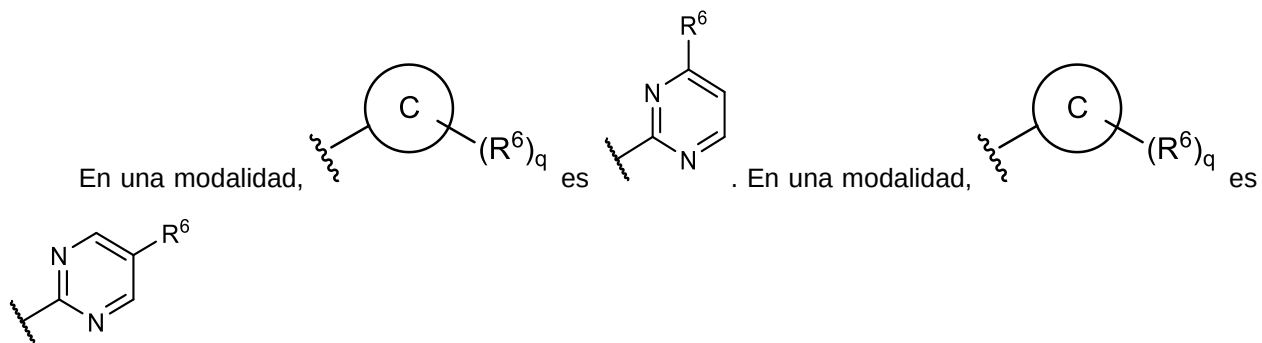
. En una modalidad,

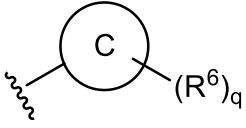


. En una modalidad,

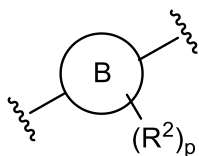




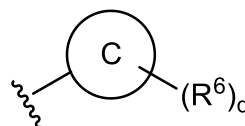


En una modalidad, el anillo C y  son como se definen en cualquiera de los párrafos [0025] a [0026] o [00139] a [00155] y el compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente

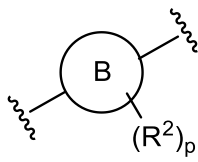
10



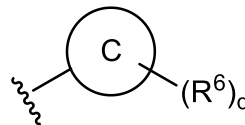
aceptable del mismo, R^5 , R^4 , R^3 , R^2 , p , X , Anillo B, de los párrafos [0025] a [00138].



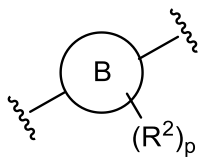
5 En una modalidad, q es 0. En una modalidad, q es 0, y el Anillo C, de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, R^5 , R^4 , R^3 , R^2 , p , X , el Anillo B,



y R^1 son como se definen en cualquiera de los párrafos [0025] a [00156].



En una modalidad, q es 1. En una modalidad, q es 1, y el Anillo C, de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, R^5 , R^4 , R^3 , R^2 , p , X , el Anillo B,



y R^1 son como se definen en cualquiera de los párrafos [0025] a [00156].

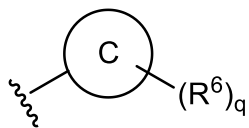
10

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

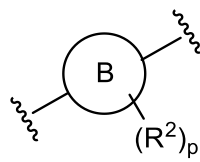
15 En una modalidad, R^6 se selecciona independientemente en cada aparición del grupo que consiste en F, Cl, OR^{6a} , CN, alquilo C_1 , fluoroalquilo C_1 y cloroalquilo C_1 ; en donde cada R^{6a} se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, alquilo C_1 y Haloalquilo C_1 .

En una modalidad, R^6 se selecciona independientemente en cada aparición del grupo que consiste en F y OMe.

En una modalidad, R^6 es como se define en cualquiera de los párrafos [0025] a [0026] o [00159] a



20 [00161], y el Anillo C, de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente



aceptable del mismo, R^5 , R^4 , R^3 , R^2 , p , q , X , el Anillo B, cualquiera de los párrafos [0025] a [00158].

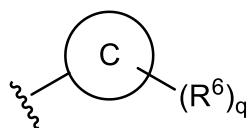
En una modalidad, q es 1 y R^6 se selecciona del grupo que consiste en halo, OR^{6a} , CN, alquilo C_1 y Haloalquilo C_1 ; donde R^{6a} se selecciona independientemente de H, alquilo C_1 y haloalquilo C_1 .

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

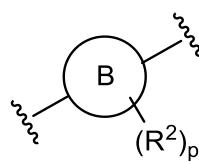
En una modalidad, q es 1 y R^6 se selecciona del grupo que consiste en F, Cl y OMe.

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

10 En una modalidad, q y R^6 son como se definen en cualquiera de los párrafos [0025] a [0026] o [00163]



a [00166], y el Anillo C, el compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente



aceptable del mismo, R^5 , R^4 , R^3 , R^2 , p , X , el Anillo B, cualquiera de los párrafos [0025] a [00156].

15 En R^{1a} , R^2 , R^{4a} , R^{5a} y R^6 , el CN es ciano, es decir, $-CN$.

El alquilo $C_1-C_3-R^{4a}$ se une en la porción C_1-C_3 alquilo C_1-C_3 , es decir, alquilo $C_1-C_3-OR^{4b}$, alquilo C_1-C_3-CN y alquilo $C_1-C_3-NR^{4c}R^{4c}$.

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

20 El haloalquilo $C_1-C_3-R^{4a}$ se une en la porción haloalquilo C_1-C_3 , es decir, haloalquilo $C_1-C_3-OR^{4b}$, haloalquilo C_1-C_3-CN y haloalquilo $C_1-C_3-NR^{4c}R^{4c}$.

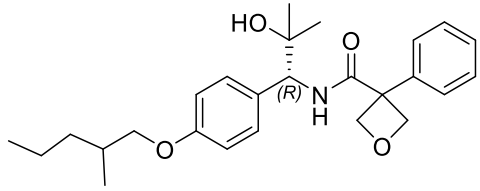
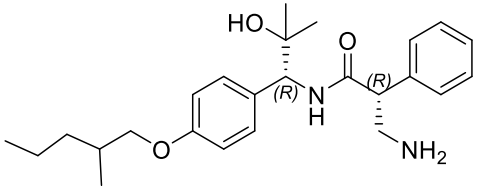
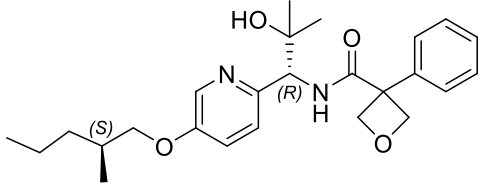
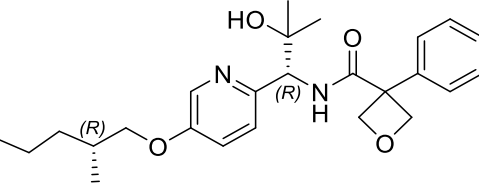
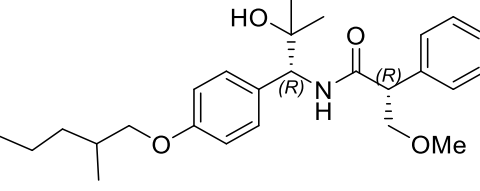
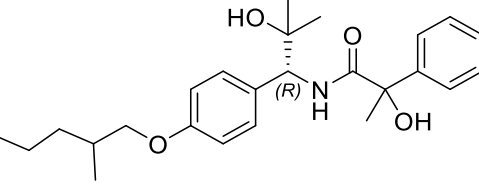
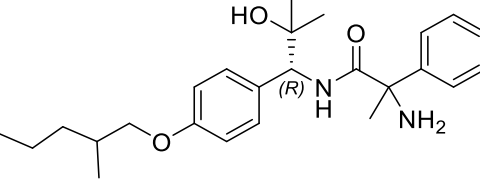
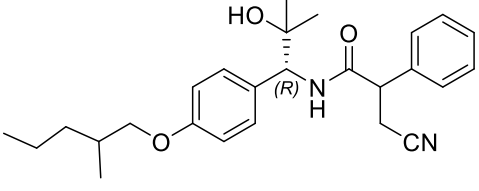
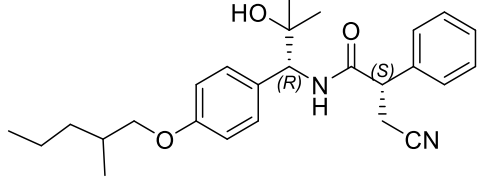
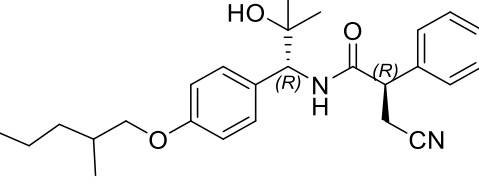
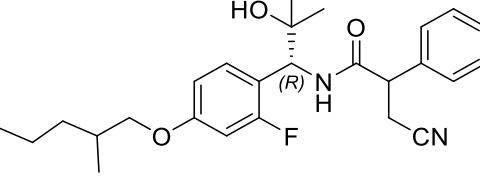
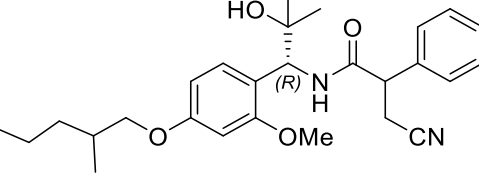
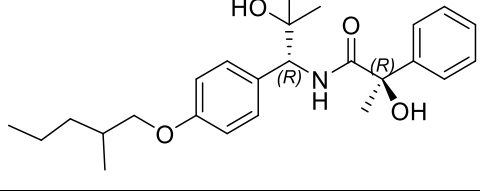
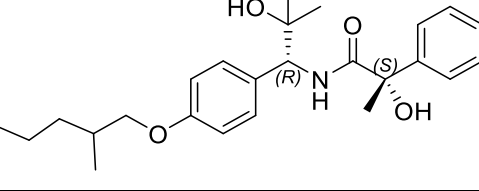
El haloalquilo $C_1-C_3-R^{5a}$ se une en la porción haloalquilo C_1-C_3 , es decir, haloalquilo $C_1-C_3-OR^{5b}$, haloalquilo C_1-C_3-CN y haloalquilo $C_1-C_3-NR^{5c}R^{5c}$.

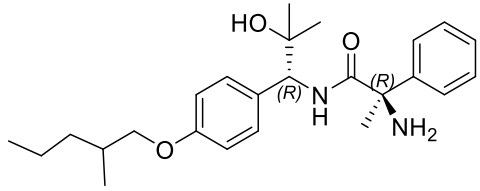
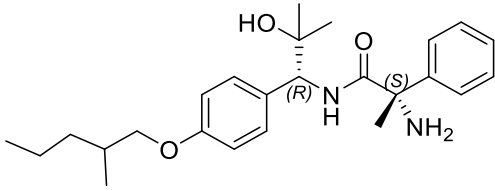
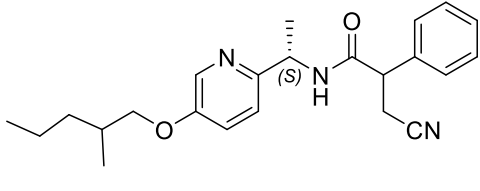
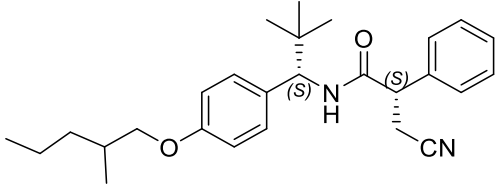
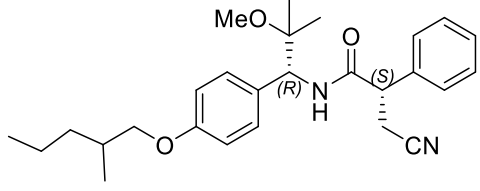
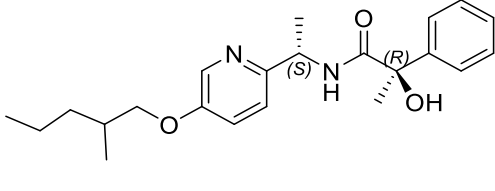
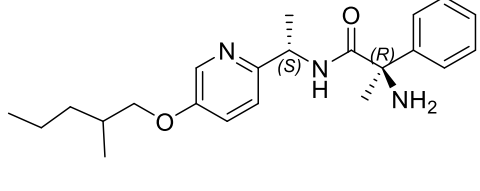
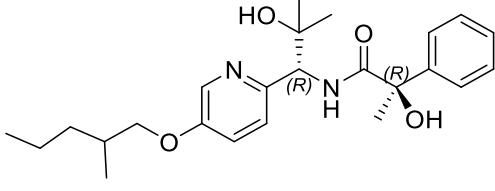
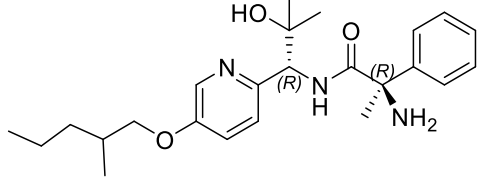
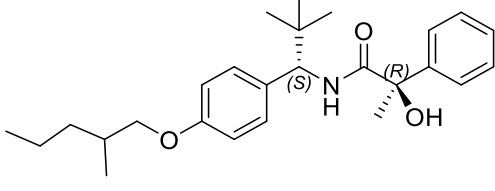
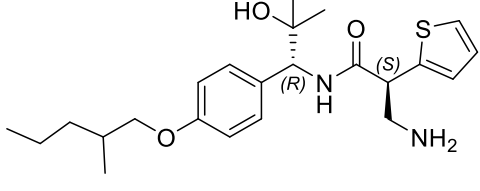
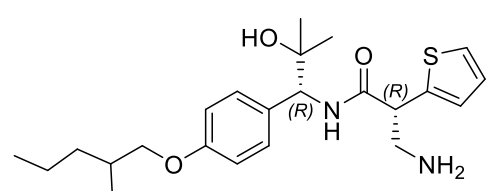
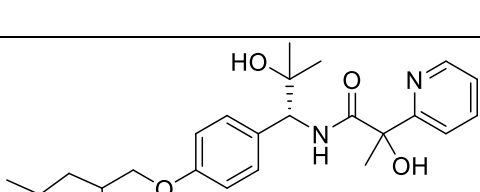
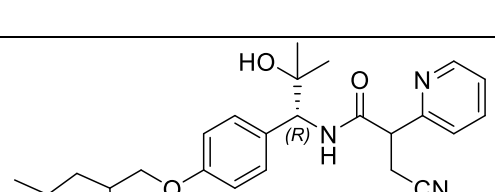
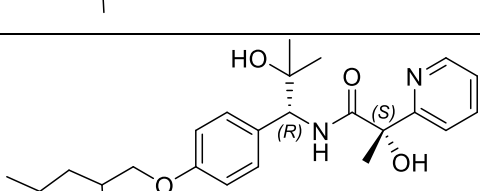
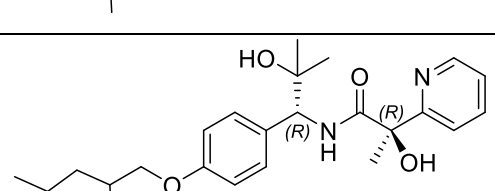
25 Los grupos OR^{2a} , OR^{4b} , O-alquilo C_1-C_3 , O-haloalquilo C_1-C_3 , O-alquilo $C_1-C_3-R^{5a}$, O-haloalquilo $C_1-C_3-R^{5a}$, OR^{5b} y OR^{6a} están unidos, respectivamente, a través de sus átomos de oxígeno, es decir, $-OR^{2a}$, $-OR^{4b}$, $-O$ -alquilo C_1-C_3 , $-O$ -haloalquilo C_1-C_3 , $-O$ -alquilo $C_1-C_3-R^{5a}$, $-O$ -haloalquilo $C_1-C_3-R^{5a}$, $-OR^{5b}$ y $-OR^{6a}$.

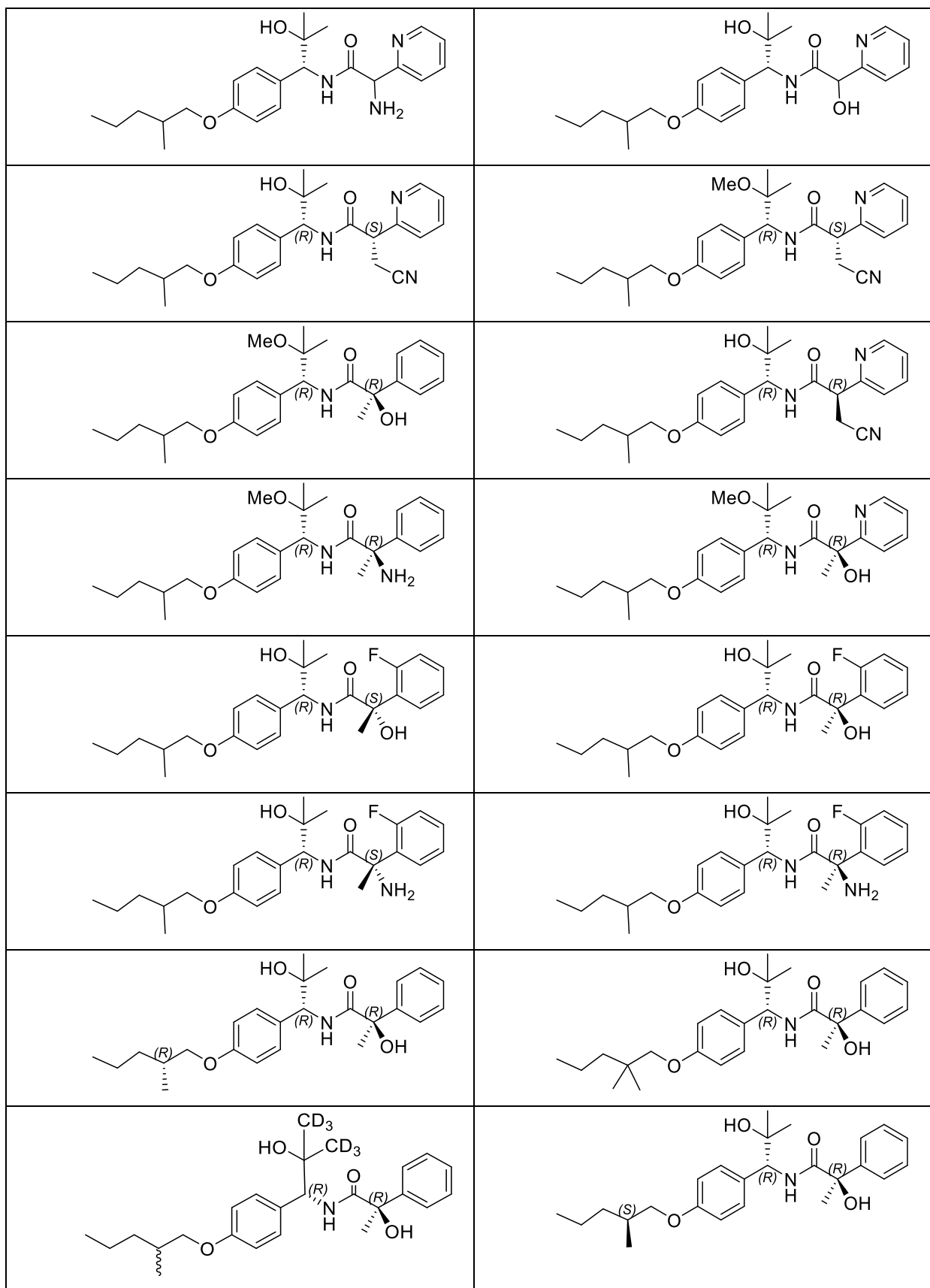
Los grupos $NR^{4c}R^{4c}$, $NR^{5c}R^{5c}$ y $NR^{6a}R^{6b}$ están unidos, respectivamente, a través de sus átomos de nitrógeno, es decir, $-NR^{4c}R^{4c}$, $-NR^{5c}R^{5c}$ y $-NR^{6a}R^{6b}$.

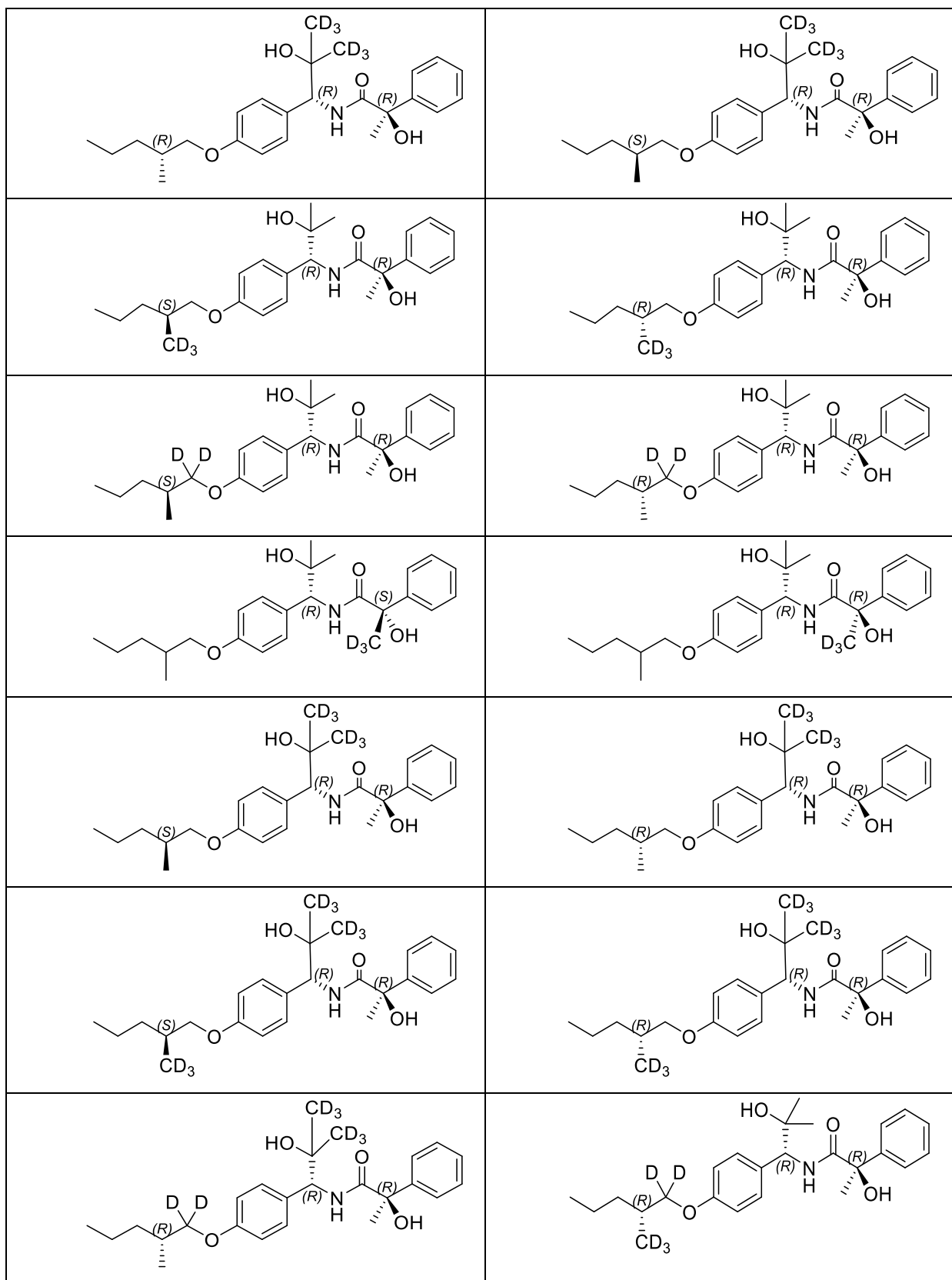
30 El grupo SO_2R^{6a} está unido a través de su átomo de azufre, es decir, $-SO_2R^{6a}$.

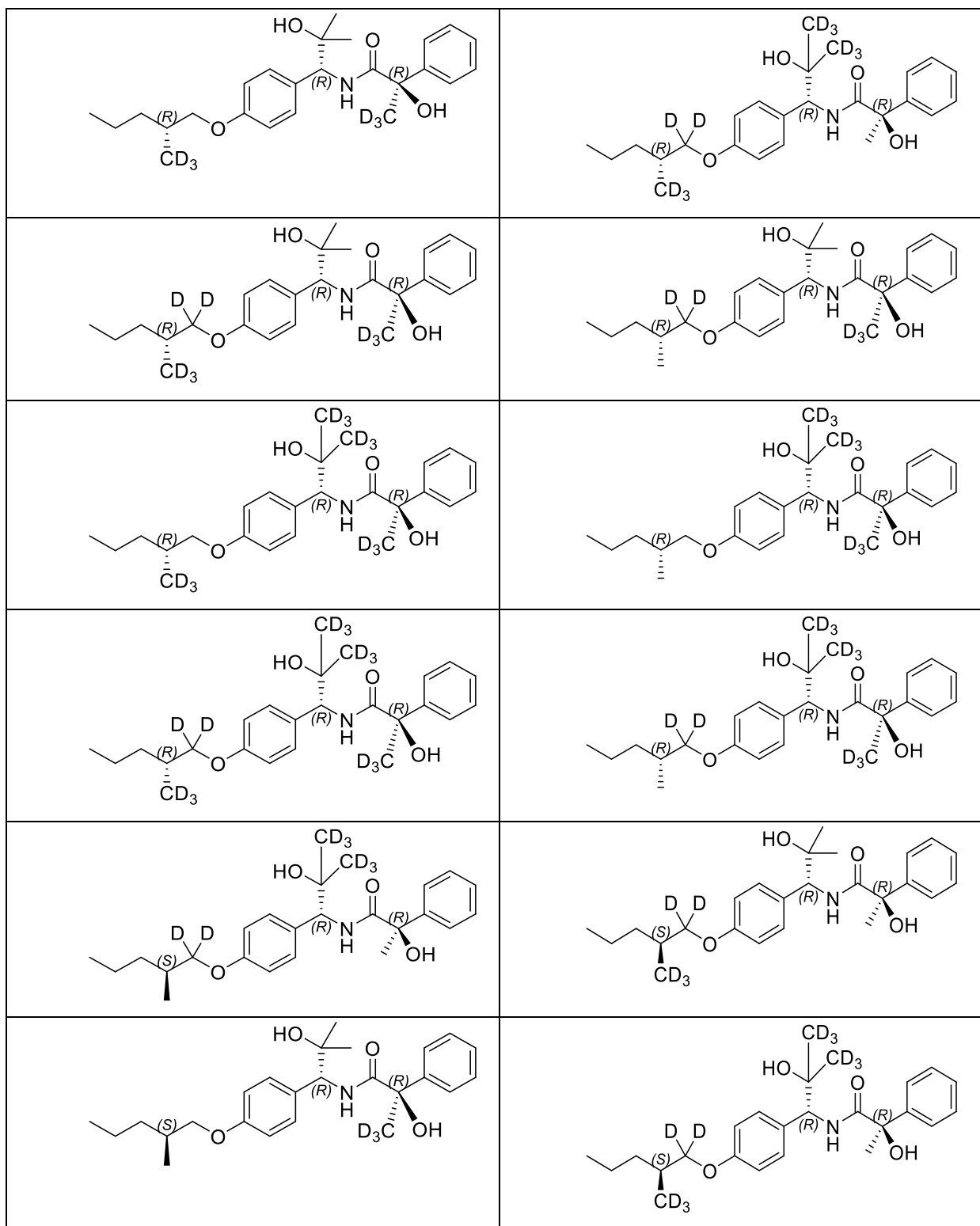
En una modalidad, el compuesto de Fórmula (I) o (II) se selecciona de el grupo formado por:

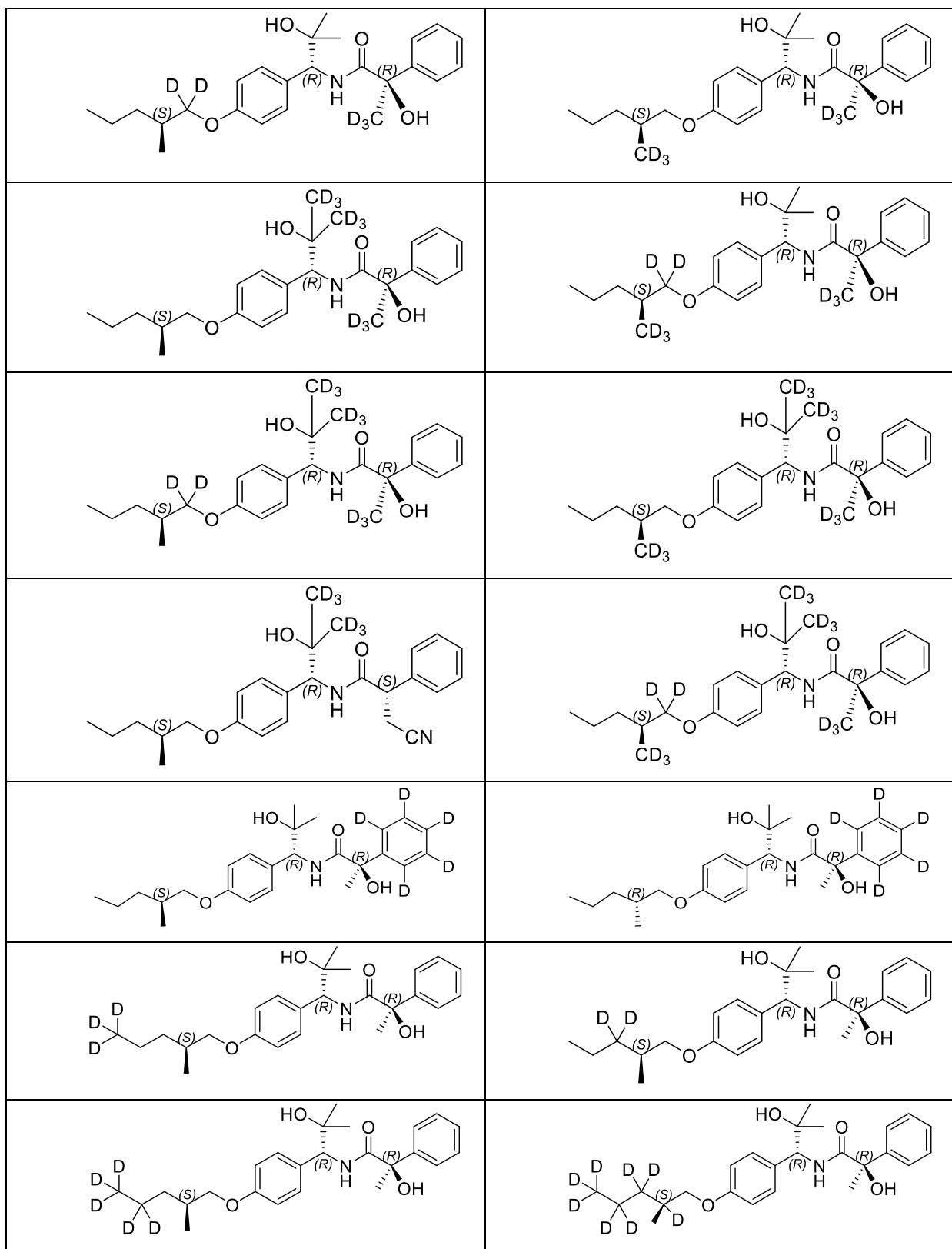
	
	
	
	
	
	
	



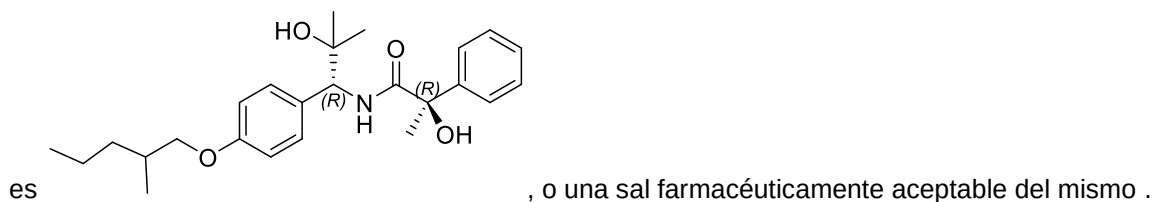




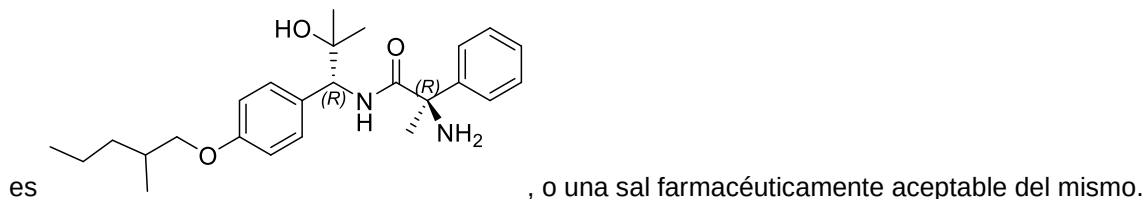


una sal farmacéuticamente aceptable del mismo .

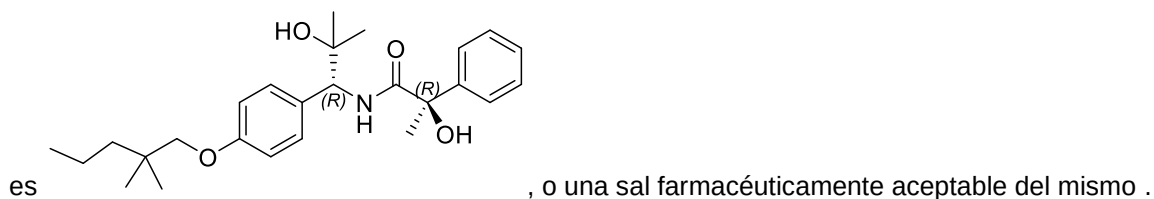
En una modalidad, el compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,



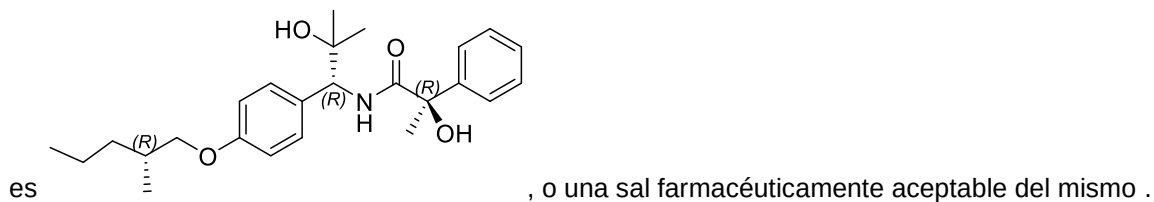
En una modalidad, el compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,



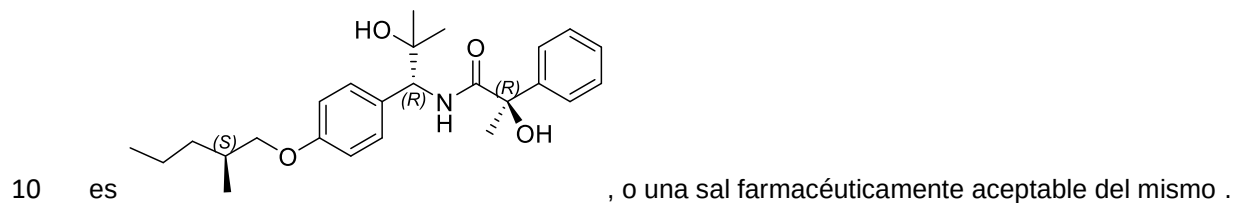
5 En una modalidad, el compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,



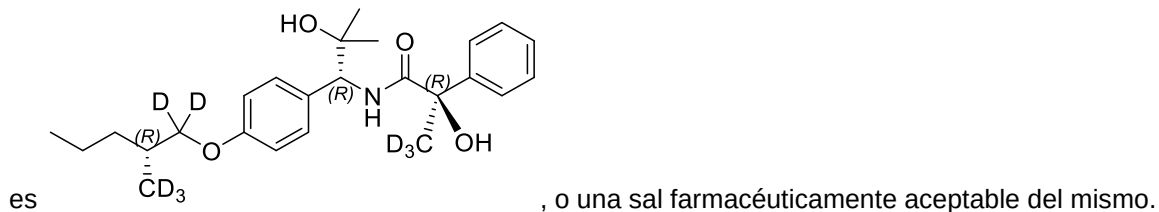
En una modalidad, el compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,



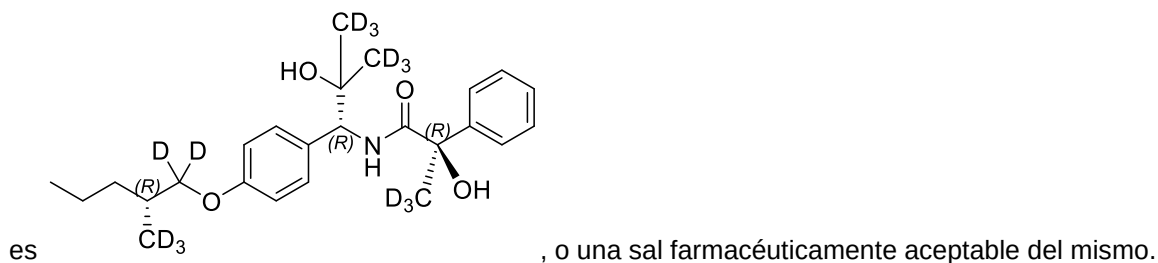
En una modalidad, el compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,



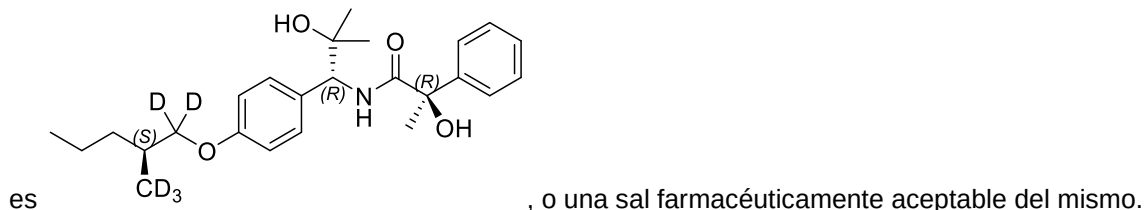
En una modalidad, el compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,



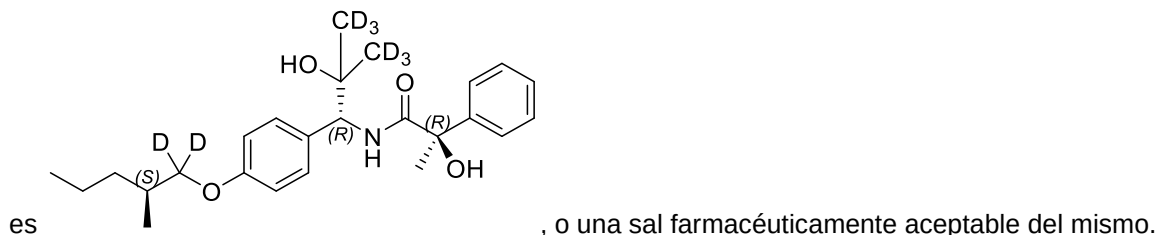
En una modalidad, el compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,



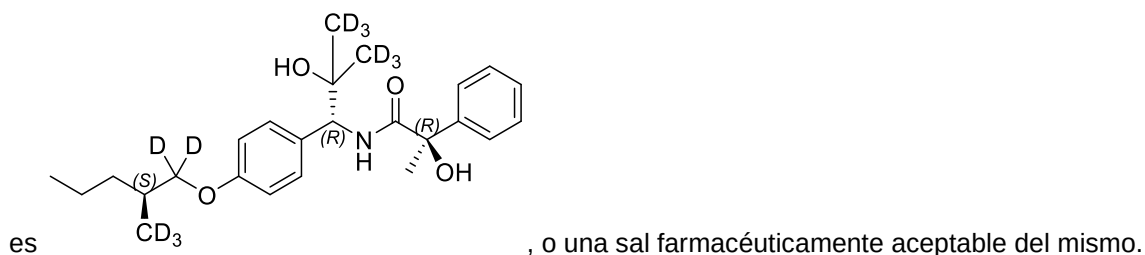
En una modalidad, el compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,



5 En una modalidad, el compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,



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



- 10 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
- 15 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, $\text{HC(OH)(CH}_3\text{)(CH}_2\text{CH}_3\text{)}$ 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.

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

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.

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 ejemplo, flúor, cloro, bromo

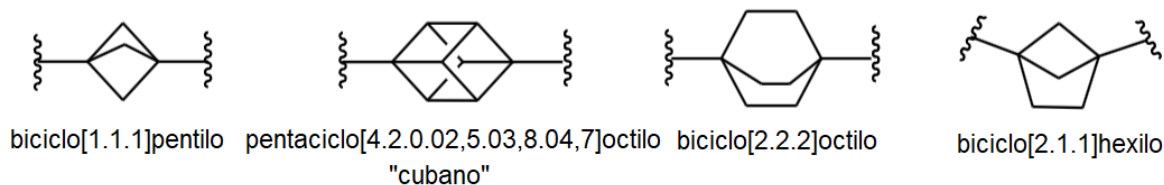
y yodo, OH, alcoxi C₁-C₄. Otros sustituyentes para el grupo heteroalquilo pueden ser alternativamente usados.

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 oxiraniilo, oxetaniilo, tetrahidrofuranilo, dioxaniilo y éteres cíclicos sustituidos. Los heterociclos que comprenden al menos un nitrógeno en una posición de anillo incluyen, por ejemplo, azetidiniilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, tetrahidrotiazinilo, tetrahidropirazolilo, tetrahidropiridinilo, homopiperidinilo, homopiperazinilo, 3,8-diaza-biciclo[3.2.1]octaniilo, 8-aza-biciclo[3.2.1]octaniilo, 2,5-diaza-biciclo[2.2.1]heptaniilo y similares. Los heterociclos que contienen azufre típicos incluyen tetrahidrotienilo, dihidro-1,3-ditiol, tetrahidro-2H-tiopirano y hexahidrotiepina. Otros heterociclos incluyen dihidro oxatiolilo, tetrahidro oxazolilo, tetrahidro-oxadiazolilo, tetrahidrodioxazolilo, tetrahidrooxatiazolilo, hexahidrotiazinilo, 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 heterociclilos monocíclicos saturados de 3 a 7 miembros que contienen 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno o azufre, por ejemplo azetidínilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, 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.

El término “heteroarilo” incluye un anillo aromático mono o bicíclico que incorpora uno o más (por ejemplo 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.

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 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 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]oxazinilo, 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 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 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-2H-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, indolizínilo, indolinilo, isoindolinilo, purínilo (por ejemplo, adenínilo, guanínilo), 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, cremenilo, isocremenilo, cromanilo, isocromanilo, benzodioxanilo, quinolizínilo, benzoxazinilo, benzodiazínilo, 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.

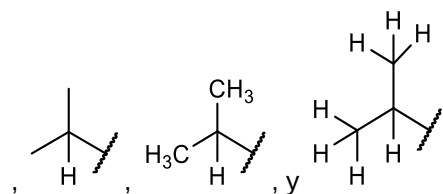
La frase “compuesto de la descripción” significa aquellos compuestos que se divulgan en este documento, tanto de manera genérica como específica.

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.

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

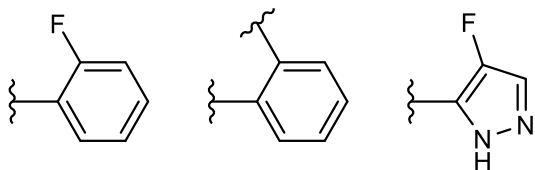
carbono para un octeto de electrones (https://en.wikipedia.org/wiki/Skeletal_formula). Por ejemplo, 



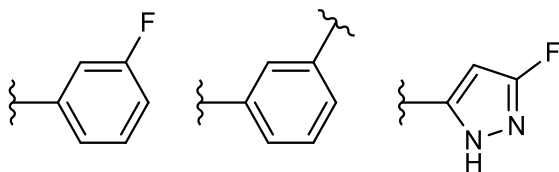
son representaciones equivalentes de un grupo isopropilo.

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.

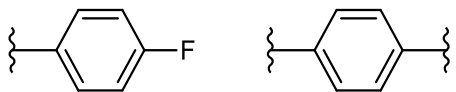
- 5 La sustitución orto, meta y para son términos bien conocidos en la técnica. Para evitar cualquier duda, la sustitución “orto” es un patrón de sustitución en donde los carbonos adyacentes poseen un sustituyente, ya sea un grupo simple, por ejemplo el grupo flúor en el ejemplo siguiente, u otras partes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



- 10 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. 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.



- 15 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 sustituidos. 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.



- 20 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).

- 25 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 $EC_{50} \leq 20 \mu M$, tal como 5-20 μM , 1-5 μM , o $\leq 1 \mu M$.

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 $10^{-6} M$ del compuesto en sinaptosomas del cuerpo estriado de rata después del recuento de centelleo de [^3H]dopamina (véase Janowsky, A. et al. 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).

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 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.

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 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.

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 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.

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 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 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 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 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:

ap: aparente;

ac: acuoso;

	BH ₃ :	borano;
	Boc ₂ O:	dicarbonato de di- <i>terc</i> -butilo;
	br:	amplio;
	<i>ca:</i>	<i>circa</i> ;
5	CD ₃ MgI:	yoduro de metil-d ₃ -magnesio;
	CDCl ₃ :	cloroformo-d (cloroformo deuterado);
	CMBP:	cianometiltributylfosforano;
	Cs ₂ CO ₃ :	carbonato de cesio;
	CuCl:	cloruro de cobre (I);
10	d:	doblete;
	DAST:	trifluoruro de dietilaminoazufre;
	DAT:	transportador de dopamina;
	DCM:	diclorometano;
	DEAD:	azodicarboxilato de dietilo;
15	DIBAL-H:	hidruro de diisobutilaluminio;
	DIPEA:	N,N-diisopropiletilamina;
	Dioxano:	1,4-dioxano;
	DMAP:	4-dimetilaminopiridina;
	DMF:	N,N-dimetilformamida;
20	DMSO- <i>d</i> ₆	CD ₃ S(O)CD ₃ (dimetilsulfóxido deuterado);
	EDCI	clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida;
	ee	exceso enantiomérico;
	ESI	ionización a presión atmosférica por electro-rocío;
	EtOAc	acetato de etilo;
25	EtOH	etanol;
	Fe	hierro;
	g	gramo;
	h	hora;
	HATU	hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio;
30	HCl	ácido clorhídrico;
	HOAc	ácido acético;
	HOBT	1-hidroxibenzotriazol;
	HPLC	cromatografía líquida de alto rendimiento;
	Hz	hertz;
35	¹ H NMR	resonancia magnética nuclear de protones;
	H ₂ O	agua;
	IPA	alcohol isopropílico;
	K	grados Kelvin;

	K_3PO_4	fosfato de potasio tribásico;
	LC-MS	cromatografía líquida-espectrometría de masas;
	LDA	diisopropilamida de litio;
	$LiAlH_4$	hidruro de aluminio y litio;
5	$LiAlD_4$	deuteruro de aluminio y litio;
	$LiBH_4$	borohidruro de litio;
	LiOH	hidróxido de litio;
	L-Selectride	tri-sec-butilborohidruro de litio;
	M	molar;
10	m	multiplete;
	MeCN o CH_3CN	acetonitrilo;
	MeI	yodometano;
	MeMgBr o CH_3MgBr	bromuro de metilmagnesio;
	Metanol- d_4	CD_3OD (metanol deuterado);
15	mg	miligramos;
	MHz	megahertz;
	min	minutos;
	mL	mililitros;
	nm	nanómetro;
20	mmol	millimoles;
	MS	espectrometría de masas;
	MsCl	cloruro de metansulfonilo;
	MW	microondas;
	m/z	relación de carga de masa;
25	NaH	hidruro de sodio;
	NaHMDS	hexametildisilazida de sodio;
	NaN_3	azida de sodio;
	$Na_2S_2O_4$	ditionita de sodio;
	NBS	N-bromosuccinimida;
30	NH_4Cl	cloruro de amonio;
	nm	nanómetro;
	Pd/C	paladio en carbono;
	$Pd(dppf)Cl_2$	[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio;
	PE	éter de petróleo;
35	PPh_3	trifenilfosfina;
	ppm	partes por millón;
	q	quartete;
	R_t	tiempo de retención;

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

Otras abreviaturas tienen como objetivo transmitir su significado generalmente aceptado.

20 Condiciones Experimentales Generales

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 CombInstantánea 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 III HD a 500 MHz, equipado con un Bruker 5 mm SmartProbe™ o un espectrómetro Bruker AVANCE 400 MHz. Los desplazamientos químicos se expresan en partes por millón utilizando los picos centrales del disolvente
30 prótico residual o un estándar interno de tetrametilsilano como referencia. 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
35 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.

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

Método Genérico TLC Preparativo:

- 10 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.

15

Métodos de HPLC Preparativos

- 20 **Prep Ácida 1 (x-y% de MeCN en agua)** : Columna Waters X-Select CSH C18, 5 μ m (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.

- 25 **Prep Básica 2 (x-y% de MeCN en agua)**: Columna Waters X-Bridge Prep C18, 5 μ m (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.

- 30 **SFC Quiral Método 1**

Waters UPC² usando una columna IH 4.6X250, 5 μ m, 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 BPR120 Bar.

SFC Quiral Método 2

- 35 Waters UPC². Chiralpak IC 4.6X250, 5 μ m, 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 BPR120 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 BPR120 Bar.

SFC Quiral Método 4

5 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 BPR120 Bar.

SFC Quiral Método 5

10 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 BPR120 Bar.

Métodos Genéricos de HPLC Preparativos:

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

15 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
20 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:

25 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, 4.6×50 mm

Detección: 2020, Cuadrapolo 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.

30 Las muestras se disolvieron en metanol a 1~10 µg/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

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 , 4.6×50 mm.

5 Detección: 2020, Cuadropolo 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).

10 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 acídico (Waters QDa 3 min)

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

15 Detección: QDa, Cuadropolo 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 $\mu\text{g/mL}$, 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.

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

20 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-

5 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)
0.00	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

10

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

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

15

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

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

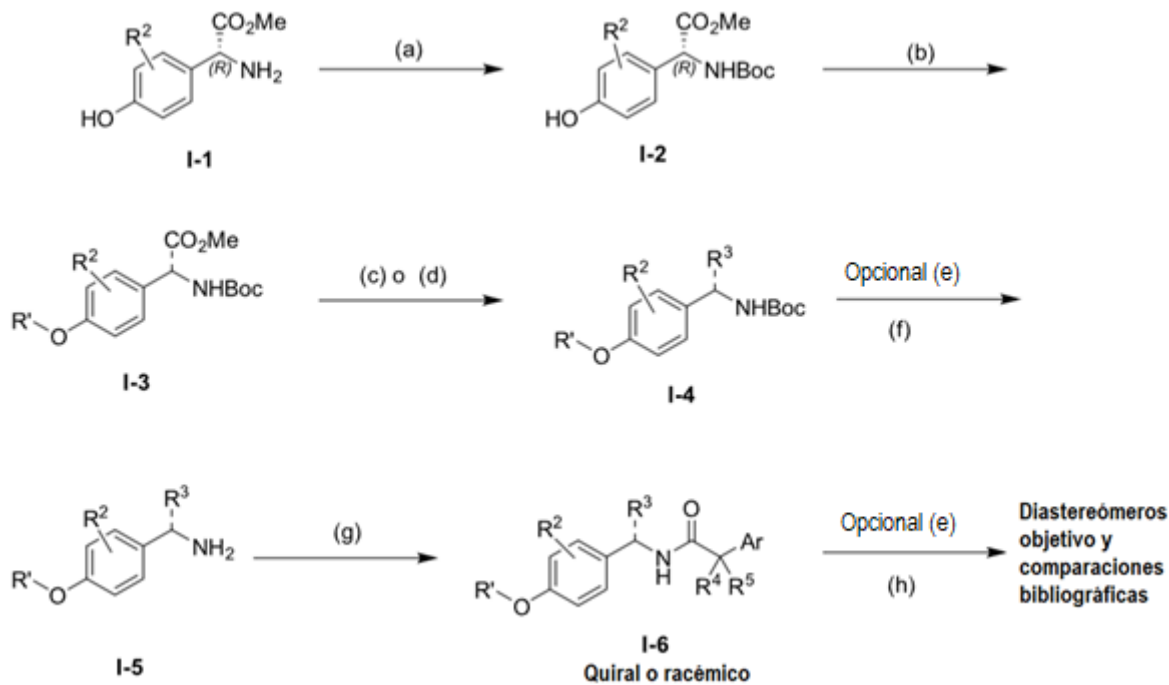
Solventes: A: 10 mM de bicarbonato de amonio (ac), B: MeCN

(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.

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

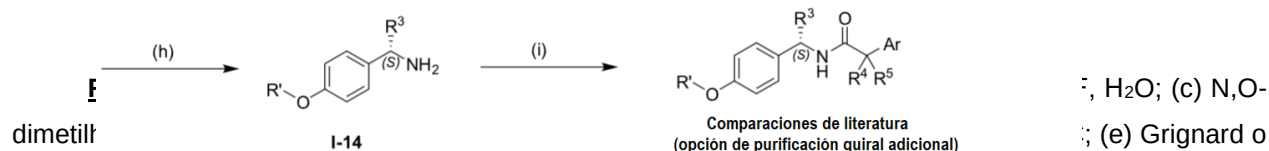
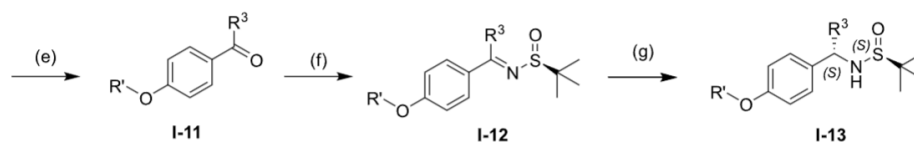
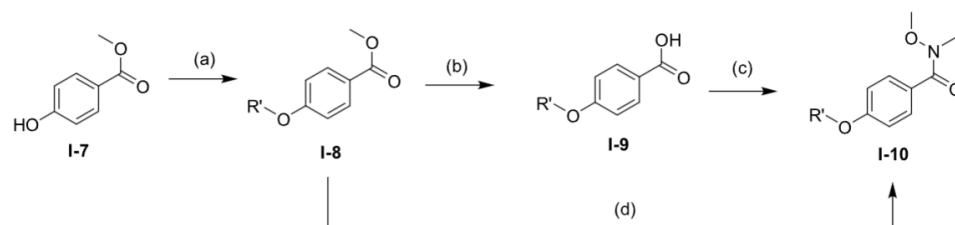


Reactivos: (a) $(\text{Boc})_2\text{O}$, DIPEA, DCM; (b) DEAD, PPh_3 , R^1OH , THF o CMPB en tolueno, reflujo; (c)

$R^3 = \text{HOC}(\text{CH}_3)_2$; MeMgBr , THF; $R^3 = \text{HOC}(\text{CD}_3)_2$; CD_3MgI , THF; (d) $R^3 = \text{HOCH}_2$; 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 intermediarios (**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 intermediarios (**I-4**). En una variación opcional, los ésteres intermediarios (**I-3**) se pueden tratar con un reactivo de Grignard deuterado (por ejemplo, CD_3MgI) para dar los alcoholes intermediarios d_6 -deuterados (**I-4**). En una variación opcional, los alcoholes intermediarios (**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 intermediarios (**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 $4\text{\AA}$ en DCM para dar los éteres objetivo (**I-6'**). Si fue necesario, el objetivo se separó quiralmente para dar el diastereómero deseado.

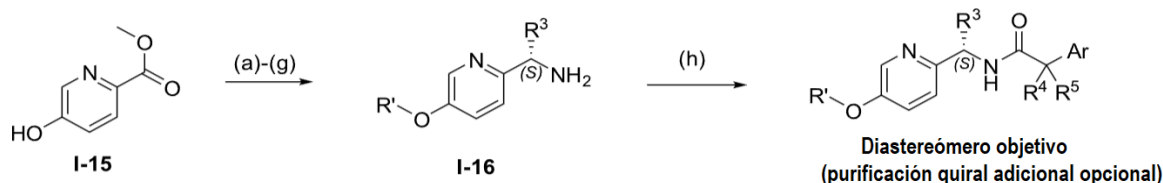
Esquema de reacción 2



Alquil-M, THF, N₂, -78°C (por ejemplo, R³MgX o tBuLi); (f); (S)-2-metilpropan-2-sulfinamida, isopropóxido de titanio, THF, 80°C; (g) DIBAL-H, THF, -78°C; (h) HCl/dioxano; (i) ArC(R⁴R⁵)CO₂H, HATU, DIPEA, DMF o DCM y además purificación quiral donde sea apropiado.

El Esquema de reacción 2 utiliza la reducción quiral de sulfoximinas quirales detallado por Coyler, 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.

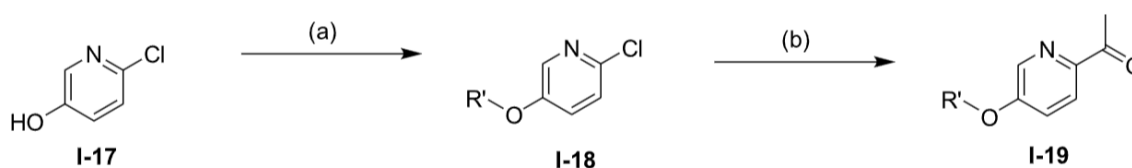
Esquema de reacción 3



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-metilpropan-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



5

10

15

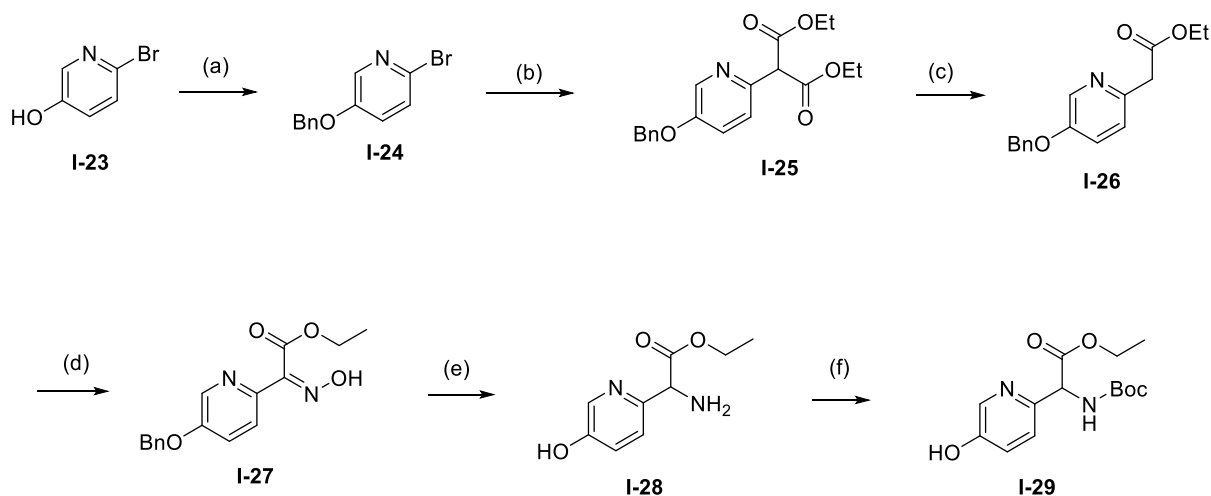
20 **Reactivos:** (a) DEAD, PPh₃, R'OH, THF o CMPB en tolueno, reflujo; (b) (i) Tributil(1-etoxivinil)estaño, Pd(PPh₃)₄, DMF (ii) HCl (2N) en THF; (c) (R)-2-metilpropan-2-sulfinamida, isopropóxido de titanio, THF, 80°C; (d) L-selectride, THF, -78°C; (e) HCl/dioxano; (f) ArC(R⁴R⁵)CO₂H, HATU, DIPEA, DMF o DCM y además purificación quiral donde sea apropiado.

25 Gradiente A: 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.

30

35

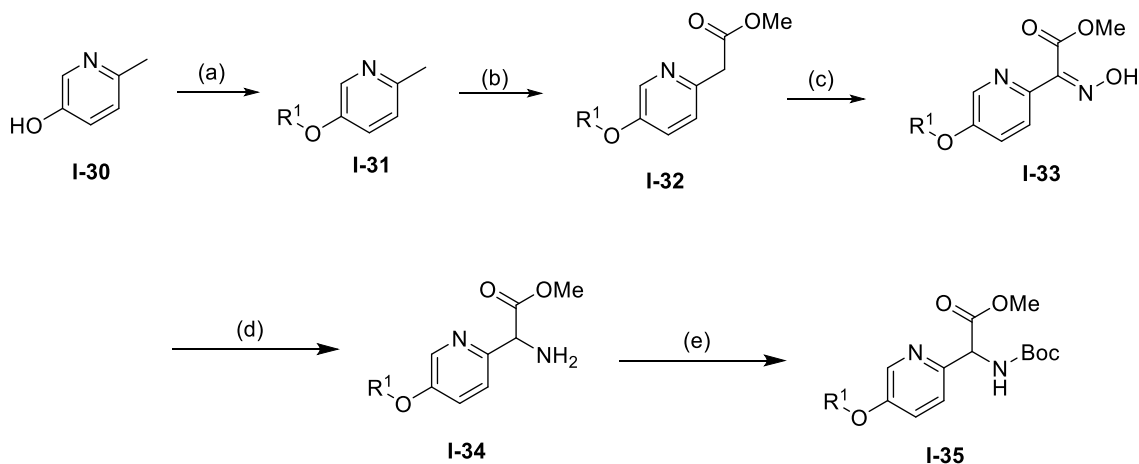
Esquema de reacción 5



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.

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 (α-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.

Esquema de reacción 6

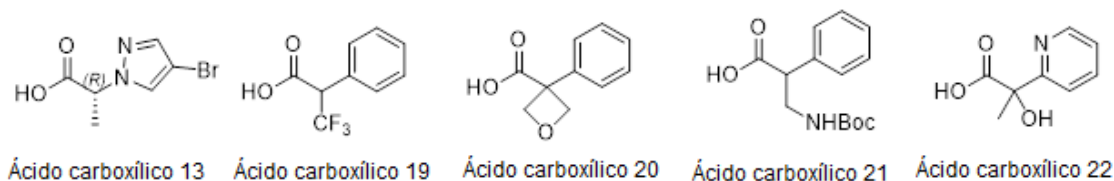
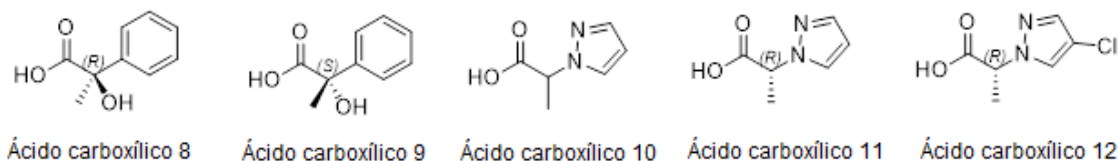
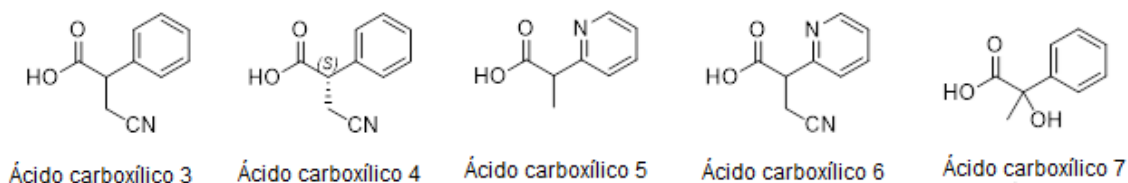


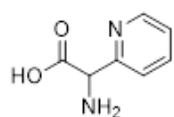
Reactivos: (a) DEAD, PPh_3 , $\text{R}'\text{OH}$, THF o CMPB en tolueno, reflujo; (b) BuLi , DIPEA,

Dimetilcarbonato, -78°C; (c) Nitrito de sodio, ácido acético, agua; (e) Zn, AcOH; (e) (Boc)₂O, DIPEA, DCM.

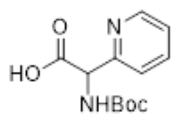
Una variación adicional para proporcionar intermediarios de aminoácidos tales como (I-35) se muestra en el esquema de reacción 6. El 6-metilpiridin-3-ol disponible comercialmente (I-30) se trata bajo condiciones de Mitsunobu para dar éter (I-31). El éter (I-31) se desprotona y se acopla con carbonato 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(R⁴R⁵)CO₂H) 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) o Fórmula (II).

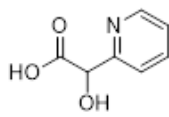




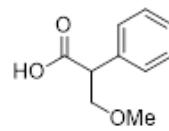
Ácido carboxílico 23



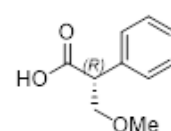
Ácido carboxílico 24



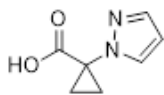
Ácido carboxílico 25



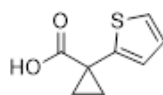
Ácido carboxílico 26



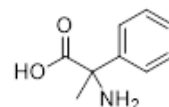
Ácido carboxílico 27



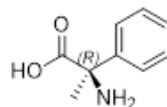
Ácido carboxílico 28



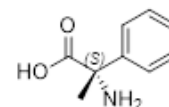
Ácido carboxílico 35



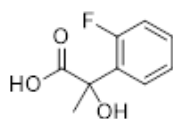
Ácido carboxílico 36



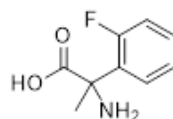
Ácido carboxílico 37



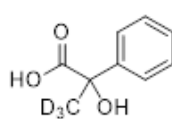
Ácido carboxílico 38



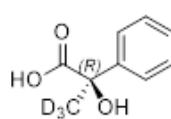
Ácido carboxílico 39



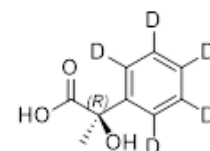
Ácido carboxílico 40



Ácido carboxílico 41

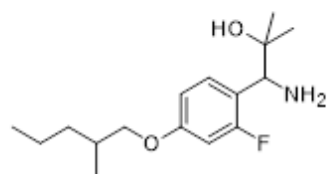


Ácido carboxílico 42

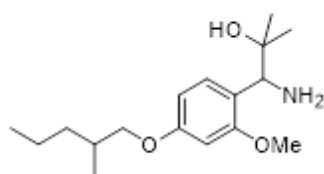


Ácido carboxílico 43

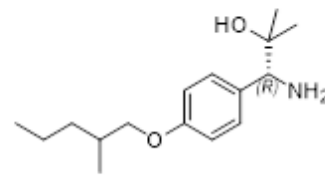
Los ejemplos de la descripción se prepararon utilizando los reactivos de amina apropiados (R^1-NH_2) para el compuesto objetivo, como se detalla en los Esquemas de reacción 1-6. La siguiente es una lista de aminas claves utilizadas para la preparación de ejemplos de la descripción y un experto en la 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).



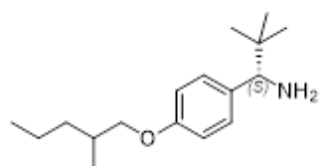
Amina 1



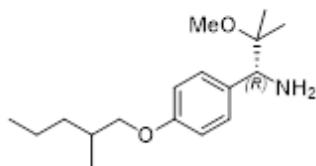
Amina 2



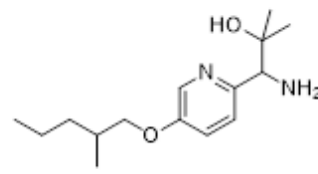
Amina 3



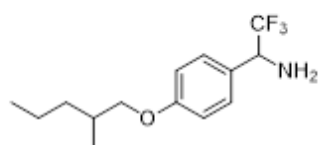
Amina 4



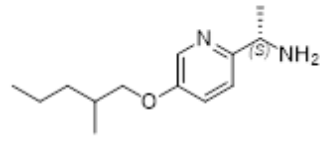
Amina 5



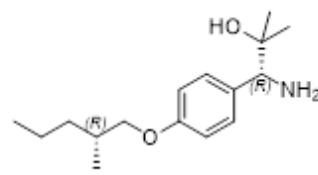
Amina 6



Amina 7

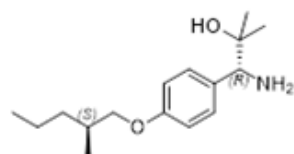


Amina 8



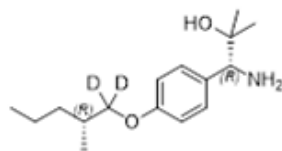
Amina 9

5

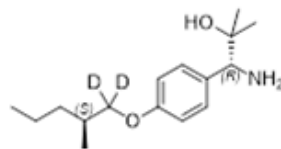


Amina 10

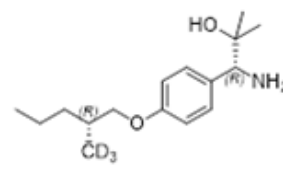
10



Amina 11

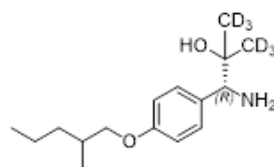


Amina 12

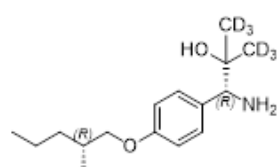


Amina 13

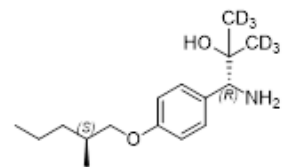
15



Amina 17

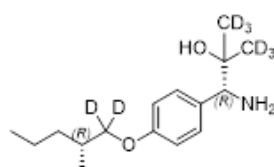


Amina 18

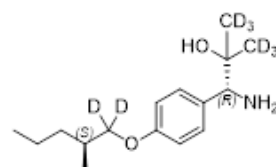


Amina 19

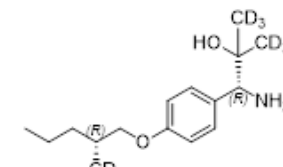
20



Amina 20

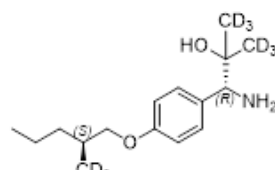


Amina 21

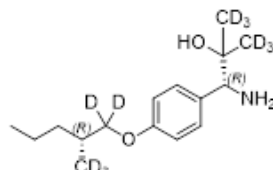


Amina 22

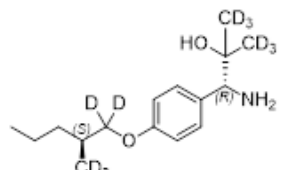
25



Amina 23

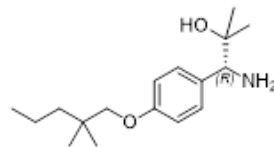


Amina 24

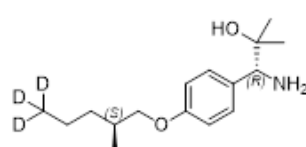


Amina 25

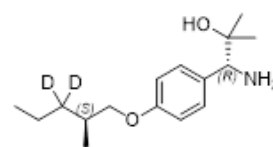
30



Amina 26

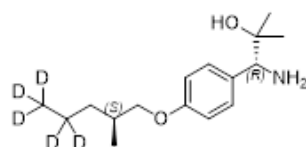


Amina 27

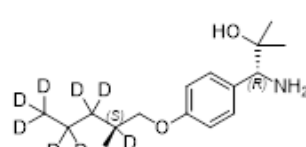


Amina 28

35



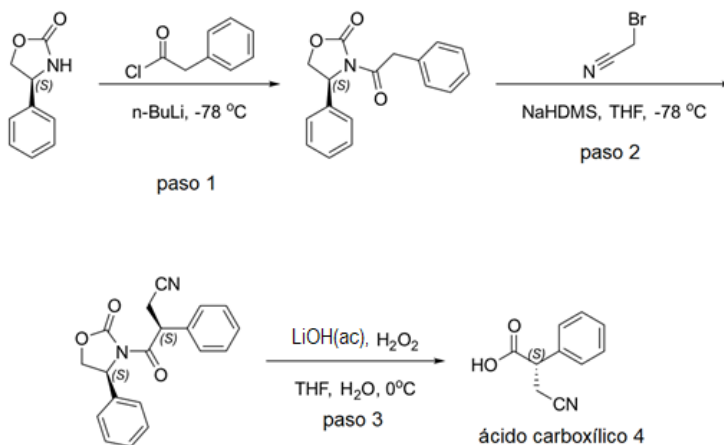
Amina 29



Amina 30

Los ácidos carboxílicos y aminos utilizados en los Esquemas de reacción 1-6 están disponibles comercialmente, o se detallan en la literatura o se preparan de la siguiente manera.

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



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 °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 °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 °C durante 6 horas, luego se apagó con solución saturada de NH₄Cl. 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-d₆) δ 7.37 – 7.18 (m, 10H), 5.49 (dd, J = 8.6, 3.5 Hz, 1H), 4.76 (t, J = 8.7 Hz, 1H), 4.33 (d, J = 16.3 Hz, 1H), 4.25 – 4.10 (m, 2H).

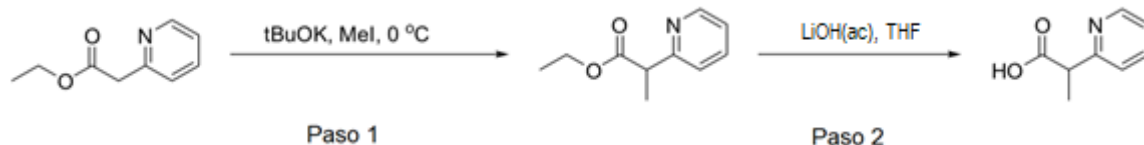
Paso 2: (S)-4-oxo-4-((S)-2-oxo-4-feniloxazolidin-3-il)-3-fenilbutanonitrilo: A una solución de (S)-4-fenil-3-(2-fenilacetil)oxazolidin-2-ona (13.0g, 46.0 mmol) en THF seco a -78 °C (130 mL) se agregó NaHMDS (2.0 M en hexano, 34.5 mL, 69.0 mmol) por goteo durante 30 min. La solución resultante se agitó a -78 °C durante 1 hora luego 2-bromoacetnitrilo (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 NH₄Cl, 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 (M+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.

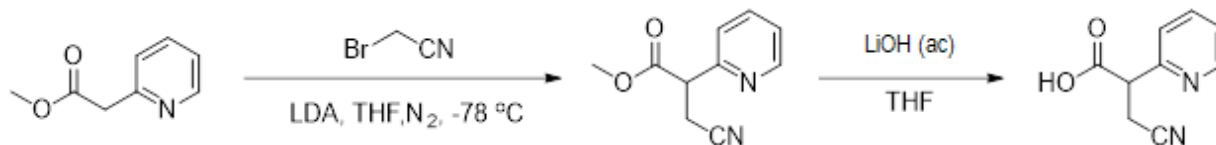
Preparación de Ácido carboxílico 5; ácido 2-(piridin-2-il)propanoico



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).

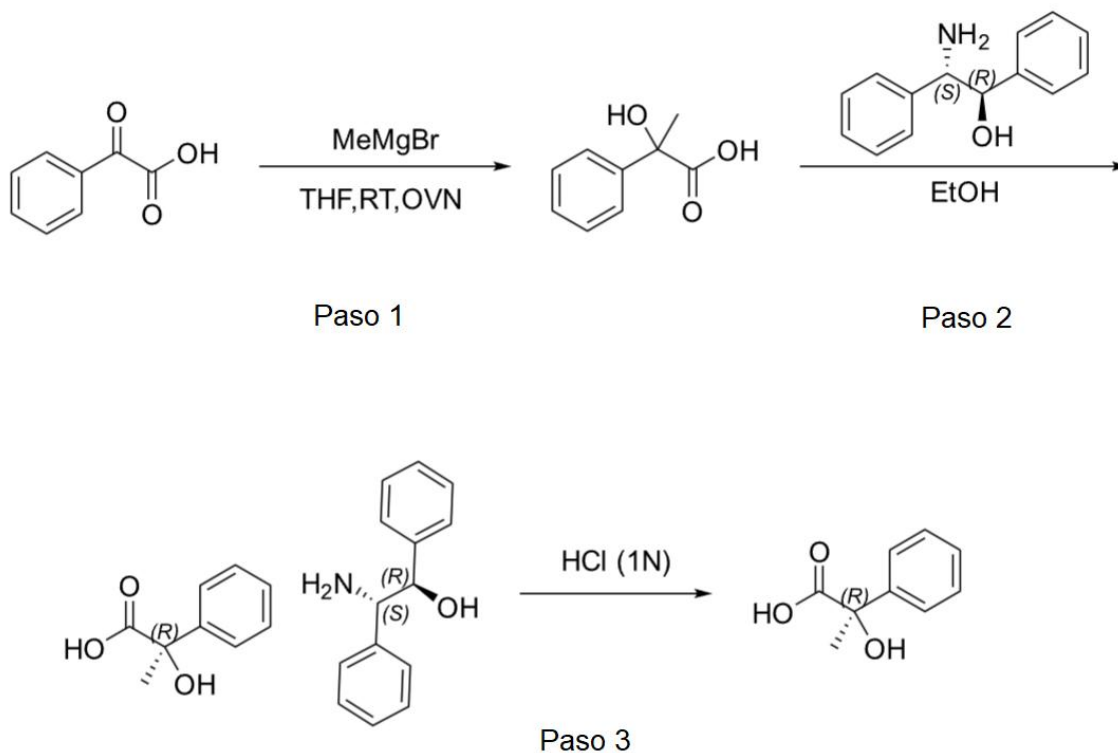
Preparación de Ácido carboxílico 6; ácido 3-ciano-2-(piridin-2-il)propanoico



Paso 1: 2-(piridin-2-il)acetato de metilo se trató con LDA seguido por la adición de 2-bromoacetronitrilo 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.

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 TA 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 Na₂SO₄ 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.

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



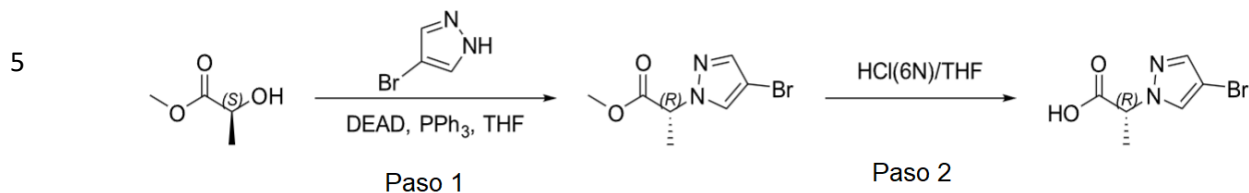
Paso 1: *Ácido 2-hidroxi-2-fenilpropanoico*: A una solución de ácido 2-oxo-2-fenilacético (50.0 g, 333.0 mmol) en THF (500 mL) se agregó MeMgBr (3M en Et₂O, 244.2 mL, 732.7 mmol) y la solución se agitó a TA durante la noche. La reacción se acidificó con HCl (1 M) a pH4 y se extrajo con EtOAc (3 x 500 mL). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, 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, 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, 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



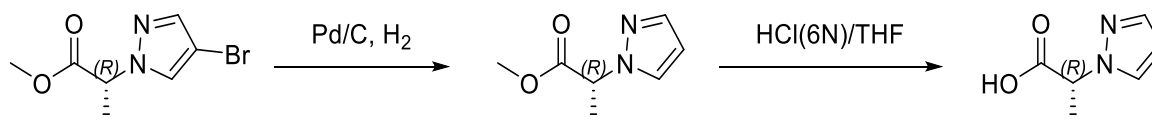
10 Paso 1: (R)-2-(4-bromo-1H-pirazol-1-il)propanoato de metilo: A una solución de Ph_3P (3.8 g, 14.4 mmol) en THF (30 mL) a 0 °C bajo N_2 se agregó DEAD (2.51 g, 14.4 mmol). La mezcla se agitó a 0 °C durante 30 min, luego se agregó una solución de (S)-2-hidroxipropanoato de metilo (1.0 g, 9.62 mmol) 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.

15

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.

20

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



25 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 H_2 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 C_{18} , eluyendo con 10% a 90% de MeCN/ H_2O) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco. UPLC-MS (Método 3) m/z 141.1 ($\text{M}+\text{H}$)⁺ a 0.41 min.

30

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 ($\text{M}+\text{H}$)⁺ a 0.62 min.

35

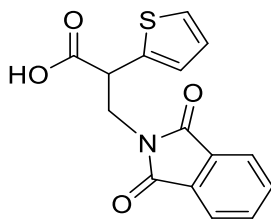
Preparación del Intermediario hacia el Ácido carboxílico 31; ácido 3-(1,3-dioxoisindolin-2-il)-2-

(tiofen-2-il)propanoico

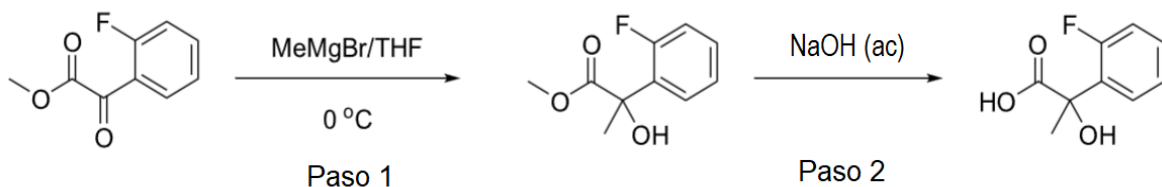
Paso 1: 3-(1,3-dioxoisindolin-2-il)-2-(tiofen-2-il)propanoato de etilo.

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)isindolin-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



A una solución agitada del éster del Paso 1 (200 mg, 0.6 mmol) en THF (3 mL) y agua (1 mL) se agregó LiOH (52.4 mg, 2.19 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 2 h, y luego se diluyó con DCM (5 mL). La capa acuosa se extrajo además con DCM (2 × 10 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con NH₄Cl acuoso saturado en solución de HCl 1M, se secó (Na₂SO₄) se filtraron y concentraron bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título (128 mg, 0.43 mmol, 71%), el cual se usó en la siguiente reacción sin purificación adicional; LCMS (Método 1) *m/z* 302.4 (M+H)⁺ a 0.84 min.

Preparación de Ácido carboxílico (39); ácido 2-(2-fluorofenil)-2-hidroxiopropanoico.

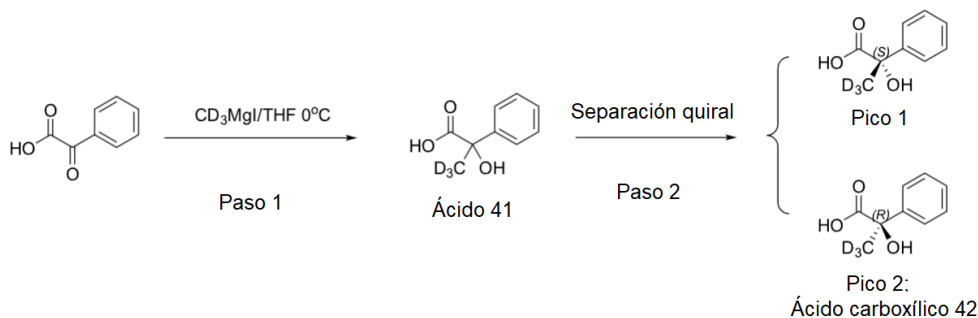
Paso 1: 2-(2-fluorofenil)-2-hidroxiopropanoato de etilo: Usando el procedimiento resumido en el Paso 1 del Ácido carboxílico 8 partiendo con 2-(2-fluorofenil)-2-oxoacetato de metilo (1.17 g, 6.43 mmol), se obtuvo el compuesto del título (600 mg, 3.03 mmol, 48% de rendimiento) como un aceite amarillo. UPLC-MS (Método 3) *m/z* 221.5 [M + Na⁺]⁺ a 1.233 min.

Paso 2: Ácido 2-(2-Fluorofenil)-2-hidroxiopropanoico: Una mezcla del éster del Paso 1 (600 mg, 3.03 mmol) y NaOH (10 mL, 2 mmol/L) en THF (5 mL) se agitó a TA durante 2 h. El solvente orgánico 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 anhidrido sólido, se filtró y concentró bajo vacío para proporcionar el compuesto del título (300 mg, 1.63 mmol, 54% de rendimiento). UPLC-MS (**Método 3**) m/z 183.10 [M-H]⁻ a 0.931 min.

Preparación de Ácidos carboxílicos (41 y (42)); Racémico y (R)-ácido 2-hidroxi-2-fenilpropanoico-

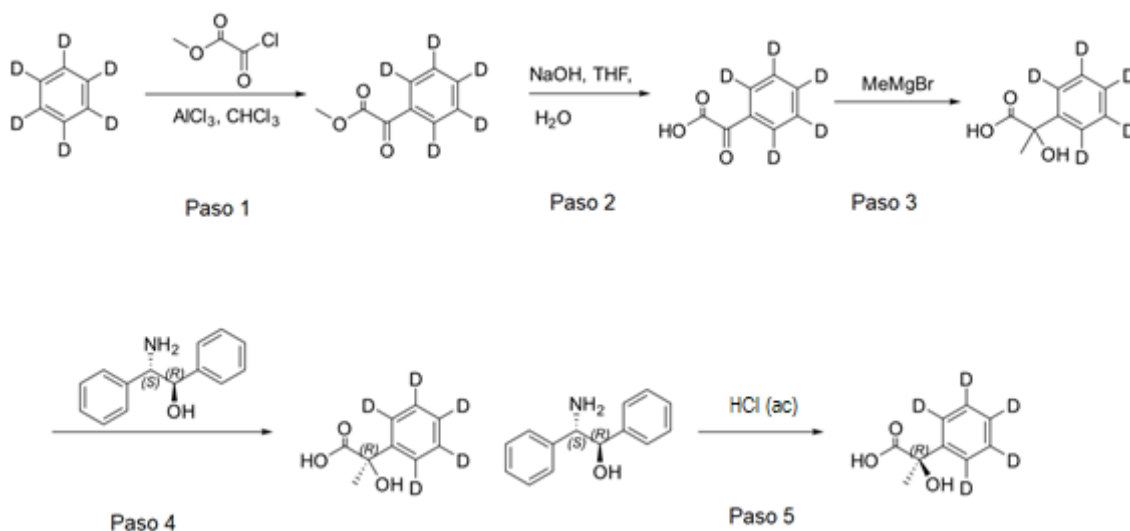
3,3,3-d3



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, 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. × 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, 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, DMSO-*d*₆): δ 12.49 (s, 1H), 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



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.

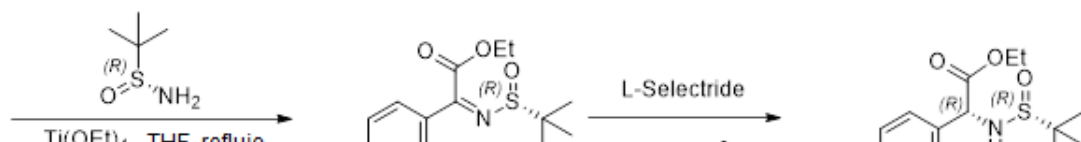
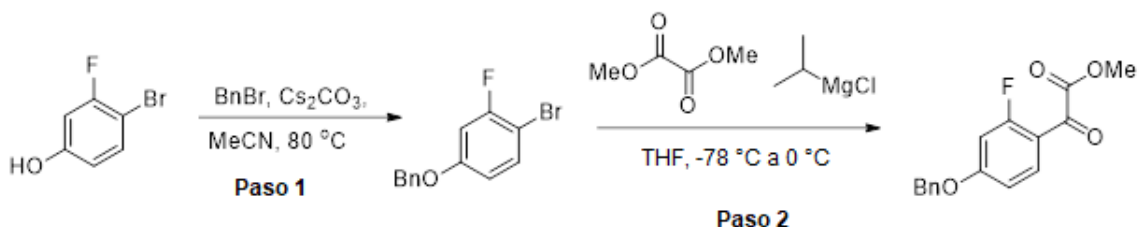
Paso 2: Ácido 2-oxo-2-(fenil-d₅)acético: A una solución del éster del Paso 1 (2.2 g, 13.0 mmol) en THF (22 mL) se agregó una solución de NaOH (1.0 g, 26.0 mmol) en H₂O (22 mL). Después de la adición, la solución se agitó a 60 °C durante 30 mins. El solvente orgánico se eliminó bajo presión reducida y 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.

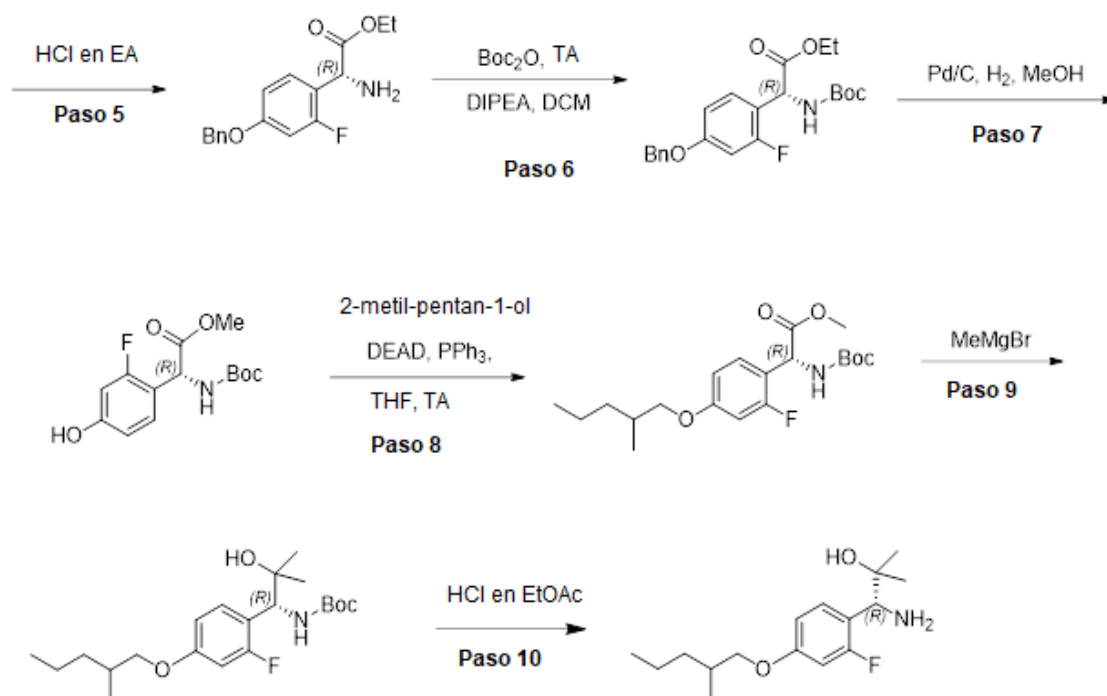
Paso 3: Ácido 2-hidroxi-2-(fenil-d₅)propanoico: A una solución del ácido del Paso 2 (1.9 g, 12.2 mmol) en THF (19 mL) se agregó MeMgBr (3M en Et₂O, 24 mL, 73.2 mmol) y la solución se agitó a TA durante la noche. El solvente orgánico se eliminó bajo presión reducida y el pH de la solución acuosa se ajustó 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-1-(2-fluoro-4-((2-metilpentil)oxi)fenil)-2-metilpropan-2-ol





Paso 1: 4-(benciloxi)-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-(benciloxi)-2-fluorofenil)-2-oxoacetato de metilo: A una solución de 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 oxalato de dimetilo (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-butilsulfonil)imino)acetato de etilo: Una mezcla de Paso 3 cetona (2.9 g, 10.0 mmol), (R)-2-metilpropano-2-sulfonamida (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 concentrado para dar el producto crudo que se purificó por cromatografía en 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)⁺.

5 *Paso 4: (R)-2-(4-(benciloxi)-2-fluorofenil)-2-(((R)-terc-butilsulfinil)amino)acetato de etilo:* A una solución de Producto del Paso 3 (2.78 g, 6.86 mmol) en THF (12 ml) a -78 °C bajo una atmósfera de N₂ se añadió 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 se concentraron. El residuo obtenido se purifica por Biotage Isolera One (columna C₁₈, eluyendo con 10% a 90% de MeCN/H₂O, contiene 0.1% de HCOOH) para dar 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 Paso 4 sulfenamida (1.68 g, 4.12 mmol) y HCl en EtOAc (4 M, 20 mL) se agitó en TA durante 1 h. El solvente se eliminó a presión reducida para proporcionar el compuesto del título, que se utilizó en el siguiente paso directamente sin purificación. UPLC-MS (Método 3) m/z 304.00 (M+H)⁺.

15 *Paso 6: (R)-2-(4-(benciloxi)-2-fluorofenil)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)acetato de etilo:* Paso 5 amina (4.12 mmol), Se agitó Boc₂O (0.98 g, 4.53 mmol) y DIPEA (1.59 g, 12.4 mmol) en DCM (20 ml) a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró y purificó mediante 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)⁺.

20 *Paso 7: (R)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-2-(2-fluoro-4-hidroxifenil)acetato de metilo:* Una mezcla de éter bencilico del Paso 6 (1.4 g, 3.47 mmol) y Pd/C (0.6 g, 10%) en metanol (20 mL) se agitó a temperatura ambiente bajo atmósfera de H₂ durante 1 h. El catalizador se eliminó mediante filtración a través de celite y lo filtró 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 suelo amarillo. UPLC-MS (**Método 3**) fuerza m/z 300.00 (M+H)⁺.

25 *Paso 8: (2R)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-2-(2-fluoro-4-((2-metilpentil)oxi)fenil)acetato de metilo:* A una solución de Ph₃P (395 mg, 1.5 mmol) en THF (10 ml) a 0 °C bajo N₂ se agregó DEAD (263 mg, 1.5 mmol). La mezcla se agitó a 0 °C durante 30 min y luego se agregó una solución de alcohol del Paso 7 (300 mg, 1.0 mmol) y 2-metilpentan-1-ol (122 mg, 1.2 mmol). La mezcla de reacción se calentó lentamente a temperatura ambiente, se agitó durante 16 h y luego se concentró a presión reducida. El producto crudo se diluyó con éter dietílico (25 mL) y los precipitados resultantes se eliminaron mediante filtración. Lo filtrado se lavó con agua (25 mL), se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró a presión reducida. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (malla 60-120, 5% de EtOAc/hexano) para proporcionar el compuesto del título como un aceite (370 mg, 0.97 mmol, rendimiento del 97%) UPLC-MS (Método 3) m/z 384.00 (M+H)⁺.

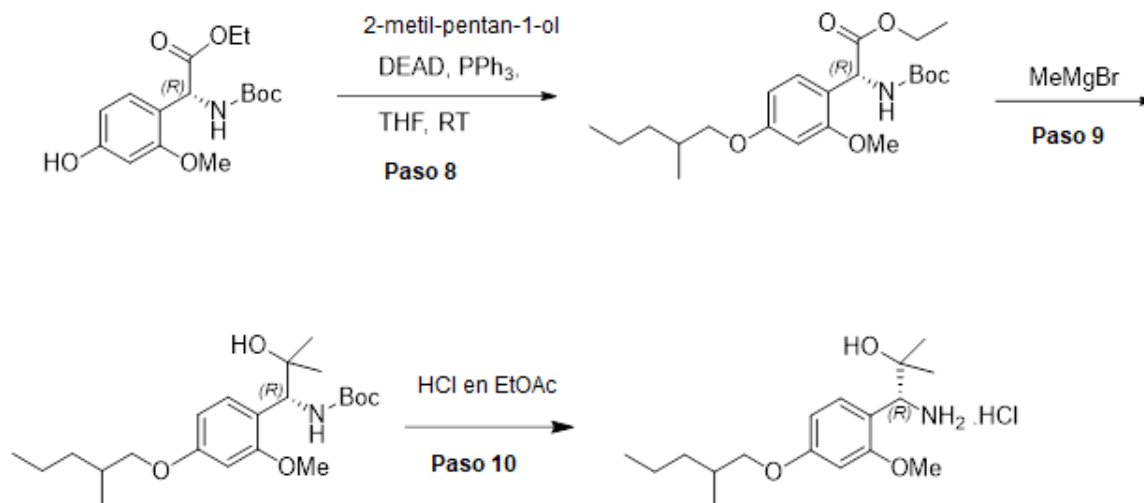
35 *Paso 9: ((1R)-1-(2-fluoro-4-((2-metilpentil)oxi)fenil)-2-hidroxi-2-metilpropil)carbamato de terc-butilo:* A una solución del éster del Paso 8 (354 mg, 0.93 mmol) en THF (4 mL) se agregó MeMgBr (3M en Et₂O, 1.56 mL, 4.65 mmol) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La reacción se detuvo

con NH_4Cl (ac) y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron *al vacío* para dar el compuesto del título (340 mg, 0.88 mmol, rendimiento del 95%). UPLC-MS (Método 3) m/z 384.00 ($\text{M}+\text{H}$)⁺ a 1.377 min.

Paso 10: *(1R)-1-amino-1-(2-fluoro-4-((2-metilpentil)oxi)fenil)-2-metilpropan-2-ol*: El producto del Paso 9 (340 mg, 0.88 mmol) a TA se añadió HCl 4 M en dioxano (4 ml). Después de 3 h, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título, sal HCl (280 mg, 0.88 mmol, 100%) como un sólido blanco. UPLC-MS (Método 3) m/z 284.0 ($\text{M} + \text{H}$)⁺ a 0.509 min.

Preparación de amina 2; 1-amino-1-(2-metoxi-4-((2-metilpentil)oxi)fenil)-2-metilpropan-2-ol

Si siguiendo una ruta similar a la detallada para la Amina 1 pero comenzando desde 4-bromo-3-metoxifenol.

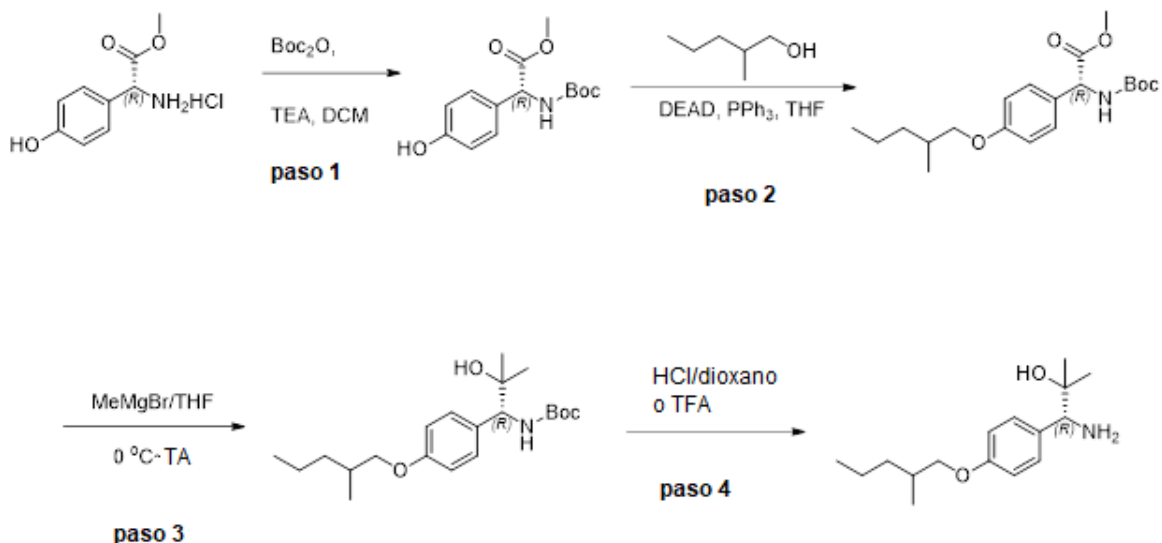


Paso 8: *(2R)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-2-(2-metoxi-4-((2-metilpentil)oxi)fenil)acetato de etilo*: A una solución de Ph_3P (395 mg, 1.5 mmol) en THF (10 mL) a 0 °C bajo N_2 se agregó DEAD (263 mg, 1.5 mmol). La mezcla se agitó a 0 °C durante 30 min y luego se agregaron una solución de (R)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-2-(4-hidroxi-2-metoxifenil)acetato (325 mg, 1.0 mmol) y 2-metilpentan-1-ol (122 mg, 1.2 mmol). La mezcla de reacción se calentó lentamente a temperatura ambiente, se agitó durante 16 horas y luego se concentró a presión reducida. El producto crudo se diluyó con éter dietílico (25 mL) y los precipitados resultantes se eliminaron *por* filtración. Lo filtrado se lavó con agua (25 mL), se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró a presión reducida. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (malla 60-120, 5% de EtOAc/hexano) para proporcionar el compuesto del título como un aceite (368 mg, 0.90 mmol, 90% de rendimiento) UPLC-MS (Método 3) m/z 410.1 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Paso 9: *((1R)-2-hidroxi-1-(2-metoxi-4-((2-metilpentil)oxi)fenil)-2-metilpropil)carbamato de terc-butilo*. Una solución del éster del Paso 8 (360 mg, 0.88 mmol) en THF (4 mL) se agregó MeMgBr (3M en Et_2O , 1.48 mL, 4.44 mmol) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La reacción se detuvo con NH_4Cl (ac) y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron *al vacío* para dar el compuesto del título (340 mg, 0.86 mmol, rendimiento del 98%). UPLC-MS (Método 3) m/z 396.00 ($\text{M}+\text{H}$)⁺ a 1.421 min.

Paso 10: (1*R*)-1-amino-1-(2-metoxi-4-((2-metilpentil)oxi)fenil)-2-metilpropan-2-ol: El Producto del Paso 9 (340 mg, 0.86 mmol) a TA se añadió HCl 4 M en dioxano (4 ml). Después de 3 h, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título, sal HCl (285 mg, 0.88 mmol, 100%) como un sólido blanco. UPLC-MS (Método 3) m/z 296.0 (M+H)⁺ a 0.559 min.

Preparación de amina 3; (1*R*)-1-amino-2-metil-1-(4-((2-metilpentil)oxi)fenil)propan-2-ol



Paso 1: (R)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-2-(4-hidroxifenil)acetato de metilo: A una solución de clorhidrato de (R)-2-amino-2-(4-hidroxifenil)acetato de metilo (10.0 g, 46.0 mmol) en DCM (1.00 ml) se agregó Boc_2O (11.0 g, 50.0 mmol) y DIPEA (35.6 g, 276.0 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 h, luego se concentró al vacío y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyendo con EtOAc/PE (v/v)) para dar el compuesto del título (10.8 g, 38.4 mmol, rendimiento del 84%) como un sólido blanco. LCMS m/z 282.3 (M+H)⁺ a 1.91 min. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 9.47 (s, 1H), 7.58 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.20 – 7.10 (m, 2H), 6.75 – 6.65 (m, 2H), 5.05 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 3.59 (s, 3H), 1.38 (s, 9H).

Paso 2: (2*R*)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-2-(4-((2-metilpentil)oxi)fenil)acetato de metilo. A una solución de Ph_3P (28.3 g, 107.8 mmol) en THF (300 mL) a $0\text{ }^\circ\text{C}$ bajo N_2 se agregó DEAD (18.8 g, 107.8 mmol). La mezcla se agitó a $0\text{ }^\circ\text{C}$ durante 30 min y luego se agregaron una solución de (R)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-2-(4-hidroxifenil)acetato de metilo (20.2 g, 71.9 mmol) y 2-metilpentan-1-ol (8.1 g, 79.1 mmol). La mezcla se dejó a temperatura ambiente y se agitó durante 12 horas. La mezcla se concentró al vacío y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice. (eluyendo con 1/10 a 1/3, EtOAc/PE) para dar el compuesto del título (19.6 g, rendimiento del 7.5%) como un sólido blanco. LCMS m/z 366.5 (M+H)⁺ a 2.94 min. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.66 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.29 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.90 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 5.13 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 3.83-3.78 (m, 1H), 3.75-3.70 (m, 1H), 3.60 (s, 3H), 1.90-1.84

(m, 1H), 1.47-1.41 (m, 1H), 1.39 (s, 9H), 1.37-1.13 (m, 3H), 0.96 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.88 (t, $J = (6.8$ Hz, 3H).

Paso 3: ((1*R*)-2-hidroxi-2-metil-1-(4-((2-metilpentil)oxi)fenil)propil)carbamato de *terc-butilo*. A una solución del éter del Paso 2 (20.4 g, 55.8 mmol) en THF anhidro (200 ml) bajo una atmósfera de nitrógeno, se agregó una solución 3.0 M de bromuro de metilmagnesio en éter dietílico (60 ml, 180 mmol) por goteo durante 10-12 min. a 0 °C. La mezcla de reacción se calentó lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante 16 h. La mezcla de reacción se apagó con la lenta adición de saturada acuosa de NH₄Cl (450 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 150 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (malla 60-120, 10% de EtOAc/hexano) para proporcionar el compuesto del título (11.4 g, 31.2 mmol, 56%) como un sólido blanquecino; LCMS m/z 366.5 (M+H)⁺ a 2.84 min. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7.19 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 6.91 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 6.80 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 4.34 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 3.79 (dd, $J = 9.3, 5.8$ Hz, 1H), 3.70 (dd, $J = 9.4, 6.6$ Hz, 1H), 1.86 (dq, $J = 12.9, 6.5$ Hz, 1H), 1.49 – 1.38 (m, 2H), 1.35 (s, 9H), 1.27 – 1.15 (m, 2H), 1.07 (s, 3H), 0.99 – 0.92 (m, 6H), 0.88 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H).

Paso 4: (1*R*)-1-amino-2-metil-1-(4-((2-metilpentil)oxi)fenil)propan-2-ol. A una solución de alcohol de Paso 3 (2.0 g, 5.5 mmol) se añadió HCl 4 M en dioxano (20 ml). Después de 3 h, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título, sal de HCl (1.64 g, 5.5 mmol, rendimiento cuantitativo) como un sólido blanco. El producto bruto se utilizó en el siguiente paso sin purificación adicional; LCMS m/z 266.4 (M+H)⁺ a 1.84 min.

Preparación de amina 4: (1*S*)-2,2-dimetil-1-(4-((2-metilpentil)oxi)fenil)propan-1-amina siguiendo el esquema de reacción 2

Paso 1: 4-((2-metilpentil)oxi)benzoato de metilo: A una solución de Ph₃P (7.9 g, 30 mmol) en THF (75 mL) a 0 °C bajo N₂ se agregó DEAD (5.25 g, 30 mmol). La mezcla se agitó a 0 °C durante 30 min y luego se agregó una solución de 4-hidroxibenzoato de metilo (3.04 g, 20 mmol) y 2-metilpentan-1-ol (2.25 g, 22 mmol). La mezcla se dejó a temperatura ambiente y se agitó durante 12 horas. La mezcla se concentró al vacío y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título (4.1 g, 17.35 mmol, 87%). UPLC-MS (Método 3) m/z 237.0 (M+H)⁺ a 2.420 min.

Paso 2: Ácido 4-((2-metilpentil)oxi)benzoico: Una mezcla de 4-((2-metilpentil)oxi)benzoato de metilo (1.0 g, 4.23 mmol) y LiOH (1.02 g, 42.30 mmol) en una mezcla de THF y agua H₂O (v/v=1/1, 20 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El solvente orgánico se eliminó a presión reducida y el pH de la solución acuosa se ajustó a 3 con HCl 2M. La mezcla se extrajo con EtOAc (20 0 mL x 3), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título (850 mg, 3.82 mmol, 90% de rendimiento). UPLC-MS (Método 1) m/z 221.10 (M+H)⁺ a 2.116 min. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.87 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.00 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 3.92 – 3.80 (m, 2H), 1.89 (dt, $J = 12.7, 6.1$ Hz, 1H), 1.46 – 1.18 (m, 4H), 0.97 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H), 0.88 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H).

Paso 3: N-metoxi-N-metil-4-((2-metilpentil)oxi)benzamida: Una mezcla de ácido del Paso 2 (4.08 g, 18.13 mmol), clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina (1.95 g, 19.9 mmol), HOBt (2.70 g, 19.9 mmol), EDCI (3.10 g, 19.9 mmol) y DIPEA (7.73 g, 59.7 mmol) en DMF (2 ml) se agitó a temperatura ambiente durante

2 horas. Se eliminó el solvente y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título (3.8 g, 14.32 mmol, 79%). UPLC-MS (Método 3) m/z 266.0 (M+H)⁺ a 2.113 min.

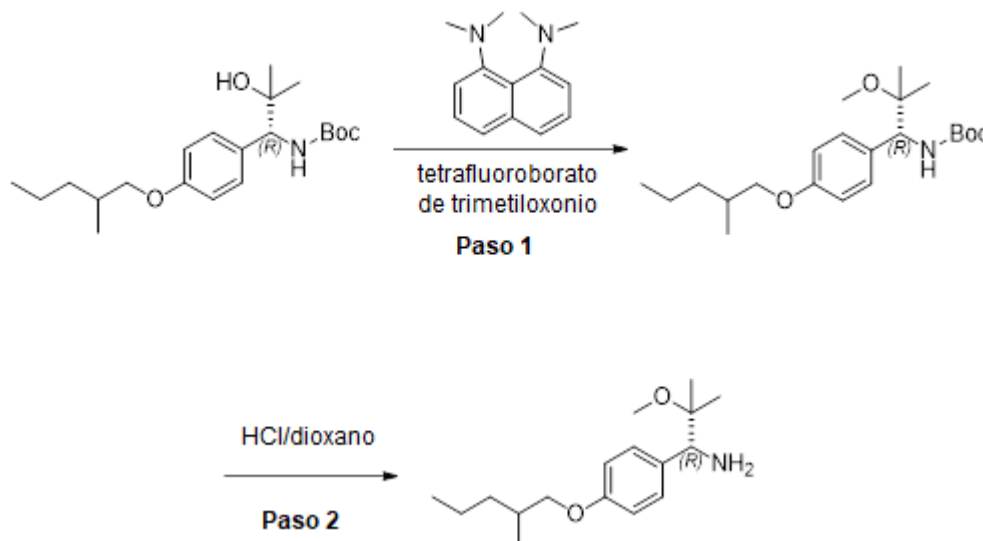
Paso 4: 2,2-dimetil-1-(4-((2-metilpentil)oxi)fenil)propan-1-ona: A una solución de la amida Weinreb del Paso 3 (2,03 g, 7.65 mmol) en THF (10 ml) a -78 °C bajo N₂ se agregó terc-butil litio (1.3 M, 7.7 ml, 9.75 mmol). La mezcla se agitó a -78 °C durante 2 horas, luego se apagó con NH₄Cl saturado, se extrajo con EtOAc, se secó sobre Na₂SO₄, se concentró y se purificó por cromatografía en columna instantánea (EtOAc en PE = 1/10) para dar el compuesto del título. 1.73 g, 86%) como un aceite amarillo. UPLC-MS (Método 1) m/z 263.20 (M+H)⁺ a 2.766 min. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.87 - 7.75 (m, 2H), 7.00 - 6.92 (m, 2H), 3.83 (ddd, *J* = 32.3, 9.5, 6.2 Hz, 2H), 1.88 (q, *J* = 6.5 Hz, 1H), 1.27 (s, 13H), 0.95 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H), 0.86 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

Paso 5: (S)-N-((E)-2,2-dimetil-1-(4-((2-metilpentil)oxi)fenil)propiliden)-2-metilpropan-2-sulfinamida: Una mezcla de la cetona del Paso 4 (1.05 g, 4.0 mmol) y (S)-2-metilpropan-2-sulfinamida (723 mg, 5.94 mmol) y Ti(OPr)₄ (2.72 g, 11.94 mmol) en THF (10 mL) se calentó a 60 °C durante 16 horas. La solución se concentró y se purificó por cromatografía en columna instantánea (0 a 100% de EtOAc en PE) para dar el compuesto del título. (707 mg, 1.93 mmol, 48%). UPLC-MS (Método 3) m/z 366.0 (M+H)⁺ a 1.943 min.

Paso 6: (S)-N-((1S)-2,2-dimetil-1-(4-((2-metilpentil)oxi)fenil)propil)-2-metilpropan-2-sulfinamida: A una solución de sulfinamida del Paso 5 (707 mg, 1.93 mmol) en THF (10 mL) a -78 °C bajo N₂ se agregó DIBAL-H (solución 1M en hexanos, 2.51 ml, 2.51 mmol). La mezcla se agitó a -78 °C durante 2 horas y luego se apagó con NH₄Cl saturado, se extrajo con EtOAc, se secó sobre Na₂SO₄, se concentró y se purificó por cromatografía en columna instantánea (EtOAc en PE = 1/3) para dar el compuesto del título (117 mg, 0.31 mmol, 17%) como un aceite amarillo. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.16 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 6.82 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 4.58 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 3.92 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 3.74 (dddd, *J* = 33.2, 9.3, 6.1, 3.1 Hz, 2H), 1.85 (q, *J* = 6.5 Hz).

Paso 7: (1S)-2,2-dimetil-1-(4-((2-metilpentil)oxi)fenil)propan-1-amina: Una solución de sulfinamida del Paso 6 (117 mg, 0.31 mmol) en HCl (solución 4 M en EtOAc, 0.5 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se concentró para dar el compuesto del título y se utilizó en el siguiente paso sin purificación adicional. UPLC-MS (Método 1) m/z 264.0 (M + H)⁺ a 1.001 min.

Preparación de amina 5; (1R)-2-metoxi-2-metil-1-(4-((2-metilpentil)oxi)fenil)propan-1-amina



Paso 1: ((1R)-2-metoxi-2-metil-1-(4-((2-metilpentil)oxi)fenil)propil)carbamato de terc-butilo: Una mezcla de ((1R)-2-hidroxi-2-metil-1-(4-((2-metilpentil)oxi)fenil)propil)carbamato de terc-butilo (amina 3; producto del Paso 3) (500 mg, 1.37 mmol), fluoroborato de trimetiloxonio (280 mg, 1.86 mmol), tamices moleculares 4A (275 mg) y esponja de protones (1.21 g, 5.67 mmol) en DCM (15 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1.2 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y lo filtrado se concentró. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (eluyendo con 1/10 de EtOAc/PE) para proporcionar el compuesto del título (200 mg, 0.52 mmol, 38% de rendimiento) como un sólido blanco. UPLC-MS (Método 3) m/z 380.2 (M + H)⁺ a 1.970 min. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.23 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.05 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 6.87 – 6.79 (m, 2H), 4.57 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 3.81 (dd, J = 9.3, 5.8 Hz, 1H), 3.77 – 3.68 (m, 1H), 3.12 (s, 3H), 1.93 – 1.83 (m, 1H), 1.53 – 1.40 (m, 2H), 1.38 (s, 9H), 1.28 – 1.17 (m, 2H), 1.05 – 0.95 (m, 9H), 0.90 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

Paso 2: (1R)-2-metoxi-2-metil-1-(4-((2-metilpentil)oxi)fenil)propan-1-amina: A una solución del éter del Paso 1 (200 mg, 0.52 mmol) a temperatura ambiente se agregó HCl 4 M en dioxano (2 ml). Después de 5 h, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título, sal HCl (150 mg, 0.53 mmol, 100%) como un sólido blanco. UPLC-MS (Método 3) m/z 280.0, 263.0 [M-NH₂]⁺ a 0.509 min.

Preparación de amina 6; 1-amino-2-metil-1-(5-((2-metilpentil)oxi)piridin-2-il)propan-2-ol

Método 1 siguiendo el esquema de reacción 5.

La Parte A. Intermediario **I-29** (Esquema de reacción 5) se preparó de la siguiente manera.

Paso 1: 5-(benciloxi)-2-bromopiridina: Una mezcla de 6-bromopiridin-3-ol (5.0 g, 28.74 mmol), BnBr (7.37 g, 43.11 mmol) y Cs₂CO₃ (16.73 g, 86.21 mmol) en MeCN (100 mL) se calentó a 80 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y lo filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en gel de sílice (eluyendo con 1/10 de EtOAc/PE) para proporcionar el compuesto del título (5.6 g, 21.2 mmol, 74% de rendimiento) como un sólido blanco. ¹H NMR (400 MHz, cloroformo-d) δ 8.16 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 7.46 - 7.33 (m, 6H), 7.18 (dd, J = 8.7, 3.1 Hz, 1H), 5.12 (s, 2H).

Paso 2: 2-(5-(benciloxi)piridin-2-il)malonato de dietilo: 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 (1430 mg, 2.2 mmol) en dioxano (60 ml) se calentó a 120 °C en un tubo sellado durante 16 horas. La mezcla resultante se filtró a través de celite, se concentró y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (eluyendo con 1/10 de EtOAc/PE) para proporcionar el compuesto del título (2, 84 g, 13.6 mmol, 24% de rendimiento) como sólido amarillo. UPLC-MS (Método 3) m/z 344.0 (M+H)⁺.

Paso 3: 2-(5-(benciloxi)piridin-2-il)acetato de etilo: Una mezcla de 2-(5-(benciloxi)piridin-2-il)malonato de dietilo (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. El producto crudo obtenido 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. ¹H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 8.37 (s, 1H), 7.50 - 7.35 (m, 6 H), 7.30 - 7.27 (m, 1H), 5.13 (s, 2 H), 4.22 (q, J = 7.1 Hz, 2 H), 3.81 (s, 2 H), 1.30 (t, J = 7.1 Hz, 3 H).

Paso 4: 2-(5-(benciloxi)piridin-2-il)-2-(hidroxiimino)acetato de etilo: A una solución de 2-(5-(benciloxi)piridin-2-il)acetato de etilo (1.5 g, 5.5 mmol) en una mezcla 1:1 de HOAc y agua (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 se ajustó el pH a pH=8-9 con NaHCO₃ acuoso y la mezcla acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, y se concentraron. El producto crudo se utilizó en el siguiente paso directamente sin purificación. **UPLC-MS (Método 3)** m/z 301.0 (M+H)⁺ a 1.341 min. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.46 (dd, J = 20.2, 2.9 Hz, 1 H), 7.97 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.67 - 7.39 (m, 6 H), 5.32 (d, J = 2.4 Hz, 2 H), 4.34 (dq, J = 24.7, 7.1 Hz, 2 H), 1.33 (dt, J = 11.7, 7.1 Hz, 3 H).

Paso 5: 2-((terc-butoxicarbonil)amino)-2-(5-(hidroxiimino)piridin-2-il)acetato de etilo: Una mezcla de 2-(5-(benciloxi)piridin-2-il)-2-(hidroxiimino)acetato de etilo (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 temperatura ambiente bajo atmósfera de H₂ durante 16h. El catalizador se eliminó por filtración a través de celite y la solución orgánica se concentró. El producto crudo 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 suelo amarillo. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.05 (s, 1H), 8.06 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.19 (dd, J = 8.5, 2.8 Hz, 1H), 5.21 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.10 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 1.41 (s, 9H), 1.14 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

Parte B. Paso 1: 2-((terc-butoxicarbonil)amino)-2-(5-((2-metilpentil)oxi)piridin-2-il)acetato de etilo: A una solución de Ph₃P (554 mg, 2.1 mmol) en THF (10 mL) a 0 °C bajo N₂ se agregó DEAD (368 mg, 2.1 mmol). La mezcla se agitó a 0 °C durante 30 min y luego se agregó una solución de Parte A Paso 5 (417 mg, 1.41 mmol) y 2-metilpentan-1-ol (173 mg, 1.69 mmol). La mezcla se dejó a temperatura ambiente y se agitó durante 12 horas. La mezcla se concentró al vacío y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyendo con 1/10 a 1/3, EtOAc/PE) para dar el compuesto del título (302 mg, 0.79 mmol, rendimiento del 56%) como un sólido blanco. ¹H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 8.30 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.46 (s, 1 H), 7.35 (s, 1H), 6.25 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.42 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 4.23 (dq, J = 22.8, 7.2 Hz, 2H), 3.93 (t, J = 6.9 Hz, 1H), 3.88 - 3.79 (m, 1H), 2.13 (s, 1 H), 2.04 (dq, J = 12.9, 6.8 Hz, 2 H), 1.53 (s, 9H), 1.47 - 1.25 (m, 5H), 1.10 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 1.01 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

Paso 2: (2-hidroxi-2-metil-1-(5-((2 - metilpentil)oxi)piridin-2-il)propil)carbamato de terc -butilo. A una solución del éster del Paso 1 (300 mg, 0.79 mmol) en THF anhidro (10 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno, se agregó una solución 3.0 M de bromuro de metilmagnesio en éter dietílico (0.85 mL, 2.54 mmol) por goteo durante 5 min a 0 °C. La mezcla de reacción se calentó lentamente a TA y se agitó durante 16 h. La mezcla de reacción se apagó con la adición lenta de NH₄Cl acuoso saturado (20 mL) y se extrajo con EtOAc (3 × 10 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (malla 60-120, 10% de EtOAc/hexano) para proporcionar el compuesto del título (302 mg, 0.79 mmol); el compuesto del título se obtuvo (200 mg, 0.55 mmol, rendimiento 70%) como un sólido blanco. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-

δ 8.15 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.40 - 7.07 (m, 2 H), 6.71 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 4.61 (s, 1H), 4.47 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 3.86 (dd, J = 9.4, 5.8 Hz, 1H), 3.77 (dd, J = 9.4, 6.6 Hz, 1H), 1.86 (dq, J = 12.8, 6.6 Hz, 1H), 1.51 - 1.34 (m, 2H), 1.33 (s, 9H), 1.30 - 1.09 (m, 2H), 1.02 (s, 3H), 0.98 - 0.91 (m, 6 H), 0.85 (t, J = 7.1 Hz, 3 H).

Paso 3. Clorhidrato de 1-amino-2-metil-1-(5-((2-metilpentil)oxi)piridin-2-il)propan-2-ol. Paso 2 El producto (200 mg, 0.55 mmol) se disolvió en HCl 4 M en dioxano (500 μ L, 2.0 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida hasta obtener el compuesto del título (140 mg, 0.53 mmol, 96%) como un sólido blanco. UPLC-MS (**Método 3**) m/z 267.00 (M+H)⁺, 1.532 min.

Método 2 siguiendo el esquema de reacción 6.

Paso 1: 2-metil-5-((2-metilpentil)oxi)piridina. A una solución de 6-metilpiridin-3-ol (2.00 g, 18.3 mmol), 2-metilpentan-1-ol (2.25 g, 2.73 ml, 22.0 mmol) y trifenilfosfina (5.05 g, 19.2 mmol) en THF (12 ml) en un baño de agua helada, se agregó DIAD (4.08 g, 3.97 ml, 20.2 mmol) por goteo durante 10 min. La mezcla de reacción se dejó calentar a TA. Después de 3 h, la reacción se trató con agua (50 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 70 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (2 x 50 ml), se pasaron a través de un separador de fases y se concentraron a presión reducida. El producto crudo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (cartucho de 120 g, 0-50% de EtOAc/isohehexano) para proporcionar el compuesto del título (3.65 g, 18 mmol, 98%) como un aceite de color amarillo pálido; LCMS (Método 4) m/z 194.4 (M+H)⁺ a los 0.86 min.

Paso 2: 2-(5-((2-metilpentil)oxi)piridin-2-il)acetato de metilo. A una solución de diisopropilamina (2.56 mL, 18.1 mmol) en THF (10 mL) se agregó por goteo butillitio (2.5 M en hexanos) (6.99 mL, 17.5 mmol) a 0 °C. Después de 10 min, la solución de LDA se enfrió a -78 °C y una solución de piridina del Paso 1 (1.13 g, 68% en peso, 4.0 mmol) en THF (10 mL) se agregó por goteo. Después de 2 h a -78 °C, carbonato de dimetilo (632 mg, 591 μ L, 7.0 mmol) se agregó rápidamente en una porción. Después de 15 min, la reacción se apagó con agua (30 mL) a -78 °C y luego se dejó calentar a TA. La reacción se extrajo con EtOAc (3 x 40 mL), se pasó a través de un separador de fases y se concentró a presión reducida. El producto crudo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (cartucho de 40 g, 0-70% de EtOAc/isohehexano) para proporcionar el compuesto del título (416 mg, 1.6 mmol, 40%) como un aceite de color amarillo pálido; LCMS (Método 1) m/z 252.6 (M+H)⁺ a 1.41 min.

Paso 3: 2-amino-2-(5-((2-metilpentil)oxi)piridin-2-il)acetato de metilo. A una solución de Paso 2 acetato (1.34 g, 5.3 mmol) en AcOH (6.10 mL, 107 mmol) a temperatura ambiente se agregó una solución de nitrito de sodio (367.8 mg, 5.3 mmol) en agua (12 mL). Después de 30 min, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y luego se trató con EtOAc (50 mL). La capa orgánica se lavó con agua (2 x 20 mL) y salmuera (30 mL), se pasó a través de un separador de fases y se concentró a presión reducida para proporcionar 2-(hidroxiimino)-2-(5-((2-metilpentil)oxi)piridin-2-il)acetato de metilo como un aceite amarillo. El aceite se disolvió en AcOH (6.10 mL, 107 mmol) y se agregó polvo de zinc (1.74 g, 26.7 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 16 h y luego se filtró a través de una capa de celite. La torta de filtración se lavó con EtOAc (100 mL) y lo filtrado se concentró a presión reducida. El producto crudo se disolvió en MeOH (5 mL) y se pasó a través de una capa de celite (5 g). La columna se lavó con MeOH (50

mL) y las fracciones recolectadas se concentraron a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (1.30 g, 5.1 mmol, 95%) como un aceite amarillo; LCMS (Método 4) m/z 267.4 (M+H)⁺ a 0.88 min.

Paso 4: 2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-2-(5-((2-metilpentil)oxi)piridin-2-il)acetato de metilo. A una solución de amina del Paso 3, AcOH (1.90 g, 5.06 mmol) y DIPEA (5.29 ml, 30.4 mmol) en DCM (30 ml) a 0 °C se añadió dicarbonato de *tert*-butilo (1.16 g, 5.32 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante la noche y luego se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en EtOAc (100 ml) y se lavó sucesivamente con ácido cítrico al 10% (2 x 50 ml) y salmuera (50 ml), se pasó a través de un separador de fases y se concentró a presión reducida. El producto crudo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (cartucho de 40 g, 0-50% de EtOAc/isohehexano) para proporcionar el compuesto del título (1.05 g, 2.7 mmol, 54%) como un aceite transparente e incoloro; LCMS (Método 4) m/z 367.6 (M+H)⁺ a 1.85 min.

Paso 5: (2-hidroxi-2-metil-1-(5-((2-metilpentil)oxi)piridin-2-il)propil)carbamato de *tert*-butilo. A una solución de éster del Paso 4 (1.05 g, 2.87 mmol) en THF (5 ml) a 0 °C se añadió bromuro de metilmagnesio (3 M en Et₂O) (3.82 ml, 11.5 mmol) por goteo durante 10 min. La mezcla de reacción se dejó calentar a TA. Después de 3 h, la mezcla de reacción se trató con saturada acuosa de NH₄Cl (5 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (20 ml), se pasaron a través de un separador de fases y se concentraron a presión reducida. El producto crudo contiene aproximadamente 40% de material de partida sin reaccionar por UPLC, por lo tanto se redisolvió en THF (15 mL), se enfrió a 0 °C y se agregó por goteo durante 15 min bromuro de metilmagnesio 3 M en éter dietílico (3.82 mL, 11.5 mmol). La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y luego se calentó a 50 °C durante 16 h. La reacción se trató con NH₄Cl acuoso saturado (5 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 10 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (20 mL), pasada a través de un separador de fases, y concentrada a presión reducida. El producto crudo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (cartucho de 40 g, 0-50% de EtOAc/isohehexano) para proporcionar el compuesto del título (686 mg, 1.6 mmol, 56%) como un aceite de color amarillo pálido; LCMS (Método 4) m/z 367.6 (M+H)⁺ a 0.74 min.

Paso 6: 1-amino-2-metil-1-(5-((2-metilpentil)oxi)piridin-2-il)propan-2-ol. A una solución de alcohol del Paso 5 (686 mg, 1.87 mmol) a TA se añadió HCl 4 M en dioxano (341 mg, 2.34 ml, 9.36 mmol). Después de 5 h, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título, sal de HCl (630 mg, 1.87 mmol, 100%) como un sólido blanco; LCMS (Método 4) m/z 267.5 (M+H)⁺ a 0.90 min.

Preparación de amina 7; 2,2,2-trifluoro-1-(4-((2-metilpentil)oxi)fenil)etan-1-amina

Paso 1: 4-((2-metilpentil)oxi)benzaldehído. A una solución agitada de 4-hidroxibenzaldehído (1.00 g, 8.0 mmol) y 2-metilpentan-1-ol (1 mL, 10.0 mmol) en THF anhidro (10 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno a 0 °C, se agregó trifenilfosfina (3.0 g, 10.0 mmol) seguido de la adición por goteo de DIAD (2.0 mL, 10.0 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 4 h, luego se diluyó con EtOAc (10 mL) y se extrajo adicionalmente con EtOAc (2 x 10 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto crudo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (cartucho de 80 g, 0-50% de EtOAc/isohehexano) para proporcionar el compuesto del título (1.00 g, 5.0

mmol, 60%) como un aceite incoloro transparente; LCMS (Método 4) m/z 207.7 (M+H)⁺ a 1.76 min.

Paso 2: (S)-2-metil- N -((E)-4-((2-metilpentil)oxi)benciliden)propano-2-sulfinamida. A una solución se agitó de aldehído del Paso 1 (365 mg, 1.68 mmol) en DCM anhidro (20 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno se le añadió sulfato de cobre (805 mg, 5.0 mmol) y (S)-2 - metilpropano-2-sulfinamida (244 mg, 2.0 mmol).

5 La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h y luego a 40 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y luego se concentró bajo presión reducida. El producto crudo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (cartucho de 40 g, 0-50% de EtOAc/isohexano) para proporcionar el compuesto del título (100 mg, 0.3 mmol, 19%) como un aceite transparente e incoloro.

Paso 3: (S)-2-metil-N-(2,2,2-trifluoro-1-(4-((2-metilpentil)oxi)fenil)etil)propano-2-sulfinamida. A una
10 solución agitada de sulfinamida del Paso 2 (138 mg, 424 μ mol) y difluorotrifenílsilicato de tetrabutilamonio (503 mg, 932 μ mol) en THF anhidro (5 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno a -55 °C, se agregó trimetil(trifluorometil)silano (31.9 mg, 33.2 μ L, 225 μ mol). La mezcla de reacción se agitó a -55 °C durante 10 min y luego a -30 °C durante 3 h. La reacción se calentó a -15 °C y luego se apagó con NH₄Cl acuoso saturado (2 mL). La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (5 ml) y luego se extrajo con EtOAc (2 x 5 ml).
15 Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (48 mg, 130 μ mol, 31%); LCMS (Método 6) m/z 380.8 (M+H)⁺ a 1.88 min.

Paso 4: Clorhidrato de 2,2,2-trifluoro-1-(4-((2-metilpentil)oxi)fenil)etan-1-amina. A se agitó solución de Paso 3 sulfinamida (46 mg, 0.12 mmol) en MeOH anhidro (1.2 mL) se agregó HCl 4 M en dioxano (800
20 μ L 3.2 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h, luego se concentró a presión reducida y se secó para proporcionar el compuesto del título (38 mg, 0.11 mmol, 91%), que se utilizó en el paso final sin purificación adicional; LCMS (Método 6) m/z 276.1 (M+H)⁺ a 1.88 min.

Preparación de amina 8: (1S)-1-(5-((2-metilpentil)oxi)piridin-2-il)etan-1-amina

Elaborado siguiendo una combinación y variación de los esquemas de reacción anteriores.

25 Paso 1: 5-((2-metilpentil)oxi)picolinato de metilo: A una solución de PPh₃ (2.57 g, 9.81 mmol) en THF (15 ml) a 0 °C se agregó DEAD (1.71 g, 9.81 mmol). La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 hora y luego se agregó una solución de 5-hidroxipicolinato de metilo (1.0 g, 6.54 mmol) y 2-metilpentan-1-ol (733 mg, 7.19 mmol) en THF (15 mL). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas y luego el solvente se eliminó a presión reducida. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de
30 sílice (0 a 100% de EtOAc en PE) para proporcionar el compuesto del título (1.55 g, 100%) como un aceite amarillo. UPLC-MS (Método 3) m/z 238.0 a 2.146 min.

Paso 2: N-metoxi-N-metil-5-((2-metilpentil)oxi)picolinamida: A una solución de clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina (956 mg, 9.8 mmol) en THF (10 mL) a 0 °C se agregó AlMe₃ (solución 2 M en hexanos, 5.2 ml, 10.45 mmol). La mezcla se agitó a 0 °C durante 30 minutos y luego se agregó lentamente una
35 solución de 5-((2-metilpentil)oxi)picolinato de metilo (1.55 g, 6.53 mmol) en THF. La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 16 horas. La reacción se apagó con salmuera y el pH se ajustó a 11 mediante la adición de Na₂CO₃ sólido. La mezcla resultante se filtró a través de celite y lo filtrado se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron con Na₂SO₄, se concentraron y

se purificaron mediante cromatografía en columna instantánea (0 a 100% de EtOAc en PE) para dar el compuesto del título (1.4 g, 80.46%) como un sólido amarillo. UPLC-MS (Método 3) m/z 267.0 a 1.846 min.

Paso 3: 1-(5-((2-metilpentil)oxi)piridin-2-il)etan-1-ona: A una solución de N-metoxi-N-metil-5-((2-metilpentil)oxi)picolinamida (1.4 g, 5.26 mmol) en THF (10 mL) a 0 °C bajo N₂ se agregó MeMgBr (solución 3M en hexanos, 2.63 ml, 2.9 mmol). La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó 2 horas. La mezcla resultante se apagó con NH₄Cl saturado, se extrajo con EtOAc, se secó con Na₂SO₄, se concentró y se purificó por cromatografía en columna instantánea (0 a 100% de EtOAc en PE) para dar el compuesto del título (885 mg, 76.3%) como un sólido amarillo. UPLC-MS (Método 3) m/z 222.0 a 1.726 min.

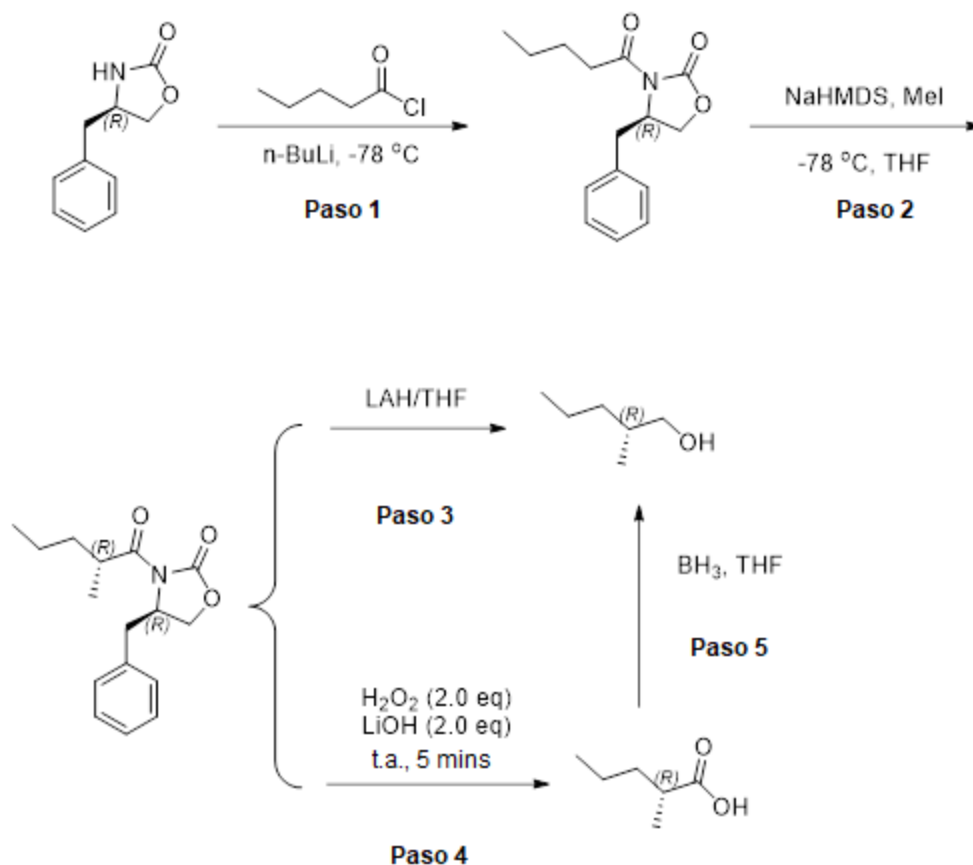
Paso 4: (R)-2-metil-N-((E)-1-(5-((2-metilpentil)oxi)piridin-2-il)etilideno)propano-2-sulfinamida: Una mezcla de 1-(5-(2-metilbutoxi)piridin-2-il)etan-1-ona (884 mg, 3.98 mmol) y (R)-2-metilpropan-2-sulfinamida (723 mg, 5.94 mmol) y Ti(OPr)₄ (2.72 g, 11.94 mmol) en THF (10 mL) se calentó a 60 °C durante 16 horas. La solución se concentró y se purificó por cromatografía en columna instantánea (0 a 100% de EtOAc en PE) para dar el compuesto del título (462 mg, 35.8%) como un sólido amarillo. UPLC-MS (Método 3) m/z 325.0 a 1.453 min.

Paso 5: (R)-2-metil-N-((1S)-1-(5-((2-metilpentil)oxi)piridin-2-il)etil)propano-2-sulfinamida: A una solución de (R)-2-metil-N-((E)-1-(5-((2-metilpentil)oxi)piridin-2-il)etiliden)propano-2-sulfinamida (250 mg, 0.77 mmol) en THF (5 ml) a -78 °C bajo N₂ se agregó una solución de L-Selectride (solución 1 M en hexanos, 1 ml, 1 mmol). La mezcla se agitó a -78 °C durante 5 horas. La reacción se apagó con sat. NH₄Cl, se extrajo con EtOAc, se secó con Na₂SO₄, se concentró y purificó por cromatografía en columna instantánea (0 a 100% de EtOAc en PE) para dar el compuesto del título (182 mg, 72.5%) como un sólido amarillo. UPLC-MS (Método 3) m/z 327.0 a 1.702 min.

Paso 6: (1S)-1-(5-((2-metilpentil)oxi)piridin-2-il)etan-1-amina: Una solución de (R)-2-metil-N-((1S)-1-(5-((2-metilpentil)oxi)piridin-2-il)etil)propano-2-sulfinamida (181 mg, 0.55 mmol) en HCl (solución 4 M en EtOAc, 0.5 mL) Se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se concentró para dar la amina del título 3 (117 mg) como un sólido amarillo. UPLC-MS (Método 3) m/z 223.0 a 0.449 min.

Preparación de amina 9; (R)-1-amino-2-metil-1-(4-(((R)-2-metilpentil)oxi)fenil)propan-2-ol

Parte 1; Síntesis de (R)-2-Metilpentan-1-ol



Paso 1: (R)-4-Bencil-3-pentanoiloxazolidin-2-ona: A una solución de (R)-4-benciloxazolidin-2-ona (5.0 g, 28.2 mmol) en THF (50 mL) a -78°C bajo N_2 se agregó n -butil litio (1.6 M, 8.8 mL, 14.1 mmol). La mezcla se agitó a -78°C durante 30 min, luego se agregó cloruro de pentanoilo (5.0 g, 42.3 mmol) por goteo. La solución resultante se agitó a -78°C durante 2 h, luego se apagó mediante la adición de una solución saturada de NH_4Cl (200 mL), se extrajo con EtOAc (3 x 200 mL), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro sólido, se filtró, se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna instantánea (EtOAc en PE = 1/10 (v/v)) para dar el compuesto del título. (5.1 g, 19.5 mmol, 69% de rendimiento) como un aceite amarillo. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.34 – 7.16 (m, 5H), 4.65 (t, $J = 3.1$ Hz, 1H), 4.31 (t, $J = 8.5$ Hz, 1H), 4.17 (dd, $J = 8.8, 2.8$ Hz, 1H), 3.57 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H), 3.01 (dd, $J = 13.5, 3.4$ Hz, 1H), 2.96 – 2.71 (m, 2H), 1.57 (qd, $J = 6.4, 1.3$ Hz, 2H), 1.34 (q, $J = 7.4$ Hz, 2H), 0.90 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H).

Paso 2: (R)-4-bencil-3-((R)-2-metilpentanoil)oxazolidin-2-ona: A una solución de Paso 1 amida (5.0 g, 19.1 mmol) en THF (50 mL) a -78°C bajo atmósfera de N_2 , se agregó NaHMDS (1.0 M en THF, 38.2 mL, 38.2 mmoles). La mezcla se agitó a -78°C durante 1 hora y se añadió por goteo MeI (2.7 g, 19.1 mmol). La solución resultante se agitó a -78°C durante 1 h, luego se apagó mediante la adición de una

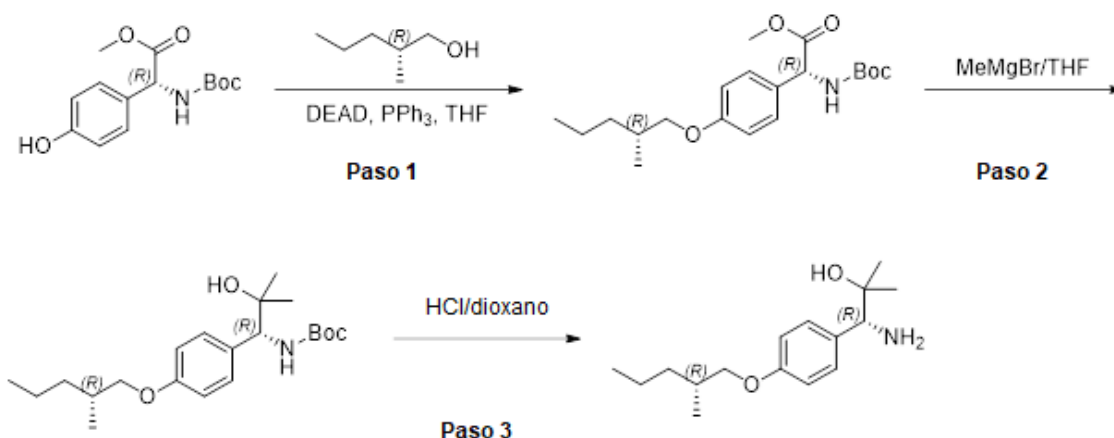
solución saturada de NH_4Cl (200 mL), se extrajo con EtOAc (3 x 150 mL) y se secó sobre Na_2SO_4 anhidro sólido, se filtró, se concentró y purificó por cromatografía en columna instantánea (EtOAc en PE = 1/10 (v/v)) para dar el compuesto del título. (4.6 g, 16.7 mmol, 87% de rendimiento) como un aceite amarillo. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 7.36 – 7.15 (m, 5H), 4.71 – 4.62 (m, 1H), 4.34 (t, J = 8.5 Hz, 1H), 4.20 (dd, J = 8.8, 2.7 Hz, 1H), 3.58 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 2.96 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 1.63 (s, 1H), 1.37 – 1.19 (m, 3H), 1.11 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 0.85 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

Paso 3: (R)-2-Metilpentan-1-ol: A una solución de oxazolidin-2-ona (2.0 g, 7.3 mmol) en THF (20 mL) a 0 °C bajo N_2 se agregó hidruro de litio y aluminio (1.0 M, 10.0 mL, 10.0 mmol). La solución resultante se agitó a 0 °C durante 1 h y se apagó mediante 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 anhidro sólido y se concentró al vacío. El producto crudo se purificó por destilación a 60 °C bajo alto vacío para dar el compuesto del título (210 mg, 2.1 mmol, 29% de rendimiento) como un aceite incoloro. ^1H NMR (400 MHz, $\text{cloroformo}-d$): δ 3.55 – 3.46 (m, 1H), 3.41 (ddd, J = 10.1, 6.5, 2.4 Hz, 1H), 1.63 (q, J = 6.5 Hz, 1H), 1.45 – 1.31 (m, 3H), 1.09 (dt, J = 7.9, 2.6 Hz, 1H), 0.91 (dd, J = 6.9, 2.5 Hz, 6H).

Paso 4: Ácido (R)-2-Metilpentanoico: A una solución de Mezcla de oxazolidin-2-ona del Paso 2 (1.5 g, 5.5 mmol) en THF (30 mL) a 0 °C bajo N_2 se agregó H_2O_2 (30%, 1.2 g, 11.0 mmol) y LiOH (262 mg, 11.0 mmol). La solución resultante se dejó calentar a TA y se agitó durante 5 min. La mezcla se apagó mediante la adición de una solución saturada de Na_2SO_4 (50 mL) y se extrajo con DCM (2 x 50 mL). La solución acuosa se ajustó a pH = 3 con HCl 1M. acuoso se extrajo con DCM (3 x 100 mL), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro sólido, se filtró y se concentró para dar el compuesto del título (440 mg, 3.8 mmol, 69% de rendimiento) como un aceite incoloro. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 2.30 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 1.59 – 1.40 (m, 1H), 1.25 (dd, J = 14.0, 6.8 Hz, 3H), 1.02 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.85 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

Paso 5: (R)-2-Metilpentan-1-ol: Utilizando el procedimiento descrito en Paso 1 de Amina 26 A partir del ácido Paso 4 (440 mg, 3.8 mmol), se obtuvo el compuesto del título (150 mg, 1.47 mmol, rendimiento del 39%) como un aceite incoloro. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 4.44 (s, 1H), 3.28 – 3.20 (m, 1H), 3.16 (dd, J = 6.6, 5.3 Hz, 1H), 1.41 – 1.13 (m, 4H), 1.04 – 0.91 (m, 1H), 0.84 (s, 3H), 0.80 (d, J = 6.7 Hz, 3H).

Parte 2. (R)-1-Amino-2-metil-1-(4-(((R)-2-metilpentil)oxi)fenil)propan-2-ol

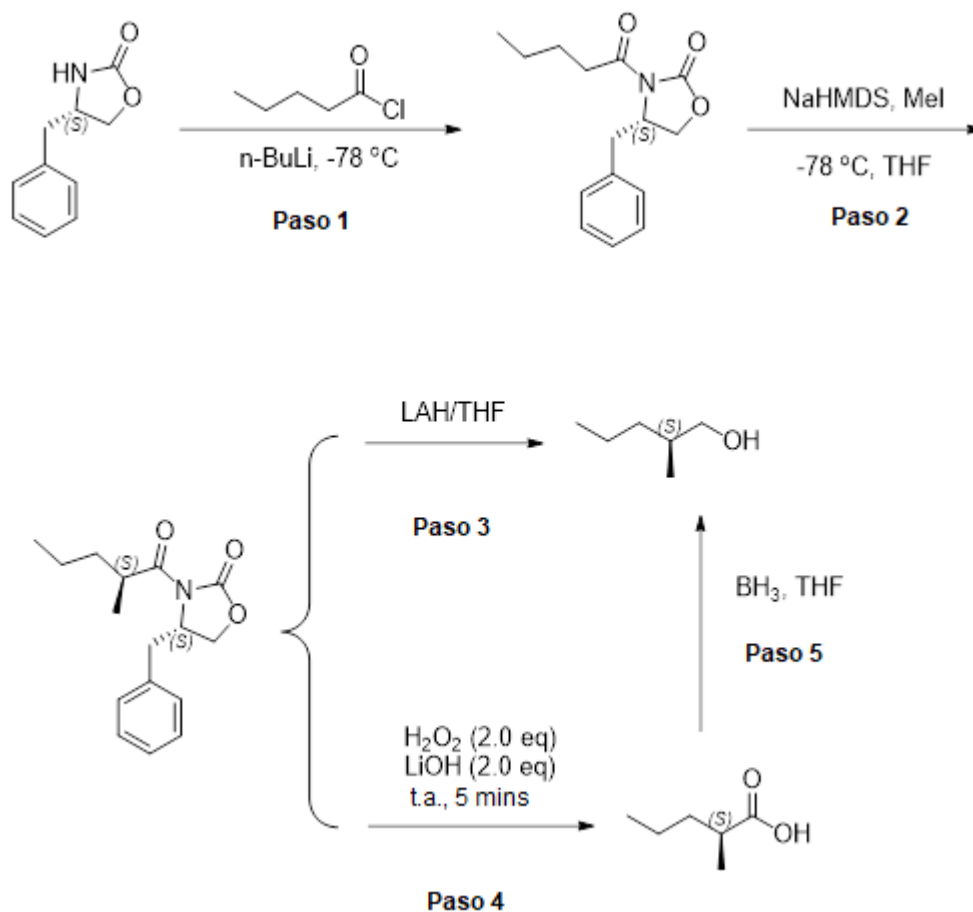


Utilizando el procedimiento descrito en los pasos 1-3 de Amina 10 Parte 2 partiendo de (R)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-2-(4-hidroxifenil)acetato de metilo (826 mg, 2.9 mmol) y (R)-2-metilpentan-1-ol (Amina 9 Paso 5 Parte 1, 280 mg, 2.75 mmol), para dar el clorhidrato del compuesto del título (45 mg, 0.11 mmol, 298% de rendimiento) como un sólido amarillo. UPLC-MS (Método 3) m/z [M-NH₂]⁺ 249.0 a 1.288 min.

Preparación de amina 10: (R)-1-Amino-2-metil-1-(4-(((S)-2-metilpentil)oxi)fenil)propan-2-ol

Parte 1

Preparación de (S)-2-metilpentan-1-ol



5 Paso 1: (S)-4-Bencil-3-pentanoiloxazolidin-2-ona: Utilizando el procedimiento general descrito en el la Amina 9 del Paso 1 comenzando con (S)-4-benciloxazolidin-2-ona (10.0 g, 56.5 mmol), se obtuvo el compuesto del título (10.9 g, 41.7 mmol, rendimiento del 74%) como un aceite incoloro. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7.36 – 7.16 (m, 5H), 4.67 (tt, J = 6.7, 3.1 Hz, 1H), 4.34 (t, J = 8.5 Hz, 1H), 4.20 (dd, J = 8.8, 2.7 Hz, 1H), 3.57 (t, J = 6.5 Hz, 1H), 3.03 – 2.89 (m, 3H), 1.60 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 1.36 – 1.20 (m, 3H), 0.85 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

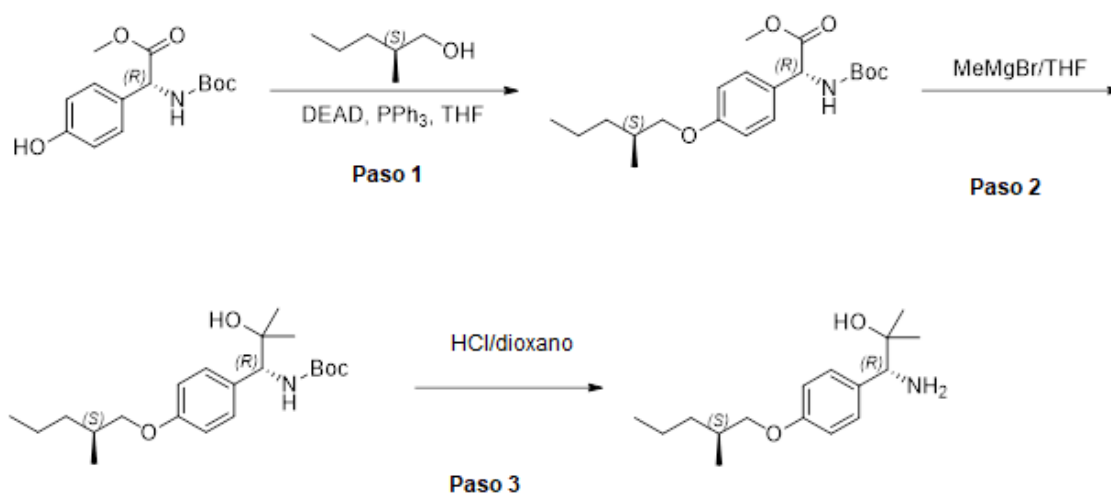
10 Paso 2: (S)-4-Bencil-3-((S)-2-metilpentanoil)oxazolidin-2-ona: Utilizando el procedimiento descrito en la Amina 9 del Paso 2 comenzando con la amida del Paso 1 (5.54 g, 21.2 mmol), se obtuvo el compuesto del título (4.95 g, 18.0 mmol, rendimiento del 85%) como un aceite incoloro. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7.36 – 7.16 (m, 5H), 4.68 (ddt, J = 10.4, 7.9, 3.1 Hz, 1H), 4.34 (t, J = 8.5 Hz, 1H), 4.20 (dd, J = 8.8, 2.7 Hz, 1H), 3.60 (h, J = 6.7 Hz, 1H), 2.97 (qd, J = 13.5, 5.5 Hz, 2H), 1.65 (ddt, J = 8.5, 5.8, 3.2 Hz, 1H), 1.37 – 1.21 (m, 3H), 1.12 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 0.85 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

20 Paso 3: (S)-2-Metilpentan-1-ol: utilizando el procedimiento descrito en la amina 9 del Paso 3 comenzando con la oxazolidin-2-ona del Paso 2 (1.04 g, 3.8 mmol), se obtuvo el compuesto del título (150 mg, 1.47 mmol, rendimiento del 39%) como un aceite incoloro. ¹H NMR (400 MHz, cloroformo-d): δ 3.50 (dd, J = 10.5, 5.8 Hz, 1H), 3.41 (dd, J = 10.5, 6.6 Hz, 1H), 1.66 – 1.59 (m, 1H), 1.44 – 1.24 (m, 3H), 1.13 – 1.04 (m, 1H), 0.90 (dd, J = 7.6, 6.8 Hz, 6H).

25 Paso 4: Ácido (S)-2-metilpentanoico: Utilizando el procedimiento descrito en la Amina 9 del Paso 4 comenzando con la oxazolidin-2-ona del Paso 2 (1040 mg, 3.8 mmol), se obtuvo el compuesto del título (150 mg, 1.29 mmol, rendimiento del 29%) como un aceite incoloro. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 11.97 (s, 1H), 2.30 (pt, J = 6.9, 3.5 Hz, 1H), 1.53 (dddt, J = 11.7, 8.5, 6.5, 3.3 Hz, 1H), 1.28 (tdd, J = 13.3, 6.5, 2.4 Hz, 3H), 1.04 (dd, J = 7.0, 2.7 Hz, 3H), 0.86 (td, J = 7.1, 2.7 Hz, 3H).

30 Paso 5: (S)-2-Metilpentan-1-ol: Utilizando el procedimiento descrito en la Amina 26 del Paso 1 comenzando con el ácido del Paso 4 (440 mg, 3.8 mmol), se obtuvo el compuesto del título (150 mg, 1.47 mmol, rendimiento del 39%) como un aceite incoloro. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 4.34 (s, 1H), 3.30 – 3.11 (m, 2H), 1.56 – 1.42 (m, 1H), 1.39 – 1.20 (m, 3H), 1.04 – 0.94 (m, 1H), 0.93 – 0.77 (m, 6H)

Parte 2. (R)-1-Amino-2-metil-1-(4-(((S)-2-metilpentil)oxi)fenil)propan-2-ol



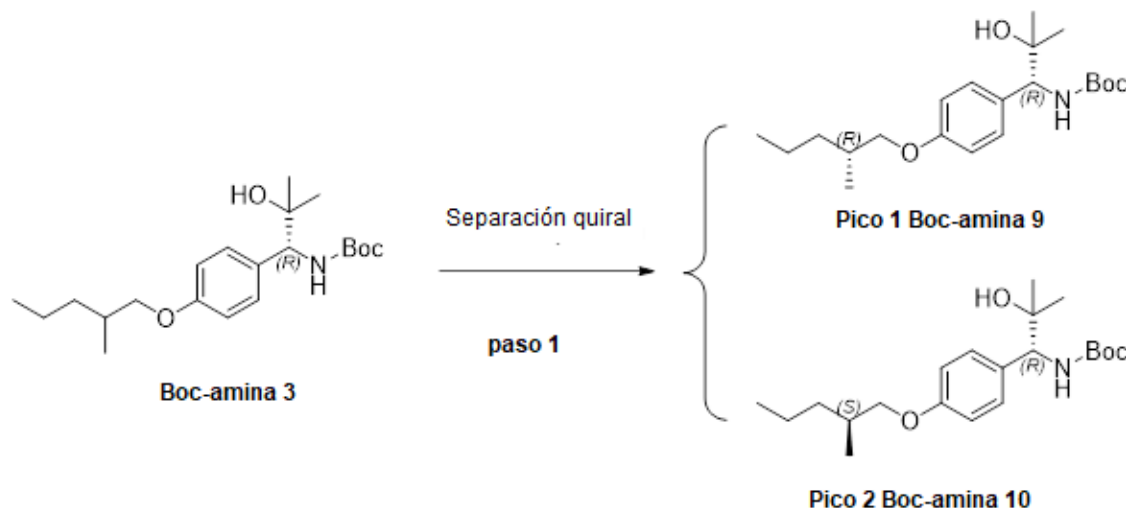
Paso 1: (R)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-2-(4-(((S)-2-metilpentil)oxi)fenil)acetato de metilo: A una solución de Ph₃P (1.04 g, 3.98 mmol) en THF (10 ml) a 0 °C en atmósfera de N₂ se agregó DEAD (905 mg, 5.3 mmol). La mezcla se agitó a 0 °C durante 30 min y luego se añadió una solución de (R)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-2-(4-hidroxifenil)acetato de metilo. Se agregaron acetato (818 mg, 2.92 mmol) y (S)-2-metilpentan-1-ol (Parte 1 Paso 5, 270 mg, 2.65 mmol). La reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 12 h, luego se concentró al vacío y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyendo con 1/5, EtOAc/PE (v/v)) para dar el compuesto del título (480 mg, 1.31 mmol, rendimiento del 45%) como un sólido blanco. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7.68 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.33 – 7.25 (m, 2H), 6.94 – 6.87 (m, 2H), 5.13 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.83 (dd, *J* = 9.4, 5.8 Hz, 1H), 3.74 (dd, *J* = 9.4, 6.6 Hz, 1H), 3.61 (s, 3H), 1.89 (dq, *J* = 12.7, 6.5 Hz, 1H), 1.53 – 1.41 (m, 1H), 1.40 (s, 9H), 1.40 – 1.13 (m, 3H), 0.97 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H), 0.90 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

Paso 2: ((R)-2-hidroxi-2-metil-1-(4-(((S)-2-metilpentil)oxi)fenil)propil)carbamato de terc-butilo: A una solución de Paso 1 éster (240 mg, 0.65 mmol) en THF (5 ml) se agregó MeMgBr (3 M en Et₂O, 2.2 mL, 6.5 mmol) y la mezcla se agitó a TA durante 1 h. La reacción se apagó mediante la adición de una solución saturada de NH₄Cl (15 mL) y el producto se extrajo en EtOAc (3 x 20 mL), se secó sobre sólido. Se filtró Na₂SO₄ anhidro. Lo filtrado se concentró al vacío y el producto crudo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyendo con 1/10, EtOAc/PE (v/v)) para dar el compuesto del título (165 mg, 0.45 mmol, rendimiento del 69%) como un sólido blanco. ¹H NMR (400 MHz, metanol-*d*₄): δ 7.20 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 6.85 – 6.78 (m, 2H), 4.37 (s, 1H), 3.79 (dd, *J* = 9.1, 5.8 Hz, 1H), 3.71 (dd, *J* = 9.2, 6.5 Hz, 1H), 1.89 (dq, *J* = 12.9, 6.5 Hz, 1H), 1.56 – 1.41 (m, 2H), 1.39 (s, 9H), 1.39 – 1.19 (m, 2H), 1.20 (s, 3H), 1.05 – 0.96 (m, 6H), 0.91 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

Paso 3: (R)-1-Amino-2-metil-1-(4-(((S)-2-metilpentil)oxi)fenil)propan-2-ol: Una solución de carbamato del Paso 2 (165 mg, 0.45 mmol) se disolvió en una solución de HCl en dioxano (4 M en dioxano, 3.0 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se concentró al vacío para dar el clorhidrato del compuesto del título (119 mg, 0.40 mmol, rendimiento del 88%) como un aceite marrón. UPLC-MS (**Método**

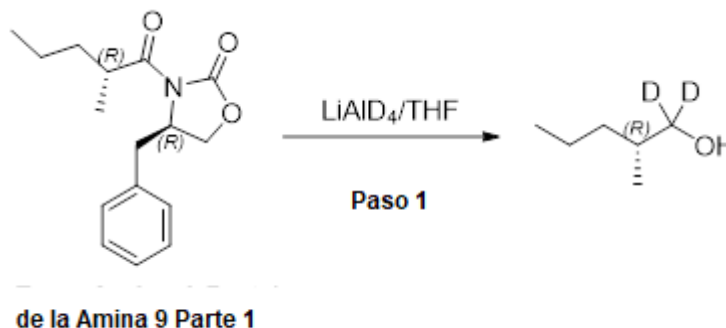
3) m/z $[M-NH_2]^+ 249.0$ a 1.289 min.

Preparación Alternativa de amina 9 y Amina 10. Serapación quiral del Intermediario de Boc-Amina 3



Paso 1: ((R)-2-hidroxi-2-metil-1-(4-(((R)-2-metilpentil)oxi)fenil)propil)carbamato de terc-butilo y ((R)-2-hidroxi-2-metil-1-(4-(((S)-2-metilpentil)oxi)fenil)propil)carbamato de terc-butilo: La amina racémica 3 (1.0 g, 2.73 mmol) se separó mediante cromatografía en columna HPLC quiral: CHIRALCEL®AD-H; tamaño: 0.46 cm DI × 25 cm L × 5 μm; fase móvil: n-hexano/etanol/dietilamina = 92/8/0.1 (v/v/v); muestras: en etanol 40 mg/ml) para proporcionar los dos isómeros. Isómero 1 (Pico 1 – (R,R)-isómero, 411 mg, 1.12 mmol, 41% rendimiento): HPLC quiral: $R_t = 13.890$ min; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 7.21 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 6.93 (t, J = 9.8 Hz, 1H), 6.86 – 6.79 (m, 2H), 4.35 (m, 2H), 3.81 (dd, J = 9.4, 5.8 Hz, 1H), 3.72 (dd, J = 9.4, 6.6 Hz, 1H), 1.89 (dq, J = 12.7, 6.5 Hz, 1H), 1.53 – 1.39 (m, 1H), 1.38 (s, 8H), 1.38 – 1.12 (m, 4H), 1.12 – 1.03 (m, 3H), 0.989 – 0.966 (m, 6H), 0.922 – 0.887 (m, 3H). Isómero 2 (Pico 2 – isómero (S,R)-, 4.23 mg, 1.15 mmol, rendimiento del 4.2%): HPLC quiral: $R_t = 16.841$ min; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 7.22 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 6.93 (t, J = 9.8 Hz, 1H), 6.86 – 6.79 (m, 2H), 4.36 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 3.81 (dd, J = 9.3, 5.8 Hz, 1H), 3.72 (dd, J = 9.3, 6.6 Hz, 1H), 1.89 (dq, J = 12.8, 6.5 Hz, 1H), 1.53 – 1.32 (m, 2H), 1.38 (s, 7H), 1.35 – 1.19 (m, 3H), 1.23 – 1.11 (m, 1H), 1.12–1.04 (m, 3H), 0.989–0.966 (m, 6H), 0.922–0.886 (m, 3H).

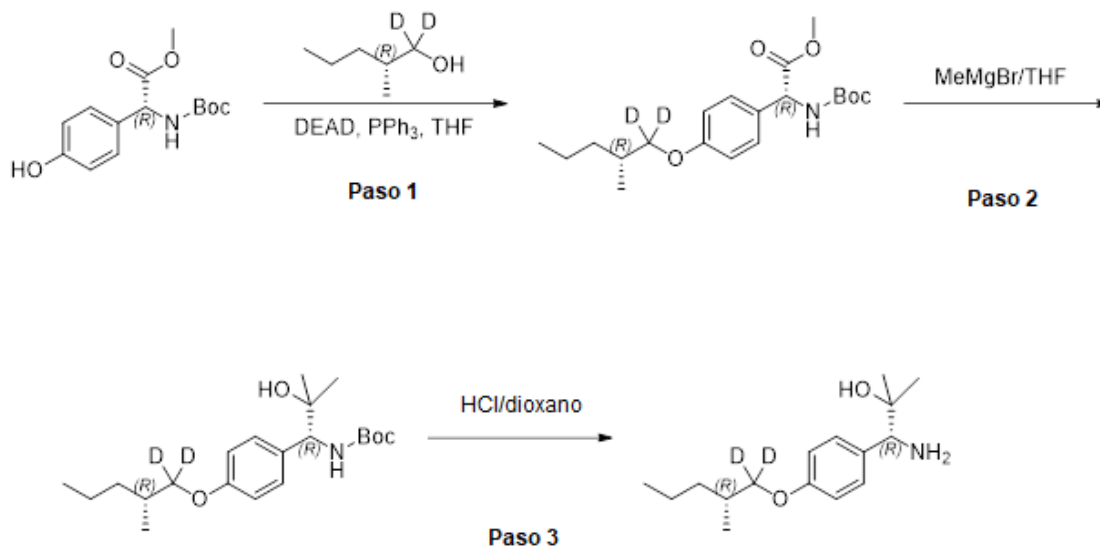
Preparación de amina 11; (R)-1-amino-2-metil-1-(4-(((R)-2-metilpentil-1,1-d2)oxi)fenil)propan-2-ol



Parte 1. Preparación de (R)-2-metilpentan-1,1-d2-1-ol

Paso 1: (R)-2-Metilpentan-1,1-d2-1-ol: Utilizando el procedimiento general descrito en el Paso 3 de la Amina 9 Parte 1 comenzando con (R)-4-bencil-3-((R)-2-metilpentanoil)oxazolidin-2-ona (2.0 g, 7.3 mmol) y utilizando deuteruro de litio y aluminio, se obtuvo el compuesto del título (450 mg, 4.3 mmol, rendimiento del 59%) como un aceite incoloro. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 4.29 (s, 1H), 1.46 (h, J = 6.9 Hz, 1H), 1.36 – 1.18 (m, 3H), 1.04 – 0.94 (m, 1H), 0.86 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 0.81 (d, J = 6.7 Hz, 3H).

Parte 2. (R)-1-amino-2-metil-1-(4-(((R)-2-metilpentil-1,1-d2)oxi)fenil)propan-2-ol

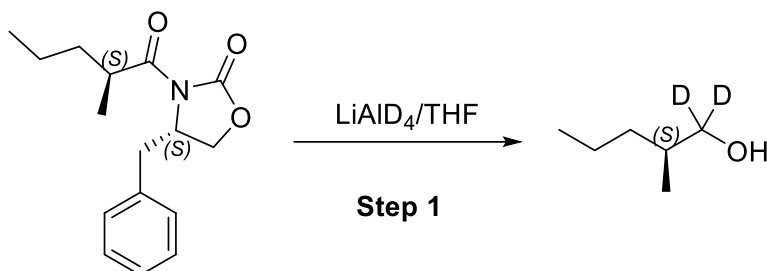


Paso 1: Metil (R)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-2-(4-(((R)-2-metilpentil-1,1-d2)oxi)fenil)acetato: Utilizando el procedimiento descrito en Paso 1 de la Amina 10 Parte 2 comenzando con (R)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-2-(4-hidroxifenil)acetato de metilo (536 mg, 1.9 mmol), se obtuvo el compuesto del título (114 g, 0.31 mmol, rendimiento 16%) como un aceite rojo. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 7.66 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.88 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 5.11 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.59 (s, 3H), 1.90 – 1.80 (m, 1H), 1.44 – 1.24 (m, 13H), 0.95 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 0.87 (d, J = 6.9 Hz, 3H).

Paso 2: ((R)-2-hidroxi-2-metil-1-(4-(((R)-2-metilpentil-1,1-d2)oxi)fenil)propil)carbamato de terc-butilo: Utilizando el procedimiento descrito en Paso 2 de Amina 10 Parte 2 comenzando con el Paso 1 éster (114 mg, 0.31 mmol), se obtuvo el compuesto del título (114 mg, 0.31 mmol, rendimiento del 100%) en forma de un aceite incoloro. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 7.19 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 6.91 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 4.32 (s, 2H), 2.06 – 1.94 (m, 1H), 1.47 – 1.27 (m, 13H), 1.06 (d, J = 3.7 Hz, 3H), 0.98 – 0.93 (m, 6H), 0.87 (d, J = 6.9 Hz, 3H).

Paso 3: (R)-1-Amino-2-metil-1-(4-(((R)-2-metilpentil-1,1-d2)oxi)fenil)propan-2-ol: Utilizando el procedimiento descrito en Paso 3 de Amina 10 Parte 2 comenzando con el Paso 2 carbamato (114 mg, 0.31 mmol), se obtuvo el compuesto del título clorhidrato (83 mg, 0.27 mmol, rendimiento del 88%) como un aceite marrón y se utilizó en el siguiente paso sin purificación adicional. UPLC-MS (Método 3) m/z [M-NH_2]⁺ 251.3, a los 0.642 min.

Preparación de amina 12; (R)-1-amino-2-metil-1-(4-(((S)-2-metilpentil-1,1-d2)oxi)fenil)propan-2-ol

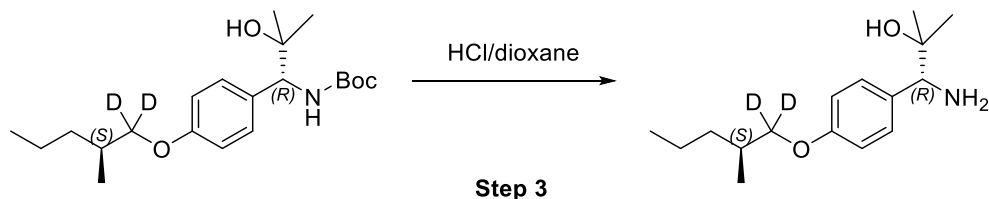
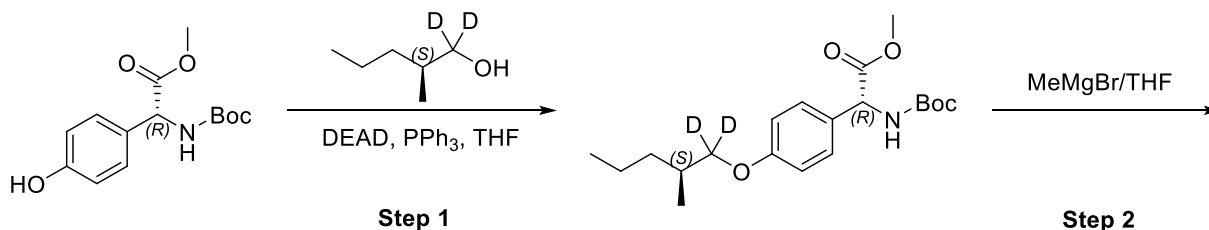


From Amine 10 Part 1

Parte 1. Preparación de (S)-2-metilpentan-1,1-d2-1-ol

5 Paso 1: (S)-2-Metilpentan-1,1-d2-1-ol: Utilizando el procedimiento general descrito en el Paso 3 de la Amina 9 Parte 1 comenzando con (S)-4-bencil-3-((S)-2-metilpentanoil)oxazolidin-2-ona (2.5 g, 9.1 mmol) y deuteruro de litio y aluminio, se obtuvo el compuesto del título (460 mg, 4.4 mmol, rendimiento del 48%) como un aceite incoloro. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*⁶): δ 4.29 (s, 1H), 1.46 (h, J = 6.9 Hz, 1H), 1.32 (d, J = 4.7 Hz, 3H), 1.03 – 0.95 (m, 1H), 0.85 (s, 3H), 0.81 (d, J = 6.7 Hz, 3H).

Parte 2. (R)-1-amino-2-metil-1-(4-(((S)-2-metilpentil-1,1-d2)oxi)fenil)propan-2-ol

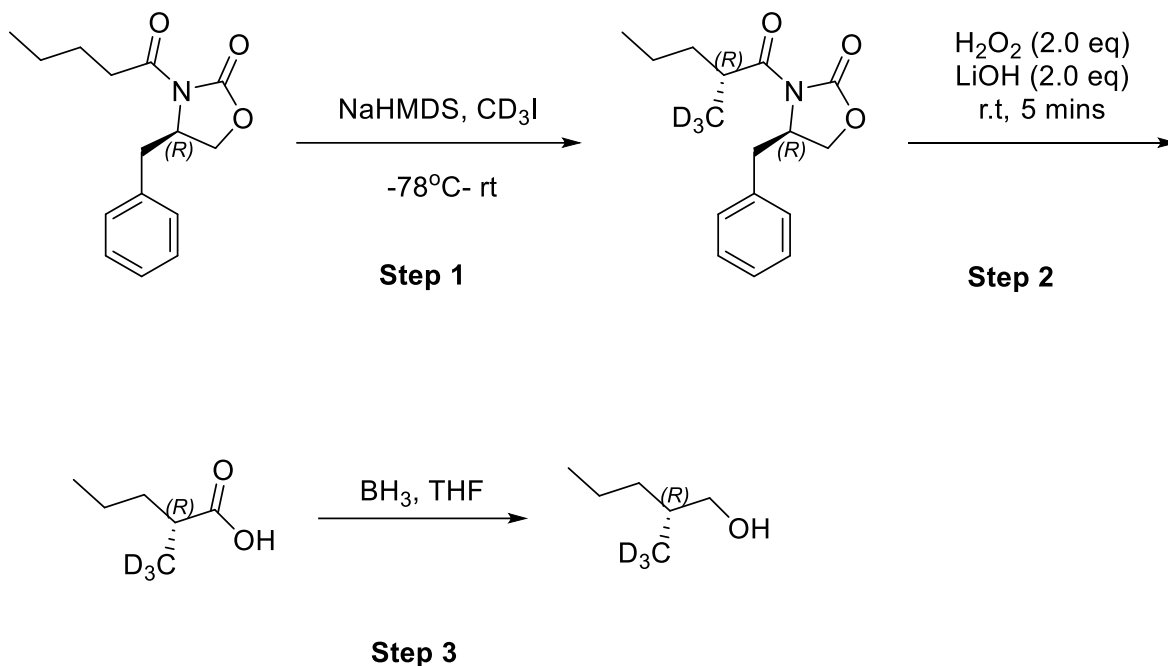


10 Parte 2 - Paso 1: (R)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-2-(4-(((S)-2-metilpentil-1,1-d2)oxi)fenil)acetato de metilo: Utilizando el procedimiento descrito en el Paso 1 Amina 10 Parte 2 comenzando con (R)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-2-(4-hidroxifenil)acetato de metilo (211 mg, 0.75 mmol), se obtuvo el compuesto del título (50 mg, 0.14 mmol, rendimiento del 19%) como un sólido amarillo. UPLC-MS (Método 3) m/z (M+Na)
 15 ⁺ 390.2, a los 2.603 min. como un aceite sin curso. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*⁶): δ 7.66 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.88 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 5.12 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.59 (s, 3H), 1.88 – 1.82 (m, 1H), 1.38 (s, 9H), 1.31 (ddd, J = 9.5, 6.9, 5.0 Hz, 3H), 1.20 – 1.15 (m, 1H), 0.95 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 0.89 (d, J = 7.1 Hz, 3H).

Paso 2: ((R)-2-hidroxi-2-metil-1-(4-(((S)-2-metilpentil-1,1-d₂)oxi)fenil)propil)carbamato de terc-butilo: Utilizando el procedimiento descrito en el Paso 2 Amina 10 Parte 2 comenzando con el éster del Paso 1 (400 mg, 1.09 mmol), se obtuvo el compuesto del título (300 mg, 0.82 mmol, rendimiento del 75%) como un aceite incoloro. UPLC-MS (Método 3) m/z (M+H)⁺ 368.1, a 2.197 min.

5 Paso 3: (R)-1-Amino-2-metil-1-(4-(((S)-2-metilpentil-1,1-d₂)oxi)fenil)propan-2-ol: Utilizando el procedimiento descrito en el Paso 3 Amina 10 Parte 2 comenzando con el Paso 2 carbamato (150 mg, 0.41 mmol), se obtuvo el compuesto del título clorhidrato (110 mg, 0.36 mmol, rendimiento del 89%) como un aceite marrón y se utilizó en el siguiente paso sin purificación adicional. UPLC-MS (Método 3) m/z [M-NH₂]⁺ 251.3, a los 0.665 min.

10 Preparación de amina 13; (R)-1-amino-2-metil-1-(4-(((R)-2-(metil d₃)pentil)oxi)fenil)propan-2-ol



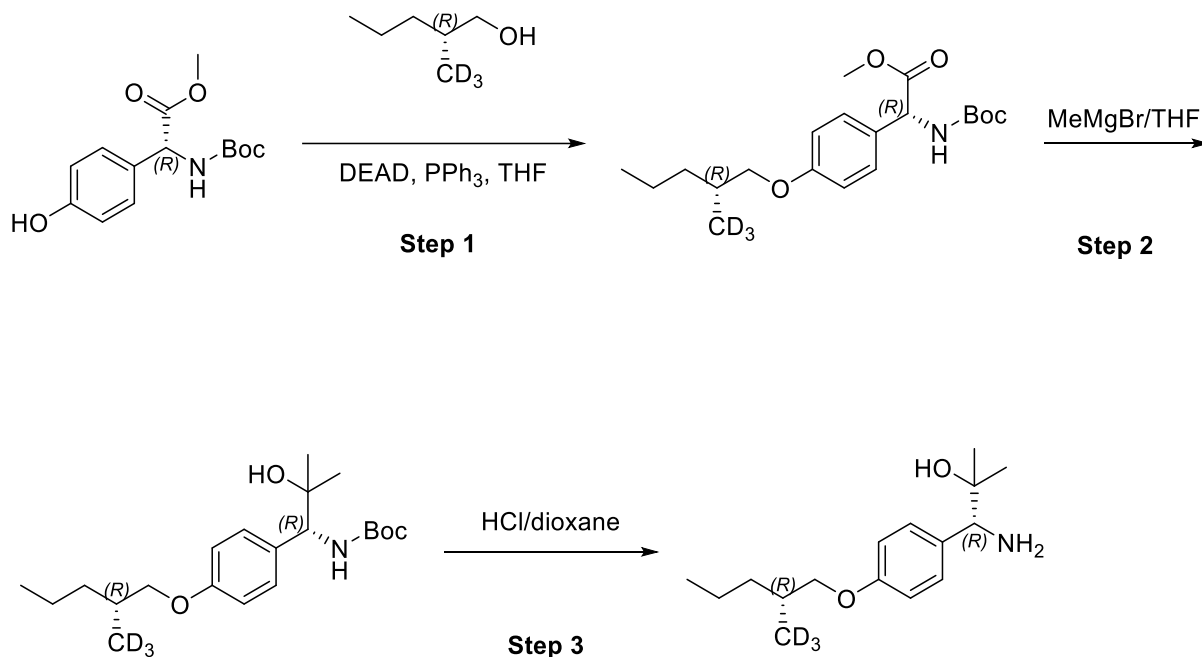
Parte 1. Preparación de (R)-2-(metil-d₃)pentan-1-ol

15 Paso 1: (R)-4-Bencil-3-((R)-2-(metil-d₃)pentanoil)oxazolidin-2-ona: Utilizando el procedimiento descrito en el Paso 2 Amina 9 Parte 1 comenzando con (R)-4-bencil-3-pentanoiloxazolidin-2-ona (5.0 g, 19.2 mmol) y utilizando yodometano-d₃, se obtuvo el compuesto del título (3.5 g, 12.6 mmol, rendimiento del 66%) como un aceite incoloro. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7.39 – 7.11 (m, 5H), 4.67 (dh, J = 7.1, 3.4 Hz, 1H), 4.34 (td, J = 8.5, 4.0 Hz, 1H), 4.20 (ddt, J = 9.4, 5.0, 2.5 Hz, 1H), 3.56 (q, J = 5.8 Hz, 1H), 2.96 (dt, J = 7.0, 4.3 Hz, 2H), 1.69 – 1.55 (m, 1H), 1.34 – 1.22 (m, 3H), 0.85 (td, J = 7.1, 4.4 Hz, 3H).

20 Paso 2: Ácido (R)-2-(Metil-d₃)pentanoico: Utilizando el procedimiento descrito en el Paso 4 Amina 9 Parte 1 Partiendo de Paso 1 oxazolidin-2-ona (2.0 g, 7.2 mmol), se obtuvo el compuesto del título (856 mg, 7.2 mmol, rendimiento del 99%) en forma de un aceite incoloro. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 2.28 (t, J = 6.5 Hz, 1H), 1.51 (dq, J = 13.6, 6.9 Hz, 1H), 1.27 (dh, J = 21.8, 7.3 Hz, 3H), 0.85 (t, J = 7.0 Hz, 3H).

Paso 3: (R)-2-(Metil-d₃)pentan-1-ol: Utilizando el procedimiento descrito en el Paso 1 Amina 26 comenzando con ácido (R)-2-(metil-d₃)pentanoico (856 mg, 7.2 mmol), se obtuvo el compuesto del título

(680 mg, 6.7 mmol, rendimiento del 93%) como un aceite incoloro. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 4.33 (s, 1H), 3.20 (ddd, $J = 38.1, 10.3, 6.2$ Hz, 2H), 1.45 (t, $J = 6.5$ Hz, 1H), 1.38 – 1.22 (m, 3H), 1.06 – 0.93 (m, 1H), 0.85 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H).



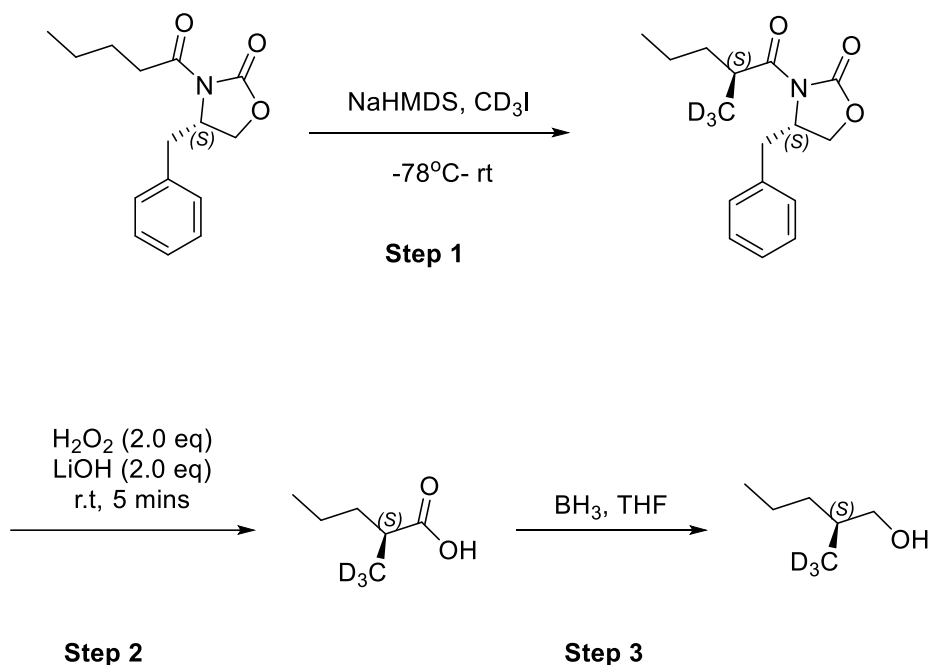
5 Parte 2: (R)-1-amino-2-metil-1-(4-(((R)-2-(metil d3)pentil)oxi)fenil)propan-2-ol

Paso 1: Metil (R)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-2-(4-(((R)-2-(metil-d3)pentil)oxi) fenil)acetato: Utilizando el procedimiento descrito en el Paso 1 Amina 10 Parte 2 A partir de (R)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-2-(4-hidroxifenil)acetato de metilo (1.07 g, 3.81 mmol), se obtuvo el compuesto del título (790 mg, 2.15 mmol, rendimiento del 56%) como un sólido blanco. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 7.66 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.27 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 6.88 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 5.11 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 3.76 (ddd, $J = 34.7, 9.4, 6.2$ Hz, 2H), 3.59 (s, 3H), 1.85 (t, $J = 6.5$ Hz, 1H), 1.49 – 1.18 (m, 13H), 0.88 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H).

Paso 2: ((R)-2-hidroxi-2-metil-1-(4-(((R)-2-(metil-d3)pentil)oxi) fenil)propil)carbamato de terc-butilo: Utilizando el procedimiento descrito en el Paso 2 Amina 10 Parte 2 A partir del éster Paso 1 (300 mg, 0.81 mmol), se obtuvo el compuesto del título (300 mg, 0.81 mmol, rendimiento del 100%) como un aceite marrón. NMR ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 7.19 (dd, $J = 8.6, 3.4$ Hz, 2H), 6.92 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 6.80 (dd, $J = 8.6, 3.4$ Hz, 2H), 4.45 – 4.23 (m, 2H), 3.86 – 3.68 (m, 2H), 1.99 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 1.49 – 1.27 (m, 13H), 1.07 (d, $J = 3.4$ Hz, 3H), 0.96 – 0.86 (m, 6H).

Paso 3: (R)-1-amino-2-metil-1-(4-(((R)-2-(metil d3)pentil)oxi)fenil) propan-2-ol: Utilizando el procedimiento descrito en el Paso 3 Amina 10 Parte 2 Comenzando con el carbamato Paso 2 (300 mg, 0.81 mmol), se obtuvo el compuesto del título clorhidrato (218 mg, 0.72 mmol, rendimiento del 89%) como un aceite marrón y se utilizó en el siguiente paso sin purificación adicional. UPLC-MS (Método 3) m/z $[\text{M}-\text{NH}_2]^+ 252.0$, a 1.290 min.

Preparación de amina 14 (R)-1-amino-2-metil-1-(4-(((S)-2-(metil d3)pentil)oxi)fenil)propan-2-ol

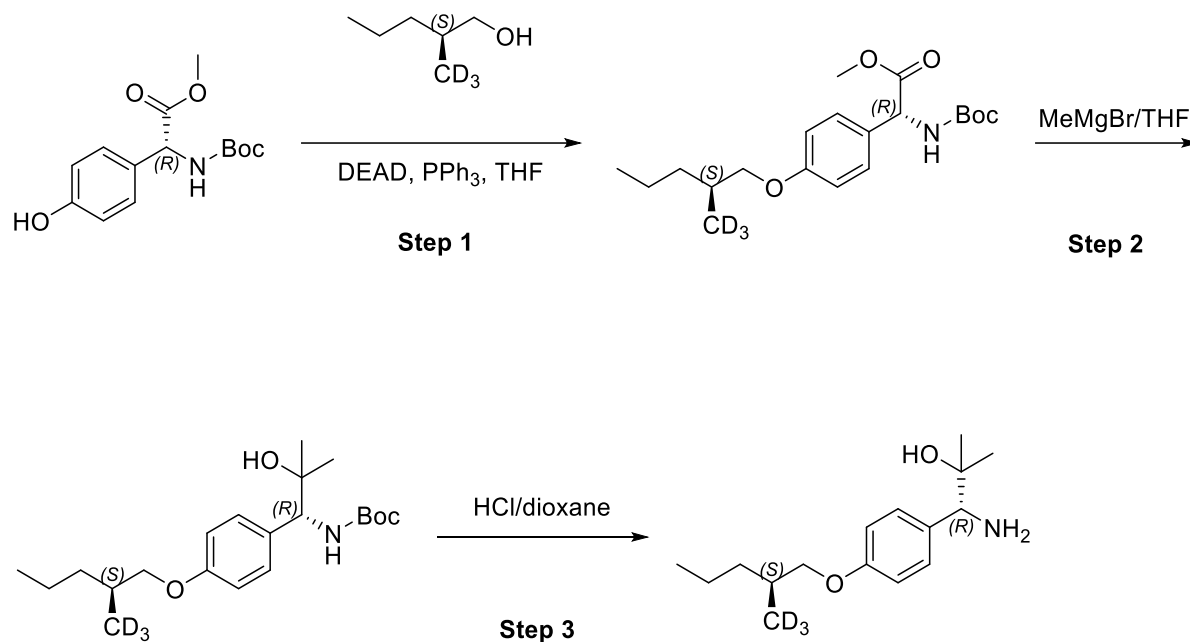


Parte 1. (S)-2-(metil-d3)pentan-1-ol

Paso 1: (S)-4-Bencil-3-((S)-2-(metil-d3)pentanoil)oxazolidin-2-ona: Utilizando el procedimiento general descrito en Paso 2 Amina 9 Parte 1 comenzando con (S)-4-bencil-3-pentanoiloxazolidin-2-ona (3.0 g, 11.5 mmol) y yodometano-d₃, se obtuvo el compuesto del título (1.8 g, 6.5 mmol, rendimiento del 54%) como un aceite incoloro. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7.42 – 7.09 (m, 5H), 4.78 – 4.57 (m, 1H), 4.34 (t, J = 8.5 Hz, 1H), 4.20 (dd, J = 8.8, 2.7 Hz, 1H), 3.57 (t, J = 6.5 Hz, 1H), 3.08 – 2.82 (m, 2H), 1.62 (ddd, J = 8.0, 5.9, 2.3 Hz, 1H), 1.28 (dddd, J = 18.8, 11.4, 4.7, 1.6 Hz, 3H), 0.85 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

Paso 2: Ácido (S)-2-(metil-d3)pentanoico: Utilizando el procedimiento descrito en el Paso 4 Amina 9 Parte 2 comenzando con (S)-4-bencil-3-((S)-2-(metil-d3)pentanoil)oxazolidin-2-ona (1.8 g, 6.5 mmol), se obtuvo el compuesto del título (700 mg, 5.9 mmol, rendimiento del 91%) como un aceite incoloro. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 12.02 (s, 1H), 2.34 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 1.69 – 1.51 (m, 1H), 1.40 – 1.23 (m, 3H), 0.91 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

Paso 3: (S)-2-(Metil-d3)pentan-1-ol: Utilizando el procedimiento descrito en el Paso 1 Amina 26 comenzando con ácido (S)-2-(metil-d3)pentanoico (700 mg, 5.9 mmol), se obtuvo el compuesto del título (360 mg, 3.4 mmol, rendimiento del 58%) como un aceite incoloro. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 4.33 (s, 1H), 3.20 (ddd, J = 38.3, 10.3, 6.2 Hz, 2H), 1.45 (t, J = 6.3 Hz, 1H), 1.37 – 1.15 (m, 3H), 0.99 (dt, J = 10.2, 7.6 Hz, 1H), 0.86 (t, J = 6.9 Hz, 3H).



Parte 2. (R)-1-amino-2-metil-1-(4-(((S)-2-(metil-d3)pentil)oxi)fenil)propan-2-ol

Paso 1: Metil (R)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-2-(4-(((S)-2-(metil-d3)pentil)oxi)fenil)acetato:

Utilizando el procedimiento descrito en el Paso 1 Amina 10 Parte 2 A partir de (R)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-2-(4-hidroxifenil)acetato de metilo (441 mg, 1.57 mmol), se obtuvo el compuesto del título (110 mg, 0.30 mmol, rendimiento del 19%) como un sólido blanco. ¹H NMR (400 MHz, metanol-*d*₄): δ 7.33 – 7.25 (m, 2H), 6.96 – 6.87 (m, 2H), 5.17 (s, 1H), 4.53 (q, *J* = 7.1 Hz, 1H), 3.90 – 3.73 (m, 2H), 3.72 (s, 3H), 1.92 (q, *J* = 6.4 Hz, 1H), 1.59 – 1.44 (m, 1H), 1.48 (s, 9H), 1.48 – 1.24 (m, 3H), 1.21 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

Paso 2: ((R)-2-hidroxi-2-metil-1-(4-(((S)-2-(metil-d3)pentil)oxi)fenil)propil)carbamato de terc-butilo:

Utilizando el procedimiento descrito en el Paso 2 Amina 10 Parte 2 A partir del éster Paso 1 (110 mg, 0.30 mmol), se obtuvo el compuesto del título (59 mg, 0.16 mmol, rendimiento del 53%) como un aceite marrón. ¹H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*): δ 7.21 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 6.93 – 6.83 (m, 2H), 5.47 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 4.49 (s, 1H), 3.83 (dd, *J* = 9.0, 5.8 Hz, 1H), 3.73 (dd, *J* = 9.0, 6.7 Hz, 1H), 1.95 (p, *J* = 6.5 Hz, 1H), 1.71 (s, 1H), 1.58 – 1.42 (m, 2H), 1.47 – 1.34 (m, 9H), 1.34 (s, 3H), 1.32 – 1.19 (m, 2H), 1.09 (s, 3H), 0.95 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

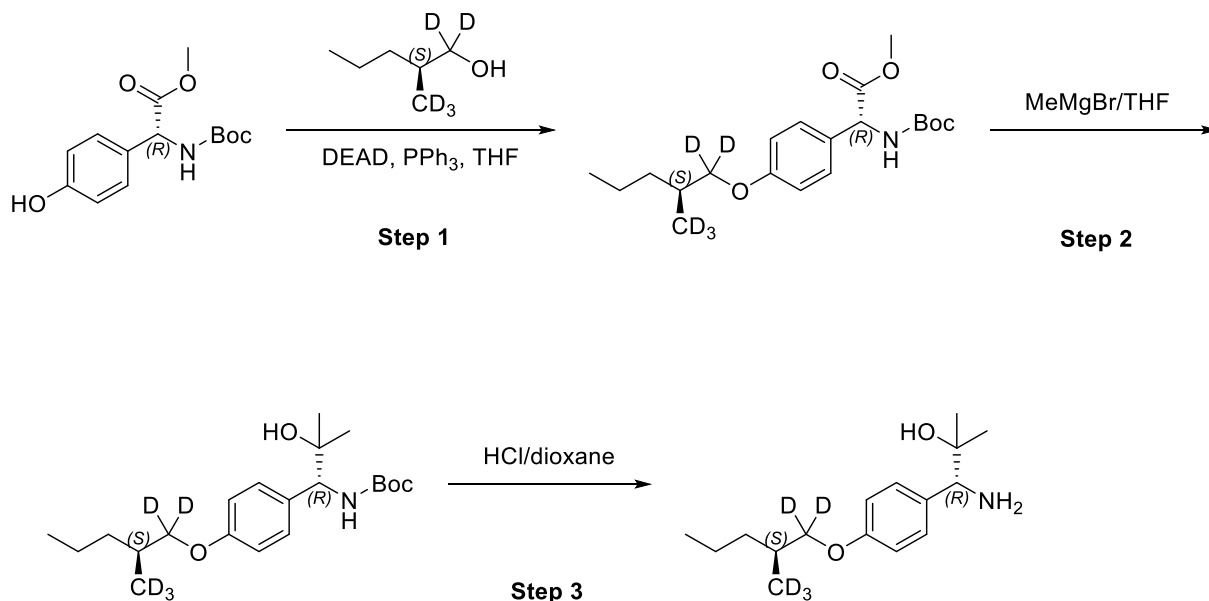
Paso 3: (R)-1-amino-2-metil-1-(4-(((S)-2-(metil-d3)pentil)oxi)fenil)propan-2-ol;

Utilizando el procedimiento descrito en el Paso 3 Amina 10 Parte 2 Comenzando con el carbamato Paso 2 (59 mg, 0.16 mmol), se obtuvo el compuesto del título clorhidrato (43 mg, 0.14 mmol, 89% de rendimiento) como un aceite marrón y se utilizó en el siguiente paso sin purificación adicional. UPLC-MS (Método 3) *m/z* [M-NH₂]⁺ 252.0, a 1.185 min.

Preparación de amina 16; (R)-1-amino-2-metil-1-(4-(((S)-2-(metil-d3)pentil-1,1-d2)oxi)fenil)propan-2-ol.

Parte 1. (S)-2-(metil-d3)pentan-1,1-d2-1-ol.

Parte	2.	(R)-1-amino-2-metil-1-(4-(((S)-2-(metil-d3)pentil-1,1-d2)oxi)fenil)propan-2-ol.
-------	----	---

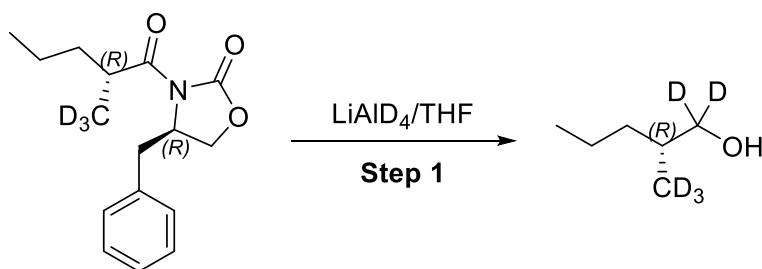


Paso 2: ((R)-2-hidroxi-2-metil-1-(4-(((S)-2-(metil-d3)pentil-1,1-d2)oxi)fenil)propil)carbamato de terc-butilo: Utilizando el procedimiento descrito en el Paso 2 de Amina 10 Parte 2 A a partir del éster Paso 1 (190

mg, 0.51 mmol), se obtuvo el compuesto del título (151 mg, 0.41 mmol, rendimiento del 80%) como un aceite incoloro. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 7.21 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 6.94 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 6.82 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 4.35 (d, $J = 9.1$ Hz, 2H), 1.89 – 1.81 (m, 1H), 1.46 (ddt, $J = 14.5, 8.4, 4.7$ Hz, 1H), 1.38 (s, 9H), 1.35 – 1.13 (m, 2H), 1.09 (s, 3H), 0.99 – 0.83 (m, 6H).

5 Paso 3: (R)-1-Amino-2-metil-1-(4-(((S)-2-(metil-d3)pentil-1,1-d2)oxi)fenil)propan-2-ol: Utilizando el procedimiento descrito en el Paso 3 de Amina 10 Parte 2 A partir del Paso 2 carbamato (142 mg, 0.38 mmol), se obtuvo el compuesto del título (103 mg, 0.38 mmol, rendimiento del 100%) como un aceite marrón y se utilizó en el siguiente paso sin purificación adicional. UPLC-MS (Método 3) m/z $[\text{M}-\text{NH}_2]^+ 254.0$, a 1.474 min.

10 Preparación de amina 15; (R)-1-amino-2-metil-1-(4-(((R)-2-(metil-d3)pentil-1,1-d2)oxi)fenil)propan-2-ol.



From Amine 13 Part 1

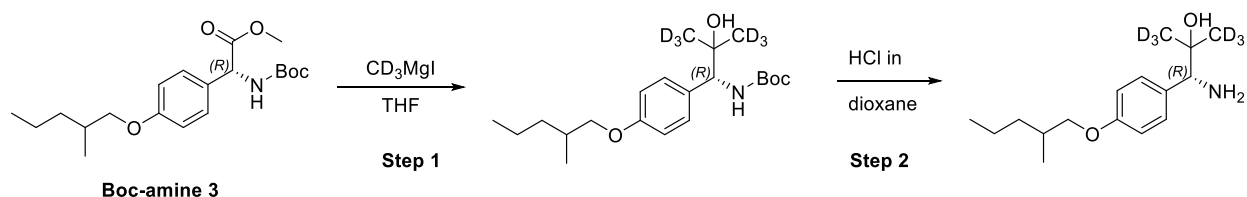
Parte 1. (R)-2-(metil-d3)pentan-1,1-d2-1-ol.

15 Paso 1: (R)-2-(Metil-d3)pentan-1,1-d2-1-ol: Utilizando el procedimiento descrito en el Paso 3 de la Amina 9 Parte 1 comenzando con (R)-4-bencil-3-(((R)-2-(metil-d3)pentanoil)oxazolidin-2-ona (1.93 g, 6.9 mmol) y deuteruro de litio y aluminio, se obtuvo el compuesto del título (540 mg, 5.0 mmol, rendimiento del 72%) como un aceite incoloro. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 4.29 (s, 1H), 1.48 – 1.40 (m, 1H), 1.34 – 1.21 (m, 3H), 1.03 – 0.95 (m, 1H), 0.86 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H).

Parte 2. (R)-1-amino-2-metil-1-(4-(((R)-2-(metil-d3)pentil-1,1-d2)oxi)fenil)propan-2-ol.

20 Siguiendo los pasos detallados para la amina 16 pero comenzando con (R)-2-(metil-d3)pentan-1,1-d2-1-ol, la amina del título se obtuvo como un aceite marrón y se utilizó en el siguiente paso sin purificación adicional. UPLC-MS (Método 3) m/z $[\text{M}-\text{NH}_2]^+ 254.0$, a 1.439 min.

Preparación de amina 17. 2-(((1R)-amino(4-((2-metilpentil)oxi)fenil)metil)propan-1.1.1.3.3.3-d6-2-ol

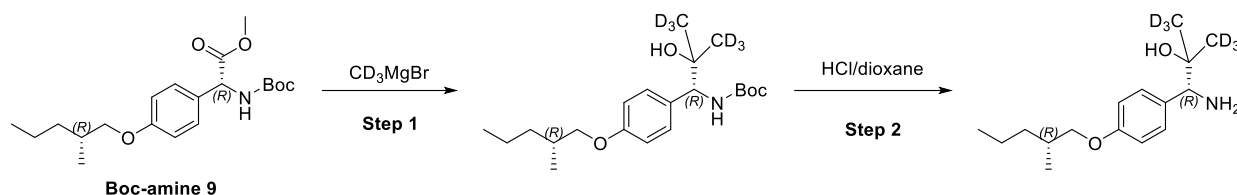


25 Paso 1: ((1R)-2-hidroxi-2-(metil-d3)-1-(4-((2-metilpentil)oxi)fenil)propil-3,3,3-d3)carbamato de terc-butilo: Utilizando el procedimiento descrito en el Paso 3 Amina 3 A partir de metil (2R)-2-((terc-butoxicarbonyl)amino)-2-(4-((2-metilpentil)oxi)fenil)acetate (360 mg, 0.98 mmol) y metil-d3-magnesium

yodide, se obtuvo el compuesto del título (320 mg, 0.86 mmol, 88% de rendimiento) como un aceite amarillo. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 7.22 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 6.83 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 4.35 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 3.81 (dd, $J = 9.3, 5.8$ Hz, 1H), 3.73 (dd, $J = 9.4, 6.6$ Hz, 1H), 1.89 (q, $J = 6.5$ Hz, 1H), 1.39 (d, $J = 11.0$ Hz, 9H), 1.34 – 1.13 (m, 4H), 0.98 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H), 0.91 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H).

Paso 2: 2-((1R)-Amino(4-((2-metilpentil)oxi)fenil)metil)propan-1.1.1.3.3.3- d_6 -2-ol: Una solución de Paso 1 carbamato (320 mg, 0.86 mmol) en una solución de dioxano de HCl (4 M en dioxano, 3.0 mL) Se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se concentró para dar el compuesto del título. clorhidrato (200 mg, 0.65 mmol, 76% de rendimiento) como un aceite marrón. UPLC-MS (**Método 3**) m/z 255.3 $[\text{M}-\text{NH}_2]^+$ a 1.325 min.

Preparación de amina 18: 2-((R)-amino(4-(((R)-2-metilpentil)oxi)fenil)metil)propan-1.1.1.3.3.3- d_6 -2-viejo.



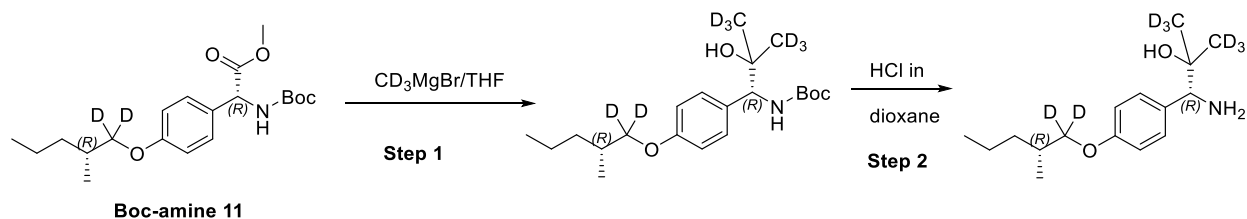
Paso 1: terc-butil ((R)-2-hidroxi-2-(metil- d_3)-1-(4-(((R)-2-metilpentil)oxi)fenil)propil-3.3.3- d_3)carbamato: Utilizando el procedimiento descrito en el Paso 3 Amina 3 Partiendo de Boc-amina 9 (80 mg, 0.22 mmol) y bromuro de metil- d_3 -magnesio, se obtuvo el compuesto del título (45 mg, 0.12 mmol, rendimiento del 55%) como un aceite incoloro. UPLC-MS (**Método 3**) m/z 372.0, a 2.243 min.

Paso 2: 2-((R)-amino(4-(((R)-2-metilpentil)oxi)fenil)metil)propan-1.1.1.3.3.3- d_6 -2-ol: Utilizando el procedimiento descrito en el Paso 2 de la amina 17 Comenzando con el Paso 1 Se obtuvo carbamato (45 mg, 0.12 mmol), el compuesto del título, clorhidrato (32 mg, 0.10 mmol, rendimiento del 86%) como un aceite incoloro. UPLC-MS (**Método 3**) m/z $[\text{M}-\text{NH}_2]$ 255.0, a 1.325 min.

Preparación de amina 19: 2-((R)-amino(4-(((S)-2-metilpentil)oxi)fenil)metil)propan-1.1.1.3.3.3- d_6 -2-viejo.

Siguiendo los pasos detallados para la amina 18 pero comenzando con Boc-amina 10, la amina del título se obtuvo como un aceite marrón y se usó en el siguiente paso sin purificación adicional. UPLC-MS (**Método 3**) m/z $[\text{M}-\text{NH}_2]^+$ 255.0, a 1.434 min.

Preparación de amina 20; 2-((R)-amino(4-(((R)-2-metilpentil-1,1- d_2)oxi)fenil)metil)propan-1.1.1.3.3.3- d_6 -2-ol.

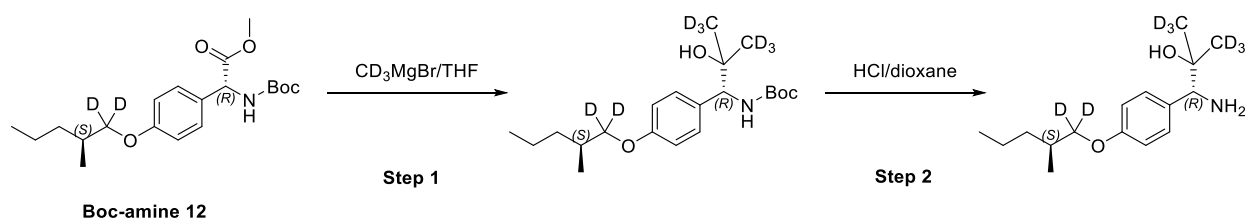


Paso 1: ((R)-2-hidroxi-2-(metil- d_3)-1-(4-(((R)-2-metilpentil-1,1- d_2)oxi)fenil)propil-3,3,3- d_3)carbamato de terc-butilo: Utilizando el procedimiento descrito en el Paso 3 Amina 3 A partir de Boc-amina 11 (100 mg,

0.27 mmol) y metil-d3-magnesio bromuro, se obtuvo el compuesto del título (70 mg, 0.19 mmol, rendimiento 70%) como un aceite incoloro. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 7.20 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 6.92 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 6.81 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 4.37 – 4.28 (m, 2H), 1.91 – 1.79 (m, 1H), 1.50 – 1.38 (m, 1H), 1.36 (s, 9H), 1.25 (s, 1H), 1.00 – 0.85 (m, 8H).

Paso 2: 2-((R)-Amino(4-(((R)-2-metilpentil-1,1-d2)oxi)fenil)metil)propan-1.1.1.3.3.3-d6-2-ol: utilizando el procedimiento descrito en el Paso 2 de la amina 17 A partir del Paso 1, carbamato (70 mg, 0.19 mmol), se obtuvo el compuesto del título (51 mg, 0.19 mmol, rendimiento del 100%) como un aceite marrón y se utilizó en el siguiente paso sin purificación adicional. UPLC-MS (Método 3) m/z $[\text{M}-\text{NH}_2]^+$ 257.0, a 0.561 min.

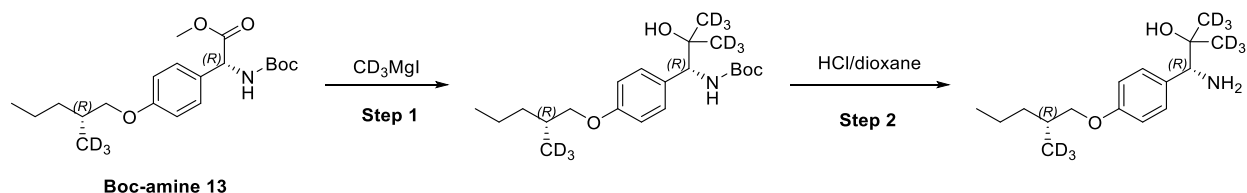
Preparación de amina 21: 2-((R)-amino(4-(((S)-2-metilpentil-1,1-d2)oxi)fenil)metil)propan-1.1.1.3.3.3-d6-2-ol.



Paso 1: ((R)-2-hidroxi-2-(metil-d3)-1-(4-(((S)-2-metilpentil-1,1-d2)oxi)fenil)propil-3,3,3-d3)carbamato de terc-butilo: Utilizando el procedimiento descrito en el Paso 3 Amina 3 comenzando con Boc-amina 12 (400 mg, 1.1 mmol) y bromuro de metil-d3-magnesio, se obtuvo el compuesto del título (280 mg, 0.76 mmol, rendimiento del 69%) como un aceite incoloro. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 7.19 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 6.92 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 6.80 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 4.34 (s, 1H), 4.30 (s, 1H), 1.90 – 1.80 (m, 1H), 1.46 – 1.41 (m, 1H), 1.36 (s, 9H), 1.24 (s, 3H), 0.96 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H), 0.89 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H).

Paso 2: 2-((R)-Amino(4-(((S)-2-metilpentil-1,1-d2)oxi)fenil)metil)propan-1.1.1.3.3.3-d6-2-ol: Utilizando el procedimiento descrito en el Paso 2 de la amina 17 comenzando con el Paso 1 carbamato (115 mg, 0.31 mmol), se obtuvo el compuesto del título, clorhidrato (82 mg, 0.27 mmol, rendimiento del 86%) como un aceite marrón y se utilizó en el siguiente paso sin purificación adicional. UPLC-MS (Método 3) m/z $[\text{M}-\text{NH}_2]^+$ 257.0, a 1.469 min.

Preparación de amina 22: 2-((R)-amino(4-(((R)-2-(metil-d3)pentil)oxi)fenil)metil)propan-1.1.1.3.3.3-d6-2-ol.



Paso 1: ((R)-2-hidroxi-2-(metil-d3)-1-(4-(((R)-2-(metil-d3)pentil)oxi)fenil)propil-3,3,3-d3)carbamato de terc-butilo: Utilizando el procedimiento descrito en el Paso 3 Amina 3 Partiendo de Boc-amina 13 (200 mg, 0.54 mmol) y metil-d3-yoduro de magnesio, se obtuvo el compuesto del título (203 mg, 0.54 mmol, rendimiento del 100%) como un aceite marrón. UPLC-MS (Método 3) m/z 375.0 $[(\text{M}+\text{H})^+]$, a los 2.243 min.

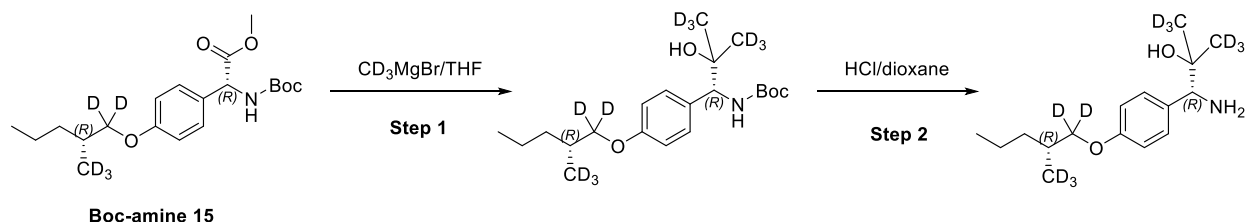
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7.19 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 6.96 – 6.88 (m, 1H), 6.80 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 4.30 (s, 2H), 3.79 (dd, *J* = 9.3, 5.9 Hz, 1H), 3.70 (dd, *J* = 9.1, 6.9 Hz, 1H), 1.85 (t, *J* = 6.9 Hz, 1H), 1.37 (d, *J* = 10.7 Hz, 13H), 0.88 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

Paso 2: 2-((*R*)-Amino(4-(((*R*)-2-(metil-*d*₃)pentil)oxi)fenil)metil)propan-1.1.1.3.3.3-*d*₆-2-ol: Utilizando el procedimiento descrito en el Paso 2 de la amina 17 A partir del Paso 1, se obtuvo el carbamato (203 mg, 0.54 mmol), el compuesto del título, clorhidrato (150 mg, 0.48 mmol, 90% de rendimiento) como un aceite marrón y se utilizó en el siguiente paso sin purificación adicional. UPLC-MS (Método 3) velocidad *m/z* 258.0 [M-NH₂]⁺ a 1.342 min.

Preparación de amina 23: 2-((*R*)-amino(4-(((*S*)-2-(metil-*d*₃)pentil)oxi)fenil)metil)propan-1.1.1.3.3.3-*d*₆-2-ol.

Siguiendo los pasos detallados para la amina 22 pero comenzando con la Boc-amina 14, la amina del título se obtuvo como un aceite marrón y se utilizó en el siguiente paso sin purificación adicional. UPLC-MS (Método 3) *m/z* [M-NH₂]⁺ 258.0, a 1.341 min.

Preparación de amina 24: 2-((*R*)-amino(4-(((*R*)-2-(metil-*d*₃)pentil-1,1-*d*₂)oxi)fenil)metil)propan-1.1.1.3.3.3-*d*₆-2-ol.



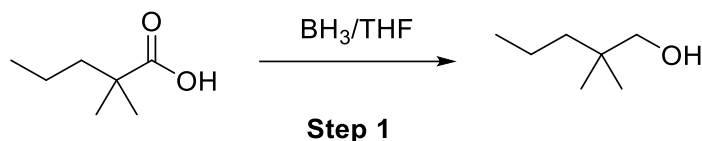
Paso 1: ((*R*)-2-hidroxi-2-(metil-*d*₃)-1-(4-(((*R*)-2-(metil-*d*₃)pentil-1,1-*d*₂)oxi)fenil)propil-3,3,3-*d*₃)carbamato de terc-butilo: Utilizando el procedimiento descrito en el Paso 3 Amina 3 comenzando con Boc-amina 15 (100 mg, 0.27 mmol) y metil-*d*₃-bromuro de magnesio, se obtuvo el compuesto del título (67 mg, 0.18 mmol, rendimiento 70%) como un aceite incoloro. UPLC-MS (Método 3) *m/z* (M+Na)⁺ 399.2, a 1.654 min.

Paso 2: 2-((*R*)-Amino(4-(((*R*)-2-(metil-*d*₃)pentil-1,1-*d*₂)oxi)fenil)metil)propan-1.1.1.3.3.3-*d*₆-2-ol: Utilizando el procedimiento descrito en el Paso 2 de la amina 17 A partir del Paso 1 se obtuvo el carbamato (67 mg, 0.18 mmol), el compuesto del título clorhidrato (49 mg, 0.16 mmol, 89% de rendimiento) como un aceite marrón y se utilizó en el siguiente paso directamente sin purificación adicional. UPLC-MS (Método 3) *m/z* [M-NH₂]⁺ 260.2, a 1.346 min.

Preparación de amina 25: 2-((*R*)-amino(4-(((*S*)-2-(metil-*d*₃)pentil-1,1-*d*₂)oxi)fenil)metil)propan-1.1.1.3.3.3-*d*₆-2-ol.

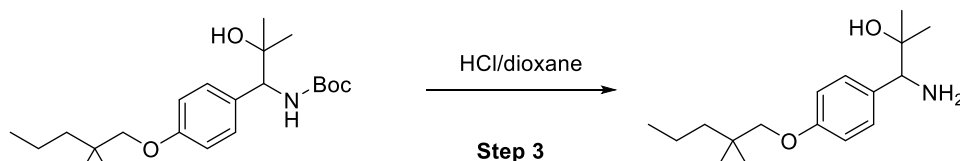
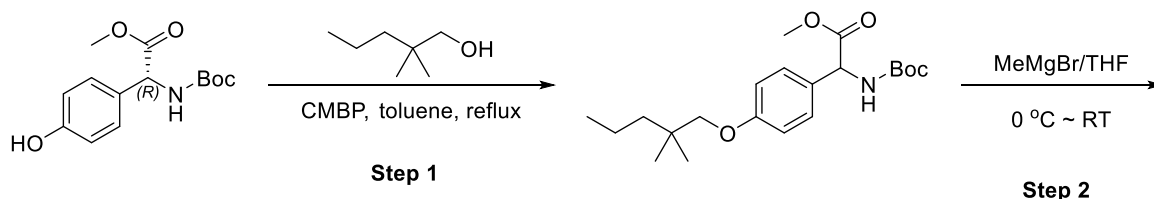
Siguiendo los pasos detallados para la amina 24 pero comenzando con Boc-amina 16, la amina del título se obtuvo como un aceite marrón y se usó en el siguiente paso sin purificación adicional. UPLC-MS (Método 3) *m/z* [M-NH₂]⁺ 260.0, a 1.344 min.

Preparación de amina 26: 1-Amino-1-(4-((2,2-dimetilpentil)oxi)fenil)-2-metilpropan-2-ol



Parte 1. 2,2-dimetilpentan-1-ol.

Paso 1: 2,2-dimetilpentan-1-ol: Una solución de ácido 2,2-dimetilpentanoico (1,0 g, 7.7 mmol) en THF (5 ml) se agregó BH_3 (1M en THF, 15.4 mL, 15.4 mmol) y la solución se agitó a TA durante 16 h. La reacción se apagó mediante la adición de una solución acuosa saturada de NH_4Cl (50 mL), se extrajo con éter (3 x 100 mL), se secó sobre anhidro sólido. Se filtró Na_2SO_4 y se concentró lo se filtró. *en el vacío* para obtener el compuesto del título (500 mg, 4.3 mmol, rendimiento del 56%) como un aceite amarillo. NMR ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 4.39 (t, $J = 5.4$ Hz, 1H), 3.07 (d, $J = 5.4$ Hz, 2H), 1.24-1.10 (m, 4H), 0.85 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H), 0.77 (s, 6H).



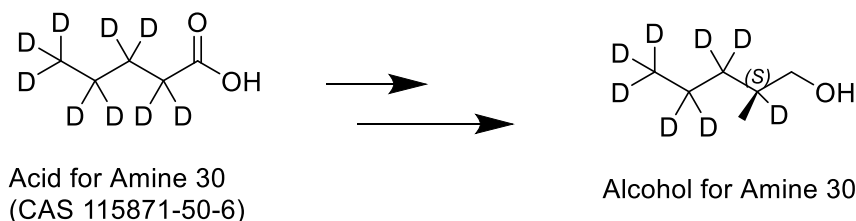
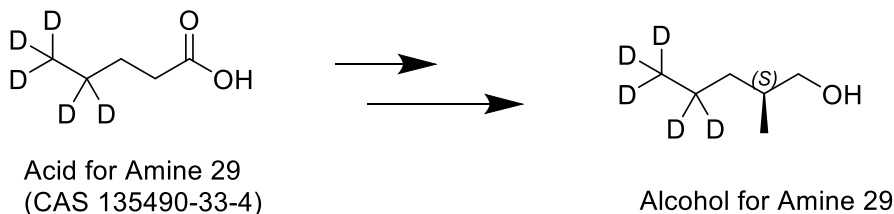
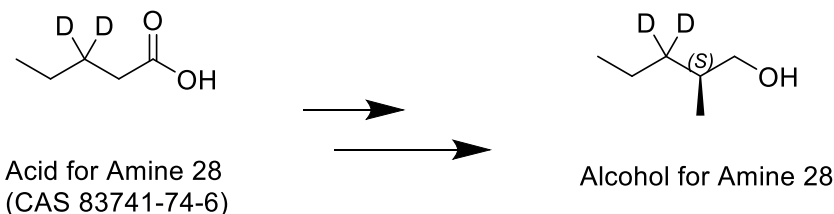
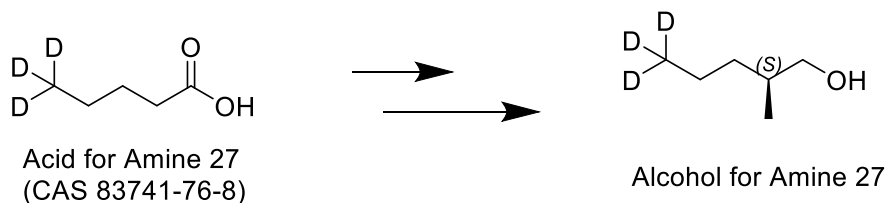
Parte 2; Paso 1: 2-((terc-butoxicarbonil)amino)-2-(4-((2,2-dimetilpentil)oxi)fenil)acetato de metilo: Una solución de metil metil (R)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-2-(4-hidroxifenil)acetato (300 mg, 1.1 mmol) y 2,2-dimetilpentan-1-ol (127 mg, 1.1 mmol) en tolueno (10 mL) a TA se agregó CMBP (771.9 mg, 3.2 mmol). La mezcla se calentó a 130 °C durante 3 horas bajo una atmósfera de N_2 . El solvente se eliminó al 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 (160 mg, 0.42 mmol, 38% de rendimiento). Como un sólido blanco, se observó epimerización del centro quiral. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 7.46 (s, 1H), 7.26 (td, $J = 6.6, 4.9, 2.5$ Hz, 2H), 6.88 (tt, $J = 6.6, 2.6$ Hz, 2H), 5.10 (s, 1H), 3.68 – 3.55 (m, 5H), 1.38 (dd, $J = 6.3, 3.3$ Hz, 9H), 1.30 (d, $J = 5.9$ Hz, 4H), 0.97 – 0.92 (m, 6H), 0.90 – 0.85 (m, 3H).

Paso 2: (1-(4-((2,2-dimetilpentil)oxi)fenil)-2-hidroxi-2-metilpropil)carbamato de terc-butilo: Utilizando el procedimiento descrito en el Paso 3 de la Amina 3 comenzando con el éster del Paso 1 (160 mg, 0.42 mmol), se obtuvo el compuesto del título (160 mg, 0.42 mmol, rendimiento del 100%) como un aceite marrón. UPLC-MS (Método 3) m/z 380.4 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$ a 2.027 min.

Paso 3: 1-Amino-1-(4-((2,2-dimetilpentil)oxi)fenil)-2-metilpropan-2-ol: Utilizando el procedimiento descrito en el Paso 4 Amina 3 A partir del Paso 2, se obtuvo el carbamato (160 mg, 0.42 mmol), el

compuesto del título, clorhidrato (120 mg, 0.38 mmol, 91% de rendimiento) como un aceite marrón y se utilizó en el siguiente paso sin purificación. UPLC-MS (Método 3.) m/z 263.3 ($M - NH_2$)⁺ a 1.411 min.

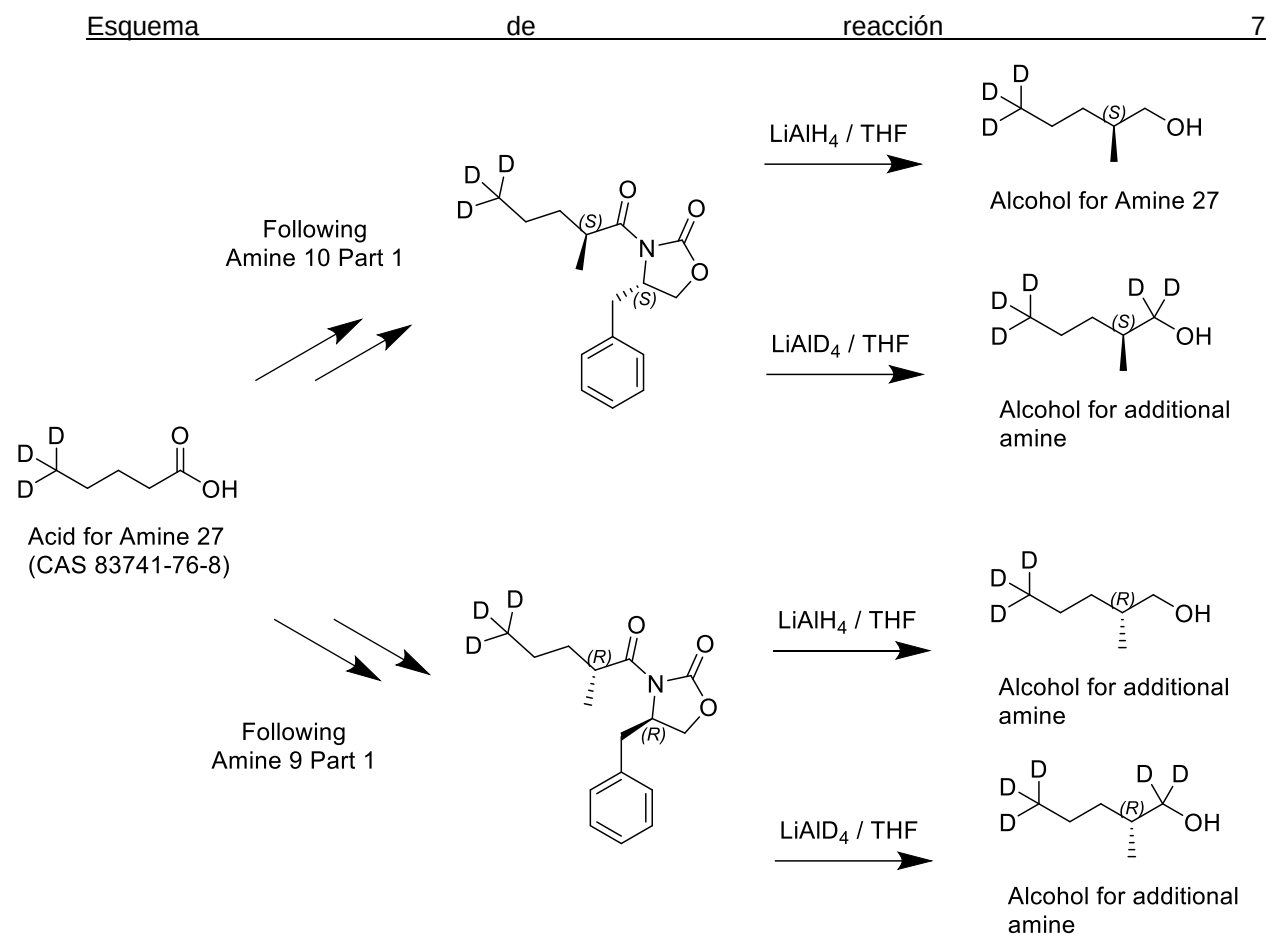
Las aminas adicionales incluyen, entre otras, Amina 27 ((R)-1-amino-2-metil-1-(4-(((S)-2-metilpentil-5.5.5-d3)oxi)fenil)propan-2-ol), Amina 28 ((R)-1-amino-2-metil-1-(4-(((S)-2-metilpentil-3.3-d2)oxi)fenil)propan-2-ol), Amina 29 ((R)-1-amino-2-metil-1-(4-(((S)-2-metilpentil-4.4.5.5.5-d5)oxi)fenil)propan-2-ol) y Amina 30 ((R)-1-amino-2-metil-1-(4-(((S)-2-metilpentil-2.3.3.4.4.5.5.5-d8)oxi)fenil)propan-2-ol). Las aminas 27 a 30 pueden prepararse siguiendo la química detallada en la síntesis de la Amina 10, partiendo de los ácidos carboxílicos conocidos ácido pentanoico-5.5.5-d3 (CAS 83741-76-8), ácido pentanoico-3.3-d2 (CAS 83741-74-6), ácido pentanoico-4.4.5.5.5-d5 (CAS 135490-33-4) y ácido pentanoico-d9.



En una variación simple, un experto en la materia sabrá que los enantiómeros (R) de los (S)-alcoholes para las aminas 27 a 30 se pueden preparar fácilmente utilizando el auxiliar (R)-Evans como se detalla en la síntesis de la amina 9.

Además, un experto en la materia sabrá que las oxazolidina-2-onas precursoras se pueden tratar con hidruro de litio y aluminio (por ejemplo para dar los alcoholes para las aminas 27 a 30) o

alternativamente con deuteruro de litio y aluminio para proporcionar variaciones adicionales de las aminas como se detalla en el esquema de reacción 7.

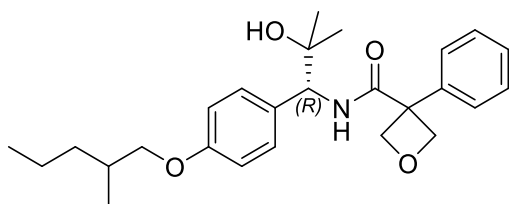


5 Las variaciones mostradas en el esquema de reacción 7 también se pueden aplicar a los ácidos carboxílicos detallados para la Preparación de aminas 28 a 30 y otros ácidos carboxílicos deuterados, según se requiera.

Las aminas intermedias 27 a 30 se pueden acoplar a ácidos carboxílicos para preparar compuestos de la divulgación (por ejemplo siguiendo los detalles del Ejemplo 1 paso 1)

10 **Síntesis de compuestos:** Los compuestos de la divulgación pueden prepararse mediante métodos bien conocidos por los expertos en la materia, como se detalla en los Esquema de reacciones 1-6 y siguiendo los procedimientos experimentales sintéticos que se muestran a continuación.

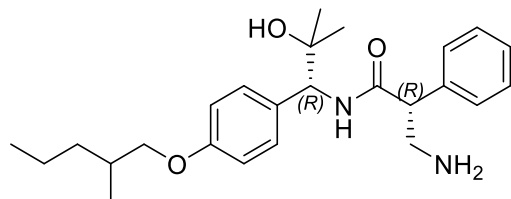
Ejemplo 1: *N-((1R)-2-hidroxi-2-metil-1-(4-((2-metilpentil)oxi)fenil)propil)-3-feniloxetan-3-carboxamida (Compuesto 1)*



Paso 1: *N* -((1*R*)-2-hidroxi-2-metil-1-(4-((2-metilpentil)oxi)fenil)propil)-3-feniloxetane-3-carboxamide.

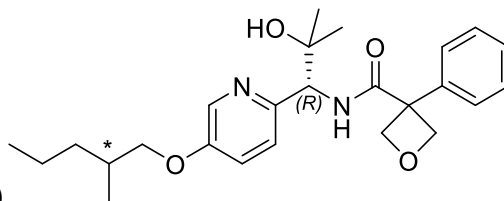
A una solución de Amine 3 trifluoroacetate (70 mg, 0.14 mmol) y Carboxylic acid 20 (24 mg, 0.14 mmol) en MeCN (3 mL) a TA se agregó DIPEA (71 μ L, 0.41 mmol) y HATU (62 mg, 0.16 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 16 h, luego se trató con agua (10 mL) y se diluyó con EtOAc (30 mL). La capa orgánica se lavó con NaHCO₃ ac. sat. (10 mL) y salmuera (10 mL), se pasó a través de un separador de fases y se concentró a presión reducida. El producto crudo se purificó por HPLC preparativa (ácido, 50-80% MeCN/agua) para proporcionar el compuesto del título (32 mg, 70 μ mol, 52%) como un aceite incoloro; LCMS (Método 4) *m/z* 448.4 (M+Na)⁺ a 1.71 min; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.87 - 7.81 (m, 1H), 7.42 - 7.34 (m, 4H), 7.32 - 7.27 (m, 1H), 7.16 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 6.79 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 5.09 (d, *J* = 6.3 Hz, 1H), 5.00 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 4.85 (d, *J* = 6.5 Hz, 1H), 4.78 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 4.69 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 4.40 (s, 1H), 3.83 - 3.76 (m, 1H), 3.73 - 3.67 (m, 1H), 1.91 - 1.83 (m, 1H), 1.49 - 1.23 (m, 3H), 1.23 - 1.13 (m, 1H), 0.99 - 0.95 (m, 6H), 0.93 - 0.85 (m, 6H).

Ejemplo 2: (2*R*)-3-amino-*N* -((1*R*)-2-hidroxi-2-metil-1-(4-((2-metilpentil)oxi)fenil)propil)-2-fenilpropanamida (Compuesto 2)



Paso 1: (3-(((1*R*)-2-hidroxi-2-metil-1-(4-((2-metilpentil)oxi)fenil)propil)amino)-3-oxo-2-fenilpropil)carbamato de terc-butilo. A una solución de Amine 3. trifluoroacetate (60 mg, 0.12 mmol) y Carboxylic acid 21 (31 mg, 0.12 mmol) en MeCN (3 mL) se agregó DIPEA (61 μ L, 0.35 mmol) y HATU (53 mg, 0.14 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 16 h, y luego se trató con agua (10 mL) y se extrajo con EtOAc (30 mL). La capa orgánica se lavó con NaHCO₃ ac. sat. (10 mL) y salmuera (10 mL), se pasó a través de un separador de fases y se concentró a presión reducida. El producto crudo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (cartucho de 12 g, 0-100% de EtOAc/isohexano) para proporcionar Diastereómero 1 (26.4 mg, 49 μ mol, 42%) y Diastereómero 2 (24.9 mg, 46 μ mol, 40%) como sólidos blancos.

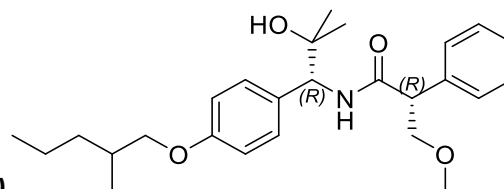
Paso 2: (2*R*)-3-amino- *N* -((1*R*)-2-hidroxi-2-metil-1-(4-((2-metilpentil)oxi)fenil)propil)-2-fenilpropanamida. El diastereómero 2 (24.9 mg, 48.6 μ mol) se disolvió en HCl 4 M en dioxano (500 μ L, 2.0 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El producto crudo se purificó por HPLC preparativa (básico, 35-65% de MeCN en agua) para proporcionar el compuesto del título (1.02 mg, 2.4 μ mol, 5%) como un sólido blanco; LCMS (Método 4) *m/z* 413.5 (M+H)⁺ a 1.12 min; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.34 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 7.25 (d, *J* = 4.4 Hz, 4H), 7.19 (h, *J* = 4.0 Hz, 1H), 7.13 - 7.07 (m, 2H), 6.77 - 6.70 (m, 2H), 4.73 - 4.65 (m, 1H), 3.82 - 3.73 (m, 2H), 3.70 - 3.64 (m, 1H), 3.17 - 3.10 (m, 1H), 2.88 - 2.82 (m, 1H), 1.89 - 1.79 (m, 1H), 1.47 - 1.25 (m, 3H), 1.20 - 1.13 (m, 2H), 1.12 (s, 3H), 0.99 (s, 3H), 0.94 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H), 0.88 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), No se observan dos protones intercambiables.

Ejemplo 3 y 4: N-(2-hidroxi-2-metil-1-(5-((2-metilpentil)oxi)piridin-2-il)propil)-3-feniloxetan-3-**carboxamida (compuestos 3 y 4)**

Seguendo los detalles del Ejemplo 1 pero acoplando la Amina 6 con ácido 3-feniloxetano-3-carboxílico (Ácido carboxílico 20). El producto crudo se purificó por SFC quiral (Waters prep 15 usando una columna ChiralPak IG 10 × 250 mm 5µm, caudal 15 mL min⁻¹ eluyendo con 40% EtOH (0.1% NH₃)) para proporcionar;

Diastereómero 1 (18 mg, 40 µmol, 12%) como un aceite amarillo pálido; LCMS (Método 6) *m/z* 427.4 (M+H)⁺ a 1.56 min; ¹H NMR (500 MHz, cloroformo-*d*) δ 8.12 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 7.43 - 7.36 (m, 2H), 7.36 - 7.28 (m, 3H), 7.24 - 7.16 (m, 3H), 6.46 (s, 1H), 5.35 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 5.10 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 5.01 - 4.95 (m, 2H), 4.79 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 3.85 (dd, *J* = 8.8, 5.8 Hz, 1H), 3.77 (dd, *J* = 8.8, 6.6 Hz, 1H), 2.03 - 1.93 (m, 1H), 1.55 - 1.40 (m, 2H), 1.40 - 1.30 (m, 1H), 1.30 - 1.20 (m, 1H), 1.08 (s, 3H), 1.05 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H), 0.98 (s, 3H), 0.96 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H);

Diastereómero 2 (16 mg, 36 µmol, 11%) como un aceite amarillo pálido; LCMS (Método 6) *m/z* 427.0 (M+H)⁺ a 1.69 min; ¹H NMR (500 MHz, cloroformo-*d*) δ 8.12 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 7.44 - 7.37 (m, 2H), 7.37 - 7.28 (m, 3H), 7.24 - 7.16 (m, 3H), 6.48 (s, 1H), 5.35 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 5.10 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 4.98 (dd, *J* = 7.7, 5.8 Hz, 2H), 4.79 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 3.89 - 3.82 (m, 1H), 3.80 - 3.73 (m, 1H), 2.03 - 1.93 (m, 1H), 1.56 - 1.41 (m, 2H), 1.41 - 1.31 (m, 1H), 1.31 - 1.21 (m, 1H), 1.08 (s, 3H), 1.05 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 0.98 (s, 3H), 0.96 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

Ejemplo 5: (2R)-N-((1R)-2-hidroxi-2-metil-1-(4-((2-metilpentil)oxi)fenil)propil)-3-metoxi-2-**fenilpropanamida (Compuesto 5)**

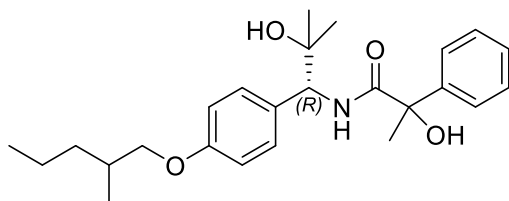
Paso 1: Ácido (*R*)-3-hidroxi-2-fenilpropanoico. Una solución de ácido (±)-trópico (5.00 g, 30.1 mmol) y quinina (9.76 g, 30.1 mmol) en EtOH (150 mL) se calentó a reflujo durante 30 min, luego se retiró tanto del calentamiento como de la agitación, y se dejó enfriar gradualmente a TA. Después de 16 h, el sólido blanco resultante se filtró, se lavó con EtOH (30 mL) y se secó al aire. El sólido obtenido se recrystalizó dos veces con EtOH para proporcionar (5*S*)-2-((*R*)-hidroxi(6-metoxiquinolin-4-il)metil)-5-vinilquinuclidin-1-ilo-((*R*)-3-hidroxi-2-fenilpropanoato como un sólido cristalino blanco. (5*S*)-2-((*R*)-hidroxi(6-metoxiquinolin-4-il)metil)-5-vinilquinuclidin-1-ilo-((*R*)-3-hidroxi-2-fenilpropanoato se trató con EtOAc (100 mL) y se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado (3 × 50 mL). La capa acuosa básica combinada se acidificó cuidadosamente a ~pH 1 usando HCl 1 M. La fase acuosa ácida resultante se extrajo con EtOAc (3 × 70 mL). Los extractos orgánicos combinados se pasaron a través de un separador de fases y se concentraron a presión reducida para

proporcionar el compuesto del título (1.57 g, 9.5 mmol, 31%) como un sólido blanco; LCMS (Método 4) m/z 165.3 (MH)⁺ a los 0.62 min.

Paso 2: (2*R*)-3-hidroxi-*N*-((1*R*)-2-hidroxi-2-metil-1-(4-((2-metilpentil)oxi)fenil)propil)-2-fenilpropanamida: A una solución de Amine 3.HCl (20.0 mg, 66 μ mol) y (*R*)-ácido trópico y sal de quinina (33 mg, 66 μ mol) en MeCN (2 mL) a TA se agregó HATU (28 mg, 73 μ mol) y DIPEA (35 μ L, 200 μ mol). La mezcla de reacción se calentó a 50 °C durante 6 h, luego se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con EtOAc (30 ml), se lavó con solución saturada acuosa de NaHCO₃ (10 ml) y salmuera (10 ml), se pasaron a través de un separador de fases y se concentraron a presión reducida. El producto crudo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (cartucho de 24 g, 0-100% de EtOAc/isohexano, luego 0-10% MeOH/EtOAc) para proporcionar la amida del título (11 mg, rendimiento del 38%) como un sólido incoloro; LCMS (Método 4) m/z 414.5 (M+H)⁺ a 1.61 min; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.18 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H), 7.29 – 7.24 (m, 2H), 7.24 – 7.19 (m, 2H), 7.19 – 7.11 (m, 3H), 6.76 – 6.70 (m, 2H), 4.67 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H), 4.50 – 4.23 (m, 1H), 3.94 (dd, *J* = 9.9, 8.7 Hz, 1H), 3.84 (dd, *J* = 8.7, 5.5 Hz, 1H), 3.79 – 3.71 (m, 1H), 3.70 – 3.61 (m, 1H), 3.57 (dd, *J* = 9.9, 5.5 Hz, 1H), 1.89 – 1.79 (m, 1H), 1.47 – 1.22 (m, 4H), 1.20 – 1.14 (m, 1H), 1.12 (s, 3H), 0.99 (s, 3H), 0.94 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H), 0.87 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

Paso 3: (2*R*)-*N*-((1*R*)-2-hidroxi-2-metil-1-(4-((2-metilpentil)oxi)fenil)propil)-3-metoxi-2-fenilpropanamida. A una solución de Paso 2 alcohol (200 mg, 484 μ mol), **1.8-bis(dimetilamino)naftaleno** (622 mg, 2.9 mmol), y tamices moleculares de 4Å (420 mg) en DCM (5 mL) a temperatura ambiente se agregaron por goteo, tetrafluoroborato de trimetiloxonio (122 mg, 822 μ mol). Después de 2 h, la reacción se filtró a través de una almohadilla de Celite, y la torta de filtración se lavó con DCM (30 mL). La capa orgánica se pasó a través de un separador de fases y se concentró a presión reducida. El producto crudo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (cartucho de 24 g, 0-100% de EtOAc)/isohehexano para proporcionar el compuesto del título (106 mg, 0.25 mmol, 51%) como un aceite transparente e incoloro; LCMS (Método 4) m/z 428.6 (M+H)⁺ a 1.77 min; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.22 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 7.29 - 7.25 (m, 2H), 7.25 - 7.19 (m, 2H), 7.19 - 7.14 (m, 1H), 7.12 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 6.72 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 4.65 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H), 4.38 (s, 1H), 4.04 (dd, *J* = 9.0, 5.7 Hz, 1H), 3.86 (t, *J* = 9.1 Hz, 1H), 3.77 - 3.71 (m, 1H), 3.69 - 3.62 (m, 1H), 3.48 (dd, *J* = 9.2, 5.8 Hz, 1H), 3.26 (s, 3H), 1.87 - 1.80 (m, 1H), 1.45 - 1.21 (m, 3H), 1.14 (d, *J* = 9.7 Hz, 1H), 1.11 (s, 3H), 0.98 (s, 3H), 0.93 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H), 0.87 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

Ejemplos 6, Compuestos 13 y 14: 2-hidroxi-*N*-((1*R*)-2-hidroxi-2-metil-1-(4-((2-metilpentil)oxi)fenil)propil)-2-fenilpropanamida (Compuestos 6, 13 y 14)



Preparado a partir de Amina 3.HCl y Ácido carboxílico 7 siguiendo los detalles generales del Ejemplo 1 Paso 1.

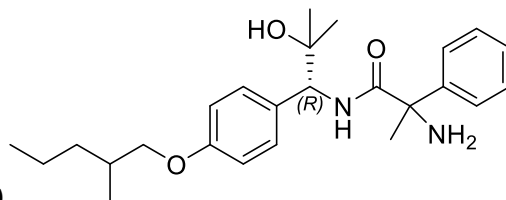
La mezcla estereoquímica se purificó por SFC quiral en un Waters prep 15 con detección UV por

DAD a 210 – 400 nm, 40 °C, 120 bar. La columna fue Chiralpak IC 10X250mm, 5µm, caudal 15mL/min a 40% IPA(neutro), 60% CO₂. Las fracciones limpias se agruparon, se enjuagaron con metanol y se concentraron a sequedad usando un evaporador rotatorio para obtener:

Diastereoisómero 1 (compuesto 13) (19 mg, rendimiento del 41%) como un sólido incoloro; LCMS (método 5), m/z 436.3 (M+Na)⁺ a los 1.65 min; la ¹H NMR en DMSO-d₆ fue consistente con la estructura del producto a una pureza >95%; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.08 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.45 – 7.38 (m, 2H), 7.27 – 7.20 (m, 2H), 7.20 – 7.15 (m, 1H), 7.12 – 7.04 (m, 2H), 6.78 – 6.69 (m, 2H), 6.28 (s, 1H), 4.71 (s, 1H), 4.46 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 3.74 (ddd, J = 9.6, 5.8, 4.0 Hz, 1H), 3.66 (ddd, J = 9.4, 6.6, 3.1 Hz, 1H), 1.83 (dq, J = 12.6, 6.2 Hz, 1H), 1.64 (s, 3H), 1.48 – 1.23 (m, 3H), 1.19 (s, 3H), 1.18 – 1.12 (m, 1H), 0.94 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 0.90 (s, 3H), 0.87 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

Diastereoisómero 2 (compuesto 14) (19 mg, rendimiento del 43%) como un sólido incoloro; LCMS (método 5) m/z 436.3 (M+Na)⁺ a los 1.64 min; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.06 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.62 – 7.50 (m, 2H), 7.36 – 7.29 (m, 2H), 7.28 – 7.18 (m, 3H), 6.88 – 6.80 (m, 2H), 6.26 (s, 1H), 4.68 (s, 1H), 4.40 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 3.76 (dddd, J = 42.7, 9.3, 6.2, 3.0 Hz, 2H), 1.87 (tq, J = 12.2, 6.6 Hz, 1H), 1.52 (s, 3H), 1.50 – 1.26 (m, 3H), 1.22 – 1.14 (m, 1H), 1.00 – 0.94 (m, 6H), 0.89 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 0.84 (s, 3H).

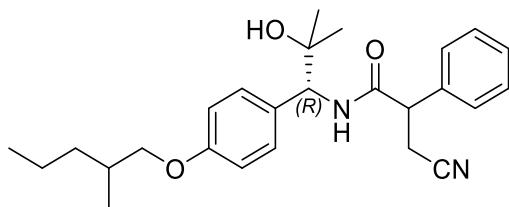
Ejemplo 7: 2-amino-N-((1R)-2-hidroxi-2-metil-1-(4-((2-metilpentil)oxi)fenil)propil)-2-fenilpropanamida (Compuesto 7)



fenilpropanamida (Compuesto 7)

Preparado a partir de Amina 3.HCl y Ácido carboxílico 36 siguiendo los detalles generales del Ejemplo 1 Paso 1 para dar un sólido blanco; UPLC-MS (Método 1) m/z 413.20 (M+H)⁺ a 2.17 min

Ejemplos 8, Compuestos 9 y 10: 3-ciano-N-((1R)-2-hidroxi-2-metil-1-(4-((2-metilpentil)oxi)fenil)propil)-2-fenilpropanamida (Compuestos 8, 9 y 10)



Preparado a partir de Amina 3.HCl y Ácido carboxílico 3 siguiendo los detalles generales del Ejemplo 1 Paso 1.

La mezcla estereoquímica se purificó por SFC quiral (Waters prep 15 usando una columna ChiralPak IH 10 × 250 mm 5 µm, velocidad de flujo 15 mL min⁻¹ eluyendo con 20% MeOH (0.1% NH₃), 80% CO₂) para proporcionar;

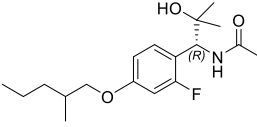
Diastereómero 1 (Compuesto 9); (2S)-3-ciano- N -((1R)-2-hidroxi-2-metil-1-(4-((2-metilpentil)oxi)fenil)propil)-2-fenilpropanamida (28.2 mg, 66.7 µmol, 34%) como un sólido transparente.

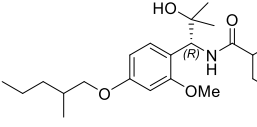
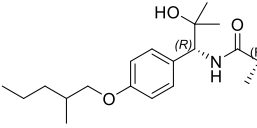
Esta fracción se purificó aún más una segunda vez utilizando las mismas condiciones. Las fracciones

limpias se agruparon, se enjuagaron con metanol y se concentraron a sequedad para proporcionar el compuesto del título (14.9 mg, 35.3 μ mol, 53%) como un sólido blanco; LCMS (Método 5) m/z 455.1 (M+Na)⁺ a 1.68 min; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-^d6) δ 8.38 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.32 - 7.18 (m, 5H), 7.10 - 7.03 (m, 2H), 6.74 - 6.67 (m, 2H), 4.64 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.43 (s, 1H), 4.19 (dd, J = 8.8, 6.7 Hz, 1H), 3.74 (ddd, J = 9.2, 5.8, 3.3 Hz, 1H), 3.65 (ddd, J = 9.3, 6.7, 2.4 Hz, 1H), 3.07 (dd, J = 16.7, 8.7 Hz, 1H), 2.90 (dd, J = 16.6, 6.7 Hz, 1H), 1.83 (h, J = 6.4 Hz, 1H), 1.47 - 1.21 (m, 3H), 1.21 - 1.10 (m, 1H), 1.13 (s, 3H), 0.98 (s, 3H), 0.93 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 0.87 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

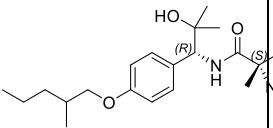
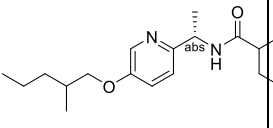
Diastereómero 2 (Compuesto 10); (2*R*)-3-ciano- *N* -((1*R*)-2-hidroxi-2-metil-1-(4-((2-metilpentil)oxi)fenil)propil)-2-fenilpropanamida (13.8 mg, 32.7 μ mol, 59%); LCMS (Método 5) m/z 455.1 (M+Na)⁺ a los 1.67 min; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-^d6) δ 8.31 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.45 - 7.39 (m, 2H), 7.36 (dd, J = 8.4, 6.8 Hz, 2H), 7.33 - 7.26 (m, 1H), 7.29 - 7.23 (m, 2H), 6.85 - 6.80 (m, 2H), 4.59 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 4.35 (s, 1H), 4.12 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 3.80 (dd, J = 9.3, 5.8 Hz, 1H), 3.71 (dd, J = 9.3, 6.6 Hz, 1H), 2.95 (dd, J = 16.8, 7.6 Hz, 1H), 2.87 (dd, J = 16.8, 7.8 Hz, 1H), 1.88 (dt, J = 13.0, 6.6 Hz, 1H), 1.50 - 1.25 (m, 3H), 1.23 - 1.13 (m, 1H), 0.96 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 0.89 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 0.81 (s, 6H).

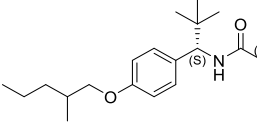
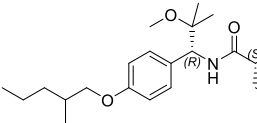
Los siguientes compuestos se prepararon mediante métodos análogos al Ejemplo 1, sustituyendo los materiales de partida apropiados por intermediarios y separándolos posteriormente mediante TLC preparativa cuando fue necesario:

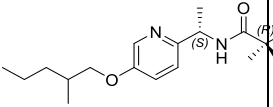
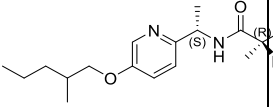
Compuesto	Estructura	Nombre/Datos analíticos
(11)		3-ciano-<i>N</i>-((1<i>R</i>)-1-(2-fluoro-4-((2-metilpentil)oxi)fenil)-2-hidroxi-2-metilpropil)-2-fenilpropanamida UPLC-MS (Método 3) frecuencia m/z 423.00 (M+H)⁺ a 2.270 min. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-^d6) δ 8.40 (dd, J = 24.1, 9.1 Hz, 1 H), 7.43 - 7.06 (m, 6 H), 6.75 - 6.50 (m, 2 H), 4.91 (dd, J = 12.4, 9.1 Hz, 1 H), 4.52 - 4.44 (s, 1H), 4.16 - 4.09 (dd, J = 8.7, 6.7 Hz, 1H), 3.83 - 3.60 (m, 2 H), 3.04 - 2.78 (dd, J = 16.7, 8.7 Hz, 2 H), 1.82 (tq, J = 12.6, 6.6 Hz, 1 H), 1.47 - 1.25 (m, 3H), 1.30 - 1.18 (m, 3H), 1.17 (s, 3H), 1.18 - 1.05 (m, 1H), 0.96 - 0.79 (m, 6H).

Compuesto	Estructura	Nombre/Datos analíticos
(12)		3-ciano-N-((1R)-2-hidroxi-1-(2-metoxi-4-((2-metilpentil)oxi)fenil)-2-metilpropil)-2-fenilpropanamida UPLC-MS (Método 1) fuerza m/z 453.20 (M+H)⁺ a 2.300 min. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.34 – 8.21 (m, 1H), 7.43 – 7.21 (m, 5H), 7.07 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.45 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.38 (dd, J = 8.5, 2.4 Hz, 2 H), 5.16 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 4.35 (s, 1H), 4.24 (dd, J = 8.6, 6.8 Hz, 1H), 3.92 – 3.76 (m, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.12 (dd, J = 16.7, 8.6 Hz, 1H), 2.94 (dd, J = 16.6, 6.8 Hz, 1H), 1.88 (dd, J = 12.7, 6.5 Hz, 1H), 1.57 – 1.29 (m, 4 H), 1.23 (s, 3H), 1.06 – 0.80 (m, 9 H).
(13)		(2R)-2-hidroxi-N-((1R)-2-hidroxi-2-metil-1-(4-((2-metilpentil)oxi)fenil)propil)-2-fenilpropanamida UPLC-MS (Método 1) m/z 414.20 (M+H)⁺ a 2.167 min. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d 6) δ 8.09 (dd, J = 9.0, 2.9 Hz, 1H), 7.47 – 7.39 (m, 2H), 7.29 – 7.20 (m, 2H), 7.25 – 7.14 (m, 1H), 7.13 – 7.05 (m, 2H), 6.79 – 6.70 (m, 2H), 6.28 (s, 1H), 4.72 (s, 1H), 4.48 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 3.76 (ddd, J = 9.0, 5.8, 2.9 Hz, 1H), 3.68 (ddd, J = 9.2, 6.6, 2.2 Hz, 1H), 1.86 (dt, J = 12.8, 6.7 Hz, 1H), 1.66 (s, 3H), 1.51 – 1.23 (m, 2H), 1.21 (s, 3H), 1.16 (ddd, J = 9.9, 7.0, 4.9 Hz, 2 H), 0.99 – 0.83 (m, 9H).

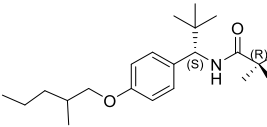
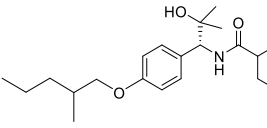
Compuesto	Estructura	Nombre/Datos analíticos
(14)		(2S)-2-hidroxi-N-((1R)-2-hidroxi-2-metil-1-(4-((2-metilpentil)oxi)fenil)propil)-2-fenilpropanamida UPLC-MS (Método 1) m/z 414.25 (M+H)⁺ a 1.300 min. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8.0 5 (dd, J = 9.0, 2.9 Hz, 1H), 7.56 – 7.53 (m, 2H), 7.32 – 7.2 9 (m, 2H), 7.25 – 7.19 (m, 3H), 6.85 – 6.82 (m, 2H), 6.2 5 (s, 1H), 4.67 (s, 1H), 4.3 8 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 3.76 (ddd, J = 9.0, 5.8, 2.9 Hz, 1H), 3.71 (ddd, J = 9.2, 6.6, 2.2 Hz, 1H), 1.8 8 (dt, J = 12.8, 6.7 Hz, 1H), 1.52 (s, 3H), 1.46 – 1.29 (m, 4 H), 0.98 – 0.84 (m, 12 H).
(15)		(2R)-2-amino-N-((1R)-2-hidroxi-2-metil-1-(4-((2-metilpentil)oxi)fenil)propil)-2-fenilpropanamida UPLC-MS (Método 1) m/z 413.20 (M+H)⁺ a 2.17 min. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 7.69 (m, 2H), 7.61-7.53 (m, 3H), 7.27 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.87 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 4.72 (s, 1H), 3.81-3.72 (m, 2H), 2.02 (s, 3H), 1.86 (m, 1H), 1.50-1.30 (m, 3H), 1.28-1.25 (m, 1H), 0.98 (m, 6H), 0.96 (m, 6H). No se observaron tres protones intercambiables.

Compuesto	Estructura	Nombre/Datos analíticos
(16)		(2S)-2-amino-N-((1R)-2-hidroxi-2-metil-1-(4-((2-metilpentil)oxi)fenil)propil)-2-fenilpropanamida UPLC-MS (Método 1) m/z 413.22 (M+H)⁺ a 2.02 min. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.66 (s, 2H), 7.79 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.38 (m, 5H), 6.98 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.73 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 4.66 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.79-3.68 (m, 2H), 2.05 (s, 3H), 1.84 (m, 1H), 1.50- 1.15 (m, 4H), 1.14 (s, 3H), 0.96 (m, 3H), 0.88 (m, 6H)
(17)		3-ciano-N-((1S)-1-(5-((2-metilpentil)oxi)piridin-2-il)etil)-2-fenilpropanamida. UPLC-MS (Método 1) m/z 380.20 (M+A)⁺ a 2.100 min. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.597 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.22 – 8.12 (m, 1H), 7.41 – 8.34 (m, 2H), 7.33 – 7.25 (m, 4H), 7.18 (dd, J = 8.8 Hz, J = 8.4 Hz, 0.5H), 6.91 (d, J = 8.8 Hz, 0.5H), 4.96– 4.84 (m, 1H), 4.03 – 3.98 (m, 1H), 3.92 – 3.72 (m, 2H), 3.10 – 2.99 (m, 1H), 2.95 – 2.87 (m, 1H), 1.92 – 1.82 (m, 1H), 1.48 – 1.27 (m, 5H), 1.22 – 1.10 (m, 2H), 0.98 (dd, J = 11.2 Hz, J = 11.2 Hz, 3H), 0.91 (dd, J = 13.6 Hz, J = 13.2 Hz, 3H).

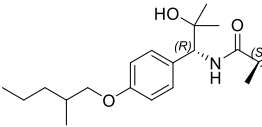
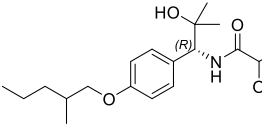
Compuesto	Estructura	Nombre/Datos analíticos
(18)		(2S)-3-ciano-N-((1S)-2,2-dimetil-1-(4-((2-metilpentil)oxi)fenil)propil)-2-fenilpropanamida. UPLC-MS (Método 1) m/z 421.20 (M+A)⁺ a 1.800 min. 1H NMR (400 MHz, DMSO-^d6) δ 8.30 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 7.36 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 7.30 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 6.86 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 4.60 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 4.09 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 3.84 – 3.67 (m, 2H), 3.04 – 2.84 (m, 2H), 1.87 (q, J = 6.5 Hz, 1H), 1.50 – 1.29 (m, 3H), 1.19 (s, 1H), 0.97 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 0.89 (d, J = 7.3 Hz, 3H), 0.62 (s, 9H).
(19)		(2S)-3-ciano-N-((1R)-2-metoxi-2-metil-1-(4-((2-metilpentil)oxi)fenil)propil)-2-fenilpropanamida. UPLC-MS (Método 1) m/z 437.20 (M+A)⁺ a 1.200 min. 1H NMR (400 MHz, DMSO-^d6) δ 8.51 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 11.7, 5.9 Hz, 5H), 7.06 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.70 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 4.81 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 4.22 (dd, J = 8.8, 6.6 Hz, 1H), 3.73 (dd, J = 9.2, 5.9 Hz, 1H), 3.67 – 3.63 (m, 1H), 3.12 (s, 4H), 2.89 (dd, J = 16.6, 6.4 Hz, 1H), 1.87 – 1.77 (m, 1H), 1.47 – 1.24 (m, 4H), 1.13 (s, 3H), 0.99 (s, 3H), 0.93 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 0.86 (t, J = 7.0 Hz, 3H).

Compuesto	Estructura	Nombre/Datos analíticos
(20)		(2R)-2-hidroxi-N-((1S)-1-(5-((2-metilpentil)oxi)piridin-2-il)etil)-2-fenilpropanamida. UPLC-MS (Método 1) m/z 371.15 (M+H)⁺ a 0.933 min. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8.23 – 8.15 (m, 2H), 7.52 – 7.46 (m, 2H), 7.24 (ddd, <i>J</i> = 15.2, 11.5, 7.2 Hz, 4H), 7.11 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1H), 6.21 (s, 1H), 4.84 (p, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 3.8 – 3.72 (d m, 2H), 1.87 (dq, <i>J</i> = 12.6, 6.6 Hz, 1H), 1.65 (s, 3H), 1.47 – 1.16 (m, 7H), 0.95 (d, <i>J</i> = 6.7 Hz, 3H), 0.88 (t, <i>J</i> = 7.1 Hz, 3H).
(21)		(2R)-2-amino-N-((1S)-1-(5-((2-metilpentil)oxi)piridin-2-il)etil)-2-fenilpropanamida. UPLC-MS (Método 1) m/z 370.15 (M+A)⁺ a 1.167 min. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8.56 (s, 2H), 8.43 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 8.20 (d, <i>J</i> = 2.7 Hz, 1H), 7.50 (dt, <i>J</i>² = 20.5, 7.4 Hz, 5H), 7.38 (dd, <i>J</i> = 8.6, 2.8 Hz, 1H), 7.26 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1H), 5.00 (t, <i>J</i> = 7.3 Hz, 1H), 3.89 (dd, <i>J</i> = 9.4, 5.9 Hz, 1H), 3.83 – 3.77 (m, 1H), 2.04 – 1.82 (m, 5H), 1.42 (ddd, <i>J</i> = 22.7, 12.3, 5.8 Hz, 4H), 1.28 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 3H), 0.97 (d, <i>J</i> = 6.7 Hz, 3H), 0.89 (t, <i>J</i> = 7.1 Hz, 3H).

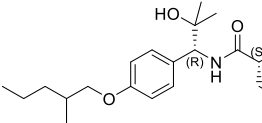
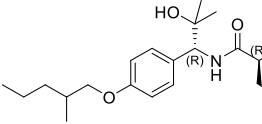
Compuesto	Estructura	Nombre/Datos analíticos
(22)		(2R)-2-hidroxi-N-((1R)-2-hidroxi-2-metil-1-(5-((2-metilpentil)oxi)piridin-2-il)propil)-2-fenilpropanamida. UPLC-MS (Método 1) m/z 415.15 (M+H)⁺ a 1.867 min. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.23 – 8.17 (m, 2H), 7.45 – 7.42 (m, 2H), 7.26 – 7.12 (m, 5H), 6.31 (s, 1H), 4.76 (s, 1H), 4.68 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 3.85 (ddd, J = 9.2, 5.8, 3.3 Hz, 1H), 3.77 (ddd, J = 9.4, 6.6, 2.9 Hz, 1H), 1.86 (dt, J = 12.9, 6.6 Hz, 1H), 1.66 (s, 3H), 1.46 – 1.34 (m, 2H), 1.28 – 1.13 (m, 2H), 1.09 (s, 3H), 1.03 (s, 3H), 0.95 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 0.88 (t, J = 7.1 Hz, 3H).
(23)		(2R)-2-amino-N-((1R)-2-hidroxi-2-metil-1-(5-((2-metilpentil)oxi)piridin-2-il)propil)-2-fenilpropanamida. UPLC-MS (Método 3) m/z 414.20 (M+A)⁺ a 1.100 min. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.43 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 8.17 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.49 – 7.42 (m, 2H), 7.33 – 7.21 (m, 5H), 4.73 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 3.83 (dddd, J = 33.9, 9.3, 6.1, 2.8 Hz, 2H), 1.88 (h, J = 6.7 Hz, 1H), 1.71 (s, 3H), 1.47 – 1.27 (m, 4H), 1.02 – 0.95 (m, 9H), 0.88 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

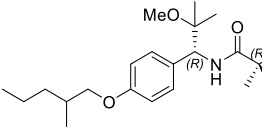
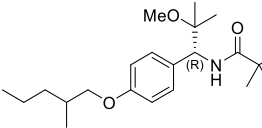
Compuesto	Estructura	Nombre/Datos analíticos
(24)		(2R)-N-((1S)-2,2-dimetil-1-(4-((2-metilpentil)oxi)fenil)propil)-2-hidroxi-2-fenilpropanamida. UPLC-MS (Método 1) m/z 412.20 (M+A)⁺ a 1.767 min. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-^d₆) δ 7.77 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 7.33 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 7.24 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.87 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.32 (s, 1H), 4.51 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 3.81 (dd, J = 9.2, 5.8 Hz, 1H), 3.73 (dd, J = 9.2, 6.7 Hz, 1H), 1.91 – 1.83 (m, 1H), 1.54 (s, 3H), 1.47 – 1.24 (m, 4H), 0.97 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 0.89 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 0.71 (s, 9H).
(26)		3-ciano-N-((1R)-2-hidroxi-2-metil-1-(4-((2-metilpentil)oxi)fenil)propil)-2-(piridin-2-il)propanamida UPLC-MS (Método 1) fuerza m/z 424.00 (M+H)⁺ a 1.555 min. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-^d₆) δ 8.57 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 8.47 (dd, J = 24.8, 7.1 Hz, 2H), 7.73 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.43 – 7.31 (m, 2H), 7.28 (d, J = 8.6 Hz, 3H), 7.14 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.84 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.76 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.63 (dd, J = 18.5, 9.1 Hz, 2H), 4.49 (d, J = 18.5, 9.1 Hz, 2H). Español: Ácido <i>hidroxibutírico</i> (AHB) 1.2 - dimetilformamida...

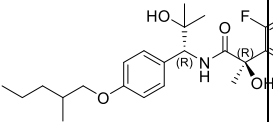
Compuesto	Estructura	Nombre/Datos analíticos
(27)		2-hidroxi-N-((1R)-2-hidroxi-2-metil-1-(4-((2-metilpentil)oxi)fenil)propil)-2-(piridin-2-il)propanamida UPLC-MS (Método 1) m/z 415.25 (M+H)⁺ a 1.967 min. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.61 – 8.48 (m, 1 H), 8.25 (dd, J = 9.1, 5.0 Hz, 1 H), 7.80 (dtd, J = 30.7, 7.7, 1.8 Hz, 1 H), 7.66 – 7.53 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.33 (dddd, J = 19.7, 7.5, 4.8, 1.2 Hz, 1 H), 7.17 (t, J = 8.7 Hz, 2 H), 6.81 (dd, J = 15.6, 8.3 Hz, 2 H), 6.26 (d, J = 11.5 Hz, 1 H), 4.74 (d, J = 6.2 Ácido benzoico (<i>benzoico</i>)..
(28)		(2R)-2-hidroxi-N-((1R)-2-hidroxi-2-metil-1-(4-((2-metilpentil)oxi)fenil)propil)-2-(piridin-2-il)propenamida UPLC-MS (Método 1) m/z 415.25 (M+H)⁺ a 1.937 min. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.49 (d, J = 4.4 Hz, 1 H), 8.23 (d, J = 4.8 Hz, 1 H), 7.76 (t, J = 6.2 Hz, 1 H), 7.50 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.28 (m, 1 H), 7.14 (d, J = 8.8 Hz, 2 H), 6.75 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 6.24 (s, 1 H), 4.72 (s, 1 H), 4.47 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 3.82 – 3.65 (m, 2 H), 1.85 (m, 1 H), 1.64 (s, 3H), 1.42 – 1.21 (m, 4H), 1.15 (s, 3H), 0.96 – 0.83 (m, 6H), 0.90 (s, 3H),

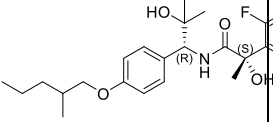
Compuesto	Estructura	Nombre/Datos analíticos
(29)		(2S)-2-hidroxi-N-((1R)-2-hidroxi-2-metil-1-(4-((2-metilpentil)oxi)fenil)propil)-2-(piridin-2-il)propenamida UPLC-MS (Método 1) m/z 415.27 (M+H)⁺ a 1.971 min. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8.54 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 1 H), 8.21 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1 H), 7.78 (t, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1 H), 7.63 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.33 (m, 1 H), 7.14 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2 H), 6.80 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2 H), 6.21 (s, 1 H), 4.70 (s, 1 H), 4.44 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1 H), 3.82 – 3.65 (m, 2 H), 1.85 (m, 1 H), 1.58 (s, 3H), 1.42 – 1.21 (m, 4H), 1.04 (s, 3H), 0.96 – 0.88 (m, 3H), 0.86 (s, 6H),
(30)		2-hidroxi-N-((1R)-2-hidroxi-2-metil-1-(4-((2-metilpentil)oxi)fenil)propil)-2-(piridin-2-il)acetamida UPLC-MS (Método 3) frecuencia m/z 401.00 (M+H)⁺ a 1.618 min. ¹H NMR (400 MHz, metanol-<i>d</i>₄) δ 8.55 (ddt, <i>J</i> = 21.9, 4.9, 1.3 Hz, 1H), 7.83 – 7.73 (dtd, <i>J</i> = 28.1, 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.58 – 7.44 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1 H), 7.44 – 7.23 (m, 3H), 6.91 – 6.80 (m, 2H), 5.22 – 5.15 (s, 1 H), 4.69 (d, <i>J</i> = 4.5 Hz, 1H), 3.89 – 3.70 (m, 2 H), 1.94 (dp, <i>J</i> = 12.3, 6.1 Hz, 1H), 1.61 – 1.32 (m, 4 H), 1.25 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 3 H), 1.13 – 0.91 (m, 9 H).

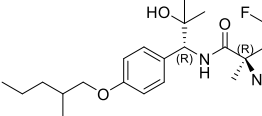
Compuesto	Estructura	Nombre/Datos analíticos
(31)		2-amino-N-((1R)-2-hidroxi-2-metil-1-(4-((2-metilpentil)oxi)fenil)propil)-2-(piridin-2-il)acetamida UPLC-MS (Método 1) m/z 400.20 (M+H)⁺ a 1.267 min. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8.58 (dd, <i>J</i> = 9.2, 5.5 Hz, 1H), 8.51 (dd, <i>J</i> = 10.9, 4.7 Hz, 1H), 7.75 (t, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 7.48 (t, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 7.28 (dd, <i>J</i> = 7.8, 4.2 Hz, 1H), 7.23 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 7.17 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 6.81 (t, <i>J</i> = 8.7 Hz, 2H), 4.65 – 4.50 (m, 2H), 3.76 (dddd, <i>J</i> = 34.6, 9.3, 6.2, 2.6 Hz, 2H), 1.88 (dq, <i>J</i> = 13.0, 6.6 Hz, 1H), 1.54 – 1.19 (m, 4 H), 1.23 – 1.09 (m, 3 H), 1.06 (s, 3 H), 1.01 – 0.83 (m, 6 H).
(32)		(2S)-3-ciano-N-((1R)-2-metoxi-2-metil-1-(4-((2-metilpentil)oxi)fenil)propil)-2-(piridin-2-il)propanamida. UPLC-MS (Método 1) m/z 438.20 (M+A)⁺ a 1.333 min.

Compuesto	Estructura	Nombre/Datos analíticos
(33)		(2S)-3-ciano-N-((1R)-2-hidroxi-2-metil-1-(4-((2-metilpentil)oxi)fenil)propil)-2-(piridin-2-il)propanamida. UPLC-MS (Método 2) m/z 424.20 (M+A)⁺ a las 3.233 min. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8.50 (dd, <i>J</i> = 21.3, 7.1 Hz, 2H), 7.76 – 7.66 (m, 1H), 7.37 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H), 7.25 (dd, <i>J</i> = 7.4, 4.6 Hz, 1H), 7.11 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 2H), 6.74 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 2H), 4.62 (d, <i>J</i> = 9.1 Hz, 1H), 4.49 (s, 1H), 4.39 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 3.79 – 3.64 (m, 2H), 3.10 (dd, <i>J</i> = 7.6, 4.4 Hz, 2H), 1.92 – 1.74 (m, 1H), 1.48 – 1.22 (m, 4H), 1.14 (s, 3H), 0.98 (s, 3H), 0.94 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3H), 0.87 (t, <i>J</i> = 6.9 Hz, 3H).
(34)		(2R)-3-ciano-N-((1R)-2-hidroxi-2-metil-1-(4-((2-metilpentil)oxi)fenil)propil)-2-(piridin-2-il)propanamida. UPLC-MS (Método 2) m/z 424.20 (M+A)⁺ a las 3.233 min. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8.55 (dd, <i>J</i> = 5.0, 1.7 Hz, 1H), 8.41 (d, <i>J</i> = 9.3 Hz, 1H), 7.83 (td, <i>J</i> = 7.7, 1.9 Hz, 1H), 7.58 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H), 7.33 (dd, <i>J</i> = 7.5, 4.9 Hz, 1H), 7.25 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 2H), 6.82 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 2H), 4.58 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1H), 4.34 (t, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 3.80 (dd, <i>J</i> = 9.4, 5.8 Hz, 1H), 3.71 (dd, <i>J</i> = 9.4, 6.6 Hz, 1H), 3.08 (dd, <i>J</i> = 16.8, 7.6 Hz, 1H), 2.99 (dd, <i>J</i> = 16.7, 7.4 Hz, 1H), 1.90 – 1.82 (m, 1H), 1.45 – 1.27 (m, 3H), 1.21 – 1.13 (m, 1H), 0.96 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3H), 0.92 – 0.82 (m, 9H).

Compuesto	Estructura	Nombre/Datos analíticos
(35)		(2R)-2-hidroxi-N-((1R)-2-metoxi-2-metil-1-(4-((2-metilpentil)oxi)fenil)propil)-2-fenilpropanamida UPLC-MS (Método 1) m/z 428.1 (M+A)⁺ a 1.733 min. ¹H NMR (400 MHz, metanol-<i>d</i>₄) δ 8.00 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 7.41 (d, <i>J</i> = 7.4 Hz, 2H), 7.20 (dt, <i>J</i> = 23.1, 7.1 Hz, 3H), 7.08 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 2H), 6.74 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 2H), 6.32 (s, 1H), 4.61 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 3.78 – 3.63 (m, 2H), 3.13 (s, 3H), 1.83 (dt, <i>J</i> = 12.3, 6.5 Hz, 1H), 1.64 (s, 3H), 1.34 (dddd, <i>J</i> = 42.0, 20.9, 12.3, 5.9 Hz, 4H), 1.19 (s, 3H), 0.98 – 0.90 (m, 6H), 0.87 (t, <i>J</i> = 7.0 Hz, 3H).
(36)		2-hidroxi-N-((1R)-2-metoxi-2-metil-1-(4-((2-metilpentil)oxi)fenil)propil)-2-(piridin-2-il)propanamida UPLC-MS (Método 1) m/z 429.2 (M+H)⁺ a 2.333 min. ¹H NMR (400 MHz, metanol-<i>d</i>₄) δ 8.53 (ddt, <i>J</i> = 20.0, 4.8, 1.4 Hz, 1H), 8.17 (dd, <i>J</i> = 30.0, 8.8 Hz, 1H), 7.78 (dtd, <i>J</i> = 29.7, 7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.56 (ddd, <i>J</i> = 41.4, 8.0, 1.1 Hz, 1H), 7.31 (dddd, <i>J</i> = 17.3, 7.5, 4.8, 1.2 Hz, 1H), 7.20 – 7.10 (m, 2H), 6.83 – 6.74 (m, 2H), 6.25 (ds, 0.5H), 4.60 (t, <i>J</i> = 9.0 Hz, 1H), 3.83 – 3.61 (m, 2H), 3.10 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 3H), 1.85 (dt, <i>J</i> = 12.8, 6.5 Hz, 1H), 1.61 (d, <i>J</i> = 28.8 Hz, 3H), 1.48 – 1.25 (m, 4H), 1.07 (d, <i>J</i> = 16.2 Hz, 3H), 0.95 (dd, <i>J</i> = 6.7, 4.2 Hz, 3H), 0.88 (td, <i>J</i> = 7.0, 6.5, 4.0 Hz, 6H). Muchas señales se duplican debido al racemato.

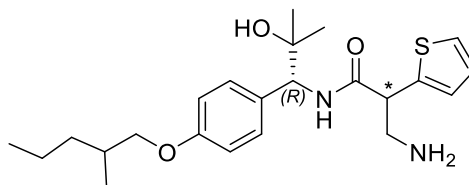
Compuesto	Estructura	Nombre/Datos analíticos
(38)		(2R)-2-(2-fluorofenil)-2-hidroxi-N-((1R)-2-hidroxi-2-metil-1-(4-((2-metilpentil)oxi)fenil)propil)propanamida. UPLC-MS (Método 1) m/z 432.25 (M+H)⁺ a 2.167 min. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d⁶): δ 8.01 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.42 (td, J = 7.9, 1.7 Hz, 1H), 7.31 – 7.23 (m, 1H), 7.19 – 7.13 (m, 2H), 7.09 (td, J = 7.6, 1.3 Hz, 1H), 7.01 (ddd, J = 11.6, 8.2, 1.2 Hz, 1H), 6.82 – 6.76 (m, 2H), 6.29 (s, 1H), 4.72 (s, 1H), 4.49 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 3.79 (ddd, J = 9.8, 5.8, 4.2 Hz, 1H), 3.70 (ddd, J = 9.6, 6.5, 3.6 Hz, 1H), 1.86 (q, J = 6.5 Hz, 1H), 1.72 (s, 3H), 1.49 – 1.24 (m, 4H), 1.19 (s, 3H), 0.96 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 0.89 (dd, J = 13.3, 6.2 Hz, 6H). Purificado por TLC preparativa (DCM/ACN 10:1) como el diastereómero más polar

Compuesto	Estructura	Nombre/Datos analíticos
(39)		(2S)-2-(2-(2-fluorofenil)-2-hidroxi-N-((1R)-2-hidroxi-2-metil-1-(4-((2-metilpentil)oxi)fenil)propil)propanamida. UPLC-MS (Método 1) m/z 432.25 (M+H)⁺ a 2.167 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), 7.32 (td, <i>J</i> = 6.1, 5.7, 2.6 Hz, 1H), 7.22 – 7.08 (m, 4H), 6.87 – 6.79 (m, 2H), 6.28 (s, 1H), 4.71 (s, 1H), 4.46 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 3.79 (dd, <i>J</i> = 5.7, 3.8 Hz, 1H), 3.72 (dd, <i>J</i> = 6.4, 3.8 Hz, 1H), 1.87 (d, <i>J</i> = 6.5 Hz, 1H), 1.55 (s, 3H), 1.49 – 1.22 (m, 4H), 1.16 (s, 3H), 0.96 (d, <i>J</i> = 6.7 Hz, 3H), 0.92 – 0.85 (m, 6H). Purificado por TLC preparativa (DCM/ACN 10:1) como el diastereómero menos polar.

Compuesto	Estructura	Nombre/Datos analíticos
(40)		(2R)-2-amino-2-(2-fluorofenil)-N-(((1R)-2-hidroxi-2-metil-1-(4-((2-metilpentil)oxi)fenil)propil)propanamida. UPLC-MS (Método 1) m/z 431.2 (M+H)⁺ a 1.300 min. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-^d₆): δ 8.43 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.42 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.26 (q, J = 6.7, 6.0 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.12 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.02 (dd, J = 11.3, 8.3 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 4.64 (s, 1H), 4.49 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 3.82 – 3.69 (m, 2H), 1.87 (dt, J = 12.9, 6.6 Hz, 1H), 1.61 (s, 3H), 1.51 – 1.35 (m, 4H), 1.15 (s, 3H), 0.97 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 0.93 (s, 3H), 0.89 (t, J = 7.1 Hz, 3H). Separado por cromatografía en columna quiral (columna: CHIRALCEL®OD-H; Tamaño: 0.46 cm DI × 25 cm L × 5 μm; Fase móvil: n-Hexano/Isopropanol = 90/10 (v/v) <u>El primer</u> diastereómero eluyente

Compuesto	Estructura	Nombre/Datos analíticos
(41)		(2S)-2-amino-2-(2-fluorofenil)-N-(((1R)-2-hidroxi-2-metil-1-(4-((2-metilpentil)oxi)fenil)propil)propanamida. UPLC-MS (Método 1) m/z 431.2 (M+H)⁺ a 1.33 min. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-^d₆): δ 8.49 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.47 – 7.41 (m, 1H), 7.29 (tdd, J = 7.3, 5.1, 1.7 Hz, 1H), 7.20 – 7.09 (m, 4H), 6.82 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 4.63 (s, 1H), 4.47 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 3.75 (dddd, J = 34.4, 9.4, 6.2, 4.3 Hz, 2H), 1.87 (dq, J = 12.8, 6.5 Hz, 1H), 1.43 (s, 3H), 1.40 – 1.27 (m, 4H), 1.19 (s, 3H), 0.96 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 0.93 (s, 3H), 0.89 (t, J = 7.1 Hz, 3H). <u>El</u> <u>segundo</u> diastereómero eluyente
(42)		(R)-N-((R)-1-(4-((2,2-dimetilpentil)oxi)fenil)-2-hidroxi-2-metilpropil)-2-hidroxi-2-fenilpropanamida. UPLC-MS (Método 1) m/z 428.25 (M+H)⁺ a 2.233 min. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-^d₆): δ 8.07 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.41 (dt, J = 6.4, 1.4 Hz, 2H), 7.27 – 7.15 (m, 3H), 7.07 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.74 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 6.27 (s, 1H), 4.70 (s, 1H), 4.46 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 3.55 (s, 2H), 1.64 (s, 3H), 1.26 (q, J = 6.4, 5.0 Hz, 4H), 1.19 (s, 3H), 0.92 (d, J = 7.5 Hz, 9H), 0.88 – 0.83 (m, 3H). Purificado por TLC preparativa (PE/EtOAc 3:1) como el diastereómero más polar.

Ejemplo 9: 3-amino-N-((1R)-2-hidroxi-2-metil-1-(4-((2-metilpentil)oxi)fenil)propil)-2-(tiofen-2-



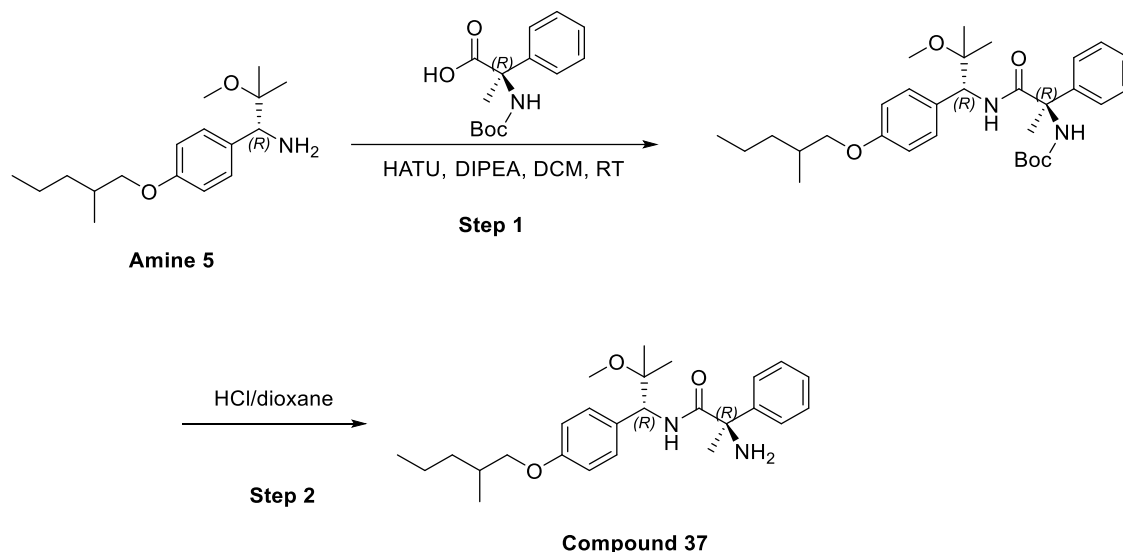
Diastereomer 2

il)propenamida (Compuesto 25)

Paso 1: 3-(1.3-dioxoisindolin-2-il)- *N* -((1*R*)-2-hidroxi-2-metil-1-(4-((2-metilpentil)oxi)fenil)propil)- 2-(tiofen-2-il)propanamida. A una solución de Amine 3. HCl salt (50 mg, 0.17 mmol) y ácido 3-(1.3-dioxoisindolin-2-il)-2-(tiofen-2-il)propanoico (ácido carboxílico 31 intermediario) (62 mg, 0.19 mmol) en MeCN (4 ml) se agregó DIPEA (120 μ L, 0.68 mmol) y HATU (130 mg, 0.34 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 50 °C durante 24 h, luego se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con DCM (5 mL). La capa orgánica se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado (2 mL), se agitó durante 10 min y luego se pasó a través de un separador de fases. Se agregó ácido cítrico acuoso al 10% en peso (2 mL) a los orgánicos, que se agitaron durante 10 min. 10 min, luego se pasó a través de un separador de fases y se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título como una mezcla de diastereómeros. El producto crudo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (cartucho de 24 g, 0-100% de EtOAc/isohehexano) a Proporcionar diastereómero 1 (32 mg, 49 μ mol, 58%) como un sólido blanco; LCMS (método 5) *m/z* 549.3 (M+H)⁺ a 1.83 min; y diastereómero 2 (27 mg, 55 μ mol, 66%) como un sólido blanco; LCMS *m/z* 549.4 (M+H)⁺ a 1.83 min.

Paso 2: (2*R*)-3-amino- *N* -((1*R*)-2-hidroxi-2-metil-1-(4-((2-metilpentil)oxi)fenil)propil)-2-(tiofen-2-il)propanamida. A una solución agitada del Diastereómero 2 del Paso 1 (27 mg, 49 μ mol) en EtOH (2.5 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno se agregó hidrato de hidrazina (38 mg, 65% en peso, 0.49 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 4 horas a TA y luego se concentró a presión reducida. El producto crudo se secó *al vacío* y se purificó por HPLC preparativa de fase inversa en una columna Waters X-Bridge BEH C18, 5 μ m 30 x 100 mm, velocidad de flujo 40 mL min⁻¹ eluyendo con un gradiente de amoniaco al 0.1% en agua-MeCN durante 12 min. La bomba de dilución en columna proporciona 2 mL min⁻¹ de MeCN durante todo el método, que se incluye en los siguientes porcentajes de MeCN. Información del gradiente: 0.0-0.5 min, 35% de MeCN; 0.5-10.5 min, con rampa del 35% de MeCN al 65% de MeCN; 10.5-10.6 min, con rampa del 65% de MeCN al 100% de MeCN; 10.6–12 min, se mantiene al 100% de MeCN. Las fracciones limpias se evaporaron en un Genevac y los residuos se suspendieron en MeCN, se agruparon y se evaporaron para proporcionar el compuesto del título (12 mg, 26 μ mol, 53%) como un sólido blanco; LCMS (Método 5) *m/z* 419.5 (M+H)⁺ a los 1.55 min; 1H NMR (500 MHz, metanol- *d*₄) δ 7.31 - 7.22 (m, 1H), 7.22 - 7.12 (m, 2H), 6.98 - 6.86 (m, 2H), 6.85 - 6.74 (m, 2H), 4.78 (s, 1H), 4.08 (dd, *J* = 8.1, 6.1 Hz, 1H), 3.80 (ddd, *J* = 9.1, 5.8, 1.9 Hz, 1H), 3.72 (ddd, *J* = 9.0, 6.5, 2.1 Hz, 1H), 3.24 (dd, *J* = 12.8, 8.1 Hz, 1H), 2.99 (dd, *J* = 12.8, 6.2 Hz, 1H), 1.99 - 1.84 (m, 1H), 1.57 - 1.34 (m, 3H), 1.32 - 1.16 (m, 4H), 1.09 (s, 3H), 1.02 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H), 0.94 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), no se observaron cuatro protones intercambiables.

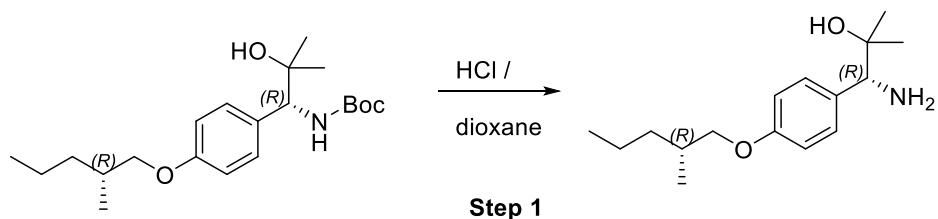
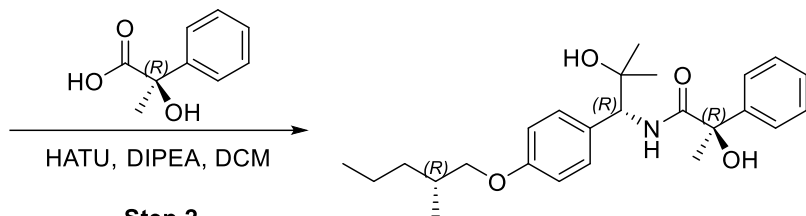
Ejemplo 10: (2*R*)-2-amino-*N*-((1*R*)-2-metoxi-2-metil-1-(4-((2-metilpentil)oxi)fenil)propil)-2-fenilpropanamida (Compuesto 37)



Paso 1: ((2R)-1-(((1R)-2-metoxi-2-metil-1-(4-((2-metilpentil)oxi)fenil)propil)amino)-1-oxo-2-fenilpropan-2-il)carbamato de terc-butilo: Utilizando el procedimiento descrito en el Paso 2 Ejemplo 11 A partir de la amina 5 (73.6 mg, 0.23 mmol), se obtuvo el compuesto del título (110 mg, 0.21 mmol, rendimiento del 81%) como un aceite amarillo. UPLC-MS (método 3) m/z 526.8 (M+H)⁺ a 1.944 min.

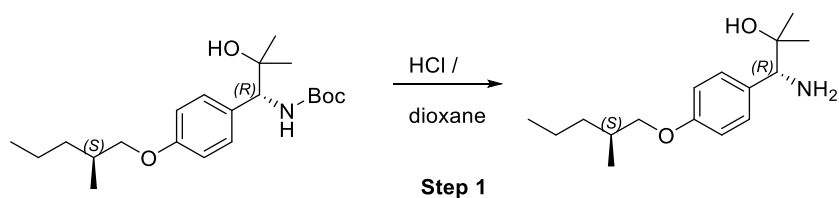
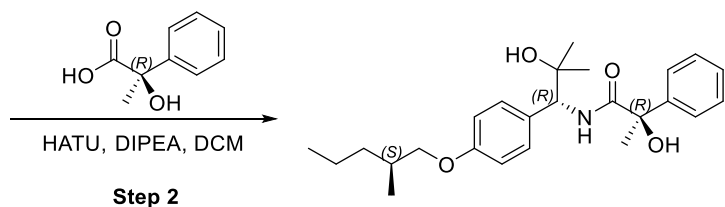
Paso 2: (2R)-2-Amino-N-((1R)-2-metoxi-2-metil-1-(4-((2-metilpentil)oxi)fenil)propil)-2-fenilpropanamida: Utilizando el procedimiento descrito en el Paso 1 amina 17 comenzando con el Paso 1 carbamato (110 mg, 0.21 mmol), se obtuvo el compuesto del título (56 mg, 0.13 mmol, rendimiento del 50%) como un sólido blanco. UPLC-MS (Método 2) m/z 427.35 (M+H)⁺ a los 3.117 min. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8.51 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.39 – 7.34 (m, 2H), 7.27 – 7.16 (m, 3H), 7.14 – 7.09 (m, 2H), 6.79 – 6.72 (m, 2H), 4.63 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.79 – 3.75 (m, 1H), 3.70 – 3.67 (m, 1H), 3.11 (s, 3H), 1.89 – 1.80 (m, 1H), 1.60 (s, 3H), 1.47 – 1.23 (m, 4H), 1.15 (s, 3H), 0.97 – 0.92 (m, 6H), 0.88 (t, J = 7.0 Hz, 3H).

Ejemplo 11: (R)-2-hidroxi-N-((R)-2-hidroxi-2-metil-1-(4-(((R)-2-metilpentil)oxi)fenil) propil)-2-fenilpropanamida **(Compuesto 43)**

**Boc-amine 9****Example 43**

Utilizando el procedimiento descrito en los Pasos 1 y 2 del **Ejemplo 12** Partiendo de Boc-amina 9, se obtuvo el compuesto del título (45.0 mg, 0.11 mmol, rendimiento del 29%, 90% ee) como un sólido amarillo. UPLC-MS (Método 1) m/z 414.25 (M+H)⁺ a 2.100 min. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8.06 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.61 – 7.49 (m, 2H), 7.32 (dd, J = 8.3, 6.7 Hz, 3H), 7.26 – 7.19 (m, 2H), 6.86 – 6.82 (m, 2H), 6.27 (s, 1H), 4.71 (s, 1H), 4.46 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 3.74 (dd, J = 9.4, 5.8 Hz, 1H), 3.64 (dd, J = 9.3, 6.6 Hz, 1H), 1.88 – 1.82 (m, 1H), 1.64 (s, 3H), 1.41 – 1.19 (m, 4H), 1.23 (s, 3H), 0.95 – 0.85 (m, 9H). HPLC quiral (CHIRALCEL®AD-H; Tamaño: 0.46 cm DI ×25 cm L ×5 μm; Fase móvil: n-Hexano/Etanol/Dietilamina = 90/10/0.1 (v/v/v); Rt=16.47 min

Ejemplo 12: (R)-2-hidroxi-N-((R)-2-hidroxi-2-metil-1-(4-(((S)-2-metilpentil) oxi)fenil)propil)-2-fenil propanamida (Compuesto 44)

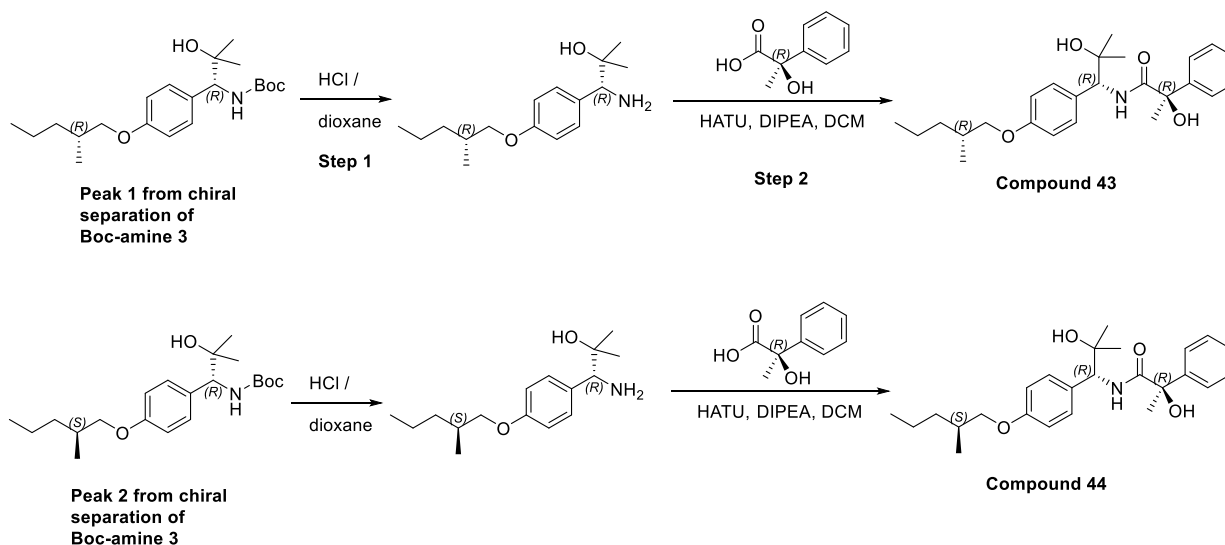
**Boc-amine 10****Compound 44**

Paso 1: (R)-1-Amino-2-metil-1-(4-(((S)-2-metilpentil)oxi)fenil)propan-2-ol: Una solución de Boc-

amina 10 (165 mg, 0.45 mmol) se disolvió en una solución de HCl en dioxano (4 M en dioxano, 3.0 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se concentró al vacío para dar el compuesto del título. clorhidrato (119 mg, 0.40 mmol, 88% de rendimiento) como un aceite marrón. UPLC-MS (**Método 3**) m/z $[M-NH_2]^+ 249.0$ a 1.289 min.

- 5 Paso 2: (R)-2-Hidroxi-N-((R)-2-hidroxi-2-metil-1-(4-(((S)-2-metilpentil)oxi)fenil)propil)-2-fenilpropanamida: Una solución de Paso 1 amina (116 mg, 0.40 mmol), ácido (R)-2-hidroxi-2-fenilpropanoico (80 mg, 0.48 mmol) y DIPEA (170 mg, 1.31 mmol) en DCM (5 mL) a TA se agregó HATU (250 mg, 0.66 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La reacción mixtue se concentró a presión reducida. El producto crudo se purificó por Biotage Isolera One (columna C18, eluyendo con 10% a 90% de MeCN/H₂O, conteniendo 0.1% HCOOH) para proporcionar el compuesto del título (63 mg, 0.15 mmol, 38% de rendimiento) como un sólido blanco. UPLC-MS (**Método 1**) m/z 414.25 (M+H)⁺ a 2.167 min. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8.07 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.44 – 7.39 (m, 2H), 7.26 – 7.14 (m, 3H), 7.07 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.73 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 4.46 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 3.75 (dd, *J* = 9.4, 5.8 Hz, 1H), 3.66 (dd, *J* = 9.3, 6.6 Hz, 1H), 1.89 – 1.80 (m, 1H), 1.64 (s, 3H), 1.44 – 1.23 (m, 4H), 1.19 (s, 3H), 0.95 – 0.85 (m, 9H). HPLC quiral (CHIRALCEL®AD-H; Tamaño: 0.46 cm DI × 25 cm L × 5 μ m; Fase móvil: n-Hexano/Etanol/Dietilamina = 90/10/0.1 (v/v/v); Rt=14.07 min.

Preparación alternativa de los compuestos 43 y 44: (R)-2-hidroxi-N-((R)-2-hidroxi-2-metil-1-(4-(((S)-2-metilpentil)oxi)fenil)propil)-2-fenilpropanamida (43) y (R)-2-hidroxi-N-((R)-2-hidroxi-2-metil-1-(4-(((R)-2-metilpentil)oxi)fenil)propil)-2-fenilpropanamida

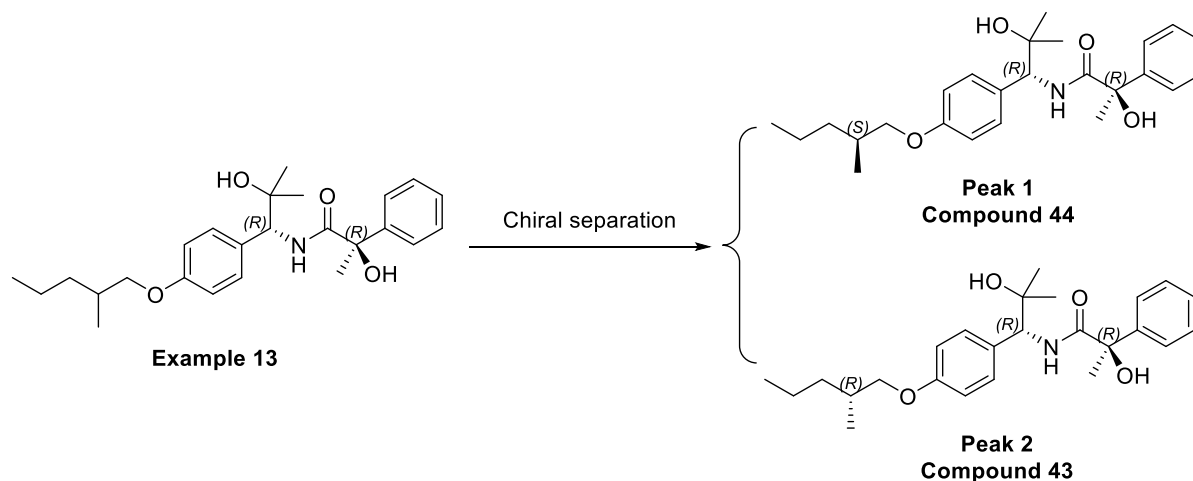


- 20 Paso 1: (R)-1-amino-2-metil-1-(4-(((R)-2-metilpentil)oxi)fenil)propan-2-ol: Utilizando el procedimiento descrito en Paso 5 amina 4 comenzando con ((R)-2-hidroxi-2-metil-1-(4-(((R)-2-metilpentil)oxi)fenil)propil)carbamato de terc-butilo (Boc-amina 3 quiral pico 1), 100 mg, 0.27 mmol, se obtuvo el compuesto del título clorhidrato (73 mg, 0.24 mmol, 90% de rendimiento) como un aceite amarillo y se utilizó en el siguiente paso sin purificación.

Paso 2: (R)-2-Hidroxi-N-((R)-2-hidroxi-2-metil-1-(4-(((R)-2-metilpentil)oxi)fenil)propil)-2-

fenilpropanamida (43): A una solución de Paso 1 amina (73 mg, 0.24 mmol), ácido (*R*)-2-hidroxi-2-fenilpropanoico (44.8 mg, 0.27 mmol) y DIPEA (69.7 mg, 0.54 mmol) en DCM (5 ml) a TA se agregó HATU (114 mg, 0.30 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y luego se concentró al vacío. El producto crudo se purificó por prep-TLC (eluyendo con PE/EtOAc=2/1) para proporcionar el compuesto del título (23.0 mg, 0.055 mmol, 20% de rendimiento) como un sólido blanco. UPLC-MS (Método 1) *m/z* 414.25 (*M*+*H*)⁺ a 2.100 min. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8.09 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.46 – 7.38 (m, 2H), 7.28 – 7.13 (m, 3H), 7.08 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.77 – 6.70 (m, 2H), 6.28 (s, 1H), 4.71 (s, 1H), 4.47 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 3.75 (dd, *J* = 9.3, 5.8 Hz, 1H), 3.67 (dd, *J* = 9.4, 6.6 Hz, 1H), 1.89 – 1.79 (m, 1H), 1.65 (s, 3H), 1.50 – 1.22 (m, 4H), 1.20 (s, 3H), 0.98 – 0.83 (m, 9H). HPLC quiral (CHIRALCEL®AD-H; Tamaño: 0.46 cm DI × 25 cm L × 5 μm; Fase móvil: *n*-Hexano/Etanol/Dietilamina = 90/10/0.1 (v/v/v); TA = 16.57 Siguiendo la misma ruta desde Boc-amina 3 quiral, el pico 2 dio (*R*)-2-Hidroxi-*N*-((*R*)-2-hidroxi-2-metil-1-(4-(((*S*)-2-metilpentil)oxi)fenil)propil)-2-fenilpropanamida (44): HPLC quiral (CHIRALCEL®AD-H; Tamaño: 0.46 cm DI × 25 cm L × 5 μm; Fase móvil: *n*-Hexano/Etanol/Dietilamina= 90/10/0.1 (v/v/v); Tiempo de respuesta = 14.09 minutos

Preparación alternativa de los compuestos 43 y 44: (*R*)-2-hidroxi-*N*-((*R*)-2-hidroxi-2-metil-1-(4-(((*S*)-2-metilpentil)oxi)fenil)propil)-2-fenilpropanamida (44) y (*R*)-2-hidroxi-*N*-((*R*)-2-hidroxi-2-metil-1-(4-(((*R*)-2-metilpentil)oxi)fenil)propil)-2-fenilpropanamida (43))

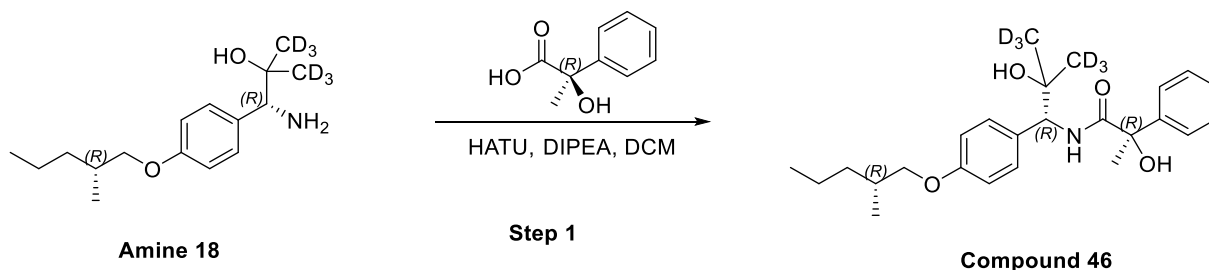


La mezcla diastereomérica Compuesto 13 (100.0 mg, 0.24 mmol) se separó mediante cromatografía en columna quiral (columna: CHIRALCEL®AD-H; tamaño: 0.46 cm DI × 25 cm L × 5 μm; fase móvil: *n*-hexano/etanol/dietilamina = 90/10/0.1 (v/v/v) a 35 °C; muestras en etanol 30 mg/mL) para proporcionar los dos isómeros. Isómero 1 Pico 1 – Compuesto 44 (*S*,*R*,*R*), 18 mg, 0.043 mmol, 18% rendimiento): HPLC quiral (CHIRALCEL®AD-H; Tamaño: 0.46 cm DI × 25 cm L × 5 μm; Fase móvil: *n*-Hexano/Etanol/Dietilamina= 90/10/0.1 (v/v/v); Rt=13.67 min; UPLC-MS (Método 2) *m/z* 414.35 (*M*+*H*)⁺ a 4.383 min. NMR ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8.07 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.45 – 7.38 (m, 2H), 7.27 – 7.15 (m, 3H), 7.07 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 6.73 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 6.27 (s, 1H), 4.70 (s, 1H), 4.46 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 3.75 (dd, *J* = 9.3, 5.8 Hz, 1H), 3.66 (dd, *J* = 9.3, 6.6 Hz, 1H), 1.83 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 1.64 (s, 3H), 1.24 (s, 4H), 1.19 (s, 3H), 0.97 – 0.85 (m, 9H). Isómero 1 Pico 2 – Compuesto 43 – (*R*,*R*,*R*)- isómero, 24 mg, 0.058

mmol, rendimiento del 24%): quiral

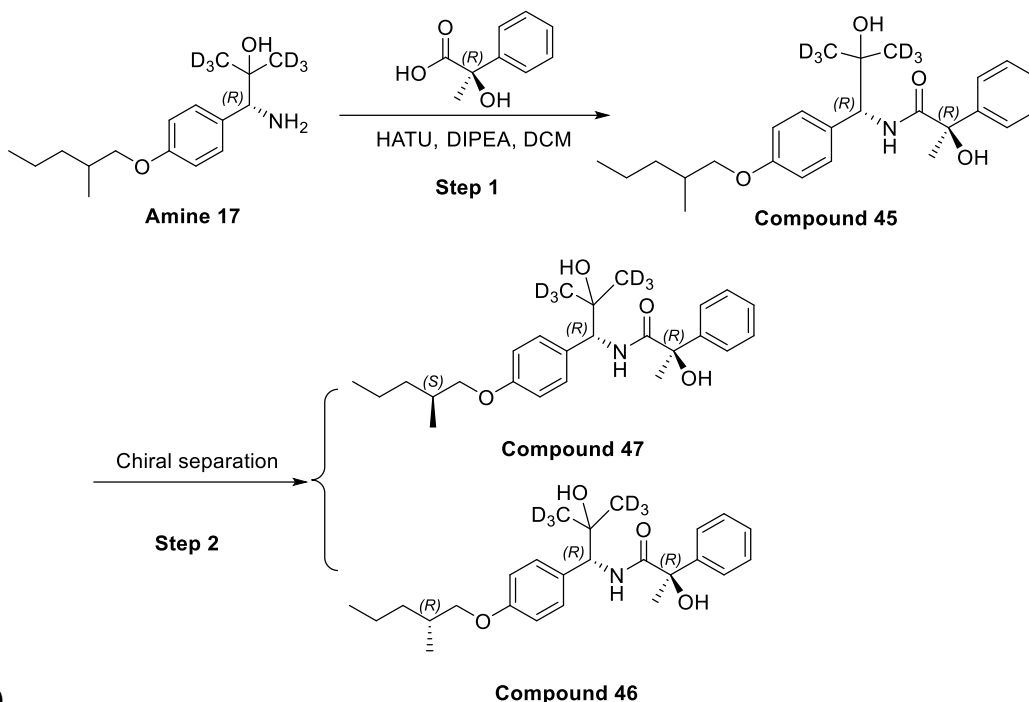
HPLC (CHIRALCEL®AD-H; Tamaño: 0.46 cm DI × 25 cm L × 5 μ m; Fase móvil: n-Hexano/Etanol/Dietilamina = 90/10/0.1 (v/v/v); TA = 16.74 min; UPLC-MS (Método 2) m/z 414.35 (M+H)⁺ a 4.417 min. NMR ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8.07 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.45 – 7.37 (m, 2H), 7.26 – 7.15 (m, 3H), 7.11 – 7.04 (m, 2H), 6.77 – 6.70 (m, 2H), 6.27 (s, Español: 1H), 4.71 (s, 1H), 4.46 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 3.76 (s, 1H), 3.66 (dd, J = 9.3, 6.6 Hz, 1H), 1.89 – 1.79 (m, 1H), 1.64 (s, 3H), 1.46 – 1.22 (m, 4H), 1.19 (s, 3H), 0.96 – 0.85 (m, 9H).

Ejemplo 13: (R)-2-hidroxi-N-((R)-2-hidroxi-2-(metil-d₃)-1-(4-(((R)-2-metilpentil)oxi)fenil)propil-3,3,3-d₃)-2-fenilpropanamida (Compuesto 46)



Paso 1: Utilizando el procedimiento descrito en el Paso 2 Ejemplo 12 A partir de la amina 18 (32 mg, 0.11 mmol), se obtuvo el compuesto del título (8.5 mg, 0.02 mmol, rendimiento del 17%) como un sólido blanco. UPLC-MS (método 2) m/z 420.3 (M+H)⁺ a los 4.383 min. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.08 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 7.20 (d, J = 24.1 Hz, 3H), 7.06 (s, 2H), 6.73 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.28 (s, 1H), 4.69 (s, 1H), 4.45 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 3.73 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 3.68 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 1.83 (s, 1H), 1.64 (s, 3H), 1.47 – 1.25 (m, 3H), 1.20 – 1.10 (m, 1H), 0.94 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 0.87 (s, 3H).

Preparación alternativa de los compuestos 45, 46 y 47: (2R)-2-hidroxi-N-((1R)-2-hidroxi-2-(metil-d₃)-1-(4-(((S)-2-metilpentil)oxi)fenil)propil-3,3,3-d₃)-2-fenilpropanamida (47) y (2R)-2-hidroxi-N-((1R)-2-hidroxi-2-(metil-d₃)-1-(4-(((R)-2-metilpentil)oxi)fenil)propil-3,3,3-d₃)-2-fenilpropanamida



(46)

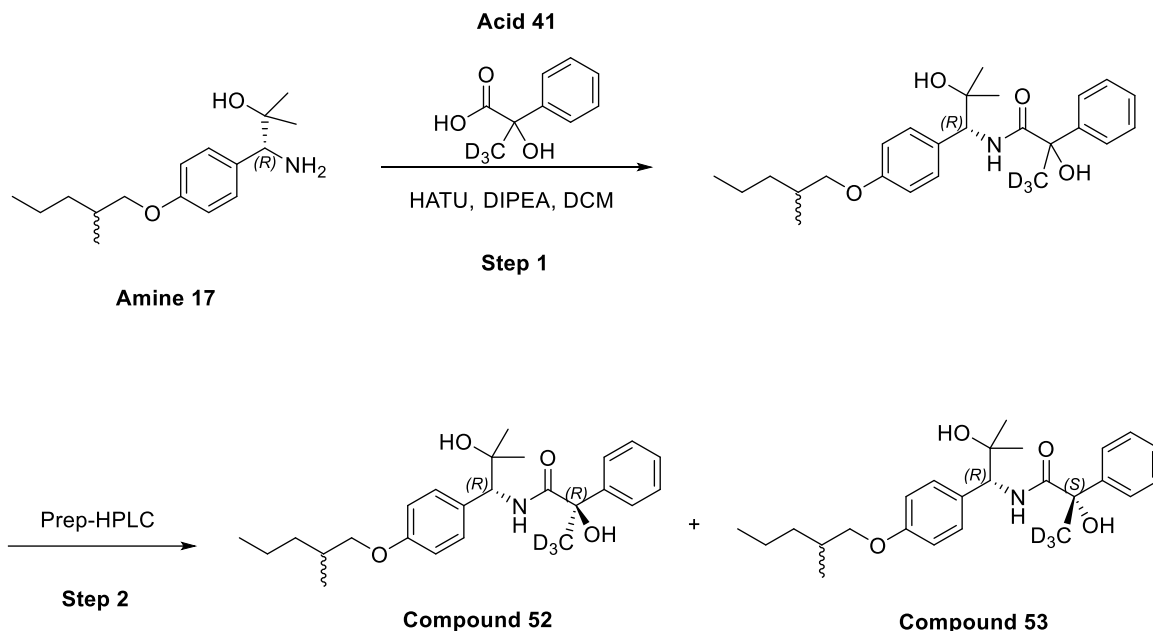
Compound 46

Paso 1: (2R)-2-Hidroxi-N-((1R)-2-hidroxi-2-(metil-d3)-1-(4-((2-metilpentil)oxi)fenil)propil-3,3,3-d3)-2-fenilpropanamida (Compuesto 45): Utilizando el procedimiento descrito en el Paso 2 Ejemplo 12 A a partir de la amina 17 (234 mg, 0.86 mmol), se obtuvo el compuesto del título (110 mg, 0.26 mmol, rendimiento del 30%) como un aceite amarillo. UPLC-MS (método 1) m/z 420.3 (M+H)⁺ a los 2.067 min. ¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆): δ 8.07 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.45 – 7.38 (m, 2H), 7.26 – 7.14 (m, 3H), 7.11 – 7.03 (m, 2H), 6.77 – 6.70 (m, 2H), 6.27 (s, 1H), 4.68 (s, 1H), 4.45 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 3.74 (td, J = 6.0, 2.9 Hz, 1H), 3.66 (ddd, J = 9.2, 6.6, 2.2 Hz, 1H), 1.88 – 1.77 (m, 1H), 1.64 (s, (m, 3H), 1.47 – 1.25 (m, 3H), 1.20 – 1.11 (m, 1H), 0.94 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 0.87 (t, J = 7.0 Hz, 3H).

Paso 2: (R)-2-Hidroxi-N-((R)-2-hidroxi-2-(metil-d3)-1-(4-(((S)-2-metilpentil)oxi)fenil)propil-3,3,3-d3)-2-fenilpropanamida (47) y (R)-2-hidroxi-N-((R)-2-hidroxi-2-(metil-d3)-1-(4-(((R)-2-metilpentil)oxi)fenil)propil-3,3,3-d3)-2-fenilpropanamida (46): La mezcla racémica (150 mg, 0.36 mmol) se separó mediante cromatografía HPLC quiral (columna: UniChiral YMC-AD -10H; Tamaño: 20 mm DI × 250 mm; Fase móvil: 90% n-hexano/10% etanol/0.1% DEA. (v/v/v), en etanol 1 mg/mL) para obtener los dos isómeros. Isómero 1 (Pico 1 – (S,R,R)-isómero (47), 45 mg, 0.107 mmol, 30% rendimiento): HPLC quiral: R_t=11.950 min; UPLC-MS (Método 2) m/z 420.4 (M+H)⁺ a 3.633 min. ¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆): δ 8.07 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.45 – 7.38 (m, 2H), 7.28 – 7.15 (m, 3H), 7.11 – 7.04 (m, 2H), 6.77 – 6.70 (m, 2H), 6.27 (s, 1H), 4.68 (s, 1H), 4.45 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 3.75 (dd, J = 9.3, 5.8 Hz, 1H), 3.66 (dd, J = 9.4, 6.6 Hz, 1H), 1.83 (dt, J = 12.5, 6.3 Hz, 1H), 1.64 (s, 3H), 1.47 – 1.23 (m, 3H), 1.21 – 1.11 (m, 1H), 0.94 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 0.87 (t, J = 7.1 Hz, 3H). Isómero 2 (Pico 2 – (R,R,R)- isómero (46), 40 mg, 0.095 mmol, rendimiento del 26%): HPLC quiral: R_t = 13.354 min; UPLC-MS (Método 2) m/z 420.4 (M+H)⁺ a los 3.633 min. ¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆): δ 8.07 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.45 – 7.38 (m, 2H), 7.28 – 7.13 (m, 3H), 7.11 – 7.03 (m, 2H), 6.77 – 6.70 (m, 2H), 6.27 (s, 1H), 4.68 (s, 1H), 4.45 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 3.73 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 3.68 (d, J = 6.6 Hz,

1H), 1.84 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 1.64 (s, 3H), 1.46 – 1.23 (m, 3H), 1.16 (dd, J = 9.5, 7.6 Hz, 1H), 0.94 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 0.87 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

Ejemplos 14 y 15: (2R)-2-hidroxi-N-((1R)-2-hidroxi-2-metil-1-(4-((2-metilpentil)oxi)fenil)propil)-2-fenilpropan-3,3,3-d₃ amida (52) y (2S)-2-hidroxi-N-((1R)-2-hidroxi-2-metil-1-(4-((2-metilpentil)oxi)fenil)propil)-2-fenilpropan-3,3,3-d₃ amida (53) (Compuestos 52 y 53)



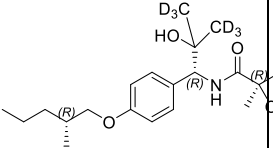
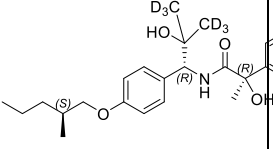
Paso 1: 2-Hidroxi-N-((1R)-2-hidroxi-2-metil-1-(4-((2-metilpentil)oxi)fenil)propil)-2-fenil propan-3,3,3-d₃ amida: Utilizando el procedimiento descrito en el Paso 2 Ejemplo 12 A partir de la amina 17 (78 mg, 0.26 mmol), se obtuvo el compuesto del título (40.0 mg, 0.1 mmol, rendimiento del 37%) como un aceite marrón. UPLC-MS (método 3) m/z (M+H)⁺ 417.4, a 2.180 min.

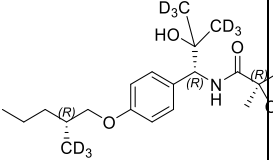
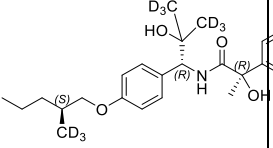
Paso 3: (2R)-2-Hidroxi-N-((1R)-2-hidroxi-2-metil-1-(4-((2-metilpentil)oxi)fenil)propil)-2-fenilpropan-3,3,3-d₃ amida (52) y (2S)-2-hidroxi-N-((1R)-2-hidroxi-2-metil-1-(4-((2-metilpentil)oxi)fenil)propil)-2-fenilpropan-3,3,3-d₃ amida (53): Los diastereoisómeros (210 mg, 0.50 mmol) se separaron mediante HPLC prep (eluyendo con 10% a 90% de MeCN/H₂O, que contiene 0.1% HCOOH) para proporcionar el compuesto del títulos. El isómero 1 (52) (87 mg, 0.21 mmol, rendimiento del 42%) se obtuvo como un sólido blanco. UPLC-MS (método 2) m/z 416.4 (M+H)⁺ a 3.550 min. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.07 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.23 (s, 3H), 7.08 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.73 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.26 (s, 1H), 4.70 (s, 1H), 4.46 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 3.75 (s, 1H), 3.66 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 1.84 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 1.40 (s, 4H), 1.19 (s, 3H), 0.94 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 0.91 (s, 3H), 0.87 (t, J = 7.0 Hz, 3H). El isómero 2 (53) (89 mg, 0.21 mmol, rendimiento del 42%) se obtuvo como un sólido blanco. UPLC -MS (Método 2) m/z 416.4 (M+H)⁺ a 3.616 min. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.05 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.60 – 7.48 (m, 2H), 7.32 (s, 2H), 7.21 (d, J = 8.6 Hz, 3H), 6.84 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.22 (s, 1H), 4.40 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 3.79 (dd, J = 5.8, 1.7 Hz, 1H), 3.75 – 3.69 (m, 1H), 1.88 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 1.43 (s, 4H), 0.97 (d, J = 6.8 Hz, 6H), 0.89 (s, 3H), 0.84 (s, 3H).

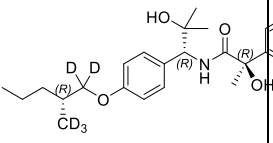
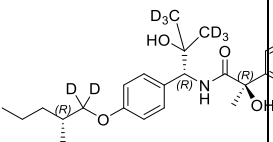
Los siguientes ejemplos se prepararon mediante métodos análogos a los Ejemplos 1, 12 y 14 sustituyendo los materiales de partida y los intermediarios apropiados y separándolos posteriormente mediante HPLC preparativo o TLC preparativo cuando fue necesario:

Compuesto	Estructura	Nombre/Datos analíticos
(48)		(R)-2-hidroxi-N-((R)-2-hidroxi-2-metil-1-(4-(((R)-2-(metil-d3)pentil)oxi)fenil)propil)-2-fenilpropanamida. UPLC-MS (Método 1) m/z 417.25 (M+H)⁺ a 2.067 min. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.08 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.43 – 7.39 (m, 2H), 7.25 – 7.15 (m, 3H), 7.11 – 7.04 (m, 2H), 6.78 – 6.67 (m, 2H), 6.27 (s, 1H), 4.71 (s, 1H), 4.46 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 3.70 (ddd, J = 31.8, 9.4, 6.2 Hz, 2H), 1.82 (t, J = 6.6 Hz, 1H), 1.64 (s, 3H), 1.45 – 1.23 (m, 4H), 1.19 (s, 3H), 0.88 (dd, J = 14.2, 7.0 Hz, 6H).
(49)		(R)-2-hidroxi-N-(R)-2-hidroxi-2-metil-1-(4-(((S)-2-(metil-d3)pentil)oxi)fenil)propil)-2-fenilpropanamida. UPLC-MS (Método 2) m/z 417.4 (M+H)⁺ a 3.6 00 min. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.08 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.43 – 7.39 (m, 2H), 7.25 – 7.15 (m, 3H), 7.11 – 7.04 (m, 2H), 6.73 (d, J = 5 Hz, 2H), 6.30 (s, 1H), 4.72 (s, 1H), 4.46 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 3.75 (dd, J = 9.3, 5.8 Hz, 1H), 3.66 (dd, J = 9.4, 6.6 Hz, 1H), 1.81 (q, J = 6.3 Hz, 1H), 1.64 (s, 3H), 1.47 – 1.24 (m, 4H), 1.19 (s, 3H), 0.88 (dd, J = 14.6, 7.4 Hz, 6H).

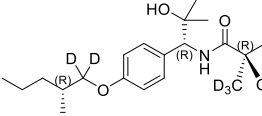
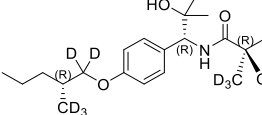
Compuesto	Estructura	Nombre/Datos analíticos
(50)		(R)-2-hidroxi-N-((R)-2-hidroxi-2-metil-1-(4-(((R)-2-metilpentil-1,1-d2)oxi)fenil)propil)-2-fenilpropanamida. UPLC-MS (Método 2) m/z 416.4 (M+H)⁺ a 4.417 min. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.07 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.26 – 7.15 (m, 3H), 7.07 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 6.73 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 6.27 (s, 1H), 4.70 (s, 1H), 4.46 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 1.82 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 1.64 (s, 3H), 1.47 – 1.22 (m, 4H), 1.19 (s, 3H), 0.95 – 0.85 (m, 9H).
(51)		(R)-2-hidroxi-N-((R)-2-hidroxi-2-metil-1-(4-(((S)-2-metilpentil-1,1-d2)oxi)fenil)propil)-2-fenilpropanamida. UPLC-MS (Método 1) m/z 416.25 (M+H)⁺ a 2.133 min. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.08 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.20 (dt, J = 7.5, 7.5 Hz, 3H), 7.07 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 6.73 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 6.27 (s, 1H), 4.71 (s, 1H), 4.46 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 1.82 (q, J = 7.0 Hz, 1H), 1.64 (s, 3H), 1.46 – 1.23 (m, 4H), 1.19 (s, 3H), 0.93 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 0.91 (s, 3H), 0.87 (t, J = 6.6 Hz, 3H).

Compuesto	Estructura	Nombre/Datos analíticos
(54) (de la amina 18)		(R)-2-hidroxi-N-((R)-2-hidroxi-2-(metil-d3)-1-(4-(((R)-2-metilpentil)oxi)fenil)propil-3,3,3-d3)-2-fenilpropanamida UPLC-MS (Método 2) m/z 420.3 (M+H) ⁺ a 4.383 min. ¹ H NMR (400 MHz, DMSO - d6) δ 8.08 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 7.20 (d, J = 24.1 Hz, 3H), 7.06 (s, 2H), 6.73 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.28 (s, 1H), 4.69 (s, 1H), 4.45 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 3.73 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 3.68 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 1.83 (s, 1H), 1.64 (s, 3H), 1.47 – 1.25 (m, 3H), 1.20 – 1.10 (m, 1H), 0.94 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 0.87 (s, 3H)
(55) (de la amina 19)		(R)-2-hidroxi-N-((R)-2-hidroxi-2-(metil-d3)-1-(4-(((S)-2-metilpentil)oxi)fenil)propil-3,3,3-d3)-2-fenilpropanamida. UPLC-MS (Método 1) m/z 420.3 (M+H) ⁺ a 2.133 min. ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 8.07 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 7.20 (dt, J = 23.8, 7.1 Hz, 3H), 7.07 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 6.73 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 6.27 (s, 1H), 4.68 (s, 1H), 4.45 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 3.70 (ddd, J = 37.2, 9.3, 6.2 Hz, 2H), 1.83 (td, J = 12.6, 11.4, 4.9 Hz, 1H), 1.64 (s, 3H), 1.44 – 1.26 (m, 3H), 1.19 – 1.12 (m, 1H), 0.94 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 0.87 (t, J = 7.0 Hz, 3H).

Compuesto	Estructura	Nombre/Datos analíticos
(56)		(R)-2-hidroxi-N-((R)-2-hidroxi-2-(metil-d3)-1-(4-(((R)-2-(metil-d3)pentil)oxi)fenil)propil-3,3,3-d3)-2-fenilpropanamida UPLC-MS (Método 1) m/z 423.3 (M+H)⁺ a 2.100 min. ¹H NMR (400 MHz, DMSO - d6): δ 8.07 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.45 – 7.38 (m, 2H), 7.26 – 7.15 (m, 3H), 7.07 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 6.79 – 6.69 (m, 2H), 6.27 (s, 1H), 4.68 (s, 1H), 4.45 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 3.74 (dd, J = 9.4, 5.8 Hz, 1H), 3.66 (dd, J = 9.3, 6.6 Hz, 1H), 1.85 – 1.78 (m, 1H), 1.64 (s, 3H), 1.47 – 1.19 (m, 4H), 0.87 (t, J = 7.0 Hz, 3H).
(57)		(R)-2-hidroxi-N-((R)-2-hidroxi-2-(metil-d3)-1-(4-(((S)-2-(metil-d3)pentil)oxi)fenil)propil-3,3,3-d3)-2-fenilpropanamida. UPLC-MS (Método 2) m/z 423.4 (M+H)⁺ a 3.567 min. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 8.08 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.46 – 7.38 (m, 2H), 7.26 – 7.15 (m, 3H), 7.07 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 6.73 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 6.27 (s, 1H), 4.68 (s, 1H), 4.46 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 3.75 (dd, J = 9.3, 5.8 Hz, 1H), 3.66 (dd, J = 9.3, 6.7 Hz, 1H), 1.85 – 1.78 (m, 1H), 1.64 (s, 3H), 1.46 – 1.28 (m, 3H), 1.16 (ddd, J = 11.4, 6.4, 3.6 Hz, 1H), 0.87 (t, J = 7.0 Hz, 3H).

Compuesto	Estructura	Nombre/Datos analíticos
(58)		(R)-2-hidroxi-N-((R)-2-hidroxi-2-metil-1-(4-(((R)-2-(metil-d3)pentil-1,1-d2)oxi)fenil)propil)-2-fenilpropanamida. UPLC-MS (Método 1) m/z 419.3 (M+H)⁺ a 2.167 min. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 8.07 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.45 – 7.39 (m, 2H), 7.20 (dt, J = 23.5, 7.2 Hz, 3H), 7.07 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 6.73 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 6.25 (s, 1H), 4.69 (s, 1H), 4.46 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 1.83 – 1.78 (m, 1H), 1.64 (s, 3H), 1.45 – 1.23 (m, 4H), 1.19 (s, 3H), 0.88 (dd, J = 14.7, 7.5 Hz, 6H).
(59)		(R)-2-hidroxi-N-((R)-2-hidroxi-2-(metil-d3)-1-(4-(((R)-2-metilpentil-1,1-d2)oxi)fenil)propil)-3,3,3-d3)-2-fenilpropanamida. UPLC-MS (Método 1) m/z 422.3 (M+H)⁺ a 2.167 min. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 8.07 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.45 – 7.38 (m, 2H), 7.26 – 7.14 (m, 3H), 7.07 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.73 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 6.27 (s, 1H), 4.68 (s, 1H), 4.45 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 1.86 – 1.77 (m, 1H), 1.64 (s, 3H), 1.45 – 1.27 (m, 3H), 1.19 – 1.11 (m, 1H), 0.93 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 0.87 (t, J = 7.0 Hz, 3H).

Compuesto	Estructura	Nombre/Datos analíticos
(60)		(R)-2-hidroxi-N-((R)-2-hidroxi-2-(metil-d3)-1-(4-(((R)-2-(metil-d3)pentil-1,1-d2oxi)fenil)propil-3,3,3-d3)-2-fenilpropanamida. UPLC-MS (Método 1) m/z 425.3 (M+H)⁺ a 2.500 min. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 8.07 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.45 – 7.38 (m, 2H), 7.26 – 7.14 (m, 3H), 7.11 – 7.04 (m, 2H), 6.78 – 6.69 (m, 2H), 6.27 (s, 1H), 4.68 (s, 1H), 4.45 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 1.80 (t, J = 6.3 Hz, 1H), 1.64 (s, 3H), 1.46 – 1.26 (m, 3H), 1.20 – 1.10 (m, 1H), 0.87 (t, J = 7.0 Hz, 3H).
(61)		(R)-2-hidroxi-N-((R)-2-hidroxi-2-metil-1-(4-(((R)-2-(metil-d3)pentil)oxi)fenil)propil)-2-fenilpropan-3,3,3-d3 amida. UPLC-MS (Método 1) m/z 420.3 (M+H)⁺ a 1.200 min. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 8.08 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.45 – 7.37 (m, 2H), 7.20 (dt, J = 23.8, 7.2 Hz, 3H), 7.08 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.73 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.26 (s, 1H), 4.71 (s, 1H), 4.46 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 3.70 (ddd, J = 31.8, 9.3, 6.2 Hz, 2H), 1.82 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 1.48 – 1.16 (m, 7H), 0.88 (dd, J = 14.5, 7.4 Hz, 6H). Separado por HPLC preparativa como el segundo diastereómero eluyente.

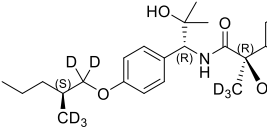
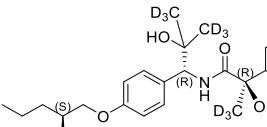
Compuesto	Estructura	Nombre/Datos analíticos
(62)		(R)-2-hidroxi-N-((R)-2-hidroxi-2-metil-1-(4-(((R)-2-metilpentil-1,1-d2)oxi)fenil)propil)-2-fenil propan-3,3,3-d3 amida UPLC-MS (Método 1) m/z 419.3 (M+H)⁺ a 1.233 min. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.08 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.43 – 7.38 (m, 2H), 7.25 – 7.15 (m, 3H), 7.10 – 7.05 (m, 2H), 6.75 – 6.70 (m, 2H), 6.26 (s, 1H), 4.71 (s, 1H), 4.46 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 1.86 – 1.78 (m, 1H), 1.46 – 1.27 (m, 3H), 1.19 (s, 3H), 1.14 (ddd, J = 10.0, 7.1, 5.2 Hz, 1H), 0.95 – 0.90 (m, 6H), 0.87 (t, J = 7.1 Hz, 3H). Separado por HPLC preparativa como el segundo diastereómero eluyente.
(63)		(R)-2-hidroxi-N-((R)-2-hidroxi-2-metil-1-(4-(((R)-2-(metil-d3)pentil-1,1-d2)oxi)fenil)propil)-2-fenil propan-3,3,3-d3 amida UPLC-MS (Método 2) m/z 422.40 (M+H)⁺ a 4.417 min. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.08 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.41 (m, 2H), 7.32 (m, 3H), 7.17 (d, J = 2.8 Hz, 2H), 6.73 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 4.46 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 1.81 (dd, J = 7.8, 5.2 Hz, 1H), 1.50 – 1.28 (m, 3H), 1.22 – 1.14 (m, 1H), 1.15 (s, 3H), 0.89 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 0.85 (s, 3H). Separado por HPLC preparativa como el segundo diastereómero eluyente.

Compuesto	Estructura	Nombre/Datos analíticos
(66)		(R)-2-hidroxi-N-((R)-2-hidroxi-2-(metil-d3)-1-(4-(((R)-2-metilpentil-1,1-d2)oxi)fenil)propil-3,3,3-d3)-2-fenilpropan-3,3,3-d3 amida. UPLC-MS (Método 1) m/z 425.3 (M+H)⁺ a 1.200 min. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 8.07 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.43 – 7.39 (m, 2H), 7.25 – 7.15 (m, 3H), 7.09 – 7.05 (m, 2H), 6.75 – 6.70 (m, 2H), 6.26 (s, 1H), 4.45 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 1.82 (td, J = 7.0, 5.2 Hz, 1H), 1.46 – 1.27 (m, 3H), 1.19 – 1.11 (m, 1H), 0.93 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 0.87 (t, J = 7.0 Hz, 3H). Separado por HPLC preparativa como el segundo diastereómero eluyente.
(67)		(R)-2-hidroxi-N-((R)-2-hidroxi-2-(metil-d3)-1-(4-(((R)-2-(metil-d3)pentil-1,1-d2)oxi)fenil)propil-3,3,3-d3)-2-fenilpropan-3,3,3-d3 amida UPLC-MS (Método 1) m/z 428.4 (M+H)⁺ a 2.133 min. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 8.09 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.45 – 7.37 (m, 2H), 7.25 – 7.15 (m, 3H), 7.07 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.73 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.33 (s, 1H), 4.71 (s, 1H), 4.45 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 1.80 (t, J = 6.3 Hz, 1H), 1.47 – 1.26 (m, 3H), 1.20 – 1.10 (m, 1H), 0.87 (t, J = 7.0 Hz, 3H)

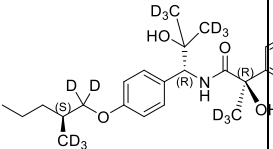
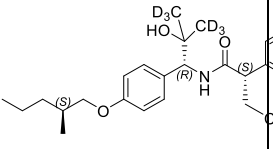
Compuesto	Estructura	Nombre/Datos analíticos
(68)		(R)-2-hidroxi-N-((R)-2-hidroxi-2-metil-1-(4-(((S)-2-(metil-d3)pentil-1,1-d2)oxi)fenil)propil)-2-fenilpropanamida UPLC-MS (Método 1) m/z 419.25 (M+H)⁺ a 2.167 min. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.08 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.46 – 7.37 (m, 2H), 7.26 – 7.15 (m, 3H), 7.11 – 7.03 (m, 2H), 6.73 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 6.27 (s, 1H), 4.71 (s, 1H), 4.46 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 1.80 (dd, J = 7.7, 5.0 Hz, 1H), 1.64 (s, 3H), 1.44 – 1.26 (m, 3H), 1.19 (s, 3H), 1.17 – 1.10 (m, 1H), 0.88 (dd, J = 14.4, 7.3 Hz, 6H).
(69)		(R)-2-hidroxi-N-((R)-2-hidroxi-2-(metil-d3)-1-(4-(((S)-2-metilpentil-1,1-d2)oxi)fenil)propil-3,3,3-d3)-2-fenilpropanamida UPLC-MS (Método 1) m/z 422.25 (M+H)⁺ a 2.167 min. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.07 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.25 – 7.15 (m, 3H), 7.07 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.73 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 4.45 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 1.85 – 1.78 (m, 1H), 1.64 (s, 3H), 1.40 (s, 3H), 1.15 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 0.93 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 0.87 (t, J = 7.0 Hz, 3H)

Compuesto	Estructura	Nombre/Datos analíticos
(70)		(R)-2-hidroxi-N-((R)-2-hidroxi-2-(metil-d3)-1-(4-(((S)-2-(metil-d3)pentil-1,1-d2)oxi)fenil)propil-3,3,3-d3)-2-fenilpropanamida UPLC-MS (Método 2) m/z 425.45 (M+H)⁺ a 4.217 min. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.07 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 7.28 – 7.15 (m, 3H), 7.07 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 6.73 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 6.27 (s, 1H), 4.68 (s, 1H), 4.45 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 1.79 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 1.64 (s, 3H), 1.44 – 1.27 (m, 3H), 1.20 – 1.10 (m, 1H), 0.87 (t, J = (7.0 Hz, 3H).
(71)		(R)-2-hidroxi-N-((R)-2-hidroxi-2-metil-1-(4-(((S)-2-metilpentil)oxi)fenil)propil)-2-fenilpropan-3,3,3-d3 amida UPLC-MS (Método 1) m/z 417.25 (M+H)⁺ a 1.267 min. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.08 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.43 – 7.39 (m, 2H), 7.25 – 7.15 (m, 3H), 7.07 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.73 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.26 (s, 1H), 4.71 (s, 1H), 4.46 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 3.70 (ddd, J = 37.4, 9.3, 6.2 Hz, 2H), 1.83 (dq, J = 12.8, 6.6 Hz, 1H), 1.44 – 1.26 (m, 3H), 1.19 (s, 3H), 1.17 – 1.08 (m, 1H), 0.94 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 0.91 (s, 3H), 0.87 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

Compuesto	Estructura	Nombre/Datos analíticos
(72)		(R)-2-hidroxi-N-((R)-2-hidroxi-2-metil-1-(4-(((S)-2-(metil-d3)pentil)oxi)fenil)propil)-2-fenil propan-3,3,3-d3 amida UPLC-MS (Método 1) m/z 420.25 (M+H)⁺ a 2.167 min. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 8.08 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.46 – 7.35 (m, 2H), 7.26 – 7.16 (m, 3H), 7.08 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.73 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.26 (s, 1H), 4.71 (s, 1H), 4.46 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 3.75 (dd, J = 9.4, 5.8 Hz, 1H), 3.66 (dd, J = 9.3, 6.6 Hz, 1H), 1.82 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 1.34 (dddd, J = 41.3, 20.9, 12.1, 5.9 Hz, 4H), 1.19 (s, 3H), 0.88 (dd, J = 14.1, 7.0 Hz, 6H).
(73)		(R)-2-hidroxi-N-((R)-2-hidroxi-2-metil-1-(4-(((S)-2-metilpentil-1,1-d2)oxi)fenil)propil)-2-fenil propan-3,3,3-d3 amida UPLC-MS (Método 1) m/z 419.20 (M+H)⁺ a 1.200 min. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 8.08 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.45 – 7.37 (m, 2H), 7.26 – 7.16 (m, 3H), 7.10 – 7.04 (m, 2H), 6.77 – 6.69 (m, 2H), 6.26 (s, 1H), 4.71 (s, 1H), 4.46 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 1.86 – 1.78 (m, 1H), 1.45 – 1.28 (m, 3H), 1.19 (s, 3H), 1.17 – 1.08 (m, 1H), 0.95 – 0.85 (m, 9H).

Compuesto	Estructura	Nombre/Datos analíticos
(74)		(R)-2-hidroxi-N-((R)-2-hidroxi-2-metil-1-(4-(((S)-2-(metil-d3)pentil-1,1-d2)oxi)fenil)propil)-2-fenil propan-3,3-d3 amida UPLC-MS (Método 1) m/z 422.25 (M+H)⁺ a 2.200 min. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.08 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.45 – 7.38 (m, 2H), 7.26 – 7.20 (m, 2H), 7.20 – 7.14 (m, 1H), 7.10 – 7.05 (m, 2H), 6.78 – 6.69 (m, 2H), 6.27 (s, 1H), 4.71 (s, 1H), 4.46 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 1.80 (dd, J = 7.8, 5.0 Hz, 1H), 1.44 – 1.25 (m, 3H), 1.19 (s, 3H), 1.14 (tt, J = 7.7, 5.2 Hz, 1H), 0.88 (dd, J = 14.6, 7.4 Hz, 6H).
(75)		(R)-2-hidroxi-N-((R)-2-hidroxi-2-(metil-d3)-1-(4-(((S)-2-metilpentil)oxi)fenil)propil-3, 3.3-d3)-2-fenilpropan-3,3,3-d3 amida. UPLC-MS (Método 1) m/z 423.30 (M+H)⁺ a 1.233 min. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.07 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 7.20 (dt, J = 23.8, 7.1 Hz, 3H), 7.07 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.73 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 6.26 (s, 1H), 4.68 (s, 1H), 4.45 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 3.70 (ddd, J = 37.4, 9.3, 6.2 Hz, 2H), 1.83 (dt, J = 12.9, 6.5 Hz, 1H), 1.44 – 1.27 (m, 3H), 1.16 (dt, J = 17.2, 6.3 Hz, 1H), 0.94 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 0.87 (t, J = 7.0 Hz, 3H).

Compuesto	Estructura	Nombre/Datos analíticos
(76)		(R)-2-hidroxi-N-((R)-2-hidroxi-2-(metil-d3)-1-(4-(((S)-2-(metil-d3)pentil)oxi)fenil)propil-3,3,3-d3)-2-fenilpropan-3,3,3-d3 amida. UPLC-MS (Método 1) m/z 426.30 (M+H)⁺ a 2.200 min. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.07 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.46 – 7.36 (m, 2H), 7.25 – 7.15 (m, 3H), 7.10 – 7.04 (m, 2H), 6.77 – 6.69 (m, 2H), 6.26 (s, 1H), 4.68 (s, 1H), 4.45 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 3.75 (dd, J = 9.4, 5.8 Hz, 1H), 3.66 (dd, J = 9.3, 6.6 Hz, 1H), 1.85 – 1.78 (m, 1H), 1.44 – 1.27 (m, 3H), 1.21 – 1.12 (m, 1H), 0.87 (t, J = 7.1 Hz, 3H).
(77)		(R)-2-hidroxi-N-((R)-2-hidroxi-2-(metil-d3)-1-(4-(((S)-2-metilpentil-1,1-d2)oxi)fenil)propil-3,3,3-d3)-2-fenilpropan-3,3,3-d3 amida. UPLC-MS (Método 2) m/z 425.40 (M+H)⁺ a 4.183 min. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.06 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.25 – 7.15 (m, 3H), 7.07 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 6.73 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.45 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 1.82 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 1.39 (s, 3H), 1.16 (s, 1H), 0.93 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 0.87 (t, J = 7.0 Hz, 3H).

Compuesto	Estructura	Nombre/Datos analíticos
(78)		(R)-2-hidroxi-N-((R)-2-hidroxi-2-(metil-d3)-1-(4-(((S)-2-(metil-d3)pentil-1.1-d2)oxi)fenil)propil-3,3,3-d3)-2-fenilpropan-3,3,3-d3 amida. UPLC-MS (Método 2) m/z 428.45 (M+H)⁺ a 3.233 min. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.07 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.43 – 7.38 (m, 2H), 7.26 – 7.16 (m, 3H), 7.07 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 6.77 – 6.67 (m, 2H), 6.26 (s, 1H), 4.68 (s, 1H), 4.45 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 1.84 – 1.77 (m, 1H), 1.44 – 1.27 (m, 3H), 1.17 (dd, J = 13.8, 6.1 Hz, 1H), 0.87 (t, J = 7.0 Hz, 3H).
(79)		(S)-3-ciano-N-((R)-2-hidroxi-2-(metil-d3)-1-(4-(((S)-2-metilpentil)oxi)fenil)propil-3,3,3-d3)-2-fenilpropanamida UPLC-MS (Método 2) m/z 429.40 (M+H)⁺ a 4.24 min; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.38 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.32 – 7.22 (m, 5H), 7.06 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.71 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 4.64 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.5-4.3 (s, 1H), 4.19 (dd, J = 8.2, 6.4 Hz, 1H), 3.74 (m, 1H), 3.65 (m, 1H), 3.07 (dd, J = 16.8, 8.4 Hz, 1H), 2.90 (dd, J = 16.4, 6.4 Hz, 1H), 1.84-1.79 (m, 1H), 1.46-1.21 (m, 3H), 1.19-1.10 (m, 1H), 0.93 (d, J = 8.0 Hz, 3H), 0.84 (t, J = 6.8 Hz, 3H).

Compuesto	Estructura	Nombre/Datos analíticos
(80)		(R)-2-hidroxi-N-((R)-2-hidroxi-2-metil-1-(4-(((R)-2-metilpentil)oxi)fenil)propil)-2-(fenil-d5)propanamida UPLC-MS (Método 2) m/z 419.25 (M+H)⁺ a 4.130 min. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 8.07 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.72 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.26 (s, 1H), 4.70 (bs, 1H), 4.45 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.74 (m, 1H), 3.66 (m, 1H), 1.88 – 1.82 (m, 1H), 1.64 (s, 3H), 1.46 – 1.11 (m, 4H), 1.19 (s, 3H), 0.95 – 0.85 (m, 9H).
(81)		(R)-2-hidroxi-N-((R)-2-hidroxi-2-metil-1-(4-(((S)-2-metilpentil)oxi)fenil)propil)-2-(fenil-d5)propanamida UPLC-MS (Método 2) m/z 419.25 (M+H)⁺ a 4.130 min. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 8.07 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.73 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 6.27 (s, 1H), 4.71 (bs, 1H), 4.45 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 3.75 (m, 1H), 3.66 (m, 1H), 1.87 – 1.76 (m, 1H), 1.64 (s, 3H), 1.56 – 1.10 (m, 4H), 1.19 (s, 3H), 0.93 – 0.85 (m, 9H).

Procedimientos de prueba de propiedades ADME

Estabilidad plasmática (humana, de ratón y/o de rata)

- 5 Para cuantificar la degradación del compuesto de prueba en plasma durante un período de 1 hora . Se determina 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 μM y se volvió a incubarlo. Se extrajeron alícuotas en los puntos de tiempo apropiados y se extinguieron con
- 10 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, EE. UU.) 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, ratón o rata)

El compuesto de prueba (3 μ M) se incubaba con microsomas hepáticos agrupados. El compuesto de prueba se incubaba en 5 puntos de tiempo a lo largo de un experimento de 45 minutos y se analiza mediante LC-MS/MS. Se calcula 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 preincubaban 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 incluye una incubación de control de cofactor negativo para cada compuesto probado donde se agrega amortiguador de fosfato 0.1 M pH 7.4 en lugar de NADPH (menos NADPH). Se incluyen dos compuestos de control con cada especie. Todas las incubaciones se realizan individualmente para cada compuesto de prueba. Cada compuesto se incubaba durante 0, 5, 15, 30 y 45 minutos. El control (menos NADPH) se incubaba solo durante 45 minutos. Las reacciones se detienen transfiriendo 20 μ L de incubación a 60 μ L de metanol en los puntos de tiempo apropiados. Las placas de terminación se centrifugan a 2500 rpm durante 20 min a 4°C para precipitar la proteína. Después de la precipitación de proteínas, los sobrenadantes de la muestra se combinan en casetes de hasta 4 compuestos y se analizan utilizando condiciones LC MS/MS genéricas. 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 determina el gradiente de la línea. Posteriormente, se calculan la vida media y el aclaramiento intrínseco utilizando las ecuaciones siguientes:

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

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

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

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 (humanos, ratones, ratas o perros)

El compuesto de prueba (3 μ M) se incubaba con hepatocitos criopreservados en suspensión. Se extraen muestras en 6 puntos temporales a lo largo de un experimento de 60 minutos y el compuesto de prueba se analiza mediante LC-MS/MS. Se calcula un valor de aclaramiento intrínseco (CL_{int}) con error estándar y vida media ($t_{1/2}$). Los hepatocitos criopreservados se almacenan 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 preincuban 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 incluye una incubación de control para cada compuesto analizado, en la que se añaden células lisadas en lugar de células viables. Se incluyen dos compuestos de control con cada especie.

Las reacciones se detienen transfiriendo 50 μ L de incubación a 100 μ L de metanol que contiene el estándar interno en los puntos de tiempo apropiados. El control (células lisadas) se incuba durante 60 minutos solamente. Las placas de terminación se centrifugan 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 combinan en casetes de hasta 4 compuestos y se analizan utilizando -condiciones genéricas de LC MS/MS. A partir de un gráfico de la relación del área de pico de ln (área de pico del compuesto/área de pico del estándar interno) en función del tiempo, se determina el gradiente de la línea. Posteriormente, se calculan la vida media ($t_{1/2}$) y el aclaramiento intrínseco (CL_{int}) utilizando las ecuaciones siguientes:

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

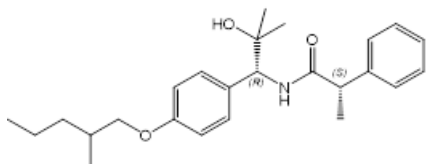
$$\text{media } -(t_{1/2}) \text{ (min)} = \frac{0.693}{k}$$

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

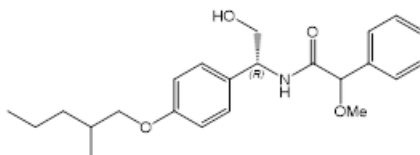
donde V = Volumen de incubación (μ L)/Número de células

Se incluyen en el ensayo dos compuestos de control para cada especie y si los valores de estos compuestos no están dentro de los límites especificados, se rechazan los resultados y se repite el experimento.

Los compuestos de la descripción se comparan con la estabilidad de las comparaciones de la literatura; (Comparación 1, Ejemplo 18 de Dzierba et al., BMCL, 25, 1448-52, 2015; Comparación 2, Ejemplo 38 de Ye, N et al., ACS Chem. Neurosci. 10(1), 190-200, 2019, Tabla 1) . En modalidades, los compuestos pueden tener un aclaramiento intrínseco (μ L/min/10⁶ células) menor que 300, menor que 275, menor que 250, menor que 225, menor que 200, menor que 175, menor que 150, menor que 125, menor que 100, menor que 75, menor que 50 o menor que 25.



Comparación de Literatura 1



Comparación de Literatura 2

Tabla 1

Compuestos	Hepatitis Clint de ratón ($\square$L/min/10^6 células)
Comparación de literatura 1	>277
Comparación de literatura 2	207
(1)	196
(3)	>277
(5)	>277
(6)	244
(7)	>277
(8)	195
(9)	93
(11)	151
(13)	245
(15)	233
(16)	>277
(17)	>277
(18)	93
(19)	201
(20)	148
(21)	203
(22)	>277
(23)	216
(24)	37
(25)	49
(26)	171
(27)	131
(28)	>277
(29)	132
(31)	131
(32)	194
(33)	203
(34)	105
(35)	146
(36)	166
(37)	83
(38)	>277

(39)	>277
(40)	>277
(41)	224
(42)	123
(43)	134
(44)	194
(45)	81
(46)	172
(47)	171
(48)	162
(49)	162
(50)	178
(51)	192
(52)	167
(53)	179
(54)	205
(55)	214
(56)	185
(57)	216
(58)	200
(59)	205
(60)	151
(61)	221
(62)	161
(63)	207
(64)	131
(65)	134
(66)	134
(67)	119
(68)	118
(69)	117
(70)	127
(71)	126
(72)	115
(73)	135
(74)	117

(75)	121
(76)	123
(77)	126
(78)	123
(79)	266
(80)	220
(81)	244

Tabla 1. Datos de estabilidad de los hepatocitos de ratón

(v) Determinaciones de LogD:

de LogD_(PBS) se realizaron en microplacas de 96 pocillos utilizando un método miniaturizado de “matraz agitador”. En resumen, los compuestos se extrajeron de soluciones madre de DMSO 10 mM y se añadieron a pocillos que contenían volúmenes iguales de solución salina tamponada con fosfato (10 mM; pH 7.4) (PBS) y 1-octanol (Sigma-Aldrich, Poole, Dorset, Reino Unido) para dar una concentración final de 50 µM. A continuación, las placas se taparon y se mezclaron vigorosamente durante 1 hora en un agitador de microplacas, tras 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 la monitorización 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:

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

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

Investigaciones Biológicas

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

Ensayo biológico 1: ensayo de acumulación de AMPc hGPR88-HEK

ProxiPlate de 384 pocillos blancos 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 MgSO₄, 124 mM NaCl, 25 mM HEPES, 13.3 mM glucosa, 1,25 mM KH₂PO₄, 1.45 mM CaCl₂ suplementado con 0.05 % (p/v) de BSA y 0.5 mM IBMX), se dispensa en pocillos que contienen compuestos de prueba utilizando el dispensador de reactivos combinado Thermo Scientific™ Multidrop™ en un volumen de 5 µl para proporcionar una concentración de ensayo final de 200 nM (EC₉₀). Los viales criopreservados de células HEK-293 que expresan el receptor GPR88 recombinante humano se resuspenden en amortiguador de ensayo KRH y se suspenden 5 µl de solución celular en pocillos de prueba a una densidad de siembra de 2500 ± 500 células por pocillo utilizando el multidrop para proporcionar un

volumen de reacción final de 10 µl 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 µl de cada uno de los reactivos de detección de AMPc del kit cAMP G_i (Cisbio Bioassays, 62AM9PEJ), diluidos en amortiguador de lisis celular, a cada pocillo 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 a temperatura ambiente antes de leer la relación de emisión de fluorescencia (665 nm/620 nm) en PHERAstar® FSX (BMG Labtech). Los recuentos brutos se convirtieron a concentraciones de AMPc mediante una curva estándar antes de la determinación de CE₅₀ y Emax. Los datos se expresan como % de disminución del AMPc estimulado con forskolina en comparación con las células tratadas solo con el vehículo en el mismo amortiguador y en la misma placa.

Información adicional

Clonación del gen del receptor GPR88:

La región codificante del receptor GPR88 fue clonada en pEFIN3, un vector de expresión bicistrónico patentado desarrollado en EPICS, en el que 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

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 estándar de TC con el medio recomendado por el proveedor (EMEM, 10 % FBS, 100 IU/ml de penicilina, 100 µg/ml de estreptomycin, 100 µg/ml de Geneticin - 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 xg durante 5 min y luego se resuspendieron en un medio de congelación (90 % de medio sin G418, 10% DMSO) para una concentración final de 2.5 x 10⁶ 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 acuerdo 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 ese motivo, 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

	Me dio		Me dio		Baj o		Alto
	Alt o	1	Baj o	1	Alt o	6	Alto
	Me dio	2	Baj o	2	Me dio	6	Alto
	Me dio	3	Baj o	3	Me dio	6	Alto
	Alt o	4	Baj o	4	Alt o	6	Med io
	Me dio	5	Me dio	5	Me dio	6	Med io
	Alt o	6	Baj o	6	Me dio	6	Med io
	Alt o	7	Me dio	7	Me dio	6	Alto
	Alt o	8	Baj o	8	Alt o	6	Alto
0	Me dio	9	Baj o	9	Me dio	7	Alto
1	Me dio	0	Baj o	0	Alt o	7	Alto
2	Me dio	1	Alto	1	Alt o	7	Alto
3	Me dio	2	Baj o	2	Me dio	7	Alto
4	Baj o	3	Baj o	3	Me dio	7	Alto
5	Alt o	4	Me dio	4	Me dio	7	Alto
		5		5			

6	Me dio	6	Baj o	6	Me dio	6	Alto
7	Baj o	7	Me dio	7	Alt o	7	Alto
8	Baj o	8	Me dio	8	Me dio	8	Alto
9	Me dio	9	Me dio	9	Me dio	9	Med io
0	Baj o	0	Baj o	0	Me dio	0	Bajo
						1	Alto

Tabla 2. Actividad del agonista de GRP88 (EC₅₀) donde Alta (<1000 nM), Media (1000 nM a 5000 nM); Baja (>5000 nM a 20 000 nM).

- 5 En este ensayo, la comparación bibliográfica 1 mostró un valor de 130 nM (el valor lit, por ejemplo, el Ejemplo 18 de Dzierba et al., BMCL, 25, 1448-52, 2015 y las referencias citadas allí es 29 nM), la comparación bibliográfica 2 mostró un valor de >5000 nM (valor lit citado como 860 nM como el Ejemplo 38 de Ye, N et al., ACS Chem. Neurosci. 10(1), 190-200, 2019 y las referencias citadas allí).

Ensayo biológico 2: Ensayo de captación del transportador de dopamina

- 10 La evaluación de la inhibición del transportador de captación de dopamina con un compuesto 10 µM se determina en sinaptosomas del cuerpo estriado de rata después del recuento de centelleo de [³H]dopamina (véase Janowsky, A. et al. J. Neurochem., 46, 1272-1276, 1986). Los compuestos de la descripción se comparan con las comparaciones de la literatura 1-2), Tabla 3

Tabla 3

Ejemplo	Inhibición del transportador de captación de dopamina (% de inhibición a 10 µM del compuesto)
Comparación de literatura 1	71
Comparación de literatura 2	50
(1)	36
(5)	47
(6)	32
(7)	23
(8)	55
(9)	86

(11)	70
(12)	64
(13)	12
(15)	6
(16)	15
(17)	10
(18)	27
(19)	75
(20)	44
(21)	14
(22)	13
(23)	8
(24)	79
(26)	15
(27)	11
(28)	9
(29)	24
(31)	34
(32)	27
(33)	17
(34)	8
(35)	91
(36)	33
(37)	69
(38)	3
(39)	16
(40)	0
(41)	0
(42)	18
(43)	22
(44)	5
(45)	15
(46)	25
(47)	30
(48)	35
(49)	14

(50)	24
(51)	20
(52)	17
(53)	36
(54)	24
(55)	17
(56)	29
(57)	9
(58)	17
(59)	11
(60)	26
(61)	29
(62)	23
(63)	22
(64)	19
(65)	20
(66)	34
(67)	21
(68)	17
(69)	18
(70)	7
(71)	25
(72)	33
(73)	37
(74)	29
(75)	39
(76)	28
(77)	33
(78)	25
(79)	59
(80)	0
(81)	9

Tabla 3. Detección selectiva de células no diana frente a DAT de rata