N-(2-(3-CIANO-2-AZABICICLO[3.1.0]HEXAN-2-IL)-2-OXOETIL)-QUINOLINA-4-CARBOXAMIDAS

REFERENCIA CRUZADA A SOLICITUD DE PATENTE RELACIONADA

Esta memoria descriptiva reivindica el beneficio de prioridad para la solicitud de patente provisional de los EE. UU. núm. 63/366.700 (presentada el 21 de junio de 2022). El texto completo de la solicitud de patente antes referenciada se incorpora como referencia a esta memoria descriptiva.

CAMPO

La presente descripción se relaciona generalmente con *N*-(2-(3-ciano-2-azabiciclo-[3.1.0]hexan-2-il)-2-oxoetil)quinolina-4-carboxamidas y sales farmacéuticamente aceptables de estas. La memoria descriptiva se relaciona además con composiciones farmacéuticas que comprenden tales compuestos y sales; uso de tales compuestos y sales para tratar o prevenir afecciones mediadas por la proteína de activación de fibroblastos (FAP, por sus siglas en inglés) prolil endopeptidasa; kits que comprenden tales compuestos y sales; y métodos para la elaboración de tales compuestos y sales.

ANTECEDENTES

La FAP, una serina proteasa transmembranaria tipo II, se expresa mediante células similares a fibroblastos involucradas en la remodelación y cicatrización de tejidos. En el contexto de la esteatohepatitis no alcohólica (NASH, por sus siglas en inglés), la FAP está aumentada en la superficie celular de las células estrelladas hepáticas activadas implicadas en la formación de fibrosis (*Hepatology* **1999**, 29, 1768), un aspecto importante de la NASH que predice el resultado de la enfermedad (*Gastroenterology* **2020**, 158, 1611). FAP también puede estar presente como una proteasa plasmática desprendida. El aumento de los niveles de FAP circulante se asocia con la gravedad de la enfermedad NASH (*Diabetes Res Clin Pract* **2015**, 108, 466).

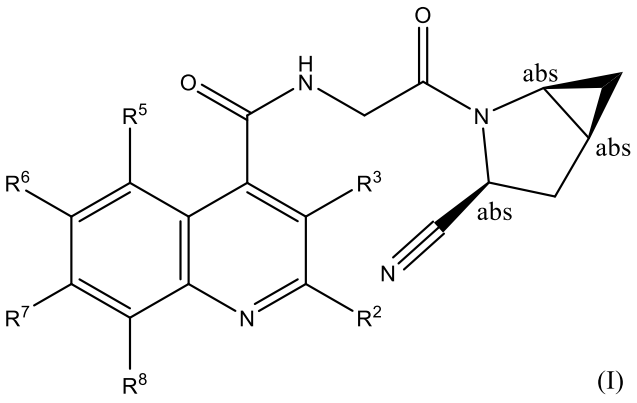
FAP tiene un motivo de escisión de consenso después de Gly-Pro y exhibe actividad tanto endopeptidasa como exopeptidasa. Las actividades enzimáticas conocidas incluyen la escisión de colágenos (*Hepatology* **1999**, 29, 1768), α2-antiplasmina (α2AP) (*Blood* **2004**, 103, 3783), y factor de crecimiento de fibroblastos 21 (FGF21) (*Biochem J* **2016**, 473, 605). La actividad de FAP en la superficie celular de los fibroblastos activados (incluida la escisión de colágenos) genera un ambiente profibrótico. La escisión FAP de α2AP da un entrecruzamiento más eficiente

de α2AP con la fibrina y da lugar a una depuración de fibrina reducida. La escisión FAP de FGF21 inactiva los efectos metabólicos de FGF21 (*Biochem* J 2016, 473, 605). Todas estas actividades están asociadas con un empeoramiento de la enfermedad NASH y la inhibición de la FAP tiene el potencial de tratar la NASH y otras afecciones al afectar múltiples mecanismos.

La inhibición de la actividad FAP es un enfoque terapéutico actualmente no explotado para tratar la NASH y otras enfermedades asociadas con tal actividad. Actualmente no se dispone de agentes farmacológicos aprobados que inhiban la actividad FAP en general, o que inhiban la actividad de FAP en específico. Por consiguiente, existe la necesidad de inhibidores de FAP, particularmente inhibidores de FAP que tengan selectividad y biodisponibilidad farmacológicamente apropiadas y, por lo tanto, sean adecuados para la administración a un sujeto que necesite tal tratamiento. La presente descripción aborda esta gran necesidad insatisfecha proporcionando tales compuestos junto con composiciones farmacéuticas correspondientes y métodos para el tratamiento o prevención de NASH y afecciones relacionadas.

SUMARIO

En un aspecto, la presente descripción proporciona compuestos que tienen la estructura de la Fórmula (I):



(I)

y sales farmacéuticamente aceptables de estos, en donde:

R^2 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno y metilo;

R^3 es hidrógeno o halógeno;

R^5 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, hidroxi, halógeno, metilo y metoxi;

uno de R^6 y R^7 es hidrógeno y el otro de R^6 y R^7 se selecciona del grupo que consiste en:

(a) halógeno;

(b) alquilo C_{1-6}, en donde el alquilo C_{1-6} está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, hidroxi, alcoxi

C_{1-6}, halo-alcoxi C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-6} y cicloalcoxi C_{3-6};

(c) ciclopropilo, en donde el ciclopropilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en ciano, fluoro, alquilo C_{1-6}, halo-alquilo C_{1-6}- y alcoxi C_{1-6}-;

(d) alcoxi C_{1-6}, en donde el alcoxi C_{1-6} está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno y ciclopropilo; y

(e) cicloalcoxi C_{3-6}, en donde el cicloalcoxi C_{3-6} está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno y alquilo C_{1-3}; y

R^8 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno y metilo.

En otro aspecto, la presente descripción proporciona compuestos que tienen la estructura de la Fórmula (II-A), (II-B), (II-C), (III-A), (III-B), o(III-C) como se define adicionalmente en la presente

descripción, y sales farmacéuticamente aceptables de estos.

En otro aspecto, la presente descripción proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad terapéuticamente-efectiva de un compuesto que tiene la estructura de la Fórmula(I), (II-A), (II-B), (II-C), (III-A), (III-B) o (III-C) como se define adicionalmente en la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y un portador farmacéuticamente aceptable.

En otro aspecto, la presente descripción proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden cantidades terapéuticamente-efectivas de un compuesto que tiene la estructura de la Fórmula (I), (II-A), (II-B), (II-C), (III-A), (III-B) o (III-C) como se define adicionalmente en la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable de este; un segundo agente farmacológico; y un portador farmacéuticamente aceptable.

En otro aspecto, la presente descripción proporciona métodos para tratar o prevenir una afección mediada por FAP administrando una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto que tiene la estructura de la Fórmula (I), (II-A), (II-B), (II-C), (III-A), (III-B), o (III-C) como se define adicionalmente en la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, a un sujeto que lo necesite. En un aspecto, la afección

mediada por FAP se selecciona del grupo que consiste en enfermedad hepática, diabetes mellitus tipo 2, afecciones cardiovasculares, obesidad, afecciones relacionadas con la obesidad, fibrosis, trastorno queloide, inflamación y cáncer. En otro aspecto, la afección mediada por FAP es la enfermedad hepática, particularmente esteatohepatitis no alcohólica (NASH).

En otro aspecto, la presente descripción proporciona Compuestos que tienen la estructura de la Fórmula (I), (II-A), (II-B), (II-C), (III-A), (III-B) o (III-C) como se define adicionalmente en la presente descripción, o sales farmacéuticamente aceptables de estos, para su uso como medicamentos para tratar o prevenir una afección mediada por FAP.

En otro aspecto, la presente descripción proporciona el uso de compuestos que tienen la estructura de la Fórmula (I), (II-A), (II-B), (II-C), (III-A), (III-B) o (III-C) como se define adicionalmente en la presente descripción, o sales farmacéuticamente aceptables de estos, para preparar medicamentos para tratar o prevenir una afección mediada por FAP.

En otro aspecto, la presente descripción proporciona kits que comprenden un compuesto que tiene la estructura de la Fórmula (I), (II-A), (II-B), (II-C), (III-A), (III-B), o y (III-C) como se define

adicionalmente en la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

En otro aspecto, la presente descripción proporciona métodos para preparar Compuestos que tienen la estructura de la Fórmula (I), (II-A), (II-B), (II-C), (III-A), (III-B) o (III-C) como se define adicionalmente en la presente descripción, o sales farmacéuticamente aceptables de estos.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

Muchas modalidades se detallan a lo largo de la memoria descriptiva y resultarán evidentes para un lector experto en la técnica. La memoria descriptiva no debe interpretarse como limitada a ninguna modalidad particular descrita en la presente descripción.

I. Definiciones

Con respecto a las modalidades descritas en esta memoria descriptiva, los siguientes términos tienen los significados que se exponen a continuación:

La referencia a “un” o “uno/una” significa “uno/una o más”. A lo largo de la descripción, el plural y el singular deben ser tratados como indistintos, aparte de la indicación de número.

A menos que el contexto lo requiera de cualquier otra manera, las palabras “comprende” o “comprenden” o “que comprende” se usan sobre la base y en el entendimiento claro de que deben interpretarse inclusivamente, en lugar de exclusivamente, y que los Solicitantes tienen la intención de que cada una de esas palabras se interprete así al interpretar esta patente, incluidas las reivindicaciones a continuación.

El término “halógeno” (solo o en combinación con otro término) significa un radical flúor (que puede representarse como -F), radical cloro (que puede representarse como -Cl), radical bromo (que puede representarse como -Br) o radical yodo (que puede representarse como -I).

El término “hidroxi” (solo o en combinación con otro término) significa -OH.

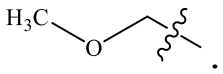
El término “ciano” (solo o en combinación con otro término) significa -CN.

El término “alquilo” (solo o en combinación con otro término) significa un sustituyente hidrocarbilo saturado de cadena lineal -o ramificada- (*es decir*, un sustituyente que contiene solo carbono e hidrógeno). El alquilo contiene típicamente de 1 a aproximadamente 20 átomos de carbono, más típicamente de 1 a aproximadamente 12 átomos de carbono, incluso más típicamente de 1 a aproximadamente 8 átomos de carbono, y aún más típicamente de 1 a aproximadamente 6 átomos de carbono. Los ejemplos de tales sustituyentes incluyen metilo, etilo, propilo (incluidos *n*-propilo e isopropilo), butilo (incluidos *n*-butilo, isobutilo, *sec*-butilo y *terc*-butilo), pentilo (incluidos n-pentilo, *iso*-amilo y 2,2,-dimetilpropilo) y hexilo.

El término “cicloalquilo” (solo o en combinación con otro término) significa un sustituyente carbociclilo saturado que contiene de 3 a aproximadamente 14 átomos de anillo de carbono, más típicamente de 3 a aproximadamente 12 átomos de anillo de carbono, e incluso más típicamente de 3 a aproximadamente 8 átomos de anillo de carbono. Un cicloalquilo incluye un único anillo de carbono, que típicamente contiene de 3 a 6 átomos de anillo de carbono. Los ejemplos de cicloalquilos de anillo único incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

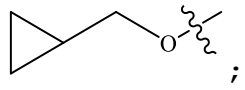
El término “alcoxi” (solo o en combinación con otro término) significa un sustituyente alquiléter, *es decir*, alquilo-O-. Los ejemplos de alcoxi incluyen metoxi (CH_3-O-), etoxi, *n*-propoxi, *iso*-propoxi, *n*-butoxi, *iso*-butoxi, *sec*-butoxi y *terc*-butoxi. Por lo tanto, por ejemplo:

(i) el término “alcoxialquilo” (solo o en combinación con otro término) significa alquilo sustituido con alcoxi tal como “metoximetilo” que puede representarse como:



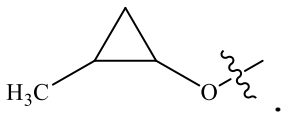
.

(ii) el término “cicloalquilalcoxi” (solo o en combinación con otro término) significa alcoxi sustituido con cicloalquilo tal como “ciclopropilmetoxi” que puede representarse como:



;

El término “cicloalcoxi” (solo o en combinación con otro término) significa un sustituyente cicloalquiléter, *es decir*, cicloalquilo-O-. Los ejemplos de cicloalcoxi incluyen ciclopropoxi, ciclobutoxi, ciclopentoxi y ciclohexoxi. Por lo tanto, por ejemplo, el término “alquilcicloalcoxi” (solo o en combinación con otro término) significa cicloalcoxi sustituido con alquilo tal como “metilciclopropoxi” que puede representarse como:



.

En algunos casos, el número de átomos de carbono en un sustituyente (*p. ej.*, alquilo, cicloalquilo, *etc.*) se indica mediante el prefijo “C_{x-y}-”, en donde x es el mínimo e y es el número máximo de átomos de carbono en el

sustituyente. Por lo tanto, por ejemplo, “alquilo-C_{1-6}” se refiere a un sustituyente alquilo que contiene de 1 a 6 átomos de carbono. Ilustrando adicionalmente, cicloalquilo- C_{3-6} se refiere a un sustituyente cicloalquilo que contiene de 3 a 6 átomos de anillo de carbono.

El prefijo “halo” indica que el sustituyente al que está unido el prefijo está sustituido con uno o más radicales halógenos seleccionados independientemente. Por ejemplo, haloalquilo significa un sustituyente alquilo en donde al menos un radical hidrógeno se reemplaza con un radical halógeno. Cuando se reemplaza más de un hidrógeno por un halógeno, los halógenos pueden ser idénticos o diferentes. Los ejemplos de haloalquilos incluyen fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, difluoroetilo, 1,1,1-trifluoroetilo, pentafluoroetilo, difluoropropilo, heptafluoropropilo, clorometilo, diclorometilo, triclorometilo, difluoroclorometilo, diclorofluorometilo y dicloropropilo. Similarmente, “haloalcoxi” significa un sustituyente alcoxi en donde al menos un radical hidrógeno se reemplaza por un radical halógeno. Cuando se reemplaza más de un hidrógeno por un halógeno, los halógenos pueden ser idénticos o diferentes. Los ejemplos de sustituyentes haloalcoxi incluyen fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi (también

conocido como “perfluorometiloxi”), 1,1,1-trifluoroetoxi y clorometoxi.

Un sustituyente es “sustituible” si comprende al menos un átomo de carbono o nitrógeno que está unido a uno o más átomos de hidrógeno. Por lo tanto, por ejemplo, hidrógeno, halógeno y ciano no entran en esta definición.

Si un sustituyente se describe como “sustituido”, un radical no hidrógeno está en lugar de un radical hidrógeno sobre un carbono o nitrógeno del sustituyente. Por lo tanto, por ejemplo, un sustituyente alquilo sustituido es un sustituyente alquilo en donde al menos un radical no hidrógeno está en el lugar de un radical hidrógeno en el sustituyente alquilo. Para ilustrar, monofluoroalquilo es alquilo sustituido con un radical fluoro, y difluoroalquilo es alquilo sustituido con dos radicales fluoro. Debe reconocerse que si hay más de una sustitución en un sustituyente, cada radical no-hidrogeno puede ser idéntico o diferente (a menos que se indique de cualquier otra manera).

Si un sustituyente se describe como “opcionalmente sustituido”, el sustituyente puede ser (1) no sustituido, o (2) sustituido. Si se describe que un carbono de un sustituyente está opcionalmente sustituido con uno o más de una lista de sustituyentes, uno o más de los hidrógenos en el carbono (en la medida en que los haya) pueden reemplazarse por separado y/o juntos con un

sustituyente opcional seleccionado independientemente. Si se describe que un nitrógeno de un sustituyente está opcionalmente sustituido con uno o más de una lista de sustituyentes, uno o más de los hidrógenos en el nitrógeno (en la medida en que los haya) pueden reemplazarse por un sustituyente opcional seleccionado independientemente.

Si los sustituyentes se describen como "seleccionados independientemente" de un grupo, cada sustituyente se selecciona independientemente del otro. Por lo tanto, cada sustituyente puede ser idéntico o diferente al otro sustituyente.

El término "farmacéuticamente aceptable" se usa adjetivamente en esta memoria descriptiva para significar que el sustantivo modificado es apropiado para su uso como un producto farmacéutico o como parte de un producto farmacéutico. Por ejemplo, "sales farmacéuticamente aceptables" son sales que son adecuadas para su uso en mamíferos, particularmente humanos, e incluyen sales con una base inorgánica, base orgánica, ácido inorgánico, ácido orgánico o aminoácido básico o ácido que son adecuadas para su uso en mamíferos, particularmente humanos.

Una "cantidad terapéuticamente efectiva" de un agente farmacológico es una cantidad que es suficiente para efectuar resultados beneficiosos o deseados,

incluidos los resultados clínicos, y, como tal, dependerá de la situación en la que se esté administrando. Cuando el agente farmacológico se está administrando para tratarla enfermedad hepática, por ejemplo, una cantidad terapéuticamente efectiva del agente es una cantidad del agente que es suficiente, ya sea solo o en combinación con terapias adicionales, para proporcionar un efecto anti enfermedad hepática en un sujeto en comparación con la respuesta obtenida sin la administración del agente.

El término “prevenir” es fácilmente entendido por un médico con experiencia en la técnica y, con respecto al tratamiento de una afección particular, puede incluir que se pretende que tenga su significado normal e incluye profilaxis primaria para prevenir el desarrollo de la afección y profilaxis secundaria mediante la cual la afección ya se ha desarrollado y el paciente está protegido temporal o permanentemente contra el agravamiento o empeoramiento de la enfermedad o el desarrollo de nuevos síntomas asociados con la afección.

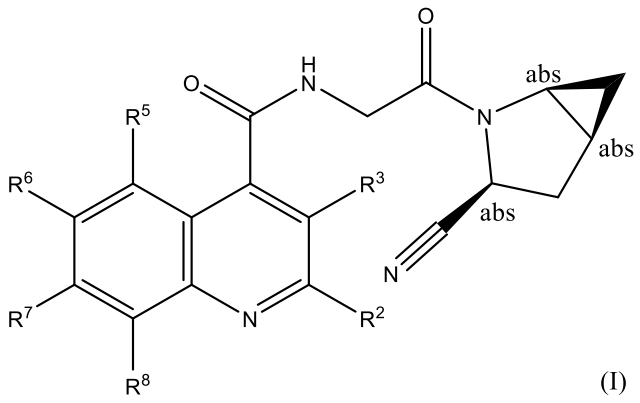
Los términos “tratar” se entienden fácilmente por un médico con experiencia en la técnica y, con respecto al tratamiento de una afección particular, pueden incluir (1) disminuir la extensión o la causa de la afección que se está tratando, y/o (2) aliviar o mejorar uno o más síntomas asociados con esa afección. El tratamiento de la enfermedad hepática, por ejemplo, puede

incluir estabilizar (*es decir,* no empeorar), retrasar o ralentizar el avance o progresión de la enfermedad hepática; prolongar la supervivencia en comparación con la supervivencia esperada si no recibe tratamiento; y/o de cualquier otra manera paliar o mejorar el cáncer o la gravedad de la enfermedad hepática, en su totalidad o en parte.

II. Compuestos

A. Compuestos de la Fórmula (I)

En una modalidad, la presente descripción proporciona compuestos que tienen la estructura de la Fórmula (I):



(I)

y sales farmacéuticamente aceptables de estos, en donde:

R^2 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno y metilo;

R^3 es hidrógeno o halógeno;

R^5 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, hidroxi, halógeno, metilo y metoxi;

uno de R^6 y R^7 es hidrógeno y el otro de R^6 y R^7 se selecciona del grupo que consiste en:

(a) halógeno;

(b) alquilo C_{1-6}, en donde el alquilo C_{1-6} está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, hidroxi, alcoxi C_{1-6}, halo-alcoxi C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-6} y cicloalcoxi C_{3-6};

(c) ciclopropilo, en donde el ciclopropilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en ciano, fluoro, alquilo C_{1-6}, halo-alquilo C_{1-6}- y alcoxi C_{1-6}-;

(d) alcoxi C_{1-6}, en donde el alcoxi C_{1-6} está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno y ciclopropilo; y

(e) cicloalcoxi C_{3-6}, en donde el cicloalcoxi C_{3-6} está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes

seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno y alquilo C_{1-3}; y

R^8 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno y metilo.

En algunas modalidades, R^2 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, cloro, fluoro y metilo. En un aspecto, R^2 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, cloro y metilo. En otro aspecto, R^2 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, fluoro y metilo. En otro aspecto, R^2 es hidrógeno o halógeno. En otro aspecto, R^2 es hidrógeno o cloro. En otro aspecto, R^2 es hidrógeno o fluoro. En otro aspecto, R^2 es hidrógeno o metilo. En otro aspecto, R^2 es hidrógeno. En otro aspecto, R^2 es halógeno. En otro aspecto, R^2 es cloro. En otro aspecto, R^2 es fluoro. En otro aspecto, R^2 es metilo.

En algunas modalidades, R^3 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, cloro y fluoro. En un aspecto, R^3 es hidrógeno o cloro. En otro aspecto, R^3 es hidrógeno o fluoro. En otro aspecto, R^3 es hidrógeno. En otro aspecto, R^3 es halógeno. En otro aspecto, R^3 es cloro. En otro aspecto, R^3 es fluoro.

En algunas modalidades, R^5 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, hidroxi, cloro, fluoro, metilo y metoxi. En un aspecto, R^5 se selecciona del grupo

que consiste en hidrógeno, cloro y metilo. En otro aspecto, R^5 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, fluoro y metilo. En otro aspecto, R^5 es hidrógeno o halógeno. En otro aspecto, R^5 es hidrógeno o cloro. En otro aspecto, R^5 es hidrógeno o fluoro. En otro aspecto, R^5 es hidrógeno o metilo. En otro aspecto, R^5 es hidrógeno. En otro aspecto, R^5 es hidroxi. En otro aspecto, R^5 es halógeno. En otro aspecto, R^5 es cloro. En otro aspecto, R^5 es fluoro. En otro aspecto, R^5 es metilo. En otro aspecto, R^5 es metoxi.

En algunas modalidades, R^8 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, cloro, fluoro y metilo. En un aspecto, R^8 es hidrógeno o cloro. En otro aspecto, R^8 es hidrógeno o fluoro. En otro aspecto, R^8 es hidrógeno o metilo. En otro aspecto, R^8 es hidrógeno. En otro aspecto, R^8 es halógeno. En otro aspecto, R^8 es cloro. En otro aspecto, R^8 es fluoro. En otro aspecto, R^8 es metilo.

En algunas modalidades, R^2 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, cloro, fluoro y metilo; R^3 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, cloro y fluoro; R^5 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, hidroxi, cloro, fluoro, metilo y metoxi; y R^8 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, cloro, fluoro y metilo.

En algunas modalidades, R^2 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, cloro, fluoro y metilo; R^3 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, cloro y fluoro; R^5 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, cloro y fluoro; y R^8 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, cloro y fluoro.

En algunas modalidades, R^2 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, fluoro y metilo; R^3 es hidrógeno o fluoro; R^5 es hidrógeno o fluoro; y R^8 es hidrógeno o fluoro.

En algunas modalidades, R^2 es hidrógeno o metilo; R^3 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, cloro y fluoro; R^5 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, cloro y fluoro; y R^8 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, cloro y fluoro.

En algunas modalidades, R^2, R^3, R^5 y R^8 se seleccionan independientemente de hidrógeno y fluoro.

En algunas modalidades, dos de los sustituyentes de R^2, R^3, R^5 y R^8 son distintos a hidrógeno, y los sustituyentes de R^2, R^3, R^5 y R^8 restantes son todos hidrógeno.

En algunas modalidades, uno de los sustituyentes de R^2, R^3, R^5 y R^8 son distintos a hidrógeno, y los sustituyentes de R^2, R^3, R^5 y R^8 restantes son todos hidrógeno.

En algunas modalidades, los sustituyentes de R^2, R^3, R^5 y R^8 son todos hidrógeno.

En algunas modalidades, uno de R^6 y R^7 es distinto a hidrógeno y el otro de R^6 y R^7 es hidrógeno. En un aspecto, R^6 es distinto a hidrógeno y R^7 es hidrógeno. En otro aspecto, R^6 es hidrógeno y R^7 es distinto a hidrógeno.

En algunas modalidades, uno de R^6 y R^7 es hidrógeno y el otro es halógeno. En un aspecto, uno de R^6 y R^7 es hidrógeno y el otro es cloro. En otro aspecto, uno de R^6 y R^7 es hidrógeno y el otro es fluoro. En otro aspecto, uno de R^6 y R^7 es hidrógeno y el otro es bromo. En otro aspecto, uno de R^6 y R^7 es hidrógeno y el otro es yodo.

En algunas modalidades, uno de R^6 y R^7 es hidrógeno y el otro es alquilo C_{1-6}, en donde el alquilo C_{1-6} se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en halógeno, hidroxi, alcoxi C_{1-6}, halo-alcoxi C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-6}, y cicloalcoxi C_{3-6}. En un aspecto, uno de R^6 y R^7 es hidrógeno y el otro es alquilo C_{1-3}, en donde el alquilo C_{1-3} se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en halógeno, hidroxi, alcoxi C_{1-3}, halo-alcoxi C_{1-3}, cicloalquilo C_{3-6}, y cicloalcoxi C_{3-6}. En otro aspecto, uno de R^6 y R^7 es

hidrógeno y el otro es alquilo C_{1-3}, en donde el alquilo C_{1-3} está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, hidroxi, metoxi, y halometoxi. En otro aspecto, uno de R^6 y R^7 es hidrógeno y el otro es alquilo C_{1-3}, en donde el alquilo C_{1-3} está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en fluoro, hidroxi, metoxi, y fluorometoxi. En otro aspecto, uno de R^6 y R^7 es hidrógeno y el otro es alquilo C_{1-3}, en donde el alquilo C_{1-3} está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en fluoro y metoxi. En otro aspecto, uno de R^6 y R^7 es hidrógeno y el otro es alquilo C_{1-6}, en donde el alquilo C_{1-6} está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno y alcoxi C_{1-6}. En otro aspecto, uno de R^6 y R^7 es hidrógeno y el otro es alquilo C_{1-3}, en donde el alquilo C_{1-3} está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno y alcoxi C_{1-3}.

En algunas modalidades, uno de R^6 y R^7 es hidrógeno y el otro es alquilo C_{1-6}. En un aspecto, uno de R^6 y R^7 es hidrógeno y el otro es alquilo C_{1-3}. En otro aspecto, uno de R^6 y R^7 es hidrógeno y el otro es metilo.

En algunas modalidades, uno de R^6 y R^7 es hidrógeno y el otro es alquilo C_{1-6}, en donde el alquilo C_{1-6} está opcionalmente sustituido con uno o más halógenos. En un aspecto, uno de R^6 y R^7 es hidrógeno y el otro es alquilo C_{1-3}, en donde el alquilo C_{1-3} está opcionalmente sustituido con uno o más fluoros.

En algunas modalidades, uno de R^6 y R^7 es hidrógeno y el otro es alquilo C_{1-6}, en donde el alquilo C_{1-6} está opcionalmente sustituido con uno o más hidroxis. En un aspecto, uno de R^6 y R^7 es hidrógeno y el otro es alquilo C_{1-3}, en donde el alquilo C_{1-3} está opcionalmente sustituido con uno o más hidroxis.

En algunas modalidades, uno de R^6 y R^7 es hidrógeno y el otro es alquilo C_{1-6}, en donde el alquilo C_{1-6} está opcionalmente sustituido con uno o más alcoxis C_{1-6}. En un aspecto, uno de R^6 y R^7 es hidrógeno y el otro es alquilo C_{1-3}, en donde el alquilo C_{1-3} está opcionalmente sustituido con uno o más alcoxis C_{1-3}.

En algunas modalidades, uno de R^6 y R^7 es hidrógeno y el otro es alquilo C_{1-6}, en donde el alquilo C_{1-6} está opcionalmente sustituido con uno o más halo-alcoxi C_{1-6}. En un aspecto, uno de R^6 y R^7 es hidrógeno y el otro es alquilo C_{1-3}, en donde el alquilo C_{1-3} está opcionalmente sustituido con uno o más halo-alcoxis C_{1-3}. En otro aspecto, uno de R^6 y R^7 es hidrógeno y el otro es

alquilo C_{1-3}, en donde el alquilo C_{1-3} está opcionalmente sustituido con uno o más fluoro-alcoxis C_{1-3}.

En algunas modalidades, uno de R^6 y R^7 es hidrógeno y el otro es alquilo C_{1-6}, en donde el alquilo C_{1-6} está opcionalmente sustituido con uno o más cicloalquilos C_{3-6}. En un aspecto, uno de R^6 y R^7 es hidrógeno y el otro es alquilo C_{1-3}, en donde el alquilo C_{1-3} está opcionalmente sustituido con uno o más cicloalquilos C_{3-6}.

En algunas modalidades, uno de R^6 y R^7 es hidrógeno y el otro es alquilo C_{1-6}, en donde el alquilo C_{1-6} está opcionalmente sustituido con uno o más cicloalcoxis C_{3-6}. En un aspecto, uno de R^6 y R^7 es hidrógeno y el otro es alquilo C_{1-3}, en donde el alquilo C_{1-3} está opcionalmente sustituido con uno o más cicloalcoxis C_{3-6}.

En algunas modalidades, uno de R^6 y R^7 es hidrógeno y el otro se selecciona del grupo que consiste en metilo, etilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, fluoropropilo, hidroxietilo, hidroxipropilo, metoxietilo, metoxipropilo, trifluorometoximetilo y trifluorometoxietilo. En un aspecto, uno de R^6 y R^7 es hidrógeno y el otro se selecciona del grupo que consiste en metilo, etilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, fluoropropilo, metoxietilo y metoxipropilo.

En algunas modalidades, uno de R^6 y R^7 es hidrógeno y el otro es ciclopropilo, en donde el ciclopropilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en ciano, fluoro, alquilo C_{1-6}, halo alquilo-C_{1-6}, y alcoxi C_{1-6}. En un aspecto, uno de R^6 y R^7 es hidrógeno y el otro es ciclopropilo, en donde el ciclopropilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en ciano, fluoro, alquilo C_{1-3}, halo alquilo-C_{1-3}, y alcoxi C_{1-3}. En otro aspecto, uno de R^6 y R^7 es hidrógeno y el otro es ciclopropilo, en donde el ciclopropilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en ciano, alquilo C_{1-3}, fluoro-alquilo-C_{1-3}, y alcoxi C_{1-3}.

En algunas modalidades, uno de R^6 y R^7 es hidrógeno y el otro es ciclopropilo.

En algunas modalidades, uno de R^6 y R^7 es hidrógeno y el otro es ciclopropilo, en donde el ciclopropilo está opcionalmente sustituido con uno o más ciano.

En algunas modalidades, uno de R^6 y R^7 es hidrógeno y el otro es ciclopropilo, en donde el ciclopropilo está opcionalmente sustituido con uno o más fluoro.

En algunas modalidades, uno de R^6 y R^7 es hidrógeno y el otro es ciclopropilo, en donde el ciclopropilo está opcionalmente sustituido con uno o alquilo C_{1-6}. En un aspecto, uno de R^6 y R^7 es hidrógeno y el otro es ciclopropilo, en donde el ciclopropilo está opcionalmente sustituido con uno o más alquilos C_{1-3}.

En algunas modalidades, uno de R^6 y R^7 es hidrógeno y el otro es ciclopropilo, en donde el ciclopropilo está opcionalmente sustituido con uno o más halo-alquilo C_{1-6}. En un aspecto, uno de R^6 y R^7 es hidrógeno y el otro es ciclopropilo, en donde el ciclopropilo está opcionalmente sustituido con uno o más halo-alquilo C_{1-3}. En otro aspecto, uno de R^6 y R^7 es hidrógeno y el otro es ciclopropilo, en donde el ciclopropilo está opcionalmente sustituido con uno o más fluoro-alquilo C_{1-3}.

En algunas modalidades, uno de R^6 y R^7 es hidrógeno y el otro es ciclopropilo, en donde el ciclopropilo está opcionalmente sustituido con uno o más alcoxis C_{1-6}. En otro aspecto, uno de R^6 y R^7 es hidrógeno y el otro es ciclopropilo, en donde el ciclopropilo está opcionalmente sustituido con uno o más alcoxis C_{1-3}.

En algunas modalidades, uno de R^6 y R^7 es hidrógeno y el otro es ciclopropilo, en donde el ciclopropilo está opcionalmente sustituido con uno o más

sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en ciano, metilo, trifluorometilo y etoxi.

En algunas modalidades, uno de R^6 y R^7 es hidrógeno y el otro es alcoxi C_{1-6}, en donde el alcoxi C_{1-6} está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno y ciclopropilo. En un aspecto, uno de R^6 y R^7 es hidrógeno y el otro es alcoxi C_{1-3}, en donde el alcoxi C_{1-3} está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno y ciclopropilo.

En algunas modalidades, uno de R^6 y R^7 es hidrógeno y el otro es alcoxi C_{1-6}. En un aspecto, uno de R^6 y R^7 es hidrógeno y el otro es alcoxi C_{1-3}.

En algunas modalidades, uno de R^6 y R^7 es hidrógeno y el otro es alcoxi C_{1-6}, en donde el alcoxi C_{1-6} está opcionalmente sustituido con uno o más halógenos. En un aspecto, uno de R^6 y R^7 es hidrógeno y el otro es alcoxi C_{1-3}, en donde el alcoxi C_{1-3} está opcionalmente sustituido con uno o más halógenos. En otro aspecto, uno de R^6 y R^7 es hidrógeno y el otro es alcoxi C_{1-3}, en donde el alcoxi C_{1-3} está opcionalmente sustituido con uno o más fluoros.

En algunas modalidades, uno de R^6 y R^7 es hidrógeno y el otro es alcoxi C_{1-6}, en donde el alcoxi C_{1-6} está opcionalmente sustituido con uno o más

ciclopropilos. En un aspecto, uno de R^6 y R^7 es hidrógeno y el otro es alcoxi C_{1-3}, en donde el alcoxi C_{1-3} está opcionalmente sustituido con uno o más ciclopropilos.

En algunas modalidades, uno de R^6 y R^7 es hidrógeno y el otro se selecciona del grupo que consiste en metoxi, propoxi, trifluoroetoxi y ciclopropilmetoxi.

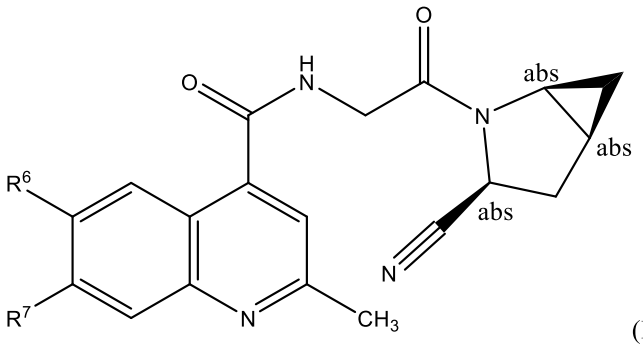
En algunas modalidades, uno de R^6 y R^7 es hidrógeno y el otro es cicloalcoxi C_{3-6}, en donde el cicloalcoxi C_{3-6} está opcionalmente sustituido con uno o más alquilos C_{1-3}.

En algunas modalidades, uno de R^6 y R^7 es hidrógeno y el otro es cicloalcoxi C_{3-6}, en donde el cicloalcoxi C_{3-6} está opcionalmente sustituido con uno o más halógenos. En un aspecto, uno de R^6 y R^7 es hidrógeno y el otro es cicloalcoxi C_{3-6}, en donde el cicloalcoxi C_{3-6} está opcionalmente sustituido con uno o más fluoros. En otro aspecto, uno de R^6 y R^7 es hidrógeno y el otro es ciclohexiloxi, en donde el ciclohexiloxi está opcionalmente sustituido con uno o más halógenos. En otro aspecto, uno de R^6 y R^7 es hidrógeno y el otro es ciclohexiloxi, en donde el ciclohexiloxi está opcionalmente sustituido con uno o más fluoros. En otro aspecto, uno de R^6 y R^7 es hidrógeno y el otro es ciclopropoxi, en donde el ciclopropoxi está opcionalmente sustituido con uno o más halógenos. En otro aspecto, uno de R^6 y R^7 es hidrógeno y el otro es

ciclopropoxi, en donde el ciclopropoxi está opcionalmente sustituido con uno o más fluoros.

En algunas modalidades, uno de R^6 y R^7 es hidrógeno y el otro es cicloalcoxi C_{3-6}. En un aspecto, uno de R^6 y R^7 es hidrógeno y el otro es ciclopropoxi. En otro aspecto, uno de R^6 y R^7 es hidrógeno y el otro es ciclohexiloxi.

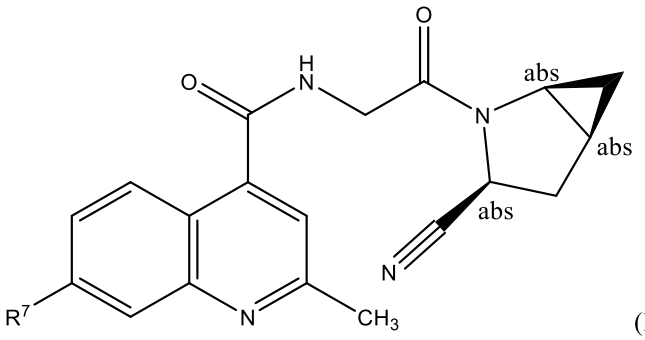
En algunas modalidades, los compuestos, y sales farmacéuticamente aceptables de estos, tienen la estructura de la Fórmula (II-A):



(II-A)

en donde R^6 y R^7 son como se definen en las diversas modalidades de esta memoria descriptiva.

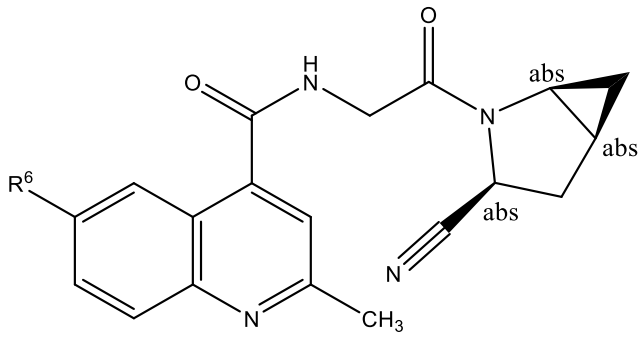
En algunas modalidades, los compuestos, y sales farmacéuticamente aceptables de estos, tienen la estructura de la Fórmula (II-B):



(II-B)

en donde R^7 es como se define en las diversas modalidades de esta memoria descriptiva.

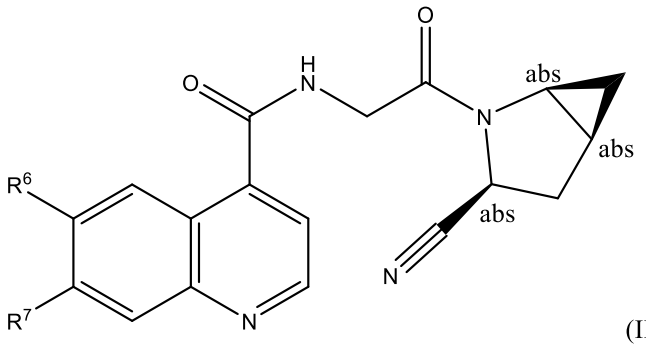
En algunas modalidades, los compuestos, y sales farmacéuticamente aceptables de estos, tienen la estructura de la Fórmula (II-C):



(II-C)

en donde R^6 es como se define en las diversas modalidades de esta memoria descriptiva.

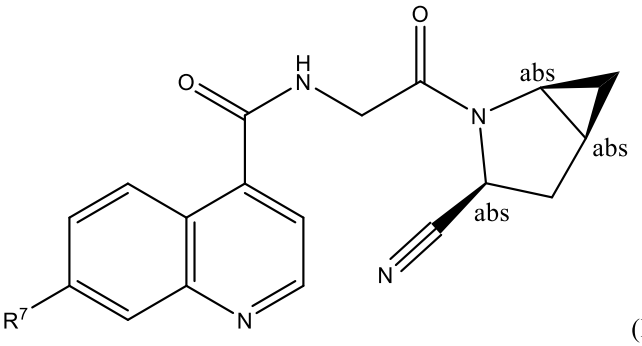
En algunas modalidades, los compuestos, y sales farmacéuticamente aceptables de estos, tienen la estructura de la Fórmula (III-A):



(III-A)

en donde R^6 y R^7 son como se definen en las diversas modalidades de esta memoria descriptiva.

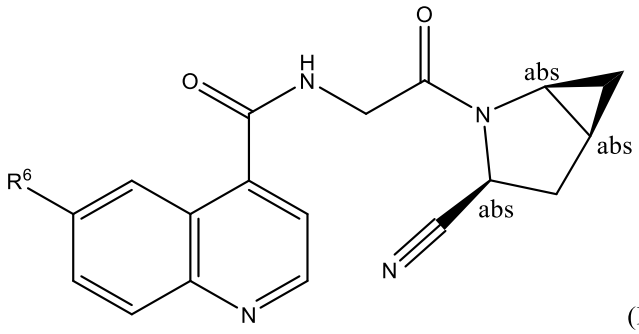
En algunas modalidades, los compuestos, y sales farmacéuticamente aceptables de estos, tienen la estructura de la Fórmula (III-B):



(III-B)

en donde R^7 es como se define en las diversas modalidades de esta memoria descriptiva.

En algunas modalidades, los compuestos, y sales farmacéuticamente aceptables de estos, tienen la estructura de la Fórmula (III-C):



(III-C)

en donde R^6 es como se define en las diversas modalidades de esta memoria descriptiva.

B. Modalidades

Modalidad 1: Compuestos que tienen la estructura de la Fórmula (I), o sales farmacéuticamente aceptables de estos, en donde uno de R^6 y R^7 es hidrógeno y el otro de R^6 y R^7 se selecciona del grupo que consiste en:

(a) halógeno;

(b) alquilo C_{1-6}, en donde el alquilo C_{1-6} está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, hidroxi, alcoxi C_{1-6}, halo-alcoxi C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-6} y cicloalcoxi C_{3-6}; y

(c) ciclopropilo, en donde el ciclopropilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados

independientemente del grupo que consiste en ciano, fluoro, alquilo C_{1-6}, halo-alquilo C_{1-6}- y alcoxi C_{1-6}-.

Modalidad 2: Compuestos que tienen la estructura de la Fórmula (I), o sales farmacéuticamente aceptables de estos, en donde:

R^2 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno y metilo;

R^3 es hidrógeno o halógeno;

R^5 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, hidroxi, halógeno, metilo y metoxi;

uno de R^6 y R^7 es hidrógeno y el otro de R^6 y R^7 se selecciona del grupo que consiste en:

(a) halógeno;

(b) alquilo C_{1-6}, en donde el alquilo C_{1-6} está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, hidroxi, alcoxi C_{1-6} y halo-alcoxi C_{1-6}; y

(c) ciclopropilo, en donde el ciclopropilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en ciano, alquilo C_{1-6}, halo-alquilo C_{1-6}- y alcoxi C_{1-6}-; y

R^8 es hidrógeno o halógeno.

Modalidad 3: Compuestos que tienen la estructura de la Fórmula (I), o sales farmacéuticamente aceptables de estos, en donde:

R^2 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, cloro, fluoro y metilo;

R^3 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, cloro y fluoro;

R^5 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, hidroxi, cloro, fluoro, metilo y metoxi;

uno de R^6 y R^7 es hidrógeno y el otro de R^6 y R^7 se selecciona del grupo que consiste en:

(a) halógeno;

(b) alquilo C_{1-6}, en donde el alquilo C_{1-6} está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, hidroxi, alcoxi C_{1-6} y halo-alcoxi C_{1-6}; y

(c) ciclopropilo, en donde el ciclopropilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en ciano, alquilo C_{1-6}, halo-alquilo C_{1-6}- y alcoxi C_{1-6}-; y

R^8 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, cloro y fluoro.

Modalidad 4: Compuestos que tienen la estructura de la Fórmula (I), o sales farmacéuticamente aceptables de estos, en donde:

R^2 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, cloro y metilo;

R^3 es hidrógeno o cloro;

R^5 es hidrógeno o cloro;

uno de R^6 y R^7 es hidrógeno y el otro de R^6 y R^7 se selecciona del grupo que consiste en:

(a) halógeno;

(b) alquilo C_{1-6}, en donde el alquilo C_{1-6} está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, hidroxi, alcoxi C_{1-6} y halo-alcoxi C_{1-6}; y

(c) ciclopropilo, en donde el ciclopropilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en ciano, alquilo C_{1-6}, halo-alquilo C_{1-6}- y alcoxi C_{1-6}-; y

R^8 es hidrógeno o cloro.

Modalidad 5: Compuestos que tienen la estructura de la Fórmula (I), o sales farmacéuticamente aceptables de estos, en donde:

R^2 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, fluoro y metilo;

R^3 es hidrógeno o fluoro;

R^5 es hidrógeno o fluoro;

uno de R^6 y R^7 es hidrógeno y el otro de R^6 y R^7 se selecciona del grupo que consiste en:

(a) halógeno;

(b) alquilo C_{1-6}, en donde el alquilo C_{1-6} está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, hidroxi, alcoxi C_{1-6} y halo-alcoxi C_{1-6}; y

(c) ciclopropilo, en donde el ciclopropilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en ciano, alquilo C_{1-6}, halo-alquilo C_{1-6}- y alcoxi C_{1-6}-; y

R^8 es hidrógeno o fluoro.

Modalidad 6: Compuestos que tienen la estructura de la Fórmula (I), o sales farmacéuticamente aceptables de estos, en donde uno de R^6 y R^7 es hidrógeno

y el otro de R^6 y R^7 se selecciona del grupo que consiste en:

(a) halógeno;

(b) alquilo C_{1-3}, en donde el alquilo C_{1-3} está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, hidroxi, alcoxi C_{1-3} y halo-alcoxi C_{1-3}; y

(c) ciclopropilo, en donde el ciclopropilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en ciano, alquilo C_{1-3}, halo-alquilo C_{1-3} y alcoxi C_{1-3}.

Modalidad 7: Compuestos de cualquiera de las modalidades 1 a 6, o sales farmacéuticamente aceptables de estos, en donde uno de R^6 y R^7 es hidrógeno y el otro es halógeno.

Modalidad 8: Compuestos de cualquiera de las modalidades 1 a 6, o sales farmacéuticamente aceptables de estos, en donde uno de R^6 y R^7 es hidrógeno y el otro es cloro.

Modalidad 9: Compuestos de cualquiera de las modalidades 1 a 6, o sales farmacéuticamente aceptables de

estos, en donde uno de R^6 y R^7 es hidrógeno y el otro es fluoro.

Modalidad 10: Compuestos de cualquiera de las modalidades 1 a 6, o sales farmacéuticamente aceptables de estos, en donde uno de R^6 y R^7 es hidrógeno y el otro es bromo.

Modalidad 11: Compuestos de cualquiera de las modalidades 1 a 6, o

sales farmacéuticamente aceptables de estos, en donde uno de R^6 y R^7 es hidrógeno y el otro es yodo.

Modalidad 12: Compuestos de cualquiera de las modalidades 1 a 5, o sales farmacéuticamente aceptables de estos, en donde uno de R^6 y R^7 es hidrógeno y el otro es alquilo C_{1-6}, en donde el alquilo C_{1-6} está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, hidroxi, alcoxi C_{1-6}, y halo-alcoxi C_{1-6}.

Modalidad 13: Compuestos de cualquiera de las modalidades 1 a 6, o sales farmacéuticamente aceptables de estos, en donde uno de R^6 y R^7 es hidrógeno y el otro es alquilo C_{1-3}, en donde el alquilo C_{1-3} está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, hidroxi, alcoxi C_{1-3} y halo-alcoxi C_{1-3}.

Modalidad 14: Compuestos de cualquiera de las modalidades 1 a 6, o sales farmacéuticamente aceptables de

estos, en donde uno de R^6 y R^7 es hidrógeno y el otro es alquilo C_{1-3}, en donde el alquilo C_{1-3} está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, hidroxi, metoxi y halometoxi.

Modalidad 15: Compuestos de cualquiera de las modalidades 1 a 6, o sales farmacéuticamente aceptables de estos, en donde uno de R^6 y R^7 es hidrógeno y el otro es alquilo C_{1-3}, en donde el alquilo C_{1-3} está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en fluoro, hidroxi, metoxi y fluorometoxi.

Modalidad 16: Compuestos de cualquiera de las modalidades 1 a 6, o sales farmacéuticamente aceptables de estos, en donde uno de R^6 y R^7 es hidrógeno y el otro es alquilo C_{1-3}, en donde el alquilo C_{1-3} está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en fluoro y metoxi.

Modalidad 17: Compuestos de cualquiera de las modalidades 1 a 5, o sales farmacéuticamente aceptables de estos, en donde uno de R^6 y R^7 es hidrógeno y el otro es alquilo C_{1-6}, en donde el alquilo C_{1-6} está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno y alcoxi C_{1-6}.

Modalidad 18: Compuestos de cualquiera de las modalidades 1 a 6, o sales farmacéuticamente aceptables de estos, en donde uno de R^6 y R^7 es hidrógeno y el otro es alquilo C_{1-3}, en donde el alquilo C_{1-3} está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno y alcoxi C_{1-3}.

Modalidad 19: Compuestos de cualquiera de las modalidades 1 a 5, o sales farmacéuticamente aceptables de estos, en donde uno de R^6 y R^7 es hidrógeno y el otro es alquilo C_{1-6}.

Modalidad 20: Compuestos de cualquiera de las modalidades 1 a 6, o sales farmacéuticamente aceptables de estos, en donde uno de R^6 y R^7 es hidrógeno y el otro es alquilo C_{1-3}.

Modalidad 21: Compuestos de cualquiera de las modalidades 1 a 6, o sales farmacéuticamente aceptables de estos, en donde uno de R^6 y R^7 es hidrógeno y el otro es metilo.

Modalidad 22: Compuestos de cualquiera de las modalidades 1 a 5, o sales farmacéuticamente aceptables de estos, en donde uno de R^6 y R^7 es hidrógeno y el otro es alquilo C_{1-6}, en donde el alquilo C_{1-6} está opcionalmente sustituido con uno o más halógenos.

Modalidad 23: Compuestos de cualquiera de las modalidades 1 a 6, o sales farmacéuticamente aceptables de

estos, en donde uno de R^6 y R^7 es hidrógeno y el otro es alquilo C_{1-3}, en donde el alquilo C_{1-3} está opcionalmente sustituido con uno o más fluoros.

Modalidad 24: Compuestos de cualquiera de las modalidades 1 a 5, o sales farmacéuticamente aceptables de estos, en donde uno de R^6 y R^7 es hidrógeno y el otro es alquilo C_{1-6}, en donde el alquilo C_{1-6} está opcionalmente sustituido con uno o más hidroxis.

Modalidad 25: Compuestos de cualquiera de las modalidades 1 a 6, o sales farmacéuticamente aceptables de estos, en donde uno de R^6 y R^7 es hidrógeno y el otro es alquilo C_{1-3}, en donde el alquilo C_{1-3} está opcionalmente sustituido con uno o más hidroxis.

Modalidad 26: Compuestos de cualquiera de las modalidades 1 a 5, o sales farmacéuticamente aceptables de estos, en donde uno de R^6 y R^7 es hidrógeno y el otro es alquilo C_{1-6}, en donde el alquilo C_{1-6} está opcionalmente sustituido con uno o más alcoxis C_{1-6}.

Modalidad 27: Compuestos de cualquiera de las modalidades 1 a 6, o sales farmacéuticamente aceptables de estos, en donde uno de R^6 y R^7 es hidrógeno y el otro es alquilo C_{1-3}, en donde el alquilo C_{1-3} está opcionalmente sustituido con uno o más alcoxis C_{1-3}.

Modalidad 28: Compuestos de cualquiera de las modalidades 1 a 5, o sales farmacéuticamente aceptables de estos, en donde uno de R^6 y R^7 es hidrógeno y el otro es

alquilo C_{1-6}, en donde el alquilo C_{1-6} está opcionalmente sustituido con uno o más halo-alcoxi C_{1-6}.

Modalidad 29: Compuestos de cualquiera de las modalidades 1 a 6, o sales farmacéuticamente aceptables de estos, en donde uno de R^6 y R^7 es hidrógeno y el otro es alquilo C_{1-3}, en donde el alquilo C_{1-3} está opcionalmente sustituido con uno o más halo-alcoxis C_{1-3}.

Modalidad 30: Compuestos de cualquiera de las modalidades 1 a 6, o sales farmacéuticamente aceptables de estos, en donde uno de R^6 y R^7 es hidrógeno y el otro es alquilo C_{1-3}, en donde el alquilo C_{1-3} está opcionalmente sustituido con uno o más fluoro-alcoxis C_{1-3}.

Modalidad 31: Compuestos de cualquiera de las modalidades 1 a 6, o sales farmacéuticamente aceptables de estos, en donde uno de R^6 y R^7 es hidrógeno y el otro se selecciona del grupo que consiste en metilo, etilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, fluoropropilo, hidroxietilo, hidroxipropilo, metoxietilo, metoxipropilo, trifluorometoximetilo y trifluorometoxietilo.

Modalidad 32: Compuestos de cualquiera de las modalidades 1 a 6, o sales farmacéuticamente aceptables de estos, en donde uno de R^6 y R^7 es hidrógeno y el otro se selecciona del grupo que consiste en metilo, etilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, fluoropropilo, metoxietilo y metoxipropilo.

Modalidad 33: Compuestos de cualquiera de las modalidades 1 a 5, o sales farmacéuticamente aceptables de estos, en donde uno de R^6 y R^7 es hidrógeno y el otro es ciclopropilo, en donde el ciclopropilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en ciano, alquilo C_{1-6}, halo-alquilo C_{1-6} y alcoxi C_{1-6}.

Modalidad 34: Compuestos de cualquiera de las modalidades 1 a 6, o sales farmacéuticamente aceptables de estos, en donde uno de R^6 y R^7 es hidrógeno y el otro es ciclopropilo, en donde el ciclopropilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en ciano, alquilo C_{1-3}, halo-alquilo C_{1-3} y alcoxi C_{1-3}.

Modalidad 35: Compuestos de cualquiera de las modalidades 1 a 6, o sales farmacéuticamente aceptables de estos, en donde uno de R^6 y R^7 es hidrógeno y el otro es ciclopropilo, en donde el ciclopropilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en ciano, alquilo C_{1-3}, fluoro-alquilo C_{1-3} y alcoxi C_{1-3}.

Modalidad 36: Compuestos de cualquiera de las modalidades 1 a 6, o sales farmacéuticamente aceptables de estos, en donde uno de R^6 y R^7 es hidrógeno y el otro es ciclopropilo.

Modalidad 37: Compuestos de cualquiera de las modalidades 1 a 6, o sales farmacéuticamente aceptables de estos, en donde uno de R^6 y R^7 es hidrógeno y el otro es ciclopropilo, en donde el ciclopropilo está opcionalmente sustituido con uno o más cianos.

Modalidad 38: Compuestos de cualquiera de las modalidades 1 a 5, o sales farmacéuticamente aceptables de estos, en donde uno de R^6 y R^7 es hidrógeno y el otro es ciclopropilo, en donde el ciclopropilo está opcionalmente sustituido con uno o alquilo C_{1-6}.

Modalidad 39: Compuestos de cualquiera de las modalidades 1 a 6, o sales farmacéuticamente aceptables de estos, en donde uno de R^6 y R^7 es hidrógeno y el otro es ciclopropilo, en donde el ciclopropilo está opcionalmente sustituido con uno o más alquilos C_{1-3}.

Modalidad 40: Compuestos de cualquiera de las modalidades 1 a 5, o sales farmacéuticamente aceptables de estos, en donde uno de R^6 y R^7 es hidrógeno y el otro es ciclopropilo, en donde el ciclopropilo está opcionalmente sustituido con uno o más halo-alquilos C_{1-6}.

Modalidad 41: Compuestos de cualquiera de las modalidades 1 a 6, o sales farmacéuticamente aceptables de estos, en donde uno de R^6 y R^7 es hidrógeno y el otro es ciclopropilo, en donde el ciclopropilo está opcionalmente sustituido con uno o más halo-alquilos C_{1-3}.

Modalidad 42: Compuestos de cualquiera de las modalidades 1 a 6, o sales farmacéuticamente aceptables de estos, en donde uno de R^6 y R^7 es hidrógeno y el otro es ciclopropilo, en donde el ciclopropilo está opcionalmente sustituido con uno o más fluoro-alquilos C_{1-3}.

Modalidad 43: Compuestos de cualquiera de las modalidades 1 a 5, o sales farmacéuticamente aceptables de estos, en donde uno de R^6 y R^7 es hidrógeno y el otro es ciclopropilo, en donde el ciclopropilo está opcionalmente sustituido con uno o más alcoxis C_{1-6}.

Modalidad 44: Compuestos de cualquiera de las modalidades 1 a 6, o sales farmacéuticamente aceptables de estos, en donde uno de R^6 y R^7 es hidrógeno y el otro es ciclopropilo, en donde el ciclopropilo está opcionalmente sustituido con uno o más alcoxis C_{1-3}.

Modalidad 45: Compuestos de cualquiera de las modalidades 1 a 6, o sales farmacéuticamente aceptables de estos, en donde uno de R^6 y R^7 es hidrógeno y el otro es ciclopropilo, en donde el ciclopropilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en ciano, metilo, trifluorometilo y etoxi.

Modalidad 46: Compuestos de cualquiera de las modalidades 1 a 6, o sales farmacéuticamente aceptables de estos, en donde uno de R^6 y R^7 es hidrógeno y el otro de R^6 y R^7 se selecciona del grupo que consiste en:

(a) el grupo que consiste en cloro, fluoro, bromo y yodo;

(b) alquilo C_{1-3}, en donde el alquilo C_{1-3} está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, hidroxi, alcoxi C_{1-3} y halo-alcoxi C_{1-3}; y

(c) ciclopropilo, en donde el ciclopropilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en ciano, alquilo C_{1-3}, halo-alquilo C_{1-3} y alcoxi C_{1-3}.

Modalidad 47: Compuestos de cualquiera de las modalidades 1 a 6, o sales farmacéuticamente aceptables de estos, en donde uno de R^6 y R^7 es hidrógeno y el otro de R^6 y R^7 se selecciona del grupo que consiste en:

(a) el grupo que consiste en cloro, fluoro, bromo y yodo;

(b) alquilo C_{1-3}, en donde el alquilo C_{1-3} está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, hidroxi, metoxi y halometoxi; y

(c) ciclopropilo, en donde el ciclopropilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en ciano, alquilo C_{1-3}, halo-alquilo C_{1-3} y alcoxi C_{1-3}.

Modalidad 48: Compuestos de cualquiera de las modalidades 1 a 5, o sales farmacéuticamente aceptables de estos, en donde uno de R^6 y R^7 es hidrógeno y el otro de R^6 y R^7 se selecciona del grupo que consiste en:

(a) el grupo que consiste en cloro, fluoro, bromo y yodo;

(b) alquilo C_{1-6}, en donde el alquilo C_{1-6} está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno y alcoxi C_{1-6}; y

(c) ciclopropilo, en donde el ciclopropilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en ciano, alquilo C_{1-3}, halo-alquilo C_{1-3} y alcoxi C_{1-3}.

Modalidad 49: Compuestos de cualquiera de las modalidades 1 a 6, o sales farmacéuticamente aceptables

de estos, en donde uno de R^6 y R^7 es hidrógeno y el otro de R^6 y R^7 se selecciona del grupo que consiste en:

(a) el grupo que consiste en cloro, fluoro, bromo y yodo;

(b) alquilo C_{1-3}, en donde el alquilo C_{1-3} está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno y alcoxi C_{1-3}; y

(c) ciclopropilo, en donde el ciclopropilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en ciano, alquilo C_{1-3}, halo-alquilo C_{1-3} y alcoxi C_{1-3}.

Modalidad 50: Compuestos de cualquiera de las modalidades 1 a 6, o sales farmacéuticamente aceptables de estos, en donde uno de R^6 y R^7 es hidrógeno y el otro de R^6 y R^7 se selecciona del grupo que consiste en:

(a) el grupo que consiste en cloro, fluoro, bromo y yodo;

(b) alquilo C_{1-3}, en donde el alquilo C_{1-3} está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste

en halógeno, hidroxi, alcoxi C_{1-3} y halo-alcoxi C_{1-3}; y

(c) ciclopropilo, en donde el ciclopropilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en ciano, metilo, trifluorometilo y etoxi.

Modalidad 51: Compuestos de cualquiera de las modalidades 1 a 6, o sales farmacéuticamente aceptables de estos, en donde uno de R^6 y R^7 es hidrógeno y el otro de R^6 y R^7 se selecciona del grupo que consiste en:

(a) el grupo que consiste en cloro, fluoro, bromo y yodo;

(b) alquilo C_{1-3}, en donde el alquilo C_{1-3} está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno y alcoxi C_{1-3}; y

(c) ciclopropilo, en donde el ciclopropilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en ciano, metilo, trifluorometilo y etoxi.

Modalidad 52: Compuestos de cualquiera de las modalidades 1 a 6, o sales farmacéuticamente aceptables

de estos, en donde uno de R^6 y R^7 es hidrógeno y el otro de R^6 y R^7 se selecciona del grupo que consiste en:

(a) el grupo que consiste en cloro y fluoro;

(b) alquilo C_{1-3}, en donde el alquilo C_{1-3} está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, hidroxi, metoxi y halometoxi; y

(c) ciclopropilo, en donde el ciclopropilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en ciano, metilo, trifluorometilo y etoxi.

Modalidad 53: Compuestos de cualquiera de las modalidades 1 a 6, o sales farmacéuticamente aceptables de estos, en donde uno de R^6 y R^7 es hidrógeno y el otro de R^6 y R^7 se selecciona del grupo que consiste en:

(a) el grupo que consiste en cloro y fluoro;

(b) alquilo C_{1-3}, en donde el alquilo C_{1-3} está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en fluoro, hidroxi, metoxi y fluorometoxi; y

(c) ciclopropilo, en donde el ciclopropilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados

independientemente del grupo que consiste en ciano, metilo, trifluorometilo y etoxi.

Modalidad 54: Compuestos de cualquiera de las modalidades 1 a 6, o sales farmacéuticamente aceptables de estos, en donde uno de R^6 y R^7 es hidrógeno y el otro de R^6 y R^7 se selecciona del grupo que consiste en:

(a) el grupo que consiste en cloro y fluoro;

(b) alquilo C_{1-3}, en donde el alquilo C_{1-3} está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en metilo, etilo, propilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, fluoropropilo, hidroxietilo, hidroxipropilo, metoxietilo, metoxipropilo, trifluorometoximetilo y trifluorometoxietilo; y

(c) ciclopropilo, en donde el ciclopropilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en ciano, metilo, trifluorometilo y etoxi.

Modalidad 55: Compuestos de cualquiera de las modalidades 1 a 6, o sales farmacéuticamente aceptables de estos, en donde uno de R^6 y R^7 es hidrógeno y el otro de R^6 y R^7 se selecciona del grupo que consiste en:

(a) el grupo que consiste en cloro y fluoro;

(b) alquilo C_{1-3}, en donde el alquilo C_{1-3} está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en metilo, etilo, propilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, fluoropropilo, metoxietilo y metoxipropilo; y

(c) ciclopropilo, en donde el ciclopropilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en ciano, metilo, trifluorometilo y etoxi.

Modalidad 56: Compuestos de cualquiera de las modalidades 1 a 5, o sales farmacéuticamente aceptables de estos, en donde uno de R^6 y R^7 es hidrógeno y el otro de R^6 y R^7 se selecciona del grupo que consiste en:

(a) el grupo que consiste en cloro y fluoro;

(b) alquilo C_{1-6}, en donde el alquilo C_{1-6} está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en cloro, fluoro y metoxi; y

(c) ciclopropilo, en donde el ciclopropilo está opcionalmente sustituido con uno o más cianos.

Modalidad 57: Compuestos de cualquiera de las modalidades 1 a 56, o sales farmacéuticamente aceptables de estos, en donde R^6 es hidrógeno.

Modalidad 58: Compuestos de cualquiera de las modalidades 1 a 56, o sales farmacéuticamente aceptables de estos, en dondeR^7 es hidrógeno.

Modalidad 59: Compuestos de cualquiera de las modalidades 1 a 6, o sales farmacéuticamente aceptables de estos, en donde los compuestos tienen la estructura de la Fórmula (II-A).

Modalidad 60: Compuestos de cualquiera de las modalidades 1 a 6, o sales farmacéuticamente aceptables de estos, en donde los compuestos tienen la estructura de la Fórmula (II-B).

Modalidad 61: Compuestos de cualquiera de las modalidades 1 a 6, o sales farmacéuticamente aceptables de estos, en donde los compuestos tienen la estructura de la Fórmula (II-C).

Modalidad 62: Compuestos de cualquiera de las modalidades 1 a 6, o sales farmacéuticamente aceptables de estos, en donde los compuestos tienen la estructura de la Fórmula (III-A).

Modalidad 63: Compuestos de cualquiera de las modalidades 1 a 6, o sales farmacéuticamente aceptables de estos, en donde los compuestos tienen la estructura de la Fórmula (III-B).

Modalidad 64: Compuestos de cualquiera de las modalidades 1 a 6, o sales farmacéuticamente aceptables de estos, en donde los compuestos tienen la estructura de la Fórmula (III-C) como se define más en detalle en la presente descripción, y sales farmacéuticamente aceptables de estos.

Modalidad 65: Compuestos de la Fórmula (I), o sales farmacéuticamente aceptables de estos, en donde el compuesto se selecciona del grupo que consiste en:

6-bromo-*N*-(2-((1*S*,3*S*,5*S*)-3-ciano-2-azabiciclo[3.1.0]hexan-2-il)-2-oxoetil)quinolina-4-carboxamida (Ejemplo 1);

7-bloro-*N*-(2-((1*S*,3*S*,5*S*)-3-ciano-2-azabiciclo[3.1.0]hexan-2-il)-2-oxoetil)quinolina-4-carboxamida (Ejemplo 2);

7-bromo-*N*-(2-((1*S*,3*S*,5*S*)-3-ciano-2-azabiciclo[3.1.0]hexan-2-il)-2-oxoetil)quinolina-4-carboxamida (Ejemplo 3);

N-(2-((1*S*,3*S*,5*S*)-3-ciano-2-azabiciclo[3.1.0]hexan-2-il)-2-oxoetil)-6-fluoro-2-metilquinolina-4-carboxamida (Ejemplo 4);

6-cloro-*N*-(2-((1*S*,3*S*,5*S*)-3-ciano-2-azabiciclo[3.1.0]hexan-2-il)-2-oxoetil)-2-metilquinolina-4-carboxamida (Ejemplo 5);

6-bromo-*N*-(2-((1*S*,3*S*,5*S*)-3-ciano-2-azabiciclo[3.1.0]hexan-2-il)-2-oxoetil)-2-metilquinolina-4-carboxamida (Ejemplo 6);

N-(2-((1*S*,3*S*,5*S*)-3-ciano-2-azabiciclo[3.1.0]hexan-2-il)-2-oxoetil)-6-yodo-2-metilquinolina-4-carboxamida (Ejemplo 7); y

N-(2-((1*S*,3*S*,5*S*)-3-ciano-2-azabiciclo[3.1.0]hexan-2-il)-2-oxoetil)-7-fluoro-2-metiquinolina-4-carboxamida (Ejemplo 8).

Modalidad 66: Compuestos de la Fórmula (I), o sales farmacéuticamente aceptables de estos, en donde el compuesto se selecciona del grupo que consiste en:

6-bromo-*N*-(2-((1*S*,3*S*,5*S*)-3-ciano-2-azabiciclo[3.1.0]hexan-2-il)-2-oxoetil)quinolina-4-carboxamida (Ejemplo 1);

N-(2-((1*S*,3*S*,5*S*)-3-ciano-2-azabiciclo[3.1.0]hexan-2-il)-2-oxoetil)-6-fluoro-2-metilquinolina-4-carboxamida (Ejemplo 4);

6-cloro-*N*-(2-((1*S*,3*S*,5*S*)-3-ciano-2-azabiciclo[3.1.0]hexan-2-il)-2-oxoetil)-2-metilquinolina-4-carboxamida (Ejemplo 5);

6-bromo-*N*-(2-((1*S*,3*S*,5*S*)-3-ciano-2-azabiciclo[3.1.0]hexan-2-il)-2-oxoetil)-2-metilquinolina-4-carboxamida (Ejemplo 6); y

N-(2-((1*S*,3*S*,5*S*)-3-ciano-2-azabiciclo[3.1.0]hexan-2-il)-2-oxoetil)-6-yodo-2-metilquinolina-4-carboxamida (Ejemplo 7).

Modalidad 67: Compuestos de la Fórmula (I), o sales farmacéuticamente aceptables de estos, en donde el compuesto se selecciona del grupo que consiste en:

7-cloro-*N*-(2-((1*S*,3*S*,5*S*)-3-ciano-2-azabiciclo[3.1.0]hexan-2-il)-2-oxoetil)quinolina-4-carboxamida (Ejemplo 2);

7-bromo-*N*-(2-((1*S*,3*S*,5*S*)-3-ciano-2-azabiciclo[3.1.0]hexan-2-il)-2-oxoetil)quinolina-4-carboxamida (Ejemplo 3); y

N-(2-((1*S*,3*S*,5*S*)-3-ciano-2-azabiciclo[3.1.0]hexan-2-il)-2-oxoetil)-7-fluoro-2-metiquinolina-4-carboxamida (Ejemplo 8).

Modalidad 68: Compuestos de la Fórmula (I), o sales farmacéuticamente aceptables de estos, en donde el compuesto se selecciona del grupo que consiste en:

N-(2-((1*S*,3*S*,5*S*)-3-ciano-2-azabiciclo[3.1.0]hexan-2-il)-2-oxoetil)-6-metilquinolina-4-carboxamida (Ejemplo 9);

N-(2-((1*S*,3*S*,5*S*)-3-ciano-2-azabiciclo[3.1.0]hexan-2-il)-2-oxoetil)-6-(trifluorometil)quinolina-4-carboxamida (Ejemplo 10);

N-(2-((1*S*,3*S*,5*S*)-3-ciano-2-azabiciclo[3.1.0]hexan-2-il)-2-oxoetil)-6-(fluorometil)quinolina-4-carboxamida (Ejemplo 11);

N-(2-((1*S*,3*S*,5*S*)-3-ciano-2-azabiciclo[3.1.0]hexan-2-il)-2-oxoetil)-6-(2-fluoropropan-2-il)quinolina-4-carboxamida (Ejemplo 12);

N-(2-((1*S*,3*S*,5*S*)-3-ciano-2-azabiciclo[3.1.0]hexan-2-il)-2-oxoetil)-6-(2-hidroxipropan-2-il)quinolina-4-carboxamida (Ejemplo 13);

N-(2-((1*S*,3*S*,5*S*)-3-ciano-2-azabiciclo[3.1.0]hexan-2-il)-2-oxoetil)-6-(1-hidroxietil)quinolina-4-carboxamida (Ejemplo 14);

N-(2-((1*S*,3*S*,5*S*)-3-ciano-2-azabiciclo[3.1.0]hexan-2-il)-2-oxoetil)-6-(1-metoxietil)quinolina-4-carboxamida (Ejemplo 15);

N-(2-((1*S*,3*S*,5*S*)-3-ciano-2-azabiciclo[3.1.0]hexan-2-il)-2-oxoetil)-6-(2-metoxipropan-2-il)quinolina-4-carboxamida (Ejemplo 16);

N-(2-((1*S*,3*S*,5*S*)-3-ciano-2-azabiciclo[3.1.0]hexan-2-il)-2-oxoetil)-6-((trifluorometoxi)metil)quinolina-4-carboxamida (Ejemplo 17);

N-(2-((1*S*,3*S*,5*S*)-3-ciano-2-azabiciclo[3.1.0]hexan-2-il)-2-oxoetil)-6-etilo-2-metilquinolina-4-carboxamida (Ejemplo 18);

N-(2-((1*S*,3*S*,5*S*)-3-ciano-2-azabiciclo[3.1.0]hexan-2-il)-2-oxoetil)-2.6-dimetilquinolina-4-carboxamida (Ejemplo 19);

N-(2-((1*S*,3*S*,5*S*)-3-ciano-2-azabiciclo[3.1.0]hexan-2-il)-2-oxoetil)-7-metilquinolina-4-carboxamida (Ejemplo 20);

N-(2-((1*S*,3*S*,5*S*)-3-ciano-2-azabiciclo[3.1.0]hexan-2-il)-2-oxoetil)-7-(2-fluoropropan-2-il)quinolina-4-carboxamida (Ejemplo 21);

N-(2-((1*S*,3*S*,5*S*)-3-ciano-2-azabiciclo[3.1.0]hexan-2-il)-2-oxoetil)-7-(difluorometil)quinolina-4-carboxamida (Ejemplo 22);

N-(2-((1*S*,3*S*,5*S*)-3-ciano-2-azabiciclo[3.1.0]hexan-2-il)-2-oxoetil)-7-(trifluorometil)quinolina-4-carboxamida (Ejemplo 23);

N-(2-((1*S*,3*S*,5*S*)-3-ciano-2-azabiciclo[3.1.0]hexan-2-il)-2-oxoetil)-7-(fluorometil)quinolina-4-carboxamida (Ejemplo 24);

N-(2-((1*S*,3*S*,5*S*)-3-ciano-2-azabiciclo[3.1.0]hexan-2-il)-2-oxoetil)-7-(1-hidroxietil)quinolina-4-carboxamida (Ejemplo 25);

N-(2-((1*S*,3*S*,5*S*)-3-ciano-2-azabiciclo[3.1.0]hexan-2-il)-2-oxoetil)-7-(2-hidroxipropan-2-il)quinolina-4-carboxamida (Ejemplo 26);

N-(2-((1*S*,3*S*,5*S*)-3-ciano-2-azabiciclo[3.1.0]hexan-2-il)-2-oxoetil)-7-(1-metoxietil)quinolina-4-carboxamida (Ejemplo 27);

N-(2-((1*S*,3*S*,5*S*)-3-ciano-2-azabiciclo[3.1.0]hexan-2-il)-2-oxoetil)-7-(2-metoxipropan-2-il)quinolina-4-carboxamida (Ejemplo 28);

N-(2-((1*S*,3*S*,5*S*)-3-ciano-2-azabiciclo[3.1.0]hexan-2-il)-2-oxoetil)-7-((trifluorometoxi)metil)quinolina-4-carboxamida (Ejemplo 29);

N-(2-((1*S*,3*S*,5*S*)-3-ciano-2-azabiciclo[3.1.0]hexan-2-il)-2-oxoetil)-7-(1-(trifluorometoxi)etil)quinolina-4-carboxamida (Ejemplo 30); y

N-(2-((1*S*,3*S*,5*S*)-3-ciano-2-azabiciclo[3.1.0]hexan-2-il)-2-oxoetil)-2,7-metilquinolina-4-carboxamida (Ejemplo 31).

Modalidad 69: Compuestos de la Fórmula (I), o sales farmacéuticamente aceptables de estos, en donde el compuesto se selecciona del grupo que consiste en:

N-(2-((1*S*,3*S*,5*S*)-3-ciano-2-azabiciclo[3.1.0]hexan-2-il)-2-oxoetil)-6-metilquinolina-4-carboxamida (Ejemplo 9);

N-(2-((1*S*,3*S*,5*S*)-3-ciano-2-azabiciclo[3.1.0]hexan-2-il)-2-oxoetil)-6-(trifluorometil)quinolina-4-carboxamida (Ejemplo 10);

N-(2-((1*S*,3*S*,5*S*)-3-ciano-2-azabiciclo[3.1.0]hexan-2-il)-2-oxoetil)-6-(fluorometil)quinolina-4-carboxamida (Ejemplo 11);

N-(2-((1*S*,3*S*,5*S*)-3-ciano-2-azabiciclo[3.1.0]hexan-2-il)-2-oxoetil)-6-(2-fluoropropan-2-il)quinolina-4-carboxamida (Ejemplo 12);

N-(2-((1*S*,3*S*,5*S*)-3-ciano-2-azabiciclo[3.1.0]hexan-2-il)-2-oxoetil)-6-(2-hidroxipropan-2-il)quinolina-4-carboxamida (Ejemplo 13);

N-(2-((1*S*,3*S*,5*S*)-3-ciano-2-azabiciclo[3.1.0]hexan-2-il)-2-oxoetil)-6-(1-hidroxietil)quinolina-4-carboxamida (Ejemplo 14);

N-(2-((1*S*,3*S*,5*S*)-3-ciano-2-azabiciclo[3.1.0]hexan-2-il)-2-oxoetil)-6-(1-metoxietil)quinolina-4-carboxamida (Ejemplo 15);

N-(2-((1*S*,3*S*,5*S*)-3-ciano-2-azabiciclo[3.1.0]hexan-2-il)-2-oxoetil)-6-(2-metoxipropan-2-il)quinolina-4-carboxamida (Ejemplo 16);

N-(2-((1*S*,3*S*,5*S*)-3-ciano-2-azabiciclo[3.1.0]hexan-2-il)-2-oxoetil)-6-((trifluorometoxi)metil)quinolina-4-carboxamida (Ejemplo 17);

N-(2-((1*S*,3*S*,5*S*)-3-ciano-2-azabiciclo[3.1.0]hexan-2-il)-2-oxoetil)-6-etilo-2-metilquinolina-4-carboxamida (Ejemplo 18); y

N-(2-((1*S*,3*S*,5*S*)-3-ciano-2-azabiciclo[3.1.0]hexan-2-il)-2-oxoetil)-2,6-dimetilquinolina-4-carboxamida (Ejemplo 19).

Modalidad 70: Compuestos de la Fórmula (I), o sales farmacéuticamente aceptables de estos, en donde el compuesto se selecciona del grupo que consiste en:

N-(2-((1*S*,3*S*,5*S*)-3-ciano-2-azabiciclo[3.1.0]hexan-2-il)-2-oxoetil)-7-metilquinolina-4-carboxamida (Ejemplo 20);

N-(2-((1*S*,3*S*,5*S*)-3-ciano-2-azabiciclo[3.1.0]hexan-2-il)-2-oxoetil)-7-(2-

fluoropropan-2-il)quinolina-4-carboxamida (Ejemplo 21);

N-(2-((1*S*,3*S*,5*S*)-3-ciano-2-azabiciclo[3.1.0]hexan-2-il)-2-oxoetil)-7-(difluorometil)quinolina-4-carboxamida (Ejemplo 22);

N-(2-((1*S*,3*S*,5*S*)-3-ciano-2-azabiciclo[3.1.0]hexan-2-il)-2-oxoetil)-7-(trifluorometil)quinolina-4-carboxamida (Ejemplo 23);

N-(2-((1*S*,3*S*,5*S*)-3-ciano-2-azabiciclo[3.1.0]hexan-2-il)-2-oxoetil)-7-(fluorometil)quinolina-4-carboxamida (Ejemplo 24);

N-(2-((1*S*,3*S*,5*S*)-3-ciano-2-azabiciclo[3.1.0]hexan-2-il)-2-oxoetil)-7-(1-hidroxietil)quinolina-4-carboxamida (Ejemplo 25);

N-(2-((1*S*,3*S*,5*S*)-3-ciano-2-azabiciclo[3.1.0]hexan-2-il)-2-oxoetil)-7-(2-hidroxipropan-2-il)quinolina-4-carboxamida (Ejemplo 26);

N-(2-((1*S*,3*S*,5*S*)-3-ciano-2-azabiciclo[3.1.0]hexan-2-il)-2-oxoetil)-7-(1-metoxietil)quinolina-4-carboxamida (Ejemplo 27);

N-(2-((1*S*,3*S*,5*S*)-3-ciano-2-azabiciclo[3.1.0]hexan-2-il)-2-oxoetil)-7-(2-

metoxipropan-2-il)quinolina-4-carboxamida (Ejemplo 28);

N-(2-((1*S*,3*S*,5*S*)-3-ciano-2-azabiciclo[3.1.0]hexan-2-il)-2-oxoetil)-7-((trifluorometoxi)metil)quinolina-4-carboxamida (Ejemplo 29);

N-(2-((1*S*,3*S*,5*S*)-3-ciano-2-azabiciclo[3.1.0]hexan-2-il)-2-oxoetil)-7-(1-(trifluorometoxi)etil)quinolina-4-carboxamida (Ejemplo 30); y

N-(2-((1*S*,3*S*,5*S*)-3-ciano-2-azabiciclo[3.1.0]hexan-2-il)-2-oxoetil)-2,7-metilquinolina-4-carboxamida (Ejemplo 31).

Modalidad 71: Compuestos de la Fórmula (I), o sales farmacéuticamente aceptables de estos, en donde el compuesto se selecciona del grupo que consiste en:

N-(2-((1*S*,3*S*,5*S*)-3-ciano-2-azabiciclo[3.1.0]hexan-2-il)-2-oxoetil)-7-(1-cianociclopropil)quinolina-4-carboxamida (Ejemplo 40);

N-(2-((1*S*,3*S*,5*S*)-3-ciano-2-azabiciclo[3.1.0]hexan-2-il)-2-oxoetil)-6-ciclopropilquinolina-4-carboxamida (Ejemplo 42);

N-(2-((1*S*,3*S*,5*S*)-3-ciano-2-azabiciclo[3.1.0]hexan-2-il)-2-oxoetil)-6-(1-

metilciclopropil)quinolina-4-carboxamida (Ejemplo 43);

N-(2-((1*S*,3*S*,5*S*)-3-ciano-2-azabiciclo[3.1.0]hexan-2-il)-2-oxoetil)-6-(1-(trifluorometil)ciclopropil)quinolina-4-carboxamida (Ejemplo 44);

N-(2-((1*S*,3*S*,5*S*)-3-ciano-2-azabiciclo[3.1.0]hexan-2-il)-2-oxoetil)-6-(1-etoxiciclopropil)quinolina-4-carboxamida (Ejemplo 45);

N-(2-((1*S*,3*S*,5*S*)-3-ciano-2-azabiciclo[3.1.0]hexan-2-il)-2-oxoetil)-6-(1-cianociclopropil)quinolina-4-carboxamida (Ejemplo 46);

N-(2-((1*S*,3*S*,5*S*)-3-ciano-2-azabiciclo[3.1.0]hexan-2-il)-2-oxoetil)-7-ciclopropilquinolina-4-carboxamida (Ejemplo 47);

N-(2-((1*S*,3*S*,5*S*)-3-ciano-2-azabiciclo[3.1.0]hexan-2-il)-2-oxoetil)-7-(1-metilciclopropil)quinolina-4-carboxamida (Ejemplo 32);

N-(2-((1*S*,3*S*,5*S*)-3-ciano-2-azabiciclo[3.1.0]hexan-2-il)-2-oxoetil)-7-(1-(trifluorometil)ciclopropil)quinolina-4-carboxamida (Ejemplo 36); y

N-(2-((1*S*,3*S*,5*S*)-3-ciano-2-azabiciclo[3.1.0]hexan-2-il)-2-oxoetil)-7-(1-metilciclopropil)quinolina-4-carboxamida (Ejemplo 39).

Modalidad 72: Compuestos de la Fórmula (I), o sales farmacéuticamente aceptables de estos, en donde el compuesto se selecciona del grupo que consiste en:

N-(2-((1*S*,3*S*,5*S*)-3-ciano-2-azabiciclo[3.1.0]hexan-2-il)-2-oxoetil)-6-ciclopropilquinolina-4-carboxamida (Ejemplo 42);

N-(2-((1*S*,3*S*,5*S*)-3-ciano-2-azabiciclo[3.1.0]hexan-2-il)-2-oxoetil)-6-(1-metilciclopropil)quinolina-4-carboxamida (Ejemplo 43);

N-(2-((1*S*,3*S*,5*S*)-3-ciano-2-azabiciclo[3.1.0]hexan-2-il)-2-oxoetil)-6-(1-(trifluorometil)ciclopropil)quinolina-4-carboxamida (Ejemplo 44);

N-(2-((1*S*,3*S*,5*S*)-3-ciano-2-azabiciclo[3.1.0]hexan-2-il)-2-oxoetil)-6-(1-etoxiciclopropil)quinolina-4-carboxamida (Ejemplo 45); y

N-(2-((1*S*,3*S*,5*S*)-3-ciano-2-azabiciclo[3.1.0]hexan-2-il)-2-oxoetil)-6-(1-cianociclopropil)quinolina-4-carboxamida (Ejemplo 46).

Modalidad 73: Compuestos de la Fórmula (I), o sales farmacéuticamente aceptables de estos, en donde el compuesto se selecciona del grupo que consiste en:

N-(2-((1*S*,3*S*,5*S*)-3-ciano-2-azabiciclo[3.1.0]hexan-2-il)-2-oxoetil)-7-(1-cianociclopropil)quinolina-4-carboxamida (Ejemplo 40);

N-(2-((1*S*,3*S*,5*S*)-3-ciano-2-azabiciclo[3.1.0]hexan-2-il)-2-oxoetil)-7-ciclopropilquinolina-4-carboxamida (Ejemplo 47);

N-(2-((1*S*,3*S*,5*S*)-3-ciano-2-azabiciclo[3.1.0]hexan-2-il)-2-oxoetil)-7-(1-metilciclopropil)quinolina-4-carboxamida (Ejemplo 32);

N-(2-((1*S*,3*S*,5*S*)-3-ciano-2-azabiciclo[3.1.0]hexan-2-il)-2-oxoetil)-7-(1-(trifluorometil)ciclopropil)quinolina-4-carboxamida (Ejemplo 36); y

N-(2-((1*S*,3*S*,5*S*)-3-ciano-2-azabiciclo[3.1.0]hexan-2-il)-2-oxoetil)-7-(1-metilciclopropil)quinolina-4-carboxamida (Ejemplo 39).

Modalidad 74: Compuestos de la Fórmula (I), o sales farmacéuticamente aceptables de estos, en donde el compuesto se selecciona del grupo que consiste en:

N-(2-((1*S*,3*S*,5*S*)-3-ciano-2-azabiciclo[3.1.0]hexan-2-il)-2-oxoetil)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)quinolina-4-carboxamida (Ejemplo 33);

N-(2-((1*S*,3*S*,5*S*)-3-ciano-2-azabiciclo[3.1.0]hexan-2-il)-2-oxoetil)-6-isopropoxiquinolina-4-carboxamida (Ejemplo 34);

N-(2-((1*S*,3*S*,5S)-3-ciano-2-azabiciclo[3.1.0]hexan-2-il)-2-oxoetil)-6-(ciclopropilmetoxi)quinolina-4-carboxamida (Ejemplo 35); y

N-(2-((1*S*,3*S*,5*S*)-3-ciano-2-azabiciclo[3.1.0]hexan-2-il)-2-oxoetil)-7-metoxi-2-metilquinolina-4-carboxamida (Ejemplo 41).

Modalidad 75: Compuestos de la Fórmula (I), o sales farmacéuticamente aceptables de estos, en donde el compuesto se selecciona del grupo que consiste en:

N-(2-((1*S*,3*S*,5*S*)-3-ciano-2-azabiciclo[3.1.0]hexan-2-il)-2-oxoetil)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)quinolina-4-carboxamida (Ejemplo 33);

N-(2-((1*S*,3*S*,5*S*)-3-ciano-2-azabiciclo[3.1.0]hexan-2-il)-2-oxoetil)-6-isopropoxiquinolina-4-carboxamida (Ejemplo 34); y

N-(2-((1*S*,3*S*,5S)-3-ciano-2-azabiciclo[3.1.0]hexan-2-il)-2-oxoetil)-6-

(ciclopropilmetoxi)quinolina-4-carboxamida (Ejemplo 35).

Modalidad 76: *N*-(2-((1*S*,*3S*,*5S*)-3-ciano-2-azabiciclo[3.1.0]hexan-2-il)-2-oxoetil)-7-metoxi-2-metilquinolina-4-carboxamida, o una sal farmacéuticamente aceptable de este (Ejemplo 41).

Modalidad 77: Compuestos de la Fórmula (I), o sales farmacéuticamente aceptables de estos, en donde el compuesto se selecciona del grupo que consiste en:

N-(2-((1*S*,3*S*,5*S*)-3-ciano-2-azabiciclo[3.1.0]hexan-2-il)-2-oxoetil)-6-ciclopropoxiquinolina-4-carboxamida (Ejemplo 37); y

N-(2-((1*S*,3*S*,5*S*)-3-ciano-2-azabiciclo[3.1.0]hexan-2-il)-2-oxoetil)-6-((4,4-difluorociclohexil)oxi)quinolina-4-carboxamida (Ejemplo 38).

Modalidad 78: Compuestos de la Fórmula (I), o sales farmacéuticamente aceptables de estos, en donde el compuesto se selecciona del grupo que consiste en:

N-(2-((1*S*,3*S*,5*S*)-3-ciano-2-azabiciclo[3.1.0]hexan-2-il)-2-oxoetil)-2,7-dimetilquinolina-4-carboxamida (Ejemplo 31);

6-bromo-*N*-(2-((1*S*,3*S*,5*S*)-3-ciano-2-azabiciclo[3.1.0]hexan-2-il)-2-oxoetil)-2-metilquinolina-4-carboxamida (Ejemplo 6);

N-(2-((1*S*,3*S*,5*S*)-3-ciano-2-azabiciclo[3.1.0]hexan-2-il)-2-oxoeti)-7-fluoro-2-metiquinolina-4-carboxamida (Ejemplo 8);

N-(2-((1*S*,3*S*,5*S*)-3-ciano-2-azabiciclo[3.1.0]hexan-2-il)-2-oxoetil)-7-metoxi-2-metilquinolina-4-carboxamida (Ejemplo 41);

N-(2-((1*S*,3*S*,5*S*)-3-ciano-2-azabiciclo[3.1.0]hexan-2-il)-2-oxoetil)-6-etilo-2-metilquinolina-4-carboxamida (Ejemplo 18);

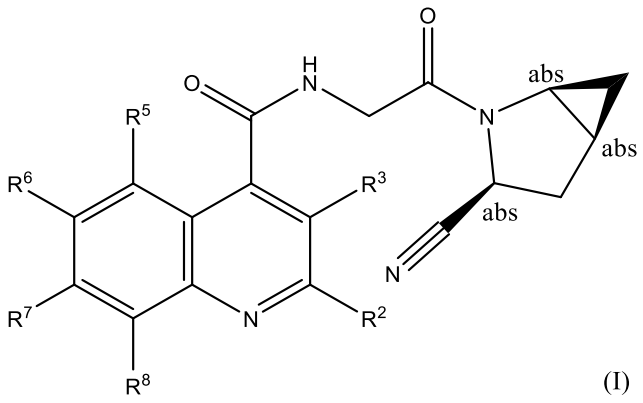
N-(2-((1*S*,3*S*,5*S*)-3-ciano-2-azabiciclo[3.1.0]hexan-2-il)-2-oxoetil)-6-yodo-2-metilquinolina-4-carboxamida (Ejemplo 7);

N-(2-((1*S*,3*S*,5*S*)-3-ciano-2-azabiciclo[3.1.0]hexan-2-il)-2-oxoetil)-2.6-dimetilquinolina-4-carboxamida (Ejemplo 19);

6-cloro-*N*-(2-((1*S*,3*S*,5*S*)-3-ciano-2-azabiciclo[3.1.0]hexan-2-il)-2-oxoetil)-2-metilquinolina-4-carboxamida (Ejemplo 5); y

N-(2-((1*S*,3*S*,5*S*)-3-ciano-2-azabiciclo[3.1.0]hexan-2-il)-2-oxoetil)-6-fluoro-2-metiquinolina-4-carboxamida (Ejemplo 4).

Modalidad A-1: Un compuesto que tiene la estructura de la Fórmula (I):



(I) ,

o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde:

R^2 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno y metilo;

R^3 es hidrógeno o halógeno;

R^5 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, hidroxi, halógeno, metilo y metoxi;

uno de R^6 y R^7 es hidrógeno y el otro de R^6 y R^7 se selecciona del grupo que consiste en:

(a) halógeno;

(b) alquilo C_{1-6}, en donde el alquilo C_{1-6} está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, hidroxi, alcoxi C_{1-6}, halo-alcoxi C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-6} y cicloalcoxi C_{3-6};

(c) ciclopropilo, en donde el ciclopropilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados

independientemente del grupo que consiste en ciano, fluoro, alquilo C_{1-6}, halo-alquilo C_{1-6}-y alcoxi C_{1-6}-;

(d) alcoxi C_{1-6}, en donde el alcoxi C_{1-6} está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno y ciclopropilo; y

(e) cicloalcoxi C_{3-6}, en donde el cicloalcoxi C_{3-6} está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno y alquilo C_{1-3}; y

R^8 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno y metilo.

Modalidad A-2: El compuesto de la modalidad A-1, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^2 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, cloro, fluoro y metilo.

Modalidad A-3: El compuesto de la modalidad A-1, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^2 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, cloro y metilo.

Modalidad A-4: El compuesto de la modalidad A-1, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^2

se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, fluoro y metilo.

Modalidad A-5: El compuesto de la modalidad A-1, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^2 es hidrógeno o halógeno.

Modalidad A-6: El compuesto de la modalidad A-1, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^2 es hidrógeno o cloro.

Modalidad A-7: El compuesto de la modalidad A-1, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^2 es hidrógeno o fluoro.

Modalidad A-8: El compuesto de la modalidad A-1, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^2 es hidrógeno o metilo.

Modalidad A-9: El compuesto de la modalidad A-1, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^2 es hidrógeno.

Modalidad A-10: El compuesto de la modalidad A-1, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^2 es halógeno.

Modalidad A-11: El compuesto de la modalidad A-1, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^2 es cloro.

Modalidad A-12: El compuesto de la modalidad A-1, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^2 es fluoro.

Modalidad A-13: El compuesto de la modalidad A-1, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^2 es metilo.

Modalidad A-14: El compuesto de cualquiera de las modalidades A-1 a A-13, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^3 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, cloro y fluoro.

Modalidad A-15: El compuesto de cualquiera de las modalidades A-1 a A-13, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^3 es hidrógeno o cloro.

Modalidad A-16: El compuesto de cualquiera de las modalidades A-1 a A-13, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^3 es hidrógeno o fluoro.

Modalidad A-17: El compuesto de cualquiera de las modalidades A-1 a A-13, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^3 es hidrógeno.

Modalidad A-18: El compuesto de cualquiera de las modalidades A-1 a A-13, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^3 es halógeno.

Modalidad A-19: El compuesto de cualquiera de las modalidades A-1 a A-13, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^3 es cloro.

Modalidad A-20: El compuesto de cualquiera de las modalidades A-1 a A-13, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^3 es fluoro.

Modalidad A-21: El compuesto de cualquiera de las modalidades A-1 a A-20, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^5 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, hidroxi, cloro, fluoro, metilo y metoxi.

Modalidad A-22: El compuesto de cualquiera de las modalidades A-1 a A-20, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^5 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, cloro y metilo.

Modalidad A-23: El compuesto de cualquiera de las modalidades A-1 a A-20, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^5 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, fluoro y metilo.

Modalidad A-24: El compuesto de cualquiera de las modalidades A-1 a A-20, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^5 es hidrógeno o halógeno.

Modalidad A-25: El compuesto de cualquiera de las modalidades A-1 a A-20, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^5 es hidrógeno o cloro.

Modalidad A-26: El compuesto de cualquiera de las modalidades A-1 a A-20, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^5 es hidrógeno o fluoro.

Modalidad A-27: El compuesto de cualquiera de las modalidades A-1 a A-20, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^5 es hidrógeno o metilo.

Modalidad A-28: El compuesto de cualquiera de las modalidades A-1 a A-20, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^5 es hidrógeno.

Modalidad A-29: El compuesto de cualquiera de las modalidades A-1 a A-20, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^5 es hidroxi.

Modalidad A-30: El compuesto de cualquiera de las modalidades A-1 a A-20, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^5 es halógeno.

Modalidad A-31: El compuesto de cualquiera de las modalidades A-1 a A-20, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^5 es cloro.

Modalidad A-32: El compuesto de cualquiera de las modalidades A-1 a A-20, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^5 es fluoro.

Modalidad A-33: El compuesto de cualquiera de las modalidades A-1 a A-20, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^5 es metilo.

Modalidad A-34: El compuesto de cualquiera de las modalidades A-1 a A-20, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^5 es metoxi.

Modalidad A-35: El compuesto de cualquiera de las modalidades A-1 a A-34, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^8 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, cloro, fluoro y metilo.

Modalidad A-36: El compuesto de cualquiera de las modalidades A-1 a A-34, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^8 es hidrógeno o cloro.

Modalidad A-37: El compuesto de cualquiera de las modalidades A-1 a A-34, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^8 es hidrógeno o fluoro.

Modalidad A-38: El compuesto de cualquiera de las modalidades A-1 a A-34, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^8 es hidrógeno o metilo.

Modalidad A-39: El compuesto de cualquiera de las modalidades A-1 a A-34, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^8 es hidrógeno.

Modalidad A-40: El compuesto de cualquiera de las modalidades A-1 a A-34, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^8 es halógeno.

Modalidad A-41: El compuesto de cualquiera de las modalidades A-1 a A-34, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^8 es cloro.

Modalidad A-42: El compuesto de cualquiera de las modalidades A-1 a A-34, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^8 es fluoro.

Modalidad A-43: El compuesto de cualquiera de las modalidades A-1 a A-34, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^8 es metilo.

Modalidad A-44: El compuesto de la modalidad A-1, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde:

R^2 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, cloro, fluoro y metilo;

R^3 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, cloro y fluoro;

R^5 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, hidroxi, cloro, fluoro, metilo y metoxi; y

R^8 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, cloro, fluoro y metilo.

Modalidad A-45: El compuesto de la modalidad A-1, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde:

R^2 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, cloro, fluoro y metilo;

R^3 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, cloro y fluoro;

R^5 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, cloro y fluoro; y

R^8 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, cloro y fluoro.

Modalidad A-46: El compuesto de la modalidad A-1, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde:

R^2 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, fluoro y metilo;

R^3 es hidrógeno o fluoro;

R^5 es hidrógeno o fluoro; y

R^8 es hidrógeno o fluoro.

Modalidad A-47: El compuesto de la modalidad A-1, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde:

R^2 es hidrógeno o metilo;

R^3 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, cloro y fluoro;

R^5 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, cloro y fluoro; y

R^8 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, cloro y fluoro.

Modalidad A-48: El compuesto de la modalidad A-1, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^2, R^3, R^5 y R^8 se seleccionan independientemente de hidrógeno y fluoro.

Modalidad A-49: El compuesto de cualquiera de las modalidades A-1 a A-48, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde uno de los sustituyentes R^2, R^3, R^5 y R^8 es distinto del hidrógeno, y los sustituyentes R^2, R^3, R^5 y R^8 restantes son todos hidrógeno.

Modalidad A-50: El compuesto de cualquiera de las modalidades A-1 a A-49, o una sale farmacéuticamente

aceptable de este, en donde uno de R^6 y R^7 es hidrógeno y el otro es cloro.

Modalidad A-51: El compuesto de cualquiera de las modalidades A-1 a A-49, o una sale farmacéuticamente aceptable de este, en donde uno de R^6 y R^7 es hidrógeno y el otro es fluoro.

Modalidad A-52: El compuesto de cualquiera de las modalidades A-1 a A-49, o una sale farmacéuticamente aceptable de este, en donde uno de R^6 y R^7 es hidrógeno y el otro es bromo.

Modalidad A-53: El compuesto de cualquiera de las modalidades A-1 a A-49, o una sale farmacéuticamente aceptable de este, en donde uno de R^6 y R^7 es hidrógeno y el otro es yodo.

Modalidad A-54: El compuesto de cualquiera de las modalidades A-1 a A-49, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde uno de R^6 y R^7 es hidrógeno y el otro es alquilo C_{1-6}, en donde el alquilo C_{1-6} está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, hidroxi, alcoxi C_{1-6}, halo-alcoxi C_{1-6}-, cicloalquilo C_{3-6}-, y cicloalcoxi C_{3-6}.

Modalidad A-55: El compuesto de cualquiera de las modalidades A-1 a A-49, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde uno de R^6 y R^7 es hidrógeno y el otro es alquilo C_{1-3}, en donde el alquilo C_{1-3} está

opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, hidroxi, alcoxi C_{1-3}, halo-alcoxi C_{1-3}-, cicloalquilo C_{3-6}-, y cicloalcoxi C_{3-6}.

Modalidad A-56: El compuesto de cualquiera de las modalidades A-1 a A-49, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde uno de R^6 y R^7 es hidrógeno y el otro es alquilo C_{1-3}, en donde el alquilo C_{1-3} está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, hidroxi, metoxi y halometoxi.

Modalidad A-57: El compuesto de cualquiera de las modalidades A-1 a A-49, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde uno de R^6 y R^7 es hidrógeno y el otro es alquilo C_{1-3}, en donde el alquilo C_{1-3} está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en fluoro, hidroxi, metoxi y fluorometoxi.

Modalidad A-58: El compuesto de cualquiera de las modalidades A-1 a A-49, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde uno de R^6 y R^7 es hidrógeno y el otro es alquilo C_{1-3}, en donde el alquilo C_{1-3} está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en fluoro y metoxi.

Modalidad A-59: El compuesto de una cualquiera de las modalidades A-1 a A-49, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde uno de R^6 y R^7 es hidrógeno y el otro es alquilo C_{1-6}, en donde el alquilo C_{1-6} está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno y alcoxi C_{1-6}.

Modalidad A-60: El compuesto de una cualquiera de las modalidades A-1 a A-49, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde uno de R^6 y R^7 es hidrógeno y el otro es alquilo C_{1-3}, en donde el alquilo C_{1-3} está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno y alcoxi C_{1-3}.

Modalidad A-61: El compuesto de cualquiera de las modalidades A-1 a A-49, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde uno de R^6 y R^7 es hidrógeno y el otro es alquilo C_{1-6}.

Modalidad A-62: El compuesto de cualquiera de las modalidades A-1 a A-49, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde uno de R^6 y R^7 es hidrógeno y el otro es alquilo C_{1-3}.

Modalidad A-63: El compuesto de cualquiera de las modalidades A-1 a A-49, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde uno de R^6 y R^7 es hidrógeno y el otro es metilo.

Modalidad A-64: El compuesto de cualquiera de las modalidades A-1 a A-49, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde uno de R^6 y R^7 es hidrógeno y el otro es alquilo C_{1-6}, en donde el alquilo C_{1-6} está opcionalmente sustituido con uno o más halógenos.

Modalidad A-65: El compuesto de cualquiera de las modalidades A-1 a A-49, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde uno de R^6 y R^7 es hidrógeno y el otro es alquilo C_{1-3}, en donde el alquilo C_{1-3} está opcionalmente sustituido con uno o más fluoros.

Modalidad A-66: El compuesto de cualquiera de las modalidades A-1 a A-49, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde uno de R^6 y R^7 es hidrógeno y el otro es alquilo C_{1-6}, en donde el alquilo C_{1-6} está opcionalmente sustituido con uno o más hidroxis.

Modalidad A-67: El compuesto de cualquiera de las modalidades A-1 a A-49, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde uno de R^6 y R^7 es hidrógeno y el otro es alquilo C_{1-3}, en donde el alquilo C_{1-3} está opcionalmente sustituido con uno o más hidroxis.

Modalidad A-68: El compuesto de cualquiera de las modalidades A-1 a A-49, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde uno de R^6 y R^7 es hidrógeno y el otro es alquilo C_{1-6}, en donde el alquilo C_{1-6} está opcionalmente sustituido con uno o más alcoxis C_{1-6}.

Modalidad A-69: El compuesto de cualquiera de las modalidades A-1 a A-49, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde uno de R^6 y R^7 es hidrógeno y el otro es alquilo C_{1-3}, en donde el alquilo C_{1-6} está opcionalmente sustituido con uno o más alcoxis C_{1-3}.

Modalidad A-70: El compuesto de cualquiera de las modalidades A-1 a A-49, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde uno de R^6 y R^7 es hidrógeno y el otro es alquilo C_{1-6}, en donde el alquilo C_{1-6} está opcionalmente sustituido con uno o más halo-alcoxi C_{1-6}.

Modalidad A-71: El compuesto de cualquiera de las modalidades A-1 a A-49, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde uno de R^6 y R^7 es hidrógeno y el otro es alquilo C_{1-3}, en donde el alquilo C_{1-3} está opcionalmente sustituido con uno o más halo-alcoxis C_{1-3}.

Modalidad A-72: El compuesto de cualquiera de las modalidades A-1 a A-49, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde uno de R^6 y R^7 es hidrógeno y el otro es alquilo C_{1-3}, en donde el alquilo C_{1-3} está opcionalmente sustituido con uno o más fluoro-alcoxis C_{1-3}.

Modalidad A-73: El compuesto de cualquiera de las modalidades A-1 a A-49, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde uno de R^6 y R^7 es hidrógeno y el otro es alquilo C_{1-6}, en donde el alquilo C_{1-6} está opcionalmente sustituido con uno o más cicloalquilos C_{3-6}.

Modalidad A-74: El compuesto de cualquiera de las modalidades A-1 a A-49, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde uno de R^6 y R^7 es hidrógeno y el otro es alquilo C_{1-3}, en donde el alquilo C_{1-3} está opcionalmente sustituido con uno o más cicloalquilos C_{3-6}.

Modalidad A-75: El compuesto de cualquiera de las modalidades A-1 a A-49, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde uno de R^6 y R^7 es hidrógeno y el otro es alquilo C_{1-6}, en donde el alquilo C_{1-6} está opcionalmente sustituido con uno o más cicloalcoxis C_{3-6}.

Modalidad A-76: El compuesto de cualquiera de las modalidades A-1 a A-49, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde uno de R^6 y R^7 es hidrógeno y el otro es alquilo C_{1-3}, en donde el alquilo C_{1-3} está opcionalmente sustituido con uno o más cicloalcoxis C_{3-6}.

Modalidad A-77: El compuesto de cualquiera de las modalidades A-1 a A-49, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde uno de R^6 y R^7 es hidrógeno y el otro se selecciona del grupo que consiste en metilo, etilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, fluoropropilo, hidroxietilo, hidroxipropilo, metoxietilo, metoxipropilo, trifluorometoximetilo y trifluorometoxietilo.

Modalidad A-78: El compuesto de cualquiera de las modalidades A-1 a A-49, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde uno de R^6 y R^7 es hidrógeno y el

otro se selecciona del grupo que consiste en metilo, etilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, fluoropropilo, metoxietilo y metoxipropilo.

Modalidad A-79: El compuesto de cualquiera de las modalidades A-1 a A-49, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde uno de R^6 y R^7 es hidrógeno y el otro es ciclopropilo, en donde el ciclopropilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en ciano, fluoro, alquilo C_{1-6}, halo-alquilo C_{1-6} y alcoxi C_{1-6}.

Modalidad A-80: El compuesto de cualquiera de las modalidades A-1 a A-49, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde uno de R^6 y R^7 es hidrógeno y el otro es ciclopropilo, en donde el ciclopropilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en ciano, fluoro, alquilo C_{1-3}, halo-alquilo C_{1-3} y alcoxi C_{1-3}.

Modalidad A-81: El compuesto de cualquiera de las modalidades A-1 a A-49, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde uno de R^6 y R^7 es hidrógeno y el otro es ciclopropilo, en donde el ciclopropilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en ciano, alquilo C_{1-3}, fluoro-alquilo C_{1-3} y alcoxi C_{1-3}.

Modalidad A-82: El compuesto de cualquiera de las modalidades A-1 a A-49, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde uno de R^6 y R^7 es hidrógeno y el otro es ciclopropilo.

Modalidad A-83: El compuesto de cualquiera de las modalidades A-1 a A-49, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde uno de R^6 y R^7 es hidrógeno y el otro es ciclopropilo, en donde el ciclopropilo está opcionalmente sustituido con uno o más cianos.

Modalidad A-84: El compuesto de cualquiera de las modalidades A-1 a A-49, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde uno de R^6 y R^7 es hidrógeno y el otro es ciclopropilo, en donde el ciclopropilo está opcionalmente sustituido con uno o más fluoros.

Modalidad A-85: El compuesto de cualquiera de las modalidades A-1 a -A-49, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde uno de R^6 y R^7 es hidrógeno y el otro es ciclopropilo, en donde el ciclopropilo está opcionalmente sustituido con uno o alquilo C_{1-6}.

Modalidad A-86: El compuesto de cualquiera de las modalidades A-1 a A-49, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde uno de R^6 y R^7 es hidrógeno y el otro es ciclopropilo, en donde el ciclopropilo está opcionalmente sustituido con uno o más alquilos C_{1-3}.

Modalidad A-87: El compuesto de cualquiera de las modalidades A-1 a A-49, o una sal farmacéuticamente

aceptable de este, en donde uno de R^6 y R^7 es hidrógeno y el otro es ciclopropilo, en donde el ciclopropilo está opcionalmente sustituido con uno o más halo-alquilos C_{1-6}.

Modalidad A-88: El compuesto de cualquiera de las modalidades A-1 a A-49, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde uno de R^6 y R^7 es hidrógeno y el otro es ciclopropilo, en donde el ciclopropilo está opcionalmente sustituido con uno o más halo-alquilos C_{1-3}.

Modalidad A-89: El compuesto de cualquiera de las modalidades A-1 a A-49, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde uno de R^6 y R^7 es hidrógeno y el otro es ciclopropilo, en donde el ciclopropilo está opcionalmente sustituido con uno o más fluoro-alquilos C_{1-3}.

Modalidad A-90: El compuesto de cualquiera de las modalidades A-1 a A-49, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde uno de R^6 y R^7 es hidrógeno y el otro es ciclopropilo, en donde el ciclopropilo está opcionalmente sustituido con uno o más alcoxis C_{1-6}.

Modalidad A-91: El compuesto de cualquiera de las modalidades A-1 a A-49, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde uno de R^6 y R^7 es hidrógeno y el otro es ciclopropilo, en donde el ciclopropilo está opcionalmente sustituido con uno o más alcoxis C_{1-3}.

Modalidad A-92: El compuesto de cualquiera de las modalidades A-1 a A-49, o una sal farmacéuticamente

aceptable de este, en donde uno de R^6 y R^7 es hidrógeno y el otro es ciclopropilo, en donde el ciclopropilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en ciano, metilo, trifluorometilo y etoxi.

Modalidad A-93: El compuesto de cualquiera de las modalidades A-1 a A-49, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde uno de R^6 y R^7 es hidrógeno y el otro es alcoxi C_{1-6}, en donde el alcoxi C_{1-6} está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno y ciclopropilo.

Modalidad A-94: El compuesto de cualquiera de las modalidades A-1 a A-49, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde uno de R^6 y R^7 es hidrógeno y el otro es alcoxi C_{1-3}, en donde el alcoxi C_{1-3} está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno y ciclopropilo.

Modalidad A-95: El compuesto de cualquiera de las modalidades A-1 a A-49, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde uno de R^6 y R^7 es hidrógeno y el otro es alcoxi C_{1-6}.

Modalidad A-96: El compuesto de cualquiera de las modalidades A-1 a A-49, o una sal farmacéuticamente

aceptable de este, en donde uno de R^6 y R^7 es hidrógeno y el otro es alcoxi C_{1-3}.

Modalidad A-97: El compuesto de cualquiera de las modalidades A-1 a A-49, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde uno de R^6 y R^7 es hidrógeno y el otro es alcoxi C_{1-6}, en donde el alcoxi C_{1-6} está opcionalmente sustituido con uno o más halógenos.

Modalidad A-98: El compuesto de cualquiera de las modalidades A-1 a A-49, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde uno de R^6 y R^7 es hidrógeno y el otro es alcoxi C_{1-3}, en donde el alcoxi C_{1-3} está opcionalmente sustituido con uno o más halógenos.

Modalidad A-99: El compuesto de cualquiera de las modalidades A-1 a A-49, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde uno de R^6 y R^7 es hidrógeno y el otro es alcoxi C_{1-3}, en donde el alcoxi C_{1-3} está opcionalmente sustituido con uno o más fluoros.

Modalidad A-100: El compuesto de cualquiera de las modalidades A-1 a A-49, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde uno de R^6 y R^7 es hidrógeno y el otro es alcoxi C_{1-6}, en donde el alcoxi C_{1-6} está opcionalmente sustituido con uno o más ciclopropilos.

Modalidad A-101: El compuesto de cualquiera de las modalidades A-1 a A-49, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde uno de R^6 y R^7 es hidrógeno y

el otro es alcoxi C_{1-3}, en donde el alcoxi C_{1-3} está opcionalmente sustituido con uno o más ciclopropilos.

Modalidad A-102: El compuesto de cualquiera de las modalidades A-1 a A-49, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde uno de R^6 y R^7 es hidrógeno y el otro se selecciona del grupo que consiste en metoxi, propoxi, trifluoroetoxi y ciclopropilmetoxi.

Modalidad A-103: El compuesto de cualquiera de las modalidades A-1 a A-49, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde uno de R^6 y R^7 es hidrógeno y el otro es cicloalcoxi C_{3-6}, en donde el cicloalcoxi C_{3-6} está opcionalmente sustituido con uno o más halógenos.

Modalidad A-104: El compuesto de cualquiera de las modalidades A-1 a A-49, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde uno de R^6 y R^7 es hidrógeno y el otro es cicloalcoxi C_{3-6}, en donde el cicloalcoxi C_{3-6} está opcionalmente sustituido con uno o más alquilos C_{1-3}.

Modalidad A-105: El compuesto de cualquiera de las modalidades A-1 a A-49, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde uno de R^6 y R^7 es hidrógeno y el otro es cicloalcoxi C_{3-6}.

Modalidad A-106: El compuesto de cualquiera de las modalidades A-1 a A-49, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde uno de R^6 y R^7 es hidrógeno y el otro es ciclopropoxi.

Modalidad A-107: El compuesto de cualquiera de las modalidades A-1 a A-49, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde uno de R^6 y R^7 es hidrógeno y el otro es ciclohexiloxi.

Modalidad A-108: El compuesto de cualquiera de las modalidades A-1 a A-49, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde uno de R^6 y R^7 es hidrógeno y el otro es cicloalcoxi C_{3-6}, en donde el cicloalcoxi C_{3-6} está opcionalmente sustituido con uno o más fluoros.

Modalidad A-109: El compuesto de cualquiera de las modalidades A-1 a A-49, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde uno de R^6 y R^7 es hidrógeno y el otro es ciclohexiloxi, en donde el ciclohexiloxi está opcionalmente sustituido con uno o más halógenos.

Modalidad A-110: El compuesto de cualquiera de las modalidades A-1 a A-49, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde uno de R^6 y R^7 es hidrógeno y el otro es ciclohexiloxi, en donde el ciclohexiloxi está opcionalmente sustituido con uno o más fluoros.

Modalidad A-111: El compuesto de cualquiera de las modalidades A-1 a A-49, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde uno de R^6 y R^7 es hidrógeno y el otro es ciclopropoxi, en donde el ciclopropoxi está opcionalmente sustituido con uno o más halógenos.

Modalidad A-112: El compuesto de la modalidad 1, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde

el compuesto es N-(2-((1S,3S,5S)-3-ciano-2-azabicilo[3.1.0]hexan-2-il)-2-oxoetil)-7-metilquinolina-4-carboxamida.

Modalidad B-1: El compuesto de cualquiera de las modalidades 1 a 78 o A-1 a A-112, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde uno de R^6 y R^7 es hidrógeno y el otro es ciclopropoxi, en donde el ciclopropoxi está opcionalmente sustituido con uno o más fluoros.

Modalidad C-1: Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de cualquiera de las modalidades 1 a 78 o A-1 a A-112, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

Modalidad C-2: Un método para tratar o prevenir una afección mediada por FAP en un sujeto que padece o es susceptible a la afección mediada por FAP, el método comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de cualquiera de las modalidades 1 a 78 o A-1 a A-112, o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

Modalidad C-3: El método de la modalidad C-2, en donde la afección mediada por FAP se selecciona del grupo que consiste en enfermedad hepática, diabetes mellitus tipo 2, afecciones cardiovasculares, obesidad, afecciones relacionadas con la obesidad, fibrosis, trastorno queloide, inflamación y cáncer.

Modalidad C-4: El método de la modalidad C-3, en donde la afección mediada por FAP es la enfermedad hepática.

Modalidad C-5: El método de la modalidad C-4, en donde la enfermedad hepática es esteatohepatitis no alcohólica.

Modalidad C-6: El uso de un compuesto de cualquiera de las modalidades 1 a 78 o A-1 a A-112, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, para la elaboración de un medicamento para tratar o prevenir una afección mediada por FAP.

C. Combinación de modalidades

Cualquier modalidad de los compuestos divulgados en la presente descripción puede combinarse con cualquier otra modalidad adecuada descrita en la presente descripción para proporcionar modalidades adicionales. Por ejemplo, donde una modalidad individual o colectivamente describe posibles grupos para R^2, R^3, R^5, R^6, R^7 y/o R^8 y una modalidad separada describe posibles grupos para R^7, se entiende que estas modalidades pueden combinarse para proporcionar una modalidad adicional que describa los posibles grupos descritos para R^2, R^3, R^5, R^6, R^7 y/o R^8 junto con los posibles grupos descritos para R^7. En otras palabras, para cualquiera de las modalidades de los compuestos divulgados en la presente descripción, el

sustituyente R^7 puede ser como se define en cualquiera de las modalidades de R^7 descritas en esta memoria descriptiva.

D. Modalidades adicionales

Los compuestos de la presente descripción tienen una actividad inhibidora de FAP farmacéuticamente aceptable medida como se describe para el ensayo de inhibición hFAP (aglutinantes fuertes) informado en los Ejemplos a continuación. En un aspecto, los compuestos tienen una actividad inhibidora de FAP a concentraciones de IC_{50} por debajo de aproximadamente 100 nM. En otro aspecto, los compuestos tienen una actividad inhibidora de FAP a concentraciones de IC_{50} por debajo de aproximadamente 50 nM. En otro aspecto, los compuestos tienen una actividad inhibidora de FAP a concentraciones de IC_{50} por debajo de aproximadamente 10 nM. En otro aspecto, los compuestos tienen una actividad inhibidora de FAP a concentraciones de IC_{50} por debajo de aproximadamente 1 nM.

En algunas modalidades, los compuestos de la presente descripción poseen un valor pK_d de resonancia de plasmón superficial (SPR, por sus siglas en inglés) farmacéuticamente aceptable medido como se describe para el ensayo SPR informado en los Ejemplos a continuación. En un aspecto, los compuestos tienen un valor pK_d de resonancia

de plasmón superficial (SPR) mayor que aproximadamente 6. En otro aspecto, los compuestos tienen un valor pK_d de resonancia de plasmón superficial (SPR) mayor que aproximadamente 7. En otro aspecto, los compuestos tienen un valor pK_d de SPR mayor que aproximadamente 8. En otro aspecto, los compuestos tienen un valor pK_d de SPR mayor que aproximadamente 9.

En algunas modalidades, los compuestos de la presente descripción tienen una selectividad farmacéuticamente aceptable para FAP en relación con PREP medida como se describe para el ensayo de inhibición de hFAP (aglutinantes fuertes) y el ensayo de inhibición de hPREP informado en los Ejemplos a continuación. En un aspecto, los compuestos son al menos aproximadamente 50 veces más selectivos para FAP en relación con PREP. En otro aspecto, los compuestos son al menos aproximadamente 100 veces más selectivos para FAP en relación con PREP. En otro aspecto, los compuestos son al menos aproximadamente 1000 veces más selectivos para FAP en relación con PREP. En otro aspecto, los compuestos son al menos aproximadamente 10.000 veces más selectivos para FAP en relación con PREP. En otro aspecto, los compuestos tienen un valor de IC_{50} PREP mayor que aproximadamente 0,1 µM. En otro aspecto, los compuestos tienen un valor de IC_{50} PREP mayor que aproximadamente 1,0 µM. En otro aspecto, los compuestos tienen un valor de IC_{50} PREP mayor que aproximadamente 10,0 µM.

En algunas modalidades, los compuestos de la presente descripción tienen una selectividad farmacéuticamente aceptable para FAP en relación con DPP7 medida como se describe para el ensayo de inhibición de hFAP (aglutinantes fuertes) y el ensayo de selectividad de DPP7 informado en los Ejemplos a continuación. En un aspecto, los compuestos son al menos aproximadamente 50 veces más selectivos para FAP en relación con DPP7. En otro aspecto, los compuestos son al menos aproximadamente 100 veces más selectivos para FAP en relación con DPP7. En otro aspecto, los compuestos son al menos aproximadamente 1000 veces más selectivos para FAP en relación con DPP7. En otro aspecto, los compuestos son al menos aproximadamente 10.000 veces más selectivos para FAP en relación con DPP7. En otro aspecto, los compuestos tienen un valor IC_{50} para DPP7 que es mayor que aproximadamente 0,1 µM. En otro aspecto, los compuestos tienen un valor de IC_{50} para DPP7 que es mayor que aproximadamente 1 µM. En otro aspecto, los compuestos tienen un valor de IC_{50} para DPP7 que es mayor que aproximadamente 10 µM.

En algunas modalidades, los compuestos de la presente descripción tienen una selectividad farmacéuticamente aceptable para FAP en relación con DPP8 y/o DPP9 medida como se describe para el ensayo de inhibición de hFAP (aglutinantes fuertes), el ensayo de

selectividad de DPP8 y el ensayo de selectividad de DPP9 informado en los Ejemplos a continuación. En un aspecto, los compuestos son selectivos para FAP en relación con DPP8. En un aspecto, los compuestos son selectivos para FAP en relación con DPP9. En otro aspecto, los compuestos son selectivos para FAP en relación tanto con DPP8 como con DPP9. En un aspecto, los compuestos son al menos aproximadamente 50 veces más selectivos para FAP en relación con DPP8 y/o DPP9. En un aspecto, los compuestos son al menos aproximadamente 100 veces más selectivos para FAP en relación con DPP8 y/o DPP9. En otro aspecto, los compuestos son al menos aproximadamente 500 veces más selectivos para FAP en relación conDPP8 y/o DPP9. En otro aspecto, los compuestos son al menos aproximadamente 1000 veces más selectivos para FAP en relación con DPP8 y/o DPP9. En otro aspecto, los compuestos tienen un valor IC_{50} para DPP8 y/o DPP9 que es mayor que aproximadamente 0,01 µM. En otro aspecto, los compuestos tienen un valor de IC_{50} para DPP8 y/o DPP9 que es mayor que aproximadamente 0,1 µM. En otro aspecto, los compuestos tienen un valor de IC_{50} para DPP8 y/o DPP9 que es mayor que aproximadamente 0,4 µM.

En algunas modalidades, los compuestos de la presente descripción tienen una estabilidad metabólica farmacéuticamente aceptable medida como se describe para el ensayo de microsomas hepáticos humanos (HLM, por sus siglas

en inglés) descrito en los Ejemplos a continuación. En un aspecto, los compuestos tienen un valor HLM CL_{int} menor que aproximadamente 300 µL/min/mg. En otro aspecto, los compuestos tienen un valor HLM CL_{int} menor que aproximadamente 100 µL/min/mg. En otro aspecto, los compuestos tienen un valor HLM CL_{int} menor que aproximadamente 50 µL/min/mg.

En algunas modalidades, los compuestos de la presente descripción tienen una estabilidad metabólica farmacéuticamente aceptable medida como se describe para el ensayo de hepatocitos de ratas (rHep) informado en los Ejemplos a continuación. En un aspecto, los compuestos tienen un valor rHeP CL_{int} menor que aproximadamente 300 µL/min/10^6 células. En otro aspecto, los compuestos tienen un valor rHeP CL_{int} menor que aproximadamente 100 µL/min/10^6 células. En otro aspecto, los compuestos tienen un valor rHeP CL_{int} menor que aproximadamente 50 µL/min/10^6 células.

En algunas modalidades, los compuestos de la presente descripción tienen una permeabilidad intrínseca de Caco-2 AB farmacéuticamente aceptable, medida como se describe para el ensayo de permeabilidad intrínseca de Caco-2 AB informado en los Ejemplos a continuación. En un aspecto, los compuestos tienen una permeabilidad aparente intrínseca de Caco-2 de al menos aproximadamente $0,1\times10^6$ cm/s. En otro aspecto, los compuestos tienen una

permeabilidad aparente intrínseca de Caco-2 de al menos aproximadamente $0,5\times10^{6}$ cm/s. En otro aspecto, los compuestos tienen una permeabilidad aparente intrínseca de Caco-2 de al menos aproximadamente 1×10^{6} cm/s.

En algunas modalidades, los compuestos de la presente descripción tienen una permeabilidad aparente A a B bidireccional (ABBA) de Caco-2 farmacéuticamente aceptable, medida como se describe para el ensayo de permeabilidad aparente A a B bidireccional (ABBA) de Caco-2 informado en los Ejemplos a continuación. En un aspecto, los compuestos tienen una permeabilidad aparente A a B bidireccional (ABBA) de Caco-2 de al menos aproximadamente $0,1\times10^{6}$ cm/s. En otro aspecto, los compuestos tienen una permeabilidad aparente A a B bidireccional (ABBA) de Caco-2 de al menos aproximadamente $0,25\times10^{6}$ cm/s. En otro aspecto, los compuestos tienen una permeabilidad aparente A a B bidireccional (ABBA) de Caco-2 de al menos aproximadamente $0,5\times10^{6}$ cm/s.

En algunas modalidades, los compuestos de la presente descripción tienen una solubilidad cinética farmacéuticamente aceptable medida como se describe para el ensayo de solubilidad cinética informado en los Ejemplos a continuación. En un aspecto, los compuestos tienen una solubilidad cinética de al menos aproximadamente 1 µM. En otro aspecto, los compuestos tienen una solubilidad

cinética de al menos aproximadamente 10 µM. En otro aspecto, los compuestos tienen una solubilidad cinética de al menos aproximadamente 25 µM. En otro aspecto, los compuestos tienen una solubilidad cinética de al menos aproximadamente 50 µM.

E. Sales

Los compuestos de la presente descripción pueden existir en forma de sal o en forma no salina (*es decir*, como una base libre), y la presente descripción cubre tanto las formas salinas como las formas no salinas. Los compuestos pueden formar sales por adición de ácidos o sales por adición de bases. En general, puede prepararse una sal por adición de ácidos usando diversos ácidos inorgánicos u orgánicos. Tales sales pueden formarse típicamente, por ejemplo, mezclando el compuesto con un ácido (*p. ej.,* una cantidad estequiométrica de un ácido) usando diversos métodos conocidos en la técnica. Esta mezcla puede ocurrir en agua, un disolvente orgánico (*p. ej.,* éter, acetato de etilo, etanol, metanol, isopropanol o acetonitrilo), o una mezcla acuosa/orgánica. En otro aspecto, las sales por adición de ácidos son, por ejemplo, trifluoroacetato, formiato, acetato o clorhídrico. En general, una sal por adición de bases puede prepararse usando diversas bases inorgánicas u orgánicas, por ejemplo, una sal metálica alcalina o

alcalinotérrea tal como una sal de sodio, calcio o magnesio, u otras sales metálicas, tales como potasio o zinc, o una sal de amonio, o una sal con una base orgánica tal como metilamina, dimetilamina, trimetilamina, piperidina o morfolina. El experto en la técnica será consciente de los principios y técnicas generales de preparación de sales farmacéuticas, tales como las descritas en, por ejemplo, *J. Pharm. Sci.* **1977** 66, 1. También se describen ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables en "Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use" de Stahl y Wermuth (Wiley-VCH, Weinheim, Alemania, 2002).

F. Isómeros

Los compuestos y sales de la presente descripción pueden existir en una o más formas geométricas, ópticas, enantioméricas y diastereoméricas, incluidas de manera enunciativa más no limitativa, las formas cis y trans, formas *E* y *Z*, y mesoformas *R*, *S*. A menos que se indique de cualquier otra manera, una referencia a un compuesto particular incluye todas tales formas isoméricas, incluidas las mezclas racémicas y otras de estas. Donde corresponda, tales isómeros pueden separarse de sus mezclas mediante la aplicación o adaptación de métodos conocidos (*p. ej.*, técnicas cromatográficas y técnicas de recristalización). Donde

corresponda, tales isómeros pueden prepararse mediante la aplicación o adaptación de métodos conocidos. En algunas modalidades, se obtiene un solo estereoisómero aislándolo de una mezcla de isómeros (*p. ej.*, un racemato) usando, por ejemplo, separación cromatográfica quiral. En otras modalidades, se obtiene un solo estereoisómero a través de síntesis directa a partir de, por ejemplo, un material de partida quiral.

Un enantiómero particular de un compuesto descrito en la presente puede ser más activo que otros enantiómeros del mismo compuesto. En una modalidad, el compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, es un enantiómero único que está en un exceso enantiomérico (% ee) de ≥ 90, ≥ 95 %, ≥ 96 %, ≥ 97, ≥ 98 % o ≥99 %. En un aspecto, el enantiómero único está presente en un exceso enantiomérico (% ee) de ≥ 99 %.

En otra modalidad, la presente descripción se relaciona con una composición farmacéutica que comprende un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, que es un enantiómero único que está en un exceso enantiomérico (% ee) de ≥ 90, ≥ 95 %, ≥ 96 %, ≥ 97, ≥ 98 % o ≥ 99 %, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en asociación con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. En un aspecto, el enantiómero único está presente en un exceso enantiomérico (% ee) de ≥ 99 %.

G. Formas adicionales

Los compuestos y sales de la presente descripción pueden existir en diversas formas tautoméricas y la memoria descriptiva abarca todas tales formas tautoméricas. Los "tautómeros" son isómeros estructurales que existen en equilibrio como resultado de la migración de un átomo de hidrógeno.

Los compuestos de la presente descripción, y las sales farmacéuticamente aceptables de estos, pueden existir como solvatos (tales como hidratos) así como formas no solvatadas, y la presente memoria descriptiva cubre todos tales solvatos.

Los compuestos de la presente descripción, y las sales farmacéuticamente aceptables de estos, pueden existir en forma cristalina o amorfa, y la presente memoria descriptiva cubre todas tales formas.

Los compuestos y sales de la presente descripción pueden estar isotópicamente marcados (o "radiomarcados"). En ese caso, uno o más átomos son reemplazados por un átomo que tiene una masa atómica o número de masa diferente de la masa atómica o número de masa que se encuentra típicamente en la naturaleza. La memoria descriptiva abarca formas de compuestos isotópicamente marcados descritos en la presente. Ejemplos de isótopos que pueden incorporarse incluyen ^{2}H

(también escrito como “D” para deuterio), ^{3}H (también escrito como “T” para tritio), ^{11}C, ^{13}C, ^{14}C, ^{13}N, ^{15}N, ^{15}O, ^{17}O, ^{18}O y ^{36}Cl. El isótopo que se use dependerá de la aplicación específica de ese derivado radiomarcado. Por ejemplo, para el marcado de receptores *in vitro* y los ensayos de competencia, a menudo son útiles ^{3}H o ^{14}C. Para aplicaciones de imágenes de radio, ^{11}C suele ser útil. En algunas modalidades, el radionúclido es ^{3}H. En algunas modalidades, el radionúclido es ^{14}C. En algunas modalidades, el radionúclido es ^{11}C.

H. Intermedios

En algunas modalidades, la presente descripción proporciona compuestos adicionales que son útiles como intermedios para preparar los compuestos de la presente descripción, y sales farmacéuticamente aceptables de estos.

III. Métodos de uso

Los compuestos divulgados en la presente descripción, y sales farmacéuticamente aceptables de estos, son inhibidores de la actividad de la proteína de activación de fibroblastos (FAP) de prolil endopeptidasa. La FAP es una endopeptidasa que escinde enzimáticamente sustratos implicados en el metabolismo de glucosa y lípidos, fibrinólisis y producción de colágeno.

Se cree que la FAP escinde e inactiva el factor 21 de crecimiento de fibroblastos humanos (FGF-21) (*Biochem. J.* 2016, 473, 605), una proteína implicada en la regulación del metabolismo de glucosa y lípidos. Se plantea la hipótesis de que la inhibición de FAP aumenta los niveles endógenos de FGF-21 y la señalización, y da lugar a, por ejemplo, una disminución de la esteatosis, una mejor sensibilidad a la insulina, una mejor tolerancia a la glucosa, una reducción del peso corporal, y/o una reducción de la mortalidad por enfermedades cardiovasculares.

También se cree que la FAP escinde la α2-antiplasmina humana (α2AP) (*Blood* **2004** 103, 3783), una proteína involucrada en la regulación de la fibrosis y la fibrinólisis. La reparación tisular implica la coagulación que da lugar al depósito de la fibrina. La fibrina de un coágulo usualmente se lisa, principalmente por plasmina cuando se convierte de su forma inactiva (plasminógeno) por activadores de plasminógenos. La fibrinólisis es inhibida por el inhibidor del activador de plasminógeno 1 (PAI-1), el inhibidor del activador de plasminógeno 2 (PAI-2) y α2AP, (*Experimental & Molecular Medicine* 2020, 52, 367) todos los cuales son inducidos por trauma tisular. FAP convierte α2AP en una forma más efectivamente unida a la fibrina, lo que reduce la degradación de plasmina de la fibrina en el lugar de una lesión. Se plantea la hipótesis

de que la inhibición de la FAP aumenta la fibrinólisis y mejora la regeneración tisular en el lugar de la lesión (*J. Thromb. Haemost.* 2013, 11, 2029; Proteomics Clin. Appl. 2014, 8, 454).

Además, se cree que la FAP promueve la producción y depósito de colágeno y desempeña un papel en el aumento de la fibrosis mediante la rotación alterada de la matriz extracelular (ECM) (*J Biol Chem* 2016, 8, 291). Se plantea la hipótesis de que la inhibición de FAP da lugar a una disminución en el depósito de colágeno y una reducción de la inflamación (*Inflamm. Bowel Dis.* 2018, 18, 332).

En vista de lo anterior, se plantea la hipótesis de que la inhibición de FAP reduce colectivamente la fibrosis y la inflamación al disminuir la actividad de las células estrelladas hepáticas y aumentar la fibrinólisis, y además proporciona efectos metabólicos positivos mediante el aumento de la señalización de FGF21 y una mejor tolerancia a la glucosa.

En algunas modalidades, por lo tanto, la presente descripción proporciona un método para tratar o prevenir una afección mediada por FAP en un sujeto que lo necesite administrando al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

En algunas modalidades, la presente descripción proporciona un método para tratar o prevenir una afección caracterizada por la sobreexpresión de FAP en un sujeto que lo necesite administrando al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

En algunas modalidades, la presente descripción proporciona un método para tratar o prevenir la enfermedad hepática en un sujeto que lo necesite administrando al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En un aspecto, la enfermedad hepática es enfermedad del hígado graso. En otro aspecto, la enfermedad hepática es la enfermedad del hígado graso no alcohólica (NAFLD). En otro aspecto, la NAFLD se selecciona del grupo que consiste en esteatosis aislada, esteatohepatitis no alcohólica (NASH), fibrosis hepática y cirrosis. En otro aspecto, la enfermedad hepática es enfermedad hepática en etapa final. En otro aspecto, el sujeto también padece o es susceptible a una o más afecciones seleccionadas del grupo que consiste en obesidad, dislipidemia, resistencia a la insulina, diabetes tipo 2, e insuficiencia renal.

En algunas modalidades, la presente descripción proporciona un método para tratar la enfermedad hepática en un sujeto que lo necesite administrando al sujeto una

cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde el sujeto tiene un índice de masa corporal (IMC) de 27 kg/m^2 a 40 kg/m^2. En un aspecto, el sujeto tiene un IMC de 30 kg/m^2 a 39,9 kg/m^2. En otro aspecto, el sujeto tiene un IMC de al menos 40 kg/m^2. En otro aspecto, el sujeto tiene sobrepeso. En otro aspecto, el sujeto es obeso. En otro aspecto, la enfermedad hepática es NAFLD. En otro aspecto, la enfermedad hepática es NASH. En otro aspecto, la enfermedad hepática es fibrosis hepática. En otro aspecto, la enfermedad hepática es cirrosis.

En algunas modalidades, la presente descripción proporciona un método para tratar la enfermedad hepática en un sujeto que lo necesite administrando al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde el sujeto también padece o es susceptible a la dislipidemia. En otro aspecto, la enfermedad hepática es NAFLD. En otro aspecto, la enfermedad hepática es NASH. En otro aspecto, la enfermedad hepática es fibrosis hepática. En otro aspecto, la enfermedad hepática es cirrosis.

En algunas modalidades, la presente descripción proporciona un método para tratar la enfermedad hepática en un sujeto que lo necesite administrando al sujeto una

cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde el sujeto también padece o es susceptible a resistencia a la insulina. En otro aspecto, la enfermedad hepática es NAFLD. En otro aspecto, la enfermedad hepática es NASH. En otro aspecto, la enfermedad hepática es fibrosis hepática. En otro aspecto, la enfermedad hepática es cirrosis.

En algunas modalidades, la presente descripción proporciona un método para tratar la enfermedad hepática en un sujeto que lo necesita administrando al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde el sujeto también padece o es susceptible a al menos uno de diabetes tipo 2 e insuficiencia renal. En otro aspecto, la enfermedad hepática es NAFLD. En otro aspecto, la enfermedad hepática es NASH. En otro aspecto, la enfermedad hepática es fibrosis hepática. En otro aspecto, la enfermedad hepática es cirrosis.

En algunas modalidades, la presente descripción proporciona un método para tratar la enfermedad hepática en un sujeto que lo necesite administrando al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde el sujeto también padece o es susceptible

a la diabetes tipo 2. En otro aspecto, la enfermedad hepática es NAFLD. En otro aspecto, la enfermedad hepática es NASH. En otro aspecto, la enfermedad hepática es fibrosis hepática. En otro aspecto, la enfermedad hepática es cirrosis.

En algunas modalidades, la presente descripción proporciona un método para tratar la enfermedad hepática en un sujeto que lo necesite administrando al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde el sujeto también padece o es susceptible a insuficiencia renal. En otro aspecto, la enfermedad hepática es NAFLD. En otro aspecto, la enfermedad hepática es NASH. En otro aspecto, la enfermedad hepática es fibrosis hepática. En otro aspecto, la enfermedad hepática es cirrosis.

En algunas modalidades, la presente descripción proporciona un método para reducir la grasa hepática en un sujeto que lo necesite administrando al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En un aspecto, el sujeto padece o es susceptible a la NAFLD. En otro aspecto, el sujeto padece o es susceptible a NASH. En otro aspecto, el sujeto padece o es susceptible a fibrosis hepática. En otro aspecto, el sujeto padece o es susceptible a cirrosis. En otro aspecto, el sujeto también

padece o es susceptible a una o más afecciones seleccionadas del grupo que consiste en obesidad, dislipidemia, resistencia a la insulina, diabetes tipo 2, e insuficiencia renal.

En algunas modalidades, la presente descripción proporciona un método para tratar o prevenir la enfermedad del hígado graso no alcohólica (NAFLD) en un sujeto que lo necesite administrando al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En un aspecto, la NAFLD es NAFLD de etapa 1. En otro aspecto, la NAFLD es NAFLD de etapa 2. En un aspecto, la NAFLD es NAFLD de etapa 3. En un aspecto, la NAFLD es NAFLD de etapa 4. Ver, *p. ej.*, "The Diagnosis and Management of Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Practice Guidance From the American Association for the Study of Liver Diseases," *Hepatology*, 2018, Vol. 67, núm. 1. En otro aspecto, el sujeto también padece o es susceptible a una o más afecciones seleccionadas del grupo que consiste en obesidad, dislipidemia, resistencia a la insulina, diabetes tipo 2, e insuficiencia renal.

En algunas modalidades, la presente descripción proporciona un método para tratar o prevenir la esteatohepatitis no alcohólica (NASH) en un sujeto que lo necesite administrando al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la presente

descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En un aspecto, la NASH es NASH de etapa 1. En otro aspecto, la NASH es NASH de etapa 2. En otro aspecto, la NASH es NASH de etapa 3. En otro aspecto, la NASH es NASH de etapa 4. En otro aspecto, el sujeto también padece o es susceptible a una o más afecciones seleccionadas del grupo que consiste en obesidad, dislipidemia, resistencia a la insulina, diabetes tipo 2, e insuficiencia renal.

En algunas modalidades, la presente descripción proporciona un método para tratar o prevenir la fibrosis hepática en un sujeto que lo necesite administrando al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En un aspecto, el sujeto padece fibrosis hepática de etapa 3. En otro aspecto, el sujeto también padece o es susceptible a una o más afecciones seleccionadas del grupo que consiste en obesidad, dislipidemia, resistencia a la insulina, diabetes tipo 2, e insuficiencia renal.

En algunas modalidades, la presente descripción proporciona un método para tratar o prevenir la cirrosis en un sujeto que lo necesite administrando al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En un aspecto, el sujeto padece cirrosis en etapa F4. En otro aspecto, el sujeto también

padece o es susceptible a una o más afecciones seleccionadas del grupo que consiste en obesidad, dislipidemia, resistencia a la insulina, diabetes tipo 2, e insuficiencia renal.

En algunas modalidades, la presente descripción proporciona un método para tratar o prevenir la diabetes mellitus tipo 2 en un sujeto que lo necesite administrando al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En un aspecto, el sujeto es un sujeto que padece enfermedad renal diabética. En otro aspecto, el sujeto padece insuficiencia renal. En otro aspecto, la administración del compuesto es un complemento a la dieta y al ejercicio. En otro aspecto, la administración del compuesto también reduce el peso corporal y/o trata la obesidad. En otro aspecto, el sujeto tiene un IMC de 27 kg/m^2 a 40 kg/m^2. En otro aspecto, el sujeto tiene un IMC de 30 kg/m^2 a 39,9 kg/m^2. En otro aspecto, el sujeto tiene un IMC de al menos 40 kg/m^2. En otro aspecto, el sujeto tiene sobrepeso. En otro aspecto, el sujeto es obeso.

En algunas modalidades, la presente descripción proporciona un método para mejorar el control glucémico en un sujeto que lo necesite administrando al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la presente descripción, o una sal farmacéuticamente

aceptable de este. En un aspecto, el sujeto es un sujeto que padece diabetes tipo 2. En otro aspecto, el sujeto es un sujeto que padece enfermedad renal diabética. En otro aspecto, el sujeto padece insuficiencia renal. En otro aspecto, la administración del compuesto es un complemento a la dieta y al ejercicio. En otro aspecto, la administración del compuesto también reduce el peso corporal y/o trata la obesidad. En otro aspecto, el sujeto tiene un IMC de 27 kg/m^2 a 40 kg/m^2. En otro aspecto, el sujeto tiene un IMC de 30 kg/m^2 a 39,9 kg/m^2. En otro aspecto, el sujeto tiene un IMC de al menos 40 kg/m^2. En otro aspecto, el sujeto tiene sobrepeso. En otro aspecto, el sujeto es obeso.

En algunas modalidades, la presente descripción proporciona un método para mejorar el control glucémico en un sujeto con diabetes tipo 2 y enfermedad renal diabética administrando al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En un aspecto, la administración del compuesto es un complemento a la dieta y al ejercicio. En otro aspecto, la administración del compuesto también reduce el peso corporal y/o trata la obesidad. En otro aspecto, el sujeto tiene un IMC de 27 kg/m^2 a 40 kg/m^2. En otro aspecto, el sujeto tiene un IMC de 30 kg/m^2 a 39,9 kg/m^2. En otro aspecto, el sujeto tiene un IMC de al menos

40 kg/m^2. En otro aspecto, el sujeto tiene sobrepeso. En otro aspecto, el sujeto es obeso.

En algunas modalidades, la presente descripción proporciona un método para mejorar el control glucémico en un sujeto con diabetes tipo 2 e insuficiencia renal administrando al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En un aspecto, la administración del compuesto es un complemento a la dieta y al ejercicio. En otro aspecto, la administración del compuesto también reduce el peso corporal y/o trata la obesidad. En otro aspecto, el sujeto tiene un IMC de 27 kg/m^2 a 40 kg/m^2. En otro aspecto, el sujeto tiene un IMC de 30 kg/m^2 a 39,9 kg/m^2. En otro aspecto, el sujeto tiene un IMC de al menos 40 kg/m^2. En otro aspecto, el sujeto tiene sobrepeso. En otro aspecto, el sujeto es obeso.

En algunas modalidades, la presente descripción proporciona un método para tratar o prevenir la resistencia a la insulina en un sujeto que lo necesite administrando al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En otro aspecto, el sujeto es un sujeto que padece diabetes tipo 2. En otro aspecto, el sujeto es un sujeto que padece enfermedad renal diabética. En otro aspecto, el sujeto padece insuficiencia

renal. La resistencia a la insulina puede medirse, por ejemplo, usando la Evaluación del Modelo Homeostático de Resistencia a la Insulina (HOMA-IR, por sus siglas en inglés) y/o el índice MATSUDA. La HOMA-IR se explica, por ejemplo, en *Diabetologia* 1985, 28, 412, incorporado en la presente descripción como referencia en su totalidad. El índice MATSUDA se explica, por ejemplo, en *Diabetes Care* 1999, 22, 1462, incorporado en la presente descripción como referencia en su totalidad.

En algunas modalidades, la presente descripción proporciona un método para tratar o prevenir la intolerancia a la glucosa en un sujeto que lo necesite administrando al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En un aspecto, el sujeto es un sujeto que padece diabetes tipo 2. En otro aspecto, el sujeto es un sujeto que padece enfermedad renal diabética. En otro aspecto, el sujeto padece insuficiencia renal.

En algunas modalidades, la presente descripción proporciona un método para tratar una afección cardiovascular en un sujeto que lo necesite administrando al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En un aspecto, la afección cardiovascular se selecciona del grupo que

consiste en insuficiencia cardíaca, miocardiopatía, aterosclerosis, tromboembolismo venoso y fibrilación auricular. En un aspecto, la afección cardiovascular es insuficiencia cardíaca. En otro aspecto, la afección cardiovascular es insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada (HFpEF, por sus siglas en inglés). En otro aspecto, la afección cardiovascular es miocardiopatía. En otro aspecto, la miocardiopatía se selecciona del grupo que consiste en miocardiopatía hipertrófica, miocardiopatía dilatada, miocardiopatía restrictiva, miocardiopatía hipertrófica, miocardiopatía isquémica, miocardiopatía isquémica, miocardiopatía dilatada, y miocardiopatía idiopática. En otro aspecto, la afección cardiovascular es aterosclerosis. En otro aspecto, la afección cardiovascular estromboembolismo venoso. En otro aspecto, la afección cardiovascular es la fibrilación auricular.

En algunas modalidades, la presente descripción proporciona un método para tratar la obesidad o una afección relacionada con la obesidad en un sujeto que lo necesite administrando al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En un aspecto, la afección relacionada con la obesidad es una afección metabólica relacionada con la obesidad. En otro aspecto, la afección relacionada con la

obesidad se selecciona del grupo que consiste en resistencia a la insulina, prediabetes, diabetes tipo 2, intolerancia a la glucosa, aumento de glucosa en ayunas, y glucagonomas. En otro aspecto, la afección relacionada con la obesidad es la dislipidemia. En otro aspecto, la afección relacionada con la obesidad es una afección cardiovascular que se selecciona del grupo que consiste en insuficiencia cardiaca, miocardiopatía, aterosclerosis, tromboembolismo venoso, y fibrilación auricular. En otro aspecto, la afección relacionada con la obesidad es enfermedad renal.

En algunas modalidades, la presente descripción proporciona un método para reducir el peso corporal en un sujeto que lo necesite administrando al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En un aspecto, el sujeto es un sujeto que padece diabetes tipo 2. En otro aspecto, el sujeto es un sujeto que padece enfermedad renal diabética. En otro aspecto, el sujeto padece insuficiencia renal. En otro aspecto, la administración del compuesto es un complemento a la dieta y al ejercicio. En otro aspecto, la administración del compuesto también reduce el peso corporal y/o trata la obesidad. En otro aspecto, el sujeto tiene un IMC de 27 kg/m^2 a 40 kg/m^2. En otro aspecto, el sujeto tiene un IMC de 30 kg/m^2 a 39,9 kg/m^2. En otro aspecto, el sujeto tiene

un IMC de al menos 40 kg/m^2. En otro aspecto, el sujeto tiene sobrepeso. En otro aspecto, el sujeto es obeso. En otro aspecto, el peso del sujeto se reduce, por ejemplo, en al menos aproximadamente 5 %, 10 %, 15 %, 20 %, 25 %, 30 %, 35 %, o 40 %.

En algunas modalidades, la presente descripción proporciona un método para reducir la grasa corporal en un sujeto que lo necesite administrando al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En otro aspecto, el sujeto es un sujeto que padece diabetes tipo 2. En otro aspecto, el sujeto es un sujeto que padece enfermedad renal diabética. En otro aspecto, el sujeto padece insuficiencia renal. En otro aspecto, la administración del compuesto es un complemento a la dieta y al ejercicio. En otro aspecto, la administración del compuesto también reduce el peso corporal y/o trata la obesidad. En otro aspecto, el sujeto tiene un IMC de 27 kg/m^2 a 40 kg/m^2. En otro aspecto, el sujeto tiene un IMC de 30 kg/m^2 a 39,9 kg/m^2. En otro aspecto, el sujeto tiene un IMC de al menos 40 kg/m^2. En otro aspecto, el sujeto tiene sobrepeso. En otro aspecto, el sujeto es obeso. En otro aspecto, la grasa es grasa hepática.

En algunas modalidades, la presente descripción proporciona un método para tratar o prevenir la fibrosis en un sujeto que lo necesite administrando al sujeto una

cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En un aspecto, la fibrosis es la enfermedad pulmonar intersticial. En otro aspecto, la fibrosis es la enfermedad pulmonar intersticial con fibrosis progresiva. En otro aspecto, la enfermedad pulmonar intersticial es la fibrosis pulmonar. En otro aspecto, la enfermedad pulmonar intersticial es la fibrosis pulmonar idiopática (IPF, por sus siglas en inglés).

En algunas modalidades, la presente descripción proporciona un método para promover la remodelación tisular en un sujeto que lo necesite administrando al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En un aspecto, el sujeto ha padecido daño tisular cardíaco debido a un infarto de miocardio.

En algunas modalidades, la presente descripción proporciona un método para promover la cicatrización de heridas y/o reducir adhesiones en un sujeto que lo necesite administrando al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En un aspecto, la administración del compuesto promueve la cicatrización de heridas y/o reduce las adhesiones mediante el aumento de la fibrinólisis.

En algunas modalidades, la presente descripción proporciona un método para tratar o prevenir un trastorno queloide en un sujeto que lo necesite administrando al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En un aspecto, el trastorno queloide se selecciona del grupo que consiste en formación de cicatrices, tumores queloides, y cicatriz queloide.

En algunas modalidades, la presente descripción proporciona un método para tratar o prevenir la inflamación en un sujeto que lo necesite administrando al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En un aspecto, la inflamación es inflamación crónica. En un aspecto, la inflamación crónica se selecciona del grupo que consiste en artritis reumatoide, osteoartritis y enfermedad de Crohn. En otro aspecto, la inflamación crónica es la artritis reumatoide.

En algunas modalidades, la presente descripción proporciona un método para tratar el cáncer en un sujeto que necesite tratamiento administrando al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En un aspecto, el cáncer se selecciona

del grupo que consiste en cáncer de mama, cáncer pancreático, cáncer de intestino delgado, cáncer de colon, cáncer rectal, cáncer de pulmón, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de ovario, carcinoma hepatocelular, cáncer esofágico, cáncer de hipofaringe, cáncer de nasofaringe, cáncer de laringe, células de mieloma, cáncer de vejiga, carcinoma colangiocelular, carcinoma renal de células claras, tumor neuroendocrino, osteomalacia oncogénica, sarcoma, CUP (carcinoma de origen primario desconocido), carcinoma de timo, tumores desmoides, glioma, astrocitoma, carcinoma de cuello uterino y cáncer de próstata. En otro aspecto, el cáncer es carcinoma hepatocelular.

El sujeto tratado típicamente será un mamífero humano o no humano, particularmente un ser humano. Los sujetos adecuados también pueden incluir animales domésticos o salvajes; animales de compañía (incluidos perros, gatos y lo similar); ganado (incluidos caballos, vacas y otros rumiantes, cerdos, aves de corral, conejos y lo similar); primates (incluidos monos tales como monos rhesus, monos cynomolgus (también conocidos como comedores de cangrejos o de cola larga), titíes, tamarines, chimpancés, macacos y lo similar); y roedores (incluidas ratas, ratones, gerbilinos, cobayos y lo similar).

En algunas modalidades, la presente descripción proporciona los compuestos de la presente descripción, o sales farmacéuticamente aceptables de estos, para su uso como medicamentos.

En algunas modalidades, la presente descripción proporciona el uso de los compuestos de la Fórmula I, o sales farmacéuticamente aceptables de estos, para tratar o prevenir una afección mediada por FAP como se analizó anteriormente.

En algunas modalidades, la presente descripción proporciona para el uso de los compuestos de la Fórmula I, o sales farmacéuticamente aceptables de estos, para la elaboración de medicamentos tratar o prevenir una afección mediada por FAP como se analizó anteriormente.

IV. Terapias de combinación y combinaciones de dosis fija

Los compuestos de la presente descripción pueden usarse en los métodos descritos anteriormente como agentes farmacológicos individuales o en combinación con otros agentes o técnicas farmacológicas. Tales terapias de combinación pueden lograrse por medio de la dosificación simultánea, secuencial o separada de los componentes individuales del tratamiento. Estas terapias de combinación (y los productos de combinación correspondientes) emplean los compuestos de la presente descripción dentro de los rangos de dosificación

descritos en esta solicitud y el otro agente farmacológico, típicamente dentro de su rango de dosificación aprobado.

En algunas modalidades, la presente descripción proporciona una combinación adecuada para su uso en el tratamiento de una afección seleccionada de las afecciones analizadas anteriormente, en donde la combinación comprende un compuesto de la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y un inhibidor de la proteína 2 de transporte de sodio-glucosa (SGLT2). En un aspecto, el inhibidor de SGLT2 se selecciona del grupo que consiste en canagliflozina, dapagliflozina, empagliflozina, ertugliflozina, ipragliflozina, luseogliflozina y remogliflozina. En otro aspecto, el inhibidor de SGLT2 es dapagliflozina.

En algunas modalidades, la presente descripción proporciona una combinación adecuada para su uso en el tratamiento de una afección seleccionada de las afecciones analizadas anteriormente, en donde la combinación comprende un compuesto de la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y metmorfina.

En algunas modalidades, la presente descripción proporciona una combinación adecuada para su uso en el tratamiento de una afección seleccionada de las afecciones

analizadas anteriormente, en donde la combinación comprende un compuesto de la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y un agonista del receptor de péptido 1 tipo glucagón (GLP1). En un aspecto, el agonista de GLP1 se selecciona del grupo que consiste en exenatida, liraglutida, lixisenatida, albiglutida, dulaglutida y semaglutida.

En algunas modalidades, la presente descripción proporciona una combinación adecuada para su uso en el tratamiento de una afección seleccionada de las afecciones analizadas anteriormente, en donde la combinación comprende un compuesto de la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y un inhibidor de dipeptiilpeptidasa 4 (DPP4). En un aspecto, el inhibidor de DPP4 se selecciona del grupo que consiste en sitagliptina, vildagliptina, saxagliptina, linagliptina, gemigliptina, anagliptina, teneligliptina, alogliptina, trelagliptina, omarigliptina, evogliptina, gosogliptina, y dutogliptina.

En algunas modalidades, la presente descripción proporciona una combinación adecuada para su uso en el tratamiento de una afección seleccionada de las afecciones analizadas anteriormente, en donde la combinación comprende un compuesto de la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y un agonista del receptor activado por proliferadores de peroxisoma (PPAR, por sus siglas en

inglés). En un aspecto, el agonista PPAR es un agonista de PPARα. En otro aspecto, el agonista PPAR es un agonista de PPARγ. En otro aspecto, el agonista PPAR es un agonista de PPARα/γ. En otro aspecto, el agonista PPAR se selecciona del grupo que consiste en clofibrato, gemfibrozilo, ciprofibrato, bezafibrato, y fenofibrato. En otro aspecto, el agonista PPAR es una tiazolidinediona. En otro aspecto, la tiazolidinediona se selecciona del grupo que consiste en pioglitazona, rosiglitazona, lobeglitazona, y rivoglitazona. En otro aspecto, el agonista PPAR estimula la expresión hepática de FGF21.

En algunas modalidades, la presente descripción proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable de este; uno o más agentes farmacológicos seleccionados de inhibidores de SGLT2, metformina, agonistas de GLP1, inhibidores de DPP4 y agonistas PPAR; y un diluyente o portador farmacéuticamente aceptable. Tal combinación puede usarse para la elaboración de un medicamento para su uso en el tratamiento de una afección seleccionada de las afecciones previamente analizadas. En un aspecto, la composición farmacéutica comprende un inhibidor de SGLT2. En otro aspecto, la composición farmacéutica comprende metformina. En otro aspecto, la composición farmacéutica comprende un agonista

de GLP1. En otro aspecto, la composición farmacéutica comprende un inhibidor de DPP4. En otro aspecto, la composición farmacéutica comprende un agonista de PPAR.

En algunas modalidades, la presente descripción proporciona una combinación adecuada para su uso en el tratamiento del cáncer, en donde la combinación comprende un compuesto de la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y un inhibidor del punto de control inmunitario. En un aspecto, el inhibidor del punto de control inmunitario se selecciona del grupo que consiste en anticuerpos anti-PD-1, anticuerpos anti-PD-L1, anticuerpos anti-CTLA4, agonistas TLR7, agonistas CD40, antagonistas de Lag- 3 y agonistas OX40. En otro aspecto, el inhibidor del punto de control inmunitario es un anticuerpo anti-PD-1 (*p. ej.*, pembrolizumab (Keytruda), nivolumab (Opdivo), cemiplimab (Libtayo), *etc.*). En otro aspecto, el inhibidor del punto de control inmunitario es un anticuerpo anti-PD-L1 (*p. ej.*, atezolizumab (Tecentriq), avelumab (Bavencio), durvalumab (Imfinzi), *etc.*). En otro aspecto, el inhibidor del punto de control inmunitario es un anticuerpo anti-CTLA4 (*p. ej.*, ipilimumab (Yervoy), tremelimumab, *etc.*). En otro aspecto, el cáncer se selecciona del grupo que consiste en cáncer de páncreas, cáncer de colon, y cáncer rectal.

V. Composiciones farmacéuticas

Los compuestos de la presente descripción, y sales farmacéuticamente aceptables de estos, pueden administrarse como composiciones farmacéuticas, que comprenden uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. Por lo tanto, en algunas modalidades la presente descripción proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

El excipiente seleccionado para su inclusión en una composición particular dependerá de factores tales como el modo de administración y la forma de la composición proporcionada. Los excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados son bien conocidos por los expertos en la técnica y se describen, por ejemplo, en el Handbook of Pharmaceutical Excipients, Sixth Edition, Pharmaceutical Press, editado por Rowe, Ray C; Sheskey, Paul J; Quinn, Marian. Los excipientes farmacéuticamente aceptables pueden funcionar como, por ejemplo, adyuvantes, diluyentes, portadores, estabilizadores, aromatizantes, colorantes, agentes de relleno, aglutinantes, desintegrantes, lubricantes, deslizantes, agentes espesantes y agentes de recubrimiento. Como apreciarán los expertos en la técnica, ciertos excipientes farmacéuticamente aceptables

pueden cumplir más de una función y pueden servir para funciones alternativas dependiendo de la cantidad del excipiente presente en la composición y qué otros excipientes están presentes en la composición.

Las composiciones pueden estar en una forma adecuada para uso oral (por ejemplo, como comprimidos, pastillas, cápsulas duras o blandas, suspensiones acuosas u oleosas, emulsiones, polvos o gránulos dispersables, jarabes o elixires), para uso tópico (por ejemplo, como cremas, ungüentos, geles o soluciones o suspensiones acuosas u oleosas), para administración por inhalación (por ejemplo como un polvo finamente dividido o un aerosol líquido), administración por insuflación (por ejemplo, como un polvo finamente dividido) o para administración parenteral (por ejemplo, como una solución acuosa u oleosa estéril para dosis intravenosa, subcutánea o intramuscular), o como supositorio para dosificación rectal. Las composiciones pueden obtenerse mediante procedimientos convencionales usando excipientes farmacéuticos convencionales, bien conocidos en la técnica. Por lo tanto, las composiciones destinadas a uso oral pueden contener, por ejemplo, uno o más agentes colorantes, edulcorantes, saborizantes y/o conservantes.

La dosis diaria total variará necesariamente dependiendo del sujeto tratado, la vía particular de administración, cualquier terapia que se coadministre, y

la gravedad de la enfermedad que se esté tratando, y puede incluir dosis únicas o múltiples. Las dosis específicas pueden ajustarse, por ejemplo, dependiendo de la afección que se esté tratando; la edad, peso corporal, estado general de salud, sexo y dieta del sujeto; vías de administración; intervalos de dosis; tasa de excreción; y otros fármacos que se estén coadministrando al sujeto. Un médico experto provisto de la descripción de la presente solicitud será capaz de determinar dosis y regímenes apropiados para la administración del agente terapéutico al sujeto, y ajustar tales dosis y regímenes según sea necesario durante el curso del tratamiento, de acuerdo con métodos bien conocidos en las técnicas terapéuticas. El compuesto de la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, se administrará típicamente a un animal de sangre caliente a una dosis unitaria dentro del rango de 2,5 a 5000 mg/m^2 de área corporal del animal, o aproximadamente 0,05 a 100 mg/kg, y esto normalmente proporciona una dosis terapéuticamente efectiva.

En algunas modalidades, la presente descripción proporciona composiciones farmacéuticas para su uso en terapia, que comprenden un compuesto de la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

En algunas modalidades, la presente descripción proporciona composiciones farmacéuticas para su uso en el tratamiento de una afección mediada por FAP, que comprenden un compuesto de la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable. En un aspecto, la afección mediada por FAP se selecciona del grupo que consiste en enfermedad hepática, diabetes mellitus tipo 2, afecciones cardiovasculares, obesidad, afecciones relacionadas con la obesidad, fibrosis, trastorno queloide, inflamación y cáncer.

VI. Kits

La presente descripción proporciona además kits que comprenden una forma de dosificación unitaria que comprende un compuesto de la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, contenida dentro de un material de envasado y una etiqueta o prospecto que indica que la forma de dosificación unitaria puede usarse para tratar una o más de las afecciones descritas anteriormente.

En algunas modalidades, el kit comprende una forma de dosificación unitaria que comprende un compuesto de la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, contenido dentro de un material de envasado y una etiqueta o prospecto que indica que la

composición farmacéutica puede usarse para tratar una afección mediada por FAP. En otro aspecto, la afección mediada por FAP es enfermedad hepática. En otro aspecto, la enfermedad hepática se selecciona del grupo que consiste en enfermedad del hígado graso, enfermedad hepática en etapa final, y cirrosis. En otro aspecto, la enfermedad hepática se selecciona del grupo que consiste en esteatohepatitis no alcohólica (NASH) y enfermedad del hígado graso no alcohólica (NAFLD).

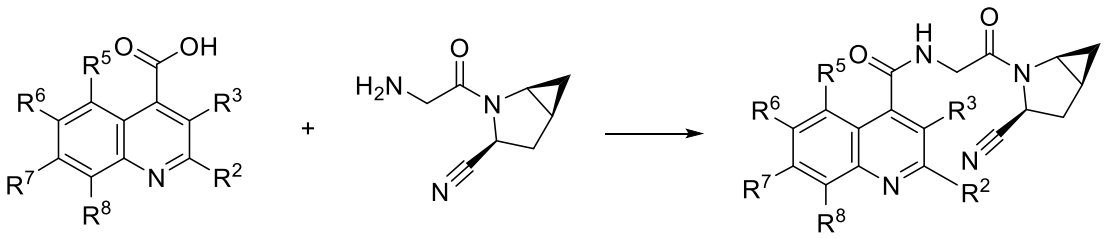
En algunas modalidades, el kit comprende: (a) una primera forma de dosificación unitaria que comprende un compuesto de la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable de este; (b) una segunda forma de dosificación unitaria que comprende un agente farmacológico seleccionado del grupo que consiste en inhibidores de SGLT2, metformina, agonistas de GLP1, inhibidores de DPP4 y agonistas PPAR; (c) un medio contenedor para contener dichas primera y segunda formas de dosificación; y (d) una etiqueta o prospecto que indica que la primera forma de dosificación unitaria y la segunda forma de dosificación unitaria pueden usarse para tratar una afección mediada por FAP.

VII. Métodos de preparación

La presente descripción proporciona además procesos para la preparación de los compuestos de las

Fórmulas (I), (II-A), (II-B), (II-C), (III-A), (III-B), o (III-C), y sales farmacéuticamente aceptables de estos. Los esquemas de reacción 1 a 30 ilustran vías sintéticas hacia estos compuestos en donde, a menos que se indique de cualquier otra manera, R^2, R^3, R^5, R^6, R^7 y R^8 son como se definen en la Fórmula (I); R^9 es alquilo (p. ej., metilo, etilo, *terc*-butilo, etc.); R^{10} y R^{11} son hidrógeno o alquilo; y X^1, X^2 y X^3, están dejando grupos (p. ej., Cl, Br, I, OTf, etc.). Un experto en la técnica apreciará que estos métodos son representativos y no incluyen todos los métodos posibles para preparar los compuestos de la presente descripción.

Esquema 1

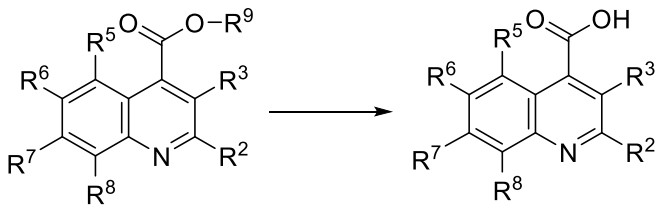


(2), (3), (I),

El Esquema 1 ilustra una vía sintética hacia determinados compuestos de la Fórmula (I). Un compuesto de la Fórmula (2) puede hacerse reaccionar con un compuesto de la Fórmula (3), o sales de este, para dar un compuesto de la Fórmula (I). La reacción puede realizarse usando reactivos de acoplamiento adecuados (tales como HATU,

HOBt/EDC, T3P, etc.) en presencia de una base, típicamente una base orgánica (tal como DIPEA, TEA, etc.) usando un disolvente (tal como DCM, DMF, EtOAc, MeCN, o mezclas de estos) a temperaturas que varían típicamente de 0 °C a 60 °C.

Esquema 2

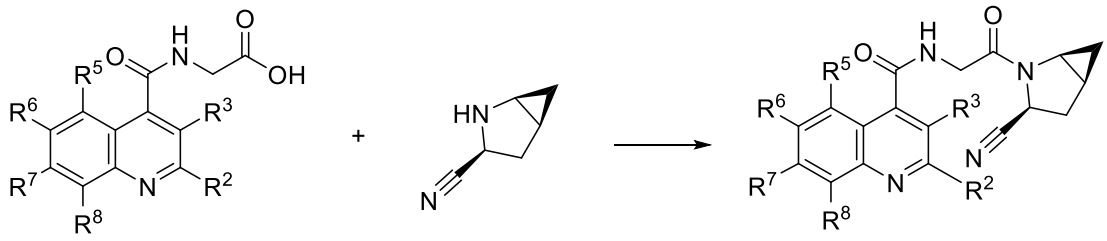


(4), (2),

El Esquema 2 ilustra una vía sintética hacia determinados compuestos de la Fórmula (2). Un compuesto de la Fórmula (2) puede formarse haciendo reaccionar un compuesto de la Fórmula (4) con una base (tal como NaOH, LiOH, etc.) en un disolvente orgánico (tal como 1,4-dioxano, THF, MeOH, o mezclas de estos) y opcionalmente en presencia de agua. La reacción puede realizarse en un intervalo de temperatura de 0 °C hasta reflujo. Alternativamente, para compuestos de la Fórmula (4) donde R^9 = *terc*-butilo, la reacción puede realizarse con un ácido adecuado (tal como HCl, etc.) en un disolvente (tal como 1,4-dioxano, EtOAc, MeOH, agua, o mezclas de estos). Alternativamente, la reacción puede realizarse usando ácidos carboxílicos (tales como TFA), sin diluir, o en un

disolvente (tal como DCM) a temperaturas que varían de típicamente 0 °C a 60 °C.

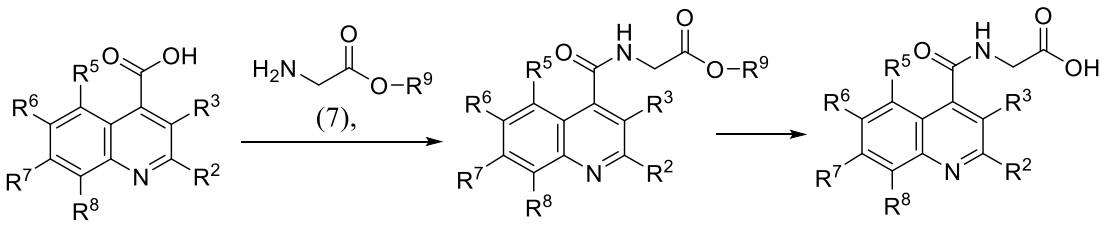
Esquema 3



(5), (6), (I),

El Esquema 3 ilustra una ruta sintética hacia determinados compuestos de la Fórmula (I). Un compuesto de la Fórmula (5) puede hacerse reaccionar con un compuesto de la Fórmula (6) para dar un compuesto de la Fórmula (I). La reacción puede realizarse usando reactivos de acoplamiento adecuados (tales como HATU, HOBt/EDC, T3P, etc.) en presencia de una base, típicamente una base orgánica (tal como DIPEA, TEA, etc.) usando un disolvente (tal como DCM, DMF, EtOAc, MeCN, o mezclas de estos) a temperaturas que varían típicamente de 0 °C a 60 °C.

Esquema 4



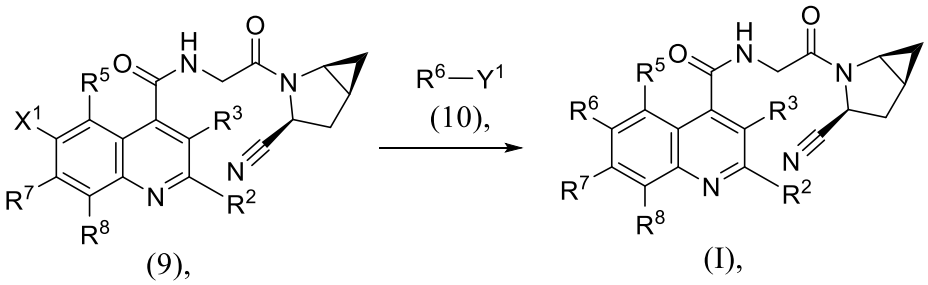
(2), (7), (8), (5),

El Esquema 4 ilustra una vía sintética hacia determinados compuestos de la Fórmula (5). Un compuesto de la Fórmula (2) puede hacerse reaccionar con un compuesto de la Fórmula (7) para dar un compuesto de la Fórmula (8). La reacción puede realizarse usando reactivos de acoplamiento adecuados (tales como HATU, HOBt/EDC, T3P, etc.) en presencia de una base, típicamente una base orgánica (tal como DIPEA, TEA, etc.) usando un disolvente (tal como DCM, DMF, EtOAc, MeCN, o mezclas de estos) a temperaturas que varían típicamente de 0 °C a 120 °C.

Un compuesto de la Fórmula (5) puede formarse haciendo reaccionar un compuesto de la Fórmula (8) con una base (tal como NaOH, LiOH, etc.) en un disolvente orgánico (tal como 1,4-dioxano, THF, MeOH, o mezclas de estos) y opcionalmente en presencia de agua. La reacción puede realizarse en un intervalo de temperatura de 0 °C hasta reflujo. Alternativamente, para compuestos de la Fórmula (8) donde R^9 = *terc*-butilo, la reacción puede realizarse con un ácido adecuado (tal como HCl, etc.) en

un disolvente (tal como 1,4-dioxano, EtOAc, MeOH, agua, o mezclas de estos). Alternativamente, la reacción puede realizarse usando ácidos carboxílicos (tales como TFA), sin diluir, o en un disolvente (tal como DCM) a temperaturas que varían de típicamente 0 °C a 60 °C.

Esquema 5



(9), (I),

El Esquema 5 ilustra vías sintéticas hacia determinados compuestos de la Fórmula (I). Un compuesto de la Fórmula (9) puede transformarse en un compuesto de la Fórmula (I) por reacción con reactivos de alquilzinc de la Fórmula (10), en donde R^6 es como se define en el grupo (b) y (c) de la Fórmula (I), e Y^1 es un derivado de monoalquilo o de haluro de zinc (tal como dietilzinc, etc.). La reacción puede catalizarse por un catalizador de Pd (tal como $PdCl_2(dppf)\bullet DCM$, etc.) en un disolvente adecuado (tal como 1,4-dioxano, THF, etc.) a una temperatura que varía de típicamente 20 °C hasta reflujo.

Alternativamente, un compuesto de la Fórmula (9) puede transformarse en un compuesto de la Fórmula (I) por

reacción con reactivos de alquilboro de la Fórmula (10), en donde R^6 es como se define en el grupo (b) y (c) de la Fórmula (I), e Y^1 es boro o un derivado de este (tal como trimetilboroxina, etc.). La reacción puede catalizarse por un catalizador de Pd (tal como $PdCl_2(dppf)\bullet DCM$, etc.) en presencia de una base (tal como K_2CO_3, Na_2CO_3, etc.) en un disolvente adecuado (tal como 1,4-dioxano, THF, etc.) a una temperatura que varía de típicamente 20 °C hasta reflujo.

Alternativamente, un compuesto de la Fórmula (9) puede transformarse en un compuesto de la Fórmula (I) por reacción con un haluro de alquilo de la Fórmula (10), en donde R^6 es como se define en el grupo (b) y (c) de la Fórmula (I), e Y^1 es un halógeno, típicamente un bromuro de alquilo. La reacción puede catalizarse con un catalizador de Ni (tal como $NiCl_2\bullet DCM$, etc.) y un ligando adecuado (tal como bbbpy, etc.), así como un catalizador fotoredox adecuado (tal como $Ir[dF(CF_3)ppy]_2(dtbbpy)PF_6$, etc.) en presencia de $HSi(SiMe_3)_3$ y una base (tal como Na_2CO_3, etc.) en un disolvente adecuado (tal como DME, etc.), típicamente a 20 °C mientras se irradia con luz azul LED.

Alternativamente, un compuesto de la Fórmula (9) puede transformarse en un compuesto de la Fórmula (I) por reacción con un alcohol de la Fórmula (10), en donde R^6 es como se define en el grupo (d) y (e) de la Fórmula (I), e Y^1 es un hidrógeno. La reacción puede catalizarse

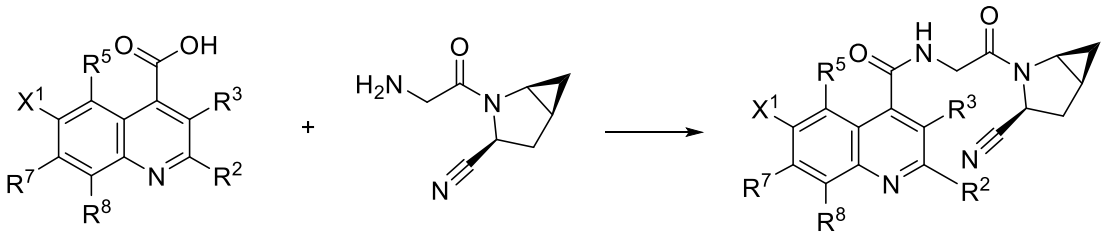
con un reactivo de Pd adecuado (tal como $Pd(OAc)_2$, etc.) con un ligando de fosfina adecuado (tal como XPhos, *t*-BuXPhos, etc.) en presencia de una base (tal como K_3PO_4, etc.) en un disolvente adecuado (tal como tolueno, 1,4-dioxano, etc.) y realizarse a temperaturas elevadas.

Alternativamente, un compuesto de la Fórmula (9) puede transformarse en un compuesto de la Fórmula (I) por reacción con un alcohol de la Fórmula (10), en donde R^6 es como se define en el grupo (d) y (e) de la Fórmula (I), e Y^1 es un hidrógeno. La reacción puede promoverse con un reactivo de Cu adecuado (tal como CuBr, etc.) en presencia de una base (tal como K_2CO_3, Cs_2CO_3, etc.) y un iniciador de radicales (tal como AIBN, etc.) en un disolvente adecuado (tal como DMF) y realizarse a temperaturas elevadas.

Alternativamente, un compuesto de la Fórmula (9) puede transformarse en un compuesto de la Fórmula (I) por reacción con un alcohol de la Fórmula (10), en donde R^6 es como se define en el grupo (d) y (e) de la Fórmula (I), e Y^1 es un hidrógeno. La reacción puede catalizarse con un catalizador de Ni (tal como $NiCl_2$•DCM, etc.) y un ligando adecuado (tal como bbbpy, etc.), así como un catalizador fotoredox adecuado (tal como $Ir[dF(CF_3)ppy]_2(dtbbpy)PF_6$, etc.) en presencia de quinuclidina y una base (tal como K_2CO_3, etc.) en un disolvente adecuado (tal como

acetonitrilo, etc.), típicamente a 20 °C mientras se irradia con luz azul LED.

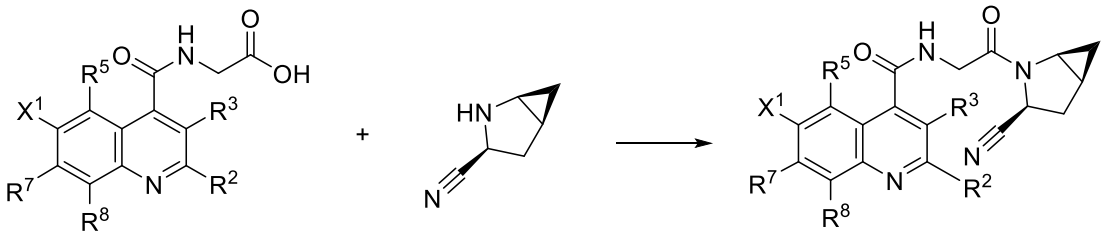
Esquema 6



(11), (3), (9),

El Esquema 6 ilustra una vía sintética hacia determinados compuestos de la Fórmula (9). Un compuesto de la Fórmula (11) puede hacerse reaccionar con un compuesto de la Fórmula (3) para dar un compuesto de la Fórmula (9). La reacción puede realizarse en las condiciones descritas para la reacción análoga descrita en el Esquema 1.

Esquema 7

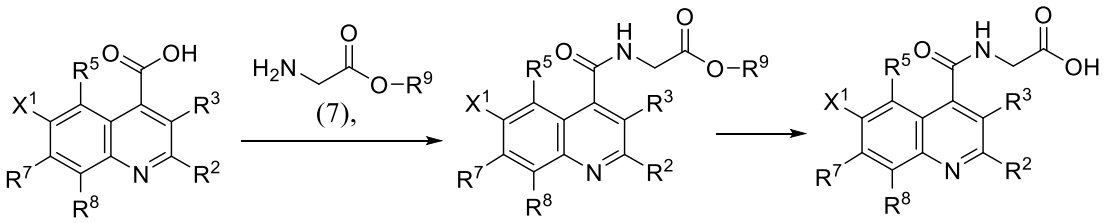


(12), (6), (9),

El Esquema 7 ilustra una vía sintética hacia determinados compuestos de la Fórmula (9). Un compuesto de la Fórmula (12) puede hacerse reaccionar con un

compuesto de la Fórmula (6) para dar un compuesto de la Fórmula (9). La reacción puede realizarse en las condiciones descritas para la reacción análoga descrita en el Esquema 3.

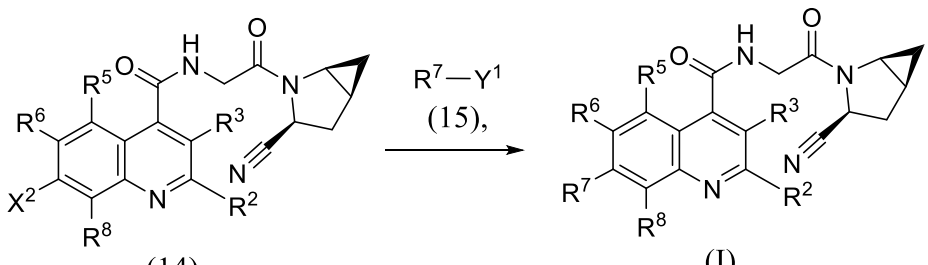
Esquema 8



(11), (13), (12),

El Esquema 8 ilustra una vía sintética hacia determinados compuestos de la Fórmula (12). Un compuesto de la Fórmula (11) puede hacerse reaccionar con un compuesto de la Fórmula (7) para dar un compuesto de la Fórmula (13). Un compuesto de la Fórmula (12) puede formarse a partir de un compuesto de la Fórmula (13). Las reacciones pueden realizarse en las condiciones descritas para las reacciones análogas descritas en el Esquema 4.

Esquema 9



(14), (I),

El Esquema 9 ilustra vías sintéticas hacia determinados compuestos de la Fórmula (I). Un compuesto de la Fórmula (14) puede transformarse en un compuesto de la Fórmula (I) por reacción con reactivos de alquilzinc de la Fórmula (15), en donde R^7 es como se define en el grupo (b) y (c) de la Fórmula (I), e Y^1 es un monoalquilo o derivado de haluro de zinc (tal como dietilzinc, etc.). La reacción puede catalizarse por un catalizador de Pd (tal como $PdCl_2$(dppf)●DCM, etc.) en un disolvente adecuado (tal como 1,4-dioxano, THF, etc.) a una temperatura que varía de típicamente 20 °C hasta reflujo.

Alternativamente, un compuesto de la Fórmula (14) puede transformarse en un compuesto de la Fórmula (I) por reacción con reactivos de alquilboro de la Fórmula (15), en donde R^7 es como se define en el grupo (b) y (c) de la Fórmula (I), e Y^1 es boro o un derivado de este (tal como trimetilboroxina, etc.). La reacción puede catalizarse por un catalizador de Pd (tal como $PdCl_2$(dppf)●DCM, etc.) en presencia de una base (tal como K_2CO_3, Na_2CO_3, etc.) en un disolvente adecuado (tal como 1,4-dioxano, THF, etc.) a una temperatura que varía de típicamente 20 °C hasta reflujo.

Alternativamente, un compuesto de la Fórmula (14) puede transformarse en un compuesto de la Fórmula (I) por reacción con un haluro de alquilo de la Fórmula (15), en donde R^7 es como se define en el grupo (b) y (c) de la Fórmula (I), e Y^1 es un halógeno, típicamente un

bromuro de alquilo. La reacción puede catalizarse con un catalizador de Ni (tal como $NiCl_2$•DCM, etc.) y un ligando adecuado (tal como bbbpy, etc.), así como un catalizador fotoredox adecuado (tal como $Ir[dF(CF_3)ppy]_2(dtbbpy)PF_6$, etc.) en presencia de $HSi(SiMe_3)_3$ y una base (tal como Na_2CO_3, etc.) en un disolvente adecuado (tal como DME, etc.), típicamente a 20 °C mientras se irradia con luz azul LED.

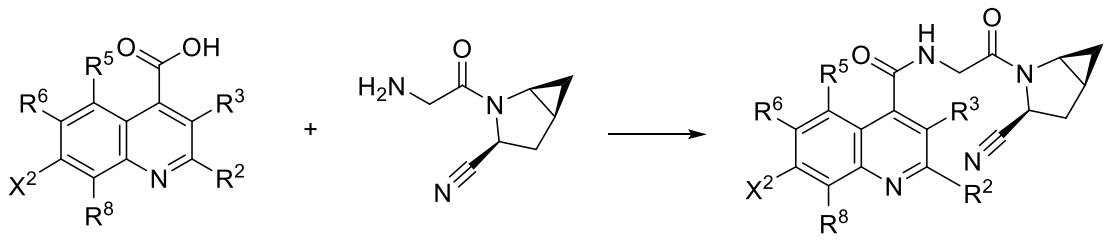
Alternativamente, un compuesto de la Fórmula (14) puede transformarse en un compuesto de la Fórmula (I) por reacción con un alcohol de la Fórmula (15), en donde R^7 es como se define en el grupo (d) y (e) de la Fórmula (I), e Y^1 es un hidrógeno. La reacción puede catalizarse con un reactivo de Pd adecuado (tal como $Pd(OAc)_2$, etc.) con un ligando de fosfina adecuado (tal como XPhos, *t*-BuXPhos, etc.) en presencia de una base (tal como K_3PO_4, etc.) en un disolvente adecuado (tal como tolueno, 1,4-dioxano, etc.) y realizarse a temperaturas elevadas.

Alternativamente, un compuesto de la Fórmula (14) puede transformarse en un compuesto de la Fórmula (I) por reacción con un alcohol de la Fórmula (15), en donde R^7 es como se define en el grupo (d) y (e) de la Fórmula (I), e Y^1 es un hidrógeno. La reacción puede promoverse con un reactivo de Cu adecuado (tal como CuBr, etc.) en presencia de una base (tal como K_2CO_3, Cs_2CO_3,

etc.) y un iniciador de radicales (tal como AIBN, etc.) en un disolvente adecuado (tal como DMF, etc.) y realizarse a temperaturas elevadas.

Alternativamente, un compuesto de la Fórmula (14) puede transformarse en un compuesto de la Fórmula (I) por reacción con un alcohol de la Fórmula (15), en donde R^7 es como se define en el grupo (d) y (e) de la Fórmula (I), e Y^1 es un hidrógeno. La reacción puede catalizarse con un catalizador de Ni (tal como $NiCl_2$●DCM, etc.) y un ligando adecuado (tal como bbbpy, etc.), así como un catalizador fotoredox adecuado (tal como $Ir[dF(CF_3)ppy]_2(dtbbpy)PF_6$, etc.) en presencia de quinuclidina y una base (tal como K_2CO_3, etc.) en un disolvente adecuado (tal como acetonitrilo, etc.), típicamente a 20 °C mientras se irradia con luz azul LED.

Esquema 10

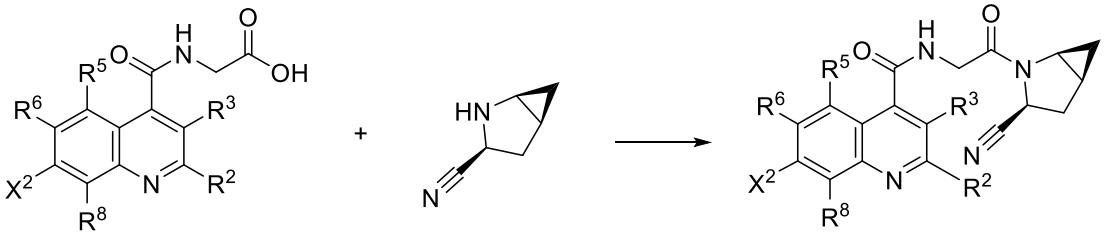


(16), (3), (14),

El Esquema 10 ilustra una vía sintética hacia determinados compuestos de la Fórmula (14). Un compuesto de la Fórmula (14) puede formarse a partir de compuestos

de la Fórmula (16) y la Fórmula (3). La reacción puede realizarse en las condiciones descritas para la reacción análoga descrita en el Esquema 1.

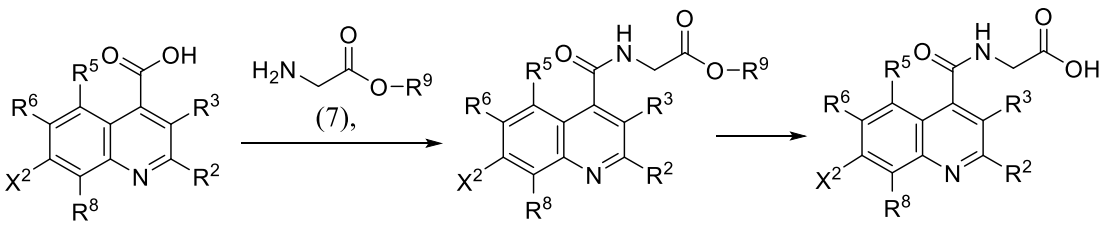
Esquema 11



(17), (6), (14),

El Esquema 11 ilustra una vía sintética hacia determinados compuestos de la Fórmula (14). Un compuesto de la Fórmula (14) puede formarse a partir de compuestos de la Fórmula (17) y Fórmula (6). La reacción puede realizarse en las condiciones descritas para la reacción análoga descrita en el Esquema 3.

Esquema 12

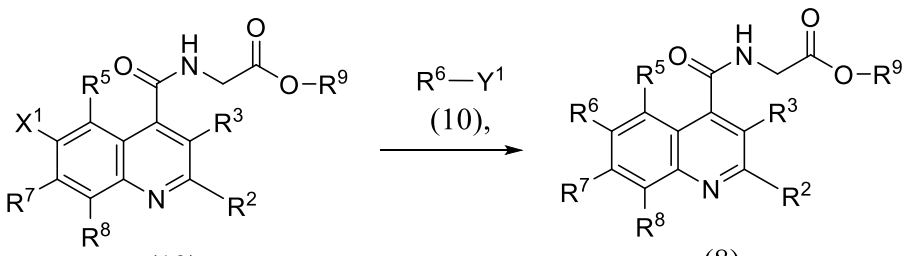


(16), (7), (18), (17),

El Esquema 12 ilustra una vía sintética hacia determinados compuestos de la Fórmula (17). Un compuesto

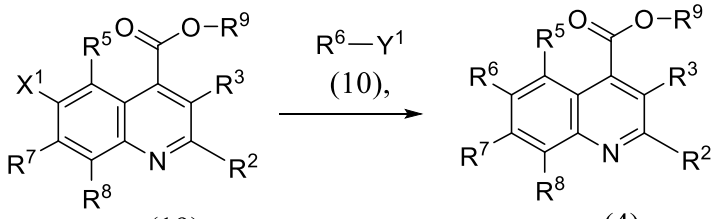
de la Fórmula (16) puede hacerse reaccionar con un compuesto de la Fórmula (7) para dar un compuesto de la Fórmula (18). Un compuesto de la Fórmula (17) puede formarse a partir de un compuesto de la Fórmula (18). Las reacciones pueden realizarse en las condiciones descritas para las reacciones análogas descritas en el Esquema 4.

Esquema 13



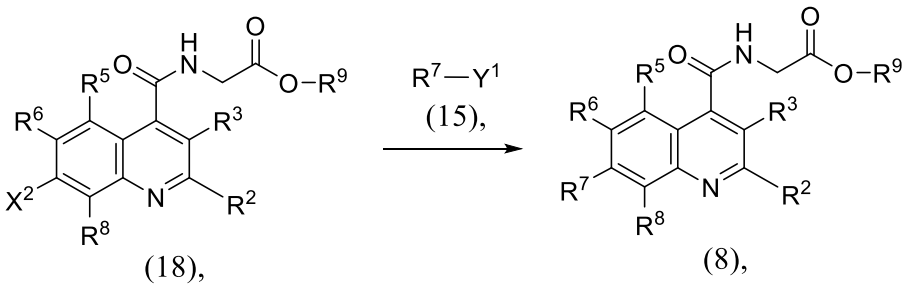
El Esquema 13 ilustra vías sintéticas hacia determinados compuestos de la Fórmula (8). Un compuesto de la Fórmula (13) puede transformarse en un compuesto de la Fórmula (8) por reacción con compuestos de la Fórmula (10), en donde R^6 es como se define en el grupo (b) (c), (d) y (e) de la Fórmula (I) e Y^1 es como se define en el Esquema 5. Las reacciones pueden realizarse en las condiciones descritas para las reacciones análogas descritas en el Esquema 5.

Esquema 14



El Esquema 14 ilustra vías sintéticas hacia determinados compuestos de la Fórmula (4). Un compuesto de la Fórmula (19) puede transformarse en un compuesto de la Fórmula (4) por reacción con compuestos de la Fórmula (10), en donde R^6 es como se define en el grupo (b) (c), (d) y (e) de la Fórmula (I) e Y^1 es como se define en el Esquema 5. Las reacciones pueden realizarse en las condiciones descritas para las reacciones análogas descritas en el Esquema 5.

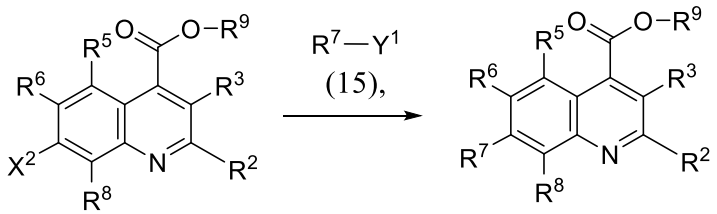
Esquema 15



El Esquema 15 ilustra vías sintéticas hacia determinados compuestos de la Fórmula (8). Un compuesto de la Fórmula (18) puede transformarse en un compuesto de la Fórmula (8) por reacción con compuestos de la Fórmula (15),

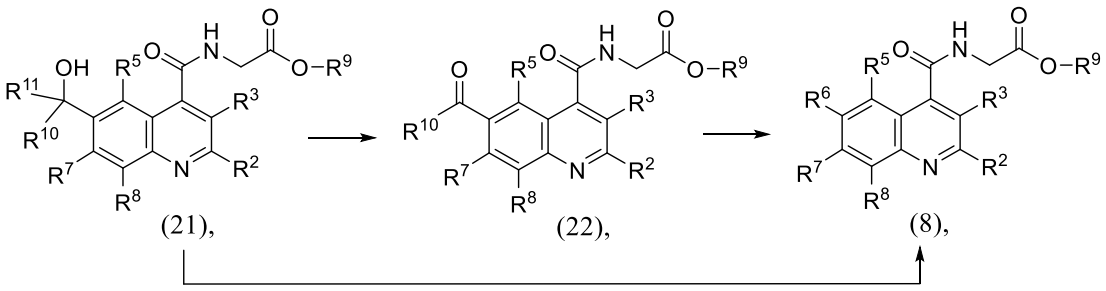
en donde R^7 es como se define en el grupo (b) (c), (d) y (e) de la Fórmula (I) e Y^1 es como se define en el Esquema 9. Las reacciones pueden realizarse en las condiciones descritas para las reacciones análogas descritas en el Esquema 9.

Esquema 16



El Esquema 16 ilustra vías sintéticas hacia determinados compuestos de la Fórmula (4). Un compuesto de la Fórmula (20) puede transformarse en un compuesto de la Fórmula (4) por reacción con compuestos de la Fórmula (15), en donde R^7 es como se define en el grupo (b) (c), (d) y (e) de la Fórmula (I) e Y^1 es como se define en el Esquema 9. Las reacciones pueden realizarse en las condiciones descritas para las reacciones análogas descritas en el Esquema 9.

Esquema 17



(21), (22), (8),

El Esquema 17 ilustra una vía sintética hacia determinados compuestos de la Fórmula (8). Un compuesto de la Fórmula (22) en el que R^{10} es un hidrógeno o alquilo puede formarse a partir de un compuesto de la Fórmula (21) en el que R^{10} es un hidrógeno o alquilo, y R^{11} es un hidrógeno, por reacción con un reactivo de oxidación (tal como periodinano de Dess-Martin, etc.). La reacción puede realizarse en un disolvente adecuado (tal como DCM, etc.), típicamente a temperaturas que varían de 0 °C a 40 °C.

Un compuesto de la Fórmula (8) en el que R^6 es como se define en el grupo (b) de la Fórmula (I) puede formarse haciendo reaccionar un compuesto de la Fórmula (22) con un reactivo fluorante (tal como DAST, etc.) en un disolvente adecuado (tal como DCM, THF, etc.) a temperaturas que varían típicamente de 0 °C a 60 °C.

Alternativamente, un compuesto de la Fórmula (8) en el que R^6 es como se define en el grupo (b) de la Fórmula (I) puede formarse a partir de un compuesto de la Fórmula (22) por reducción con un agente reductor (tal

como borohidruro de sodio, etc.). La reacción puede realizarse en un disolvente (tal como metanol, etc.) a una temperatura que varía típicamente de 0 °C a 40 °C.

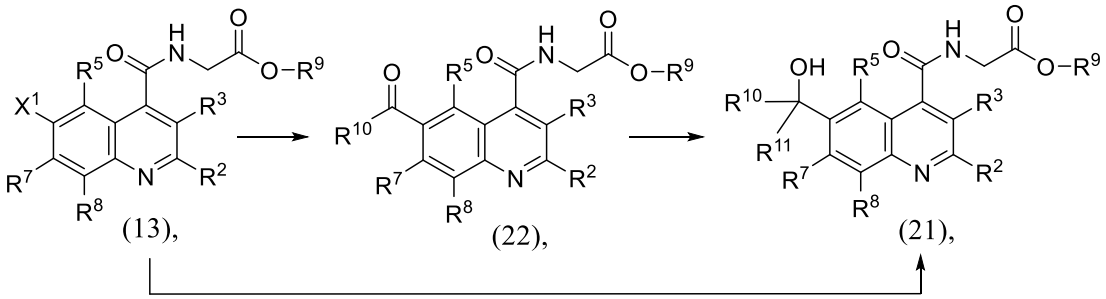
Alternativamente, un compuesto de la Fórmula (8) en el que R^6 es como se define en el grupo (b) de la Fórmula (I) puede formarse a partir de un compuesto de la Fórmula (22) por reacción con un reactivo de Grignard (tal como CH_3MgCl, CH_3 MgBr, etc.). La reacción puede realizarse en un disolvente adecuado (tal como dietil éter, THF, etc.) a una temperatura que varía típicamente de -78 °C a 40 °C.

Alternativamente, un compuesto de la Fórmula (8) en el que R^6 es como se define en el grupo (b) de la Fórmula (I) puede formarse haciendo reaccionar un compuesto de la Fórmula (21) con un reactivo fluorante (tal como DAST, etc.) en un disolvente adecuado (tal como DCM, THF, etc.) a temperaturas que varían típicamente de 0 °C a 60 °C.

Alternativamente, puede formarse un compuesto de la Fórmula (8) en el que R^6 es como se define en el grupo (b) de la Fórmula (I) haciendo reaccionar un compuesto de la Fórmula (21) con (trifluorometil)trimetilsilano. La reacción puede realizarse en presencia de KF, AgOTf, Selectfluor y 2-fluoropiridina, en un disolvente adecuado (tal como EtOAc, etc.) a temperaturas que varían típicamente de 0 °C a 25 °C.

Alternativamente, un compuesto de la Fórmula (8) en el que R^6 es como se define en el grupo (b) de la Fórmula (I) puede formarse a partir de un compuesto de la Fórmula (21) por reacción con un haluro de alquilo (tal como MeI, etc.) u otro agente alquilante (tal como un sulfonato de alquilo, triflato de alquilo, etc.). La reacción puede realizarse usando una base (tal como NaH, etc.) en un disolvente adecuado (tal como THF, DMF, etc.) a temperaturas que varían típicamente de 0 °C a 25 °C.

Esquema 18



El Esquema 18 ilustra vías sintéticas hacia determinados compuestos de la Fórmula (21). Un compuesto de la Fórmula (22) en el que R^{10} es alquilo (tal como metilo, etc.) puede formarse haciendo reaccionar un compuesto de la Fórmula (13) con un reactivo trialquil(1-alcoxivinil)estaño (tal como tributil(1-etoxivinil) estaño, etc.). La reacción puede catalizarse por un reactivo de Pd (tal como $PdCl_2(dppf)\bullet DCM$, $Pd(PPh_3)_4$, etc.) en un disolvente adecuado

(tal como tolueno, 1,4-dioxano, etc.) y a una temperatura que varía de típicamente de 80 °C hasta reflujo.

Alternativamente, puede formarse un compuesto de la Fórmula (22) en el que R^{10} es un hidrógeno haciendo reaccionar un compuesto de la Fórmula (13) con ácido fórmico y anhídrido de ácido acético. La reacción puede realizarse con un reactivo de Pd (tal como $Pd(OAc)_2$, etc.) con un ligando adecuado (tal como butil-1-adamantilfosfina, etc.) con $NaHCO_3$ y TEA, en un disolvente adecuado (tal como DMF, etc.) y a una temperatura que varía típicamente de 80 °C a 120 °C.

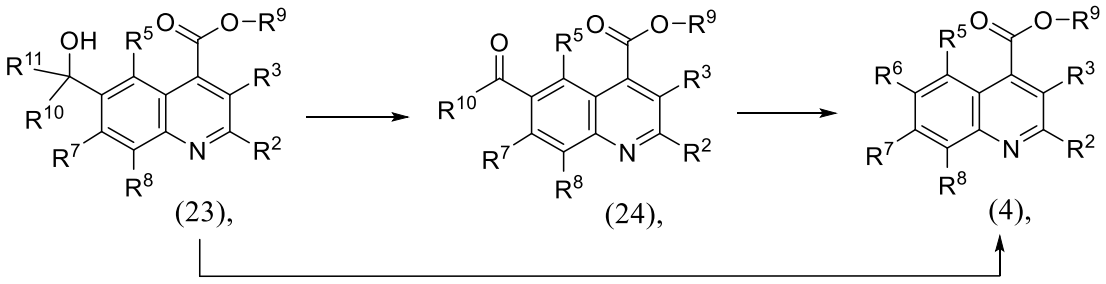
Un compuesto de la Fórmula (21) en el que R^{10} y R^{11} son hidrógeno puede formarse haciendo reaccionar un compuesto de la Fórmula (13) con un reactivo (trialquilestañil)metanol (tal como (tributilestañil)metanol, etc.). La reacción puede catalizarse por un reactivo de Pd (tal como $PdCl_2(dppf)\bullet DCM$, $Pd(PPh_3)_4$, etc.) en un disolvente adecuado (tal como tolueno, 1,4-dioxano, etc.) y a una temperatura que varía de típicamente de 80 °C hasta reflujo.

Alternativamente, un compuesto de la Fórmula (21) en el que R^{10} es alquilo y R^{11} es un hidrógeno puede formarse a partir de un compuesto de la Fórmula (22) por reducción con un agente reductor (tal como borohidruro de sodio, etc.). La reacción puede realizarse en un

disolvente (tal como metanol, etc.) a una temperatura que varía típicamente de 0 °C a 40 °C.

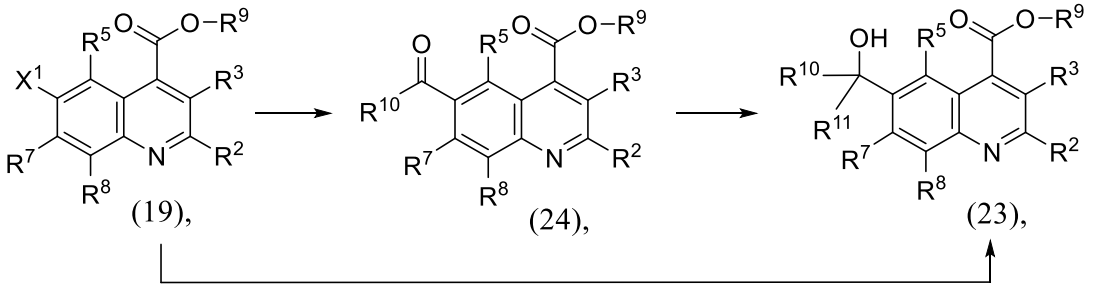
Alternativamente, un compuesto de la Fórmula (21) en el que R^{10} y R^{11} sonalquilo puede formarse a partir de un compuesto de la Fórmula (22) por reacción con un reactivo de Grignard (tal como CH_3MgCl, CH_3MgBr, etc.). La reacción puede realizarse en un disolvente adecuado (tal como dietil éter, THF, etc.) a una temperatura que varía típicamente de -78 °C a 40 °C.

Esquema 19



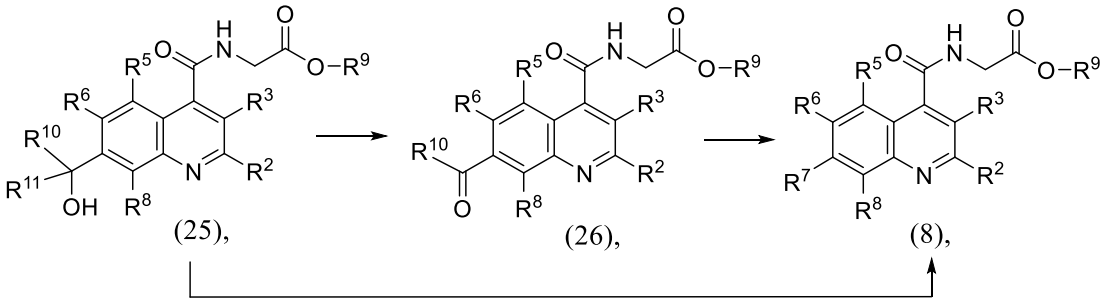
El Esquema 19 ilustra una vía sintética hacia determinados compuestos de la Fórmula (4). Un compuesto de la Fórmula (4) en el que R^6 es como se define en el grupo (b) de la Fórmula (I) puede formarse a partir de un compuesto de la Fórmula (23) o Fórmula (24), en donde R^{10} y R^{11} son como se definen en el Esquema 17. Las reacciones pueden realizarse en las condiciones descritas para las reacciones análogas descritas en el Esquema 17.

Esquema 20



El Esquema 20 ilustra vías sintéticas hacia determinados compuestos de la Fórmula (23). Un compuesto de la Fórmula (23) puede formarse a partir de un compuesto de la Fórmula (19) o Fórmula (24), en donde R^{10} y R^{11} son como se definen en el Esquema 18. Las reacciones pueden realizarse en las condiciones descritas para las reacciones análogas descritas en el Esquema 18.

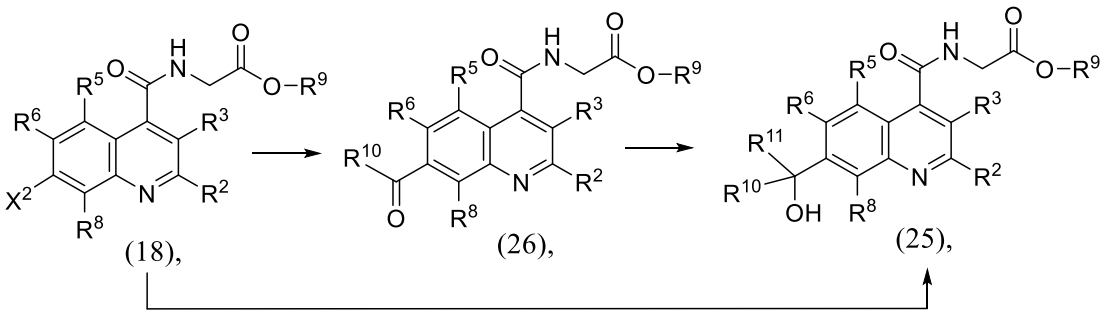
Esquema 21



El Esquema 21 ilustra vías sintéticas hacia determinados compuestos de la Fórmula (8). Un compuesto de la Fórmula (8) en el que R^7 es como se define en el grupo (b) de la Fórmula (I) puede formarse a partir de un

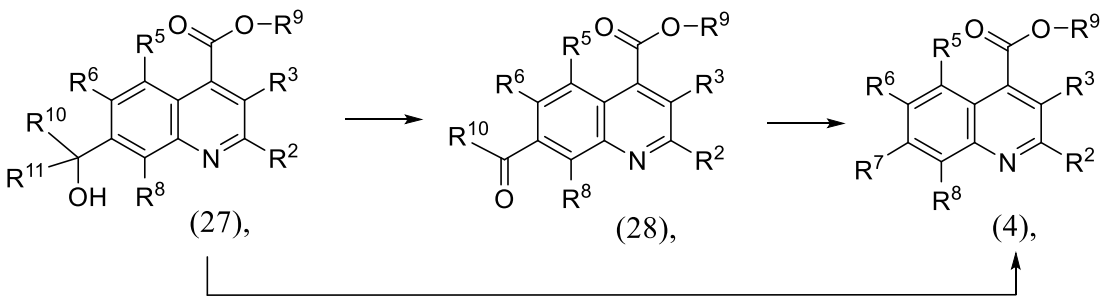
compuesto de la Fórmula (25) o Fórmula (26), en donde R^{10} y R^{11} son como se definen en el Esquema 17. Las reacciones pueden realizarse en las condiciones descritas para las reacciones análogas descritas en el Esquema 17.

Esquema 22



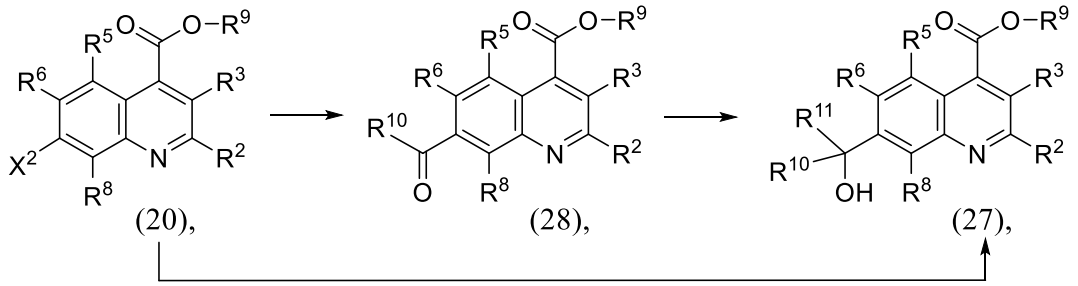
El Esquema 22 ilustra vías sintéticas hacia determinados compuestos de la Fórmula (25). Un compuesto de la Fórmula (25) puede formarse a partir de un compuesto de la Fórmula (18) o Fórmula (26), en donde R^{10} y R^{11} son como se definen en el Esquema 18. Las reacciones pueden realizarse en las condiciones descritas para las reacciones análogas descritas en el Esquema 18.

Esquema 23



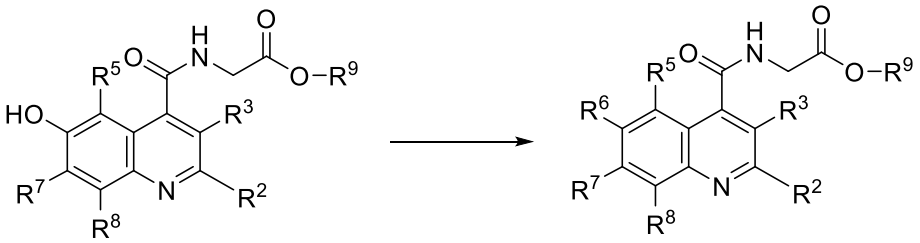
El Esquema 23 ilustra vías sintéticas hacia determinados compuestos de la Fórmula (4). Un compuesto de la Fórmula (4) en el que R^7 es como se define en el grupo (b) de la Fórmula (I) puede formarse a partir de un compuesto de la Fórmula (27) o (28), en donde R^{10} y R^{11} son como se definen en el Esquema 17. Las reacciones pueden realizarse en las condiciones descritas para las reacciones análogas descritas en el Esquema 17.

Esquema 24



El Esquema 24 ilustra vías sintéticas hacia determinados compuestos de la Fórmula (27). Un compuesto de la Fórmula (27) puede formarse a partir de un compuesto de la Fórmula (20) o (28), en donde R^{10} y R^{11} son como se definen en el Esquema 18. Las reacciones pueden realizarse en las condiciones descritas para las reacciones análogas descritas en el Esquema 18.

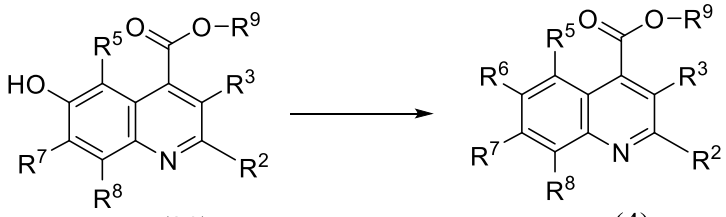
Esquema 25



(29), (8),

El Esquema 25 ilustra vías sintéticas hacia determinados compuestos de la Fórmula (8). Un compuesto de la Fórmula (29) puede transformarse en un compuesto de la Fórmula (8), en donde R^6 es como se define en el grupo (d) y (e) de la Fórmula (I) por reacción con un haluro de alquilo, sulfonato de alquilo o un triflato de alquilo. La reacción puede promoverse por una base (tal como NaOH, K_2CO_3, etc.) en un disolvente adecuado (tal como DMF, etc.) y a una temperatura que varía de típicamente 20 °C hasta reflujo.

Esquema 26

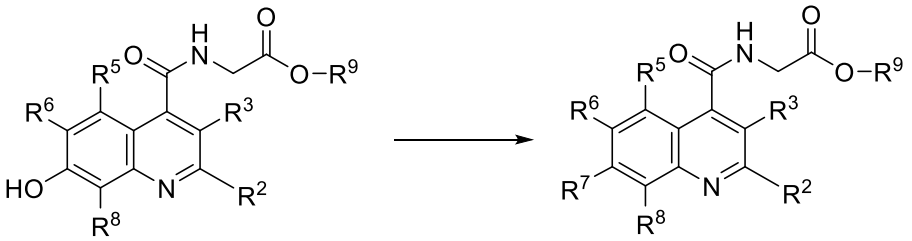


(30), (4),

El Esquema 26 ilustra vías sintéticas hacia determinados compuestos de la Fórmula (4). Un compuesto de

la Fórmula (4) en donde R^6 es como se define en el grupo (d) y (e) de la Fórmula (I) puede formarse a partir de un compuesto de la Fórmula (30). Las reacciones pueden realizarse en las condiciones descritas para la reacción análoga descrita en el Esquema 25.

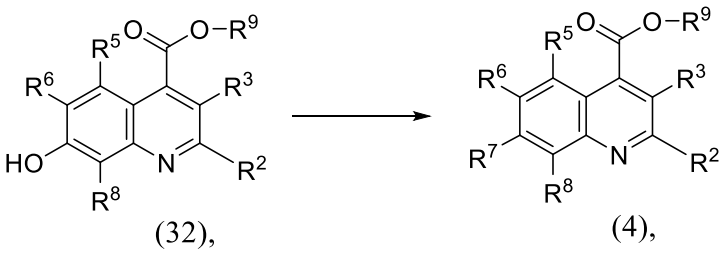
Esquema 27



(31), (8),

El Esquema 27 ilustra vías sintéticas hacia determinados compuestos de la Fórmula (8). Un compuesto de la Fórmula (8) en donde R^7 es como se define en el grupo (d) y (e) de la Fórmula (I) puede formarse a partir de un compuesto de la Fórmula (31). Las reacciones pueden realizarse en las condiciones descritas para la reacción análoga descrita en el Esquema 25.

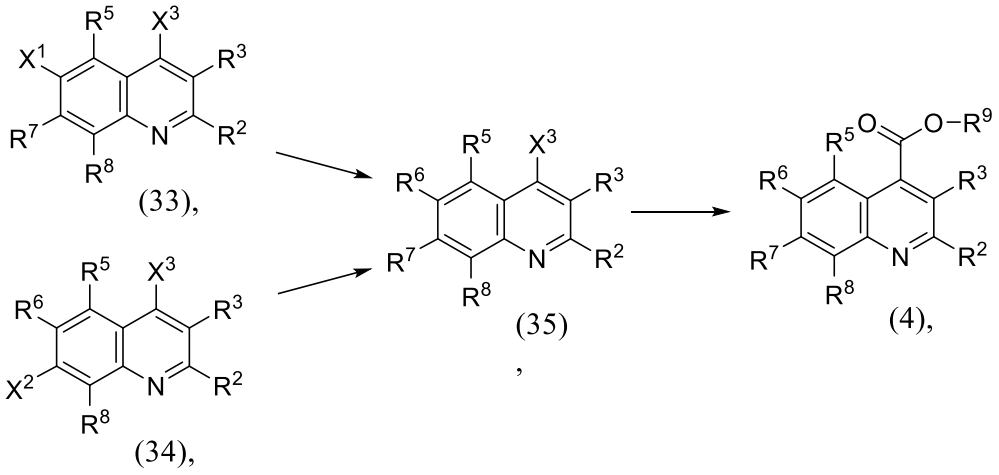
Esquema 28



(32), (4),

El Esquema 28 ilustra vías sintéticas hacia determinados compuestos de la Fórmula (4). Un compuesto de la Fórmula (4) en donde R^7 es como se define en el grupo (d) y (e) de la Fórmula (I) puede formarse a partir de un compuesto de la Fórmula (32). Las reacciones pueden realizarse en las condiciones descritas para la reacción análoga descrita en el Esquema 25.

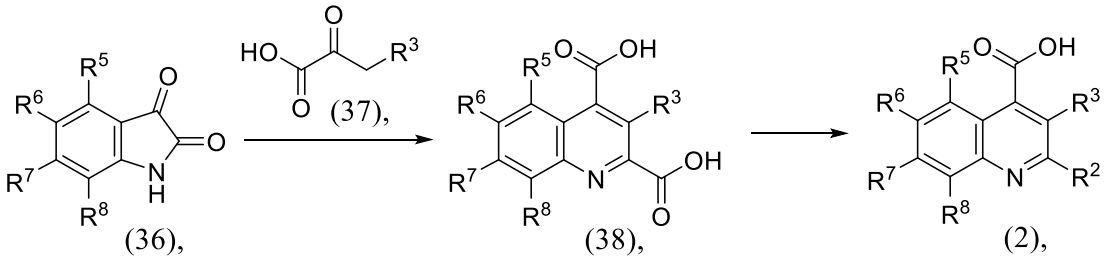
Esquema 29



El Esquema 29 ilustra vías sintéticas hacia determinados compuestos de la Fórmula (4). Un compuesto de la Fórmula (35) en el que R^6 y R^7 son como se definen en la Fórmula (I) puede formarse a partir de un compuesto de la Fórmula (33) o a partir de un compuesto de la Fórmula (34) usando metodología sintética realizada en las condiciones descritas para las reacciones análogas descritas en los Esquemas 5, 9, 17 y 18.

Un compuesto de la Fórmula (4) puede formarse haciendo reaccionar un compuesto de la Fórmula (35) con monóxido de carbono, típicamente a una presión de 10 atm a una temperatura que varía de típicamente 80 °C a 120 °C en un recipiente sellado. La reacción puede catalizarse con un reactivo de Pd adecuado (tal como $Pd(dppf)Cl_2DCM$, etc.) en presencia de una base (tal como TEA, etc.) en presencia de un alcohol adecuado (tal como MeOH, EtOH, etc.) en un disolvente adecuado, o usando el alcohol como disolvente.

Esquema 30



El Esquema 30 ilustra una vía sintética hacia determinados compuestos de la Fórmula (2). Un compuesto de la Fórmula (38) puede formarse haciendo reaccionar un compuesto de la Fórmula (36) con un ácido 2-cetocarboxílico de la Fórmula (37), o una sal de este (tal como una sal de sodio, etc.), en presencia de una base (tal como NaOH, etc.) en agua a temperatura de reflujo, o a temperaturas elevadas que varían de típicamente 100 °C a 160 °C en un recipiente sellado, o en un tubo sellado en un reactor de microondas.

Un compuesto de la Fórmula (2) puede formarse calentando un compuesto de la Fórmula (38), ya sea sin diluir, o en un disolvente adecuado (tal como agua, etc.) a temperaturas elevadas que varían de típicamente 150 °C a 250 °C en un recipiente sellado, o en un tubo sellado en un horno de microondas.

Debe entenderse que: (i) las reacciones orgánicas descritas en esta descripción se llevan a cabo de acuerdo con la práctica de laboratorio conocida por la persona experta en la técnica; (ii) algunas de las reacciones descritas en esta descripción pueden realizarse opcionalmente en diferentes órdenes a los establecidos en la presente descripción; (iii) los isómeros quirales de los compuestos en esta descripción pueden resolverse en cualquier etapa del proceso sintético usando agentes de resolución quiral descritos en la literatura y conocidos por los expertos en la técnica, usando métodos de cromatografía quiral descritos en la literatura y conocidos por los expertos en la técnica, o como se describe de cualquier otra manera adicionalmente en los Ejemplos; (iv) pueden ser necesarios opcionalmente grupos protectores adicionales y/u otros grupos protectores en algunas de las etapas descritas anteriormente; y (v) las etapas de desprotección, por lo tanto, opcionalmente pueden realizarse usando métodos descritos en la literatura y conocidos por los expertos en la técnica. La

protección y desprotección de los grupos funcionales se describen, por ejemplo, en "*Protective Groups in Organic Synthesis*" 3.ª Ed, T.W. Greene y P.G.M. Wutz, Wiley-Interscience (1999), cuya publicación se incorpora en la presente descripción como referencia.

VIII. Ejemplos

Las siguientes descripciones de experimentos, procedimientos, ejemplos e intermedios pretenden ejemplificar modalidades de la descripción. De ninguna manera pretenden ser limitantes. Otros compuestos de esta descripción pueden prepararse usando los métodos ilustrados en estos ejemplos, ya sea solos o en combinación con técnicas generalmente conocidas en la técnica.

A. Condiciones generales

A menos que se indique de cualquier otra manera:

(i) las operaciones se llevaron a cabo a temperatura ambiente (t.a.) *es decir,* en el rango de 17 a 25 °C, y bajo una atmósfera de un gas inerte tal como N_2;

(ii) cuando las reacciones se refieren al uso de un reactor de microondas, se usó uno de los siguientes reactores de microondas: Biotage Initiator, Personal

Chemistry Emrys Optimizer, Personal Chemistry Smith Creator, o CEM Explorer;

(iii) cuando las reacciones se refieren al uso de irradiación con LED, se usó EvoluChem™ PhotoRedOx Box Photoreactor comercial estandarizado de HepatoChem equipado con un LED azul Kessil H150 (456 nm, 34W) o un fotorreactor comercial estandarizado m2 de Penn Photon Devices equipado con un módulo LED (365 nm);

(iv) en general, el curso de las reacciones fue seguido por cromatografía de capa fina (TLC) y/o cromatografía de líquidos analítica de alto rendimiento (HPLC o UPLC) que usualmente se acoplaba a un espectrómetro de masa (LCMS);

(v) cuando fue necesario, las soluciones orgánicas se secaron con $MgSO_4$ anhidro o Na_2SO_4, o mediante ISOLUTE® Phase Separator, y se llevaron a cabo-procedimientos de elaboración usando técnicas tradicionales de separación de fases;

(vi) las evaporaciones se llevaron a cabo por evaporación giratoria *in vacuo* o en un Genevac HT-4/EZ-2 o Biotage V10;

(vii) a menos que se indique de cualquier otra manera, la cromatografía ultrarrápida en columna se realizó en sílice de fase recta, usando Merck Silica Gel (Art. 9385) o cartuchos preenvasados tales como cartuchos Biotage® SNAP (40 a 63 µm de sílice, 4—330 g), cartuchos Biotage® Sfär Silica HC D (20 µm, 10—100 g), cartuchos Interchim PuriFlash™ (25 µm, 4—120 g), Interchim PuriFlash (25 µm, 4—120 g), cartuchos Interchim PuriFlash™ (50 µm, 25—330 g), cartuchos Grace™ GraceResolv™ Silica Flash (4—120 g) o cartuchos Agela Flash Colum Silica-CS (80—330 g), o en sílice de fase inversa usando Agela Technologies C-18, cartuchos esféricos (20—35 µm, 100A, 80—330 g), de forma manual o automatizada usando un sistema Grace Reveleris® X2 Flash o un sistema similar;

(viii) la HPLC preparativa de fase inversa y la SFC preparativa de fase inversa se realizaron usando instrumentos estándar de

HPLC y SFC, respectivamente, equipados con un instrumento colector de fracción activada por MS y/o UV, usando isocrático o un gradiente de la fase móvil como se describe en la sección experimental, y uno de los siguientes métodos como se describe a continuación:

Métodos de preparación de HPLC: Método de preparación A: El compuesto se purificó por HPLC preparativa en una columna Kromasil C8 (10 µm, 250x50 mm ID) usando un gradiente de MeCN en H_2O/MeCN/FA (95/5/0,2) como fase móvil; **Método de preparación B:** El compuesto se purificó por HPLC preparativa en una columna XSelect CSH OBD (5 µm, 150x30 mm ID) usando un gradiente de MeCN en H_2O/TFA (0,05 %) como fase móvil; **Método de preparación C:** El compuesto se purificó por HPLC preparativa en una columna XSelect CSH OBD (5 µm, 150x30 mm ID) usando un gradiente de MeCN en H_2O/FA (0,1 %) como fase móvil; **Método de preparación D:** El compuesto se purificó mediante SFC preparativa en una columna Waters™ BEH 2-EP (5 µm, 250x30 mm ID) usando MeOH/H_2O (NH_3 20 mM) en CO_2 como fase móvil; **Método de preparación E:** El compuesto se purificó mediante SFC preparativa en una columna Phenomenex Luna Hilic (5 µm, 250x30 mm ID) usando MeOH/H_2O (NH_3 20 mM) en CO_2 como fase móvil; **Método de preparación F:** El compuesto se purificó por HPLC preparativa en una

columna XBridge™ OBD C18 (5 µm, 150x30 mm ID) usando un gradiente de MeCN en H_2O/NH_3 (0,05 %) como fase móvil; **Método de preparación G:** El compuesto se purificó por HPLC preparativa en una columna Atlantis Prep T3 OBD (10 µm, 250x19 mm ID) usando un gradiente de MeCN en H_2O/TFA (0,05 %) como fase móvil; **Método de preparación H:** El compuesto se purificó por HPLC preparativa en una columna XBridge™ OBD C18 (5 µm, 250x19 mm ID) usando un gradiente de MeCN en H_2O/FA (0,1 %) como fase móvil; **Método de preparación I:** El compuesto se purificó por HPLC preparativa en una columna XBridge™ OBD C18 (5 µm, 150x30 mm ID) usando un gradiente de MeCN en H_2O/FA (0,1 %) como fase móvil; **Método de preparación J:** El compuesto se purificó por HPLC preparativa en una columna XBridge™ OBD C18 (5 µm, 250x19 mm ID) usando un gradiente de MeCN en H_2O/NH_3 (0,05 %) como fase móvil; **Método de preparación K:** El compuesto se purificó por HPLC preparativa en una columna XBridge™ C18 OBD (5 µm, 150x19 mm ID) usando un gradiente de MeCN en un sistema regulador H_2O/NH_4HCO_3 (10 mM)/NH_3 (0,1 %, ac.) como fase móvil; **Método de preparación L:** El compuesto se purificó por HPLC preparativa en una columna XBridge™ C18 OBD (5 µm, 150x30 mm ID) usando un gradiente de MeCN en un H_2O/NH_4HCO_3 (10 mM) como fase móvil; **Método de preparación M:** El compuesto se purificó por HPLC preparativa en una columna XBridge™ C18 OBD (5 µm, 250x19 mm ID) usando un

gradiente de MeCN en un sistema regulador H_2O/NH_4HCO_3 (10 mM)/NH_3 (0,1 %, ac.) como fase móvil; **Método de preparación N:** El compuesto se purificó por HPLC preparativa en una columna XBridge™ C18 OBD (5 µm, 150x30 mm ID) usando un gradiente de MeCN en un sistema regulador H_2O/NH_4HCO_3 (10 mM)/NH_3 (0,1 %, ac.) como fase móvil; **Método de preparación O:** El compuesto se purificó mediante SFC preparativa en una columna Waters™ Acquity UPC2 BEH 2-EP (3,5 µm, 100x3 mm ID) usando MeOH/H_2O (NH_3 20 mM) en CO_2 como fase móvil; **Método de preparación P:** El compuesto se purificó mediante SFC preparativa en una columna Waters™ BEH (5 µm, 250x30 mm ID) usando MeOH/H_2O (NH_3 20 mM) en CO_2 como fase móvil; **Método R de preparación:** El compuesto se purificó por HPLC preparativa en una columna Waters™ Sunfire™ C18 OBD (5 µm, 150x30 mm ID) usando un gradiente de MeCN en H_2O/FA (0,1 M) como fase móvil; **Método de preparación S:** El compuesto se purificó por HPLC preparativa en una columna XBridge™ OBD C18 (5 µm, 150x30 mm ID) usando un gradiente de MeCN en H_2O (pH 10) como fase móvil; y **Método de preparación T:** El compuesto se purificó por SFC preparativa en CHIRAL ART amilosa-SA, (5 µm, 250x20 mm ID) usando MeOH/H_2O en CO_2 como fase móvil;

Las fracciones relevantes se recogieron, se combinaron y se liofilizaron para dar el compuesto purificado, o las fracciones relevantes se recogieron, se

combinaron y se concentraron a presión reducida, se extrajeron con DCM o EtOAc, y la fase orgánica se secó con Na_2SO_4 o usando un separador de fases, y después se concentró a presión reducida para dar el compuesto purificado;

(ix) la cromatografía preparativa quiral se llevó a cabo usando HPLC o SFC en un instrumento estándar de HPLC o SFC, respectivamente, y usando método isocrático o en gradiente con fase móvil como se describe en la sección experimental;

(x) los rendimientos, cuando están presentes, no son necesariamente los máximos alcanzables y, cuando fue necesario, las reacciones se repitieron si se requería una cantidad mayor del producto de reacción;

(xi) cuando ciertos compuestos se obtuvieron como una sal por adición de ácido (por ejemplo, una sal monoclorhidrato o una sal diclorohidrato), la estequiometría de la sal se basó en el número y la naturaleza de los grupos básicos en el compuesto, la estequiometría exacta de la sal generalmente no se determinó, por

ejemplo, mediante medios de datos de análisis elementales;

(xii) en general, las estructuras de los productos finales de la Fórmula (I) se confirmaron mediante resonancia magnética nuclear (RMN) y/o técnicas espectrales de masas; los valores de desplazamiento químico por RMN de protones se midieron en la escala delta usando espectrómetros Bruker Avance III 300, 400, 500 y 600, operando a frecuencias ^{1}H de 300, 400, 500 y 600 MHz, respectivamente. Los experimentos se registraron típicamente a 25 °C. Los desplazamientos químicos se dan en ppm con el disolvente como patrón interno. Los protones en heteroátomos tales como los protones NH y OH solo se informan cuando se detectan en RMN, y por lo tanto, pueden faltar. En ciertos casos, los protones pueden enmascararse o enmascararse parcialmente por picos de disolvente y, por lo tanto, faltarán y no se informarán o se informarán como multipletes que se superponen con el disolvente. Se han usado las siguientes abreviaturas (y sus derivados, p. ej.,

dd, doblete de dobletes, etc.): s, singulete; d, doblete; t, triplete; q, cuarteto; m, multiplete; br, ancha; qn, quinteto; y p, penteto. En algunos casos, las estructuras de los productos finales de la Fórmula (I) podrían aparecer como rotámeros en el espectro de RMN, en cuyos casos solo se informan picos del rotámero principal. Los datos espectrales de masas de electropulverización se obtuvieron usando Waters Acquity UPLC acoplada a un espectrómetro de masas cuadrupolo único Waters o equipo similar, adquiriendo datos tanto de iones positivos como negativos, y generalmente, solo se informan iones relacionados con la estructura parental; se obtuvieron datos espectrales de masas de electropulverización de alta resolución usando un espectrómetro de masa Waters XEVO qToF o equipo similar, acoplado a Waters Acquity UPLC, adquiriendo datos de iones positivos y negativos, y generalmente, solo se informan iones relacionados con la estructura original;

(xiii) los intermedios no se purificaron necesariamente por completo, pero sus estructuras y pureza se evaluaron mediante TLC, HPLC/UPLC analítica y/o análisis de RMN y/o espectrometría de masa;

(xiv) a menos que se indique de cualquier otra manera, los compuestos que contienen un átomo asimétrico de carbono y/o azufre no se resolvieron;

(xv) en general, los Ejemplos y los compuestos Intermedios se nombran usando ChemDraw Professional versión 19.0.0.22 o 20.0.2.51 de PerkinElmer. ChemDraw Professional versión 19.0.0.22 y 20.0.2.51 genera los nombres de estructuras químicas usando las reglas Cahn-Ingold-Prelog (CIP) para estereoquímica y sigue las reglas de IUPAC lo más estrechamente posible al generar nombres químicos. Los estereoisómeros se diferencian entre sí mediante estereodescriptores citados en nombres y asignados de acuerdo con las reglas CIP.

---ChemDraw está usando opcionalmente etiquetas en la representación gráfica de estereocentros tales como '**&**' y '**o**' para describir la configuración de los

centros estereoquímicos presentes en la estructura. En general, las estructuras químicas de los Ejemplos e Intermedios que contienen la etiqueta '**&**' en un estereocentro implican que la configuración de tal Ejemplo o Intermedio en ese estereocentro es una mezcla de ambos (***R***) y (***S***); y una etiqueta 'o' significa que la configuración de tal Ejemplo o Intermedio en ese estereocentro es (***S***) o (***R***). Los estereocentros absolutos, no especificados, '**&**' y 'o' pueden estar presentes en una sola estructura.

---En general, para las estructuras de Ejemplos e Intermedios donde todos los estereocentros se designan como '**&**', la estructura se nombra con un prefijo "**rac-**". Para las estructuras de Ejemplos e Intermedios donde todos los estereocentros se designan como '**o**', la estructura se nombra con un prefijo "**rel-**".

---En general, los Ejemplos y los compuestos Intermedios se nombran usando los descriptores (**RS**) y (**SR**) para denotar centros '**&**' generales para estructuras químicas con múltiples centros quirales donde solo algunos se designan como '**&**'. Los descriptores (**R***) y (**S***) se usan para denotar los centros generales '**o**' para estructuras químicas con múltiples centros quirales donde solo algunos se designan como '**o**'.

---En general, los descriptores (***r***) y (***s***) se usan para describir la configuración absoluta de cualquier centro pseudoasimétrico en las estructuras de Ejemplos e Intermedios.

---En general, la etiqueta "**Isómero 1**" corresponde al primer isómero eluido, e "**Isómero 2**" corresponde al segundo isómero eluido, en una columna quiral de HPLC y eluyente dados, y se usan para distinguir dos isómeros que contienen uno o más estereocentros con configuración

desconocida absoluta en uno o más estereocentros;

(xvi) cuando las reacciones se refieren a ser desgasificadas o purgadas, esto puede realizarse, por ejemplo, purgando el disolvente de reacción con un flujo constante de nitrógeno durante un período de tiempo adecuado (por ejemplo, de 5 a 10 min);

(xvii) cuando las reacciones se refieren a la aplicación de un ciclo de evacuación-recarga, esto puede realizarse evacuando el recipiente de reacción aplicando vacío al recipiente de reacción y después rellenando con un gas inerte, típicamente N_2 o argón. El proceso generalmente se repite, típicamente tres veces; y

(xvii) además de las mencionadas anteriormente, se han usado las siguientes abreviaturas:

AgOTf	Trifluorometano-sulfonato de plata	$Ir[dF(CF_3)ppy]_2(dtbbpy)PF_6$	[4,4'-Bis(1,1-dimetiletil)-2,2'-bipiridina-*N*1,*N*1']bis-[3,5-difluoro-2-[5-(trifluorometil)-2-piridinil-*N*]fenil-C]iridio(III) hexafluorofosfato Número CAS 870987-63-6
AIBN	2,2'-Azobis(2-metil-propionitrilo), nitrilo	LC	Cromatografía líquida

	de 2-(azo(1-ciano-1-metiletil))-2-metilpropano		
Ala	Alanina	LED	Diodo emisor de luz
AMC	7-amino-4-metilcumarina	MeCN	Acetonitrilo
Ac.	acuoso	MeI	Yoduro de metilo
bbbpy	4,4'-di-*terc*-butil-2,2'-dipiridilo	MeOH	Metanol
Bis (pinacolato) diboro	4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi-(1,3,2-dioxaborolano)	MS	Espectrometría de masa
BSA	Albúmina de suero bovino	MW	Peso molecular
t-BuxPhos	Di-*terc*-butil(2',4',6'-triisopropil-[1,1'-bifenil]-2-il)-fosfano	*m/z*	Pico de espectrometría de masa
calc.	Calculada	$NiCl_2$•DME	Complejo de cloruro de níquel (II) y éter de 2-metoxietilo
CL_{int}	Depuración intrínseca	RMN	Resonancia magnética nuclear
Chaps	(3-((3-colamidopropil) dimetilamonio)-1-propanosulfato)	OTf	Triflato
CR	respuesta de concentración	P_{app}	Coeficiente de permeabilidad aparente
DAST	Trifluoruro de dietilaminoazufre	PBS	Solución salina regulada con fosfato
DCM	Diclorometano	PCR	Reacción en cadena de la polimerasa
Periodinano de Dess-Martin	Triacetato de 3-oxo-1λ^5-benzo[*d*][1,2]yodaoxol-1,1,1(3*H*)-triilo	$Pd_2(dba)_3$•$CHCl_3$	Aducto de cloroformo de (tris (dibencilidenacetona) dipaladio(0)
DIPEA	*N*-etil-*N*-isopropil-propan-2-amina	Pd(dppf)Cl_2•DCM	Complejo 1,1'-Bis(difenilfosfino)-ferrocenodicloropaladio (II) con diclorometano (1:1)
DME	Dimetil éter	$Pd(OAc)_2$	Acetato de paladio(II)
DMF	*N*,*N*-dimetilformamida	$Pd(PPh_3)_4$	Tetrakis (trifenilfosfina)paladio (0)
DMSO	Sulfóxido de dimetilo	PK	Farmacocinética
dbbpy	4-*terc*-butil-2-(4-*terc*-butilpiridin-2-il)-piridina	PREP	Prolil oligopeptidasa
EDC	3-(etilimino-metileno-amino)-*N*,*N*-dimetil-propan-1-amina; clorhidrato	Pro	Prolina
ESI	Ionización por electropulverización	Quinuclidina	1-azabiciclo[2.2.2]octano
EtOAc	Acetato de etilo	$RhCl(PPh_3)_3$	Cloruro de

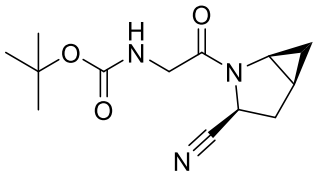
			tris(trifenilfosfina) rodio(I) [Número CAS 14694-95-2]
EtOH	Etanol	t.a.	Temperatura ambiente
Et_2Zn	Dietil zinc	RU	Unidad de respuesta
FA	Ácido fórmico	sat.	Saturada
FAC	Concentración de ensayo final	SD	Desviación estándar
FAP	Proteína de activación de fibroblastos de prolil endopeptidasa	Selectfluor	Tetrafluoroborato de 1-(clorometil)-4-fluoro-1,4-diazabiciclo[2.2.2]-octano-1,4-diio
(g)	Gas	SFC	Cromatografía de fluidos supercríticos
Gly	Glicina	TBAF	Fluoruro de tetra-*n*-butilamonio
HATU	(1-(bis (dimetilamino)-metileno]-1*H*-1,2,3-triazolo[4,5-*b*]-piridinio-3-oxo hexafluoro-fosfato	TCEP	Clorhidrato de tris(2-carboxietil)-fosfina
hDPP7	Dipeptidilpeptidasa humana VII	TEA	Trietilamina
hDPP8	Dipeptidilpeptidasa humana VIII	TFA	Ácido trifluoro acético
hDPP9	Dipeptidilpeptidasa humana IX	THF	Tetrahidrofurano
HEPES	(ácido 4-(2-hidroxietil)-1-piperazinaetano-sulfónico)	TLC	Cromatografía de capa fina
hFAP	Proteína de activación de fibroblastos de prolil endopeptidasa humana	TMB	2,4,6-trimetil-1,3,5,2,4,6-trioxatriborinano
HFIP	1,1,1,3,3,3-hexafluoro-propan-2-ol	T3P	Anhídrido de ácido propanofosfónico
His	Histidina	Tris HCl	Clorhidrato de tris(hidroximetil)amino-metano
HOBt	1-hidroxibenzotriazol; hidrato	Tritón X-100	*t*-octilfenoxipolietoxi-etanol
HPLC	Cromatografía de líquidos de alto rendimiento	(Trimetilsilil) acetonitrilo	$(CH_3)_3SiCH_2CN$
hPREP	Prolil oligopeptidasa humana	Tris(trimetilsilil)silano	1,1,1,3,3,3-hexametil-2-(trimetilsilil)trisilano
HRMS	Espectrometría de masa de alta resolución	UPLC	Cromatografía líquida de ultra rendimiento
$HSi(SiMe_3)_3$	1,1,1,3,3,3-hexametil-2-(trimetilsilil) trisilano	UV	Ultravioleta
IC_{50}	Concentración inhibidora media máxima	XantPhos	(9,9-dimetil-9*H*-xanteno-4,5-diilo)bis(difenil-

			fosfano)
ID	Diámetro interior	XPhos	diciclohexil[2',4',6'-tris(propan-2-il)[1,1'-bifenil]-2-il]fosfano

UNIDADES	
A	Angström
C	Celcius
DA	Dalton
g	Gramo
h	Hora(s)
M	Molar
MHz	Megahercios
mg	Miligramo
min	Minuto(s)
ml	Mililitro
mm	Milímetro
mmol	Milimol
µL	Microlitro
µm	Micrómetro
µmol	Micromol
nm	Nanómetro
rpm	Revolución por minuto
v/v	Volumen por volumen
W	Vatio

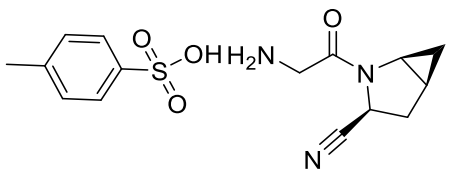
B. Compuestos intermedios

Intermedio 1: (2-((1*S*,3*S*,5*S*)-3-ciano-2-azabiciclo[3.1.0]hexan-2-il)-2-oxoetil)carbamato de *terc*-butilo



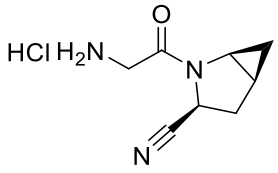
Se añadieron DIPEA (3,0 ml, 17 mmol) y HATU (2,28 g, 5,99 mmol) a una solución de (*terc*-butoxicarbonil)glicina (1,0 g, 5,7 mmol) en DMF (17,2 ml) a 0 °C y la mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 15 min. Se añadió una solución de 4-metilbencenoesulfonato de (1*S*,3*S*,5*S*)-2-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-carbonitrilo ***WO2007029086*** (1,6 g, 5,7 mol) en DMF (11,5 ml) y la mezcla de reacción se agitó a t.a. durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y la fase orgánica se lavó secuencialmente con ácido cítrico 1 M (ac, que contenía 0,5 ml de salmuera) y ácido cítrico 1 M (ac.), después tres veces con $NaHCO_3$ sat (ac.). La fase orgánica se secó usando un separador de fases y se evaporó in vacuo. El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida de fase recta sobre sílice (gradiente: 10– 100 % de EtOAc en heptano). Se recogieron las fracciones que contenían el compuesto, se concentraron in vacuo y se purificaron por cromatografía ultrarrápida de fase recta sobre sílice (gradiente: 0– 100 % de EtOAc en heptano) para dar el compuesto del título (1,24 g, 82 %): ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 5,03 (dd, 1H), 4,22 – 4,12 (m, 1H), 3,99 (d, 1H), 3,66 (s, 1H), 2,71 – 2,54 (m, 1H), 2,31 (dd, 1H), 1,97 – 1,80 (m, 1H), 1,46 (s, 9H), 1,11 – 0,98 (m, 1H), 0,98 – 0,82 (m, 1H).

Intermedio 2: 4-metilbencenosulfonato de (1*S*,3*S*,5*S*)-2-glicil-2-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-carbonitrilo



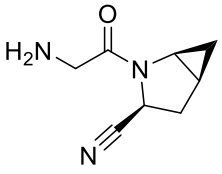
(2-((1*S*,3*S*,5*S*)-3-ciano-2-azabicilo[3.1.0]hexan-2-il)-2-oxoetil)carbamato de *terc*-butilo **Intermedio 1** (1,24 g, 4,67 mmol) se disolvió en MeCN (12 ml) y la mezcla de reacción se enfrió en un baño de hielo. Se añadió hidrato de ácido 4-metilbencenosulfónico (1,24 g, 6,54 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 15 min y después se dejó alcanzar a t.a. y se agitó a t.a. durante 29 h. La mezcla de reacción se evaporó in vacuo y el residuo se suspendió dos veces en DCM y se evaporó para dar un merengue marrón beige. El residuo se suspendió en EtOAc frío, mientras se mantenía en un baño de hielo. Los sólidos se dejaron sedimentar y el EtOAc se retiró usando una pipeta Pasteur. Los sólidos se suspendieron una vez más en EtOAc frío, se dejaron sedimentar y se retiró la fase orgánica. Los sólidos se secaron in vacuo para dar el compuesto del título (1,51 g) como una espuma beige: MS (ESI) *m/z* $[M+H]^+$ 166,2.

Intermedio 3: Clorhidrato de (1*S*,3*S*,5*S*)-2-glicil-2-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-carbonitrilo



Se añadió HCl 12 M (ac, 1,13 ml, 13,6 mmol) a una solución de (2-((1*S*,3*S*,5*S*)-3-ciano-2-azabiciclo [3.1.0]hexan-2-il)-2-oxoetil) carbamato de *terc*-butilo **Intermedio 1** (1,2 g, 4,5 mmol) en MeOH (10,2 ml) y la solución incolora transparente se agitó a t.a. por 20 h. la mezcla de reacción se concentró in vacuo para dar el compuesto del título (0,80 g, 88 %) como una espuma beige; ^{1}H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 5,11 (dd, 1H), 4,26 – 3,97 (m, 2H), 3,65 (td, 1H), 2,68 (ddd, 1H), 2,35 (dd, 1H), 1,97 (dq, 1H), 1,12 – 1,04 (m, 1H), 0,98 – 0,90 (m, 1H).

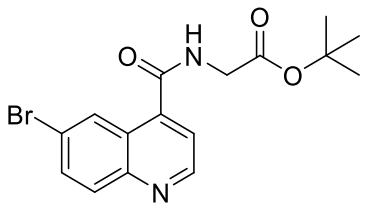
Intermedio 4: (1*S*,3*S*,5*S*)-2-glicil-2-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-carbonitrilo



(2-((1*S*,3*S*,5*S*)-3-ciano-2-azabicilo[3.1.0]hexan-2-il)-2-oxoetil) carbamato de *terc*-butilo **Intermedio 1**(3,0 g,

11 mmol) y TFA (0,87 ml, 11 mmol) se disolvieron en DCM (300 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró in vacuo y el producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida de fase inversa en una columna C18 (gradiente: 0– 50 % de MeCN en agua) para dar el compuesto del título (1,50 g, 80 %); MS (ESI) *m/z* $[M+H]^+$ 166; ^{1}H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ 5,12 (dd, 1H), 4,21 (d, 1H), 4,05 (d, 1H), 3,65 (td, 1H), 2,78 – 2,62 (m, 1H), 2,38 (dd, 1H), 1,99 (dq, 1H), 1,18 – 0,89 (m, 2H).

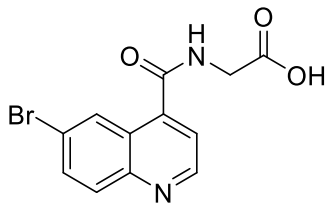
Intermedio 5: (6-bromoquinolina-4-carbonil)glicinato de *terc*-butilo



Se añadió DIPEA (2,08 ml, 11,9 mmol) a una mezcla de ácido 6-bromoquinolina-4-carboxílico (1,0 g, 4,0 mmol), clorhidrato de glicinato *terc*-butilo (0,80 g, 4,8 mmol), EDC (0,913 g, 4,76 mmol) y HOBt (0,729 g, 4,76 mmol) en DMF (10 ml) a 20 °C y la mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se inactivó con $NaHCO_3$ sat (ac, 20 ml) y agua (20 ml) y la

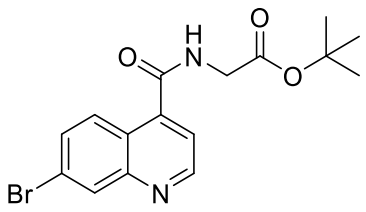
suspensión se filtró. El sólido se lavó con agua y se secó al vacío para dar el compuesto del título (1,40 g, 97 %); MS (ESI) *m/z* $[M+H]^+$ 365/367.

Intermedio 6: (6-bromoquinolina-4-carbonil)glicina



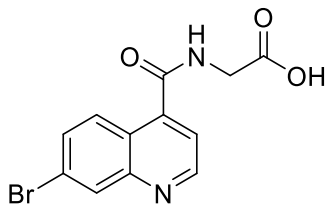
Se añadió TFA (1,0 ml, 13 mmol) a una solución de (6-bromoquinolina-4-carbonil)glicinato de *terc*-butilo **Intermedio 5** (0,25 g, 0,68 mmol) en DCM (1 ml) a 20 °C y la mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 4 h. El disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se disolvió en agua y se basificó con $NaHCO_3$ (ac) sat a pH=5—6. La mezcla de reacción se filtró, y el sólido se lavó con agua y se secó al vacío para dar el compuesto del título (0,130 g, 61 %); MS (ESI) *m/z* $[M+H]^+$ 309/311.

Intermedio 7: (7-bromoquinolina-4-carbonil)glicinato de *terc*-butilo



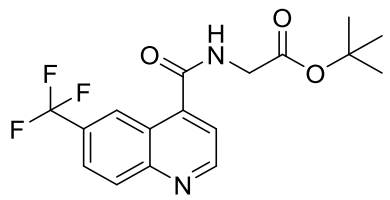
Una solución de ácido 7-bromoquinolina-4-carboxílico (4,50 g, 17,9 mmol), clorhidrato de glicinato de *terc*-butilo (4,49 g, 26,8 mmol), EDC (5,13 g, 26,8 mmol), HOBt (3,62 g, 26,8 mmol) y DIPEA (9,35 ml, 53,6 mmol) en THF (80 ml) se agitó a 30 °C durante 15 h. El disolvente se eliminó a presión reducida y la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (80 ml). La fase orgánica se lavó secuencialmente con $NaHCO_3$ sat (ac, 2 x 35 ml) y agua (35 ml). La capa orgánica se secó con Na_2SO_4, se filtró y se evaporó. El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida de fase recta sobre sílice (gradiente: 5-55 % de EtOAc en éter de petróleo) para dar el compuesto del título (6,0 g, 92 %); MS (ESI) *m/z* $[M+H]^+$ 365.

Intermedio 8: (7-bromoquinolina-4-carbonil)glicina



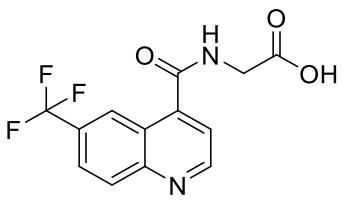
Se añadió TFA (40,5 ml, 526 mmol) a una solución de (7-bromoquinolina-4-carbonil)glicinato de *terc*-butilo **Intermedio 7** (1,20 g, 3,29 mmol) en DCM (5 ml), y la mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 2 h. El disolvente se eliminó a presión reducida para dar el compuesto del título (1,0 g, 98 %); MS (ESI) *m/z* $[M+H]^+$ 311.

Intermedio 9: (6-(trifluorometil)quinolina-4-carbonil)glicinato de *terc*-butilo



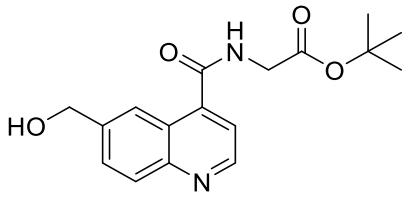
Se añadió DIPEA (0,39 ml, 2,2 mmol) a una suspensión de ácido 6-(trifluorometil)quinolina-4-carboxílico (0,18 g, 0,75 mmol), clorhidrato de glicinato *terc*-butilo (0,15 g, 0,90 mmol), EDC (0,215 g, 1,12 mmol) y HOBt (0,171 g, 1,12 mmol) en DMF (2 ml), y la mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se inactivó con $NaHCO_3$ sat (ac, 20 ml), y la mezcla de reacción se filtró. El sólido se secó al vacío para dar el compuesto del título (0,220 g, 83 %); MS (ESI) *m/z* $[M+H]^+$ 335.

Intermedio 10: (6-(trifluorometil)quinolina-4-carbonil)glicina



Se añadió TFA (0,478 ml, 6,21 mmol) a una solución de (6-(trifluorometil)quinolina-4-carbonil)glicinato de *terc*-butilo **Intermedio 9** (220 mg, 0,62 mmol) en DCM (1 ml) a 0 °C, y la mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 4 h. El disolvente se eliminó a presión reducida para dar el compuesto del título bruto (120 mg); MS (ESI) *m/z* $[M+H]^+$ 299.

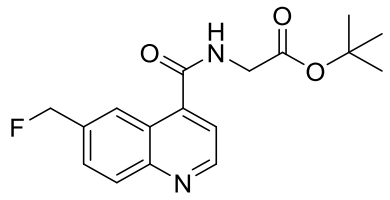
Intermedio 11: (6-(hidroximetil)quinolina-4-carbonil)glicinato de *terc*-butilo



Se añadió (tributilestañil)metanol (0,527 g, 1,64 mmol) a una mezcla de (6-bromoquinolina-4-carbonil)glicinato de *terc*-butilo **Intermedio 5** (0,50 g,

1,4 mmol) y $Pd(PPh_3)_4$ (0,158 g, 0,14 mmol) en 1,4-dioxano desgasificado (5 ml) a 20 °C y bajo una atmósfera de N_2 (g), y la mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 18 h. La reacción se inactivó con agua (20 ml), y la mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). La capa orgánica combinada se secó con Na_2SO_4, se filtró y se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por TLC preparativa (DCM:MeOH, 10:1), para dar el compuesto del título (0,350 g, 81 %) como un aceite amarillo pálido; MS (ESI) *m/z* $[M+H]^+$ 317.

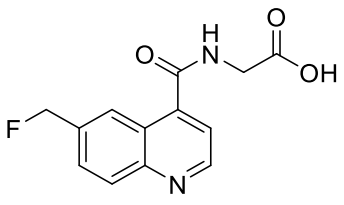
Intermedio 12: (6-(fluorometil)quinolina-4-carbonil)glicinato de *terc*-butilo



Se añadió DAST (0,125 ml, 0,95 mmol) a una solución de (6-(hidroximetil)quinolina-4-carbonil)glicinato de *terc*-butilo **Intermedio 11** (0,15 g, 0,47 mmol) en DCM (3 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 18 °C durante 4 h. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó por TLC preparativa (DCM:MeOH, 10:1) para dar el compuesto del título

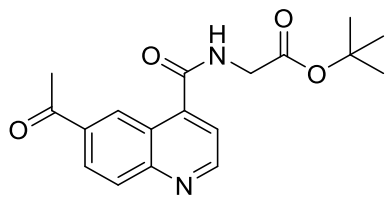
(0,077 g, 51 %) como una goma naranja; MS (ESI) *m/z* $[M+H]^+$ 319.

Intermedio 13: (6-(fluorometil)quinolina-4-carbonil)glicina



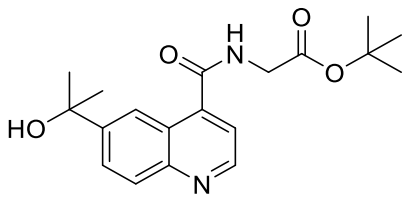
Se añadió HCl 4 M en 1,4-dioxano (1,20 ml, 4,84 mmol) por goteo a (6-(fluorometil)quinolina-4-carbonil)glicinato de *terc*-butilo **Intermedio 12** (77 mg, 0,24 mmol) a 20 °C y bajo una atmósfera de N_2 (g), y la mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 20 h. El disolvente se eliminó a presión reducida y el producto bruto se disolvió en MeOH (2 ml) y agua (0,67 ml). Se añadió LiOH (30 mg, 1,3 mmol) a la mezcla de reacción y se agitó a 20 °C durante 4 h. El disolvente se eliminó a presión reducida, y el residuo se disolvió en agua (5 ml), y la mezcla se acidificó con HCl 3 M (ac.) a pH 6—7. La capa acuosa se lavó con DCM y después se concentró in vacuo para dar el compuesto del título en bruto (103 mg); MS (ESI) *m/z* $[M+H]^+$ 263.

Intermedio 14: (6-acetilquinolina-4-carbonil)glicinato de *terc*-butilo



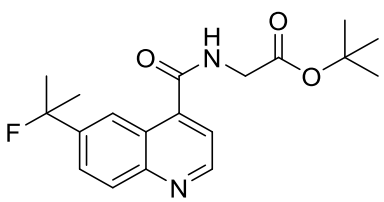
Se añadió tributil(1-etoxivinil)estannano (0,593 g, 1,64 mmol) a una mezcla de (6-bromoquinolina-4-carbonil)glicinato de *terc*-butilo **Intermedio 5** (0,50 g, 1,4 mmol) y Pd(dppf)Cl_2•DCM (0,112 g, 0,14 mmol) en tolueno desgasificado (5 ml) a 20 °C y bajo una atmósfera de N_2 (g), y la mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 18 h. La mezcla de reacción se diluyó con MeCN (5 ml). Se añadió HCl 6 M (ac, 0,1 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 20 min. La reacción se inactivó con agua (15 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 15 ml). La capa orgánica combinada se secó con Na_2SO_4, se filtró y se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por TLC preparativa (DCM:MeOH, 10:1), para dar el compuesto del título (0,430 g, 96 %) como una goma naranja; MS (ESI) *m/z* $[M+H]^+$ 329.

Intermedio 15: (6-(2-hidroxipropan-2-il) quinolina-4-carbonil)glicinato de *terc*-butilo



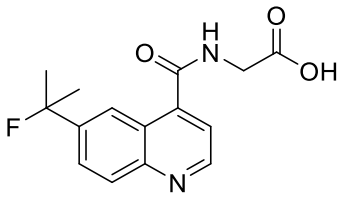
Se añadió CH_3MgCl en THF (3 M en THF, 0,51 ml, 1,5 mmol) a una solución de (6-acetilquinolina-4-carbonil)glicinato de *terc*-butilo **Intermedio 14** (0,20 g, 0,61 mmol) en THF (5 ml) a 0 °C y bajo una atmósfera de N_2 (g), y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 3 h. La reacción se inactivó con NH_4Cl sat (ac., 20 ml), y se extrajo con DCM (3 x 20 ml). La capa orgánica combinada se secó con Na_2SO_4, se filtró y se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por TLC preparativa (DCM:MeOH, 10:1), para dar el compuesto del título (0,070 g, 33 %) como una goma naranja; MS (ESI) *m/z* $[M+H]^+$ 345.

Intermedio 16: (6-(2-fluoropropan-2-il) quinolina-4-carbonil)glicinato de *terc*-butilo



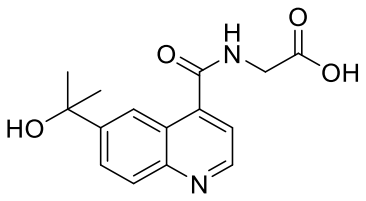
Se añadió DAST (0,153 ml, 1,16 mmol) a una solución de (7-(2-hidroxipropan-2-il)quinolina-4-carbonil)glicinato de *terc*-butilo **Intermedio 15** (100 mg, 0,29 mmol) en DCM (2 ml) a 19 °C y la mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 19 h. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó por TLC preparativa (DCM:MeOH: 10:1) para dar el compuesto del título (30 mg, bruto) como una goma amarilla pálida; MS (ESI) *m/z* $[M+H]^+$ 347.

Intermedio 17: (6-(2-fluoropropan-2-il)quinolina-4-carbonil)glicina



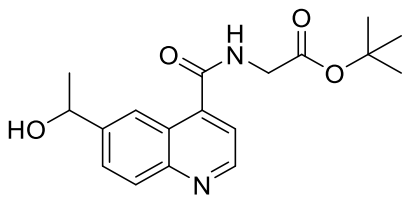
Se añadió TFA (0,267 ml, 3,46 mmol) a una solución de (6-(2-fluoropropan-2-il)quinolina-4-carbonil)glicinato de *terc-butilo* **Intermedio 16** (30 mg) en DCM (0,5 ml) a 20 °C, y la mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 4 h. El disolvente se eliminó a presión reducida, y el residuo se secó al vacío para dar el compuesto del título bruto (30 mg) como una goma naranja; MS (ESI) *m/z* $[M+H]^+$ 291.

Intermedio 18: (6-(2-hidroxipropan-2-il)quinolina-4-carbonil)glicina



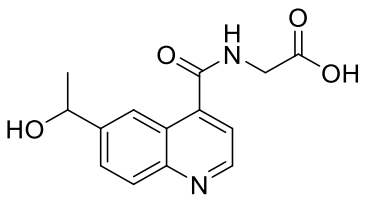
Se añadió TFA (0,215 ml, 2,79 mmol) a una solución de (7-(2-hidroxipropan-2-il)quinolina-4-carbonil)glicinato de *terc-butilo* **Intermedio 15** (48 mg, 0,14 mmol) en DCM (0,5 ml) a 20 °C, y la mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 3 h. El disolvente se eliminó a presión reducida, y el residuo se secó al vacío para dar el compuesto del título bruto (50 mg, 89 %) como una goma naranja pálida; ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 9,12 (d, 1H), 8,62 (d, 1H), 8,31 (dd, 1H), 8,19 (d, 1H), 7,93 (d, 1H), 4,26 (s, 2H), 1,67 (s, 6H).

Intermedio 19: (6-(1-hidroxietil)quinolina-4-carbonil)glicinato de *terc*-butilo



Se añadió $NaBH_4$ (42 mg, 1,1 mmol) a una solución de (6-acetilquinolina-4-carbonil)glicinato de *terc*-butilo **Intermedio 14** (120 mg, 0,37 mmol) en THF (1 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 4 h. La reacción se inactivó con agua (10 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). La capa orgánica combinada se secó con Na_2SO_4, se filtró y se concentró in vacuo y el residuo se purificó por TLC preparativa (DCM:MeOH, 10:1) para dar el compuesto del título (90 mg, 74 %); MS (ESI) *m/z* $[M+H]^+$ 331.

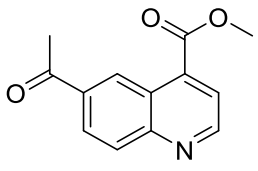
Intermedio 20: (6-(1-hidroxietil)quinolina-4-carbonil)glicina



Se añadió TFA (0,117 ml, 1,51 mmol) a una solución de (6-(1-hidroxietill)quinolina-4-carbonil)glicinato de *terc*-butilo **Intermedio 19** (100 mg, 0,30 mmol) en DCM (1 ml), y la mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 4 h. El disolvente se eliminó a

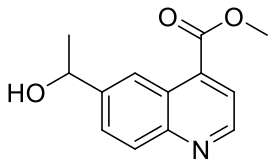
presión reducida para dar el compuesto del título bruto (100 mg); MS (ESI) *m/z* $[M+H]^+$ 289,1.

Intermedio 21: 6-acetilquinolina-4-carboxilato de metilo



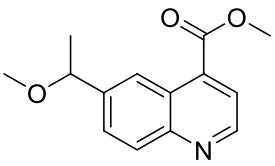
Se añadió tributil(1-etoxivinil)estannano (1,63 g, 4,51 mmol) en una porción a una suspensión de 6-bromoquinolina-4-carboxilato de metilo (0,80 g, 3,0 mmol) y Pd(dppf)Cl_2•DCM (0,22 g, 0,30 mmol) en tolueno (10 ml) a 20 °C y bajo una atmósfera de N_2 (g), y la mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se diluyó con HCl 4 M en 1,4-dioxano y se agitó a 20 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se concentró in vacuo y el producto bruto se purificó por TLC preparativa (EtOAc:éter de petróleo, 1:1) para dar el compuesto del título (610 mg, 89 %); MS (ESI) *m/z* $[M+H]^+$ 229.

Intermedio 22: 6-(1-hidroxietil)quinolina-4-carboxilato de metilo



Se añadió $NaBH_4$ (27 mg, 0,65 mmol) a una solución de 6-acetilquinolina-4-carboxilato de metilo **Intermedio 21** (300 mg, 1,31 mmol) en MeOH (5 ml), y la mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró in vacuo y el producto en bruto se purificó por TLC preparativa (EtOAc:pentano, 1:1) para dar el compuesto del título (200 mg, 66 %); MS (ESI) *m/z* $[M+H]^+$ 232.

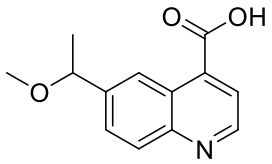
Intermedio 23: 6-(1-metoxietil)quinolina-4-carboxilato de metilo



Se añadió NaH (60 % en aceite, 42 mg, 1,0 mmol) a una solución de 6-(1-hidroxietil)quinolina-4-carboxilato de metilo **Intermedio 22** (120 mg, 0,52 mmol) en DMF (3 ml) a 0 °C, y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 10 min. Se añadió CH_3I (110 mg, 0,78 mmol) a la mezcla de reacción y se agitó a 0 °C durante 1 h. El disolvente se eliminó a presión reducida, y el residuo se purificó por

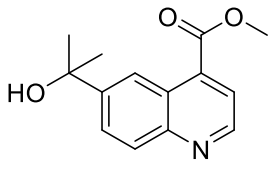
TLC preparativa (EtOAc:éter de petróleo, 1:1), para dar el compuesto del título (80 mg, 63 %); MS (ESI) *m/z* $[M+H]^+$ 246.

Intermedio 24: Ácido 6-(1-metoxietil)quinolina-4-carboxílico



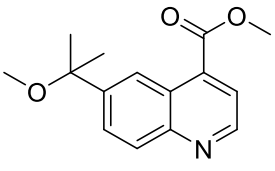
Se añadió LiOH (12 mg, 0,49 mmol) a una solución de 6-(1-metoxietil)quinolina-4-carboxilato de metilo **Intermedio 23** (30 mg, 0,12 mmol) en MeOH (0,9 ml) y agua (0,3 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 3 h. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se acidificó con HCl 2 M (ac.) a pH~6—7. La capa acuosa se lavó con DCM y se concentró in vacuo para dar el compuesto del título bruto (30 mg); MS (ESI) *m/z* $[M+H]^+$ 232.

Intermedio 25: 6-(2-hidroxipropan-2-il)quinolina-4-carboxilato de metilo



Se añadió CH_3MgCl (3 M en THF, 0,87 ml, 2,6 mmol) por goteo a una solución de (6-acetilquinolina-4-carboxilato de metilo **Intermedio 21**(0,30 g, 1,3 mmol) en THF (3 ml) a 0 °C y bajo una atmósfera de N_2 (g), y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 3 h. La reacción se inactivó con NH_4Cl sat (ac., 20 ml), y la mezcla se extrajo con DCM (3 x 20 ml). La capa orgánica combinada se secó con Na_2SO_4, se filtró y se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por TLC preparativa (DCM:MeOH, 10:1), para dar el compuesto del título (0,20 g, 62 %) como una goma naranja; MS (ESI) *m/z* $[M+H]^+$ 246.

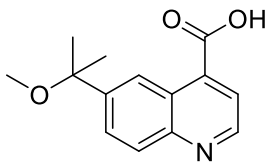
Intermedio 26: 6-(2-metoxipropan-2-il)quinolina-4-carboxilato de metilo



Se añadió NaH (60 % en aceite, 24 mg, 0,61 mmol) a una solución de 6-(2-hidroxipropan-2-

il)quinolina-4-carboxilato de metilo **Intermedio 25**(100 mg, 0,41 mmol) en DMF (1 ml), y la mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 30 min. Se añadió CH_3I (0,051 ml, 0,82 mmol) a la mezcla de reacción y se agitó a t.a. durante 16 h. Se preparó un lote adicional como se describió anteriormente usando (70 mg, 0,29 mmol) del **Intermedio 25.** Las mezclas de reacción de ambos lotes se combinaron y la reacción se inactivó con agua (10 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). La capa orgánica se secó con Na_2SO_4, se filtró y se evaporó. El residuo se purificó por TLC preparativa (DCM:MeOH, 10:1), para dar el compuesto del título (70 mg, 48 %) como una goma marrón; MS (ESI) *m/z* $[M+H]^+$ 260,1.

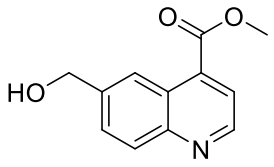
Intermedio 27: Ácido 6-(2-metoxipropan-2-il)quinolina-4-carboxílico



Se añadió LiOH (9 mg, 0,4 mmol) a una solución de 6-(2-metoxipropan-2-il)quinolina-4-carboxilato de metilo **Intermedio 26** (50 mg, 0,19 mmol) en MeOH (0,9 ml) y agua (0,3 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se acidificó con HCl 2

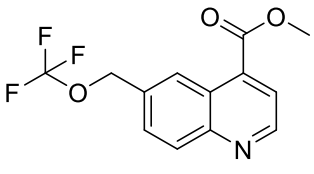
M (ac.) a pH~5–6, y la mezcla de reacción se concentró hasta la sequedad para dar el compuesto del título bruto (60 mg); MS (ESI) *m/z* $[M+H]^+$ 246.

Intermedio 28: 6-(hidroximetil)quinolina-4-carboxilato de metilo



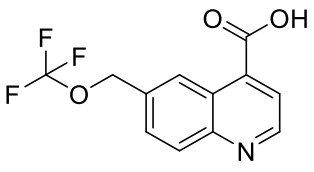
Se añadió (tributilestañil)metanol (1,45 g, 4,51 mmol) a una suspensión de 6-bromoquinolina-4-carboxilato de metilo (1,0 g, 3,8 mmol) y $Pd(PPh_3)_4$ (0,43 g, 0,38 mmol) en tolueno desgasificado (25 ml) a 20 °C y bajo una atmósfera de N_2 (g), y la mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 18 h. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó por TLC preparativa (EtOAc:pentano 3:2), para dar el compuesto del título (0,62 g, 76 %); MS (ESI) *m/z* $[M+H]^+$ 218.

Intermedio 29: 6-((trifluorometoxi)metil)quinolina-4-carboxilato de metilo



Se añadieron AgOTf (1,04 g, 4,05 mmol), Selectfluor (1,08 g, 3,04 mmol) y 2-fluoropiridina (393 mg, 4,05 mmol) a una solución de 6-(hidroximetil)-quinolina-4-carboxilato de metilo **Intermedio 28** (440 mg, 2,03 mmol), $(CH_3)_3SiCF_3$ (576 mg, 4,05 mmol) y KF (353 mg, 6,08 mmol) en EtOAc (9,4 ml) a 25 °C, bajo una atmósfera de N_2 (g), y la mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se concentró in vacuo y el residuo se purificó por TLC preparativa (EtOAc:éter de petróleo, 1:2) para dar el compuesto del título (240 mg, 42 %); MS (ESI) *m/z* $[M+H]^+$ 285.

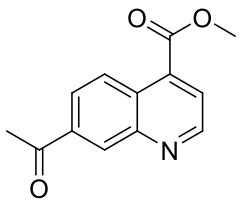
Intermedio 30: Ácido 6-((trifluorometoxi)metil)quinolina-4-carboxílico



Se añadió NaOH (194 mg, 4,84 mmol) a una solución de 6-((trifluorometoxi)metil)-quinolina-4-carboxilato de metilo **Intermedio 29** (230 mg, 0,81 mmol)

en MeOH (4 ml) y agua (1 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró in vacuo y el residuo se purificó por TLC preparativa (EtOAc: éter de petróleo, 1:1) para dar el compuesto del título (170 mg, 78 %); MS (ESI) *m/z* $[M+H]^+$ 271.

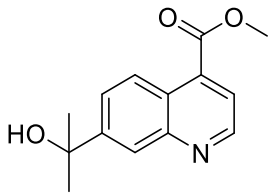
Intermedio 31: 7-acetilquinolina-4-carboxilato de metilo



Se añadió $Pd(PPh_3)_4$ (1,18 g, 1,02 mmol) a una solución de 7-bromoquinolina-4-carboxilato de metilo (2,72 g, 10,2 mmol) y tributil(1-etoxivinil)estannano (4,81 g, 13,3 mmol) en 1,4-dioxano (50 ml) en una atmósfera de N_2 (g) y la mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió y se diluyó con MeCN (20 ml). Se añadió HCl 2 M (ac, 10 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 30 min. La mezcla de reacción se vertió en agua (50 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 60 ml). La fase orgánica combinada se secó con Na_2SO_4, se filtró y se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida de fase recta

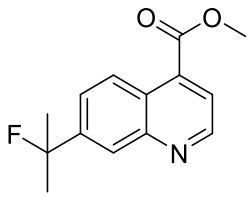
sobre sílice (gradiente: 0-50 % de EtOAc en éter de petróleo) para dar el compuesto del título (2,1 g, 89 %); MS (ESI) *m/z* $[M+H]^+$ 230.

Intermedio 32: 7-(2-hidroxipropan-2-il)quinolina-4-carboxilato de metilo



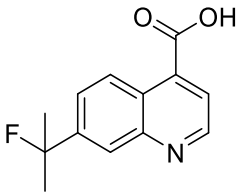
Se añadió MeMgBr (3,2 M en THF, 1,64 ml, 5,23 mmol) por goteo a una solución de 7-acetilquinolina-4-carboxilato de metilo **Intermedio 31** (300 mg, 1,31 mmol) en THF (5 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 4 h. La reacción se inactivó con NH_4Cl sat (ac., 5 ml), y la mezcla se extrajo con EtOAc (3× 20 ml). La capa orgánica combinada se secó con Na_2SO_4, se filtró y se evaporó a presión reducida. El producto bruto se purificó por TLC preparativa (DCM:MeOH, 10:1) para dar el compuesto del título (120 mg, 37 %); ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,97 (d, 1H), 8,73 (d, 1H), 8,23 (dd, 1H), 7,96 (d, 1H), 7,89 (d, 1H), 4,06 (s, 3H), 1,66 (s, 6H).

Intermedio 33: 7-(2-fluoropropan-2-il)quinolina-4-carboxilato de metilo



Se añadió DAST (0,404 ml, 3,06 mmol) a una solución de 7-(2-hidroxipropan-2-il)quinolina-4-carboxilato de metilo **Intermedio 32** (150 mg, 0,61 mmol) en DCM (2 ml), y la mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 16 h. La mezcla se inactivó con agua (20 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). La capa orgánica combinada se secó con Na_2SO_4, se filtró y se concentró in vacuo y el producto bruto se purificó por TLC preparativa (DCM:MeOH, 20:1) para dar el compuesto del título (60 mg, 40 %); MS (ESI) *m/z* $[M+H]^+$ 248.

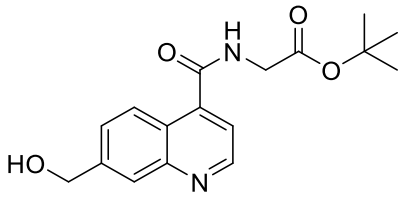
Intermedio 34: Ácido 7-(2-fluoropropan-2-il)quinolina-4-carboxílico



Se disolvió 7-(2-fluoropropan-2-il)quinolina-4-carboxilato de metilo **Intermedio 33** (60 mg, 0,24 mmol) y NaOH (48 mg, 1,2 mmol) en una mezcla de MeOH (2 ml) y

agua (0,5 ml), y la mezcla de reacción se agitó a 35 °C durante 3 h. El pH de la mezcla de reacción se ajustó a 5 usando HCl 2 M (ac, 1 ml). La mezcla se diluyó con EtOAc (20 ml) y se lavó secuencialmente con salmuera sat (2 x 10 ml). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se evaporó in vacuo para dar el compuesto del título bruto (30 mg); MS (ESI) *m/z* $[M+H]^+$ 234.

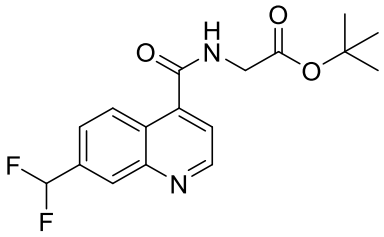
Intermedio 35: (7-(hidroximetil)quinolina-4-carbonil)glicinato de *terc*-butilo



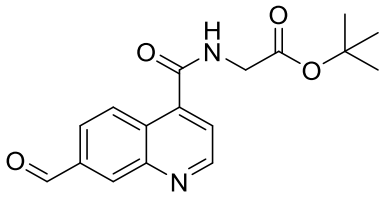
Se añadió $Pd(dppf)Cl_2$•DCM (112 mg, 0,14 mmol) en una porción a una solución de (7-bromoquinolina-4-carbonil)glicinato de *terc*-butilo **Intermedio 7** (500 mg, 1,37 mmol) y (tributilestañil)metanol (484 mg, 1,51 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml) a 20 °C, bajo una atmósfera de N_2 (g), y la mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró in vacuo y el producto bruto se purificó por TLC preparativa (EtOAc:éter de petróleo, 1:1) para dar el compuesto del título (350 mg, 81 %); ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,93 (d,

1H), 8,35 (d, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,69 (dd, 1H), 7,61 (d, 1H), 4,12 (s, 2H), 3,36 (m, superposición con disolvente), 1,56 (s, 9H).

Intermedio 36: (7-(difluorometil)quinolina-4-carbonil)glicinato de *terc*-butilo



Etapa a) (7-formilquinolina-4-carbonil)glicinato de *terc*-butilo



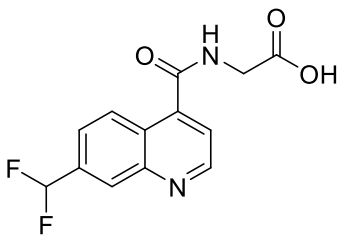
Se añadió periodinano Dess-Martin (1488 mg, 3,51 mmol) en porciones a una solución de (7-(hidroximetil)quinolina-4-carbonil) glicinato de *terc*-butilo **Intermedio 35** (370 mg, 1,17 mmol) en DCM (6 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 35 °C durante 5 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (100 ml) y se lavó con agua (2 × 100 ml). La capa orgánica se secó con

Na_2SO_4, se filtró y se evaporó in vacuo y el residuo se purificó por TLC preparativa (EtOAc:éter de petróleo, 1:1) para dar el compuesto del subtítulo de la Etapa a) (250 mg, bruto).

Etapa b) (7-(difluorometil)quinolina-4-carbonil)glicinato de *terc*-butilo

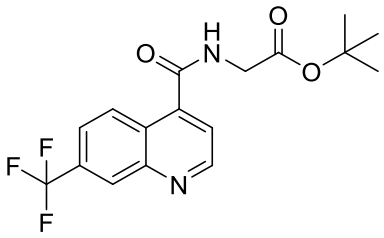
Se añadió DAST (0,841 ml, 6,36 mmol) por goteo a una solución de (7-formilquinolina-4-carbonil)glicinato de *terc*-butilo **Intermedio Etapa a)** (250 mg, 0,80 mmol) en DCM (5 ml), y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (20 ml) y se lavó con salmuera saturada (2 x 20 ml). La capa orgánica se secó con Na_2SO_4, se filtró y se evaporó in vacuo y el producto bruto se purificó por TLC preparativa (EtOAc: éter de petróleo, 1:1) para dar el compuesto del título (100 mg, 37 %); MS (ESI) *m/z* $[M+H]^+$ 337.

Intermedio 37: (7-(difluorometil)quinolina-4-carbonil)glicina



Se añadió HCl 4M en 1,4-dioxano (0,037 ml, 1,5 mmol) por goteo a una solución de (7-(difluorometil)quinolina-4-carbonil)glicinato de *terc*-butilo **Intermedio 36** (100 mg, 0,30 mmol) en 1,4-dioxano (2 ml), y la mezcla de reacción se agitó a 35 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró in vacuo para dar el compuesto del título bruto (50 mg); MS (ESI) *m/z* $[M+H]^+$ 284.

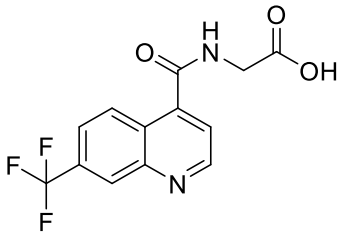
Intermedio 38: (7-(trifluorometil)quinolina-4-carbonil)glicinato de *terc*-butilo



Se añadió DIPEA (0,369 ml, 2,11 mmol) a una solución de ácido 7-(trifluorometil)quinolina-4-carboxílico (0,17 g, 0,70 mmol), clorhidrato de glicinato *terc*-butilo (0,142 g, 0,85 mmol), EDC (0,203 g, 1,06 mmol) y HOBt (0,162 g, 1,06 mmol) en DMF (2 ml), y la mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 4 h. La reacción se inactivó con $NaHCO_3$ sat (ac, 20 ml), y se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). La capa orgánica combinada se secó con Na_2SO_4, se filtró y se evaporó a presión

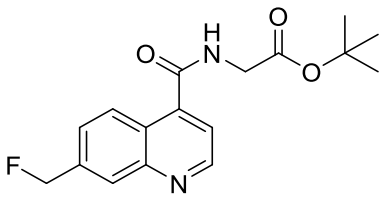
reducida. El residuo se purificó por TLC preparativa (EtOAc:éter de petróleo, 1:2) para dar el compuesto del título (0,150 g, 60 %); MS (ESI) *m/z* $[M+H]^+$ 355.

Intermedio 39: (7-(trifluorometil)quinolina-4-carbonil)glicina



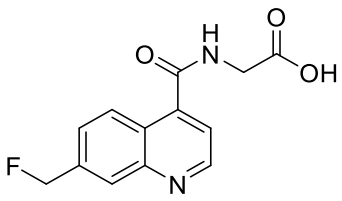
Se añadió HCl 4M en 1,4-dioxano (1,06 ml, 4,23 mmol) a una solución de (7-(trifluorometil)quinolina-4-carbonil)glicinato de *terc*-butilo **Intermedio 38** (150 mg, 0,42 mmol) en DCM (1 ml) a 0 °C, y la mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 4 h. El disolvente se eliminó a presión reducida para dar el compuesto del título bruto (0,180 g); MS (ESI) *m/z* $[M+H]^+$ 299.

Intermedio 40: (7-(fluorometil)quinolina-4-carbonil)glicinato de *terc*-butilo



Se añadió DAST (550 mg, 3,41 mmol) a una solución de (7-(hidroximetil)quinolina-4-carbonil)glicinato de *terc*-butilo **Intermedio 35** (540 mg, 1,71 mmol) en DCM (10 ml) a 0 °C, y la mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se vertió en $NaHCO_3$ sat (ac., 100 ml) y la mezcla se extrajo con DCM (3×50 ml). La capa orgánica combinada se secó con Na_2SO_4, se filtró y se evaporó in vacuo y el residuo se purificó por TLC preparativa (EtOAc:éter de petróleo, 1:1) para dar el compuesto del título (250 mg, 46 %); MS (ESI) *m/z* $[M+H]^+$ 318.

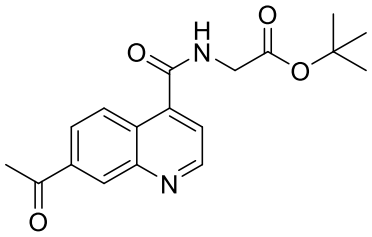
Intermedio 41: (7-(fluorometil)quinolina-4-carbonil)glicina



Se añadió HCl 4M en 1,4-dioxano (2,0 ml, 2,5 mmol) a una solución de (7-(fluorometil)quinolina-4-carbonil)glicinato de *terc*-butilo **Intermedio 40** (200 mg, 0,63 mmol) en 1,4-dioxano (2 ml), y la mezcla de reacción

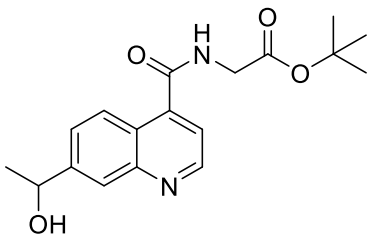
se agitó a 25 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró in vacuo para dar el compuesto del título bruto (105 mg); MS (ESI) *m/z* $[M+H]^+$ 262.

Intermedio 42: (7-acetilquinolina-4-carbonil)glicinato de *terc*-butilo



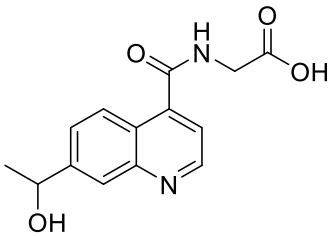
(7-bromoquinolina-4-carbonil)glicinato de*terc*-butilo **Intermedio 7** (800 mg, 2,19 mmol), tributil(1-etoxivinil)estannano (949 mg, 2,63 mmol) y $Pd(dppf)Cl_2$•DCM (160 mg, 0,22 mmol) se suspendieron en tolueno (10 ml) bajo una atmósfera de N_2 (g), y la mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se acidificó con HCl 2 M (ac.) a pH 6, y la mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por TLC preparativa (EtOAc:éter de petróleo, 2:1) para dar el compuesto del título (400 mg, 56 %); MS (ESI) *m/z* $[M+H]^+$ 329.

Intermedio 43: (7-(1-hidroxietil)quinolina-4-carbonil)glicinato de *terc*-butilo



Se añadió $NaBH_4$ (28 mg, 0,73 mmol) a una solución de (7-acetilquinolina-4-carbonil)glicinato de *terc*-butilo **Intermedio 42** (120 mg, 0,37 mmol) en THF (1 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (10 ml) y se lavó secuencialmente con $NaHCO_3$ (ac) sat, NaCl sat. (ac.), y agua. La capa orgánica se secó con Na_2SO_4, se filtró y se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por TLC preparativa (EtOAc:éter de petróleo, 3:2) para dar el compuesto del título (98 mg, 81 %); MS (ESI) *m/z* $[M+H]^+$ 331.

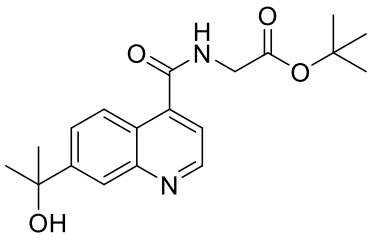
Intermedio 44: (7-(1-hidroxietil)quinolina-4-carbonil)glicina



Se añadió TFA (0,069 ml, 0,89 mmol) a una solución de (7-(1-hidroxietill)quinolina-4-

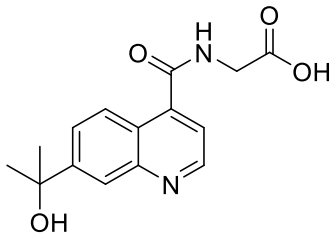
carbonil)glicinato de *terc*-butilo **Intermedio 43** (98 mg, 0,30 mmol) en DCM (1 ml), y la mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 4 h. El disolvente se eliminó a presión reducida para dar el compuesto del título bruto (100 mg); MS (ESI) *m/z* $[M+H]^+$ 275.

Intermedio 45: (7-(2-hidroxipropan-2-il) quinolina-4-carbonil)glicinato de *terc*-butilo



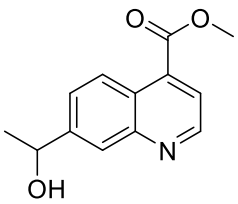
Se añadió MeMgCl (3 M en THF, 0,25 ml, 0,76 mmol) a una solución de (6-acetilquinolina-4-carbonil) glicinato de *terc*-butilo **Intermedio 42** (100 mg, 0,30 mmol) en THF (1 ml) a 0 °C y bajo una atmósfera de N_2 (g), y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 3 h. La reacción se inactivó con NH_4Cl (ac, 10 ml), y la mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). La capa orgánica combinada se secó con Na_2SO_4, se filtró y se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por TLC preparativa (DCM:MeOH, 10:1), para dar el compuesto del título (6,0 mg, 57 %) como una goma naranja; MS (ESI) *m/z* $[M+H]^+$ 345.

Intermedio 46: (7-(2-hidroxipropan-2-il)quinolina-4-carbonil)glicina



Se añadió lentamente TFA (5,0 ml, 65 mmol) a una solución de (7-(2-hidroxipropan-2-il)quinolina-4-carbonil)glicinato de *terc*-butilo **Intermedio 45** (110 mg, 0,32 mmol) en DCM (1 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título bruto (75 mg); MS (ESI) *m/z* $[M+H]^+$ 289.

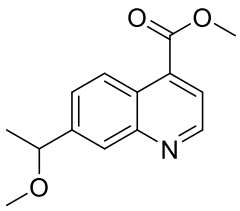
Intermedio 47: 7-(1-hidroxietil)quinolina-4-carboxilato de metilo



Se añadió $NaBH_4$ (136 mg, 3,60 mmol) a una solución de 7-acetilquinolina-4-carboxilato de metilo

Intermedio 31 (550 mg, 2,40 mmol) en MeOH (10 ml) a 0 °C, y la mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). La capa orgánica se secó con Na_2SO_4, se filtró y se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por TLC preparativa (DCM:MeOH, 10:1), para dar el compuesto del título (420 mg, 76 %) como un aceite amarillo; MS (ESI) *m/z* $[M+H]^+$ 232.

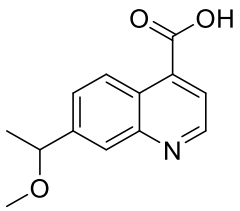
Intermedio 48: 7-(1-metoxietil)quinolina-4-carboxilato de metilo



Se añadió NaH (60 % en aceite, 26 mg, 0,65 mmol) a una solución de 7-(1-hidroxietil)quinolina-4-carboxilato de metilo **Intermedio 47** (100 mg, 0,43 mmol) en DMF (1,5 ml) a 0 °C y bajo una atmósfera de N_2 (g), y la mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se añadió CH_3I (0,054 ml, 0,86 mmol) y la mezcla de reacción se calentó lentamente hasta t.a. y después se agitó a t.a. durante 2 h. La reacción se inactivó con agua (10 ml) y la mezcla

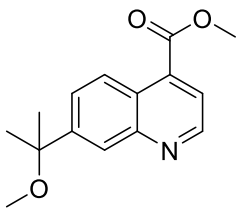
se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). La capa orgánica combinada se secó con Na_2SO_4, se filtró y se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por TLC preparativa (DCM:MeOH, 10:1), para dar el compuesto del título (60 mg, 57 %) como una goma amarilla pálida; MS (ESI) *m/z* $[M+H]^+$ 246.

Intermedio 49: Ácido 7-(1-metoxietil)quinolina-4-carboxílico



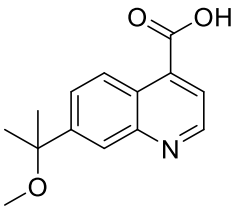
Se añadió LiOH (18 mg, 0,73 mmol) a una solución de 7-(1-metoxietil)quinolina-4-carboxilato de metilo **Intermedio 48** (60 mg, 0,24 mmol) en MeOH (0,9 ml) y agua (0,3 ml) bajo una atmósfera de N_2 (g) y la mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 3 h. El disolvente se eliminó a presión reducida, y el residuo se disolvió en agua y se acidificó con HCl 2 M (ac.) a pH ~ 5—6. La mezcla se lavó con DCM y la capa acuosa se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título bruto (60 mg); MS (ESI) *m/z* $[M+H]^+$ 232.

Intermedio 50: 7-(2-metoxipropan-2-il)quinolina-4-carboxilato de metilo



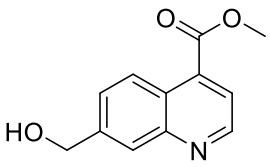
Se añadió NaH (60 % en aceite, 42 mg, 1,06 mmol) en porciones a una solución de 7-(2-hidroxipropan-2-il)quinolina-4-carboxilato de metilo **Intermedio 32** (130 mg, 0,53 mmol) en DMF (4 ml) a 0 °C, y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 30 min. Se añadió CH_3I (226 mg, 1,59 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (20 ml), y se lavó con NH_4Cl sat (ac., 2 x 20 ml). La capa orgánica se secó con Na_2SO_4, se filtró y se evaporó a presión reducida para dar el compuesto del título (80 mg, 58 %); ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,99 (d, 1H), 8,77 (dd, 1H), 8,12 (d, 1H), 7,99 (d, 1H), 7,85 (dd, 1H), 4,06 (s, 3H), 3,15 (s, 3H), 1,66 (s, 6H).

Intermedio 51: Ácido 7-(2-metoxipropan-2-il)quinolina-4-carboxílico



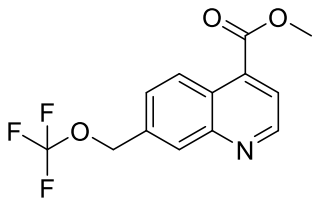
Se disolvió 7-(2-metoxipropan-2-il) quinolina-4-carboxilato de metilo **Intermedio 50** (100 mg, 0,39 mmol) y NaOH (77 mg, 1,9 mmol) en MeOH (4 ml) y agua (1 ml), y la mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 1 h. La mezcla se concentró in vacuo para dar el compuesto del título bruto (60 mg); MS (ESI) *m/z* $[M+H]^+$ 246.

Intermedio 52: 7-(hidroximetil)quinolina-4-carboxilato de metilo



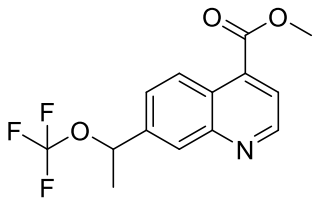
7-bromoquinolina-4-carboxilato de metilo (600 mg, 2,25 mmol), (tributilestañil)-metanol (1,08 g, 3,38 mmol) y $Pd(PPh_3)_4$ (261 mg, 0,23 mmol) se suspendieron en 1,4-dioxano (10 ml) a 20 °C, y la mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró in vacuo y el residuo se purificó por TLC preparativa (EtOAc) para dar el compuesto del título (450 mg, 92 %); MS (ESI) *m/z* $[M+H]^+$ 218.

Intermedio 53: 7-((trifluorometoxi)metil)quinolina-4-carboxilato de metilo



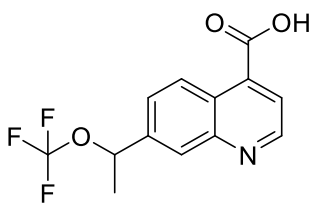
AgOTf (710 mg, 2,76 mmol), Selectfluor (734 mg, 2,07 mmol), KF (241 mg, 4,14 mmol) y 7-(hidroximetil)quinolina-4-carboxilato de metilo **Intermedio 52** (300 mg, 1,38 mmol) se disolvieron en EtOAc (4 ml) bajo una atmósfera de N_2 (g) y la mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 2 min. Se añadieron 2-Fluoropiridina (268 mg, 2,76 mmol) y $(CH_3)_3SiCF_3$ 393 mg, 2,76 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se filtró mediante celite. El filtrado se concentró in vacuo y el residuo se purificó por TLC preparativa (EtOAc:éter de petróleo, 1:1) para dar el compuesto del título (200 mg, 51 %); MS (ESI) *m/z* $[M+H]^+$ 286.

Intermedio 54: 7-(1-trifluorometoxi)etil)quinolina-4-carboxilato de metilo



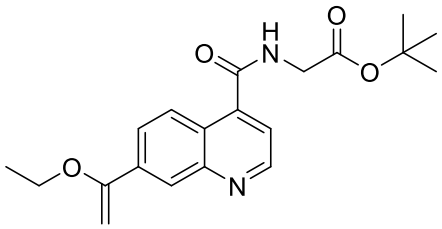
Se añadió $(CH_3)_3SiCF_3$ (1,48 g, 10,4 mmol) a una solución de 7-(1-hidroxietil)quinolina-4-carboxilato de metilo **Intermedio 47** (800 mg, 3,46 mmol), Selectfluor (1,84 g, 5,19 mmol), AgOTf (2,67 g, 10,4 mmol), 2-fluoropiridina (0,892 ml, 10,4 mmol), 2,6-di-*terc*-butilfenol (357 mg, 1,73 mmol) y KF (804 mg, 13,8 mmol) en EtOAc (100 ml) a 20 °C y bajo una atmósfera de N_2 (g) y la mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 96 h. La mezcla de reacción se filtró mediante celite. El filtrado se lavó con agua (2 × 60 ml), y la capa orgánica se secó con Na_2SO_4, y se concentró al vacío. El residuo se purificó por TLC preparativa (EtOAc:éter de petróleo, 1:2) para dar el compuesto del título (152 mg, 15 %); MS (ESI) *m/z* $[M+H]^+$ 300.

Intermedio 55: Ácido 7-(1-(trifluorometoxi)etil)quinolina-4-carboxílico



Se añadió NaOH (40 mg, 1,0 mmol) a una solución de 7-(1-(trifluorometoxi)etil)quinolina-4-carboxilato de metilo **Intermedio 54** (150 mg, 0,50 mmol) en EtOH (20 ml), y la mezcla de reacción se agitó a 40 °C durante 3 h. El disolvente se eliminó in vacuo para dar el compuesto del título bruto (150 mg); MS (ESI) *m/z* $[M+H]^+$ 286.

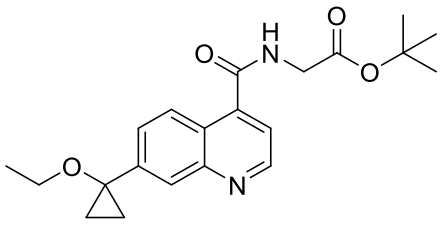
Intermedio 56: (7-(1-etoxivinil)quinolina-4-carbonil)glicinato de *terc*-butilo



Se añadió Pd(dppf)Cl_2•DCM (112 mg, 0,14 mmol) en una porción a una solución de (7-bromoquinolina-4-carbonil)glicinato de *terc*-butilo **Intermedio 7** (500 mg, 1,37 mmol) y tributil(1-etoxivinil)estannano (593 mg, 1,64 mmol) en tolueno (8 ml) a 19 °C y bajo una atmósfera de N_2 (g), y la mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 8 h. La mezcla de reacción se concentró in vacuo y el residuo se diluyó con EtOAc (100 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera saturada (2 × 100 ml), se secó con Na_2SO_4, se filtró y se concentró a presión reducida. El

producto bruto se purificó por TLC preparativa (EtOAc:éter de petróleo, 1:1) para dar el compuesto del título (350 mg, 72 %). ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,93 (d, 1H), 8,38 – 8,28 (m, 2H), 7,97 (dd, 1H), 7,60 (d, 1H), 5,01 (d, 1H), 4,51 (d, 1H), 4,12 (s, 2H), 4,04 (q, 2H), 1,56 (s, 9H), 1,50 (t, 3H).

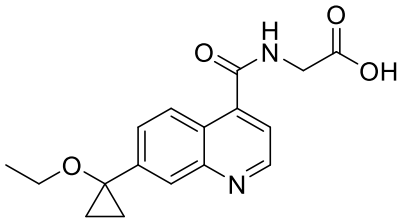
Intermedio 57: (7-(1-etoxiciclopropil)quinolina-4-carbonil)glicinato de *terc*-butilo



Se añadió una solución de CH_2I_2 (451 mg, 1,68 mmol) en DCM (1 ml) a una solución de Et_2Zn (15 % en peso en hexano, 693 mg, 0,84 mmol) en DCM (4 ml) a -78 °C y bajo una atmósfera de N_2 (g), y la mezcla de reacción se agitó a -15 °C durante 30 min. Se añadió una solución de TFA (65 µL, 0,84 mmol) en DCM (1 ml), y la mezcla de reacción se agitó a -15 °C durante 30 min. Se añadió una solución de (7-(1-etoxivinil)quinolina-4-carbonil)glicinato de *terc*-butilo **Intermedio 56** (300 mg, 0,84 mmol) en DCM (0,5 ml) a -15 °C, y la mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 3 h. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (50 ml) y se lavó con NH_4Cl sat

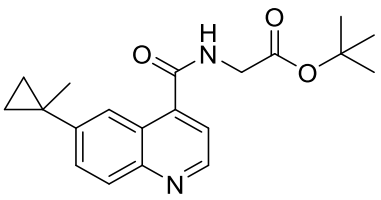
(4×20 ml). La capa orgánica se secó con Na_2SO_4, se filtró y se evaporó a presión reducida para dar el producto bruto del título (200 mg): MS (ESI) *m/z* $[M+H]^+$ 371.

Intermedio 58: (7-(1-etoxiciclopropil)quinolina-4-carbonil)glicina



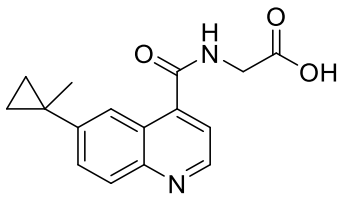
Se añadió HCl 4 M en 1,4-dioxano (4,0 ml, 16 mmol) al (7-(1-etoxiciclopropil)quinolina-4-carbonil)glicinato de *terc*-butilo **Intermedio 57** (200 mg, 0,54 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 35 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró in vacuo para dar el compuesto del título bruto (100 mg); MS (ESI) *m/z* $[M+H]^+$ 315.

Intermedio 59: (6-(1-metilciclopropil)quinolina-4-carbonil)glicinato de *terc*-butilo



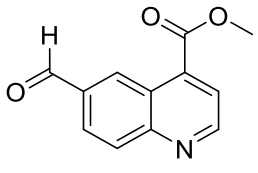
Se añadió dtbbpy (0,022 g, 0,08 mmol) a una mezcla de $NiCl_2$•DME (0,012 g, 0,05 mmol) en DME desgasificada (12 ml) a 20 °C y bajo una atmósfera de N_2 (g), y la mezcla resultante se agitó a 20 °C durante 30 min. Se añadieron tris(trimetilsilil)silano (0,272 g, 1,10 mmol), (6-bromoquinolina-4-carbonil)glicinato de *terc*-butilo **Intermedio 5** (0,20 g, 0,55 mmol), 1-bromo-1-metilciclopropano (0,148 g, 1,10 mmol), Na_2CO_3 (0,174 g, 1,64 mmol) y $[Ir\{dF(CF_3)ppy\}_2(dtbbpy)]PF_6$ (0,012 g, 11 µmol) y la mezcla de reacción se agitó bajo una irradiación de luz LED azul de 34 W bajo una atmósfera de N_2 (g) a t.a. durante 20 h. La reacción se inactivó con agua (20 ml), y la mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). La capa orgánica se secó con Na_2SO_4, se filtró y se evaporó. El residuo se purificó dos veces por TLC preparativa (DCM:MeOH, 10:1), para dar el compuesto del título (0,21 g) en forma de una goma de color naranja claro: MS (ESI) *m/z* $[M+H]^+$ 341.

Intermedio 60: (6-(1-metilciclopropil)quinolina-4-carbonil)glicina



Se añadió TFA (0,905 ml, 11,8 mmol) a una solución de (6-(1-metilciclopropil)quinolina-4-carbonil)glicinato de *terc*-butilo **Intermedio 59** (0,20 g, 0,59 mmol) en DCM (2 ml) a 20 °C, y la mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 3 h. El disolvente se eliminó a presión reducida, y el producto bruto se purificó mediante HPLC preparativa, método de preparación B, (gradiente: 13–23 %), para dar el compuesto del título (0,045 g, 27 %): MS (ESI) *m/z* $[M+H]^+$ 285.

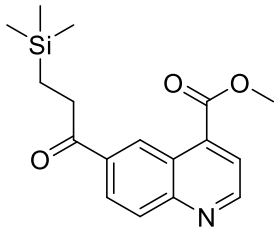
Intermedio 61: 6-formilquinolina-4-carboxilato de metilo



Se añadió periodinano de Dess-Martin (4,64 g, 10,9 mmol) a una solución de 6-(hidroximetil)quinolina-4-carboxilato de metilo **Intermedio 28** (950 mg, 4,37 mmol) en DCM (20 ml), y la mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró in vacuo y el producto bruto se purificó por TLC preparativa

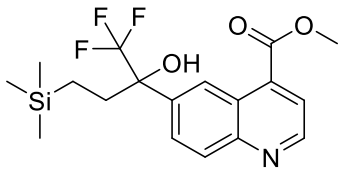
(EtOAc:éter de petróleo, 1:1) para dar el compuesto del título (850 mg, 90 %): MS (ESI) *m/z* $[M+H]^+$ 215.

Intermedio 62: 6-(3-(trimetilsilil)propanoil)quinolina-4-carboxilato de metilo



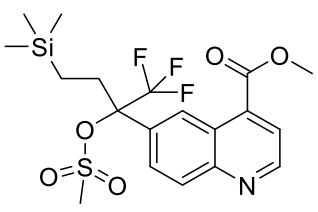
Se añadieron $RhCl(PPh_3)_3$ (344 mg, 0,37 mmol) y ácido benzoico (91 mg, 0,74 mmol) a una solución de 6-formilquinolina-4-carboxilato de metilo **intermedio 61** (800 mg, 3,72 mmol), 3-metilpiridin-2-amina (402 mg, 3,72 mmol) y trimetil(vinil)silano (3,73 mg, 37,2 mmol) en tolueno (10 ml) a 25 °C y bajo una atmósfera de N_2 (g), y la mezcla de reacción se calentó a 150 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró in vacuo y el residuo se purificó por TLC preparativa (EtOAc:éter de petróleo, 1:2) para dar el compuesto del título (700 mg, 60 %): MS (ESI) *m/z* $[M+H]^+$ 315.

Intermedio 63: 6-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxi-4-(trimetilsilil)butan-2-il)quinolina-4-carboxilato de metilo



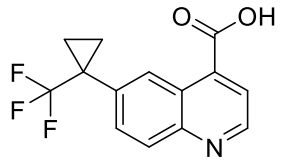
Se añadió $(CH_3)_3SiCF_3$ (0,793 g, 5,58 mmol) a una solución de 6-(3-(trimetilsilil)propanoil)quinolina-4-carboxilato de metilo **Intermedio 62** (1,1 g, 3,5 mmol) y CsF (0,026 g, 0,17 mmol) en THF (15 ml), y la mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 4 h. Se añadieron agua (0,377 g, 20,9 mmol) y TBAF (1 M en THF, 0,697 ml, 0,70 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se vertió en salmuera sat. (50 ml), se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml), y la capa orgánica combinada se secó con Na_2SO_4, se filtró y se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por TLC preparativa (EtOAc:éter de petróleo, 1:2) para dar el compuesto del título (450 mg, 33 %); MS (ESI) *m/z* $[M+H]^+$ 386,15.

Intermedio 64: 6-(1,1,1-trifluoro-2-((metilsulfonil)oxi)-4-(trimetilsilil)butan-2-il)quinolina-4-carboxilato de metilo

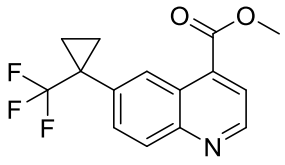


Se añadió cloruro de metanosulfonilo (61 mg, 0,53 mmol) a una solución de 6-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxi-4-(trimetilsilil)butan-2-il)quinolina-4-carboxilato de metilo **Intermedio 63** (170 mg, 0,44 mmol) y TEA (89 mg, 0,88 mmol) en DCM (5 ml) a 0 °C, y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 20 min, y después a 25 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró in vacuo y el residuo se purificó por TLC preparativa (EtOAc:éter de petróleo, 1:1) para dar el compuesto del título (90 mg, 44 %): MS (ESI) *m/z* $[M+H]^+$ 463.

Intermedio 65: Ácido 6-(1-(trifluorometil)ciclopropil)quinolina-4-carboxílico



Etapa a) 6-(1-(trifluorometil)ciclopropil)quinolina-4-carboxilato de metilo

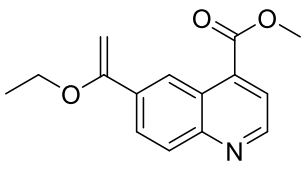


Se añadió piridina (61 mg, 0,78 mmol) a una solución de 6-(1,1,1-trifluoro-2-((metilsulfonil)oxi)-4-(trimetilsilil)butan-2-il)quinolina-4-carboxilato de metilo **Intermedio 64** (180 mg, 0,39 mmol) en HFIP (2 ml), y la mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se añadió se vertió en ácido cítrico 0,5 M (ac, 50 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). La capa orgánica combinada se secó con Na_2SO_4, se filtró y se evaporó para dar el compuesto del título (100 mg, 87 %) como un aceite amarillo; MS (ESI) *m/z* $[M+H]^+$ 296,1.

Etapa b) Ácido 6-(1-trifluorometil)ciclopropil)quinolina-4-carboxílico

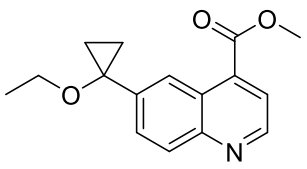
Se añadió NaOH (12 mg, 0,30 mmol) a una solución de 6-(1-(trifluorometil)ciclopropil)quinolina-4-carboxilato de metilo **Etapa a)** (90 mg, 0,30 mmol) en MeOH (3 ml) y agua (0,75 ml) a 25 °C, y la mezcla de reacción se calentó a 40 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se vertió en agua (50 ml), el pH se ajustó a pH 3 con HCl 2 M (ac), y la mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). La capa orgánica combinada se secó con Na_2SO_4, se filtró y se evaporó para proporcionar el compuesto del título (80 mg, 93 %) como un aceite amarillo; MS (ESI) *m/z* $[M+H]^+$ 282,0.

Intermedio 66: 6-(1-etoxivinil)quinolina-4-carboxilato de metilo



Una solución de 6-bromoquinolina-4-carboxilato de metilo (400 mg, 1,50 mmol), tributil(1-etoxivinil)estannano (651 mg, 1,80 mmol) y $Pd(dppf)_2$•DCM (123 mg, 0,15 mmol) en 1,4-dioxano (15 ml) se agitó a 80 °C durante 15 h. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se secó in vacuo. El residuo se purificó por TLC preparativa (EtOAc:pentano, 1:4) para dar el compuesto del título (300 mg, 78 %): MS (ESI) *m/z* $[M+H]^+$ 258.

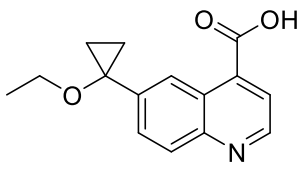
Intermedio 67: 6-(1-etoxiciclopropil)quinolina-4-carboxilato de metilo



Se añadió una solución de CH_2I_2 (1,25 g, 4,66 mmol) en DCM (1 ml) a una solución de Et_2Zn (15 % en

peso en hexano, 288 mg, 2,33 mmol) en DCM (4 ml) a -78 °C y bajo una atmósfera de N_2 (g). Después de completar la adición, la mezcla de reacción se agitó a -15 °C durante 30 min. Se añadió una solución de TFA (0,180 ml, 2,33 mmol) en DCM (1 ml) a -15 °C, y la mezcla de reacción se agitó a -15 °C durante 30 min. Se añadió una solución de 6-(1-etoxivinil)-quinolina-4-carboxilato de metilo **Intermedio 66** (300 mg, 1,17 mmol) en DCM (0,5 ml) a -5 °C, y la mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se vertió en agua (50 ml), se extrajo con DCM (2 x 100 ml), y la capa orgánica combinada se secó con Na_2SO_4, y se filtró y evaporó in vacuo. El residuo se purificó por TLC preparativa (EtOAc:éter de petróleo, 1:2) para dar el compuesto del título (120 mg, 38 %: MS (ESI) *m/z* $[M+H]^+$ 272.

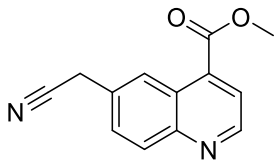
Intermedio 68: Ácido 6-(1-etoxiciclopropil)quinolina-4-carboxílico



Se disolvió 6-(1-etoxiciclopropil)quinolina-4-carboxilato de metilo **Intermedio 67** (120 mg, 0,44 mmol) y NaOH (88 mg, 2,21 mmol) en MeOH (2 ml) y agua (0,5 ml), y la mezcla de reacción se agitó a 35 °C durante 2 h. El pH

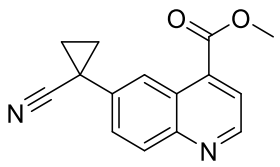
de la mezcla de reacción se ajustó a 6 usando HCl 0,1 M (ac.) y la mezcla se concentró in vacuo para dar el compuesto del título en bruto (100 mg): MS (ESI) *m/z* $[M+H]^+$ 258.

Intermedio 69: 6-(cianometil)quinolina-4-carboxilato de metilo



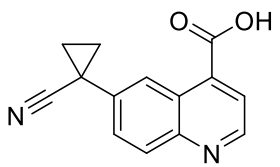
$Pd_2(dba)_3 \cdot CHCl_3$ (194 mg, 0,19 mmol) se añadió en una porción a una suspensión de 6-bromoquinolina-4-carboxilato de metilo (500 mg, 1,88 mmol), 2-(trimetilsilil)acetonitrilo (277 mg, 2,44 mmol), ZnF_2 (136 mg, 1,32 mmol) y XantPhos (109 mg, 0,19 mmol) en DMF (8 ml) a 20 °C y bajo una atmósfera de N_2 (g), y la mezcla de reacción se agitó a 105 °C durante 10 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (100 ml), y se lavó con salmuera saturada (3 x 50 ml). La capa orgánica se secó con Na_2SO_4, se filtró y se evaporó in vacuo y el residuo se purificó por TLC preparativa (DCM:MeOH, 1:2) para dar el compuesto del título (340 mg, 80 %): MS (ESI) *m/z* $[M+H]^+$ 227.

Intermedio 70: 6-(1-etoxiciclopropil)quinolina-4-carboxilato de metilo



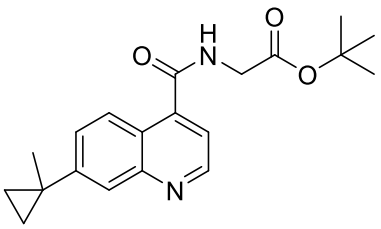
Se añadió NaH (60 % en aceite mineral, 53 mg, 1,3 mmol) en porciones a una solución de 6-(cianometil)quinolina-4-carboxilato de metilo **Intermedio 69** (300 mg, 1,33 mmol) en DMF (2 ml) y la mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 1 h. Se añadió 1,2-dibromoetano (249 mg, 1,33 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (50 ml) y se lavó con agua (2 x 20 ml). La capa orgánica se secó con Na_2SO_4, se filtró y se evaporó in vacuo y el residuo se purificó por TLC preparativa (DCM:MeOH, 1:2) para dar el compuesto del título (200 mg, 60 %): MS (ESI) *m/z* $[M+H]^+$ 253.

Intermedio 71: Ácido 6-(1-etoxiciclopropil)quinolina-4-carboxílico



Una solución de 6-(1-cianociclopropil)quinolina-4-carboxilato de metilo **Intermedio 70** (130 mg, 0,52 mmol) y LiOH (25 mg, 1,0 mmol) en THF (6 ml) y agua (1 ml) se agitó a t.a. durante 2 h. El disolvente se eliminó a presión reducida. La mezcla de reacción se acidificó con HCl 2 M (ac.) y el precipitado se recogió por filtración, se lavó con agua para dar el compuesto del título en bruto (70 mg). MS (ESI) *m/z* $[M+H]^+$ 239.

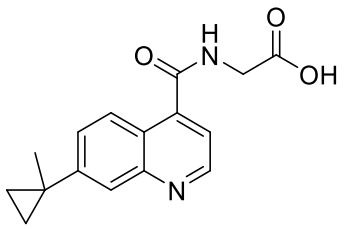
Intermedio 72: (7-(1-metilciclopropil)quinolina-4-carbonil)glicinato de *terc*-butilo



Se añadió dtbbpy (0,022 g, 0,08 mmol) a una solución de $NiCl_2$•DME (0,012 g, 0,05 mmol) en DME desgasificada (12 ml) a 20 °C bajo una atmósfera de N_2 (g), y la mezcla se agitó a 20 °C durante 30 min. Se añadieron tris(trimetilsilil)silano (0,272 g, 1,10 mmol), (7-bromoquinolina-4-carbonil)glicinato de *terc*-butilo **Intermedio 7** (0,20 g, 0,55 mmol), 1-bromo-1-metilciclopropano (0,148 g, 1,10 mmol), Na_2CO_3 (0,174 g,

1,64 mmol) y $[Ir\{dF(CF_3)ppy\}_2(dtbbpy)]PF_6$ (0,012 g, 11 µmol) y la mezcla de reacción se agitó bajo una irradiación de luz LED azul de 34 W y a t.a. bajo una atmósfera de N_2 (g) durante 20 h. La reacción se inactivó con agua (20 ml), se extrajo con DCM (3 x 20 ml), y la capa orgánica se secó con Na_2SO_4, se filtró y evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por TLC preparativa (EtOAc:éter de petróleo, 1:1), para dar el compuesto del título (0,045 g, 24 %) como una goma amarilla pálida: MS (ESI) *m/z* $[M+H]^+$ 341.

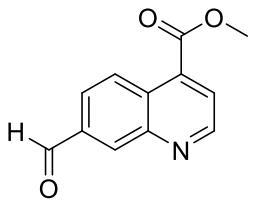
Intermedio 73: (7-(1-metilciclopropil)quinolina-4-carbonil)glicina



Se añadió TFA (0,362 ml, 4,70 mmol) a (7-(1-metoxiciclopropil)quinolina-4-carbonil)glicinato de *terc*-butilo **Intermedio 72** (40 mg, 0,12 mmol) en DCM (0,5 ml) a 20 °C, y la mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 4 h. El disolvente se eliminó a presión reducida, y el residuo se secó al vacío para dar el compuesto del título

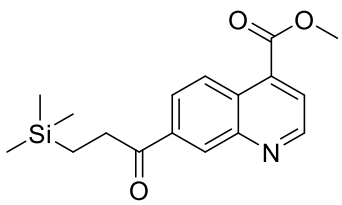
bruto (40 mg) como una goma naranja pálida; MS (ESI) *m/z* $[M+H]^+$ 285.

Intermedio 74: 7-formilquinolina-4-carboxilato de metilo



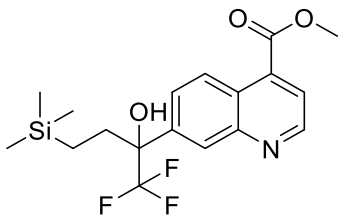
Se añadió periodinano de Dess-Martin (2,93 g, 6,91 mmol)en porciones a una solución de 7-(hidroximetil)quinolina-4-carboxilato de metilo **Intermedio 52** (600 mg, 2,76 mmol) en DCM (10 ml) a 25 °C, y la mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró in vacuo y el residuo se purificó por TLC preparativa (éter de petróleo:EtOAc, 1:1) para dar el compuesto del título (510 mg, 86 %); MS (ESI) *m/z* $[M+H]^+$ 215.

Intermedio 75: 7-(3-(trimetilsilil)propanoil)quinolina-4-carboxilato de metilo



Se añadieron $RhCl(PPh_3)_3$ (365 mg, 0,39 mmol) y trimetil(vinil)silano (3,96 g, 39,5 mmol) a una solución de ácido benzoico (96 mg, 0,79 mmol), 7-formilquinolina-4-carboxilato de metilo **Intermedio 74** (850 mg, 3,95 mmol) y 3-metilpiridin-2-amina (427 mg, 3,95 mmol) en tolueno (10 ml) a 25 °C bajo una atmósfera de N_2 (g), y la mezcla de reacción se agitó a 150 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró in vacuo y el residuo se purificó por TLC preparativa (éter de petróleo:EtOAc, 2:1) para dar el compuesto del título (700 mg, 56 %): MS (ESI) *m/z* $[M+H]^+$ 315.

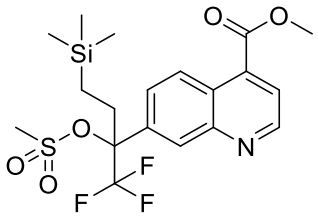
Intermedio 76: 7-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxi-4-(trimetilsilil)butan-2-il)quinolina-4-carboxilato de metilo



$(CH_3)3SiCF3$ (176 mg, 1,24 mmol) y CsF (7 mg, 0,05 mmol) se añadieron a una mezcla de 7-(3-(trimetilsilil)propanoil)quinolina-4-carboxilato de metilo **Intermedio 75** (300 mg, 0,95 mmol), TBAF (50 mg, 0,19 mmol) y agua (103 mg, 5,71 mmol) en THF (10 ml) a 25 °C, y bajo una atmósfera de N_2 (g). La mezcla de

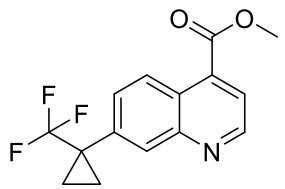
reacción se agitó a 25 °C durante 12 h, y después se concentró in vacuo. El residuo se purificó por TLC preparativa (éter de petróleo:EtOAc, 2:1) para dar el compuesto del título (110 mg, 29 %: MS (ESI) *m/z* $[M+H]^+$ 386,2.

Intermedio 77: 7-(1,1,1-trifluoro-2-((metilsulfonil)oxi)-4-(trimetilsilil)butan-2-il)quinolina-4-carboxilato de metilo



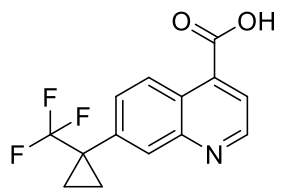
Se añadió cloruro de metanosulfonilo (96 mg, 0,84 mmol) a una solución de 7-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxi-4-(trimetilsilil)butan-2-il)quinolina-4-carboxilato de metilo **Intermedio 76** (270 mg, 0,70 mmol) y TEA (142 mg, 1,40 mmol) en DCM (10 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se vertió en $NaHCO_3$ sat (ac., 50 ml) y se extrajo con DCM (3 x 50 ml). La capa orgánica combinada se secó con Na_2SO_4, se filtró y se evaporó a presión reducida para dar el compuesto del título (300 mg, 92 %) como un aceite amarillo; MS (ESI) *m/z* $[M+H]^+$ 464,1.

Intermedio 78: 7-(1-(trifluorometil)ciclopropil)quinolina-4-carboxilato de metilo



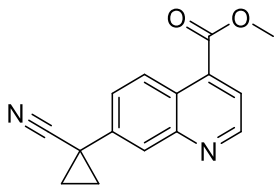
Se añadió piridina (63 mg, 0,80 mmol) a una solución de 7-(1,1,1-trifluoro-2-((metilsulfonil)oxi)-4-(trimetilsilil)butan-2-il)quinolina-4-carboxilato de metilo **Intermedio 77** (185 mg, 0,40 mmol) en HFIP (2 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se añadió se vertió en ácido cítrico 0,5 M (ac, 50 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). La capa orgánica combinada se secó con Na_2SO_4, se filtró y se evaporó a presión reducida para dar el compuesto del título (170 mg) como un bruto; MS (ESI) *m/z* $[M+H]^+$ 296,1.

Intermedio 79: Ácido 7-(1-(trifluorometil)ciclopropil)quinolina-4-carboxílico



Se añadió NaOH (22 mg, 0,56 mmol) a una solución de 7-(1-(trifluorometil)-ciclopropil)quinolina-4-carboxilato de metilo **Intermedio 78** (165 mg, 0,56 mmol) en MeOH (2 ml) y agua (0,5 ml) a 25 °C, y la mezcla de reacción se agitó a 40 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se vertió en agua (50 ml), y la pH se ajustó a 3 con HCl 2 M (ac.). La mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml) y la capa orgánica combinada se secó con Na_2SO_4, se filtró y se evaporó a presión reducida para dar el compuesto del título (150 mg, 95 %); MS (ESI) *m/z* $[M+H]^+$ 282,0.

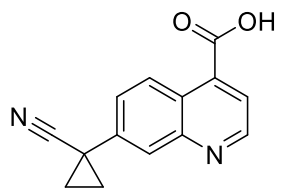
Intermedio 80: 7-(1-etoxiciclopropil)quinolina-4-carboxilato de metilo



Una solución de 7-bromoquinolina-4-carboxilato de metilo (500 mg, 1,88 mmol), bis(pinacolato)diboro (716 mg, 2,82 mmol), Pd(dppf)Cl_2•DCM (153 mg, 0,19 mmol) y acetato de potasio (369 mg, 3,76 mmol) en 1,4-dioxano (8 ml) se agitó a 80 °C durante 2 h, bajo una atmósfera de N_2 (g). Se añadió 1-bromociclopropano-1-carbonitrilo (549 mg, 3,76 mmol), K_2CO_3 (519 mg, 3,76 mmol) y agua (2 ml) y la

mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante la noche bajo una atmósfera de N_2 (g). El sólido se filtró, y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por TLC preparativa (éter de petróleo:EtOAc, 3:2) para dar el compuesto del título (240 mg, 51 %): MS (ESI) *m/z* $[M+H]^+$ 253.

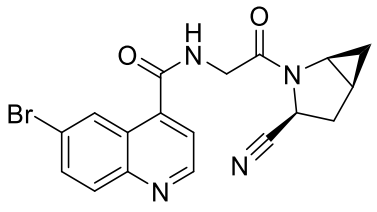
Intermedio 81: Ácido 7-(1-etoxiciclopropil)quinolina-4-carboxílico



Una solución de 7-(1-cianociclopropil)quinolina-4-carboxilato de metilo **Intermedio 80** (300 mg, 1,19 mmol) y LiOH (85 mg, 3,6 mmol) en THF (8 ml) y agua (2 ml) se agitó a t.a. durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo se diluyó con agua. El pH de la mezcla se ajustó a 6 con HCl 2 M (ac.). El precipitado se recogió por filtración, y se lavó con agua para dar el compuesto bruto del título (200 mg): MS (ESI) *m/z* $[M+H]^+$ 239.

C. Compuestos finales

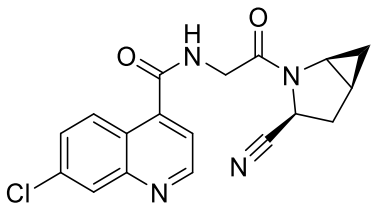
Ejemplo 1: 6-bromo-*N*-(2-((1*S*,3*S*,5*S*)-3-ciano-2-azabiciclo[3.1.0]hexan-2-il)-2-oxoetil)quinolina-4-carboxamida



Se añadió DIPEA (0,12 ml, 0,68 mmol) a una solución de 4-metilbencenosulfonato de (1*S*,3*S*,5*S*)-2-azabiciclo[3.1.0] hexano-3-carbonitrilo ***WO2007029086*** (95 mg, 0,34 mmol), **Intermedio 6** (6-bromoquinolina-4-carbonil)glicina (70 mg, 0,23 mmol), EDC (65 mg, 0,34 mmol) y HOBt (52 mg, 0,34 mmol) en DMF (1 ml) a 20 °C y la mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 18 h. La reacción se inactivó con $NaHCO_3$ sat (ac, 10 ml) y se extrajo con EtOAc (3×15 ml). La capa orgánica se secó con Na_2SO_4, se filtró y se evaporó. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa, Método de preparación C (gradiente: 28– 38 %), para dar el compuesto del título (38 mg, 42 %); HRMS (ESI*)* *m/z* $[M+H]^+$ calc. para $C_{18}H_{16}BrN_4O_2$: 399,0452, encontrado: 399,0454; ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,20 (t, 1H), 9,04 (d, 1H), 8,60 (d, 1H), 8,05 (d, 1H), 7,96 (dd, 1H), 7,65 (d, 1H), 5,18 (dd, 1H), 4,58 (dd, 1H), 4,23 (dd, 1H), 3,87 (td, 1H), 2,65 –

2,53 (m, 1H), 2,25 (dd, 1H), 1,96 – 1,85 (m, 1H), 1,07 – 0,94 (m, 1H), 0,84 – 0,76 (m, 1H).

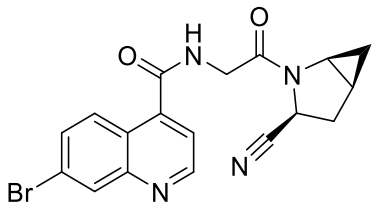
Ejemplo 2: 7-bromo-*N*-(2-((1*S*,3*S*,5*S*)-3-ciano-2-azabiciclo[3.1.0]hexan-2-il)-2-oxoetil)quinolina-4-carboxamida



Se añadieron HATU (0,063 g, 0,17 mmol) y DIPEA (0,105 ml, 0,60 mmol) a una suspensión de ácido 7-cloroquinolina-4-carboxílico (0,033 g, 0,16 mmol) y clorhidrato de (1*S*,3*S*,5*S*)-2-glicil-2-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-carbonitrilo **Intermedio 3** (0,030 g, 0,15 mmol) en una mezcla de DCM (1 ml) y MeCN (0,2 ml) y la mezcla de reacción se agitó a t.a. durante la noche. La mezcla se diluyó con DCM y se lavó con $NaHC_3$ saturada (ac). La fase de agua se extrajo dos veces con EtOAc, y la fase orgánica combinada se secó usando un separador de fases y se evaporó in vacuo. El producto bruto se purificó por SFC preparativa, Método de preparación C (gradiente: 15– 20 %), para dar el compuesto del título (20 mg, 38 %); HRMS (ESI) *m/z* $[M+H]^+$ calc. para $C_{18}H_{16}ClN_4O_2$: 355,0956, encontrada: 355,0934; ^1H RMN (600 MHz, DMSO-d_6) δ

9,19 (t, 1H), 9,05 (d, 1H), 8,41 (d, 1H), 8,17 (d, 1H), 7,76 (dd, 1H), 7,63 (d, 1H), 5,17 (dd, 1H), 4,57 (dd, 1H), 4,23 (dd, 1H), 3,87 (td, 1H), 2,64 – 2,55 (m, 1H), 2,26 (dd, 1H), 1,94 – 1,87 (m, 1H), 1,05 – 0,99 (m, 1H), 0,83 – 0,77 (m, 1H).

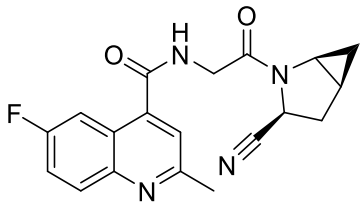
Ejemplo 3: 7-bromo-*N*-(2-((1*S*,3*S*,5*S*)-3-ciano-2-azabiciclo[3.1.0]hexan-2-il)-2-oxoetil)quinolina-4-carboxamida;



Se añadió DIPEA (0,17 ml, 0,97 mmol) a una solución de 4-metilbencenosulfonato de (1*S*,3*S*,5*S*)-2-azabiciclo[3.1.0] hexano-3-carbonitrilo ***WO2007029086*** (136 mg, 0,49 mmol), (7-bromoquinolina-4-carbonil)glicina **Intermedio 8** (100 mg, 0,32 mmol), EDC (93 mg, 0,49 mmol) y HOBt (74 mg, 0,49 mmol) en DMF (1 ml) a 20 °C y la mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 18 h. La reacción se inactivó con $NaHCO_3$ sat (ac, 10 ml) y se extrajo con EtOAc (3×15 ml). La capa orgánica se secó con Na_2SO_4, se filtró y se evaporó. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa, Método de preparación C (gradiente: 25– 36 %), para dar el compuesto del título

(74 mg, 57 %); HRMS (ESI) *m/z* $[M+H]^+$ calc. para $C_{18}H_{16}BrN_4O_2$: 399,0452, encontrado: 399,0454; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,18 (t, 1H), 9,03 (d, 1H), 8,35 (d, 1H), 8,28 (d, 1H), 7,86 (dd, 1H), 7,64 (d, 1H), 5,16 (dd, 1H), 4,57 (dd, 1H), 4,23 (dd, 1H), 3,87 (td, 1H), 2,66 – 2,54 (m, 1H), 2,25 (dd, 1H), 1,96 – 1,85 (m, 1H), 1,06 – 0,96 (m, 1H), 0,84 – 0,76 (m, 1H).

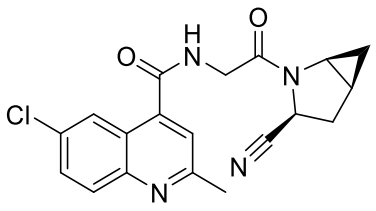
Ejemplo 4: *N*-(2-((1*S*,3*S*,5*S*)-3-ciano-2-azabiciclo[3.1.0]hexan-2-il)-2-oxoeti)-6-fluoro-2-metiquinolina-4-carboxamida



Se añadió HATU (59 mg, 0,15 mmol) a una suspensión de ácido 6-fluoro-2-metilquinolina-4-carboxílico (29 mg, 0,14 mmol) en DCM (1 ml) y la mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 15 min. Clorhidrato(1*S*,3*S*,5*S*)-2-glicil-2-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-carbonitrilo **Intermedio 3** (28 mg, 0,14) y DIPEA (0,073 ml, 0,42 mmol) se añadieron seguido de MeCN (0,2 ml) y la mezcla de reacción se agitó a t.a. durante la noche. La mezcla se diluyó con DCM y se lavó con $NaHC_3$ saturada (ac). La fase orgánica se secó usando un

separador de fases y se evaporó in vacuo. El producto bruto se purificó por SFC preparativa, Método de preparación C (gradiente: 12– 17 %), para dar el compuesto del título (25 mg, 51 %); HRMS (ESI) *m/z* $[M+H]^+$ calc. para $C_{19}H_{18}FN_4O_2$: 353,1408, encontrada: 353,1402; ^{1}H RMN (600 MHz, DMSO-d_6) δ 9,12 (t, 1H), 8,09 (d, 1H), 8,05 (d, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,55 (dd, 1H), 5,17 (d, 1H), 4,54 (dd, 1H), 4,21 (dd, 1H), 3,86 (dd, 1H), 2,69 (td, 1H), 2,63 – 2,55 (m, 1H), 2,25 (dd, 1H), 1,94 – 1,86 (m, 1H), 1,06 – 0,93 (m, 1H), 0,82 – 0,75 (m, 1H).

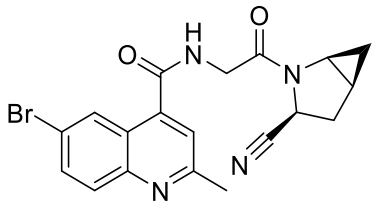
Ejemplo 5: 6-cloro-*N*-(2-((1*S*,3*S*,5*S*)-3-ciano-2-azabiciclo[3.1.0]hexan-2-il)-2-oxoetil)-2-metilquinolina-4-carboxamida



Se añadió HATU (59 mg, 0,15 mmol) a una suspensión de ácido 6-fluoro-2-metilquinolina-4-carboxílico (31 mg, 0,14 mmol) en DCM (1 ml) y la mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 15 min. Clorhidrato(1*S*,3*S*,5*S*)-2-glicil-2-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-carbonitrilo **Intermedio 3** (28 mg, 0,14) y DIPEA (0,073 ml, 0,42 mmol) se añadieron seguido de DCM

(0,5 ml) y MeCN (0,2 ml) y la mezcla de reacción se agitó a t.a. durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y se lavó con $NaHCO_3$ saturada (ac). La fase orgánica se secó usando un separador de fases y se evaporó in vacuo. El producto bruto se purificó por SFC preparativa, Método de preparación C (gradiente: 15–20 %), para dar el compuesto del título (29 mg, 57 %); HRMS (ESI) *m/z* $[M+H]^+$ calc. para $C_{19}H_{18}ClN_4O_2$: 369,1112, encontrada: 369,1118; ^1H NMR (600 MHz, DMSO-d6) δ 9,16 (t, 1H), 8,37 (d, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,79 (dd, 1H), 7,56 (s, 1H), 5,17 (dd, 1H), 4,55 (dd, 1H), 4,22 (dd, 1H), 3,86 (td, 1H), 2,70 (s, 3H), 2,63 – 2,56 (m, 1H), 2,24 (dd, 1H), 1,94 – 1,87 (m, 1H), 1,06 – 0,91 (m, 1H), 0,85 – 0,75 (m, 1H).

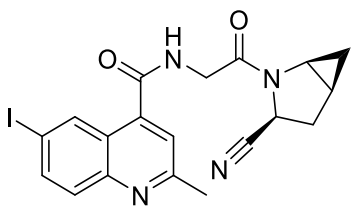
Ejemplo 6: 6-bromo-*N*-(2-((1*S*,3*S*,5*S*)-3-ciano-2-azabiciclo[3.1.0]hexan-2-il)-2-oxoetil)-2-metilquinolina-4-carboxamida



Se añadieron HATU (59 mg, 0,15 mmol) y DIPEA (0,073 ml, 0,42 mmol) a una suspensión de ácido 6-bromo-2-metilquinolina-4-carboxílico (37 mg, 0,14 mmol) en DCM

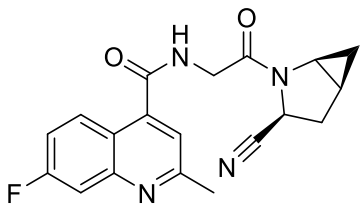
(1 ml) y la mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 15 min. Se añadió una solución de (1 *S*,3 *S*,5*S*)-2-glicil-2-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-carbonitrilo **Intermedio 3** (28 mg, 0,14 mmol) en DCM (1 ml) seguido de MeCN (0,2 ml) y la mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y se lavó con $NaHCO_3$ (ac.) sat. La fase orgánica se secó usando un separador de fases y se evaporó in vacuo. El producto bruto se purificó por SFC preparativa, Método de preparación E (gradiente: 15– 20 %) para dar el compuesto del título (15 mg, 26 %); HRMS (ESI) *m/z* $[M+H]^+$ calc. para $C_{19}H_{18}BrN_4O_2$: 413,0608, encontrada: 413,0630 ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d6) δ 9,16 (t, 1H), 8,51 (d, 1H), 8,02 – 7,83 (m, 2H), 7,55 (s, 1H), 5,17 (dd, 1H), 4,55 (dd, 1H), 4,22 (dd, 1H), 3,86 (td, 1H), 2,69 (s, 3H), 2,62 – 2,55 (m, 1H), 2,24 (dd, 1H), 1,94 – 1,86 (m, 1H), 1,05 – 0,99 (m, 1H), 0,79 (ddd, 1H).

Ejemplo 7: *N*-(2-((1*S*,3*S*,5*S*)-3-ciano-2-azabiciclo[3.1.0]hexan-2-il)-2-oxoeti)-6-fluoro-2-metiquinolina-4-carboxamida



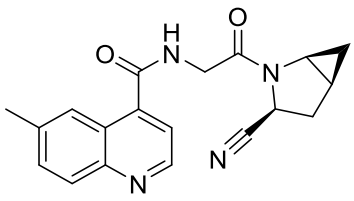
Se añadió HATU (59 mg, 0,15 mmol) a una suspensión de ácido 6-yodo-2-metilquinolina-4-carboxílico (44 mg, 0,14 mmol) en DCM (1 ml) y la mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 15 min. Clorhidrato de (1*S*,3*S*,5*S*)-2-glicil-2-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-carbonitrilo **Intermedio 3** (28 mg, 0,14 mmol) y DIPEA (0,073 ml, 0,42 mmol) se añadieron a la mezcla de reacción, seguido de DCM (0,5 ml) y MeCN (0,2 ml). La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y se lavó con $NaHCO_3$ sat (ac.), y la fase orgánica se secó usando un separador de fases y se evaporó in vacuo. El producto bruto se purificó por SFC preparativa, Método de preparación C (gradiente: 15– 20 %) para dar el compuesto del título (33 mg, 52 %); HRMS (ESI) *m/z* $[M+H]^+$ calc. para $C_{19}H_{18}IN_4O_2$: 461,0468, encontrada: 461,0460; ^1H RMN (600 MHz, DMSO-d_6) δ 9,14 (t, 1H), 8,67 (d, 1H), 8,02 (d, 1H), 7,76 (d, 1H), 7,52 (dd, 1H), 5,16 (d, 1H), 4,55 (dd, 1H), 4,21 (dd, 1H), 3,85 (dd, 1H), 2,68 (td, 1H), 2,63 – 2,56 (m, 1H), 2,24 (dd, 1H), 1,94 – 1,86 (m, 1H), 1,06 – 0,93 (m, 1H), 0,85 – 0,73 (m, 1H).

Ejemplo 8: *N*-(2-((1*S*,3*S*,5*S*)-3-ciano-2-azabiciclo[3.1.0]hexan-2-il)-2-oxoeti)-7-fluoro-2-metiquinolina-4-carboxamida



Se añadió HATU (59 mg, 0,15 mmol) a una suspensión de ácido 7-fluoro-2-metilquinolina-4-carboxílico (29 mg, 0,14 mmol) en DCM (1 ml) y la mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 15 min. Clorhidrato(1*S*,3*S*,5*S*)-2-glicil-2-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-carbonitrilo **Intermedio 3** (28 mg, 0,14 mmol) y DIPEA (0,073 ml, 0,42 mmol) se añadieron seguido de DCM (0,5ml) y MeCN (0,2 ml) y la mezcla de reacción se agitó a t.a. durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y se lavó con $NaHCO_3$ sat (ac.), y la fase orgánica se secó usando un separador de fases y se evaporó in vacuo. El producto bruto se purificó por SFC preparativa, Método de preparación C (gradiente: 12– 17 %) para dar el compuesto del título (29 mg, 58 %); HRMS (ESI) *m/z* $[M+H]^+$ calc. para $C_{19}H_{18}FN_4O_2$: 353,1408, encontrada: 353,1406; ^1H RMN (600 MHz, DMSO-d_6) δ 9,12 (t, 1H), 8,38 (d, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,48 (dd, 1H), 5,15 (d, 1H), 4,54 (dd, 1H), 4,21 (dd, 1H), 3,86 (dd, 1H), 2,70 (td, 1H), 2,62 – 2,55 (m, 1H), 2,25 (dd, 1H), 1,94 – 1,86 (m, 1H), 1,07 – 0,89 (m, 1H), 0,84 – 0,66 (m, 1H).

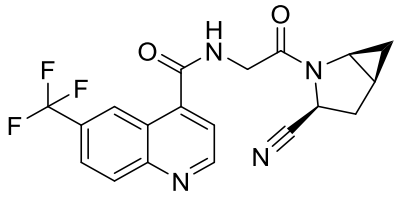
Ejemplo 9: *N*-(2-((1*S*,3*S*,5*S*)-3-ciano-2-azabiciclo[3.1.0]hexan-2-il)-2-oxoeti)-6-metiquinolina-4-carboxamida



Pd(dppf)$_2$•DCM (12 mg, 0,02 mmol) se añadió a una suspensión de 6-bromo-*N*-(2-((1*S*,3*S*,5*S*)-3-ciano-2-azabiciclo[3.1.0]hexan-2-il)-2-oxoetil)quinolina-4-carboxamida **Ejemplo 1** (120 mg, 0,30 mmol), TMB (113 mg, 0,90 mmol), y K_2CO_3 (125 mg, 0,90 mmol) en 1,4-dioxano (2 ml), y la mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (10 ml) y la mezcla se lavó secuencialmente con sat $NaHCO_3$ (ac.), NaCl sat (ac) y H_2O. La capa orgánica se secó con Na_2SO_4, se filtró y se concentró in vacuo, y el residuo se purificó por TLC preparativa (MeOH:DCM, 1:10). El producto bruto se purificó por HPLC preparativa, Método de preparación C (gradiente: 15— 40 %) para dar el compuesto del título (50 mg, 50 %); HRMS (ESI) *m/z* $[M+H]^+$ calc. para $C_{19}H_{19}N_4O_2$: 335,1502, encontrada: 335,1506; ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,87 (d, 1H), 8,22 – 8,15 (m, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,69 (dd, 1H), 7,64 (d, 1H), 5,12 (dd, 1H), 4,64 (d, 1H), 4,42 (d,

1H), 3,82 (td, 1H), 2,76 – 2,65 (m, 1H), 2,57 (s, 3H), 2,38 (dd, 1H), 2,03 – 1,91 (m, 1H), 1,15 – 1,07 (m, 1H), 1,05 – 0,95 (m, 1H).

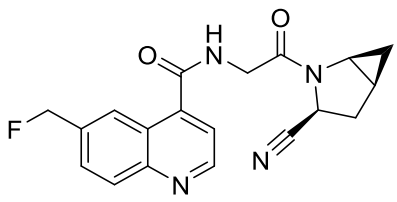
Ejemplo 10: *N*-(2-((1*S*,3*S*,5*S*)-3-ciano-2-azabiciclo[3.1.0]hexan-2-il)-2-oxoetil)-6-(trifluorometil)quinolina-4-carboxamida



EDC (85 mg, 0,44 mmol) y DIPEA (0,14 ml, 0,80 mmol) se añadieron a una solución de HOBt (68 mg, 0,44 mmol), 4-metilbencenosulfonato de (1*S*,3*S*,5*S*)-2-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-carbonitrilo ***WO2007029086*** (124 mg, 0,44 mmol), y (6-(trifluorometil)-quinolina-4-carbonil)glicina **Intermedio 10** (120 mg, 0,40 mmol) en DMF (2 ml) a 0 °C, La mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (10 ml) y se lavó secuencialmente con sat $NaHCO_3$ (ac.), NaCl sat (ac.), y agua. La capa orgánica se secó con Na_2SO_4, se filtró y se concentró in vacuo. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa, Método de preparación C (gradiente: 15– 40 %) para dar el compuesto del título (50 mg, 32 %); HRMS (ESI) *m/z* $[M+H]^+$ calc.

para $C_{19}H_{16}F_3N_4O_2$: 389,1220, encontrada: 389,1224; ^{1}H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ 9,11 (d, 1H), 8,85 – 8,78 (m, 1H), 8,41 – 8,25 (m, 1H), 8,04 (dd, 1H), 7,84 (d, 1H), 5,12 (dd, 1H), 4,67 (d, 1H), 4,44 (d, 1H), 3,81 (td, 1H), 2,77 – 2,61 (m, 1H), 2,36 (dd, 1H), 2,05 – 1,90 (m, 1H), 1,25 – 0,93 (m, 2H).

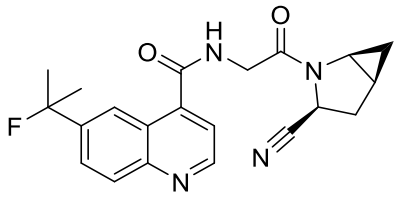
Ejemplo 11: *N*-(2-((1*S*,3*S*,5*S*)-3-ciano-2-azabiciclo[3.1.0]hexan-2-il)-2-oxoetil)-6-(trifluorometil)quinolina-4-carboxamida



DIPEA (0,174 ml, 1,00 mmol) se añadió a una solución de 4-metilbencenosulfonato de (1*S*,3*S*,5*S*)-2-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-carbonitrilo ***WO2007029086*** (70 mg, 0,25 mmol), (6-(fluorometil)quinolina-4-carbonil)glicina **Intermedio 13** (103 mg) y T3P (50 % en EtOAc, 477 mg, 0,75 mmol) en EtOAc (1 ml) a 20 °C y la mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se inactivó con $NaHCO_3$ sat (ac., 15 ml) y se extrajo con DCM (3x 15 ml). La capa orgánica combinada se secó con Na_2SO_4, se filtró y se evaporó a presión reducida. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa, Método

de preparación F (34 % isocrático) para dar el compuesto del título (6,5 mg, 5 %); HRMS (ESI) *m/z* $[M+H]^+$ calc. para $C_{19}H_{18}FN_4O_2$: 353,1408, encontrada: 353,1388; ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 9,03 (d, 1H), 8,51 – 8,43 (m, 1H), 8,17 (d, 1H), 7,94 (dd, 1H), 7,81 (d, 1H), 5,62 (d, 2H), 5,13 (dd, 1H), 4,65 (d, 1H), 4,45 (d, 1H), 3,81 (td, 1H), 2,78 – 2,63 (m, 1H), 2,37 (dd, 1H), 2,06 – 1,90 (m, 1H), 1,17 – 1,06 (m, 1H), 1,05 – 0,96 (m, 1H).

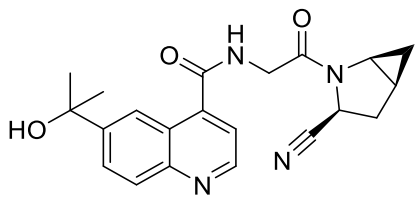
Ejemplo 12: N-(2-((1S,3S,5S)-3-ciano-2-azabiciclo[3.1.0]hexan-2-il)-2-oxoetil)-6-(2-fluoropropan-2-il)quinolina-4-carboxamida



DIPEA (0,072 ml, 0,41 mmol) se añadió a una solución de (6-(2-fluoropropan-2-il)quinolina-4-carbonil)glicina **Intermedio 17** (30 mg, 0,10 mmol), 4-metilbencenosulfato de (1*S*,3*S*,5*S*)-2-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-carbonitrilo ***WO2007029086*** (43 mg, 0,16 mmol), EDC (40 mg, 0,21 mmol) y HOBt (32 mg, 0,21 mmol) en DMF (1 ml) a 20 °C, y la mezcla de reacción se agitó a 30 °C durante 20 h. La reacción se inactiva con $NaHCO_3$ sat (ac., 10 ml), se extrajo con DCM (3 x 10 ml), y

la capa orgánica combinada se secó con Na_2SO_4, se filtró y se evaporó a presión reducida. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa, Método de preparación H (gradiente 45– 47 %), y después por HPLC preparativa, Método de preparación I (gradiente 10– 50 %), para dar el compuesto del título (8 mg, 20 %); HRMS (ESI) *m/z* $[M+H]^+$ calc. para $C_{21}H_{22}FN_4O_2$: 381,1722, encontrada: 381,1722; ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,94 (d, 1H), 8,51 – 8,45 (m, 1H), 8,10 (d, 1H), 7,94 (dd, 1H), 7,69 (d, 1H), 5,12 (dd, 1H), 4,64 (d, 1H), 4,43 (d, 1H), 3,80 (td, 1H), 2,78 – 2,64 (m, 1H), 2,36 (dd, 1H), 2,03 – 1,92 (m, 1H), 1,79 (d, 6H), 1,15 – 1,05 (m, 1H), 1,05 – 0,97 (m, 1H).

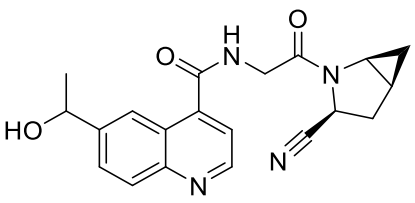
Ejemplo 13: *N*-(2-((1*S*,3*S*,5*S*)-3-ciano-2-azabiciclo[3.1.0]hexan-2-il)-2-oxoetil)-6-(2-hidroxipropan-2-il)quinolina-4-carboxamida



DIPEA (0,091 ml, 0,52 mmol) se añadió a una solución de (6-(2-hidroxipropan-2-il)quinolina-4-carbonil)glicina **Intermedio 18** (50 mg, 0,17 mmol), 4-metilbencenosulfato de (1*S*,3*S*,5*S*)-2-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-carbonitrilo ***WO2007029086***

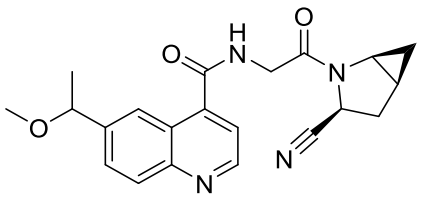
(53 mg, 0,19 mmol), EDC (50 mg, 0,26 mmol) y HOBt (40 mg, 0,26 mmol) en DMF (1 ml) a 20 °C, y la mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 20 h. La mezcla de reacción se inactivó con $NaHCO_3$ sat (ac., 20 ml), se extrajo con DCM (3 x 20 ml), y la capa orgánica combinada se secó con Na_2SO_4, se filtró y se evaporó a presión reducida. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa, Método de preparación C (gradiente: 13– 23 %) y después por HPLC preparativa, Método de preparación B (gradiente: 10–21 %) para dar el compuesto del título (6 mg, 9 %); HRMS (ESI) *m/z* $[M+H]^+$ calc. para $C_{21}H_{23}FN_4O_3$: 379,1764, encontrada: 379,1760; ^1H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ 9,04 (d, 1H), 8,59 (d, 1H), 8,19 (dd, 1H), 8,13 (d, 1H), 7,86 (d, 1H), 5,12 (dd, 1H), 4,67 (d, 1H), 4,46 (d, 1H), 3,81 (td, 1H), 2,83 – 2,64 (m, 1H), 2,37 (dd, 1H), 2,08 – 1,92 (m, 1H), 1,66 (s, 6H), 1,20 – 1,06 (m, 1H), 1,05 – 0,94 (m, 1H).

Ejemplo 14: *N*-(2-((1*S*,3*S*,5*S*)-3-ciano-2-azabiciclo[3.1.0]hexan-2-il)-2-oxoetil)-6-(1-hidroxietil)quinolina-4-carboxamida



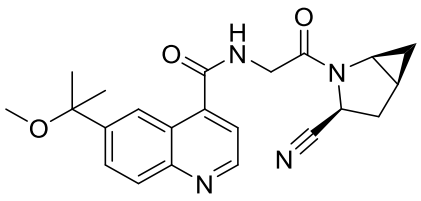
Se añadieron EDC (77 mg, 0,40 mmol) y DIPEA (0,191 ml, 1,09 mmol) a una solución de 4-metilbencenosulfonato (1*S*,3*S*,5*S*)-2-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-carbonitrilo ***WO2007029086*** (112 mg, 0,40 mmol), (6-(1-hidroxietil)quinolina-4-carbonilo)glicina **intermedio 20** (100 mg, 0,36 mmol) y HOBt (61 mg, 0,40 mmol) en DMF (1 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (10 ml), y se lavó con $NaHCO_3$ sat (ac.), NaCl sat (ac.), y agua. La capa orgánica se secó con Na_2SO_4, se filtró y se evaporó a presión reducida. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa, Método de preparación C (gradiente: 8– 18 %) para dar el compuesto del título (10 mg, 8 %); HRMS (ESI) *m/z* $[M+H]^+$ calc. para $C_{20}H_{21}FN_4O_3$: 365,1608, encontrada: 365,1596; ^1H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ 9,03 (d, 1H), 8,43 (d, 1H), 8,15 (d, 1H), 8,04 (dd, 1H), 7,86 (d, 1H), 5,21 – 5,03 (m, 2H), 4,66 (d, 1H), 4,46 (d, 1H), 3,80 (td, 1H), 2,79 – 2,59 (m, 1H), 2,36 (dd, 1H), 2,09 – 1,86 (m, 1H), 1,54 (d, 3H), 1,17 – 1,06 (m, 1H), 1,06 – 0,95 (m, 1H).

Ejemplo 15: *N*-(2-((1*S*,3*S*,5*S*)-3-ciano-2-azabiciclo[3.1.0]hexan-2-il)-2-oxoetil)-6-(1-hidroxietil)quinolina-4-carboxamida



DIPEA (0,068 ml, 0,39 mmol) se añadió a una solución de ácido 6-(1-metoxietil)quinolina-4-carboxílico **Intermedio 24** (30 mg, 0,13 mmol), (1*S*,3*S*,5*S*)-2-glicil-2-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-carbonitrilo **Intermedio 4** (26 mg, 0,16 mmol), EDC (37 mg, 0,19 mmol)) y HOBt (30 mg, 0,19 mmol) en DMF (2 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 18 h. La reacción se inactivó con $NaHCO_3$ sat (ac., 10 ml) y se extrajo con DCM (3 x 10 ml). La capa orgánica combinada se secó con Na_2SO_4, se filtró y se concentró in vacuo. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa, Método de preparación C (gradiente: 17– 27 %) para dar el compuesto del título (33 mg, 67 %); HRMS (ESI) *m/z* $[M+H]^+$ calc. para $C_{21}H_{23}FN_4O_3$: 379,1764, encontrada: 379,1764; ^1H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ 9,07 (d, 1H), 8,48 – 8,42 (m, 1H), 8,18 (d, 1H), 8,00 (dd, 1H), 7,90 (d, 1H), 5,13 (dd, 1H), 4,72 – 4,56 (m, 2H), 4,47 (dd, 1H), 3,80 (td, 1H), 3,28 (d, 3H), 2,78 – 2,62 (m, 1H), 2,37 (dd, 1H), 2,06 – 1,90 (m, 1H), 1,50 (dd, 3H), 1,18 – 1,07 (m, 1H), 1,06 – 0,96 (m, 1H).

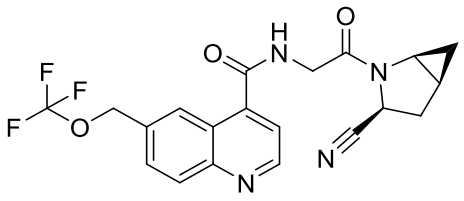
Ejemplo 16: *N*-(2-((1*S*,3*S*,5*S*)-3-ciano-2-azabiciclo[3.1.0]hexan-2-il)-2-oxoetil)-6-(2-hidroxipropan-2-il)quinolina-4-carboxamida



DIPEA (0,085 ml, 0,49 mmol) se añadió a una solución de ácido 6-(2-metoxipropan-2-il)quinolina-4-carboxílico Intermedio 27 (40 mg, 0,16 mmol), (1S,3S,5S)-2-glicil-2-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-carbonitrilo Intermedio 4 (27 mg, 0,16 mmol), EDC (47 mg, 0,24 mmol)) y HOBt (38 mg, 0,24 mmol) en DMF (1 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 30 °C durante 20 h. La reacción se inactivó con $NaHCO_3$ sat (ac., 10 ml) y se extrajo con DCM (3 x 10 ml). La capa orgánica combinada se secó con Na_2SO_4, se filtró y se evaporó a presión reducida. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa, Método de preparación I (gradiente: 18– 28 %) para dar el compuesto del título (37 mg, 58 %); HRMS (ESI) *m/z* $[M+H]^+$ calc. para $C_{22}H_{25}FN_4O_3$: 393,1922, encontrada: 393,1934; ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,92 (d, 1H), 8,42 (d, 1H), 8,09 (d, 1H), 7,97 (dd, 1H), 7,68 (d, 1H), 5,11 (dd, 1H), 4,64 (d, 1H), 4,43 (d, 1H), 3,80 (td, 1H), 3,11 (s, 3H), 2,78 – 2,64 (m, 1H),

2,36 (dd, 1H), 2,03 – 1,92 (m, 1H), 1,64 (s, 6H), 1,17 – 1,06 (m, 1H), 1,05 – 0,97 (m, 1H).

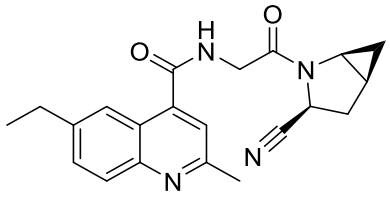
Ejemplo 17: *N*-(2-((1*S*,3*S*,5*S*)-3-ciano-2-azabiciclo[3.1.0]hexan-2-il)-2-oxoetil)-6-(trifluorometil)quinolina-4-carboxamida



Se añadieron (1*S*,3*S*,5*S*)-2-glicil-2-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-carbonitrilo **Intermedio 4** (97 mg, 0,59 mmol), EDC (226 mg, 1,18 mmol) y HOBt (159 mg, 1,18 mmol) a una solución de ácido 6-(trifluorometoxi)metil)quinolina-4-carboxílico **Intermedio 30** (160 mg, 0,59 mmol) y DIPEA (305 mg, 2,36 mmol) en DMF (4 ml) bajo una atmósfera de N_2 (g), y la mezcla de reacción se agitó a 38 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró in vacuo y el residuo se purificó por HPLC preparativa, método de preparación J, (gradiente: 30– 60 %) para dar el compuesto del título (33 mg, 14 %); HRMS (ESI) *m/z* $[M+H]^+$ calc. para $C_{20}H_{18}F_3N_4O_3$: 419,1326, encontrada: 419,1326; ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 9,00 (d, 1H), 8,48 – 8,42 (m, 1H), 8,15 (d, 1H), 7,88 (dd, 1H), 7,73 (d, 1H), 5,31 (s, 2H), 5,12

(dd, 1H), 4,64 (d, 1H), 4,44 (d, 1H), 3,81 (td, 1H), 2,76 – 2,63 (m, 1H), 2,37 (dd, 1H), 2,04 – 1,92 (m, 1H), 1,16 – 1,06 (m, 1H), 1,05 – 0,97 (m, 1H).

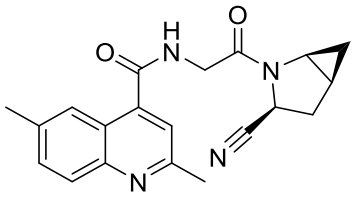
Ejemplo 18: *N*-(2-((1*S*,3*S*,5*S*)-3-ciano-2-azabiciclo[3.1.0]hexan-2-il)-2-oxoeti)-6-fluoro-2-metiquinolina-4-carboxamida



Se añadió HATU (59 mg, 0,15 mmol) a una suspensión de ácido 6-fluoro-2-metilquinolina-4-carboxílico (30 mg, 0,14 mmol) en DCM (1 ml) y la mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 15 min. Clorhidrato(1*S*,3*S*,5*S*)-2-glicil-2-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-carbonitrilo **Intermedio 3** (28 mg, 0,14) y DIPEA (0,073 ml, 0,42 mmol) se añadieron seguido de DCM (0,5 ml) y MeCN (0,2 ml) y la mezcla de reacción se agitó a t.a. durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y se lavó con $NaHCO_3$ saturada (ac). La capa orgánica se secó usando un separador de fases y se evaporó a presión reducida para dar un aceite amarillo. El resíduo se disolvió en MeCN, se filtró mediante un filtro de jeringa y se purificó mediante SFC preparativo, método de

preparación D (gradiente: 12– 17 %) para dar el compuesto del título (25 mg, 49 %); HRMS (ESI) *m/z* $[M+H]^+$ calc. para $C_{21}H_{23}FN_4O_2$: 363,1816, encontrada: 363,1814; ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 9,03 (t, 1H), 8,07 (d, 1H), 7,89 (d, 1H), 7,64 (dd, 1H), 7,43 (s, 1H), 5,15 (dd, 1H), 4,52 (dd, 1H), 4,23 (dd, 1H), 3,85 (td, 1H), 2,78 (q, 2H), 2,67 (s, 3H), 2,62 – 2,56 (m, 1H), 2,24 (dd, 1H), 1,93 – 1,86 (m, 1H), 1,27 (t, 3H), 1,04 – 0,98 (m, 1H), 0,83 – 0,73 (m, 1H).

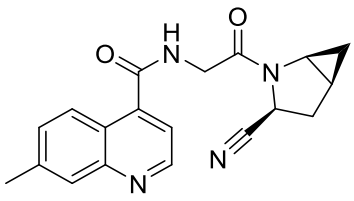
Ejemplo 19: *N*-(2-((1*S*,3*S*,5*S*)-3-ciano-2-azabiciclo[3.1.0]hexan-2-il)-2-oxoeti)-2.6-dimetilquinolina-4-carboxamida



Se añadió HATU (59 mg, 0,15 mmol) a una suspensión de ácido 2.6-fluoro-2-metilquinolina-4-carboxílico (28 mg, 0,14 mmol) en DCM (1 ml) y la mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 15 min. Clorhidrato(1*S*,3*S*,5*S*)-2-glicil-2-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-carbonitrilo **Intermedio 3** (28 mg, 0,14) y DIPEA (0,073 ml, 0,42 mmol) se añadieron seguido de DCM (0,5 ml) y MeCN (0,2 ml) y la mezcla de reacción se agitó a t.a. durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó

con DCM y se lavó con $NaHCO_3$ saturada (ac). La capa orgánica se secó usando un separador de fases y se evaporó a presión reducida. El resíduo se disolvió en MeCN, se filtró mediante un filtro de jeringa y se purificó mediante SFC preparativo, método de preparación D (gradiente; 12– 17 %) para dar el compuesto del título (25 mg, 52 %); HRMS (ESI) *m/z* $[M+H]^+$ calc. para $C_{20}H_{21}N_4O_2$: 349,1658, encontrada: 349,1650; ^{1}H RMN (600 MHz, DMSO-d_6) δ 9,03 (t, 1H), 8,06 – 8,02 (m, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,60 (dd, 1H), 7,43 (s, 1H), 5,15 (dd, 1H), 4,52 (dd, 1H), 4,22 (dd, 1H), 3,85 (td, 1H), 2,67 (s, 3H), 2,63 – 2,55 (m, 1H), 2,48 (s, 3H), 2,24 (dd, 1H), 1,94 – 1,86 (m, 1H), 1,07 – 0,91 (m, 1H), 0,85 – 0,68 (m, 1H).

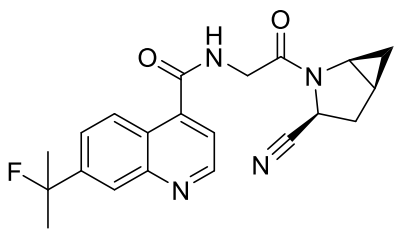
Ejemplo 20: *N*-(2-((1*S*,3*S*,5*S*)-3-ciano-2-azabiciclo[3.1.0]hexan-2-il)-2-oxoeti)-7-metilquinolina-4-carboxamida



Se añadió Pd(dppf)Cl_2•DCM (15 mg, 0,02 mmol) a una suspensión de 7-bromo-*N*-(2-((1*S*,3*S*,5*S*)-3-ciano-2-azabiciclo[3.1.0]hexan-2-il)-2-oxoetil)quinolina-4-carboxamida **Ejemplo 3** (150 mg, 0,38 mmol), K_2CO_3 (156 mg,

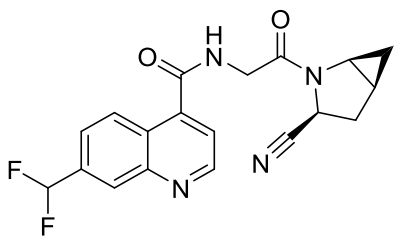
1,13 mmol), y TMB (141 mg, 1,13 mmol) en 1,4-dioxano (2 ml) bajo una atmósfera de N_2 (g), y la mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (10 ml), y se lavaron secuencialmente con $NaHCO_3$ sat. (ac), NaCl sat (ac), y agua. La capa orgánica se secó con Na_2SO_4, se filtró y se evaporó a presión reducida. El resíduo se purificó por TLC preparativa (MeOH:DCM, 1:10). El producto bruto se purificó por HPLC preparativa, Método de preparación C (gradiente: 11— 21 %) para dar el compuesto del título (80 mg, 64 %); HRMS (ESI) *m/z* $[M+H]^+$ calc. para $C_{19}H_{19}N_4O_2$: 335,1508, encontrada: 335,1507; ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 9,09 (d, 1H), 8,48 (d, 1H), 8,01 – 7,96 (m, 1H), 7,89 (d, 1H), 7,76 (dd, 1H), 5,13 (dd, 1H), 4,67 (d, 1H), 4,47 (d, 1H), 3,81 (td, 1H), 2,78 – 2,66 (m, 4H), 2,38 (dd, 1H), 2,07 – 1,94 (m, 1H), 1,16 – 1,08 (m, 1H), 1,07 – 0,99 (m, 1H).

Ejemplo 21: *N*-(2-((1*S*,3*S*,5*S*)-3-ciano-2-azabiciclo[3.1.0]hexan-2-il)-2-oxoetil)-7-(2-hidroxipropan-2-il)quinolina-4-carboxamida



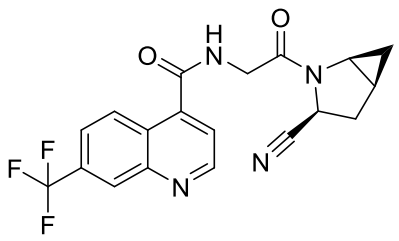
DIPEA (0,060 ml, 0,34 mmol) se añadió por goteo a una solución de ácido 7-(2-fluoropropan-2-il)quinolina-4-carboxílico **Intermedio 34** (20 mg, 0,09 mmol), (1*S*,3*S*,5*S*)-2-glicil-2-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-carbonitrilo **Intermedio 4** (17 mg, 0,10 mmol), EDC (33 mg, 0,17 mmol) y HOBt (26 mg, 0,17 mmol) en DMF (2 ml), y la mezcla de reacción se agitó a 35 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se concentró in vacuo y el residuo se purificó por HPLC preparativa, método de preparación K (gradiente: 29– 30 %) para dar el compuesto del título (5 mg, 15 %); HRMS (ESI) *m/z* $[M+H]^+$ calc. para $C_{21}H_{22}FN_4O_2$: 381,1722, encontrada: 381,1724; ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,97 (d, 1H), 8,44 (d, 1H), 8,13 (d, 1H), 7,75 (dd, 1H), 7,69 (d, 1H), 5,13 (dd, 1H), 4,65 (d, 1H), 4,44 (d, 1H), 3,82 (td, 1H), 2,75 – 2,64 (m, 1H), 2,38 (dd, 1H), 2,05 – 1,93 (m, 1H), 1,79 (d, 6H), 1,17 – 1,06 (m, 1H), 1,05 – 0,98 (m, 1H).

Ejemplo 22: *N*-(2-((1*S*,3*S*,5*S*)-3-ciano-2-azabiciclo[3.1.0]hexan-2-il)-2-oxoetil)-7-(trifluorometil)quinolina-4-carboxamida



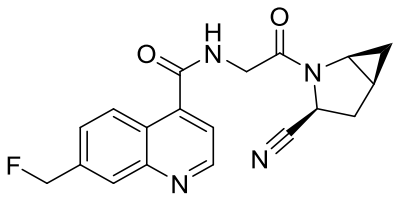
DIPEA (0,125 ml, 0,71 mmol) se añadió por goteo a una solución de (7-(difluorometil)quinolina-4-carbonil)glicina **Intermedio 37** (50 mg, 0,18 mmol), 4-metilbencenosulfonato de (1*S*,3*S*,5*S*)-2-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-carbonitrilo ***WO2007029086*** (75 mg, 0,27 mmol), EDC (68 mg, 0,36 mmol) y HOBt (55 mg, 0,36 mmol) en DMF (2 ml), y la mezcla de reacción se agitó a 35 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se concentró in vacuo y el producto bruto se purificó mediante HPLC preparativa, método de preparación K (isocrático: 27 %) para dar el compuesto del título (15 mg, 23 %); HRMS (ESI) *m/z* $[M+H]^+$ calc. para $C_{19}H_{17}F_2N_4O_2$: 371,1320, encontrada: 371,1304; ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 9,04 (d, 1H), 8,55 (d, 1H), 8,26 (d, 1H), 7,83 (dd, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,04 (t, 1H), 5,12 (dd, 1H), 4,64 (d, 1H), 4,43 (d, 1H), 3,81 (td, 1H), 2,77 – 2,62 (m, 1H), 2,37 (dd, 1H), 2,04 – 1,89 (m, 1H), 1,17 – 1,06 (m, 1H), 1,05 – 0,97 (m, 1H).

Ejemplo 23: *N*-(2-((1*S*,3*S*,5*S*)-3-ciano-2-azabiciclo[3.1.0]hexan-2-il)-2-oxoetil)-7-(trifluorometil)quinolina-4-carboxamida



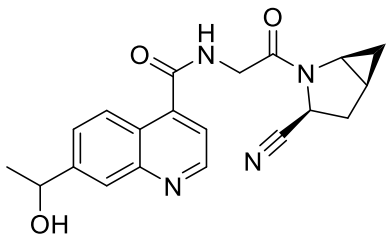
Se añadieron EDC (139 mg, 0,72 mmol) y DIPEA (0,316 ml, 1,81 mmol) a una solución de 4-metilbencenosulfonato (1*S*,3*S*,5*S*)-2-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-carbonitrilo ***WO2007029086*** (203 mg, 0,72 mmol), (7-(1-hidroxietil)quinolina-4-carbonilo)glicina **intermedio 39** (180 mg, 0,60 mmol) y HOBt (98 mg, 0,72 mmol) en DMF (1 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (20 ml), y se lavó con $NaHCO_3$ sat (ac.), NaCl sat (ac.), y agua. La capa orgánica se secó con Na_2SO_4, se filtró y se evaporó a presión reducida. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa, Método de preparación L (isocrático: 35 %) para dar el compuesto del título (80 mg, 34 %); HRMS (ESI) *m/z* $[M+H]^+$ calc. para $C_{19}H_{16}F_3N_4O_2$: 389,1220, encontrada: 389,1224; ^1H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ 9,10 (d, 1H), 8,68 – 8,58 (m, 1H), 8,44 – 8,37 (m, 1H), 7,90 (dd, 1H), 7,83 (d, 1H), 5,12 (dd, 1H), 4,64 (d, 1H), 4,45 (d, 1H), 3,80 (td, 1H), 2,78 – 2,62 (m, 1H), 2,37 (dd, 1H), 2,05 – 1,90 (m, 1H), 1,22 – 0,96 (m, 2H).

Ejemplo 24: *N*-(2-((1*S*,3*S*,5*S*)-3-ciano-2-azabiciclo[3.1.0]hexan-2-il)-2-oxoetil)-7-(trifluorometil)quinolina-4-carboxamida



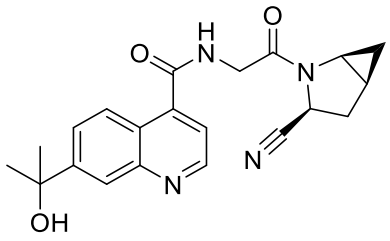
HOBt (129 mg, 0,95 mmol) y EDC (146 mg, 0,76 mmol) se añadieron a una solución de (7-(fluorometil)quinolina-4-carbonil)glicina **Intermedio 41** (100 mg, 0,38 mmol), 4-metilbencenosulfonato de (1*S*,3*S*,5*S*)-2-azabicilo[3.1.0]hexano-3-carbonitrilo ***WO2007029086*** (128 mg, 0,46 mmol), y DIPEA (197 mg, 1,53 mmol) en DMF (5 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 24 h. La mezcla de reacción se concentró in vacuo y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa, método de preparación F (gradiente: 23– 30 %) para dar el compuesto del título (21 mg, 15 %); HRMS (ESI) *m/z* $[M+H]^+$ calc. para $C_{19}H_{18}FN_4O_2$: 353,1408, encontrada: 353,1400; ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,97 (d, 1H), 8,45 (d, 1H), 8,14 – 8,05 (m, 1H), 7,76 – 7,66 (m, 2H), 5,64 (d, 2H), 5,12 (dd, 1H), 4,63 (d, 1H), 4,42 (d, 1H), 3,80 (td, 1H), 2,77 – 2,62 (m, 1H), 2,37 (dd, 1H), 2,03 – 1,91 (m, 1H), 1,16 – 1,05 (m, 1H), 1,05 – 0,96 (m, 1H).

Ejemplo 25: *N*-(2-((1*S*,3*S*,5*S*)-3-ciano-2-azabiciclo[3.1.0]hexan-2-il)-2-oxoetil)-7-(1-hidroxietil)quinolina-4-carboxamida



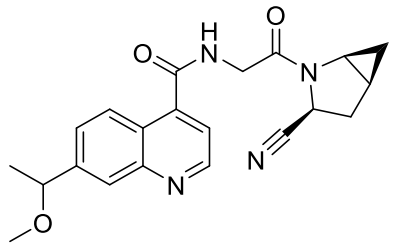
DIPEA (0,172 ml, 0,98 mmol) y EDC (69 mg, 0,36 mmol) se añadieron a una solución de 4-metilbencenosulfonato de (1*S*,3*S*,5*S*)-2-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-carbonitrilo ***WO2007029086*** (101 mg, 0,36 mmol), HOBt (55 mg, 0,36 mmol), y (7-(1-hidroxietil)-quinolina-4-carbonil)glicina **Intermedio 44** (90 mg, 0,33 mmol) en DMF (1 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 6 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (10 ml), y se lavó secuencialmente con $NaHCO_3$ sat (ac.), NaCl sat (ac.), y agua. La capa orgánica se secó con Na_2SO_4, se filtró y se concentró in vacuo. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa, Método de preparación M (20 % isocrático) para dar el compuesto del título (10 mg, 8 %); HRMS (ESI) *m/z* $[M+H]^+$ calc. para $C_{20}H_{21}FN_4O_3$: 365,1608, encontrada: 365,1610; ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,93 (d, 1H), 8,38 (d, 1H), 8,11 – 8,06 (m, 1H), 7,73 (dd, 1H), 7,66 (d, 1H), 5,24 – 5,02 (m, 2H), 4,63 (d, 1H), 4,42 (d, 1H), 3,81 (td, 1H), 2,75 – 2,64 (m, 1H), 2,37 (dd, 1H), 2,04 – 1,92 (m, 1H), 1,55 (d, 3H), 1,15 – 1,05 (m, 1H), 1,05 – 0,97 (m, 1H).

Ejemplo 26: *N*-(2-((1*S*,3*S*,5*S*)-3-ciano-2-azabiciclo[3.1.0]hexan-2-il)-2-oxoetil)-7-(2-hidroxipropan-2-il)quinolina-4-carboxamida



DIPEA (0,197 ml, 1,13 mmol) se añadió por goteo a una solución de (7-(2-hidroxipropan-2-il)quinolina-4-carbonil)glicina **Intermedio 46** (65 mg, 0,23 mmol), (1*S*,3*S*,5*S*)-2-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-carbonitrilo (37 mg, 0,34 mmol), EDC (86 mg, 0,45 mmol) y HOBt (69 mg, 0,45 mmol) en DMF (2 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se concentró in vacuo y el residuo se purificó por TLC preparativa (DCM:MeOH, 10:1). El producto bruto se purificó por HPLC preparativa, Método de preparación N (gradiente 18-35 %) para dar el compuesto del título (25 mg, 29 %); HRMS (ESI) *m/z* $[M+H]^+$ calc. para $C_{21}H_{23}FN_4O_3$: 377,1608, encontrada: 377,1620; ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,93 (d, 1H), 8,38 (d, 1H), 8,22 (d, 1H), 7,87 (dd, 1H), 7,67 (d, 1H), 5,13 (dd, 1H), 4,64 (d, 1H), 4,43 (d, 1H), 3,82 (td, 1H), 2,76 – 2,64 (m, 1H), 2,38 (dd, 1H), 2,07 – 1,93 (m, 1H), 1,66 (s, 6H), 1,17 – 1,06 (m, 1H), 1,05 – 0,97 (m, 1H).

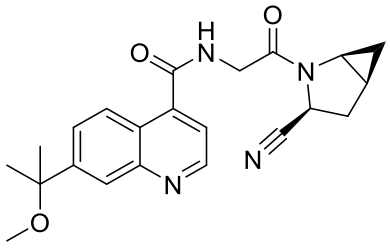
Ejemplo 27: *N*-(2-((1*S*,3*S*,5*S*)-3-ciano-2-azabiciclo[3.1.0]hexan-2-il)-2-oxoetil)-7-(1-hidroxietil)quinolina-4-carboxamida



DIPEA (0,038 ml, 0,22 mmol) se añadió a una solución de ácido 7-(1-metoxietil)quinolina-4-carboxílico **Intermedio 49** (50 mg, 0,22 mmol), (1*S*,3*S*,5*S*)-2-glicil-2-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-carbonitrilo **Intermedio 4** (36 mg, 0,22 mmol), EDC (41 mg, 0,22 mmol)) y HOBt (33 mg, 0,22 mmol) en DMF (1 ml) a 20 °C, y la mezcla de reacción se agitó a 40 °C durante 18 h. La reacción se inactivó con $NaHCO_3$ sat (ac., 10 ml) y se extrajo con DCM (3 x 10 ml). La capa orgánica se secó con Na_2 SO_4, se filtró y se evaporó a presión reducida, y el producto bruto se purificó por HPLC preparativa, Método de preparación B, (gradiente: 16– 26 %) para dar el compuesto del título (25 mg, 31 %); HRMS (ESI) *m/z* $[M+H]^+$ calc. para $C_{21}H_{23}FN_4O_3$: 379,1764, encontrada: 379,1748; ^1H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ 9,09 (d, 1H), 8,55 (d, 1H), 8,13 – 8,06 (m, 1H), 7,92 – 7,86 (m, 1H), 7,83 (dd, 1H), 5,17 – 5,07 (m, 1H), 4,73 – 4,58 (m, 2H), 4,53 – 4,38 (m, 1H),

3,88 – 3,73 (m, 1H), 3,33 (s, 3H), 2,78 – 2,65 (m, 1H), 2,37 (dd, 1H), 2,07 – 1,88 (m, 1H), 1,51 (d, 3H), 1,20 – 0,92 (m, 2H).

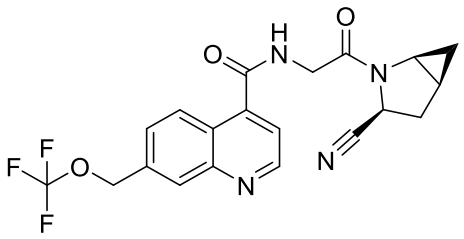
Ejemplo 28: *N*-(2-((1*S*,3*S*,5*S*)-3-ciano-2-azabiciclo[3.1.0]hexan-2-il)-2-oxoetil)-7-(2-hidroxipropan-2-il)quinolina-4-carboxamida



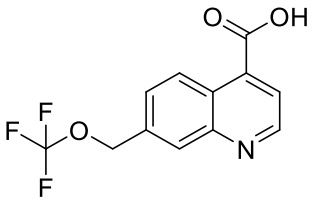
DIPEA (0,285 ml, 1,63 mmol) se añadió por goteo a una solución de ácido 7-(2-fluoropropan-2-il)quinolina-4-carboxílico **Intermedio 51** (100 mg, 0,41 mmol), (1*S*,3*S*,5*S*)-2-glicil-2-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-carbonitrilo **Intermedio 4** (101 mg, 0,61 mmol), EDC (156 mg, 0,82 mmol) y HOBt (125 mg, 0,82 mmol) en DMF (1 ml), y la mezcla de reacción se agitó a 35 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró in vacuo y el residuo se purificó por HPLC preparativa, método de preparación N (gradiente: 20–38 %) para dar el compuesto del título (30 mg, 19 %); HRMS (ESI) *m/z* $[M+H]^+$ calc. para $C_{22}H_{25}FN_4O_3$: 393,1922, encontrada: 393,1928; ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 8,94 (d, 1H), 8,40 (d, 1H), 8,09 (d, 1H), 7,82 (dd, 1H), 7,68 (d, 1H), 5,12 (dd, 1H), 4,64 (d, 1H), 4,42 (d, 1H), 3,81 (td,

1H), 3,14 (s, 3H), 2,78 – 2,62 (m, 1H), 2,37 (dd, 1H), 2,05 – 1,90 (m, 1H), 1,65 (s, 6H), 1,19 – 0,96 (m, 2H).

Ejemplo 29: *N*-(2-((1*S*,3*S*,5*S*)-3-ciano-2-azabiciclo[3.1.0]hexan-2-il)-2-oxoetil)-7-(trifluorometil)quinolina-4-carboxamida



Etapa a) Ácido 7-((trifluorometoxi)metil)quinolina-4-carboxílico

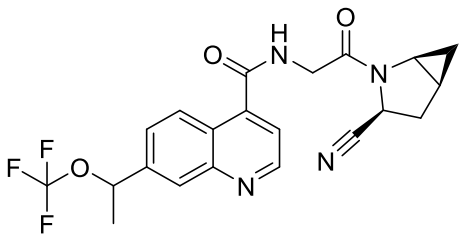


Se disolvió 7-((trifluorometoxi)metil)quinolina-4-carboxilato de metilo **Intermedio 53** (220 mg, 0,77 mmol) y NaOH (30,9 mg, 0,77 mmol) en MeOH (4 ml) y agua (1 ml), y la mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 2 h. La mezcla se concentró in vacuo para dar el compuesto del subtítulo como un producto bruto.

Etapa b) *N*-(2-((1*S*,3*S*,5*S*)-3-ciano-2-azabiciclo[3.1.0]hexan-2-il)-2-oxoetil)-7-((trifluorometoxi)metil)quinolina-4-carboxamida

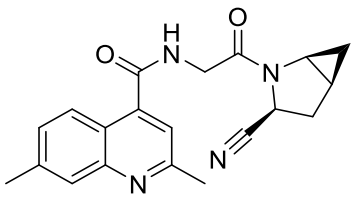
DIPEA (0,322 ml, 1,84 mmol) se añadió por goteo a una solución de ácido 7-((trifluorometoxi)metil)quinolina-4-carboxílico **Ejemplo 29 Etapa a** (150 mg, 0,55 mmol), (1*S*,3*S*,5*S*)-2-glicil-2-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-carbonitrilo **Intermedio 4** (76 mg, 0,46 mmol), EDC (177 mg, 0,92 mmol) y HOBt (141 mg, 0,92 mmol) en DMF (5 ml), y la mezcla de reacción se agitó a 38 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró in vacuo y el resíduo se purificó por HPLC preparativa, método de preparación F (gradiente: 34– 39 %) para dar el compuesto del título (50 mg, 26 %); HRMS (ESI) *m/z* $[M+H]^+$ calc. para $C_{20}H_{18}F_3N_4O_3$: 419,1326, encontrada: 419,1308; ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 9,00 (d, 1H), 8,48 (d, 1H), 8,14 (d, 1H), 7,77 – 7,68 (m, 2H), 5,36 (s, 2H), 5,13 (dd, 1H), 4,65 (d, 1H), 4,44 (d, 1H), 3,82 (td, 1H), 2,77 – 2,64 (m, 1H), 2,38 (dd, 1H), 2,05 – 1,92 (m, 1H), 1,16 – 1,06 (m, 1H), 1,05 – 0,97 (m, 1H).

Ejemplo 30: *N*-(2-((1*S*,3*S*,5*S*)-3-ciano-2-azabiciclo[3.1.0]hexan-2-il)-2-oxoetil)-7-(1-(trifluorometoxi)etil)quinolina-4-carboxamida



(1*S*,3*S*,5*S*)-2-glicil-2-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-carbonitrilo **Intermedio 4** (87 mg, 0,53 mmol) se añadió a una solución de ácido 7-(1-(trifluorometoxi)etil)quinolina-4-carboxílico **Intermedio 55** (150 mg, 0,53 mmol), T3P (50 % en EtOAc, 335 mg, 1,05 mmol) en DMF (2,0 ml), y TEA (0,147 ml, 1,05 mmol) en EtOAc (8 ml), y la mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 48 h. El disolvente se eliminó al vacío, y el residuo se purificó por TLC preparativa (MeOH: DCM, 1:10), y después por HPLC preparativa, método de preparación F (gradiente: 33– 45 %) para dar el compuesto del título (16 mg, 7 %); HRMS (ESI) *m/z* $[M+H]^+$ calc. para $C_{21}H_{20}F_3N_4O_3$: 433,1482, encontrada: 433,1488; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,14 (t, 1H), 9,03 (d, 1H), 8,43 (d, 1H), 8,15 – 8,10 (m, 1H), 7,76 (dd, 1H), 7,61 (d, 1H), 5,86 (q, 1H), 5,17 (dd, 1H), 4,57 (dd, 1H), 4,23 (dd, 1H), 3,91 – 3,83 (m, 1H), 2,70 – 2,55 (m, superposición con pico de disolvente), 2,26 (dd, 1H), 1,97 – 1,84 (m, 1H), 1,70 (d, 3H), 1,07 – 0,94 (m, 1H), 0,85 – 0,72 (m, 1H).

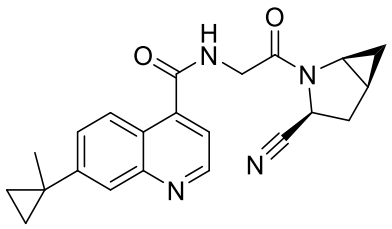
Ejemplo 31: *N*-(2-((1*S*,3*S*,5*S*)-3-ciano-2-azabiciclo[3.1.0]hexan-2-il)-2-oxoeti)-2.7-dimetilquinolina-4-carboxamida



Se añadieron DIPEA (0,085 ml, 0,48 mmol) y HATU (0,068 g, 0,18 mmol) a una suspensión de ácido 2,7-dimetilquinolina-4-carboxílico (0,032 g, 0,16 mmol) en DCM (1 ml) y la mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 15 min. Se añadió una solución de 4-metilbencenosulfonato de (1*S*,3*S*,5*S*)-2-glicil-2-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-carbonitrilo **Intermedio 2** (0,071 g, 0,16 mmol) en DCM (1 ml) seguido de MeCN (0,2 ml) y la mezcla de reacción se agitó a t.a. durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y se lavó con $NaHCO_3$ saturada (ac). La capa orgánica se secó usando un separador de fases y se evaporó a presión reducida. El resíduo se disolvió en MeCN, se filtró mediante un filtro de jeringa y se purificó mediante SFC preparativo, método de preparación O (gradiente: 12—17 %) y después por SFC preparativa, Método de preparación P (gradiente: 15— 20 %) para dar el compuesto del título (32 mg, 60 %); HRMS (ESI) *m/z* $[M+H]^+$ calc. para $C_{20}H_{21}N_4O_2$:

349,1664, encontrada: 349,1658; ^{1}H RMN (600 MHz, DMSO-d_6) δ 9,03 (t, 1H), 8,16 (d, 1H), 7,79 – 7,73 (m, 1H), 7,43 (dd, 1H), 7,39 (s, 1H), 5,14 (dd, 1H), 4,51 (dd, 1H), 4,20 (dd, 1H), 3,84 (td, 1H), 2,66 (s, 3H), 2,62 – 2,55 (m, 1H), 2,54 (s, 3H), 2,24 (dd, 1H), 1,93 – 1,86 (m, 1H), 1,04 – 0,98 (m, 1H), 0,78 (ddd, 1H).

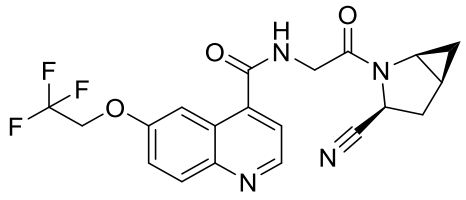
Ejemplo 32: *N*-(2-((1*S*,3*S*,5*S*)-3-ciano-2-azabiciclo[3.1.0]hexan-2-il)-2-oxoetil)-7-(1-hidroxietil)quinolina-4-carboxamida



DIPEA (0,074 ml, 0,42 mmol) se añadió a una solución de (7-(1-metilciclopropil)quinolina-4-carbonil)glicina **Intermedio 73** (40 mg, 0,14 mmol), 4-metilbencenosulfato de (1*S*,3*S*,5*S*)-2-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-carbonitrilo ***WO2007029086*** (47 mg, 0,17 mmol), EDC (40 mg, 0,21 mmol) y HOBt (32 mg, 0,21 mmol) en DMF (1 ml) a 20 °C, y la mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 18 h. La mezcla de reacción se inactivó con $NaHCO_3$ sat (ac., 10 ml), se extrajo con DCM (3 x 10 ml), y la capa orgánica combinada se secó con Na_2SO_4, se filtró y se evaporó a presión reducida. El producto

bruto se purificó por HPLC preparativa, Método de preparación C (gradiente: 21– 32 %) para dar el compuesto del título (15 mg, 28 %); HRMS (ESI) *m/z* $[M+H]^+$ calc. para $C_{22}H_{23}N_4O_2$: 375,1816, encontrada: 375,1814; ^{1}H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ 9,09 (d, 1H), 8,49 (d, 1H), 8,02 (d, 1H), 7,89 (d, 1H), 7,70 (dd, 1H), 5,11 (dd, 1H), 4,65 (d, 1H), 4,45 (d, 1H), 3,80 (td, 1H), 2,77 – 2,60 (m, 1H), 2,37 (dd, 1H), 2,04 – 1,91 (m, 1H), 1,59 (s, 3H), 1,22 – 0,95 (m, 6H).

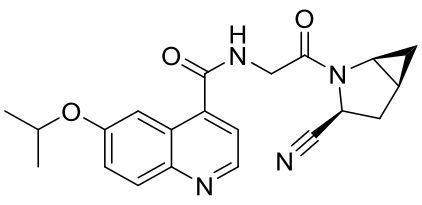
Ejemplo 33: *N*-(2-((1*S*,3*S*,5*S*)-3-ciano-2-azabiciclo[3.1.0]hexan-2-il)-2-oxoetil)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)quinolina-4-carboxamida



Se preparó una **solución madre A** disolviendo $NiCl_2$•DME (4 mg, 18 µmol) y dtbbpy (5 mg, 0,02 mmol) en MeCN (1 ml). Se preparó una **solución madre B** disolviendo quinuclidina (4,2 mg, 38 µmol) en MeCN (1 ml). Se añadieron solución madre B (0,1 ml) y solución madre A (0,1 ml) a una mezcla de 6-bromo-*N*-(2-((1*S*,3*S*,5*S*)-3-ciano-2-azabiciclo[3.1.0]hexan-2-il)-2-oxoetil)quinolina-4-carboxamida **Ejemplo 1** (0,015 g, 0,04 mmol), $Ir[dF(CF_3)ppy]_2(dtbbpy)PF_6$ (2,1 mg, 1,8 µmol) y K_2CO_3

(5,2 mg, 0,04 mmol) y una atmósfera de N_2 (g) se aplicó al recipiente de reacción. Se añadió 2,2,2-trifluoroetan-1-ol (0,011 g, 0,11 mmol) y la mezcla de reacción se desgasificó tres veces aplicando un ciclo de evacuación-recarga usando N_2 (g) como el gas inerte. El recipiente de reacción se tapó selló usando parafilm y la mezcla de reacción se irradió con LED azul (34 W, 456 nm) en una cámara enfriada por ventilador durante 24 h a t.a.. La mezcla de reacción se repartió entre EtOAc (2 ml) y agua (2 ml). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 2 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó usando un separador de fases, y después se concentró in vacuo. El residuo se purificó por SFC preparativa, método de preparación A, (gradiente: 15– 20 %), para dar el compuesto del título (1,5 mg, 10 %); HRMS (ESI) *m/z* $[M+H]^+$ calc. para $C_{20}H_{18}F_3N_4O_3$: 419,1326, encontrada: 419,1338.

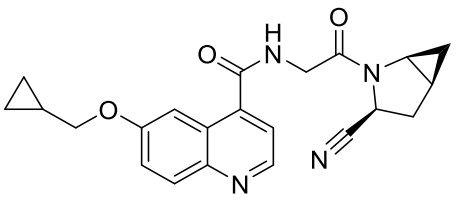
Ejemplo 34: *N*-(2-((1*S*,3*S*,5*S*)-3-ciano-2-azabiciclo[3.1.0]hexan-2-il)-2-oxoeti)-6-isopropoxiquinolina-4-carboxamida



Se preparó una **solución madre A** disolviendo $NiCl_2$•DME (4,2 mg, 19 µmol) y dtbbpy (5 mg, 0,02 mmol) en MeCN (1 ml). Se preparó una **solución madre B** disolviendo quinuclidina (4,1 mg, 37 µmol) en MeCN (1 ml). Se añadieron solución madre B (0,1 ml) y solución madre A (0,1 ml) a una mezcla de 6-bromo-*N*-(2-((1*S*,3*S*,5*S*)-3-ciano-2-azabiciclo[3.1.0]hexan-2-il)-2-oxoetil)quinolina-4-carboxamida **Ejemplo 1** (0,015 g, 0,04 mmol), $Ir[dF(CF_3)ppy]_2(dtbbpy)PF_6$ (2,1 mg, 1,9 µmol) y K_2CO_3 (5,2 mg, 0,04 mmol) y una atmósfera de N_2 (g) se aplicó al recipiente de reacción. Se añadió propan-2-ol (8,7 µL, 0,11 mmol) y el recipiente de reacción se tapó y la mezcla de reacción se desgasificó tres veces aplicando un ciclo de evacuación-recarga usando N_2 (g) como gas inerte. El recipiente de reacción se selló usando parafilm y la mezcla de reacción se irradió con LED azul (34 W, 456 nm) en una cámara enfriada por ventilador durante 24 h a t.a.. La mezcla de reacción se repartió entre EtOAc (5 ml) y agua (5 ml). La fase acuosa se extrajo con EtOAc. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó usando un separador de fases, y después se concentró in vacuo. El resíduo se purificó por HPLC preparativa, método de preparación A, (gradiente: 5— 55 %) para dar el compuesto del título (3,0 mg, 21 %); HRMS (ESI) *m/z* [M+H]+ calc. para $C_{21}H_{23}N_4O_3$: 379,1764, encontrada: 379,1772; ^{1}H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 8,74 (d, 1H), 8,01 – 7,92 (m, 2H), 7,58 (d, 1H),

7,41 (dd, 1H), 5,10 (dd, 1H), 4,67 – 4,57 (m, 2H), 4,41 (d, 1H), 3,79 (td, 1H), 2,78 – 2,62 (m, 1H), 2,36 (dd, 1H), 2,02 – 1,93 (m, 1H), 1,40 (t, 6H), 1,14 – 1,06 (m, 1H), 1,04 – 0,96 (m, 1H).

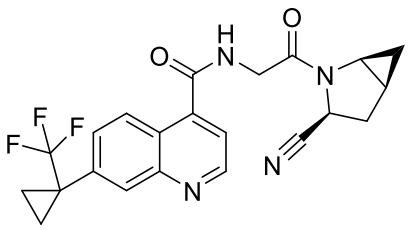
Ejemplo 35: *N*-(2-((1*S*,3*S*,5S)-3-ciano-2-azabiciclo[3.1.0]hexan-2-il)-2-oxoetil)-6-(ciclopropilmetoxi)quinolina-4-carboxamida



Se preparó una **solución madre A** disolviendo $NiCl_2$•DME (14 mg, 63 µmol) y dtbbpy (17 mg, 63 µmol) en MeCN (2,5 ml). Se preparó una **solución madre B** disolviendo quinuclidina (14 mg, 0,13 mmol) en MeCN (2 ml). Se añadieron solución madre B (0,2 ml) y solución madre A (0,25 ml) a una mezcla de 6-bromo-*N*-(2-((1*S*,3*S*,5*S*)-3-ciano-2-azabiciclo[3.1.0]hexan-2-il)-2-oxoetil)quinolina-4-carboxamida **Ejemplo 1** (50 mg, 0,13 mmol), $Ir[dF(CF_3)ppy]_2(dtbbpy)PF_6$ (7,0 mg, 6,3 µmol) y K_2CO_3 (17 mg, 0,13 mmol) y una atmósfera de N_2 (g) se aplicó al recipiente de reacción. Se añadió ciclopropil-metanol (15 µL, 0,19 mmol) y el recipiente de reacción se tapó y la mezcla de reacción se desgasificó tres veces

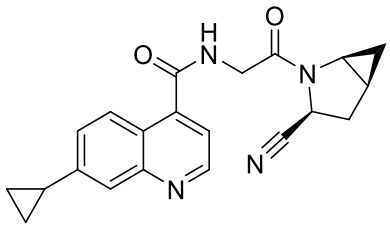
aplicando un ciclo de evacuación-recarga usando N_2 (g) como gas inerte. El recipiente de reacción se selló usando parafilm y la mezcla de reacción se irradió con LED azul (34 W, 456 nm) en una cámara enfriada por ventilador durante 24 h a t.a.. La mezcla de reacción se repartió entre EtOAc y agua. La fase acuosa se extrajo con EtOAc. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó usando un separador de fases, y después se concentró in vacuo. El resíduo se purificó por HPLC preparativa, Método de preparación S, (gradiente: 5–90 %), para dar el compuesto del título (7 mg, 14 %); HRMS (ESI) *m/z* $[M+H]^+$ calc. para $C_{22}H_{23}N_4O_3$: 391,1764, encontrada: 391,1772; ^{1}H RMN (600 MHz, DMSO-d_6) δ 9,07 (t, 1H), 8,80 (d, 1H), 7,98 (d, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,47 (dd, 1H), 5,14 (dd, 1H), 4,54 (dd, 1H), 4,23 (dd, 1H), 4,03 (dd, 1H), 3,96 (dd, 1H), 3,86 (td, 1H), 2,65 – 2,57 (m, 1H), 2,26 (dd, 1H), 1,94 – 1,86 (m, 1H), 1,34 – 1,25 (m, 1H), 1,04 – 0,95 (m, 1H), 0,82 – 0,77 (m, 1H), 0,63 – 0,55 (m, 2H), 0,45 – 0,36 (m, 2H).

Ejemplo 36: *N*-(2-((1*S*,3*S*,5*S*)-3-ciano-2-azabiciclo[3.1.0]hexan-2-il)-2-oxoetil)-7-(1-(trifluorometil)quinolina-4-carboxamida



(1*S*,3*S*,5*S*)-2-glicil-2-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-carbonitrilo **Intermedio 4** (56 mg, 0,34 mmol) y EDC (109 mg, 0,57 mmol) se añadieron a una solución de ácido 7-(1-(trifluorometil)ciclopropil)quinolina-4-carboxílico **Intermedio 79** (80 mg, 0,28 mmol), HOBt (87 mg, 0,57 mmol) y DIPEA (199 µL, 1,14 mmol) en DMF (2 ml) a 25 °C, y la mezcla de reacción se agitó a 40 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró in vacuo y el residuo se purificó por HPLC preparativa, método de preparación F, (gradiente: 22– 37 %) para dar el compuesto del título (19 mg, 16 %); HRMS (ESI) *m/z* $[M+H]^+$ calc. para $C_{22}H_{20}F_3N_4O_2$: 429,1532, encontrada: 429,1544; ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,98 (d, 1H), 8,42 (d, 1H), 8,19 (d, 1H), 7,80 (dd, 1H), 7,71 (d, 1H), 5,12 (dd, 1H), 4,63 (d, 1H), 4,42 (d, 1H), 3,80 (td, 1H), 2,75 – 2,63 (m, 1H), 2,37 (dd, 1H), 2,03 – 1,92 (m, 1H), 1,56 – 1,47 (m, 2H), 1,35 – 1,23 (m, 2H), 1,16 – 1,06 (m, 1H), 1,05 – 0,94 (m, 1H).

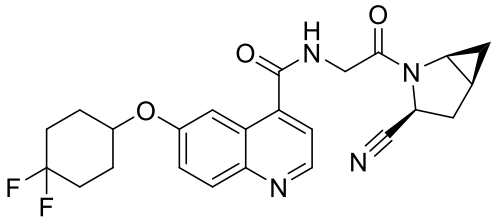
Ejemplo 37: *N*-(2-((1*S*,3*S*,5*S*)-3-ciano-2-azabiciclo[3.1.0]hexan-2-il)-2-oxoeti)-7-ciclopropilquinolina-4-carboxamida



Se elaboró una solución de precatalizador como se describe a continuación. Se suspendieron $NiCl_2$•DME (4,1 mg, 0,02 mmol) y dtbbpy (4,2 mg, 0,02 mmol) en DME (1 ml) y la mezcla de catalizador se selló y purgó con N_2 (g). Se añadió DME (2 ml) y la solución se agitó durante 5 min. $(CH_3Si)_3SiH$ (93 mg, 0,38 mmol) y Na_2CO_3 (60 mg, 0,56 mmol) se añadieron a una solución de 7-bromo-*N*-(2-((1S,3S,5S)-3-ciano-2-azabiciclo[3.1.0]hexan-2-il)-2-oxoetil)-quinolina-4-carboxamida (150 mg, 0,38 mmol) **Ejemplo 3**(150 mg, 0,38 mmol) $[Ir\{dF(CF_3)ppy\}_2(dtbbpy)]PF_6$ (4,2 mg, 3,8 µmol), y bromociclopropano (91 mg, 0,75 mmol) en DME (1 ml). Se inyectó la solución de precatalizador (1 ml, 0,5 mol % de catalizador, 2,5 µmol) en la mezcla de reacción y la solución se desgasificó por pulverización con N_2(g), mientras se agitaba, durante 10 min. La mezcla de reacción se selló con Parafilm y la reacción se agitó e irradió con LED azul de 34 W a 25 °C usando enfriamiento por ventilador

durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (30 ml) y se lavó con $NaHCO_3$ sat (ac.), NaCl sat (ac.) y agua. La capa orgánica se secó con Na_2SO_4, se filtró y se evaporó a presión reducida. El resíduo se purificó por HPLC preparativa, Método de preparación B, (gradiente: 13– 23 %) para dar el compuesto del título (8 mg, 6 %); HRMS (ESI) *m/z* [M+H]+ calc. para $C_{21}H_{21}N_4O_2$: 361,1658, encontrada: 361,1660; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,09 (t, 1H), 8,95 (d, 1H), 8,27 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,41 (dd, 1H), 5,16 (dd, 1H), 4,55 (dd, 1H), 4,21 (dd, 1H), 3,86 (td, 1H), 2,69 – 2,53 (m, superpuesto con pico de disolvente), 2,30 – 2,16 (m, 2H), 1,99 – 1,81 (m, 1H), 1,17 – 0,96 (m, 3H), 0,95 – 0,72 (m, 3H).

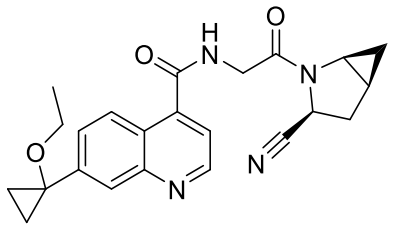
Ejemplo 38: *N*-(2-((1*S*,3*S*,5*S*)-3-ciano-2-azabiciclo[3.1.0]hexan-2-il)-2-oxoetil)-6-((4,4-difluorociclohexil)oxi)quinolina-4-carboxamida



Se preparó **una solución madre A** disolviendo $NiCl_2$•DME (5,5 mg, 25 µmol) y dtbbpy (6,7 mg, 25 µmol) en MeCN (1 ml). Se preparó una **solución madre B** disolviendo quinuclidina (5,6 mg, 50 µmol) en MeCN (1 ml). Se

añadieron solución madre B (0,1 ml) y solución madre A (0,1 ml) a una mezcla de 6-bromo-*N*-(2-((1S,3S,5S)-3-ciano-2-azabiciclo[3.1.0]hexan-2-il)-2-oxoetil)quinolina-4-carboxamida **Ejemplo 1** (0,020 g, 0,05 mmol), $Ir[dF(CF_3)ppy]_2(dtbbpy)PF_6$ (2,8 mg, 2,5 µmol) y K_2CO_3 (28 mg, 0,20 mmol) y una atmósfera de N_2 (g) se aplicó al recipiente de reacción. Se añadió 4,4-difluorociclohexan-1-ol (20 mg, 0,15 mmol) y el recipiente de reacción se tapó y la mezcla de reacción se desgasificó tres veces aplicando un ciclo de evacuación-recarga usando N_2 (g) como gas inerte. El recipiente de reacción se selló usando parafilm y la mezcla de reacción se irradió con LED azul (34 W, 456 nm) en una cámara enfriada por ventilador durante 24 h a t.a.. La mezcla de reacción se repartió entre EtOAc y agua. La fase acuosa se extrajo con EtOAc. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó usando un separador de fases, y después se concentró in vacuo. El resíduo se purificó por HPLC preparativa, método de preparación A, (gradiente: 5– 60 %) para dar el compuesto del título (7,3 mg, 32 %); HRMS (ESI) *m/z* [M+H]+ calc. para $C_{24}H_{25}F_2N_4O_3$: 455,1890, encontrada: 455,1888; ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD) 8,76 (d, 1H), 8,08 (d, 1H), 7,99 (d, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,48 (dd, 1H), 5,08 (dd, 1H), 4,95 – 4,85 (m, 1H), 4,61 (d, 1H), 4,39 (d, 1H), 3,78 (td, 1H), 2,75 – 2,66 (m, 1H), 2,37 (dd, 1H), 2,26 – 1,93 (m, 9H), 1,14 – 1,06 (m, 1H), 1,03 – 0,97 (m, 1H).

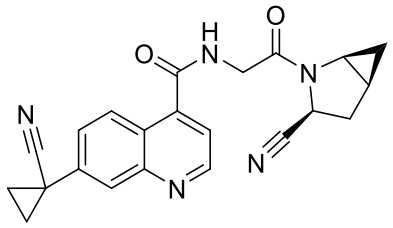
Ejemplo 39: *N*-(2-((1*S*,3*S*,5*S*)-3-ciano-2-azabiciclo[3.1.0]hexan-2-il)-2-oxoetil)-7-(1-hidroxietil)quinolina-4-carboxamida



DIPEA (0,089 ml, 0,51 mmol) se añadió por goteo a una solución de (7-(1-etoxi-ciclopropil)quinolina-4-carbonil)glicina **Intermedio 58** (40 mg, 0,13 mmol), 4-metilbencenosulfonato de (1*S*,3*S*,5*S*)-2-azabiciclolo[3.1.0]hexano-3-carbonitrilo ***WO2007029086*** (53 mg, 0,19 mmol), EDC (49 mg, 0,25 mmol), y HOBt (39 mg, 0,25 mmol) en DMF (5 ml), y la mezcla de reacción se agitó a 35 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (20 ml) y se lavó con salmuera salada (3×20 ml). La capa orgánica se secó con Na_2SO_4, se filtró y se evaporó, y el producto bruto se purificó por HPLC preparativa, Método de preparación K, (gradiente: 29– 30 %) para dar el compuesto del título (10 mg, 19 %); HRMS (ESI) *m/z* $[M+H]^+$ calc. para $C_{23}H_{25}N_4O_3$: 405,1922, encontrada: 405,1912; ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,92 (d, 1H), 8,38 (d, 1H), 8,01 (d, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,59 (dd, 1H), 5,11 (dd, 1H), 4,63 (d, 1H), 4,42 (d, 1H), 3,80 (td, 1H), 3,55 (q, 2H), 2,79 – 2,62

(m, 1H), 2,37 (dd, 1H), 2,05 – 1,93 (m, 1H), 1,44 – 1,32 (m, 2H), 1,29 – 1,15 (m, 5H), 1,14 – 1,06 (m, 1H), 1,05 – 0,96 (m, 1H).

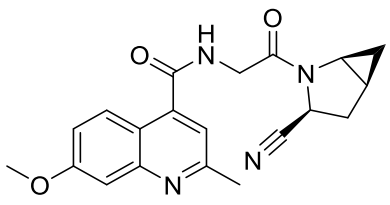
Ejemplo 40: *N*-(2-((1*S*,3*S*,5*S*)-3-ciano-2-azabiciclo[3.1.0]hexan-2-il)-2-oxoetil)-7-(1-hidroxietil)quinolina-4-carboxamida



Una solución de ácido 7-(1-cianociclopropil)quinolina-4-carboxílico **Intermedio 81** (150 mg, 0,63 mmol), (1*S*,3*S*,5*S*)-2-glicil-2-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-carbonitrilo **Intermedio 4** (312 mg, 1,89 mmol), EDC (181 mg, 0,94 mmol), HOBt (145 mg, 0,94 mmol) y DIPEA (0,550 ml, 3,15 mmol) en DMF (8 ml) se agitó a t.a. durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por TLC preparativa (DCM:MeOH, 20:1). El producto bruto se purificó por HPLC preparativa, Método de preparación L (gradiente: 28–38 %) seguido de SFC preparativa, método de preparación T, (isocrático 50 %) para dar el compuesto del título (55 mg, 23 %); HRMS (ESI) *m/z* $[M+H]^+$ calc. para $C_{22}H_{20}N_5O_2$: 386,1612, encontrada: 386,1612; ^{1}H RMN

(400 MHz, CD_3OD) δ 8,98 (d, 1H), 8,46 (d, 1H), 8,11 (d, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,57 (dd, 1H), 5,12 (dd, 1H), 4,64 (d, 1H), 4,43 (d, 1H), 3,81 (td, 1H), 2,75 – 2,63 (m, 1H), 2,36 (dd, 1H), 2,05 – 1,93 (m, 1H), 1,93 – 1,84 (m, 2H), 1,80 – 1,67 (m, 2H), 1,16 – 1,05 (m, 1H), 1,05 – 0,97 (m, 1H).

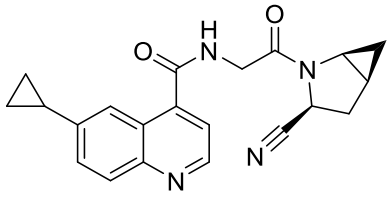
Ejemplo 41: *N*-(2-((1*S*,3*S*,5*S*)-3-ciano-2-azabiciclo[3.1.0]hexan-2-il)-2-oxoeti)-7-fluoro-2-metiquinolina-4-carboxamida



Se añadió HATU (59 mg, 0,15 mmol) a una suspensión de ácido 7-fluoro-2-metilquinolina-4-carboxílico (30 mg, 0,14 mmol) en DCM (1 ml) y la mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 15 min. Clorhidrato(1*S*,3*S*,5*S*)-2-glicil-2-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-carbonitrilo **Intermedio 3** (28 mg, 0,14) y DIPEA (0,073 ml, 0,42 mmol) se añadieron seguido de DCM (0,5 ml) y MeCN (0,2 ml) y la mezcla de reacción se agitó a t.a. durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y se lavó con $NaHCO_3$ saturada (ac). La capa orgánica se secó usando un separador de fases y se evaporó a presión reducida. El producto bruto se

disolvió en MeCN, se filtró mediante un filtro de jeringa y se purificó mediante SFC preparativo, método de preparación D (gradiente: 15– 20 %) para dar el compuesto del título (26 mg, 51 %); HRMS (ESI) *m/z* $[M+H]^+$ calc. para $C_{20}H_{21}FN_4O_3$: 365,1608, encontrada: 365,1620; ^{1}H RMN (600 MHz, DMSO-d_6) δ 9,02 (t, 1H), 8,19 (d, 1H), 7,37 (d, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,23 (dd, 1H), 5,14 (dd, 1H), 4,52 (dd, 1H), 4,19 (dd, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,85 (td, 1H), 2,66 (s, 3H), 2,63 – 2,55 (m, 1H), 2,24 (dd, 1H), 1,93 – 1,86 (m, 1H), 1,03 – 0,98 (m, 1H), 0,82 – 0,73 (m, 1H).

Ejemplo 42: *N*-(2-((1*S*,3*S*,5*S*)-3-ciano-2-azabiciclo[3.1.0]hexan-2-il)-2-oxoeti)-6-ciclopropilquinolina-4-carboxamida

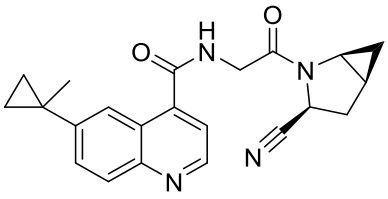


Se elaboró una solución de precatalizador como se describe a continuación. Se suspendieron $NiCl_2$•DME (2,7 mg, 0,01 mmol) y dtbbpy (3,4 mg, 0,02 mmol) en DME (1 ml) y la mezcla de catalizador se selló y purgó con N_2 (g). Se añadió DME (2 ml) y la solución se agitó durante 5 min.

$(CH_3Si)_3SiH$ (93 mg, 0,38 mmol) y Na_2CO_3 (53 mg, 0,50 mmol) se añadieron a una solución de 6-bromo-*N*-(2-

((1*S*,3*S*,5*S*)-3-ciano-2-azabiciclo[3.1.0]hexan-2-il)-2-oxoetil)-quinolina-4-carboxamida **Ejemplo 1** (150 mg, 0,38 mmol) $[Ir\{dF(CF_3)ppy\}_2(dtbbpy)]PF_6$ (2,8 mg, 2,5 µmol), y bromociclopropano (45 mg, 0,38 mmol) en DME (1 ml). Se inyectó la solución de precatalizador (1 ml, 0,5 mol % de catalizador, 2,5 µmol) en la mezcla de reacción y la solución se desgasificó por pulverización con N_2(g), mientras se agitaba, durante 10 min. La mezcla de reacción se selló con Parafilm y la reacción se agitó e irradió con LED azul de 34 W a 25 °C usando enfriamiento por ventilador durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (10 ml) y se lavó con $NaHCO_3$ sat (ac.), NaCl sat (ac.) y agua. La capa orgánica se secó con Na_2SO_4, se filtró y se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por TLC preparativa (EtOAc:éter de petróleo, 1:1). El producto bruto se purificó por HPLC preparativa, Método de preparación C (gradiente: 10–40 %) para dar el compuesto del título (8,0 mg, 9 %); HRMS (ESI) *m/z* $[M+H]^+$ calc. para $C_{21}H_{21}N_4O_2$: 361,1658, encontrada: 361,1668; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,21 (t, 1H), 8,98 (d, 1H), 8,14 (d, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,73 – 7,62 (m, 2H), 5,13 (dd, 1H), 4,52 (d, 1H), 4,28 (d, 1H), 3,86 – 3,75 (m, superposición con pico de disolvente), 2,67 – 2,52 (m, superposición con pico de disolvente), 2,24 (dd, 1H), 2,19 – 2,03 (m, 1H), 1,96 – 1,82 (m, 1H), 1,14 – 0,96 (m, 3H), 0,93 – 0,71 (m, 3H).

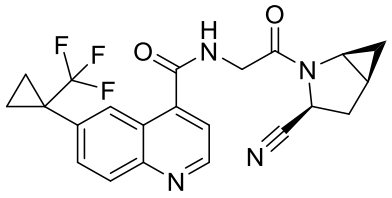
Ejemplo 43: *N*-(2-((1*S*,3*S*,5*S*)-3-ciano-2-azabiciclo[3.1.0]hexan-2-il)-2-oxoetil)-6-(1-hidroxietil)quinolina-4-carboxamida



DIPEA (0,056 ml, 0,32 mmol) se añadió a una solución de (6-(1-metilciclopropil)quinolina-4-carbonil)glicina **Intermedio 60** (46 mg, 0,16 mmol), 4-metilbencenosulfonato de (1*S*,3*S*,5*S*)-2-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-carbonitrilo ***WO2007029086*** (30 mg, 0,11 mmol), EDC (31 mg, 0,16 mmol) y HOBt (25 mg, 0,16 mmol) en DMF (0,5 ml) a 20 °C, y la mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 18 h. Se añadió $NaHCO_3$ sat (15 ml) a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con DCM (3 x 15 ml). La capa orgánica se secó con Na_2SO_4, se filtró y se evaporó. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa, Método de preparación C (gradiente: 22– 32 %) para dar el compuesto del título (16 mg, 40 %); HRMS (ESI) *m/z* $[M+H]^+$ calc. para $C_{22}H_{23}N_4O_2$: 375,1816, encontrada: 375,1830; ^1H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ 9,04 (d, 1H), 8,43 (d, 1H), 8,10 (d, 1H), 7,97 – 7,86 (m, 2H), 5,12 (dd, 1H), 4,66 (d, 1H), 4,46 (d, 1H), 3,80 (td,

1H), 2,78 – 2,62 (m, 1H), 2,37 (dd, 1H), 2,03 – 1,92 (dd, 1H), 1,56 (s, 3H), 1,17 – 0,97 (m, 4H), 0,97 – 0,89 (m, 2H).

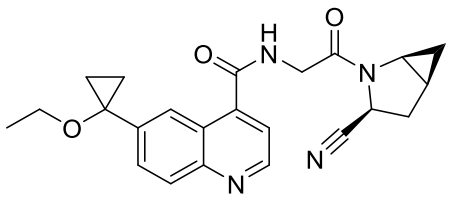
Ejemplo 44: *N*-(2-((1*S*,3*S*,5*S*)-3-ciano-2-azabiciclo[3.1.0]hexan-2-il)-2-oxoetil)-6-(1-(trifluorometil)ciclopropil)quinolina-4-carboxamida



(1*S*,3*S*,5*S*)-2-glicil-2-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-carbonitrilo **Intermedio 4** (49 mg, 0,30 mmol) y EDC (95 mg, 0,50 mmol) se añadieron a una solución de HOBt (67 mg, 0,50 mmol), ácido 6-(1-(trifluorometil)ciclopropil)quinolina-4-carboxílico **Intermedio 65**(70 mg, 0,25 mmol) y DIPEA (129 µL, 1,00 mmol) en DMF (2 ml) a 25 °C, y la mezcla de reacción se agitó a 40 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró in vacuo y el residuo se purificó por HPLC preparativa, método de preparación C, (gradiente: 35– 47 %) para dar el compuesto del título (11 mg, 10 %); HRMS (ESI) *m/z* $[M+H]^+$ calc. para $C_{22}H_{20}F_3N_4O_2$: 429,1532, encontrada: 429,1518; ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,97 (d, 1H), 8,53 (d, 1H), 8,10 (d, 1H), 8,01 – 7,93 (m, 1H), 7,72 (d, 1H), 5,13 (dd, 1H), 4,65

(d, 1H), 4,43 (d, 1H), 3,80 (td, 1H), 2,76 – 2,64 (m, 1H), 2,37 (dd, 1H), 2,03 – 1,92 (m, 1H), 1,50 – 1,42 (m, 2H), 1,37 – 1,24 (m, 2H), 1,17 – 1,05 (m, 1H), 1,05 – 0,98 (m, 1H).

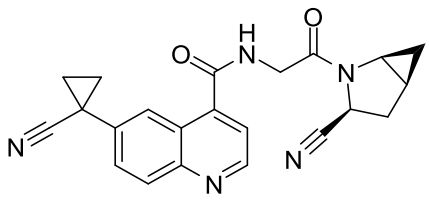
Ejemplo 45: *N*-(2-((1*S*,3*S*,5*S*)-3-ciano-2-azabiciclo[3.1.0]hexan-2-il)-2-oxoetil)-6-(1-hidroxietil)quinolina-4-carboxamida



DIPEA (50 mg, 0,39 mmol) se añadió por goteo a una solución de ácido 6-(1-etoxi-ciclopropil)quinolina-4-carboxílico **Intermedio 68** (100 mg, 0,39 mmol), (1*S*,3*S*,5*S*)-2-glicil-2-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-carbonitrilo **Intermedio 4** (64 mg, 0,39 mmol), EDC (74 mg, 0,39 mmol) y HOBt (60 mg, 0,39 mmol) en DMF (4 ml), y la mezcla de reacción se agitó a 35 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se concentró in vacuo y el residuo se purificó por HPLC preparativa, método de preparación N (gradiente: 20–38 %) para dar el compuesto del título (30 mg, 19 %); HRMS (ESI) *m/z* $[M+H]^+$ calc. para $C_{23}H_{25}N_4O_3$: 405,1922, encontrada: 405,1942; ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,89 (d, 1H), 8,29 (d, 1H), 8,07 (d, 1H), 7,84 (dd, 1H), 7,66 (d, 1H), 5,11 (dd,

1H), 4,63 (d, 1H), 4,42 (d, 1H), 3,80 (td, 1H), 3,51 (q, 2H), 2,77 – 2,64 (m, 1H), 2,36 (dd, 1H), 2,03 – 1,91 (m, 1H), 1,34 –1,15 (m, 7H), 1,14 – 1,06 (m, 1H), 1,05 – 0,96 (m, 1H).

Ejemplo 46: *N*-(2-((1*S*,3*S*,5*S*)-3-ciano-2-azabiciclo[3.1.0]hexan-2-il)-2-oxoetil)-6-(1-hidroxietil)quinolina-4-carboxamida



DIPEA (0,293 ml, 1,68 mmol) se añadió por goteo a una solución de ácido 6-(1-cianociclopropil)quinolina-4-carboxílico **Intermedio 71** (100 mg, 0,42 mmol), (1*S*,3*S*,5*S*)-2-glicil-2-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-carbonitrilo **Intermedio 4** (104 mg, 0,63 mmol), EDC (161 mg, 0,84 mmol) y HOBt (129 mg, 0,84 mmol) en DMF (1 ml), y la mezcla de reacción se agitó a 35 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró in vacuo y el residuo se purificó por HPLC preparativa, método de preparación C (gradiente: 20– 30 %) para dar el compuesto del título (30 mg, 19 %); HRMS (ESI) *m/z* $[M+H]^+$ calc. para $C_{22}H_{20}N_5O_2$: 386,1612, encontrada: 386,1630; ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 9,05 (d, 1H), 8,51 – 8,42 (m, 1H), 8,19 (d, 1H), 8,03 (dd, 1H),

7,83 (d, 1H), 5,15 (dd, 1H), 4,67 (d, 1H), 4,45 (d, 1H), 3,81 (td, 1H), 2,77 – 2,63 (m, 1H), 2,37 (dd, 1H), 2,05 – 1,93 (m, 1H), 1,92 – 1,76 (m, 4H), 1,17 – 1,06 (m, 1H), 1,05 – 0,97 (m, 1H).

D. Datos biológicos

La proteína hFAP usada en los Ejemplos se obtiene comercialmente o se produjo en células de insecto como hFAP recombinante (Gp67-6HN-TEV-FAP(M39-A757), MW 89086,7 Da, or cd33-FAP (27—757)-6His, MW85926 Da). La proteína hFAP recombinante se secretó a partir de células Sf21 en medios, se purificó con afinidad (modo por lotes, resina Ni excel, ÄKTA, GE Healthcare) y cromatografía de exclusión por tamaño (Superdex200, ÄKTA, GE Healthcare), concentrada a 19,5 mg/ml, congelación rápida en líquido N_2 y almacenada en -80 °C.

Ejemplo 47: Ensayos de inhibición y unión de FAP

A. Ensayo de inhibición de hFAP

Los compuestos se evaluaron en un ensayo de inhibición bioquímica usando enzima hFAP a 0,24 nM FAC (Proteros, 38-760 (PR-0071)) y el sustrato Ala-pro-AMC (ARI-3144) a 20 µM FAC. Se usaron 384 placas negras de bajo volumen (Greiner núm. 784076). Se añadió solución enzimática de 4 µL, 0,48 nM (Tris HCl 100 mM, NaCl 100 mM, Chaps al 0,05 %, pH 7,4) a compuestos 40 nl (en DMSO) a 10

CR, series de dilución triple a partir de 50 µM FAC. Las placas se incubaron durante 15 min a t.a. en oscuridad. Se añadió solución de sustrato 4 µL, 40 µM (Tris HCl 100 mM, NaCl 100 mM, Chaps al 0,05 %, pH 7,4) a cada pocillo. Las placas se centrifugaron a 1000 rpm y se incubaron durante 30 min a t.a. en oscuridad. Las placas se leyeron en un lector PHERAStar® con excitación de 340 nm y emisión de 460 nm. Los datos se analizaron en Genedata Screener®. Los valores de IC_{50} se determinaron graficando el % de inhibición frente a la concentración de compuesto log y usando un modelo de respuesta a la dosis de un sitio. Las señales de datos sin procesar se normalizaron usando 0,5 % DMSO como control 0 % y el Compuesto de Referencia A (es decir, (*S*)-*N*-(2-(2-ciano-4,4-difluoropirrolidin-1-il)-2-oxoetil)quinolina-4-carboxamida como se informa en *J. Med. Chem*. **2014**, 57, 3053) a 50 µM como control inhibidor de 100 %. Los datos para los compuestos evaluados se informan en la Tabla 1A.

B. Ensayo de inhibición de hFAP (aglutinantes fuertes)

Los compuestos se evaluaron en un ensayo de inhibición bioquímica usando proteína alfa de activación de fibroblastos humana (hFAP) a 2,4 pM FAC (Proteros, 38-760 (PR-0071)) y el sustrato Ala-pro-AMC (ARI-3144) a 20 µM de FAC. Se usaron 384 placas negras de bajo volumen (Greiner núm. 784076). Se añadió solución enzimática de 4

µL, 4,8 pM (Tris HCl 100 mM, NaCl 100 mM, Chaps al 0,05 %, pH 7,4) a compuestos 40 nl (en DMSO) a 10 CR, series de dilución 3 veces a partir de 50 nM de FAC. Las placas se incubaron durante 15 min a t.a. en oscuridad. Se añadió solución de sustrato 4 µL, 40 µM (Tris HCl 100 mM, NaCl 100 mM, Chaps al 0,05 %, pH 7,4) a cada pocillo. Las placas se centrifugaron a 1000 rpm y se incubaron durante 2,5 h a t.a. en oscuridad. Las placas se leyeron en un lector PHERAStar® con excitación de 340 nm y emisión de 460 nm. Los datos se analizaron en Genedata Screener®. Los valores de IC_{50} se determinaron graficando el % de inhibición frente a la concentración de compuesto log y usando un modelo de respuesta a la dosis de un sitio. Las señales de datos sin procesar se normalizaron usando 0,5 % DMSO como control 0 % y el Compuesto de Referencia A (es decir, (*S*)-*N*-(2-(2-ciano-4,4-difluoropirrolidin-1-il)-2-oxoetil)quinolina-4-carboxamida como se informa en *J. Med. Chem*. **2014**, 57, 3053) a 50 µM como control inhibidor de 100 %. Los datos para los compuestos evaluados se informan en la Tabla 1A.

Tabla 1A

Ejemplo	**Ensayo de inhibición de hFAP IC_{50} (nM)[1]**	**Ensayo de inhibición de hFAP (aglutinantes fuertes) IC_{50} (nM)[2]**
1	2	0,44
2	0,65	0,18

3	0,68	0,12
4	64	32
5	65	18
6	58	18
7	53	15
8	71	20
9	<2,8	0,56
10	4,8	
11	2,2	0,40
12	3,8	0,75
13	3,8	0,86
14	2,6	0,91
15	16	1,1
16	4,2	0,81
17	1,7	0,38
18	80	25
19	80	33
20	<1,6	0,48
21	2,8	0,97
22	1,5	0,51
23	0,81	0,33
24	1,2	0,30
25	<1,8	0,37
26	2,1	0,70
27	6	2
28	4,6	1,3
29	1,3	0,30
30	3,1	0,41
31	31	11
32	2	
33	1,4	
34	4,1	1,2
35	0,64	0,097
36	3,4	0,58
37	<1,7	0,30
38	1,3	
39	1,5	0,41
40	0,49	0,15
41	38	
42	5,6	
43	2,9	0,56

44	4,6	1,1
45	0,76	0,25
46	1,7	0,18

[1] IC_{50} se informa como media geométrica para múltiples mediciones (n=2-29).
[2] IC_{50} se informa después de una sola medición (n=1) o como media geométrica para múltiples mediciones (n=5–10).

C. Ensayo de unión a hFAP

Los compuestos se evaluaron en un ensayo de unión directa usando biosensor de resonancia de plasmón superficial 8K (GE Healthcare) a 20 °C. La inmovilización de hFAP (M39-A757) en un chip sensor CMD200M (Xantec) se realizó usando el procedimiento de acoplamiento de amina estándar en regulador de inmovilización (10 mM de HEPES, 150 mM de NaCl, 0,05 % Tween20, pH 7,4). La superficie se lavó con 10 mM de NaOH, NaCl 1M antes de activarse con EDC/NHS (GE Healthcare), seguido de la inmovilización de hFAP (en 10 mM de acetato pH 5,0). Por último, la superficie fue desactivada por etanolamina. Los niveles de inmovilización de hFAP fueron de alrededor de 4000-6000 RU. El punto de referencia se trató como se describe, omitiendo la inyección de hFAP. Se inyectaron series de concentración de compuestos sobre la proteína inmovilizada en concentraciones crecientes (2–500 nM) usando cinética de ciclo único en regulador de ejecución (20 mM de TRIS, 150 mM de NaCl, Tween20 al 0,05 %, 1 %, de DMSO, pH 7,4). Los modelos de interacción se ajustaron globalmente a las trazas experimentales, lo que permitió la determinación de

$k_{activado}$, $k_{desactivado}$ y K_d. Los datos para los compuestos evaluados se informan en la Tabla 1B.

Tabla 1B

Ejemplo	**Ensayo de unión a hFAP K_d (nM)[1]**	**Ensayo de unión a hFAP $k_{(activado)}$ ($M^{-1}s^{-1}$)[1]**	**Ensayo de unión a hFAP $k_{(desactivado)}$ (1/s)[1]**
11	17	120000000	2
12	13	1100000	0,011
16	20	180000	0,0038
17	8,5	1500000	0,012
21	10	940000	0,0095
24	8,2	150000	0,0012
28	7,8	630000	0,0056
29	11	2500000	0,026
36	4,3	1100000	0,0048
40	5,5	1600000	0,0089
43	11	160000	0,0018
44	12	1300000	0,016
45	7,3	1300000	0,0098
46	25	13000000	0,32

[1] K_d se informa después de una sola medición (n=1) o como media geométrica para mediciones múltiples (n=2–4). $k_{(activado)}$ y $k_{(desactivado)}$ se informan después de una sola medición (n=1) o como promedio para múltiples mediciones (n=2–4).

D. Ensayo de inhibición del plasma FAP

Este ensayo se adaptó del método descrito en el Ejemplo 53 para la detección de la actividad de la enzima de acoplamiento diana FAP en plasma. El plasma (anticoagulante K2EDTA) se utilizó como fuente enzimática: Plasma humano (agrupado de AZ Biobank) y plasma de ratón (AZ AST Biobank). Se usaron placas fluotrack PS negras de 384 pocillos (Greiner 781076). Se añadieron 20 µL de plasma diluido (dilución de plasma

humano 1:40, dilución de plasma de ratón 1:67) en regulador (PBS, 0,1 % de BSA) a compuestos de 0,6 µL (en DMSO). Los compuestos se evaluaron usando 10 CR, series de dilución triple a partir de 500 nM de FAC. Se realizaron dos réplicas para cada punto de ensayo en la misma placa. Se tomó una lectura en blanco de fluorescencia antes de la adición del sustrato. Sustrato, solución madre de Ala-Pro-AMC (ARI-3144) (20 mM en DMSO) se diluyó en regulador (PBS, 0,1 % de BSA) a una concentración de 150 µM y se añadieron 20 µL dando 75 µM de FAC. Las placas se incubaron durante 40 min a t.a. en la oscuridad. Las placas se leyeron en un lector Beckman Paradigm® con excitación de 360 nm y emisión de 465 nm. Los datos se analizaron en Excel (IDBS XLfit Add-In) usando un modelo de respuesta a la dosis de un sitio (ajuste logístico de 4 parámetros). Los valores de IC_{50} se determinaron graficando el % de inhibición frente a la concentración de compuesto logarítmica. Las señales de datos sin procesar se normalizaron usando 1,5 % de DMSO en plasma diluido como 0 % de control y 1,5 % de DMSO en regulador (sin plasma) como control inhibidor al 100 %. Los datos para los compuestos evaluados se informan en la Tabla 2.

Tabla 2

Ejemplo	**IC_{50} de plasma humano FAP**	**IC_{50} de plasma de ratón**

	(nM)[1]	FAP (nM)[2]
1	23	20
2	13	7,1
3	15	15
9	7,5	2,7
10	34	15
20	1,6	0,73
23	3,6	1,9
31	320	
37	5,5	2,4
40	4,1	2,8
41	380	300

[1] IC_{50} se informa después de una sola medición (n=1).
[2] IC_{50} se informa después de una sola medición (n=1).

Ejemplo 48: Ensayo de inhibición de hPrep

Los compuestos se evaluaron en un ensayo de inhibición bioquímica usando prolil endopeptidasa, enzima Prolil Oligopeptidasa (hPREP) a 0,6 nM FAC (R&D Systems, 4308-SE) y el sustrato Z-Gly-Pro-amino-metilcumarina (Bachem, I-1145) a 50 µM de FAC. Se usaron 384 placas negras de bajo volumen (Greiner núm. 784076). Se añadió solución enzimática de 4 µL, 1,2 nM (Tris HCl de 25 mM, 250 mM de NaCl, Triton X-100 al 0,01 %, 5 mM glutatión, pH 7,5) a compuestos de 40 nl (en DMSO) a 10 CR, series de dilución triple a partir de 50 µM de FAC. Las placas se incubaron durante 15 min a t.a. en oscuridad. Se añadió 4 µL, 100 µM de solución de sustrato (25 mM de Tris HCl, 250 mM de NaCl, Triton X-100 al 0,01 %, 5 mM de glutatión, pH 7,5) a cada pocillo. Las placas se centrifugaron a 1000 rpm y se incubaron durante 20 min a

t.a. en oscuridad. Las placas se leyeron en un lector PHERAStar® con excitación de 340 nm y emisión de 460 nm. Los datos se analizaron en Genedata Screener®. Los valores de IC_{50} se determinaron graficando el % de inhibición frente a la concentración de compuesto log y usando un modelo de respuesta a la dosis de un sitio. Las señales de datos brutos se normalizaron usando DMSO al 0,5 % como control al 0 % y el Compuesto de Referencia B (es decir, (*R*)-*N*-(2-(4-cianotiazolidin-3-il)-2-oxoetil)-7-metilquinolina-4-carboxamida) a 50 µM como control inhibidor al 100 %. Los datos para los compuestos evaluados se informan en la Tabla 3.

Tabla 3

Ejemplo	**IC_{50} DE PREP (nM)[1]**
1	27000
2	>50000
3	>50000
4	22000
5	18000
6	13000
7	18000
8	44000
9	>50000
10	>50000
11	>50000
12	>50000
13	>50000
14	>50000
15	>50000
16	>50000
17	>50000
18	>50000

Ejemplo	IC_{50} DE PREP (nM)[1]
19	43000
20	31000
21	>50000
22	>50000
23	12000
24	>45000
25	>50000
26	>50000
27	>50000
28	>50000
29	>50000
30	>50000
31	38000
32	>50000
34	>50000
35	>50000
36	>50000
37	>50000
38	>50000
39	>50000
40	>50000
43	>50000
44	>50000
45	>50000
46	>50000
B[2]	5,2
C[3]	7,1

[1] IC_{50} se informa después de una sola medición (n=1) o como media geométrica para múltiples mediciones (n=2–7).

[2] Compuesto B de referencia: (*R*)-*N*-(2-(4-cianotiazolidin-3-il)-2-oxoetil)-7-metilquinolina-4-carboxamida

[3] Compuesto de referencia C: (*R*)-*N*-(2-(4-cianotiazolidin-3-il)-2-oxoetil)-quinolina-4-carboxamida

Ejemplo 49: Ensayos de inhibición de hDPP

A. Ensayo de inhibición de hDPP7

Los compuestos se evaluaron en un ensayo de inhibición bioquímica usando la enzima dipeptidilpeptidasa

7 (hDPP7) humana (BPS Bioscience, núm. 80070) y el sustrato Ala-pro-amino-metilcumarina (BPS Bioscience, núm. 80305) a 10 µM de FAC. Las reacciones enzimáticas se realizaron por duplicado a t.a. durante 20 min en regulador de ensayo de 50 µL (10 mM de Tris-HCl, pH 7,4, 10 mM de $MgCl_2$, 1 mM de $MnCl_2$). Se prepararon soluciones compuestas (en DMSO) a 10 CR, series de dilución triple en regulador de ensayo diez veces mayor que la concentración final, y se añadieron 5 µL de la dilución a una reacción de 50 µL de manera que la mayor concentración de compuesto fue 10 µM de FAC y la concentración de DMSO fue de 1 % en todos los pocillos. Las placas se leyeron en un PHERAStarPlus (BMG) usando modo cinético con excitación de 340 nm y emisión de 460 nm. Los datos se analizaron en Graph Pad Prism. Las señales de datos sin procesar se normalizaron usando 1 % DMSO como 0 % control y ninguna enzima como control inhibidor al 100 %. Los datos para los compuestos evaluados se informan en la Tabla 4.

B. Ensayo de inhibición hDPP8

Los compuestos se evaluaron en un ensayo de inhibición bioquímica usando la enzima dipeptidilpeptidasa 8 humana (hDPP8) (BPS Bioscience, núm. 80800) y el sustrato Gly-Pro-amino-metilcumarina (Enzo núm. BML -P189-0005) a 10 µM de FAC. Las reacciones enzimáticas se realizaron por duplicado a t.a. durante 20

min en regulador de ensayo de 50 µL (50 mM de Tris, pH 7,5, 0,1 % de BSA). Se prepararon soluciones compuestas (en DMSO) en regulador de ensayo diez veces mayor que la concentración final, y se añadieron 5 µL de la dilución a una reacción de 50 µL de manera que la concentración de compuesto fue 10 µM de FAC y la concentración de DMSO fue de 1 % en todos los pocillos. Las placas se leyeron en un PHERAStarPlus (BMG) usando modo cinético con excitación de 340 nm y emisión de 460 nm. Los datos se analizaron en Graph Pad Prism. Las señales de datos sin procesar se normalizaron usando 1 % DMSO como 0 % control y ninguna enzima como control inhibidor al 100 %. Los datos de inhibición para los compuestos evaluados (% de efecto) se informan en la Tabla 4.

C. Ensayo de inhibición de hDPP9

Los compuestos se evaluaron en un ensayo de inhibición bioquímica usando la enzima dipeptidilpeptidasa 9 humana (hDPP9) (R&D núm. 5419-SE-010) y el sustrato Gly-Pro-amino-metilcumarina (Enzo núm. BML-P189-0005) a 10 µM de FAC. Las reacciones enzimáticas se realizaron por duplicado a t.a. durante 30 min en regulador de ensayo de 50 µL (50 mM de Tris, pH 7,5, 0,1 % de BSA). Se prepararon soluciones compuestas (en DMSO) a 10 CR, series de dilución triple en regulador de ensayo diez veces mayor que la concentración final, y se añadieron 5 µL de la dilución a

una reacción de 50 µL de manera que la mayor concentración de compuesto fue 10 µM de FAC y la concentración de DMSO fue de 1 % en todos los pocillos. Las placas se leyeron en un PHERAStarPlus (BMG) usando modo cinético con excitación de 340 nm y emisión de 460 nm. Los datos se analizaron en Graph Pad Prism. Los valores de IC_{50} se determinaron graficando el % de inhibición frente a la concentración de compuesto log y usando un modelo de respuesta a la dosis de un sitio. Las señales de datos sin procesar se normalizaron usando 1 % DMSO como 0 % control y ninguna enzima como control inhibidor al 100 %. Los datos para los compuestos evaluados se informan en la Tabla 4.

Tabla 4

Ejemplo	**hDPP7 IC_{50} (nM)[1]**	**Actividad de hDPP8 a la concentración de compuesto 10 µM[2]**	**hDPP9 IC_{50} (nM)[1]**
20	>10.000	No activo	>10.000
23	>10.000	No activo	>10.000

[1] IC_{50} se informa después de una sola medición (n=1).
[2] Se informa actividad para el compuesto evaluado a una concentración única de 10 µM después de una sola medición (n=1).

Ejemplo 50: Ensayos de estabilidad metabólica

A. Ensayo de metabolismo de aldehído oxidasa (AO) 1

El metabolismo mediado por AO se midió esencialmente como se describe en *Drug Metab. Disp.* **2010,** 38,1322. El citosol hepático humano (Corning Life Sciences, UltraPool Human Cytosol 150, Producto 452115) en regulador

de fosfato, pH 7,4, se preincubó durante 5 min a 37 °C agitando a 900 rpm. Las reacciones se iniciaron mediante la adición de compuestos de prueba prediluidos incluido el zaleplon de control positivo, y se incubaron a 37 °C con condiciones finales 2,5 mg/ml de fracción citosólica hepática humana, compuesto de prueba de 1 µM, DMSO al 0,01 % y MeCN al 0,09 %. Las muestras se incubaron durante 120 min con puntos de tiempo tomados a 0, 10, 30, 60, 90 y 120 min. Las alícuotas (25 µL) se precipitaron con 100 µL de MeCN conteniendo patrón interno (4-((2'-(1*H*-tetrazol-5-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)metoxi)-2-etilquinolina, (*J Med Chem* **1992**, 35, 4027), centrifugado a 3500 rpm durante 10 min y el sobrenadante diluido 1 en 7 (v/v) con agua de HPLC ultrapura antes del análisis por LC-MS/MS. Todas las incubaciones se llevaron a cabo por duplicado. Se determinó la constante de velocidad de eliminación in vitro correspondiente al agotamiento del compuesto parental para cada reacción usando el cálculo de desintegración de 1.er orden en la hoja de Microsoft Excel. En algunos casos el experimento se realizó adicionalmente en presencia de un inhibidor de aldehído oxidasa: La mezcla de citosol se preincubó con agitación de 3 µM de raloxifeno a 900 rpm durante 5 min a 37 °C antes de la adición del compuesto de prueba. Los datos para los compuestos evaluados se informan en la Tabla 5.

B. Ensayo de metabolismo de aldehído oxidasa (AO) 2

El metabolismo mediado por AO se midió esencialmente como se describe en *Drug Metab. Disp.* **2010,** 38,1322. El citosol hepático humano (BioreclamationIVT, almacenado a -80 °C antes de su uso, concentración de proteína 2,5 mg/ml) y 0,1 M de regulador de fosfato (con 0,1 mM de EDTA) pH 7,4 se preincuba a 37 °C. La reacción se inició mediante adición del compuesto de prueba (concentración final de sustrato 1 µM, concentración final de DMSO al 0,3 % y 500 µL de volumen final de incubación). La ftalazina (conocida por ser metabolizada por AO) se usó como compuesto de control. Los compuestos de prueba se incubaron durante 0, 5, 15, 30, 60 y 120 min. Las reacciones se detuvieron retirando una alícuota de incubado en disolvente orgánico que contenía patrón interno en los puntos temporales apropiados. Las placas de terminación se centrifugaron a 2500 rpm durante 30 min a 4 °C para precipitar la proteína. Los sobrenadantes de muestra se combinaron en casetes de hasta cuatro compuestos y se analizaron usando condiciones genéricas LC MS/MS. A partir de un gráfico de la relación de área pico ln (área pico del compuesto/área pico del patrón interno) frente al tiempo, se determinó el gradiente de la línea. Posteriormente, se calculó la vida media y la depuración intrínseca usando las siguientes ecuaciones:

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

Vida media ($t_{½}$)(min) = 0,693/k

Depuración intrínseca ($CL_{in}t$) (µL/min/mg de proteína) = V x 0,693/$t_{½}$

donde V = Volumen de incubación (µL)/proteína (mg)

Se informó el porcentaje del compuesto parental que queda en cada punto temporal, junto con el valor de depuración intrínseca (CLinT), la vida media y el error estándar del CLint. Los datos para los compuestos evaluados se informan en la Tabla 5.

Tabla 5

Ejemplo	**AO-ensayo 1 $CL_{int.}$ (µl/min/mg)[1]**	**AO-ensayo 2 $CL_{int.}$ (µl/min/mg)[1]**
2		<0,50
9	0,34	
20	-0,23	
24	-0,92	
40	-0,92	
42	0,7	
Compuesto A[2]	3,8	
Compuesto C[3]	5,3	

[1] $CL_{int.}$ se informa después de una sola medición (n=1).

[2] Compuesto A ((*S*)-*N*-(2-ciano-4,4-difluoropirrolidin-1-il)-2-oxoetil)quinolina-4-carboxamida, *J Med Chem* **2014**, 57, 3053).

[3] Compuesto C (*R*)-*N*-(2-(4-cianotiazolidin-3-il)-2-oxoetil)quinolina-4-carboxamida

C. Microsomas hepáticos humanos (HLM)

La estabilidad metabólica en HLM se midió como se describe en *J Comput Aided Mol Des* **2015,** 29, 795. Los datos para los compuestos evaluados se informan en la Tabla 6.

D. Hepatocitos de rata (rHEP)

La estabilidad metabólica en hepatocitos de rata se midió como se describe en *J Comput Aided Mol Des* **2015,** 29, 795. Los datos para los compuestos evaluados se informan en la Tabla 6.

E. Hepatocitos humanos (hHep)

Se midió la estabilidad metabólica en hepatocitos humanos como se describe en *Xenobiotica* **2010,** 40, 637. Los datos para los compuestos evaluados se informan en la Tabla 6.

Tabla 6

Ejemplo	**HLM $CL_{int.}$[1] (µl/min./mg)**	**rHeps $CL_{int.}$[2] (µl/min./1E6)**	**rHep $CL_{int.}$[3] (µl/min./1E6)**
1	9,7	3,8	2,8
2	8,1	4,1	<1
3	<3	4,5	<1
4	<3	1,2	<1
5	11	2,8	
6	23	5,8	
7	43	12	
8	<3	1,3	<1
9	<4,2	2,2	<1
10	37	6,7	7
11	<3	5,3	
12	100	20	

13	<3	2	<1
14	<3	<1	
15	30	9,4	3,3
16	72	21	
17	110	21	
18	120	18	
19	12	<1	
20	<3,2	<2	<1
21	13	70	
22	<5,8	2,9	<1
23	9,9	7,7	1,6
24	<3	2,7	
25	<3	<1	
26	<3	<1	
27	21	7,2	3,1
28	36	5,2	
29	8,9	81	
30	42	16	
31	6,2	1,6	<1
32	46	72	
33	170	9,8	25
34	160	20	15
35	90	16	12
36	180	92	
37	8,4	49	2,3
38	190	55	
39	77	13	
40	<3	2,6	<1
41	<3	<1	<1
42	31	11	5,6
43	260	67	
44	>300	150	
45	120	40	
46	20	6,6	<1

[1] $CL_{int.}$ se informa después de una sola medición (n=1) o como promedio para múltiples mediciones (n=2–3).

[2] $CL_{int.}$ se informa después de una sola medición (n=1) o como media geométrica para múltiples mediciones (n=2–3).

[3] $CL_{int.}$ se informa después de una sola medición (n=1) o como media geométrica para múltiples mediciones (n=2).

Ejemplo 51: Permeabilidad celular de Caco-2

La permeabilidad celular de Caco-2 se midió como se describe en *Mol Pharm* **2017,** 14, 1601. Los datos para los compuestos evaluados se informan en la Tabla 7.

Tabla 7

Ejemplo	**P_{app}[1] de Caco2 AB Intrinsica (1E-6.cm/s)**	**Caco2 bidireccional (ABBA) A a B P_{app}[1] (1E-6.cm/s)**	**Caco2 bidireccional (ABBA) B a A P_{app}[1] (1E-6.cm/s)**	**Relación de eflujo bidireccional de Caco2 (ABBA)**
2		28	29	1,1
9	32	19	21	1,2
20	60	24	19	0,80
31	56			
37	29	18	33	1,8
40	9,3	2,8	28	10

[1] P_{app} se informa después de una sola medición (n=1) o como promedio para múltiples mediciones (n=2).

Ejemplo 52: Solubilidad cinética

La solubilidad cinética se midió como se describe en *Comput Aided Mol Des* **2015,** 29, 795. Los datos para los compuestos evaluados se informan en la Tabla 8.

Tabla 8

Ejemplo	**Solubilidad (µM)[1]**
1	290
2	160
3	210
4	>1000
5	140
6	61
7	23
8	890
9	>940

10	140
11	970
12	300
13	>1000
14	>1000
15	>1000
16	>1000
17	340
18	800
19	>1000
20	>1000
21	56
22	>1000
23	>1000
24	>1000
25	960
26	>1000
27	>1000
28	>1000
29	23
30	200
31	>1000
32	37
33	700
34	850
35	590
36	210
37	810
38	430
39	960
40	570
41	120
42	>1000
43	820
44	510
45	>1000
46	110
47	590

[1] la solubilidad se informa después de una sola medición (n=1) o como promedio para múltiples mediciones (n=2—3).

Ejemplo 53: Actividad enzimática de la interacción con el objetivo FAP en plasma de ratón

El efecto del compuesto de prueba sobre la actividad enzimática de FAP en plasma de ratón se evaluó en un ensayo enzimático usando el sustrato fluorogénico específico de proteína de activación de fibroblastos (FAP) alfa dipéptido-cumarina, Ala-Pro-AMC, (ARI-3144). En este ensayo, FAP escinde Ala-Pro-AMC para liberar AMC libre que se mide como una señal fluorescente que se correlaciona con la actividad enzimática.

Los ratones macho C57Bl/6 (Charles River, Alemania), de 8 semanas de edad, fueron alojados solos en una habitación con temperatura controlada con un ciclo de luz/oscuridad de 12 horas (06:00 – 18:00 de luz). Los ratones tuvieron acceso ad libitum a agua y a alimentos para roedores (R70, Lactamin, Kimstad, Suecia), y fueron aclimatados durante 5 días tras su llegada. Después de la aclimatación, todos los ratones recibieron una sola dosis oral del compuesto de prueba (3 o 10 mg/kg). Se tomaron muestras de sangre para mediciones de exposición a compuestos de sangre completa a 0,25, 0,5, 1, 2, 4, 8 y 24 h después de la dosificación oral. Las muestras se recogieron en tubos capilares EDTA (20 µL, K2E, REF 19.447) y se transfirieron a una placa de 96 pocillos profundos (NUNC, Thermo Dischер Scientific) y se almacenaron a -20 °C hasta que se realizaron análisis adicionales. Se tomaron

muestras de sangre para las mediciones de la actividad enzimática de FAP plasmática a las 0, 0,25, 0,5, 1, 2, 8 y 24 h después de la dosificación. Se recogieron 25 µL de sangre completa en tubos EDTA Microvette® CB 300 (K2E, REF 16.444.100), y se centrifugaron a 4000 x g durante 5 min. Después se transfirieron 10 µL de plasma a tubos de PCR y se almacenaron a -20 °C hasta que se realizó un análisis adicional. Todas las muestras de sangre fueron tomadas por punción de vena safena.

Para este ensayo se usó como patrón FAP humano recombinante (PB-17-1837, constructo PL-17-0278, cd33-FAP (27—757)-6His, Mw85926 Da). La proteína se secretó de las células Sf21 (células de insecto) en medios, se purificó con afinidad (modo por lotes, resina de Ni excel) y cromatografía de exclusión por tamaño (Superdex200), se concentró y se alicuotó para ser congelada en N_2 líquido para su almacenamiento a -80 °C. El FAP recombinante se diluyó en regulador proteico (25 mM de Tris/HCl, pH 7,6, 150 mM de NaCl, glicerol al 5 %, 1 mM de EDTA, 0,25 mM de TCEP) y se almacenaron alícuotas de 5 µL (0,1 mg/ml, 1,15 µM) a -80 °C. Los estándares se prepararon usando etapas de diluciones dobles, 8 concentraciones, 4 réplicas (FAC: 1,2 nM, 0,6 nM, 0,3 nM). Las placas se leyeron en un lector Beckman Paradigm con excitación de 360 nm y emisión de 465 nm. Las mediciones de fluorescencia se realizaron con lectura cinética cada 5 minutos durante 60

min a temperatura ambiente. Los datos se analizaron en Excel (IDBS XLfit Add-In) usando un modelo de regresión lineal (y=k*x+m) para preparar una curva estándar FAP recombinante humana.

El día del ensayo, el plasma se diluyó (1:2) a 20 µL de volumen en regulador (PBS, 0,1 % BSA) y se transfirieron 7,5 µL a la placa de ensayo (negro de 384 pocillos, fluotrack PS, Greiner 781076). Se diluyó Ala-pro-AMC (solución madre en 10 mM de DMSO) en regulador (PBS, BSA al 0,1 %) a una concentración de 150 µM (180 µL de solución madre a 12 ml de regulador) y se añadieron 7,5 µL a la placa de ensayo seguido de una mezcla de pipeteo. Las placas se leyeron en un lector Beckman Paradigm con excitación de 360 nm y emisión de 465 nm. Las mediciones de fluorescencia se realizaron con lectura cinética cada 5 minutos durante 60 minutos a temperatura ambiente. Como se señaló anteriormente, FAP escinde Ala-pro-AMC para liberar AMC libre que se mide como una señal de fluorescencia.

La potencia IC50 in vivo de cada compuesto de prueba se estimó después relacionando la exposición plasmática C del compuesto con la interacción con el objetivo E en plasma usando la siguiente ecuación:

$$E = E_0\left(1 - \frac{I_{máx.}C}{IC_{50} + C}\right)$$

donde E_0 es la línea base de FAP en plasma previo a la dosificación e $I_{máx.}$ es el efecto máximo del compuesto. Los datos de cada experimento de interacción con el objetivo se consideraron por separado y, por lo tanto, se obtuvieron estimaciones ligeramente diferentes de FAP inicial para cada compuesto. Se logró la inhibición completa para todos los compuestos evaluados en los puntos temporales anteriores y, por lo tanto, el parámetro $I_{máx.}$ se fijó a 1 para todos los compuestos. El cálculo de parámetros se realizó en Phoenix WinNonlin Certara build 8.1.0.3530 con el algoritmo 'Naïve pooled' como método de estimación de parámetros. Las estimaciones de IC_{50} *in vivo* para los compuestos de prueba se informan en la Tabla 9.

Tabla 9

Ejemplo	**IC_{50} (nM) de ratón in vivo**
2	21
20	3,0
40	36

* * *

Aunque anteriormente se han descrito modalidades y ejemplos específicos, estas modalidades y ejemplos son solo ilustrativos y no limitan el alcance de la descripción. Los cambios y modificaciones pueden realizarse

de acuerdo con la experiencia en la técnica sin apartarse de la descripción en sus aspectos más amplios tal como se define en las siguientes reivindicaciones. Por ejemplo, cualquier modalidad descrita en la presente puede combinarse con cualquier otra modalidad adecuada descrita en la presente para proporcionar modalidades adicionales.

Como entenderá el experto en la técnica, todos los números, incluidos aquellos que expresan cantidades de ingredientes, propiedades tales como peso molecular, condiciones de reacción, etc., son aproximaciones y se entiende que están modificados en todos los casos por el término “aproximadamente”. Estos valores pueden variar dependiendo de las propiedades deseadas que se buscan obtener por los expertos en la técnica utilizando las presentes indicaciones de la presente descripción. También se entiende que tales valores contienen inherentemente variabilidad resultante necesariamente de las desviaciones estándar encontradas en sus respectivas mediciones de prueba.

Un experto en la técnica también reconocerá fácilmente que cuando los miembros se agrupan de una manera común, tal como en un grupo Markush, la presente descripción abarca no solo todo el grupo listado como un todo, sino cada miembro del grupo individualmente y todos los subgrupos posibles del grupo principal. Adicionalmente, para todos los efectos, la presente

descripción abarca no sólo al grupo principal, sino también al grupo principal ausente uno o más de los miembros del grupo. La presente descripción también contempla la exclusión o renuncia explícita de uno o más de cualquiera de los miembros del grupo en la descripción reivindicada.

Como entenderá un experto en la técnica, para todos y cada uno de los propósitos, particularmente en términos de proporcionar una descripción escrita, todos los rangos descritos en la presente también abarcan todos y cada uno de los subrangos posibles y combinaciones de subrangos de estos, así como los valores individuales que componen el rango, particularmente valores enteros. Cualquier rango enumerado puede reconocerse fácilmente como suficientemente descriptivo y que permite que el mismo rango se divida en al menos mitades iguales, tercios, cuartos, quintos, décimos, *etc.* Como ejemplo no limitante, cada rango discutido en la presente descripción puede descomponerse fácilmente en un tercio inferior, un tercio medio y un tercio superior, *etc.* Por ejemplo, el rango $C_{(1-6)}$, incluye los subrangos $C_{(2-6)}$, $C_{(3-6)}$, $C_{(3-5)}$, $C_{(4-6)}$, etc., así como C_1 (metilo), C_2 (etilo), C_3 (propilo), C_4 (butilo), C_5 (pentilo) y C_6 (hexilo) individualmente. Como también entenderá un experto en la técnica, todos los términos tales como “hasta”, “al menos”, “mayor que”, “menor que”, “más que”, “o más” y lo

similar incluyen el número mencionado y se refieren a rangos que posteriormente pueden separarse en subrangos como se mencionó anteriormente. De la misma manera, todas las relaciones descritas en la presente descripción también incluyen todas las subrrelaciones que entran en la relación más amplia.

La referencia a una “etapa” en esta descripción se usa solo con fines de conveniencia y no categoriza, define o limita la descripción como se establece en la presente descripción.