

**DERIVADOS DE HIDROQUINAZOLINA PARA EL TRATAMIENTO DE UNA
ENFERMEDAD O UN TRASTORNO**

SOLICITUDES RELACIONADAS

[001] Esta solicitud reivindica el beneficio y la prioridad de la Solicitud Provisional de EE. UU. Nro. 63/487.756, presentada el 1 de marzo de 2023, y de la Solicitud Provisional de EE. UU. Nro. 63/550.180, presentada el 6 de febrero de 2024, cuyos contenidos completos se incorporan por la presente como referencia en su totalidad.

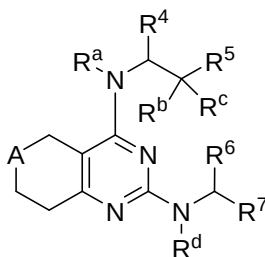
ANTECEDENTES

[002] La insuficiencia cardíaca es un importante problema de salud pública que afecta a más de 20 millones de pacientes en todo el mundo, y está asociada con una alta morbilidad. El receptor 1 de péptido natriurético (NPR1 (por sus siglas en inglés); también conocido como NPRA) es una guanilato ciclase de receptor, que se activa mediante el péptido natriurético auricular (ANP, por sus siglas en inglés), lo que produce una reducción de la tensión arterial y del volumen sanguíneo. La unión de ANP induce la dimerización y torsión del receptor que induce la activación del dominio de guanilato ciclase y la conversión de GTP (guanosín trifosfato) en cGMP (guanosín monofosfato cíclico). El ANP es eliminado por NPR3, un receptor de péptido natriurético que carece del dominio de guanilato ciclase y es degradado por la endopeptidasa neutra (NEP, por sus siglas en inglés).

[003] Se ha demostrado que un aumento del ANP mediante infusiones puede ser beneficioso para pacientes con insuficiencia cardíaca crónica con fracción de eyección reducida (bombeo de sangre saliente del corazón) (Yoshimura et al., 2001, Can J Physiol Pharmacol 79 (8): 730–735). Sin embargo, existe la necesidad de desarrollar agentes orales que sean capaces de complementar o reemplazar las terapias existentes.

SÍNTESIS

[004] En un primer aspecto, la divulgación se refiere a un compuesto de Fórmula (I):



(I)

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, donde:

A es NR^1 o CR^2R^3 ;

R^1 y R^2 son cada uno, de manera independiente, H, $(\text{C}_3\text{--C}_6)$ cicloalquilo, o $(\text{C}_6\text{--C}_{10})$ arilo, donde el $(\text{C}_6\text{--C}_{10})$ arilo está opcionalmente sustituido con uno o más (p. ej., 1, 2, 3, 4, o 5) sustituyentes seleccionados de manera independiente de halo, $-\text{CN}$, $-\text{OH}$, $-\text{CO}_2\text{H}$, $(\text{C}_1\text{--C}_6)$ alquilo y $(\text{C}_3\text{--C}_6)$ cicloalquilo;

R^3 es H o $(\text{C}_1\text{--C}_6)$ alquilo;

R^4 es $(\text{C}_6\text{--C}_{10})$ arilo o un heteroarilo de 5 o 6 miembros que comprende 1, 2, 3, o 4 heteroátomos seleccionados de N, O, y S, donde el $(\text{C}_6\text{--C}_{10})$ arilo o el heteroarilo de 5 o 6 miembros están cada uno opcionalmente sustituidos con uno o más (p. ej., 1, 2, 3, 4, o 5) sustituyentes seleccionados de manera independiente de halo, $-\text{CN}$, $-\text{OH}$, $-\text{CO}_2\text{H}$, oxo, $(\text{C}_1\text{--C}_6)$ alquilo, $(\text{C}_1\text{--C}_6)$ haloalquilo, $(\text{C}_3\text{--C}_6)$ cicloalquilo, $(\text{C}_3\text{--C}_6)$ cicloalquil- $(\text{C}_1\text{--C}_6)$ alquilo, y $(\text{C}_1\text{--C}_6)$ alquil- $(\text{C}_3\text{--C}_6)$ cicloalquilo;

R^5 es NR^8R^9 ;

R^6 es seleccionado de H, $(\text{C}_1\text{--C}_6)$ alquilo, $(\text{C}_3\text{--C}_6)$ cicloalquilo, y $(\text{C}_3\text{--C}_6)$ cicloalquil- $(\text{C}_1\text{--C}_6)$ alquilo;

R^7 es $(\text{C}_3\text{--C}_6)$ cicloalquilo o $(\text{C}_6\text{--C}_{10})$ arilo, donde el $(\text{C}_3\text{--C}_6)$ cicloalquilo y $(\text{C}_6\text{--C}_{10})$ arilo están cada uno opcionalmente sustituidos con uno o más (p. ej., 1, 2, 3, 4, o 5) sustituyentes seleccionados de manera independiente de halo, $-\text{CN}$, $-\text{OH}$, $-\text{CO}_2\text{H}$, y $\text{HO}_2\text{C--}(\text{C}_1\text{--C}_6)$ alquilo;

R^8 y R^9 son cada uno, de manera independiente, H, $(\text{C}_1\text{--C}_6)$ alquilo o un heterociclo de 3 a 6 miembros que comprende 1 a 3 heteroátomos seleccionados de N, O, y S; o

R^8 y R^9 junto con el N al cual están unidos forman un heterociclo de 3 a 10 miembros que comprende opcionalmente 1 o 2 heteroátomos adicionales seleccionados de N, O, y S, donde el heterociclo de 3 a 10 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más (p. ej., 1, 2, 3, 4, o 5) sustituyentes seleccionados de manera independiente de halo, $-\text{CN}$, $-\text{OH}$, $-\text{CO}_2\text{H}$, $(\text{C}_1\text{--C}_6)$ alquilo, $(\text{C}_1\text{--C}_6)$ haloalquilo, $(\text{C}_3\text{--C}_6)$ cicloalquil- $(\text{C}_1\text{--C}_6)$ alquilo, $(\text{C}_3\text{--C}_6)$ cicloalquilo, $(\text{C}_1\text{--C}_6)$ alquil-O- $(\text{C}_1\text{--C}_6)$ alquilo, $(\text{C}_1\text{--C}_6)$ hidroxialquilo, $(\text{C}_1\text{--C}_6)$ alcoxi, y un heterociclo de 3 a 7 miembros que comprende 1 a 2 heteroátomos seleccionados de N, O, y S; y

R^a , R^b , R^c , y R^d son cada uno, de manera independiente, H o $(\text{C}_1\text{--C}_6)$ alquilo.

[005] En otro aspecto, la presente divulgación se refiere a una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula I o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y uno o más portadores farmacéuticamente aceptables.

[006] En otro aspecto, la presente divulgación se refiere a una combinación que comprende un compuesto de Fórmula I o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y uno o más agentes farmacéuticos.

[007] En otro aspecto, la presente divulgación se refiere a un método para el tratamiento de una enfermedad o de un trastorno, que comprende administrar a un paciente que lo necesita una cantidad

terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I o una de sus sales farmacéuticamente aceptables. En algunas formas de realización, la enfermedad o el trastorno es una enfermedad o un trastorno cardiovascular. En algunas formas de realización, la enfermedad o el trastorno cardiovascular se selecciona de hipertensión, enfermedad vascular periférica, insuficiencia cardíaca, enfermedad de las arterias coronarias (CAD, por sus siglas en inglés), cardiopatía isquémica (IHD, por sus siglas en inglés), estenosis mitral y regurgitación, angina, miocardiopatía hipertrófica, miocardiopatía diabética, arritmias supraventricular y ventriculares, arritmia cardíaca, fibrilación auricular (AF, por sus siglas en inglés), nueva aparición de fibrilación auricular, fibrilación auricular recurrente, fibrosis cardíaca, aleteo auricular, remodelación vascular nociva, estabilización de placa e infarto de miocardio (MI, por sus siglas en inglés). En algunas formas de realización, la enfermedad o el trastorno es un trastorno o una enfermedad asociados con la actividad del receptor del péptido natriurético.

[008] En otro aspecto, la presente divulgación se refiere a un compuesto de Fórmula I o una de sus sales farmacéuticamente aceptables para el uso como un medicamento.

[009] En otro aspecto, la presente divulgación se refiere a un compuesto de Fórmula I o una de sus sales farmacéuticamente aceptables para el uso en el tratamiento de una enfermedad o de un trastorno.

[010] Aún en otro aspecto, la presente divulgación se refiere a un compuesto de Fórmula I para el uso en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad o de un trastorno.

[011] En todavía un aspecto más, la presente divulgación se refiere al uso de un compuesto de Fórmula I o una de sus sales farmacéuticamente aceptables en el tratamiento de una enfermedad o de un trastorno.

[012] Otras características y ventajas de la divulgación serán evidentes a partir de la siguiente descripción y de las reivindicaciones.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

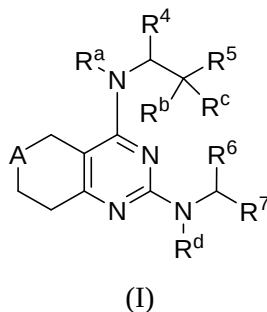
[013] En ciertos aspectos, la divulgación proporciona compuestos derivados de hidroquinazolina sustituidos y sus composiciones farmacéuticas. En particular, dichos compuestos sustituidos son útiles como activadores de NPR1 y, por lo tanto, pueden usarse para tratar o prevenir una enfermedad o afección.

[014] Los detalles de la divulgación se exponen en la descripción adjunta a continuación. Aunque se pueden usarse métodos y materiales similares o equivalentes a los descritos en el presente documento en la puesta en práctica o prueba de la presente divulgación, ahora se describen métodos y materiales ilustrativos. Otras características, objetos y ventajas de la divulgación resultarán evidentes a partir de la descripción y de las reivindicaciones. En la memoria descriptiva y las reivindicaciones adjuntas, las formas singulares también incluyen el plural, a menos que el contexto indique claramente lo contrario. A menos que se defina lo contrario, todos los términos técnicos y científicos utilizados en este documento

tienen el mismo significado que entiende comúnmente un experto en la técnica a la que pertenece esta divulgación. Todas las patentes y publicaciones citadas en esta memoria descriptiva se incorporan aquí como referencia en su totalidad.

Compuestos.

[015] En un aspecto, la divulgación por lo tanto proporciona un compuesto de Fórmula (I):



o una de sus sales farmacéuticamente aceptables donde:

A es NR¹ o CR²R³;

R¹ y R² son cada uno, de manera independiente, H, (C₃–C₆)cicloalquilo, o (C₆–C₁₀)arilo, donde el (C₆–C₁₀)arilo está opcionalmente sustituido con uno o más (p. ej., 1, 2, 3, 4, o 5) sustituyentes seleccionados de manera independiente de halo, –CN, –OH, –CO₂H, (C₁–C₆)alquilo y (C₃–C₆)cicloalquilo;

R³ es H o (C₁–C₆)alquilo;

R⁴ es (C₆–C₁₀)arilo o un heteroarilo de 5 o 6 miembros que comprende 1, 2, 3, o 4 heteroátomos seleccionados de N, O, y S, donde el (C₆–C₁₀)arilo o el heteroarilo de 5 o 6 miembros están cada uno opcionalmente sustituidos con uno o más (p. ej., 1, 2, 3, 4, o 5) sustituyentes seleccionados de manera independiente de halo, –CN, –OH, –CO₂H, oxo, (C₁–C₆)alquilo, (C₁–C₆)haloalquilo, (C₃–C₆)cicloalquilo, (C₃–C₆)cicloalquil–(C₁–C₆)alquilo, y (C₁–C₆)alquil(C₃–C₆)cicloalquilo;

R⁵ es NR⁸R⁹;

R⁶ es seleccionado de H, (C₁–C₆)alquilo, (C₃–C₆)cicloalquilo, y (C₃–C₆)cicloalquil–(C₁–C₆)alquilo;

R⁷ es (C₃–C₆)cicloalquilo o (C₆–C₁₀)arilo, donde el (C₃–C₆)cicloalquilo y (C₆–C₁₀)arilo están cada uno opcionalmente sustituidos con uno o más (p. ej., 1, 2, 3, 4, o 5) sustituyentes seleccionados de manera independiente de halo, –CN, –OH, –CO₂H, y HO₂C–(C₁–C₆)alquilo;

R⁸ y R⁹ son cada uno, de manera independiente, H, (C₁–C₆)alquilo o un heterociclo de 3 a 6 miembros que comprende 1 a 3 heteroátomos seleccionados de N, O, y S; o

R⁸ y R⁹ junto con el N al cual están unidos forman un heterociclo de 3 a 10 miembros que comprende opcionalmente 1 o 2 heteroátomos adicionales seleccionados de N, O, y S, donde el heterociclo de 3 a 10 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más (p. ej., 1, 2, 3, 4, o 5) sustituyentes

seleccionados de manera independiente de halo, $-\text{CN}$, $-\text{OH}$, $-\text{CO}_2\text{H}$, $(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alquilo}$, $(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{haloalquilo}$, $(\text{C}_3-\text{C}_6)\text{cicloalquil}-(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alquilo}$, $(\text{C}_3-\text{C}_6)\text{cicloalquilo}$, $(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alquil}-\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alquilo}$, $(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{hidroxialquilo}$, $(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alcoxi}$, y un heterociclo de 3 a 7 miembros que comprende 1 a 2 heteroátomos seleccionados de N, O, y S; y

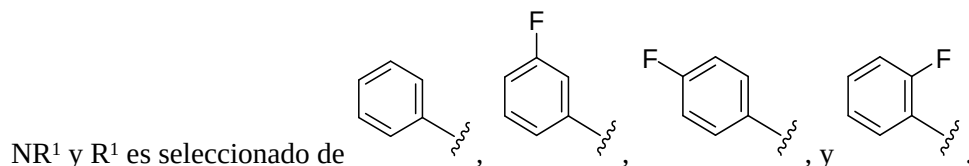
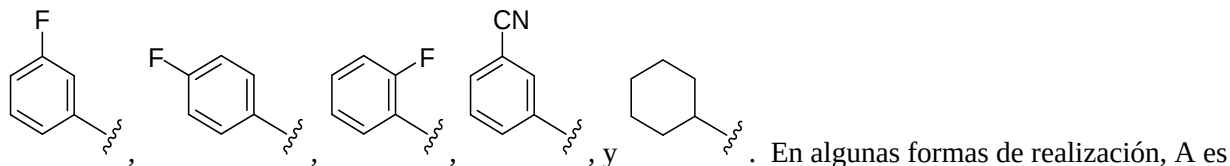
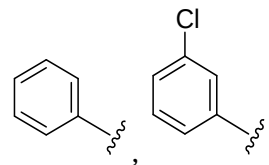
R^a , R^b , R^c , y R^d son cada uno, de manera independiente, H o $(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alquilo}$.

[016] A menos que se especifique lo contrario, el término "compuestos de la presente divulgación" o "compuesto de la presente divulgación" se refiere a compuestos de Fórmula (I), y compuestos ejemplificados y sales de los mismos, así como todos los estereoisómeros (incluidos diastereoisómeros y enantiómeros), rotámeros, tautómeros y compuestos isotópicamente marcados (incluidas las sustituciones de deuterio), como así restos formados inherentemente.

[017] En el presente documento se describen diversas formas de realización de la divulgación. Se reconocerá que las características especificadas en cada forma de realización pueden combinarse con otras características especificadas de otras formas de realización para proporcionar formas de realización adicionales.

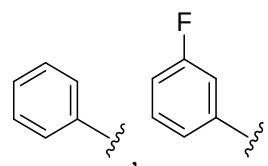
[018] En algunas formas de realización, A es NR^1 y R^1 es $(\text{C}_3-\text{C}_6)\text{cicloalquilo}$ o $(\text{C}_6-\text{C}_{10})\text{arilo}$, donde el $(\text{C}_6-\text{C}_{10})\text{arilo}$ está opcionalmente sustituido con uno o más (p. ej., 1, 2, 3, 4, o 5) sustituyentes seleccionados de manera independiente de halo, $-\text{CN}$, $-\text{OH}$, $-\text{CO}_2\text{H}$, $(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alquilo}$ y $(\text{C}_3-\text{C}_6)\text{cicloalquilo}$. En algunas formas de realización, A es NR^1 y R^1 es $(\text{C}_6-\text{C}_{10})\text{arilo}$ que está opcionalmente sustituido con uno o más (p. ej., 1, 2, 3, 4, o 5) sustituyentes seleccionados de manera independiente de halo, $-\text{CN}$, $-\text{OH}$, $-\text{CO}_2\text{H}$, $(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alquilo}$ y $(\text{C}_3-\text{C}_6)\text{cicloalquilo}$. En algunas formas de realización, A es NR^1 y R^1 es $(\text{C}_6-\text{C}_{10})\text{arilo}$ que está opcionalmente sustituido con uno o más (p. ej., 1, 2, 3, 4, o 5) sustituyentes seleccionados de manera independiente de halo y $-\text{CN}$. En algunas formas de realización, A es NR^1 y R^1 es fenilo que está opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados de manera independiente de halo y $-\text{CN}$. En algunas formas de realización, A es NR^1 y R^1 es fenilo que está opcionalmente sustituido con 1 sustituyente seleccionado de manera independiente de halo y $-\text{CN}$. En algunas formas de realización, A es NR^1 y R^1 es fenilo que está opcionalmente sustituido con 1 sustituyente seleccionado de manera independiente de fluoro y $-\text{CN}$.

[019] En algunas formas de realización, A es NR¹ y R¹ es seleccionado de

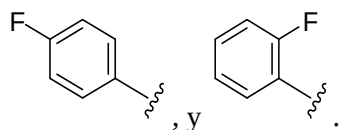


NR¹ y R¹ es seleccionado de

[020] En algunas formas de realización, A es CR²R³ y R² es (C₆-C₁₀)arilo, que está opcionalmente sustituido con uno o más (p. ej., 1, 2, 3, 4, o 5) sustituyentes seleccionados de manera independiente de halo, -CN, -OH, -CO₂H, (C₁-C₆)alquilo y (C₃-C₆)cicloalquilo. En algunas formas de realización, A es CR²R³ y R² es (C₆-C₁₀)arilo, que está opcionalmente sustituido con uno o más (p. ej., 1, 2, 3, 4, o 5) sustituyentes seleccionados de manera independiente de halo. En algunas formas de realización, A es CR²R³ y R² es fenilo que está opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados de manera independiente de halo. En algunas formas de realización, A es CR²R³ y R² es fenilo que está opcionalmente sustituido con 1 sustituyente seleccionado de halo. En algunas formas de realización, A es CR²R³ y R² es fenilo que está opcionalmente sustituido con 1 sustituyente seleccionado de fluoro.



[021] En algunas formas de realización, A es CR²R³ y R² es seleccionado de



[022] En algunas formas de realización, A es CR²R³ y R³ es seleccionado de H y -CH₃.

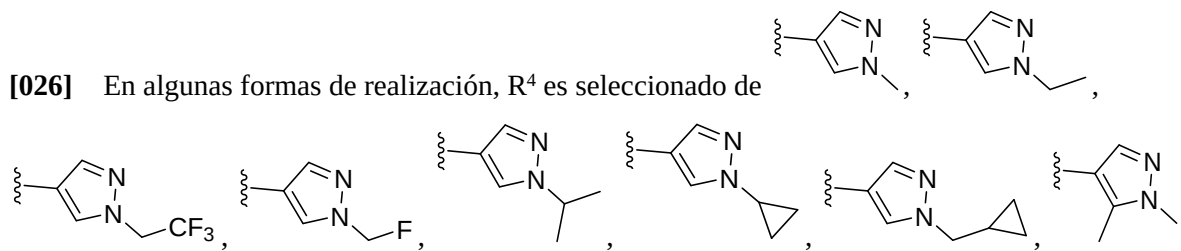
[023] En algunas formas de realización, R⁴ es (C₆-C₁₀)arilo o un heteroarilo de 5 o 6 miembros que comprende 1, 2, 3, o 4 heteroátomos seleccionados de N, O, y S, donde el (C₆-C₁₀)arilo está opcionalmente sustituido con uno o más (p. ej., 1, 2, 3, 4, o 5) sustituyentes seleccionados de manera independiente de halo, -CN, -OH, -CO₂H, y (C₁-C₆)alquilo, y el heteroarilo de 5 o 6 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más (p. ej., 1, 2, 3, 4, o 5) sustituyentes seleccionados de manera independiente de halo, -CN, -OH,

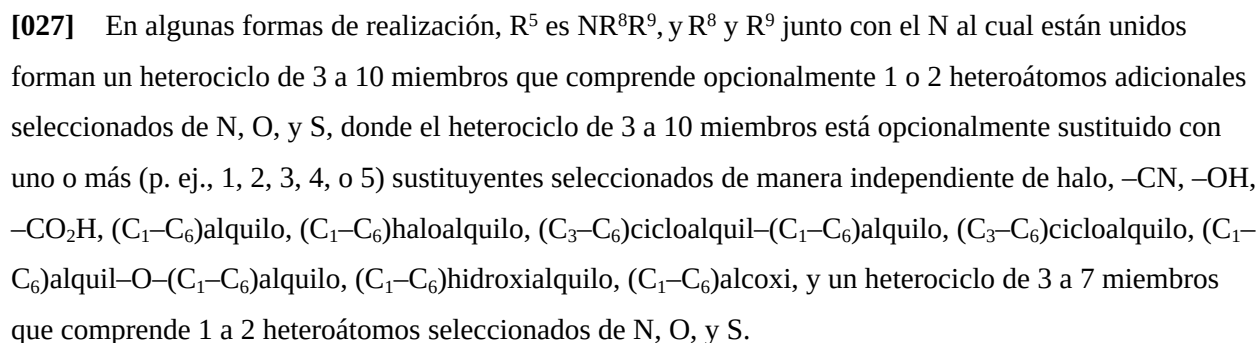
–CO₂H, oxo, (C₁–C₆)alquilo, (C₁–C₆)haloalquilo, (C₃–C₆)cicloalquilo, (C₃–C₆)cicloalquil–(C₁–C₆)alquilo, y (C₁–C₆)alquil(C₃–C₆)cicloalquilo. En ciertas formas de realización, R⁴ es (C₆–C₁₀)arilo o un heteroarilo de 5 o 6 miembros que comprende 1 a 2 heteroátomos seleccionados de N y S, donde el (C₆–C₁₀)arilo está opcionalmente sustituido con uno o más (p. ej., 1, 2, 3, 4, o 5) sustituyentes seleccionados de manera independiente de halo y (C₁–C₆)alquilo, y el heteroarilo de 5 o 6 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más (p. ej., 1, 2, 3, 4, o 5) sustituyentes seleccionados de manera independiente de oxo, (C₁–C₆)alquilo, (C₁–C₆)haloalquilo, (C₃–C₆)cicloalquilo, y (C₃–C₆)cicloalquil–(C₁–C₆)alquilo.

[024] En algunas formas de realización, R⁴ es un heteroarilo de 5 o 6 miembros que comprende 1 a 2 heteroátomos seleccionados de N y S, que está opcionalmente sustituido con uno o más (p. ej., 1, 2, 3, 4, o 5) sustituyentes seleccionados de manera independiente de oxo, (C₁–C₆)alquilo, (C₁–C₆)haloalquilo, (C₃–C₆)cicloalquilo, y (C₃–C₆)cicloalquil–(C₁–C₆)alquilo. En algunas formas de realización, R⁴ es un heteroarilo de 5 miembros que comprende 1 a 2 heteroátomos seleccionados de N y S, que está opcionalmente sustituido con uno o más (p. ej., 1, 2, 3, 4, o 5) sustituyentes seleccionados de manera independiente de oxo, (C₁–C₆)alquilo, (C₁–C₆)fluoroalquilo, (C₃–C₆)cicloalquilo, y (C₃–C₆)cicloalquil–(C₁–C₆)alquilo. En algunas formas de realización, R⁴ es un heteroarilo de 5 miembros que comprende 1 a 2 heteroátomos seleccionados de N y S, que está opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados de manera independiente de (C₁–C₆)alquilo, (C₁–C₆)fluoroalquilo, (C₃–C₆)cicloalquilo, y (C₃–C₆)cicloalquil–(C₁–C₆)alquilo. En algunas formas de realización, R⁴ es un heteroarilo de 5 miembros que comprende 2 heteroátomos seleccionados de N y S, que está opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados de manera independiente de (C₁–C₆)alquilo, (C₁–C₆)fluoroalquilo, (C₃–C₆)cicloalquilo, y (C₃–C₆)cicloalquil–(C₁–C₆)alquilo.

[025] En ciertas formas de realización, R⁴ es (C₆–C₁₀)arilo, que está opcionalmente sustituido con uno o más (p. ej., 1, 2, 3, 4, o 5) sustituyentes seleccionados de manera independiente de halo, oxo, y (C₁–C₆)alquilo. En ciertas formas de realización, R⁴ es fenilo, que está opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados de manera independiente de halo, oxo, y (C₁–C₆)alquilo. En ciertas formas de realización, R⁴ es (C₆–C₁₀)arilo, que está opcionalmente sustituido con uno o más (p. ej., 1, 2, 3, 4, o 5) sustituyentes seleccionados de manera independiente de halo.

[026] En algunas formas de realización, R⁴ es seleccionado de





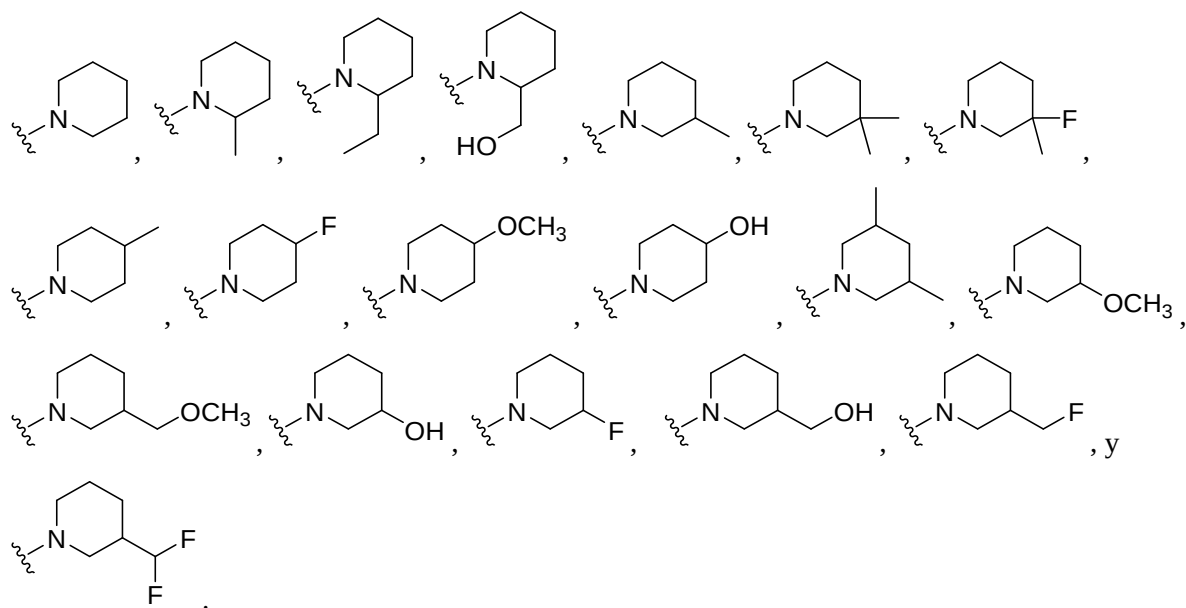
[028] En algunas formas de realización, R^5 es NR^8R^9 , y R^8 y R^9 junto con el N con el que están unidos forman un heterociclo de 3 a 10 miembros que comprende opcionalmente 1 a 2 heteroátomos O adicionales, donde el heterociclo de 3 a 10 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más (p. ej., 1, 2, 3, 4, o 5) sustituyentes seleccionados de manera independiente de halo, $-CN$, $-OH$, $-CO_2H$, (C_1-C_6) alquilo, (C_1-C_6) haloalquilo, (C_3-C_6) cicloalquil- (C_1-C_6) alquilo, (C_3-C_6) cicloalquilo, (C_1-C_6) alquil-O- (C_1-C_6) alquilo, (C_1-C_6) hidroxialquilo, (C_1-C_6) alcoxi, y un heterociclo de 3 a 7 miembros que comprende 1 a 2 heteroátomos seleccionados de N, O, y S.

[029] En algunas formas de realización, R^5 es NR^8R^9 , y R^8 y R^9 junto con el N con el que están unidos forman un heterociclo de 3 a 10 miembros que comprende opcionalmente 1 a 2 heteroátomos O adicionales, donde el heterociclo de 3 a 10 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más (p. ej., 1, 2, 3, 4, o 5) sustituyentes seleccionados de manera independiente de halo, $-OH$, (C_1-C_6) alquilo, (C_1-C_6) haloalquilo, (C_3-C_6) cicloalquilo, (C_1-C_6) alquil-O- (C_1-C_6) alquilo, (C_1-C_6) hidroxialquilo, (C_1-C_6) alcoxi, y un heterociclo de 3 a 7 miembros que comprende un heteroátomo seleccionado de N, O, y S.

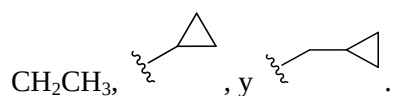
[030] En algunas formas de realización, R^5 es NR^8R^9 , y R^8 y R^9 junto con el N con el que están unidos forman un heterociclo de 5 a 10 miembros que comprende opcionalmente 1 a 2 heteroátomos O adicionales, donde el heterociclo de 5 a 10 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más (p. ej., 1, 2, 3, 4, o 5) sustituyentes seleccionados de manera independiente de halo, $-OH$, (C_1-C_6) alquilo, (C_1-C_6) haloalquilo, (C_3-C_6) cicloalquilo, (C_1-C_6) alquil-O- (C_1-C_6) alquilo, (C_1-C_6) hidroxialquilo, (C_1-C_6) alcoxi, y un heterociclo de 3 a 7 miembros que comprende un heteroátomo seleccionado de N y O. En algunas formas de realización, el heterociclo de 5 a 10 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más (p. ej., 1, 2, 3, 4, o 5) sustituyentes seleccionados de manera independiente de fluoro, $-OH$, (C_1-C_6) alquilo, (C_1-C_6) fluoroalquilo, $CH_3O-(C_1-C_6)$ alquilo, (C_1-C_6) hidroxialquilo, y un heterociclo de 5 miembros que comprende un heteroátomo seleccionado de O. En algunas formas de realización, el heterociclo de 5 a 10 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más (p. ej., 1, 2, 3, 4, o 5) sustituyentes seleccionados de manera independiente de fluoro, $-OH$, $-CH_3$, $-CH_2F$, $-CF_2H$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2OH$, $-OCH_3$, y

$-CH_2OCH_3$. En algunas formas de realización, el heterociclo de 5 a 10 miembros está opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados de manera independiente de fluoro, $-OH$, $-CH_3$, $-CH_2F$, $-CF_2H$,

$-CH_2CH_3$, $-CH_2OH$, $-OCH_3$, y $-CH_2OCH_3$. En algunas formas de realización, el heterociclo de 5 a 10 miembros está opcionalmente sustituido con 1 sustituyente seleccionado de manera independiente de (C_3-C_6) cicloalquilo y un heterociclo de 5 miembros que comprende un heteroátomo seleccionado de N y O.



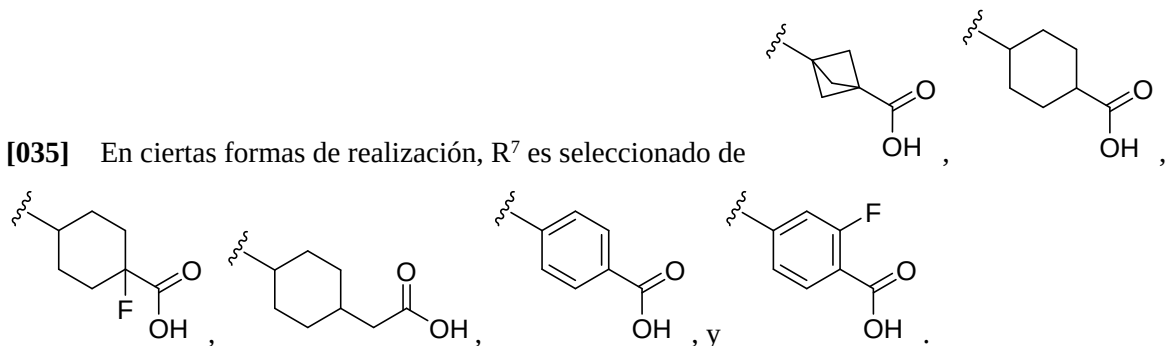
[033] En algunas formas de realización, R⁶ es seleccionado de (C₁–C₄)alquilo, (C₃–C₅)cicloalquilo, y (C₃–C₅)cicloalquil–(C₁–C₄)alquilo. En ciertas formas de realización, R⁶ es seleccionado de, –CH₃, –



11

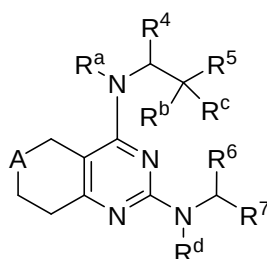
ej., 1, 2, 3, 4, o 5) sustituyentes seleccionados de manera independiente de halo, $-\text{CO}_2\text{H}$, y $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$. En algunas formas de realización, R^7 es seleccionado de (C_5-C_6) cicloalquilo o $(\text{C}_6-\text{C}_{10})$ arilo, donde el (C_5-C_6) cicloalquilo y $(\text{C}_6-\text{C}_{10})$ arilo están cada uno opcionalmente sustituidos con uno o más (p. ej., 1, 2, 3, 4, o 5) sustituyentes seleccionados de manera independiente de halo, $-\text{CO}_2\text{H}$, y $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$. En algunas formas de realización, R^7 es seleccionado de (C_5-C_6) cicloalquilo o $(\text{C}_6-\text{C}_{10})$ arilo, donde el (C_5-C_6) cicloalquilo y $(\text{C}_6-\text{C}_{10})$ arilo están cada uno opcionalmente sustituidos con 1 o 2 sustituyentes seleccionados de manera independiente de fluoro, $-\text{CO}_2\text{H}$, y $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$.

[035] En ciertas formas de realización, R^7 es seleccionado de



[036] En algunas formas de realización, R^a , R^b , R^c , y R^d son cada uno, de manera independiente, H o $-\text{CH}_3$. En algunas formas de realización, R^a , R^b , R^c , y R^d son cada uno H. En algunas formas de realización, R^a , R^b , y R^c son cada uno H. En algunas formas de realización, R^a es H. En algunas formas de realización, R^b y R^c son cada uno H. En algunas formas de realización, R^a , R^b , R^c , y R^d son cada uno $-\text{CH}_3$. En algunas formas de realización preferidas, R^d es $-\text{CH}_3$.

[037] En algunas formas de realización, la divulgación se refiere a un compuesto de Fórmula (I):



(I)

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables donde:

A es CR^2R^3 ;

R^2 es $(\text{C}_6-\text{C}_{10})$ arilo, donde el $(\text{C}_6-\text{C}_{10})$ arilo está opcionalmente sustituido con uno o más (p. ej., 1, 2, 3, 4, o 5) sustituyentes seleccionados de manera independiente de halo, $-\text{CN}$, $-\text{OH}$, $-\text{CO}_2\text{H}$, (C_1-C_6) alquilo y (C_3-C_6) cicloalquilo;

R^3 es H o (C_1-C_6) alquilo;

R⁴ es un heteroarilo de 5 o 6 miembros que comprende 1, 2, 3, o 4 heteroátomos seleccionados de N, O, y S, donde el heteroarilo de 5 o 6 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más (p. ej., 1, 2, 3, 4, o 5) sustituyentes seleccionados de manera independiente de halo, -CN, -OH, -CO₂H, oxo, (C₁-C₆)alquilo, (C₁-C₆)haloalquilo, (C₃-C₆)cicloalquilo, (C₃-C₆)cicloalquil-(C₁-C₆)alquilo, y (C₁-C₆)alquil(C₃-C₆)cicloalquilo;

R⁵ es NR⁸R⁹;

R⁶ es seleccionado de H, (C₁-C₆)alquilo, (C₃-C₆)cicloalquilo, y (C₃-C₆)cicloalquil-(C₁-C₆)alquilo;

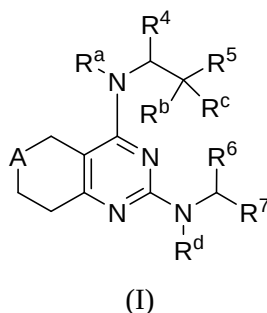
R⁷ es (C₃-C₆)cicloalquilo o (C₆-C₁₀)arilo, donde el (C₃-C₆)cicloalquilo y (C₆-C₁₀)arilo están cada uno opcionalmente sustituidos con uno o más (p. ej., 1, 2, 3, 4, o 5) sustituyentes seleccionados de manera independiente de halo, -CN, -OH, -CO₂H, y HO₂C-(C₁-C₆)alquilo;

R⁸ y R⁹ son cada uno, de manera independiente, H, (C₁-C₆)alquilo o un heterociclo de 3 a 6 miembros que comprende 1 a 3 heteroátomos seleccionados de N, O, y S; o

R⁸ y R⁹ junto con el N al cual están unidos forman un heterociclo de 3 a 10 miembros que comprende opcionalmente 1 o 2 heteroátomos adicionales seleccionados de N, O, y S, donde el heterociclo de 3 a 10 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más (p. ej., 1, 2, 3, 4, o 5) sustituyentes seleccionados de manera independiente de halo, -CN, -OH, -CO₂H, (C₁-C₆)alquilo, (C₁-C₆)haloalquilo, (C₃-C₆)cicloalquil-(C₁-C₆)alquilo, (C₃-C₆)cicloalquilo, (C₁-C₆)alquil-O-(C₁-C₆)alquilo, (C₁-C₆)hidroxialquilo, (C₁-C₆)alcoxi, y un heterociclo de 3 a 7 miembros que comprende 1 a 2 heteroátomos seleccionados de N, O, y S; y

R^a, R^b, R^c, y R^d son cada uno, de manera independiente, H o (C₁-C₆)alquilo.

[038] En algunas formas de realización, la divulgación se refiere a un compuesto de Fórmula (I):



o una de sus sales farmacéuticamente aceptables donde:

A es CR²R³;

R² es fenilo, donde el fenilo está opcionalmente sustituido con uno o más (p. ej., 1, 2, 3, 4, o 5) sustituyentes seleccionados de manera independiente de halo, -CN, -OH, -CO₂H, (C₁-C₆)alquilo y (C₃-C₆)cicloalquilo;

R³ es H o (C₁-C₆)alquilo;

R⁴ es (C₆–C₁₀)arilo o un heteroarilo de 5 o 6 miembros que comprende 1, 2, 3, o 4 heteroátomos seleccionados de N, O, y S, donde el (C₆–C₁₀)arilo o el heteroarilo de 5 o 6 miembros están cada uno opcionalmente sustituidos con uno o más (p. ej., 1, 2, 3, 4, o 5) sustituyentes seleccionados de manera independiente de halo, –CN, –OH, –CO₂H, oxo, (C₁–C₆)alquilo, (C₁–C₆)haloalquilo, (C₃–C₆)cicloalquilo, (C₃–C₆)cicloalquil–(C₁–C₆)alquilo, y (C₁–C₆)alquil(C₃–C₆)cicloalquilo;

R⁵ es NR⁸R⁹;

R⁶ es seleccionado de H, (C₁–C₆)alquilo, (C₃–C₆)cicloalquilo, y (C₃–C₆)cicloalquil–(C₁–C₆)alquilo;

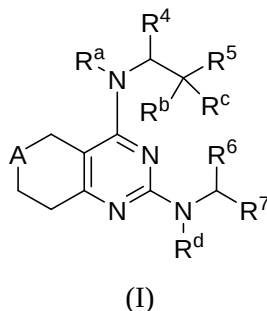
R⁷ es (C₃–C₆)cicloalquilo o (C₆–C₁₀)arilo, donde el (C₃–C₆)cicloalquilo y (C₆–C₁₀)arilo están cada uno opcionalmente sustituidos con uno o más (p. ej., 1, 2, 3, 4, o 5) sustituyentes seleccionados de manera independiente de halo, –CN, –OH, –CO₂H, y HO₂C–(C₁–C₆)alquilo;

R⁸ y R⁹ son cada uno, de manera independiente, H, (C₁–C₆)alquilo o un heterociclo de 3 a 6 miembros que comprende 1 a 3 heteroátomos seleccionados de N, O, y S; o

R⁸ y R⁹ junto con el N al cual están unidos forman un heterociclo de 3 a 10 miembros que comprende opcionalmente 1 o 2 heteroátomos adicionales seleccionados de N, O, y S, donde el heterociclo de 3 a 10 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más (p. ej., 1, 2, 3, 4, o 5) sustituyentes seleccionados de manera independiente de halo, –CN, –OH, –CO₂H, (C₁–C₆)alquilo, (C₁–C₆)haloalquilo, (C₃–C₆)cicloalquil–(C₁–C₆)alquilo, (C₃–C₆)cicloalquilo, (C₁–C₆)alquil–O–(C₁–C₆)alquilo, (C₁–C₆)hidroxialquilo, (C₁–C₆)alcoxi, y un heterociclo de 3 a 7 miembros que comprende 1 a 2 heteroátomos seleccionados de N, O, y S; y

R^a, R^b, R^c, y R^d son cada uno, de manera independiente, H o (C₁–C₆)alquilo.

[039] En algunas formas de realización, la divulgación se refiere a un compuesto de Fórmula (I):



o una de sus sales farmacéuticamente aceptables donde:

A es CR²R³;

R² es fenilo, donde el fenilo está opcionalmente sustituido con uno o más (p. ej., 1, 2, 3, 4, o 5) sustituyentes seleccionados de manera independiente de halo, –CN, –OH, –CO₂H, (C₁–C₆)alquilo y (C₃–C₆)cicloalquilo;

R³ es H o (C₁–C₆)alquilo;

R⁴ es (C₆–C₁₀)arilo o un heteroarilo de 5 o 6 miembros que comprende 1, 2, 3, o 4 heteroátomos seleccionados de N, O, y S, donde el (C₆–C₁₀)arilo o el heteroarilo de 5 o 6 miembros están cada uno opcionalmente sustituidos con uno o más (p. ej., 1, 2, 3, 4, o 5) sustituyentes seleccionados de manera independiente de halo, –CN, –OH, –CO₂H, oxo, (C₁–C₆)alquilo, (C₁–C₆)haloalquilo, (C₃–C₆)cicloalquilo, (C₃–C₆)cicloalquil–(C₁–C₆)alquilo, y (C₁–C₆)alquil(C₃–C₆)cicloalquilo;

R⁵ es NR⁸R⁹;

R⁶ es seleccionado de H, (C₁–C₆)alquilo, (C₃–C₆)cicloalquilo, y (C₃–C₆)cicloalquil–(C₁–C₆)alquilo;

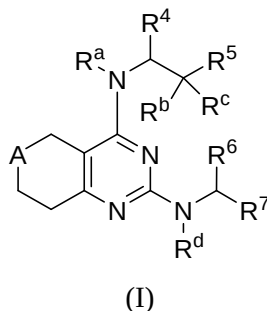
R⁷ es (C₃–C₆)cicloalquilo o (C₆–C₁₀)arilo, donde el (C₃–C₆)cicloalquilo y (C₆–C₁₀)arilo están cada uno opcionalmente sustituidos con uno o más (p. ej., 1, 2, 3, 4, o 5) sustituyentes seleccionados de manera independiente de halo, –CN, –OH, –CO₂H, y HO₂C–(C₁–C₆)alquilo;

R⁸ y R⁹ son cada uno, de manera independiente, H, (C₁–C₆)alquilo o un heterociclo de 3 a 6 miembros que comprende 1 a 3 heteroátomos seleccionados de N, O, y S; o

R⁸ y R⁹ junto con el N al cual están unidos forman un heterociclo de 3 a 10 miembros que comprende opcionalmente 1 o 2 heteroátomos adicionales seleccionados de N, O, y S, donde el heterociclo de 3 a 10 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más (p. ej., 1, 2, 3, 4, o 5) sustituyentes seleccionados de manera independiente de halo, –CN, –OH, –CO₂H, (C₁–C₆)alquilo, (C₁–C₆)haloalquilo, (C₃–C₆)cicloalquil–(C₁–C₆)alquilo, (C₃–C₆)cicloalquilo, (C₁–C₆)alquil–O–(C₁–C₆)alquilo, (C₁–C₆)hidroxialquilo, (C₁–C₆)alcoxi, y un heterociclo de 3 a 7 miembros que comprende 1 a 2 heteroátomos seleccionados de N, O, y S; y

R^a, R^b, R^c, y R^d son cada uno, de manera independiente, H o (C₁–C₆)alquilo.

[040] En algunas formas de realización, la divulgación se refiere a un compuesto de Fórmula (I):



o una de sus sales farmacéuticamente aceptables donde:

A es NR¹;

R¹ es (C₆–C₁₀)arilo, donde el (C₆–C₁₀)arilo está opcionalmente sustituido con uno o más (p. ej., 1, 2, 3, 4, o 5) sustituyentes seleccionados de manera independiente de halo, –CN, –OH, –CO₂H, (C₁–C₆)alquilo y (C₃–C₆)cicloalquilo;

R³ es H o (C₁–C₆)alquilo;

R⁴ es (C₆–C₁₀)arilo o un heteroarilo de 5 o 6 miembros que comprende 1, 2, 3, o 4 heteroátomos seleccionados de N, O, y S, donde el (C₆–C₁₀)arilo está opcionalmente sustituido con uno o más (p. ej., 1, 2, 3, 4, o 5) sustituyentes seleccionados de manera independiente de halo, –CN, –OH, –CO₂H, y (C₁–C₆)alquilo, y el heteroarilo de 5 o 6 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más (p. ej., 1, 2, 3, 4, o 5) sustituyentes seleccionados de manera independiente de halo, –CN, –OH, –CO₂H, oxo, (C₁–C₆)alquilo, (C₁–C₆)haloalquilo, (C₃–C₆)cicloalquilo, (C₃–C₆)cicloalquil–(C₁–C₆)alquilo, y (C₁–C₆)alquil(C₃–C₆)cicloalquilo;

R⁵ es NR⁸R⁹;

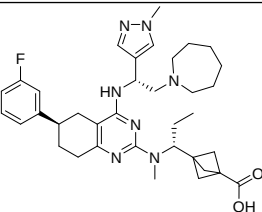
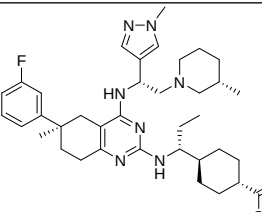
R⁶ es seleccionado de (C₁–C₆)alquilo, (C₃–C₆)cicloalquilo, y (C₃–C₆)cicloalquil–(C₁–C₆)alquilo;

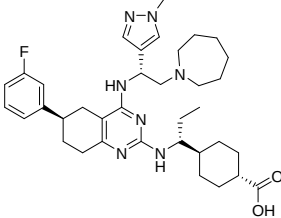
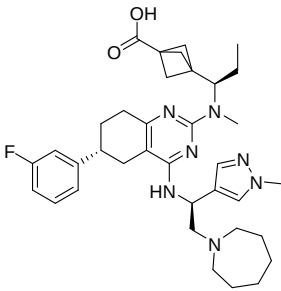
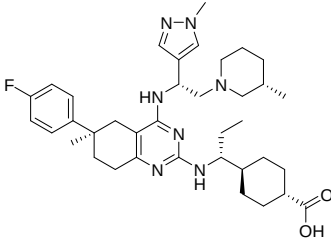
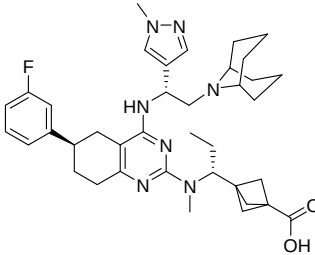
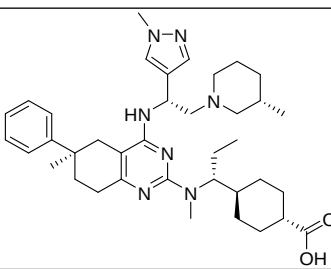
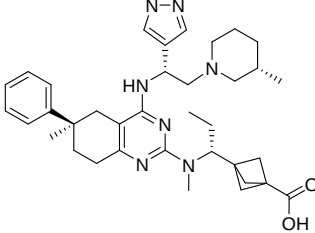
R⁷ es (C₃–C₆)cicloalquilo o (C₆–C₁₀)arilo, donde el (C₃–C₆)cicloalquilo y (C₆–C₁₀)arilo están cada uno opcionalmente sustituidos con uno o más (p. ej., 1, 2, 3, 4, o 5) sustituyentes seleccionados de manera independiente de halo, –CO₂H, y HO₂C–(C₁–C₆)alquilo;

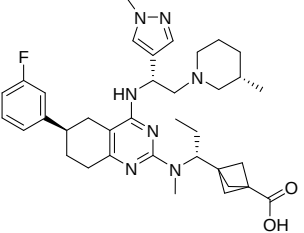
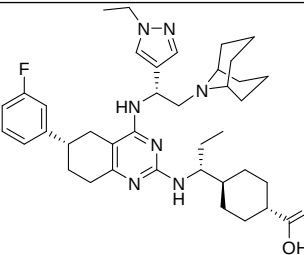
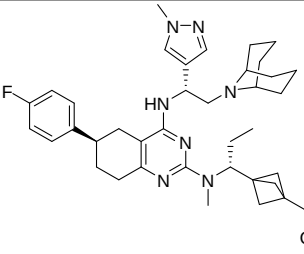
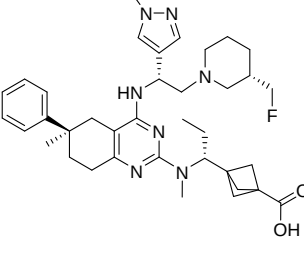
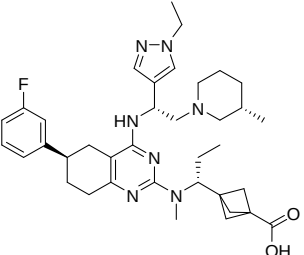
R⁸ y R⁹ junto con el N al cual están unidos forman un heterociclo de 3 a 10 miembros que comprende opcionalmente 1 o 2 heteroátomos adicionales seleccionados de N, O, y S, donde el heterociclo de 3 a 10 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más (p. ej., 1, 2, 3, 4, o 5) sustituyentes seleccionados de manera independiente de halo, –CN, –OH, –CO₂H, (C₁–C₆)alquilo, (C₁–C₆)haloalquilo, (C₃–C₆)cicloalquil–(C₁–C₆)alquilo, (C₃–C₆)cicloalquilo, (C₁–C₆)alquil–O–(C₁–C₆)alquilo, (C₁–C₆)hidroxialquilo, (C₁–C₆)alcoxi, y un heterociclo de 3 a 7 miembros que comprende 1 a 2 heteroátomos seleccionados de N, O, y S; y

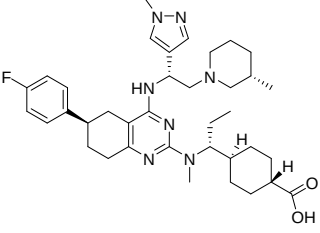
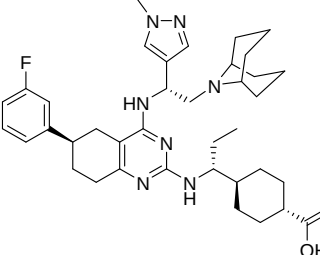
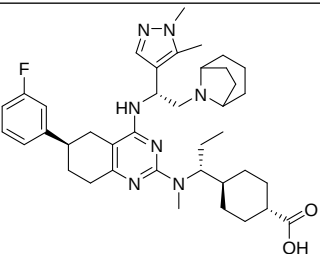
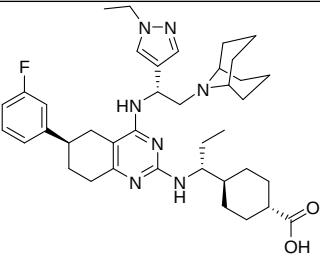
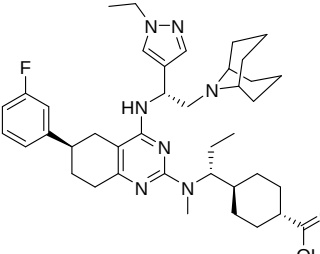
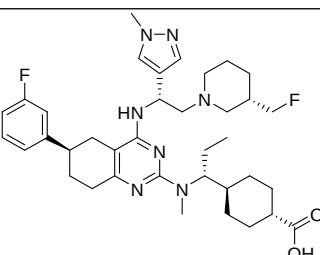
R^a, R^b, R^c, y R^d son cada uno, de manera independiente, H o (C₁–C₆)alquilo.

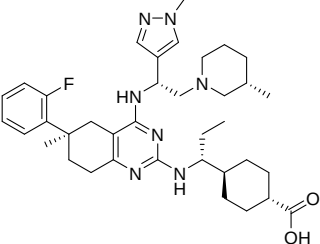
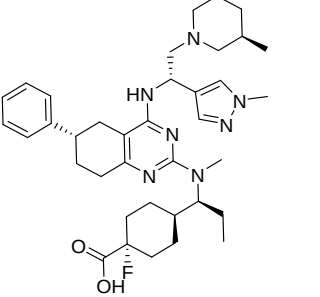
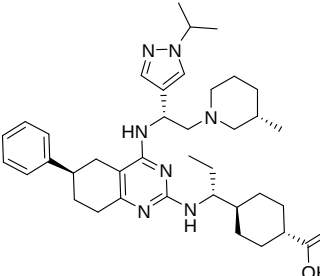
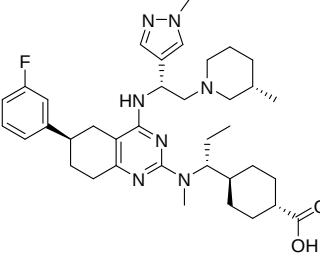
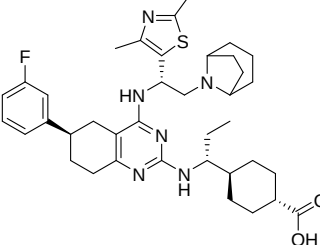
[041] En ciertas formas de realización, el compuesto es un compuesto o una de sus sales farmacéuticamente aceptables seleccionado de:

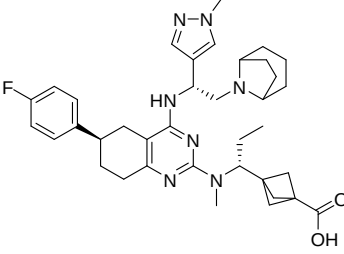
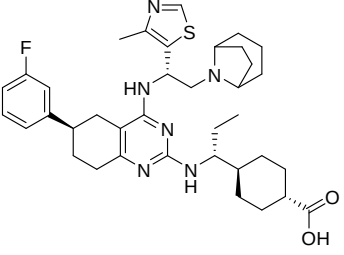
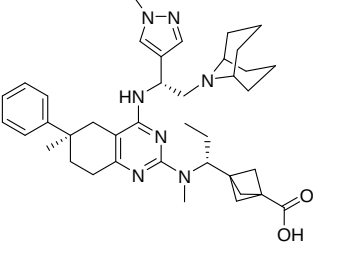
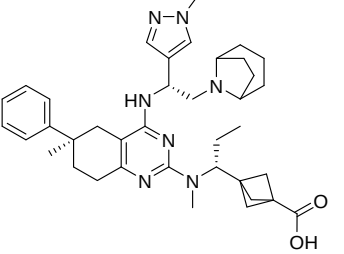
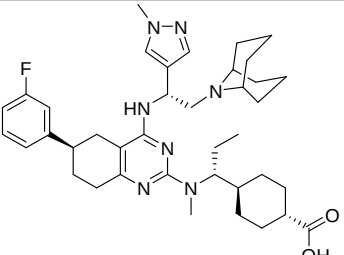
Comp. #	Estructura	Nombre
1		ácido 3–((R)–1–(((R)–4–(((R)–2–(azepan–1–il)–1–(1–metil–1H–pirazol–4–il)etil)amino)–6–(3–fluorofenilo)–5,6,7,8–tetrahidroquinazolin–2–il)(metil)amino)propil)biciclo[1.1.1]pentano–1–carboxílico
2		ácido (1R,4r)–4–((R)–1–(((R)–6–(3–fluorofenilo)–6–metil–4–(((R)–1–(1–metil–1H–pirazol–4–il)–2–((S)–3–metilpiperidin–1–il)etil)amino)–5,6,7,8–tetrahidroquinazolin–2–il)amino)propil)ciclohexano–1–carboxílico

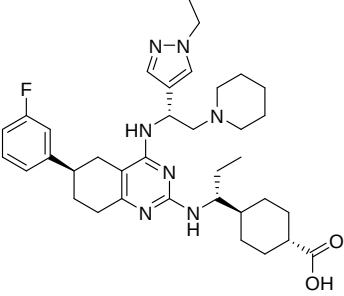
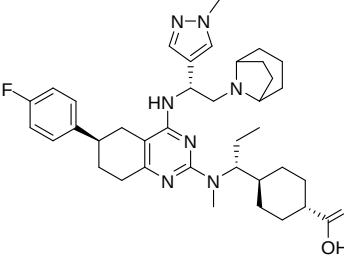
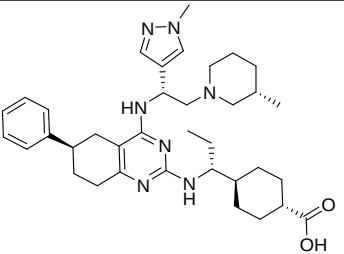
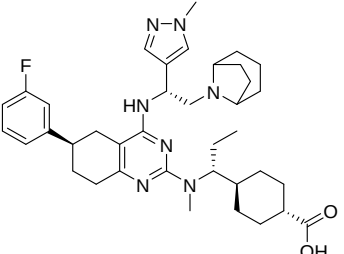
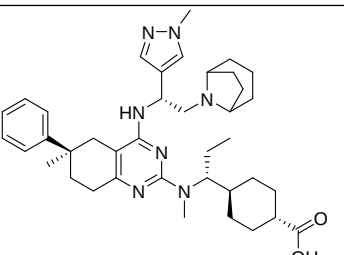
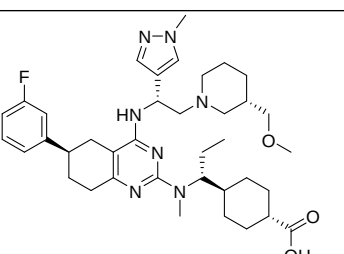
3		ácido (1R,4r)-4-((R)-1-(((R)-4-(((R)-2-(azepan-1-il)-1-(1-metil-1H-pirazol-4-il)etil)amino)-6-(3-fluorofenilo)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-2-il)amino)propil)ciclohexano-1-carboxílico
4		ácido 3-((R)-1-(((R)-4-(((S)-2-(azepan-1-il)-1-(1-metil-1H-pirazol-4-il)etil)amino)-6-(3-fluorofenilo)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-2-il)(metil)amino)propil)biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxílico
5		ácido (1R,4r)-4-((R)-1-(((R)-6-(4-fluorofenilo)-6-metil-4-(((R)-1-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-((S)-3-metilpiperidin-1-il)etil)amino)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-2-il)amino)propil)ciclohexano-1-carboxílico
6		ácido 3-((R)-1-(((R)-4-(((R)-2-((1S,5S)-9-azabicyclo[3.3.1]nonan-9-il)-1-(1-metil-1H-pirazol-4-il)etil)amino)-6-(3-fluorofenilo)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-2-il)(metil)amino)propil)biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxílico
7		ácido (1R,4r)-4-((R)-1-(metil((R)-6-metil-4-(((R)-1-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-((S)-3-metilpiperidin-1-il)etil)amino)-6-fenilo-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-2-il)amino)propil)ciclohexano-1-carboxílico
8		ácido 3-((R)-1-(metil((R)-6-metil-4-(((R)-1-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-((S)-3-metilpiperidin-1-il)etil)amino)-6-fenilo-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-2-il)amino)propil)biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxílico

9		ácido 3-((R)-1-(((R)-6-(3-fluorofenilo)-4-(((R)-1-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-((S)-3-metilpiperidin-1-il)etil)amino)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-2-il)(metil)amino)propil)biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxílico
10		ácido (1R,4r)-4-((R)-1-(((S)-4-(((R)-2-((1S,5S)-9-azabicyclo[3.3.1]nonan-9-il)-1-(1-etil-1H-pirazol-4-il)etil)amino)-6-(3-fluorofenilo)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-2-il)amino)propil)ciclohexano-1-carboxílico
11		ácido 3-((R)-1-(((R)-4-(((R)-2-((1S,5S)-9-azabicyclo[3.3.1]nonan-9-il)-1-(1-metil-1H-pirazol-4-il)etil)amino)-6-(4-fluorofenilo)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-2-il)(metil)amino)propil)biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxílico
12		ácido 3-((R)-1-(((R)-4-(((R)-2-((S)-3-(fluorometil)piperidin-1-il)-1-(1-metil-1H-pirazol-4-il)etil)amino)-6-metil-6-fenilo-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-2-il)(metil)amino)propil)biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxílico
13		ácido 3-((R)-1-(((R)-4-(((R)-1-(1-etil-1H-pirazol-4-il)-2-((S)-3-metilpiperidin-1-il)etil)amino)-6-(3-fluorofenilo)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-2-il)(metil)amino)propil)biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxílico

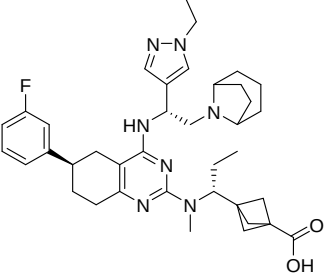
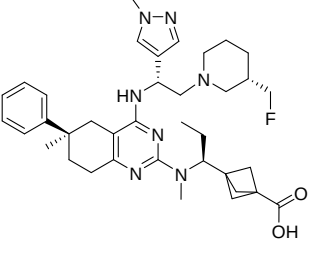
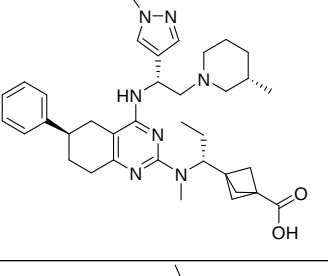
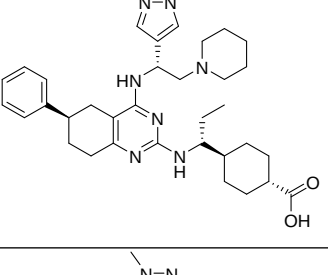
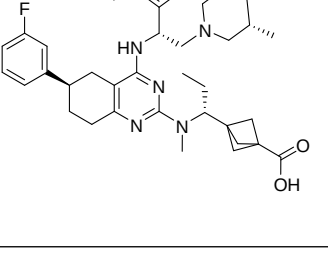
14		ácido (1R,4r)-4-((R)-1-(((R)-6-(4-fluorofenilo)-4-(((R)-1-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-((S)-3-metilpiperidin-1-il)etil)amino)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-2-il)(metil)amino)propil)ciclohexano-1-carboxílico
15		ácido (1R,4r)-4-((R)-1-(((R)-4-(((R)-2-((1S,5S)-9-azabicyclo[3.3.1]nonan-9-il)-1-(1-metil-1H-pirazol-4-il)etil)amino)-6-(3-fluorofenilo)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-2-il)amino)propil)ciclohexano-1-carboxílico
16		ácido (1R,4r)-4-((1R)-1-(((6R)-4-(((1R)-2-(8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-il)-1-(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)etil)amino)-6-(3-fluorofenilo)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-2-il)(metil)amino)propil)ciclohexano-1-carboxílico
17		ácido (1R,4r)-4-((R)-1-(((R)-4-(((R)-2-((1S,5S)-9-azabicyclo[3.3.1]nonan-9-il)-1-(1-etil-1H-pirazol-4-il)etil)amino)-6-(3-fluorofenilo)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-2-il)amino)propil)ciclohexano-1-carboxílico
18		ácido (1R,4r)-4-((R)-1-(((R)-4-(((R)-2-((1S,5S)-9-azabicyclo[3.3.1]nonan-9-il)-1-(1-etil-1H-pirazol-4-il)etil)amino)-6-(3-fluorofenilo)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-2-il)(metil)amino)propil)ciclohexano-1-carboxílico
19		ácido (1R,4r)-4-((R)-1-(((R)-4-(((R)-2-((S)-3-(fluorometil)piperidin-1-il)-1-(1-metil-1H-pirazol-4-il)etil)amino)-6-(3-fluorofenilo)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-2-il)(metil)amino)propil)ciclohexano-1-carboxílico

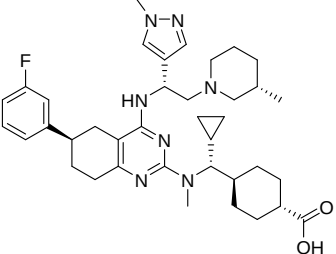
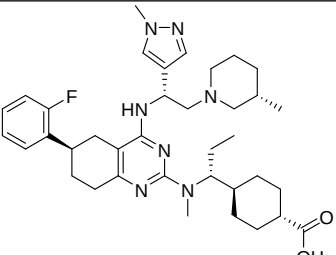
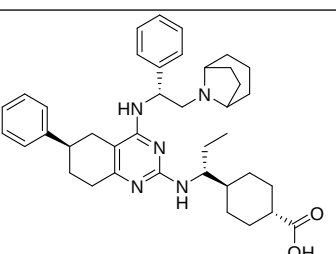
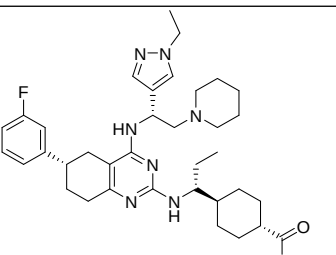
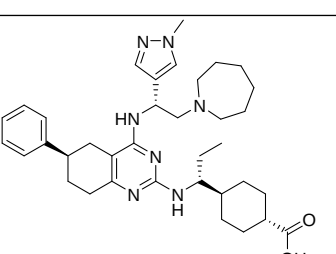
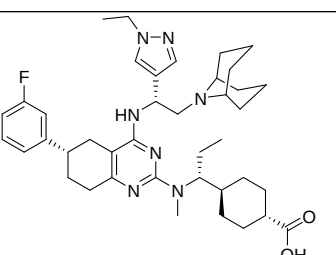
20		ácido (1R,4r)-4-((R)-1-(((R)-6-(2-fluorofenilo)-6-metil-4-(((R)-1-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-((S)-3-metilpiperidin-1-il)etil)amino)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-2-il)amino)propil)ciclohexano-1-carboxílico
21		ácido (1S,4r)-1-fluoro-4-((S)-1-(metil((S)-4-(((S)-1-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-((R)-3-metilpiperidin-1-il)etil)amino)-6-fenilo-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-2-il)amino)propil)ciclohexano-1-carboxílico
22		ácido (1R,4r)-4-((R)-1-(((R)-4-(((R)-1-(1-isopropil-1H-pirazol-4-il)-2-((S)-3-metilpiperidin-1-il)etil)amino)-6-fenilo-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-2-il)amino)propil)ciclohexano-1-carboxílico
23		ácido (1R,4r)-4-((R)-1-(((R)-6-(3-fluorofenilo)-4-(((R)-1-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-((S)-3-metilpiperidin-1-il)etil)amino)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-2-il)(metil)amino)propil)ciclohexano-1-carboxílico
24		ácido (1R,4r)-4-((1R)-1-(((6R)-4-(((1S)-2-(8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-il)-1-(2,4-dimetiltiazol-5-il)etil)amino)-6-(3-fluorofenilo)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-2-il)amino)propil)ciclohexano-1-carboxílico

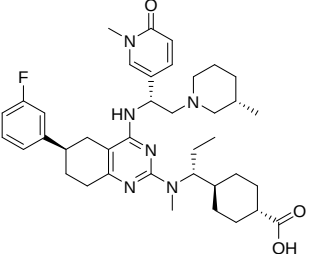
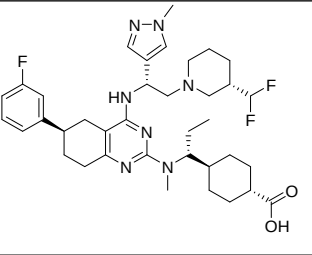
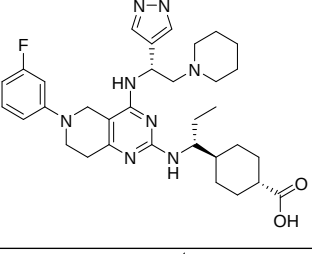
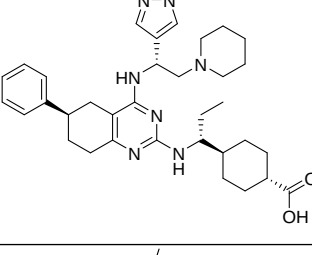
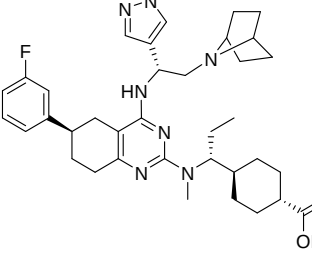
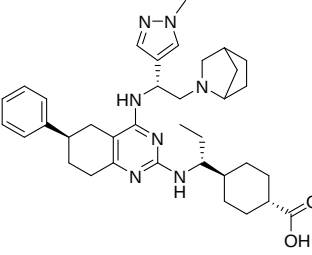
25		ácido 3-((1R)-1-(((6R)-4-(((1R)-2-(8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-il)-1-(1-metil-1H-pirazol-4-il)etil)amino)-6-(4-fluorofenilo)-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-2-il)(metil)amino)propil)biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxílico
26		ácido (1R,4r)-4-((1R)-1-(((6R)-4-(((1S)-2-(8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-il)-1-(4-metiltiazol-5-il)etil)amino)-6-(3-fluorofenilo)-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-2-il)(amino)propil)ciclohexano-1-carboxílico
27		ácido 3-((R)-1-(((R)-4-(((R)-2-((1S,5S)-9-azabicyclo[3.3.1]nonan-9-il)-1-(1-metil-1H-pirazol-4-il)etil)amino)-6-metil-6-fenilo-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-2-il)(metil)amino)propil)biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxílico
28		ácido 3-((1R)-1-(((6R)-4-(((1R)-2-(8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-il)-1-(1-metil-1H-pirazol-4-il)etil)amino)-6-metil-6-fenilo-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-2-il)(metil)amino)propil)biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxílico
29		ácido (1R,4r)-4-((R)-1-(((R)-4-(((R)-2-((1S,5S)-9-azabicyclo[3.3.1]nonan-9-il)-1-(1-metil-1H-pirazol-4-il)etil)amino)-6-(3-fluorofenilo)-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-2-il)(metil)amino)propil)ciclohexano-1-carboxílico

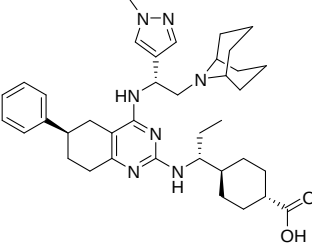
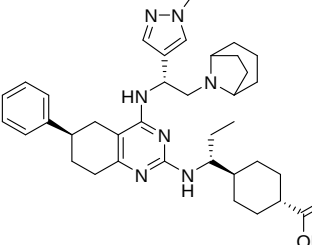
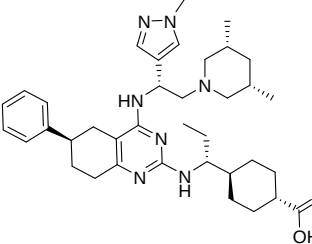
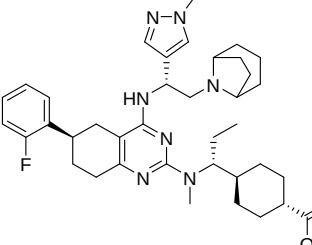
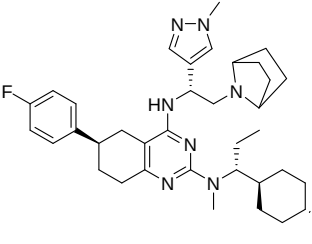
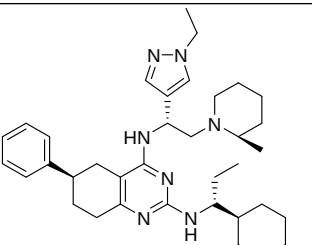
30		ácido (1R,4r)-4-((R)-1-(((R)-4-(((R)-1-(1-etil-1H-pirazol-4-il)-2-(piperidin-1-il)etil)amino)-6-(3-fluorofenilo)-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-2-il)amino)propil)ciclohexano-1-carboxílico
31		ácido (1R,4r)-4-((1R)-1-(((6R)-4-(((1R)-2-(8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-il)-1-(1-metil-1H-pirazol-4-il)etil)amino)-6-(4-fluorofenilo)-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-2-il)(metil)amino)propil)ciclohexano-1-carboxílico
32		ácido (1R,4r)-4-((R)-1-(((R)-4-(((R)-1-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-((S)-3-metilpiperidin-1-il)etil)amino)-6-fenilo-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-2-il)amino)propil)ciclohexano-1-carboxílico
33		ácido (1R,4r)-4-((1R)-1-(((6R)-4-(((1R)-2-(8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-il)-1-(1-metil-1H-pirazol-4-il)etil)amino)-6-(3-fluorofenilo)-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-2-il)(metil)amino)propil)ciclohexano-1-carboxílico
34		ácido (1R,4r)-4-((1R)-1-(((6R)-4-(((1R)-2-(8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-il)-1-(1-metil-1H-pirazol-4-il)etil)amino)-6-metil-6-fenilo-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-2-il)(metil)amino)propil)ciclohexano-1-carboxílico
35		ácido (1R,4r)-4-((R)-1-(((R)-6-(3-fluorofenilo)-4-(((R)-2-((S)-3-(methoximetil)piperidin-1-il)-1-(1-metil-1H-pirazol-4-il)etil)amino)-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-2-il)(metil)amino)propil)ciclohexano-1-carboxílico

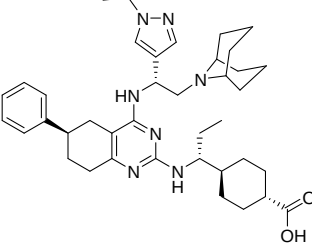
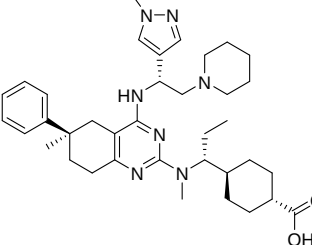
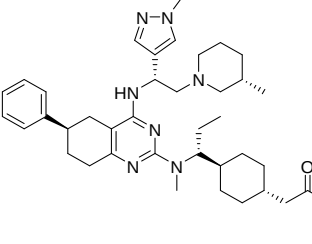
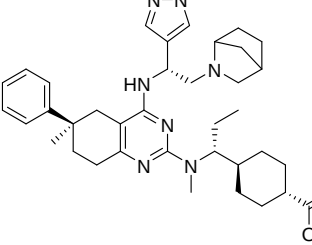
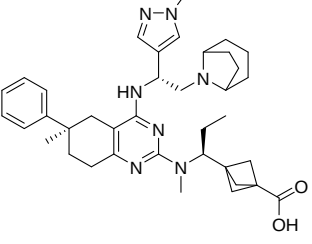
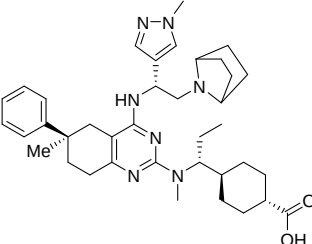
36		ácido 3-((S)-1-(((S)-4-(((R)-2-((R)-3-(fluorometil)piperidin-1-il)-1-(1-metil-1H-pirazol-4-il)etil)amino)-6-metil-6-fenilo-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-2-il)(metil)amino)propil)biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxílico
37		ácido (1R,4r)-4-((R)-1-(((S)-6-(3-fluorofenilo)-4-(((R)-1-fenilo-2-(piperidin-1-il)etil)amino)-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-2-il)amino)propil)ciclohexano-1-carboxílico
38		ácido (1R,4r)-4-((R)-1-(((R)-4-(((R)-2-((1R,3R,5R,7R)-2-azaadamantan-2-il)-1-(1-etil-1H-pirazol-4-il)etil)amino)-6-fenilo-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-2-il)amino)propil)ciclohexano-1-carboxílico
39		ácido 2-((1R,4r)-4-((R)-1-(((R)-6-(3-fluorofenilo)-4-(((R)-1-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-((S)-3-metilpiperidin-1-il)etil)amino)-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-2-il)(metil)amino)propil)ciclohexil)acético
40		ácido (1R,4r)-4-((R)-1-(metil((R)-4-(((R)-1-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-((S)-3-metilpiperidin-1-il)etil)amino)-6-fenilo-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-2-il)amino)propil)ciclohexano-1-carboxílico
41		ácido 3-((R)-1-(((R)-4-(((R)-2-(9-azabicyclo[3.3.1]nonan-9-il)-1-(1-metil-1H-pirazol-4-il)etil)amino)-6-(2-fluorofenilo)-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-2-il)(metil)amino)propil)biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxílico

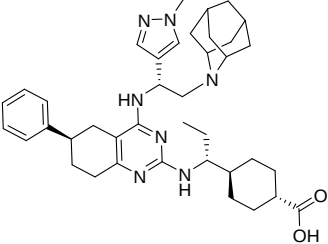
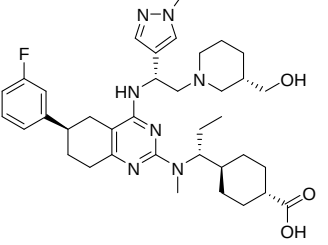
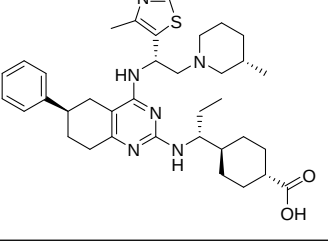
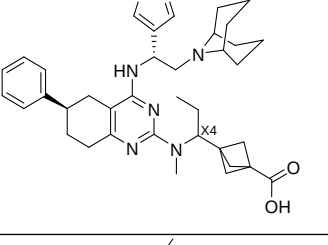
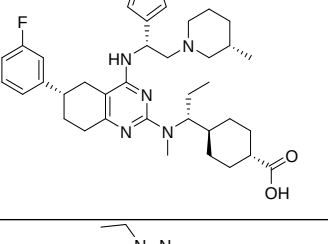
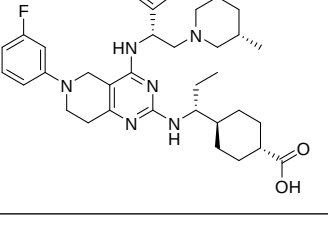
42		ácido 3-((1R)-1-(((6R)-4-(((1R)-2-(8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-yl)-1-(1-etil-1H-pirazol-4-il)etil)amino)-6-(3-fluorofenilo)-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-2-il)(metil)amino)propil)biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxílico
43		ácido 3-((S)-1-(((R)-4-(((R)-2-((S)-3-(fluorometil)piperidin-1-il)-1-(1-metil-1H-pirazol-4-il)etil)amino)-6-metil-6-fenilo-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-2-il)(metil)amino)propil)biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxílico
44		ácido 3-((R)-1-(metil((R)-4-(((R)-1-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-((S)-3-metilpiperidin-1-il)etil)amino)-6-fenilo-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-2-il)amino)propil)biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxílico
45		ácido (1R,4r)-4-((R)-1-(((R)-4-(((R)-1-(1-etil-1H-pirazol-4-il)-2-(piperidin-1-il)etil)amino)-6-fenilo-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-2-il)amino)propil)ciclohexano-1-carboxílico
46		ácido 3-((R)-1-(((R)-4-(((R)-1-(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-2-((S)-3-metilpiperidin-1-il)etil)amino)-6-(3-fluorofenilo)-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-2-il)(metil)amino)propil)biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxílico

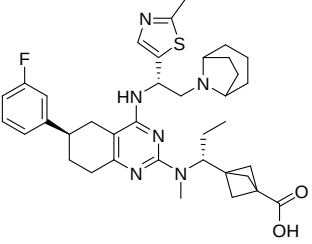
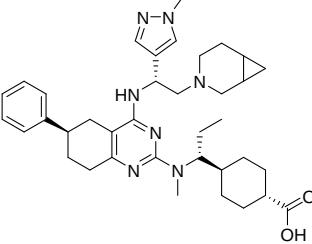
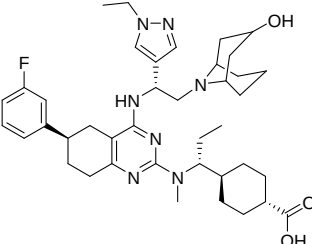
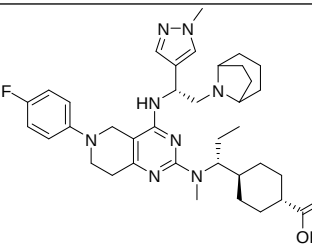
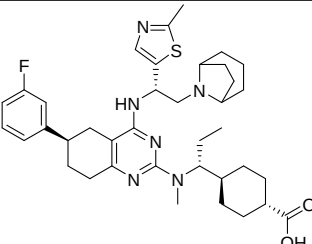
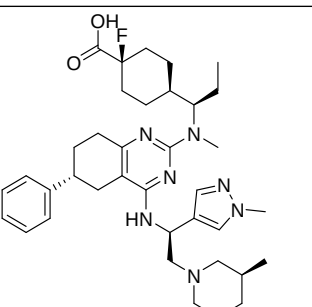
47		ácido (1R,4r)-4-((R)-ciclopropil(((R)-6-(3-fluorofenilo)-4-(((R)-1-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-((S)-3-metilpiperidin-1-il)etil)amino)-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-2-il)(metil)amino)metil)ciclohexano-1-carboxílico
48		ácido (1R,4r)-4-((R)-1-(((R)-6-(2-fluorofenilo)-4-(((R)-1-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-((S)-3-metilpiperidin-1-il)etil)amino)-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-2-il)(metil)amino)propil)ciclohexano-1-carboxílico
49		ácido (1R,4r)-4-((1R)-1-(((6R)-4-(((1R)-2-(8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-il)-1-feniloetil)amino)-6-fenilo-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-2-il)amino)propil)ciclohexano-1-carboxílico
50		ácido (1R,4r)-4-((R)-1-(((S)-4-(((R)-1-(1-etil-1H-pirazol-4-il)-2-(piperidin-1-il)etil)amino)-6-(3-fluorofenilo)-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-2-il)amino)propil)ciclohexano-1-carboxílico
51		ácido (1R,4r)-4-((R)-1-(((R)-4-(((R)-2-(azepan-1-il)-1-(1-metil-1H-pirazol-4-il)etil)amino)-6-fenilo-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-2-il)amino)propil)ciclohexano-1-carboxílico
52		ácido (1R,4r)-4-((R)-1-(((S)-4-(((R)-2-((1S,5S)-9-azabicyclo[3.3.1]nonan-9-il)-1-(1-etil-1H-pirazol-4-il)etil)amino)-6-(3-fluorofenilo)-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-2-il)(metil)amino)propil)ciclohexano-1-carboxílico

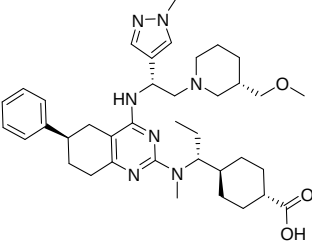
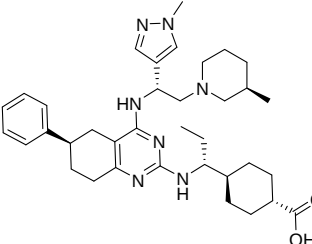
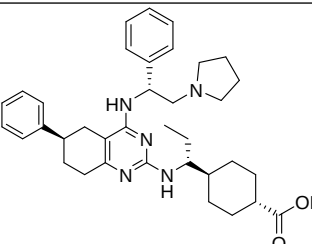
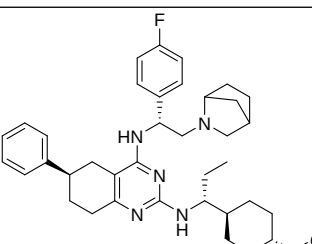
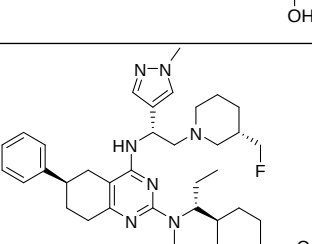
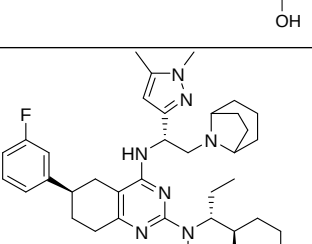
53		ácido (1R,4r)-4-((R)-1-(((R)-6-(3-fluorofenilo)-4-(((R)-1-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-((S)-3-metilpiperidin-1-il)etil)amino)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-2-il)(metil)amino)propil)ciclohexano-1-carboxílico
54		ácido (1R,4r)-4-((R)-1-(((R)-4-(((R)-2-((S)-3-(difluorometil)piperidin-1-il)-1-(1-metil-1H-pirazol-4-il)etil)amino)-6-(3-fluorofenilo)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-2-il)(metil)amino)propil)ciclohexano-1-carboxílico
55		ácido (1R,4r)-4-((R)-1-(((R)-6-(3-fluorofenilo)-4-(((R)-1-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(piperidin-1-il)etil)amino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-2-il)amino)propil)ciclohexano-1-carboxílico
56		ácido (1R,4r)-4-((R)-1-(((R)-4-(((R)-1-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(piperidin-1-il)etil)amino)-6-fenilo-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-2-il)amino)propil)ciclohexano-1-carboxílico
57		ácido (1R,4r)-4-((R)-1-(((R)-4-(((R)-2-(7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-il)-1-(1-metil-1H-pirazol-4-il)etil)amino)-6-(3-fluorofenilo)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-2-il)(metil)amino)propil)ciclohexano-1-carboxílico
58		ácido (1R,4r)-4-((1R)-1-(((6R)-4-(((1R)-2-(2-azabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)-1-(1-metil-1H-pirazol-4-il)etil)amino)-6-fenilo-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-2-il)amino)propil)ciclohexano-1-carboxílico

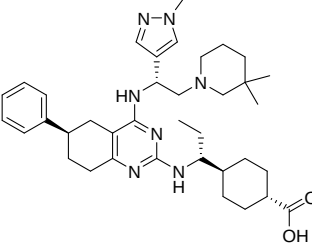
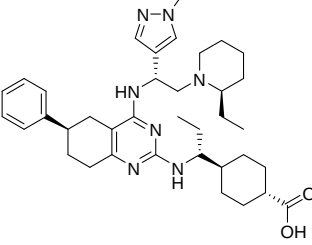
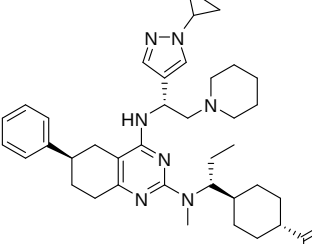
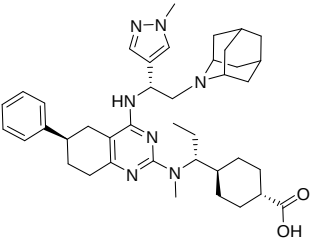
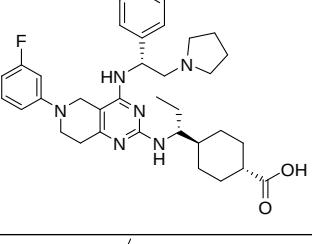
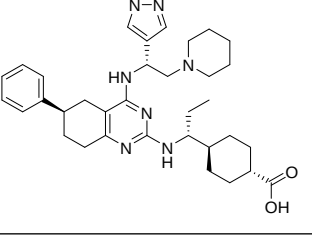
59		ácido (1R,4r)-4-((R)-1-(((R)-4-(((R)-2-((1S,5S)-9-azabicyclo[3.3.1]nonan-9-yl)-1-(1-metil-1H-pirazol-4-il)etil)amino)-6-fenilo-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-2-il)amino)propil)ciclohexano-1-carboxílico
60		ácido (1R,4r)-4-((1R)-1-(((6R)-4-(((1R)-2-(8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-il)-1-(1-metil-1H-pirazol-4-il)etil)amino)-6-fenilo-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-2-il)amino)propil)ciclohexano-1-carboxílico
61		ácido (1R,4r)-4-((R)-1-(((R)-4-(((R)-2-((3S,5R)-3,5-dimetilpiperidin-1-il)-1-(1-metil-1H-pirazol-4-il)etil)amino)-6-fenilo-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-2-il)amino)propil)ciclohexano-1-carboxílico
62		ácido (1R,4r)-4-((1R)-1-(((6R)-4-(((1R)-2-(8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-il)-1-(1-metil-1H-pirazol-4-il)etil)amino)-6-(2-fluorofenilo)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-2-il)(metil)amino)propil)ciclohexano-1-carboxílico
63		ácido (1R,4r)-4-((R)-1-(((R)-4-(((R)-2-(7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-il)-1-(1-metil-1H-pirazol-4-il)etil)amino)-6-(4-fluorofenilo)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-2-il)(metil)amino)propil)ciclohexano-1-carboxílico
64		ácido (1R,4r)-4-((R)-1-(((R)-4-(((R)-1-(1-etil-1H-pirazol-4-il)-2-((R)-2-metilpiperidin-1-il)etil)amino)-6-fenilo-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-2-il)amino)propil)ciclohexano-1-carboxílico

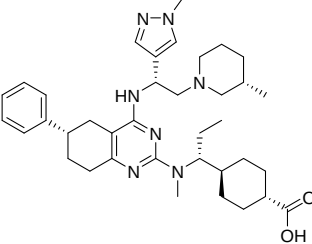
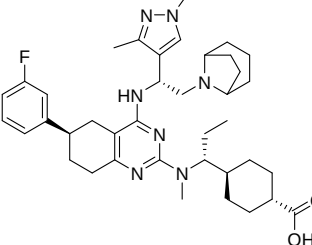
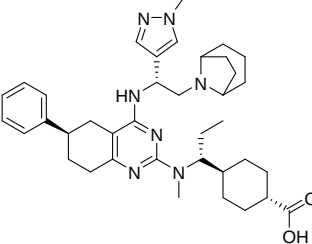
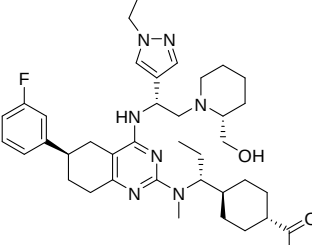
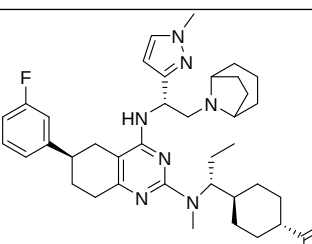
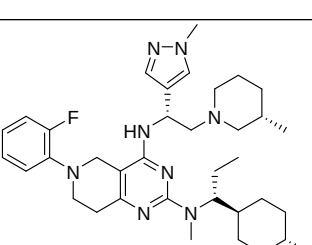
65		ácido (1R,4r)-4-((R)-1-(((R)-4-(((R)-2-((1S,5S)-9-azabicyclo[3.3.1]nonan-9-yl)-1-(1-etil-1H-pirazol-4-il)etil)amino)-6-fenilo-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-2-il)amino)propil)ciclohexano-1-carboxílico
66		ácido (1R,4r)-4-((R)-1-(metil((R)-6-metil-4-(((R)-1-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(piperidin-1-il)etil)amino)-6-fenilo-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-2-il)amino)propil)ciclohexano-1-carboxílico
67		ácido 2-((1R,4r)-4-((R)-1-(metil((R)-4-(((R)-1-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-((S)-3-metilpiperidin-1-il)etil)amino)-6-fenilo-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-2-il)amino)propil)ciclohexil)acético
68		ácido (1R,4r)-4-((1R)-1-(((6R)-4-(((1R)-2-(2-azabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)-1-(1-metil-1H-pirazol-4-il)etil)amino)-6-metil-6-fenilo-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-2-il)(metil)amino)propil)ciclohexano-1-carboxílico
69		ácido 3-((1S)-1-(((6R)-4-(((1R)-2-(8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-il)-1-(1-metil-1H-pirazol-4-il)etil)amino)-6-metil-6-fenilo-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-2-il)(metil)amino)propil)biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxílico
70		ácido (1R,4r)-4-((R)-1-(((R)-4-(((R)-2-(7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-il)-1-(1-metil-1H-pirazol-4-il)etil)amino)-6-metil-6-fenilo-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-2-il)(metil)amino)propil)ciclohexano-1-carboxílico

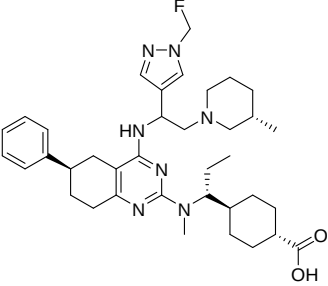
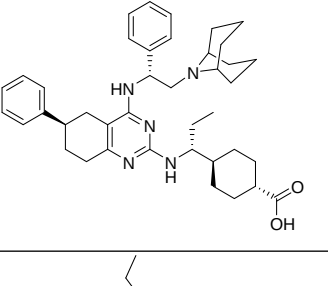
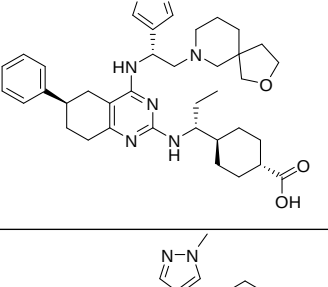
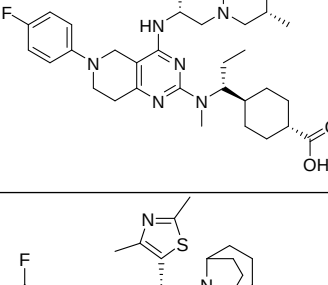
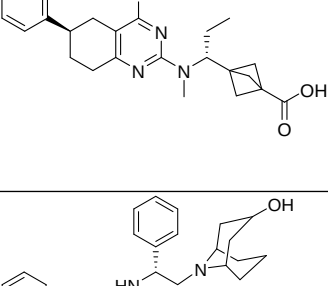
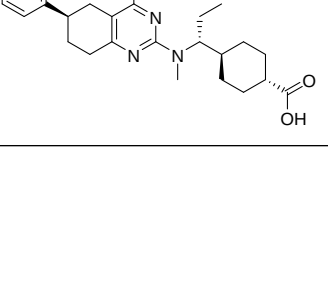
71		ácido (1R,4r)-4-((R)-1-(((R)-4-(((R)-2-((5R,7R)-2-azaadamantan-2-yl)-1-(1-metil-1H-pirazol-4-il)etil)amino)-6-fenilo-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-2-il)amino)propil)ciclohexano-1-carboxílico
72		ácido (1R,4r)-4-((R)-1-(((R)-6-(3-fluorofenilo)-4-(((R)-2-((S)-3-(hidroximetil)piperidin-1-il)-1-(1-metil-1H-pirazol-4-il)etil)amino)-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-2-il)(metil)amino)propil)ciclohexano-1-carboxílico
73		ácido (1R,4r)-4-((R)-1-(((R)-4-(((S)-2-((S)-3-metilpiperidin-1-il)-1-(4-metiltiazol-5-il)etil)amino)-6-fenilo-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-2-il)amino)propil)ciclohexano-1-carboxílico
74		ácido 3-(1-(((R)-4-(((R)-2-((1S,5S)-9-azabicyclo[3.3.1]nonan-9-il)-1-(1-metil-1H-pirazol-4-il)etil)amino)-6-fenilo-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-2-il)(metil)amino)-113-propil)bicyclo[1.1.1]pentano-1-carboxílico
75		ácido (1R,4r)-4-((R)-1-(((S)-6-(3-fluorofenilo)-4-(((R)-1-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-((S)-3-metilpiperidin-1-il)etil)amino)-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-2-il)(metil)amino)propil)ciclohexano-1-carboxílico
76		ácido (1R,4r)-4-((R)-1-(((R)-1-(1-etil-1H-pirazol-4-il)-2-((S)-3-metilpiperidin-1-il)etil)amino)-6-(3-fluorofenilo)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-2-il)amino)propil)ciclohexano-1-carboxílico

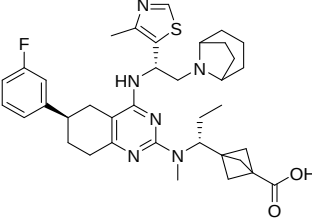
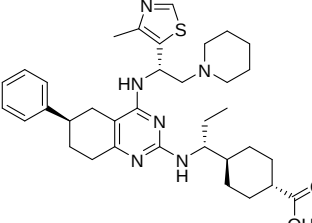
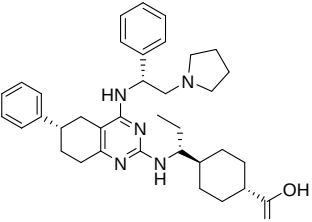
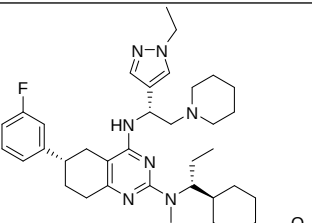
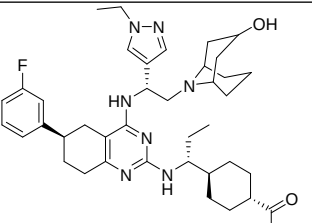
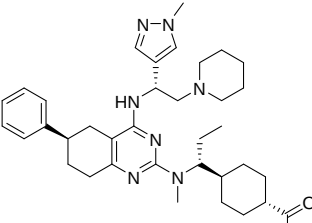
77		ácido 3-((1R)-1-(((6R)-4-(((1S)-2-(8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-il)-1-(2-metiltiazol-5-il)etil)amino)-6-(3-fluorofenilo)-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-2-il)(metil)amino)propil)biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxílico
78		ácido (1R,4r)-4-((1R)-1-(((6R)-4-(((1R)-2-(3-azabicyclo[4.1.0]heptan-3-il)-1-(1-metil-1H-pirazol-4-il)etil)amino)-6-fenilo-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-2-il)(metil)amino)propil)ciclohexano-1-carboxílico
79		ácido (1R,4r)-4-((1R)-1-(((6R)-4-(((1R)-1-(1-etil-1H-pirazol-4-il)-2-((1R,5S)-3-hidroxi-9-azabicyclo[3.3.1]nonan-9-il)etil)amino)-6-(3-fluorofenilo)-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-2-il)(metil)amino)propil)ciclohexano-1-carboxílico
80		ácido (1R,4r)-4-((1R)-1-((4-(((1R)-2-(8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-il)-1-(1-metil-1H-pirazol-4-il)etil)amino)-6-(4-fluorofenilo)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-2-il)(metil)amino)propil)ciclohexano-1-carboxílico
81		ácido (1R,4r)-4-((1R)-1-(((6R)-4-(((1S)-2-(8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-il)-1-(2-metiltiazol-5-il)etil)amino)-6-(3-fluorofenilo)-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-2-il)(metil)amino)propil)ciclohexano-1-carboxílico
82		ácido (1S,4s)-1-fluoro-4-((R)-1-(metil((R)-4-(((S)-1-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-((S)-3-metilpiperidin-1-il)etil)amino)-6-fenilo-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-2-il)amino)propil)ciclohexano-1-carboxílico

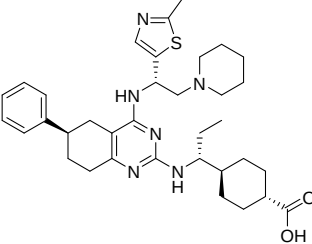
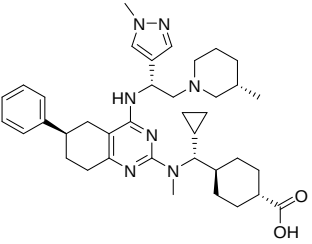
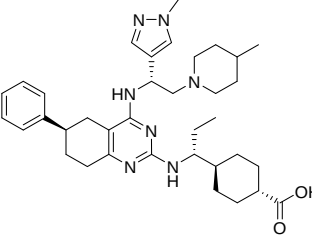
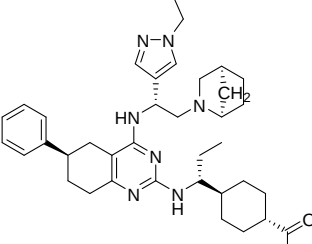
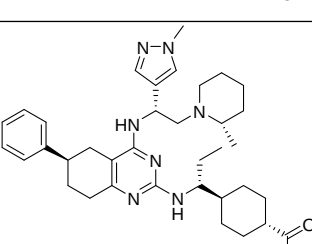
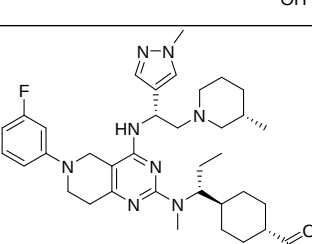
83		ácido (1R,4r)-4-((R)-1-(((R)-4-(((R)-2-((S)-3-(methoximetil)piperidin-1-il)-1-(1-metil-1H-pirazol-4-il)etil)amino)-6-fenilo-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-2-il)(metil)amino)propil)ciclohexano-1-carboxílico
84		ácido (1R,4r)-4-((R)-1-(((R)-4-(((R)-1-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-((R)-3-metilpiperidin-1-il)etil)amino)-6-fenilo-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-2-il)amino)propil)ciclohexano-1-carboxílico
85		ácido (1R,4r)-4-((R)-1-(((R)-6-fenilo-4-(((R)-1-fenilo-2-(pirrolidin-1-il)etil)amino)-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-2-il)amino)propil)ciclohexano-1-carboxílico
86		ácido (1R,4r)-4-((1R)-1-(((6R)-4-(((1R)-2-(2-azabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)-1-(4-fluorofenilo)etil)amino)-6-fenilo-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-2-il)amino)propil)ciclohexano-1-carboxílico
87		ácido (1R,4r)-4-((R)-1-(((R)-4-(((R)-2-((S)-3-(fluorometil)piperidin-1-il)-1-(1-metil-1H-pirazol-4-il)etil)amino)-6-fenilo-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-2-il)(metil)amino)propil)ciclohexano-1-carboxílico
88		ácido (1R,4r)-4-((1R)-1-(((6R)-4-(((1S)-2-(8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-il)-1-(1,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)etil)amino)-6-(3-fluorofenilo)-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-2-il)(metil)amino)propil)ciclohexano-1-carboxílico

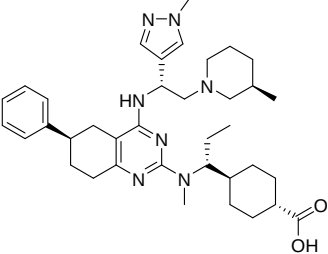
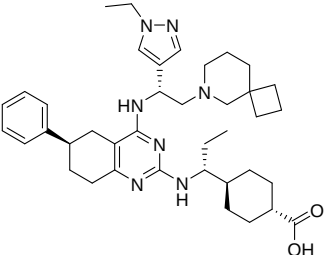
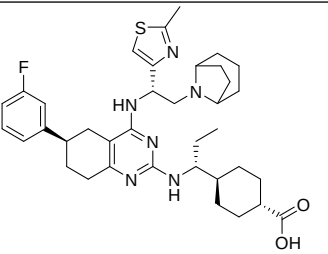
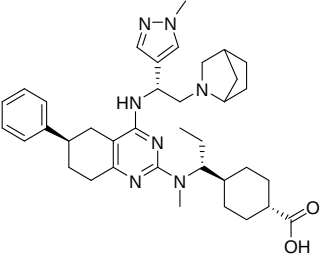
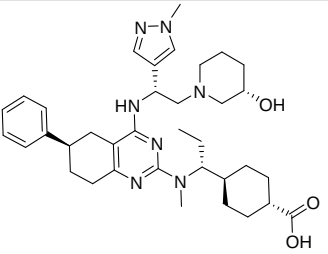
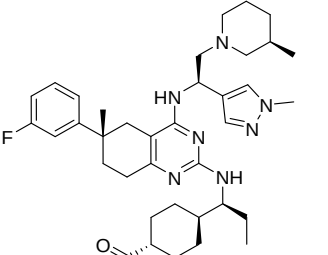
95		ácido (1R,4r)-4-((R)-1-(((R)-4-(((R)-2-(3,3-dimetilpiperidin-1-il)-1-(1-metil-1H-pirazol-4-il)etil)amino)-6-fenilo-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-2-il)amino)propil)ciclohexano-1-carboxílico
96		ácido (1R,4r)-4-((R)-1-(((R)-4-(((R)-2-((R)-2-etilpiperidin-1-il)-1-(1-metil-1H-pirazol-4-il)etil)amino)-6-fenilo-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-2-il)amino)propil)ciclohexano-1-carboxílico
97		ácido (1R,4r)-4-((R)-1-(((R)-4-(((R)-1-(1-ciclopropil-1H-pirazol-4-il)-2-(piperidin-1-il)etil)amino)-6-fenilo-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-2-il)(metil)amino)propil)ciclohexano-1-carboxílico
98		ácido (1R,4r)-4-((R)-1-(((R)-4-(((R)-2-((1R,3R,5R,7R)-2-azaadamantan-2-il)-1-(1-metil-1H-pirazol-4-il)etil)amino)-6-fenilo-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-2-il)(metil)amino)propil)ciclohexano-1-carboxílico
99		ácido (1R,4r)-4-((R)-1-(((R)-4-(((R)-1-(1-(6-(3-fluorofenilo)-4-(((R)-1-fenilo-2-(pirrolidin-1-il)etil)amino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-2-il)amino)propil)ciclohexano-1-carboxílico
100		ácido (1R,4r)-4-((R)-1-(((R)-4-(((R)-1-(1-isopropil-1H-pirazol-4-il)-2-(piperidin-1-il)etil)amino)-6-fenilo-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-2-il)amino)propil)ciclohexano-1-carboxílico

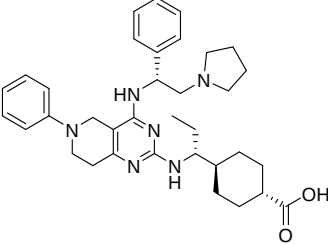
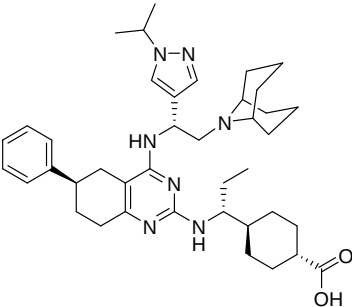
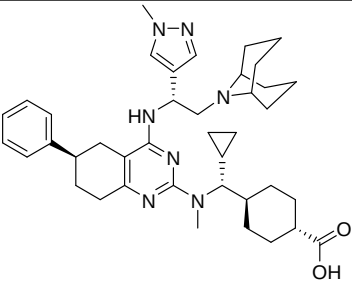
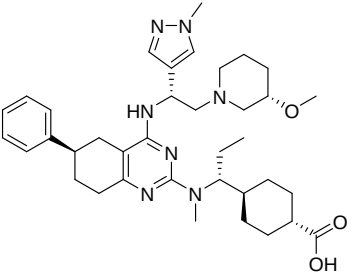
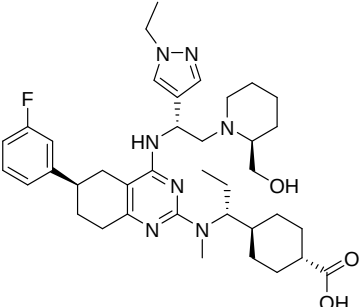
101		ácido (1R,4r)-4-((R)-1-(metil((S)-4-(((R)-1-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-((S)-3-metilpiperidin-1-il)etil)amino)-6-fenilo-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-2-il)(metil)amino)propil)ciclohexano-1-carboxílico
102		ácido (1R,4r)-4-(((1R)-1-(((6R)-4-(((1R)-2-(8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-il)-1-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)etil)amino)-6-(3-fluorofenilo)-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-2-il)(metil)amino)propil)ciclohexano-1-carboxílico
103		ácido (1R,4r)-4-(((1R)-1-(((6R)-4-(((1R)-2-(8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-il)-1-(1-metil-1H-pirazol-4-il)etil)amino)-6-fenilo-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-2-il)(metil)amino)propil)ciclohexano-1-carboxílico
104		ácido (1R,4r)-4-((R)-1-(((R)-4-(((R)-1-(1-etil-1H-pirazol-4-il)-2-((R)-2-(hidroximetil)piperidin-1-il)etil)amino)-6-(3-fluorofenilo)-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-2-il)(metil)amino)propil)ciclohexano-1-carboxílico
105		ácido (1R,4r)-4-(((1R)-1-(((6R)-4-(((1S)-2-(8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-il)-1-(1-metil-1H-pirazol-3-il)etil)amino)-6-(3-fluorofenilo)-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-2-il)(metil)amino)propil)ciclohexano-1-carboxílico
106		ácido (1R,4r)-4-((R)-1-(((6-(2-fluorofenilo)-4-(((R)-1-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-((S)-3-metilpiperidin-1-il)etil)amino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-2-il)(metil)amino)propil)ciclohexano-1-carboxílico

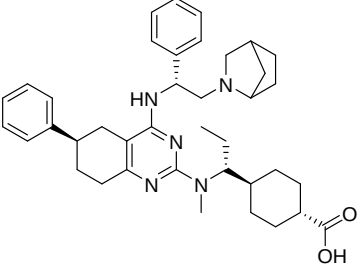
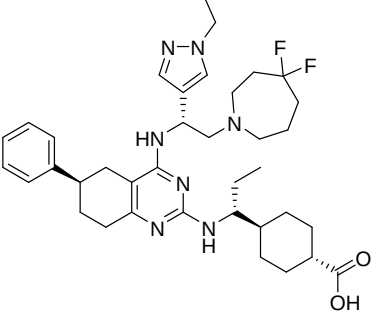
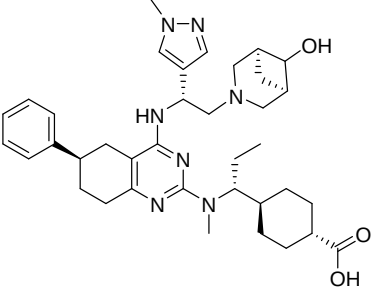
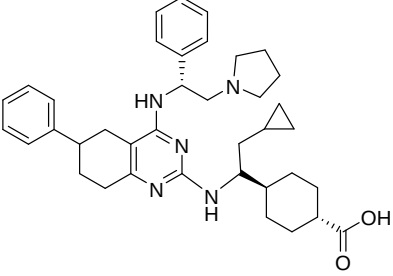
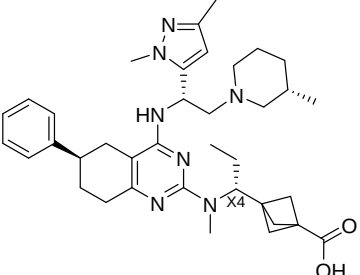
107		ácido (1R,4r)-4-(((1R)-1-(((6R)-4-((1-(1-(fluorometil)-1H-pirazol-4-il)-2-((S)-3-metilpiperidin-1-il)etil)amino)-6-fenilo-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-2-il)(metil)amino)propil)ciclohexano-1-carboxílico
108		ácido (1R,4r)-4-((R)-1-(((R)-4-(((R)-2-((1S,5S)-9-azabicyclo[3.3.1]nonan-9-il)-1-feniloetil)amino)-6-fenilo-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-2-il)amino)propil)ciclohexano-1-carboxílico
109		ácido (1R,4r)-4-(((1R)-1-(((6R)-4-(((1R)-1-(1-etil-1H-pirazol-4-il)-2-(2-oxa-7-azaspiro[4.5]decan-7-il)etil)amino)-6-fenilo-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-2-il)amino)propil)ciclohexano-1-carboxílico
110		ácido (1R,4r)-4-((R)-1-((6-(4-fluorofenilo)-4-(((R)-1-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-((S)-3-metilpiperidin-1-il)etil)amino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-2-il)(metil)amino)propil)ciclohexano-1-carboxílico
111		ácido 3-(((1R)-1-(((6R)-4-(((1S)-2-(8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-il)-1-(2,4-dimetiltiazol-5-il)etil)amino)-6-(3-fluorofenilo)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-2-il)(metil)amino)propil)biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxílico
112		ácido (1R,4r)-4-(((1R)-1-(((6R)-4-(((1R)-2-((1R,5S)-3-hidroxi-9-azabicyclo[3.3.1]nonan-9-il)-1-feniloetil)amino)-6-fenilo-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-2-il)(metil)amino)propil)ciclohexano-1-carboxílico

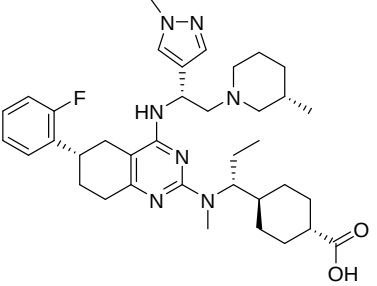
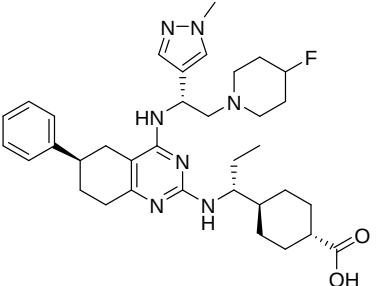
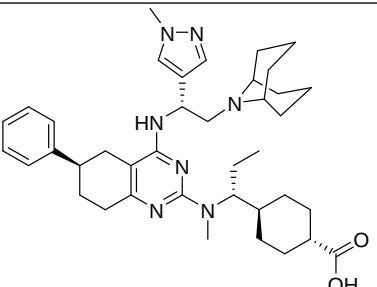
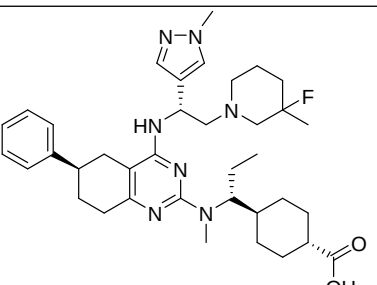
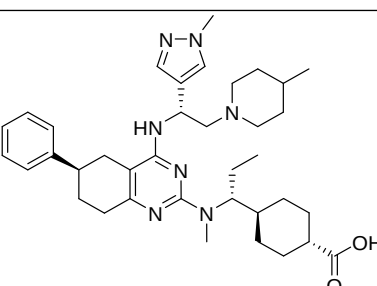
113		ácido 3-((1R)-1-(((6R)-4-(((1S)-2-(8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-il)-1-(4-metiltiazol-5-il)etil)amino)-6-(3-fluorofenilo)-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-2-il)(metil)amino)propil)biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxílico
114		ácido (1R,4r)-4-((R)-1-(((R)-4-(((S)-1-(4-metiltiazol-5-il)-2-(piperidin-1-il)etil)amino)-6-fenilo-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-2-il)amino)propil)ciclohexano-1-carboxílico
115		ácido (1R,4r)-4-((R)-1-(((S)-6-fenilo-4-((R)-1-fenilo-2-(pirrolidin-1-il)etil)amino)-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-2-il)amino)propil)ciclohexano-1-carboxílico
116		ácido (1R,4r)-4-((R)-1-(((S)-4-((R)-1-(1-etil-1H-pirazol-4-il)-2-(piperidin-1-il)etil)amino)-6-(3-fluorofenilo)-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-2-il)(metil)amino)propil)ciclohexano-1-carboxílico
117		ácido (1R,4r)-4-((1R)-1-(((6R)-4-(((1R)-1-(1-etil-1H-pirazol-4-il)-2-((1R,5S)-3-hidroxi-9-azabicyclo[3.3.1]nonan-9-il)etil)amino)-6-(3-fluorofenilo)-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-2-il)amino)propil)ciclohexano-1-carboxílico
118		ácido (1R,4r)-4-((R)-1-(metil((R)-4-((R)-1-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(piperidin-1-il)etil)amino)-6-fenilo-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-2-il)amino)propil)ciclohexano-1-carboxílico

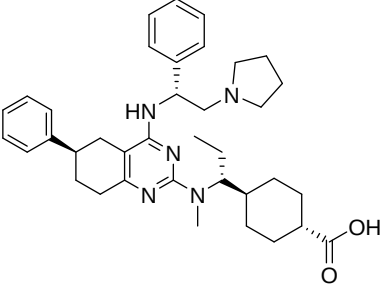
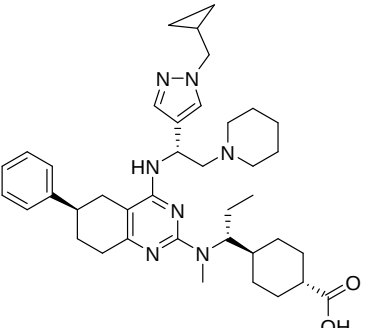
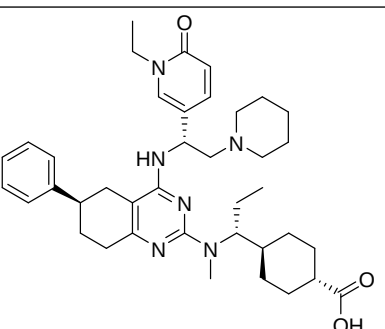
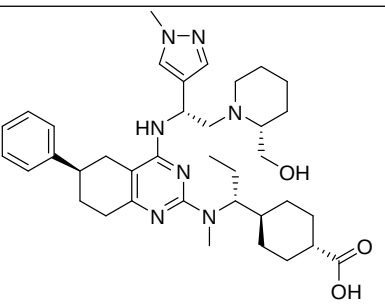
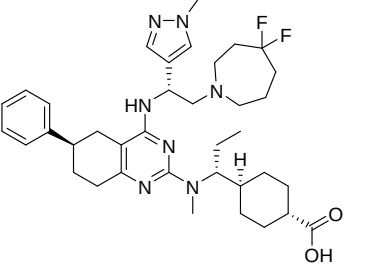
119		ácido (1R,4r)-4-((R)-1-(((R)-4-(((S)-1-(2-metiltiazol-5-il)-2-(piperidin-1-il)etil)amino)-6-fenilo-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-2-il)amino)propil)ciclohexano-1-carboxílico
120		ácido (1R,4r)-4-((R)-ciclopropil(metil((R)-4-(((R)-1-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-((S)-3-metilpiperidin-1-il)etil)amino)-6-fenilo-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-2-il)amino)metil)ciclohexano-1-carboxílico
121		ácido (1R,4r)-4-((R)-1-(((R)-4-(((R)-1-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(4-metilpiperidin-1-il)etil)amino)-6-fenilo-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-2-il)amino)propil)ciclohexano-1-carboxílico
122		ácido (1R,4r)-4-((R)-1-(((R)-4-(((R)-2-((1R,4S)-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)-1-(1-etil-1H-pirazol-4-il)etil)amino)-6-fenilo-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-2-il)amino)propil)ciclohexano-1-carboxílico
123		ácido (1R,4r)-4-((R)-1-(((R)-4-(((R)-1-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-((S)-2-metilpiperidin-1-il)etil)amino)-6-fenilo-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-2-il)amino)propil)ciclohexano-1-carboxílico
124		ácido (1R,4r)-4-((R)-1-(((R)-4-(((R)-1-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-((S)-3-metilpiperidin-1-il)etil)amino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-2-il)(metil)amino)propil)ciclohexano-1-carboxílico

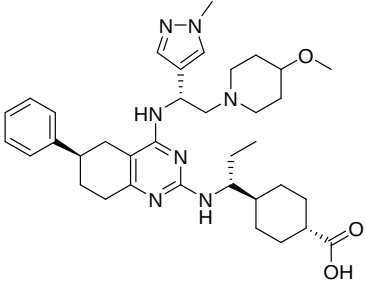
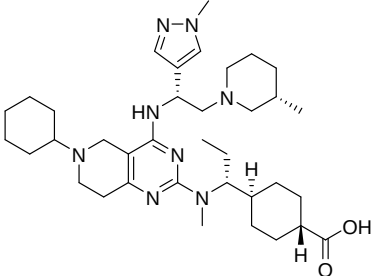
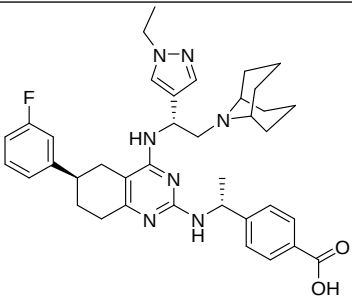
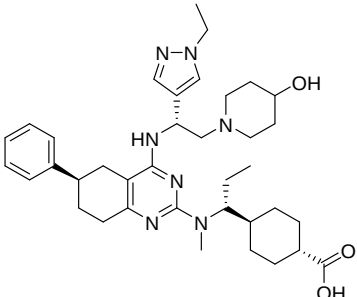
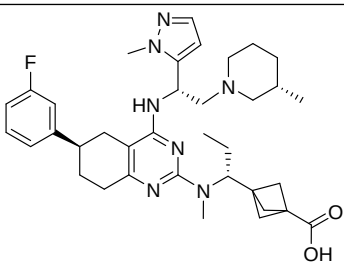
125		ácido (1R,4r)-4-((R)-1-(metil((R)-4-(((R)-1-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-((R)-3-metilpiperidin-1-il)etil)amino)-6-fenilo-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-2-il)amino)propil)ciclohexano-1-carboxílico
126		ácido (1R,4r)-4-((R)-1-(((R)-4-(((R)-1-(1-etil-1H-pirazol-4-il)-2-(6-azaspiro[3.5]nonan-6-il)etil)amino)-6-fenilo-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-2-il)amino)propil)ciclohexano-1-carboxílico
127		ácido (1R,4r)-4-((1R)-1-(((6R)-4-(((1S)-2-(8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-il)-1-(2-metiltiazol-4-il)etil)amino)-6-(3-fluorofenilo)-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-2-il)amino)propil)ciclohexano-1-carboxílico
128		ácido (1R,4r)-4-((1R)-1-(((6R)-4-(((1R)-2-(2-azabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)-1-(1-metil-1H-pirazol-4-il)etil)amino)-6-fenilo-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-2-il)(metil)amino)propil)ciclohexano-1-carboxílico
129		ácido (1R,4r)-4-((R)-1-(((R)-4-(((R)-2-((S)-3-hidroxipiperidin-1-il)-1-(1-metil-1H-pirazol-4-il)etil)amino)-6-fenilo-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-2-il)(metil)amino)propil)ciclohexano-1-carboxílico
130		ácido (1S,4r)-4-((S)-1-(((S)-6-(3-fluorofenilo)-6-metil-4-(((R)-1-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-((R)-3-metilpiperidin-1-il)etil)amino)-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-2-il)amino)propil)ciclohexano-1-carboxílico

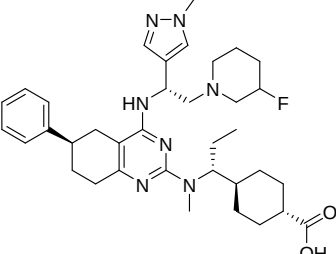
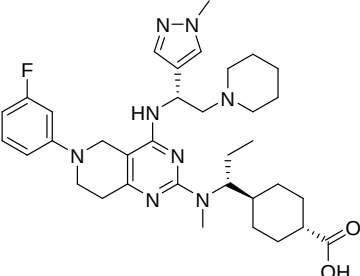
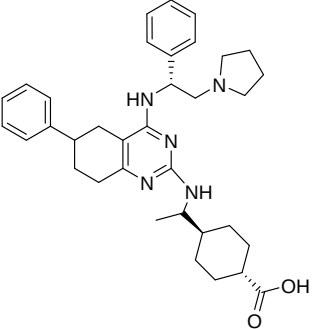
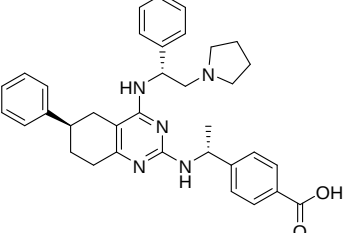
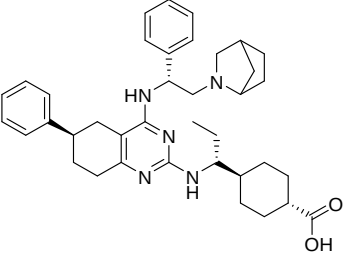
131		ácido (1R,4r)-4-((R)-1-((6-fenilo-4-(((R)-1-fenilo-2-(pirrolidin-1-il)etil)amino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-2-il)amino)propil)ciclohexano-1-carboxílico
132		ácido (1R,4r)-4-((R)-1-(((R)-4-(((R)-2-((1S,5S)-9-azabicyclo[3.3.1]nonan-9-il)-1-(1-isopropil-1H-pirazol-4-il)etil)amino)-6-fenilo-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-2-il)amino)propil)ciclohexano-1-carboxílico
133		ácido (1R,4r)-4-((R)-1-(((R)-4-(((R)-2-((1S,5S)-9-azabicyclo[3.3.1]nonan-9-il)-1-(1-metil-1H-pirazol-4-il)etil)amino)-6-fenilo-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-2-il)(metil)amino)(ciclopropil)metil)ciclohexano-1-carboxílico
134		ácido (1R,4r)-4-((R)-1-(((R)-4-(((R)-2-((S)-3-methoxipiperidin-1-il)-1-(1-metil-1H-pirazol-4-il)etil)amino)-6-fenilo-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-2-il)(metil)amino)propil)ciclohexano-1-carboxílico
135		ácido (1R,4r)-4-((R)-1-(((R)-4-(((R)-1-(1-etil-1H-pirazol-4-il)-2-((S)-2-(hidroximetil)piperidin-1-il)etil)amino)-6-(3-fluorofenilo)-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-2-il)(metil)amino)propil)ciclohexano-1-carboxílico

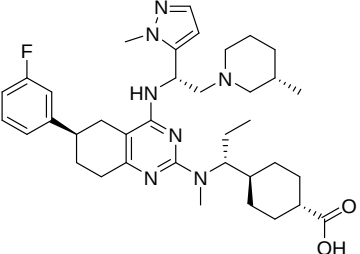
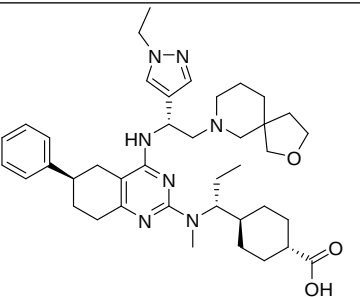
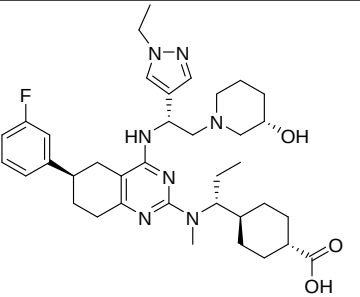
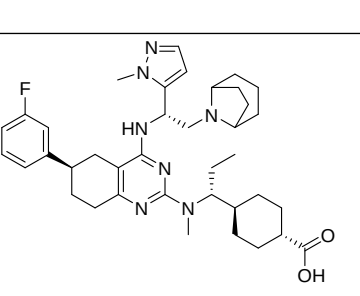
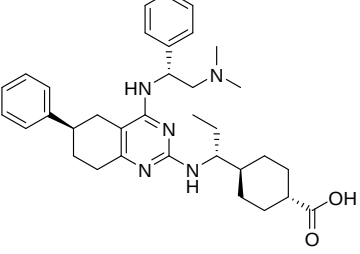
136		ácido (1R,4r)-4-((1R)-1-(((6R)-4-(((1R)-2-(2-azabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)-1-feniloetil)amino)-6-fenilo-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-2-il)(metil)amino)propil)ciclohexano-1-carboxílico
137		ácido (1R,4r)-4-((R)-1-(((R)-4-(((R)-2-(4,4-difluoroazepan-1-il)-1-(1-etil-1H-pirazol-4-il)etil)amino)-6-fenilo-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-2-il)(metil)amino)propil)ciclohexano-1-carboxílico
138		ácido (1R,4r)-4-((1R)-1-(((6R)-4-(((1R)-2-((1R,5S)-6-hidroxi-3-azabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)-1-(1-metil-1H-pirazol-4-il)etil)amino)-6-fenilo-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-2-il)(metil)amino)propil)ciclohexano-1-carboxílico
139		ácido (1R,4r)-4-((1R)-2-ciclopropil-1-((6-fenilo-4-(((R)-1-fenilo-2-(pirrolidin-1-il)etil)amino)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-2-il)(metil)amino)etil)ciclohexano-1-carboxílico
140		ácido 3-(1-(((R)-4-(((S)-1-(1,3-dimetil-1H-pirazol-5-il)-2-((S)-3-metilpiperidin-1-il)etil)amino)-6-fenilo-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-2-il)(metil)amino)-113-propil)biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxílico

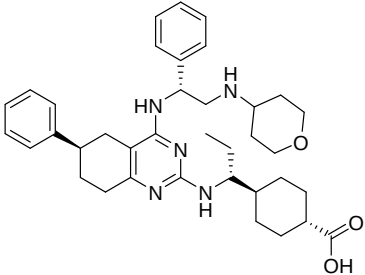
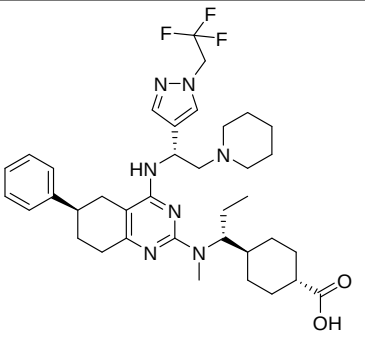
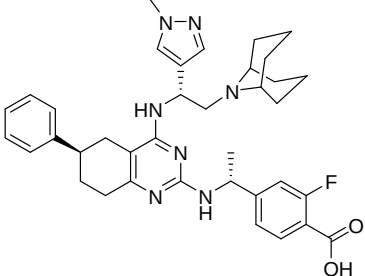
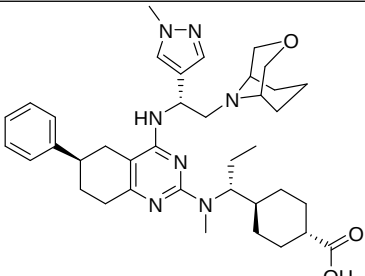
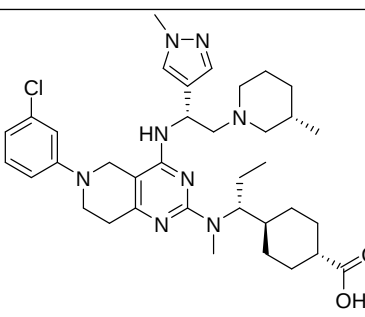
141		ácido (1R,4r)-4-((R)-1-(((S)-6-(2-fluorofenilo)-4-(((R)-1-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-((S)-3-metilpiperidin-1-il)etil)amino)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-2-il)(metil)amino)propil)ciclohexano-1-carboxílico
142		ácido (1R,4r)-4-((R)-1-(((R)-4-(((R)-2-(4-fluoropiperidin-1-il)-1-(1-metil-1H-pirazol-4-il)etil)amino)-6-fenilo-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-2-il)(metil)amino)propil)ciclohexano-1-carboxílico
143		ácido (1R,4r)-4-((R)-1-(((R)-4-(((R)-2-((1S,5S)-9-azabicyclo[3.3.1]nonan-9-il)-1-(1-metil-1H-pirazol-4-il)etil)amino)-6-fenilo-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-2-il)(metil)amino)propil)ciclohexano-1-carboxílico
144		ácido (1R,4r)-4-((1R)-1-(((6R)-4-(((1R)-2-(3-fluoro-3-metilpiperidin-1-il)-1-(1-metil-1H-pirazol-4-il)etil)amino)-6-fenilo-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-2-il)(metil)amino)propil)ciclohexano-1-carboxílico
145		ácido (1R,4r)-4-((R)-1-(metil((R)-4-(((R)-1-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(4-metilpiperidin-1-il)etil)amino)-6-fenilo-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-2-il)(metil)amino)propil)ciclohexano-1-carboxílico

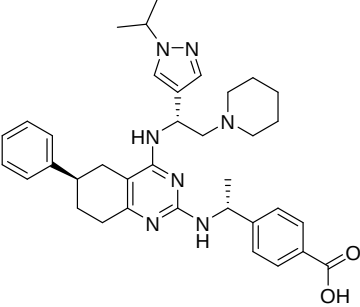
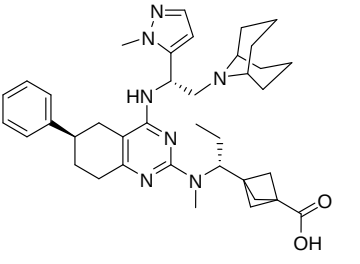
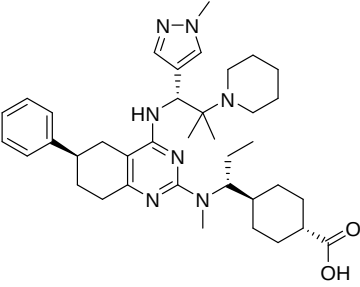
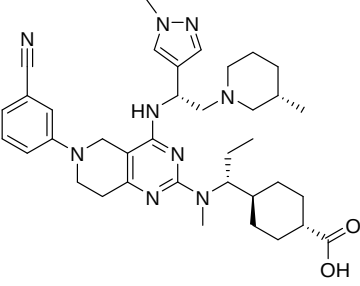
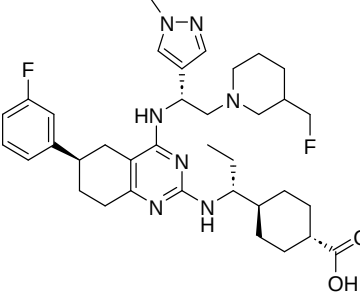
146		ácido (1R,4r)-4-((R)-1-(metil((R)-6-fenilo-4-(((R)-1-fenilo-2-(pirrolidin-1-il)etil)amino)-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-2-il)amino)propil)ciclohexano-1-carboxílico
147		ácido (1R,4r)-4-((R)-1-(((R)-4-(((R)-1-(1-(ciclopropilmetil)-1H-pirazol-4-il)-2-(piperidin-1-il)etil)amino)-6-fenilo-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-2-il)(metil)amino)propil)ciclohexano-1-carboxílico
148		ácido (1R,4r)-4-((R)-1-(((R)-4-(((R)-1-(1-etil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-(piperidin-1-il)etil)amino)-6-fenilo-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-2-il)(metil)amino)propil)ciclohexano-1-carboxílico
149		ácido (1R,4r)-4-((R)-1-(((R)-4-(((R)-2-((R)-2-(hidroximetil)piperidin-1-il)-1-(1-metil-1H-pirazol-4-il)etil)amino)-6-fenilo-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-2-il)(metil)amino)propil)ciclohexano-1-carboxílico
150		ácido (1R,4r)-4-((R)-1-(((R)-4-(((R)-2-(4,4-difluoroazepan-1-il)-1-(1-metil-1H-pirazol-4-il)etil)amino)-6-fenilo-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-2-il)(metil)amino)propil)ciclohexano-1-carboxílico

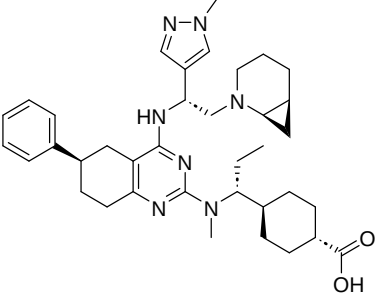
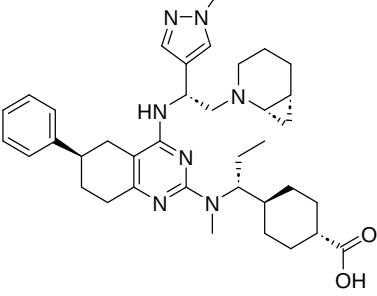
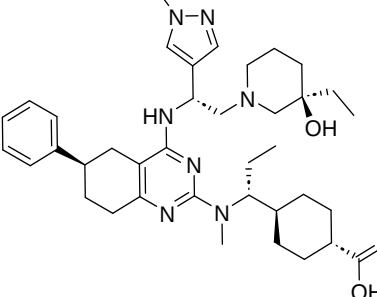
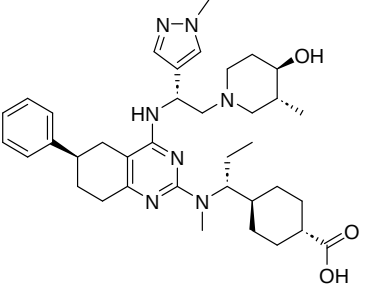
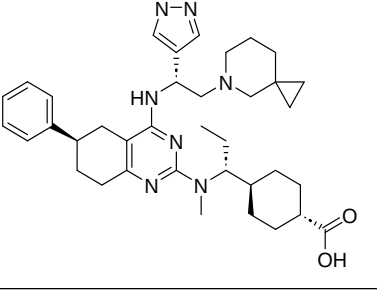
151		ácido (1R,4r)-4-((R)-1-(((R)-4-(((R)-2-(4-methoxipiperidin-1-il)-1-(1-metil-1H-pirazol-4-il)etil)amino)-6-fenilo-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-2-il)amino)propil)ciclohexano-1-carboxílico
152		ácido (1R,4r)-4-((R)-1-(((6-ciclohexil-4-(((R)-1-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-((S)-3-metilpiperidin-1-il)etil)amino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-2-il)(metil)amino)propil)ciclohexano-1-carboxílico
153		ácido 4-((R)-1-(((R)-4-(((R)-2-((1S,5S)-9-azabicyclo[3.3.1]nonan-9-il)-1-(1-etil-1H-pirazol-4-il)etil)amino)-6-(3-fluorofenilo)-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-2-il)amino)etil)benzoico
154		ácido (1R,4r)-4-((R)-1-(((R)-4-(((R)-1-(1-etil-1H-pirazol-4-il)-2-(4-hidroxipiperidin-1-il)etil)amino)-6-fenilo-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-2-il)(metil)amino)propil)ciclohexano-1-carboxílico
155		ácido 3-((R)-1-(((R)-6-(3-fluorofenilo)-4-(((S)-1-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-((S)-3-metilpiperidin-1-il)etil)amino)-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-2-il)(metil)amino)propil)biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxílico

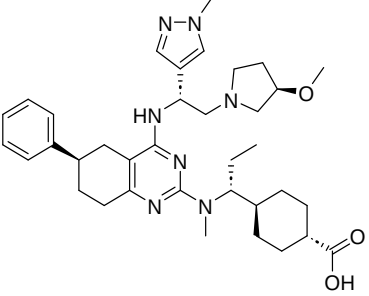
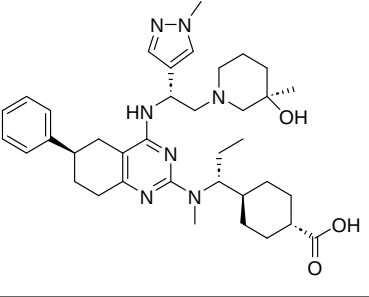
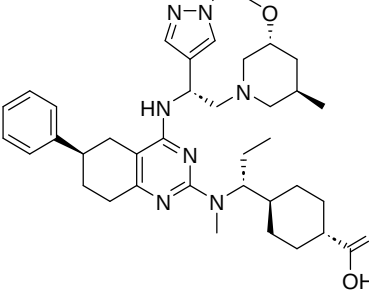
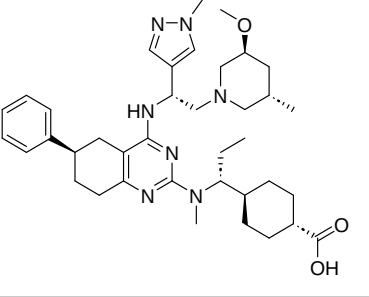
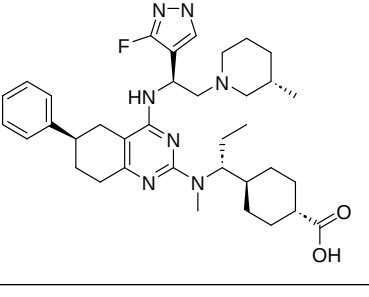
156		ácido (1R,4r)-4-((1R)-1-(((6R)-4-(((1R)-2-(3-fluoropiperidin-1-il)-1-(1-metil-1H-pirazol-4-il)etil)amino)-6-fenilo-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-2-il)(metil)amino)propil)ciclohexano-1-carboxílico
157		ácido (1R,4r)-4-((R)-1-(((6-(3-fluorofenilo)-4-(((R)-1-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(piperidin-1-il)etil)amino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-2-il)(metil)amino)propil)ciclohexano-1-carboxílico
158		ácido (1S,4r)-4-((1S)-1-(((6-fenilo-4-(((R)-1-fenilo-2-(pirrolidin-1-il)etil)amino)-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-2-il)amino)etil)ciclohexano-1-carboxílico
159		ácido 4-((R)-1-(((R)-6-fenilo-4-(((R)-1-fenilo-2-(pirrolidin-1-il)etil)amino)-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-2-il)amino)etil)benzoico
160		ácido (1R,4r)-4-((1R)-1-(((6R)-4-(((1R)-2-(2-azabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)-1-feniloetil)amino)-6-fenilo-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-2-il)amino)propil)ciclohexano-1-carboxílico

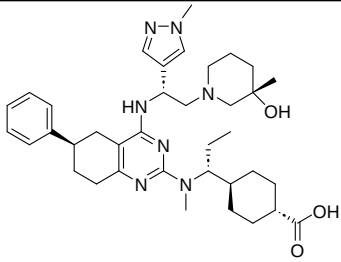
161		ácido (1R,4r)-4-((R)-1-(((R)-6-(3-fluorofenilo)-4-(((S)-1-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-((S)-3-metilpiperidin-1-il)etil)amino)-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-2-il)(metil)amino)propil)ciclohexano-1-carboxílico
162		ácido (1R,4r)-4-((1R)-1-(((6R)-4-(((1R)-1-(1-etil-1H-pirazol-4-il)-2-(2-oxa-7-azaspiro[4.5]decan-7-il)etil)amino)-6-fenilo-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-2-il)(metil)amino)propil)ciclohexano-1-carboxílico
163		ácido (1R,4r)-4-((R)-1-(((R)-4-(((R)-1-(1-etil-1H-pirazol-4-il)-2-((S)-3-hidroxipiperidin-1-il)etil)amino)-6-(3-fluorofenilo)-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-2-il)(metil)amino)propil)ciclohexano-1-carboxílico
164		ácido (1R,4r)-4-((1R)-1-(((6R)-4-(((1S)-2-(8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-il)-1-(1-metil-1H-pirazol-5-il)etil)amino)-6-(3-fluorofenilo)-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-2-il)(metil)amino)propil)ciclohexano-1-carboxílico
165		ácido (1R,4r)-4-((R)-1-(((R)-4-(((R)-2-(dimetilamino)-1-feniloetil)amino)-6-fenilo-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-2-il)amino)propil)ciclohexano-1-carboxílico

166		ácido (1R,4r)-4-((R)-1-(((R)-6-fenilo-4-(((R)-1-fenilo-2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)etil)amino)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-2-il)amino)propil)ciclohexano-1-carboxílico
167		ácido (1R,4r)-4-((R)-1-(metil((R)-6-fenilo-4-(((R)-2-(piperidin-1-il)-1-(1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirazol-4-il)etil)amino)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-2-il)amino)propil)ciclohexano-1-carboxílico
168		ácido 4-((R)-1-(((R)-4-(((R)-2-((1S,5S)-9-azabicyclo[3.3.1]nonan-9-il)-1-(1-metil-1H-pirazol-4-il)etil)amino)-6-fenilo-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-2-il)amino)etil)-2-fluorobenzoico
169		ácido (1R,4r)-4-((R)-1-(((R)-4-(((R)-2-((1R,5S)-3-oxa-9-azabicyclo[3.3.1]nonan-9-il)-1-(1-metil-1H-pirazol-4-il)etil)amino)-6-fenilo-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-2-il)(metil)amino)propil)ciclohexano-1-carboxílico
170		ácido (1R,4r)-4-((R)-1-(((6-(3-chlorofenilo)-4-(((R)-1-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-((S)-3-metilpiperidin-1-il)etil)amino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-2-il)(metil)amino)propil)ciclohexano-1-carboxílico

171		ácido 4-((R)-1-(((R)-4-(((R)-1-(1-isopropil-1H-pirazol-4-il)-2-(piperidin-1-il)etil)amino)-6-fenilo-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-2-il)amino)etil)benzoico
172		ácido 3-((R)-1-(((R)-4-(((S)-2-((1R,5R)-9-azabicyclo[3.3.1]nonan-9-il)-1-(1-metil-1H-pirazol-5-il)etil)amino)-6-fenilo-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-2-il)(metil)amino)propil)biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxílico
173		ácido (1R,4r)-4-((R)-1-(metil((R)-4-(((R)-2-metil-1-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(piperidin-1-il)propil)amino)-6-fenilo-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-2-il)amino)propil)ciclohexano-1-carboxílico
174		ácido (1R,4r)-4-((R)-1-(((6-(3-cyanofenilo)-4-(((R)-1-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-((S)-3-metilpiperidin-1-il)etil)amino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-2-il)(metil)amino)propil)ciclohexano-1-carboxílico
175		ácido (1R,4r)-4-((1R)-1-(((6R)-4-(((1R)-2-(3-(fluorometil)piperidin-1-il)-1-(1-metil-1H-pirazol-4-il)etil)amino)-6-(3-fluorofenilo)-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-2-il)amino)propil)ciclohexano-1-carboxílico

176		ácido (1R,4r)-4-((R)-1-(((R)-4-(((R)-2-((1R,6S)-2-azabicyclo[4.1.0]heptan-2-yl)-1-(1-metil-1H-pirazol-4-il)etil)amino)-6-fenilo-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-2-il)(metil)amino)propil)ciclohexano-1-carboxílico
177		ácido (1R,4r)-4-((R)-1-(((R)-4-(((R)-2-((1S,6R)-2-azabicyclo[4.1.0]heptan-2-yl)-1-(1-metil-1H-pirazol-4-il)etil)amino)-6-fenilo-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-2-il)(metil)amino)propil)ciclohexano-1-carboxílico
178		ácido (1R,4r)-4-((R)-1-(((R)-4-(((R)-2-((R)-3-etil-3-hidroxipiperidin-1-il)-1-(1-metil-1H-pirazol-4-il)etil)amino)-6-fenilo-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-2-il)(metil)amino)propil)ciclohexano-1-carboxílico
179		ácido (1R,4r)-4-((R)-1-(((R)-4-(((R)-2-((3R,4R)-4-hidroxi-3-metilpiperidin-1-il)-1-(1-metil-1H-pirazol-4-il)etil)amino)-6-fenilo-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-2-il)(metil)amino)propil)ciclohexano-1-carboxílico
180		ácido (1R,4r)-4-((R)-1-(metil((R)-4-(((R)-1-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(5-azaspiro[2.5]octan-5-il)etil)amino)-6-fenilo-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-2-il)amino)propil)ciclohexano-1-carboxílico

181		ácido (1R,4r)-4-((R)-1-(((R)-4-(((R)-2-((R)-3-methoxipirrolidin-1-yl)-1-(1-metil-1H-pirazol-4-yl)etil)amino)-6-fenilo-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-2-yl)(metil)amino)propil)ciclohexano-1-carboxílico
182		ácido (1R,4r)-4-((R)-1-(((R)-4-(((R)-2-((R)-3-hidroxi-3-metilpiperidin-1-yl)-1-(1-metil-1H-pirazol-4-yl)etil)amino)-6-fenilo-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-2-yl)(metil)amino)propil)ciclohexano-1-carboxílico
183		ácido (1R,4r)-4-((R)-1-(((R)-4-(((R)-2-((3R,5R)-3-methoxi-5-metilpiperidin-1-yl)-1-(1-metil-1H-pirazol-4-yl)etil)amino)-6-fenilo-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-2-yl)(metil)amino)propil)ciclohexano-1-carboxílico
184		ácido (1R,4r)-4-((R)-1-(((R)-4-(((R)-2-((3S,5S)-3-methoxi-5-metilpiperidin-1-yl)-1-(1-metil-1H-pirazol-4-yl)etil)amino)-6-fenilo-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-2-yl)(metil)amino)propil)ciclohexano-1-carboxílico
185		ácido (1R,4r)-4-((R)-1-(((R)-4-(((S)-1-(3-fluoro-1-metil-1H-pirazol-4-yl)-2-((S)-3-metilpiperidin-1-yl)etil)amino)-6-fenilo-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-2-yl)(metil)amino)propil)ciclohexano-1-carboxílico

186		ácido (1R,4r)-4-((R)-1-(((R)-4-(((R)-2-((S)-3-hidroxi-3-metilpiperidin-1-il)-1-(1-metil-1H-pirazol-4-il)etil)amino)-6-fenilo-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-2-il)(metil)amino)propil)ciclohexano-1-carboxílico
-----	---	---

[042] Como se usa en el presente documento, los términos “sal” o “sales” se refieren a una sal de adición de ácido o de adición de base de un compuesto de la presente divulgación. Las "sales" incluyen en particular "sales farmacéuticamente aceptables". El término "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a sales que conservan la eficacia biológica y las propiedades de los compuestos de esta divulgación y que típicamente no son biológicamente o de otro modo indeseables. En muchos casos, los compuestos de la presente divulgación son capaces de formar sales ácidas y/o básicas en virtud de la presencia de grupos amino y/o carboxilo o grupos similares a los mismos. Cuando tanto un grupo básico como un grupo ácido están presentes en la misma molécula, los compuestos de la presente divulgación también pueden formar sales internas, por ejemplo, moléculas zwitteriónicas.

[043] Se pueden formar sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables con ácidos inorgánicos y ácidos orgánicos.

[044] Los ácidos inorgánicos a partir de los cuales se pueden derivar sales incluyen, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares.

[045] Los ácidos orgánicos a partir de los cuales se pueden derivar sales incluyen, por ejemplo, ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido oxálico, ácido maleico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido toluenosulfónico, ácido sulfosalicílico y similares.

[046] Se pueden formar sales de adición de bases farmacéuticamente aceptables con bases orgánicas e inorgánicas.

[047] Las bases inorgánicas a partir de las cuales se pueden derivar sales incluyen, por ejemplo, sales de amonio y metales de las columnas I a XII de la tabla periódica. En determinadas formas de realización, las sales se derivan de sodio, potasio, amonio, calcio, magnesio, hierro, plata, zinc y cobre; las sales particularmente adecuadas incluyen sales de amonio, potasio, sodio, calcio y magnesio.

[048] Las bases orgánicas a partir de las cuales se pueden derivar sales incluyen, por ejemplo, aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas que incluyen aminas sustituidas de origen natural, aminas cíclicas, resinas de intercambio iónico básicas y similares. Ciertas aminas orgánicas incluyen

isopropilamina, benzatina, colinato, dietanolamina, dietilamina, lisina, meglumina, piperazina y trometamina.

[049] En otro aspecto, la presente divulgación proporciona compuestos de la presente divulgación en forma de sal de acetato, ascorbato, adipato, aspartato, benzoato, besilato, bromuro/bromhidrato, bicarbonato/carbonato, bisulfato/sulfato, camphorsulfonato, caprato, cloruro/clorhidrato, clorteofilonato, citrato, etandisulfonato, fumarato, gluceptato, gluconato, glucuronato, glutamato, glutarato, glicolato, hipurato, yodhidrato/yoduro, isetionato, lactato, lactobionato, laurilsulfato, malato, maleato, malonato, mandelato, mesilato, metilsulfato, mucato, naftoato, napsilato, nicotinato, nitrato, octadecanoato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato, fosfato/hidrógeno fosfato/dihidrógeno fosfato, poligalacturonato, propionato, sebacato, estearato, succinato, sulfosalicilato, sulfato, tartrato, tosilato trifenatato, trifluoroacetato o xinafoato.

[050] También se pretende que cualquier fórmula proporcionada en el presente documento represente formas no marcadas así como formas marcadas isotópicamente de los compuestos. Los compuestos marcados isotópicamente tienen estructuras representadas por las fórmulas dadas en este documento, excepto que uno o más átomos se reemplazan por un átomo que tiene una masa atómica o un número de masa seleccionado. Los isótopos que pueden incorporarse a los compuestos de la divulgación incluyen, por ejemplo, isótopos de hidrógeno.

[051] Además, la incorporación de ciertos isótopos, particularmente deuterio (es decir, ^2H o D) puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas resultantes de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, una mayor vida media *in vivo* o requisitos de dosificación reducidos, o una mejora en el índice terapéutico o la tolerabilidad. Se entiende que el deuterio en este contexto se considera un sustituyente de un compuesto de la presente divulgación. La concentración de deuterio puede definirse mediante el factor de enriquecimiento isotópico. El término "factor de enriquecimiento isotópico", tal como se utiliza en el presente documento, significa la relación entre la abundancia isotópica y la abundancia natural de un isótopo específico. Si un sustituyente en un compuesto de esta divulgación se indica como deuterio, dicho compuesto tiene un factor de enriquecimiento isotópico para cada átomo de deuterio designado de por lo menos 3500 (incorporación de deuterio del 52,5 % en cada átomo de deuterio designado), por lo menos 4000 (incorporación de deuterio del 60 %), por lo menos 4500 (incorporación de 67,5 % de deuterio), por lo menos 5000 (incorporación de 75 % de deuterio), por lo menos 5500 (incorporación de 82,5 % de deuterio), por lo menos 6000 (incorporación de 90 % de deuterio), por lo menos 6333,3 (incorporación de 95 % de deuterio), por lo menos 6466,7 (97 % de incorporación de deuterio), por lo menos 6600 (99 % de incorporación de deuterio), o por lo menos 6633,3 (99,5 % de incorporación de deuterio). Debe entenderse que el término "factor de enriquecimiento isotópico" se puede aplicar a cualquier isótopo de la misma manera que se describe para el deuterio.

[052] Otros ejemplos de isótopos que pueden incorporarse en compuestos de la divulgación incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor y cloro, tales como ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}F , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{36}Cl , ^{123}I , ^{124}I , ^{125}I , respectivamente. Por consiguiente, debe entenderse que la divulgación incluye compuestos que incorporan uno o más de cualquiera de los isótopos anteriormente mencionados, incluidos, por ejemplo, isótopos radiactivos, tales como ^3H y ^{14}C , o aquellos en los que se presentan isótopos no radiactivos, tales como ^2H y ^{13}C . Dichos compuestos marcados isotópicamente son útiles en estudios metabólicos (con ^{14}C), estudios de cinética de reacción (con, por ejemplo, ^2H o ^3H), técnicas de detección o de obtención de imágenes, tales como la tomografía por emisión de positrones (PET, por sus siglas en inglés) o la tomografía computarizada por emisión de fotón único (SPECT, por sus siglas en inglés), incluidos los ensayos de distribución de fármacos o sustratos en tejidos, o en el tratamiento radiactivo de pacientes. En particular, un ^{18}F o un compuesto marcado puede ser particularmente deseable para estudios PET o SPECT. Los compuestos marcados isotópicamente de la presente divulgación generalmente se pueden preparar mediante técnicas convencionales conocidas por los expertos en la técnica, o mediante procesos análogos a los descritos en los Ejemplos y las Preparaciones adjuntos, usando reactivos marcados isotópicamente apropiados en lugar del reactivo no marcado empleado anteriormente.

[053] Cualquier átomo asimétrico (por ejemplo, carbono o similar) de los compuestos de la presente divulgación puede estar presente en forma racémica o enantioméricamente enriquecida, por ejemplo, en la configuración (*R*), (*S*) o (*R,S*). En ciertas formas de realización, cada átomo asimétrico tiene por lo menos 50 % de exceso enantiomérico, por lo menos 60 % de exceso enantiomérico, por lo menos 70 % de exceso enantiomérico, por lo menos 80 % de exceso enantiomérico, por lo menos 90 % de exceso enantiomérico, por lo menos 95 % de exceso enantiomérico, o por lo menos 99 % de exceso enantiomérico en la configuración (*R*) o (*S*). Los sustituyentes en átomos con dobles enlaces insaturados pueden estar presentes, si es posible, en forma *cis*- (*Z*) o *trans*- (*E*).

[054] Por consiguiente, como se usa en el presente documento, un compuesto de la presente divulgación puede estar en la forma de uno de los posibles estereoisómeros, rotámeros, atropisómeros, tautómeros o mezclas de los mismos, por ejemplo, como estereoisómeros sustancialmente puros geométricos (*cis* o *trans*), diastereómeros, isómeros ópticos (antípodas), racematos o mezclas de los mismos.

[055] Las mezclas resultantes de estereoisómeros se pueden separar sobre la base de las diferencias fisicoquímicas de los constituyentes, en isómeros ópticos o geométricos puros o sustancialmente puros, diastereómeros, racematos, por ejemplo, mediante cromatografía y/o cristalización fraccionada.

[056] Cualquier racemato resultante de compuestos de la presente divulgación o de intermediarios se puede resolver en las antípodas ópticas mediante métodos conocidos, por ejemplo, mediante separación de las sales diastereoméricas de los mismos, obtenidas con un ácido o una base ópticamente activos, y

liberando el compuesto ópticamente activo ácido o básico. En particular, se puede emplear así un resto básico para resolver los compuestos de la presente divulgación en sus antípodas ópticas, por ejemplo, mediante cristalización fraccionada de una sal formada con un ácido ópticamente activo, por ejemplo, ácido tartárico, ácido dibenzoil tartárico, ácido diacetil tartárico, ácido di-*O,O'*-*p*-toluoil tartárico, ácido mandélico, ácido málico o ácido alcanfor-10-sulfónico. Los compuestos racémicos de la presente divulgación o los intermediarios racémicos también se pueden resolver mediante cromatografía quiral, por ejemplo, cromatografía líquida de alta presión (HPLC, por sus siglas en inglés) usando un adsorbente quiral.

Composiciones farmacéuticas.

[057] En otro aspecto, la presente divulgación proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la presente divulgación, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y uno o más portadores farmacéuticamente aceptables. En una forma de realización adicional, la composición comprende por lo menos dos portadores farmacéuticamente aceptables, tales como los descritos en el presente documento.

[058] En algunas formas de realización, una composición farmacéutica comprende además por lo menos un agente farmacéuticamente activo adicional. En algunas formas de realización, el agente farmacéuticamente activo adicional se selecciona de un inhibidor de la ECA (enzima convertidora de la angiotensina), un bloqueador del receptor de angiotensina (ARB, por sus siglas en inglés), un inhibidor de neprilisina, un beta bloqueante, un diurético, un bloqueador de los canales de calcio, un glucósido cardíaco, un inhibidor del cotransportador 2 de sodio-glucosa (SGLT2i), o combinaciones de los mismos.

[059] La composición farmacéutica se puede formular para vías de administración particulares tales como administración oral, administración parenteral (por ejemplo, mediante inyección, infusión, administración transdérmica o tópica) y administración rectal. La administración tópica también puede referirse a la inhalación o la aplicación intranasal. Las composiciones farmacéuticas de la presente divulgación se pueden preparar en forma sólida (incluidos, sin limitación, cápsulas, comprimidos, píldoras, gránulos, polvos o supositorios), o en forma líquida (incluidas, sin limitación, soluciones, suspensiones o emulsiones). Los comprimidos pueden estar recubiertos con película o con recubrimiento entérico de acuerdo con métodos conocidos en la técnica. Típicamente, las composiciones farmacéuticas son comprimidos o cápsulas de gelatina que comprenden el ingrediente activo junto con uno o más de:

- a) diluyentes, por ejemplo, lactosa, dextrosa, sacarosa, manitol, sorbitol, celulosa y/o glicina;
- b) lubricantes, por ejemplo, sílice, talco, ácido esteárico, su sal de magnesio o calcio y/o polietilenglicol; para comprimidos, también:
- c) aglutinantes, por ejemplo, silicato de magnesio y aluminio, pasta de almidón, gelatina, tragacanto, metilcelulosa, carboximetil celulosa sódica y/o polivinilpirrolidona; si se desea:

d) desintegrantes, por ejemplo, almidones, agar, ácido algínico o su sal sódica, o mezclas efervescentes; y

e) absorbentes, colorantes, saborizantes y edulcorantes.

[060] Las composiciones líquidas, particularmente inyectables, pueden prepararse, por ejemplo, mediante disolución, dispersión, etc. Por ejemplo, el compuesto divulgado se disuelve o se mezcla con un solvente farmacéuticamente aceptable tal como, por ejemplo, agua, solución salina, solución acuosa de dextrosa, glicerol, etanol y similares, para formar de ese modo una solución o suspensión isotónica inyectable. Se pueden usar proteínas tales como albúmina, partículas de quilomicrones o proteínas séricas para solubilizar los compuestos descriptos.

[061] Los compuestos descriptos también se pueden formular como un supositorio que se puede preparar a partir de emulsiones o suspensiones grasas; usando polialquilenglicoles tales como propilenglicol, como portador.

[062] La administración inyectable parental se usa generalmente para inyecciones e infusiones subcutáneas, intramusculares o intravenosas. Los inyectables se pueden preparar en formas convencionales, o bien como soluciones o suspensiones líquidas, o como formas sólidas adecuadas para disolverse en líquido antes de la inyección.

[063] Las composiciones se pueden preparar de acuerdo con métodos convencionales de mezcla, granulación o recubrimiento, respectivamente, y las presentes composiciones farmacéuticas pueden contener de alrededor de 0,1 % a alrededor de 99 %, de alrededor de 5 % a alrededor de 90 %, o de alrededor de 1 % a alrededor de 20 % del compuesto divulgado, en peso o volumen.

[064] El régimen de dosificación que utiliza el compuesto descripto se selecciona de acuerdo con una diversidad de factores que incluyen el tipo, la especie, edad, peso, sexo y condición médica del paciente; la gravedad de la afección por tratar; la vía de administración; la función renal o hepática del paciente; y el compuesto descripto particular empleado. Un médico o veterinario con conocimientos habituales en la técnica puede determinar y prescribir fácilmente la cantidad eficaz del fármaco necesaria para prevenir, contrarrestar o detener el progreso de la afección.

[065] La composición farmacéutica o combinación de la presente divulgación puede estar, por ejemplo, en una dosificación unitaria de alrededor de 1–1000 mg de ingrediente(s) activo(s) para un sujeto de alrededor de 50–70 kg. En una forma de realización, las composiciones tienen la forma de un comprimido que se puede ser ranurado. La dosificación terapéuticamente eficaz de un compuesto, de la composición farmacéutica o de sus combinaciones depende de la especie del sujeto, el peso corporal, la edad y la condición individual, el trastorno o la enfermedad que se está tratando o su gravedad.

Métodos de uso.

[066] En otro aspecto más, la presente divulgación se dirige a un método para tratar o prevenir una enfermedad o un trastorno, que comprende administrar a un paciente que lo necesita una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un portador farmacéuticamente aceptable.

[067] En otro aspecto, la presente divulgación se refiere a un método para tratar una enfermedad o un trastorno, que comprende administrar a un paciente que lo necesita una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un portador farmacéuticamente aceptable, donde la enfermedad o el trastorno es una enfermedad o un trastorno cardiovascular.

[068] En ciertas formas de realización, la enfermedad o el trastorno cardiovascular se selecciona de hipertensión, enfermedad vascular periférica, insuficiencia cardíaca, enfermedad de las arterias coronarias (CAD), cardiopatía isquémica (IHD), estenosis mitral y regurgitación, angina, miocardiopatía hipertrófica, miocardiopatía diabética, arritmias supraventriculares y ventriculares, arritmia cardíaca, fibrilación auricular (AF), nueva aparición de fibrilación auricular, fibrilación auricular recurrente, fibrosis cardíaca, aleteo auricular, remodelación vascular nociva, estabilización de la placa e infarto de miocardio (MI). En algunas formas de realización, la insuficiencia cardíaca se selecciona de una insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida (HFrEF), insuficiencia cardíaca con fracción de eyección conservada (HFpEF), insuficiencia cardíaca después de un infarto agudo de miocardio, o insuficiencia cardíaca aguda descompensada. En algunas formas de realización, la miocardiopatía hipertrófica es hipertrofia ventricular. En algunas formas de realización, la hipertensión se selecciona de hipertensión resistente, cardiopatía hipertensiva, hipertensión pulmonar, hipertensión arterial pulmonar, hipertensión sistólica aislada, hipertensión resistente e hipertensión arterial pulmonar. En algunas formas de realización, la hipertensión se selecciona de hipertensión resistente y cardiopatía hipertensiva.

[069] En algunas formas de realización, la enfermedad o el trastorno es preeclampsia, asma, glaucoma, un trastorno renal, y/o síndrome de liberación de citoquinas, en un sujeto que necesita dicho tratamiento. En algunas formas de realización, el trastorno renal se selecciona de: insuficiencia renal diabética, insuficiencia renal no diabética, falla renal, nefropatía diabética, nefropatía no diabética, lesión renal aguda, nefropatía inducida por contraste, síndrome nefrótico, glomerulonefritis, esclerodermia, esclerosis glomerular, proteinuria de la enfermedad renal primaria, hipertensión vascular renal, retinopatía diabética y enfermedad renal en estadio terminal (ESRD, por sus siglas en inglés), disfunción endotelial, disfunción diastólica, fibrosis renal y enfermedad renal poliquística (PKD, por sus siglas en inglés).

[070] En algunas formas de realización, la enfermedad o el trastorno es un trastorno o una enfermedad asociados con la actividad del receptor del péptido natriurético.

[071] En otro aspecto, la presente divulgación se refiere al uso de un compuesto de Fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, o una composición farmacéutica descriptos en el presente documento, para la fabricación de un medicamento para el uso en el tratamiento de una enfermedad o un trastorno descrito en este documento.

[072] En otro aspecto, la presente divulgación se refiere a un compuesto de Fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables o una composición farmacéutica descriptos en el presente documento para el uso como un medicamento.

[073] Otro aspecto, la presente divulgación se refiere a un compuesto de Fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, o a una composición farmacéutica descriptos en el presente documento, para el uso en el tratamiento de una enfermedad o de un trastorno divulgado en el presente documento. En algunas formas de realización, la enfermedad o el trastorno es una enfermedad o un trastorno cardiovascular (p. ej., una enfermedad o un trastorno cardiovascular como se divulga en el presente documento).

[074] En otro aspecto, la presente divulgación se refiere al uso de un compuesto de Fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, o una composición farmacéutica descriptos en el presente documento, en el tratamiento de una enfermedad o de un trastorno divulgado en el presente documento.

[075] Los compuestos divulgados de la descripción se puede administrar en cantidades eficaces para tratar o prevenir un trastorno, y/o para prevenir su desarrollo en sujetos.

Terapia de combinación.

[076] Los compuestos de la divulgación se pueden administrar en cantidades terapéuticamente eficaces en una terapia combinada/de combinación con uno o más agentes farmacéuticamente activos (combinaciones farmacéuticas) o modalidades, por ejemplo, terapias no farmacológicas. Los compuestos de la presente divulgación se pueden administrar simultáneamente, o antes o después que uno o más agentes farmacéuticamente activos. El compuesto de la presente divulgación se puede administrar por separado, por la misma o diferente vía de administración, o juntos en la misma composición farmacéutica que los otros agentes. Un agente farmacéuticamente activo es, por ejemplo, un compuesto químico, péptido, anticuerpo, fragmento de anticuerpo o ácido nucleico, que es terapéuticamente activo o mejora la actividad terapéutica cuando se administra a un paciente en combinación con un compuesto de la presente divulgación.

[077] En una forma de realización, la divulgación proporciona un producto que comprende un compuesto de la presente divulgación y por lo menos otro agente farmacéuticamente activo como una

preparación combinada para uso simultáneo, separado o secuencial como se divulga en el presente documento. Los productos proporcionados como una preparación combinada incluyen una composición que comprende el compuesto de la presente divulgación y los otros agentes farmacéuticamente activos, juntos en la misma composición farmacéutica como se describe en el presente documento, o el compuesto de la presente divulgación y los otros agentes farmacéuticamente activos en forma separada, p. ej., en forma de un equipo.

[078] En otro aspecto, la divulgación incluye un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para el uso en una terapia de combinación.

[079] Otro aspecto de la divulgación se dirige a composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un portador farmacéuticamente aceptable y uno o más agentes farmacéuticamente activos. El portador farmacéuticamente aceptable puede incluir además un excipiente, diluyente o tensioactivo.

[080] La terapia de combinación incluye la administración de los compuestos en cuestión en combinación adicional con otros ingredientes biológicamente activos. Por ejemplo, los compuestos de la solicitud se pueden usar en combinación con otros agentes farmacéuticamente activos, preferentemente compuestos que son capaces de mejorar el efecto de los compuestos de la solicitud. Los compuestos de la solicitud se pueden administrar simultáneamente (como una preparación única o una preparación separada) o secuencialmente con respecto a la otra terapia farmacológica o modalidad de tratamiento. En general, una terapia combinada prevé la administración de dos o más fármacos durante un único ciclo o curso de terapia.

[081] Los agentes farmacéuticamente activos adicionales ejemplares que se pueden usar en combinación con los compuestos de la divulgación incluyen, entre otros, un inhibidor de la ECA (enzima convertidora de angiotensina), un bloqueador del receptor de angiotensina (ARB), un inhibidor de la neprilisina, un beta bloqueante, un diurético, un bloqueador de los canales de calcio, un glucósido cardíaco, un inhibidor del cotransportador 2 de sodio–glucosa (SGLT2i), o combinaciones de los mismos. Como un conjunto no limitante de ejemplos, un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo descrito en el presente documento se puede combinar con un agente farmacéuticamente activo adicional seleccionado de enalapril, benazepril, captopril, fosinopril, lisinopril, moexipril, perindopril, quinapril, ramipril, trandolapril, valsartán, azilsartán, candesartán, eprosartán, irbesartán, losartán, olmesartán, telmisartán, sacubitril, bisoprolol, carvedilol, propanolol, metoprolol, tartrato de metoprolol, succinato de metoprolol, diuréticos de tiazidas, diuréticos del asa, diuréticos ahorradores de potasio, amlodipina, clevidipina, diltiazem, felodipina, isradipina, nifedipina, nisoldipina, verapamilo, un glucósido cardíaco, canagliflozina, dapagliflozina, empagliflozina, ertugliflozina y combinaciones de los mismos. Los diuréticos y glucósidos cardíacos ejemplares incluyen, entre otros, clorotiazida,

clortalidona, hidroclorotiazida, indapamida, metolazona, bumetanida, ácido etacrínico, furosemida, torsemida, amilorida, eplerenona, espironolactonem, triamtereno, digoxina y combinaciones de los mismos. En algunas formas de realización, un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo descrito en el presente documento se puede combinar con un inhibidor del receptor de angiotensina–neprilisina (ARNi), tal como una combinación de sacubitrilo y valsartán (p. ej., Entresto®). En algunas formas de realización, un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo descrito en el presente documento se puede combinar con uno o más de un corticoesteroide (por ejemplo, un corticoesteroide inhalado tal como fluticasona, budesonida, mometasona, beclometasona, ciclesonida o furoato de fluticasona; o una solución oral o corticosteroide intravenoso tal como prednisona o metilprednisolona), un modificador de leucotrienos (p. ej., montelukast, zafirlukast o zileutona), un broncodilatador (p. ej., un agonista beta de acción prolongada (p. ej., salmeterol o formoterol), un agonista beta de acción corta (p. ej., albuterol o levalbuterol), teofilina o ipratropio), o combinaciones de los mismos (p. ej., una combinación de fluticasona y salmeterol, una combinación de budesonida y formoterol, o una combinación de formoterol y mometasona). En algunas formas de realización, un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo descrito en el presente documento se puede combinar con uno o más de un antagonista de los receptores beta–adrenérgicos (p. ej., timolol, levobunolol, metipranolol, carteolol o betaxolol), un inhibidor de la anhidrasa carbónica (p. ej., acetazolamida, dorzolamida, brinzolamida o metazolamida), un agonista de los receptores adrenérgicos alfa 2 (p. ej., brimonidina o apraclonidina), un parasimpaticomimético (p. ej., colinomiméticos como pilocarpina), un análogo de prostaglandina (p. ej., latanoprost, latanoprosteno bunod, travoprost, bimatoprost o tafluprost), un inhibidor de la quinasa rho (p. ej., netarsudil o ripasudil), o combinaciones de los mismos (p. ej., una combinación de inhibidor de la quinasa rho y latanoprost).

[082] "Terapia de combinación" pretende abarcar la administración de estos agentes terapéuticos de manera secuencial, donde cada agente terapéutico se administra en un momento diferente y en cualquier orden, o en alternancia y en cualquier orden, así como la administración de estos agentes terapéuticos, o por lo menos dos de los agentes terapéuticos, de una manera sustancialmente simultánea. La administración sustancialmente simultánea se puede lograr, por ejemplo, administrando al sujeto una única cápsula que tiene una relación fija de cada agente terapéutico, o en múltiples cápsulas individuales para cada uno de los agentes terapéuticos. La administración secuencial o sustancialmente simultánea de cada agente terapéutico puede efectuarse mediante cualquier vía apropiada que incluye, entre otras, vías orales, vías intravenosas, vías intramusculares y absorción directa a través de tejidos de membrana mucosa. Los agentes terapéuticos pueden administrarse por la misma vía o por vías diferentes. Por ejemplo, un primer agente terapéutico de la combinación seleccionada puede administrarse mediante inyección intravenosa, mientras que los otros agentes terapéuticos de la combinación pueden

administrarse por vía oral. Alternativamente, por ejemplo, todos los agentes terapéuticos pueden administrarse por vía oral, o todos los agentes terapéuticos pueden administrarse mediante inyección intravenosa. La secuencia en la que se administran los agentes terapéuticos no es estrictamente crítica.

Método de síntesis de los compuestos.

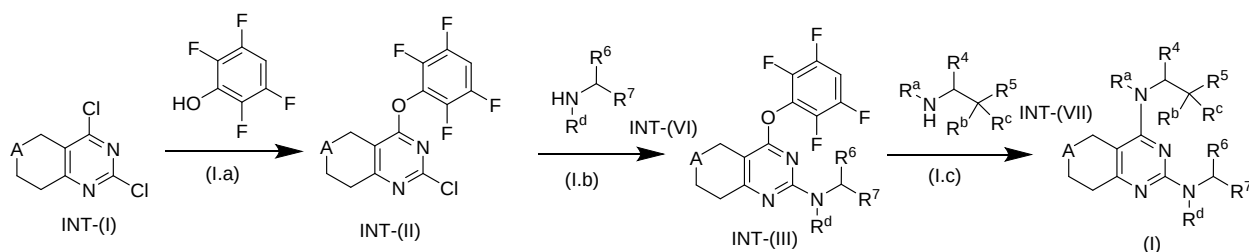
[083] Los compuestos de la presente divulgación se pueden preparar mediante una diversidad de métodos, incluida la química estándar. Las rutas sintéticas adecuadas se representan en los Esquemas que proporcionan a continuación.

[084] Los compuestos de Fórmula (I) se pueden preparar mediante métodos conocidos en la técnica de la síntesis orgánica como se establece, en parte, mediante los siguientes esquemas sintéticos. En los esquemas descriptos a continuación, se entiende bien que se emplean grupos protectores para grupos sensibles o reactivos cuando sea necesario de acuerdo con los principios generales o la química. Los grupos protectores se manipulan de acuerdo con métodos estándares de síntesis orgánica (T. W. Greene y P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", tercera edición, Wiley, Nueva York 1999). Estos grupos se eliminan en una etapa conveniente de la síntesis del compuesto usando métodos que son fácilmente evidentes para los expertos en la técnica. Los procesos de selección, así como las condiciones de reacción y el orden de su ejecución, deberán ser consistentes con la preparación de compuestos de Fórmula (I).

[085] Los expertos en la técnica reconocerán si existe un estereocentro en los compuestos de Fórmula (I). Por consiguiente, la presente divulgación incluye ambos estereoisómeros posibles (a menos que se especifique en la síntesis), e incluye no solo compuestos racémicos, sino también los enantiómeros y/o diastereómeros individuales. Cuando se desea un compuesto como un enantiómero o diastereómero único, se puede obtener mediante la síntesis estereoespecífica o mediante resolución del producto final o cualquier intermediario conveniente. La resolución del producto final, un intermediario o un material de partida puede ser realizada por cualquier método adecuado conocido en la técnica. Ver, por ejemplo, "Stereochemistry of Organic Compounds" de E. L. Eliel, S. H. Wilen y L. N. Mander (Wiley–Interscience, 1994).

[086] Los compuestos descriptos en el presente documento pueden prepararse a partir de materiales de partida disponibles comercialmente, o pueden sintetizarse usando procesos orgánicos, inorgánicos y/o enzimáticos conocidos.

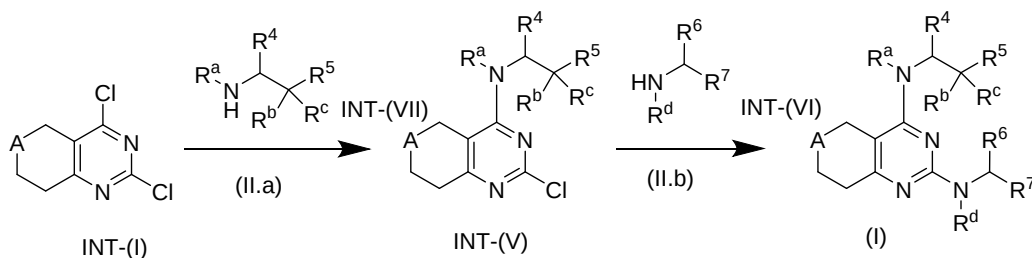
[087] Esquema de reacción general 1



donde A, R^a a R^d, y R⁴ a R⁷ se definen en el presente documento para la Fórmula (I).

[088] Un esquema general para la preparación de compuestos de Fórmula (I) se describe en el Esquema de reacción general I. I.a: paso de acoplamiento cruzado C–O, por ejemplo: DIPEA, MeCN, 80°C, 40 h; I.b, paso de acoplamiento cruzado C–N, por ejemplo: DIPEA, MeCN, 100°C, 72 h; I.c, paso de acoplamiento cruzado C–N seguido de hidrólisis, por ejemplo: DIPEA, *i*-PrOH, 110°C, 48 h, purificación, luego tratado con solución ac. 4 N de NaOH en THF/MeOH. Paso I.a: Un compuesto de Fórmula INT–(II) se puede preparar mediante la reacción de un compuesto de Fórmula INT–(I) con 2,3,5,6-tetrafluorofenol y base tal como DIPEA, en un solvente adecuado tal como MeCN a una temperatura de 80°C durante 40 horas, seguido de la cromatografía de columna instantánea. Un compuesto de Fórmula INT–(I) se puede preparar por cualquier método adecuado conocido, incluidos, por ejemplo, los métodos que se muestran para la preparación de los Intermediarios 1 a 5 en los Ejemplos 1 a 5 a continuación. Paso I.b: Un compuesto de Fórmula INT–(III) se puede preparar mediante la reacción de compuestos de fórmula INT–(II) e INT–(VI) (ver, p. ej., Intermediarios 6 a 8 para las preparaciones ejemplares) con base tal como DIPEA, en un solvente adecuado tal como MeCN a una temperatura de 100°C durante 72 horas, seguido de la cromatografía de columna instantánea. Paso I.c: Un compuesto de Fórmula (I) se puede preparar siguiendo la secuencia: una reacción de compuestos de fórmula INT–(III) y INT–(VII) (ver, p. ej., Intermediario 9 para una preparación ejemplar) con base tal como DIPEA, en un solvente adecuado tal como *i*-PrOH se realizó a una temperatura de 110°C durante 40 horas, seguida de la cromatografía de columna instantánea, o el uso como material bruto después de la concentración; el material anterior puede tratarse con base tal como NaOH en THF/MeOH/agua, seguido de la purificación de fase inversa a fin de obtener un compuesto de Fórmula (I).

[089] Esquema de reacción general II:



donde A, R^a a R^d, y R⁴ a R⁷ se definen en el presente documento para la Fórmula (I).

[090] Un esquema general para la preparación de compuestos de Fórmula (I) se describe en el Esquema de reacción general II. II.a: paso de acoplamiento cruzado C–N, por ejemplo: DIPEA, MeCN, 70°C, 3 h; II.b, paso de acoplamiento cruzado C–N seguido de la hidrólisis, por ejemplo: DIPEA, MeCN, 160°C, 48 h en un reactor de microondas, purificación, luego tratamiento con solución ac. 4 N de NaOH en THF/MeOH. Paso II.a: Un compuesto de Fórmula INT–(V) se puede preparar mediante la reacción de compuestos de fórmula INT–(I) con INT–(VII) (ver, p. ej., Intermediario 9 para una preparación ejemplar) y base tal como DIPEA, en un solvente adecuado tal como MeCN a una temperatura de 70°C durante 3 horas, seguido de la cromatografía de columna instantánea. Un compuesto de Fórmula INT–(I) se puede preparar por cualquier método adecuado conocido, incluidos, por ejemplo, los métodos que se muestran para la preparación de los Intermediarios 1 a 5 en los Ejemplos 1 a 5 a continuación. Paso II.b: Un compuesto de Fórmula (I) se puede preparar siguiendo la secuencia: una reacción de compuestos de fórmula INT–(V) e INT–(VI) (ver, p. ej., Intermediarios 6 a 8 para preparaciones ejemplares) con base tal como DIPEA, en un solvente adecuado tal como *i*-PrOH se realizó a una temperatura de 160°C durante 480 horas, seguido de la cromatografía de columna instantánea, o el uso como material bruto después de la concentración; el material anterior se puede tratar con base tal como NaOH en THF/MeOH/agua, seguido de la purificación de fase inversa a fin de obtener un compuesto de Fórmula (I).

Definiciones.

[091] A los términos no definidos específicamente en el presente documento se les debe dar el significado que les daría un experto en la técnica a la luz de la divulgación y el contexto. Para fines de interpretación de esta memoria descriptiva, se aplicarán las siguientes definiciones, a menos que se especifique lo contrario, y cuando sea apropiado, los términos utilizados en singular también incluirán el plural y viceversa.

[092] Debe señalarse que, tal como se utilizan en el presente documento y en las reivindicaciones adjuntas, las formas singulares “un”, “una” y “el/la” incluyen referentes plurales a menos que el contexto indique claramente lo contrario. Así, por ejemplo, la referencia a “la formulación farmacéutica” incluye la referencia a una o más formulaciones farmacéuticas; etc.

[093] El término “alcoxi”, como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alquilo, preferentemente un grupo alquilo inferior, que tiene un oxígeno unido, p. ej., –O(alquilo). Grupos alcoxi representativos incluyen, sin limitación, metoxi, etoxi, propoxi, ter–butoxi y similares. Los grupos alcoxi sustituidos representativos incluyen, sin limitación, —OCF₃ y similares.

[094] Un grupo “alquilo” o “alcano” es un hidrocarburo no aromático de cadena lineal o ramificada que está completamente saturado. Típicamente, un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada tiene de 1 a alrededor de 20 átomos de carbono, preferentemente de 1 a alrededor de 10, a menos que se defina lo contrario. Ejemplos de grupos alquilo de cadena lineal y ramificada incluyen metilo, etilo, n–propilo, isopropilo, n–butilo, sec–butilo, ter–butilo, pentilo, hexilo, pentilo y octilo. Un grupo alquilo C_1 – C_6 de cadena lineal o ramificada también se denomina grupo “alquilo inferior”.

[095] El término “arilo”, como se usa en el presente documento, incluye grupos aromáticos de un solo anillo en los que cada átomo del anillo es carbono. Preferentemente el anillo es un anillo de 5 a 7 miembros, más preferentemente un anillo de 6 miembros. El término “arilo” también incluye sistemas de anillos policíclicos que tienen dos o más anillos cíclicos en los que dos o más carbonos son comunes a dos anillos contiguos, donde por lo menos uno de los anillos es aromático, por ejemplo, los otros anillos cíclicos pueden ser cicloalquilos, cicloalquenilos, cicloalquinilos, arilos, heteroarilos y/o heterociclicos. Grupos arilo incluyen, sin limitación, fenilo, bifenilo, naftilo, antraceno, fenalenilo, fenantreno, indano, indenilo, tetrahidronaftaleno, tetrahidrobencopireno, y similares.

[096] El término “ C_x – C_y ” cuando se usa en conjunto con un resto químico, tal como acilo, aciloxi, alquilo, alqueno, alquino, o alcoxi, tiene el propósito de incluir grupos que contienen de x a y carbonos en la cadena. Por ejemplo, el término “ C_x – C_y alquilo” se refiere a grupos hidrocarburo sustituidos o no sustituidos, saturados, que incluyen grupos de alquilo de cadena lineal y de cadena ramificada que contienen de x a y carbonos en la cadena. C_0 alquilo indica un hidrógeno donde el grupo está en una posición terminal, un enlace, si es interno. Los términos “ C_2 – C_y alqueno” y “ C_2 – C_y alquino” se refieren a grupos alifáticos insaturados sustituidos o no sustituidos de longitud análoga y posible sustitución en los alquilos descritos anteriormente, pero que contienen por lo menos un doble o triple enlace respectivamente.

[097] Los términos “carbociclo” y “carbocíclico”, como se usan en el presente documento, se refieren a un anillo saturado o insaturado en el que cada átomo del anillo es carbono. El término carbociclo incluye tanto carbociclos aromáticos como carbociclos no aromáticos. Los carbociclos no aromáticos incluyen tanto anillos de cicloalcano, en los que todos los átomos de carbono están saturados, como anillos de cicloalqueno, que contienen por lo menos un doble enlace. “Carbociclo” incluye anillos monocíclicos de 5 a 7 miembros y bicíclicos de 8 a 12 miembros. Cada anillo de un carbociclo bicíclico puede seleccionarse de anillos saturados, insaturados y aromáticos. El carbociclo incluye moléculas bicíclicas en las que uno, dos o tres o más átomos se comparten entre los dos anillos. El término “carbociclo fusionado” se refiere a un carbociclo bicíclico en el que cada uno de los anillos comparte dos átomos adyacentes con el otro anillo. Cada anillo de un carbociclo fusionado puede seleccionarse de anillos saturados, insaturados y aromáticos. En una forma de realización ejemplar, un anillo aromático, por

ejemplo, fenilo, puede estar fusionado a un anillo saturado o insaturado, por ejemplo, ciclohexano, ciclopentano o ciclohexeno. Cualquier combinación de anillos bicíclicos saturados, insaturados y aromáticos, según lo permita la valencia, está incluida en la definición de carbocíclico.

[098] Un grupo “cicloalquilo” es un hidrocarburo cíclico que está completamente saturado.

“Cicloalquilo” incluye anillos monocíclicos y bicíclicos. Típicamente, un grupo cicloalquilo monocíclico tiene de 3 a alrededor de 10 átomos de carbono, más típicamente, de 3 a 8 átomos de carbono, a menos que se defina lo contrario. El segundo anillo de un cicloalquilo bicíclico puede seleccionarse de anillos saturados, insaturados y aromáticos. El cicloalquilo incluye moléculas bicíclicas en las que uno, dos o tres o más átomos se comparten entre los dos anillos. El término "cicloalquilo fusionado" se refiere a un cicloalquilo bicíclico en el que cada uno de los anillos comparte dos átomos adyacentes con el otro anillo. El segundo anillo de un cicloalquilo bicíclico fusionado se puede seleccionar de anillos saturados, insaturados y aromáticos.

[099] El término "cicloalquil–alquilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alquilo sustituido con un grupo cicloalquilo.

[100] El término “alquil–cicloalquilo”, como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo cicloalquilo sustituido con un grupo alquilo.

[101] Los términos “halo” y “halógeno”, tal como se usan en el presente documento, significan halógeno e incluyen cloro, fluoro, bromo y yodo.

[102] “Haloalquilo”, como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alquilo sustituido con uno o más (p. ej., 1, 2, 3, 4, 5 o 6) halógenos. Los ejemplos de grupos haloalquilo incluyen, entre otros, trifluorometilo, difluorometilo, pentafluoroetilo, triclorometilo, etc. "Fluoroalquilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alquilo sustituido con uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5 o 6) grupos flúor.

[103] Los términos “heteroarilo” y “hetarilo” incluyen estructuras de anillo único aromático sustituidas o no sustituidas, preferentemente anillos de 5 a 7 miembros, más preferentemente anillos de 5 a 6 miembros, cuyas estructuras de anillo incluyen por lo menos un heteroátomo, preferentemente de uno a cuatro heteroátomos, más preferentemente uno o dos heteroátomos. Los términos "heteroarilo" y "hetarilo" también incluyen sistemas de anillos policíclicos que tienen dos o más anillos cíclicos en los que dos o más carbonos son comunes a dos anillos contiguos, donde por lo menos uno de los anillos es heteroaromático, por ejemplo, los otros anillos cíclicos pueden ser cicloalquilos, cicloalquénilos, cicloalquinilos, arilos, heteroarilos y/o heterociclos. Grupos heteroarilo incluyen, sin limitación, furilo, tienilo, pirrolilo, piridilo, piridil N–óxido, pirazolilo, pirimidinilo, imidazolilo, isoxazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, pirazinilo, indolilo, tiofen–2–il, quinolilo, benzopiranilo, isotiazolilo, tiazolilo, tiadiazol, indazol, bencimidazolilo, tieno[3,2–b]tiofeno, triazolilo, triazinilo, imidazo[1,2–b]pirazolilo, furo[2,3–

c]piridinilo, imidazo[1,2-a]piridinilo, indazolilo, pirrolo[2,3-c]piridinilo, pirrolo[3,2-c]piridinilo, pirazolo[3,4-c]piridinilo, tieno[3,2-c]piridinilo, tieno[2,3-c]piridinilo, tieno[2,3-b]piridinilo, benzotiazolilo, indolilo, indolinilo, indolinonilo, dihidrobenzotiofenilo, dihidrobenzofuranilo, benzofurano, cromanilo, tiocromanilo, tetrahydroquinolinilo, dihidrobenzotiazina, dihidrobenzoxanilo, quinolinilo, isoquinolinilo, 1,6-naftiridinilo, benzo[de]isoquinolinilo, pirido[4,3-b][1,6]naftiridinilo, tieno[2,3-b]pirazinilo, quinazolinilo, tetrazolo[1,5-a]piridinilo, [1,2,4]triazolo[4,3-a]piridinilo, isoindolilo, pirrolo[2,3-b]piridinilo, pirrolo[3,4-b]piridinilo, pirrolo[3,2-b]piridinilo, imidazo[5,4-b]piridinilo, pirrolo[1,2-a]pirimidinilo, tetrahidropirrolo[1,2-a]pirimidinilo, 3,4-dihidro-2H-1Δ2-pirrolo[2,1-b]pirimidina, dibenzo[b,d]tiofeno, piridin-2-ona, furo[3,2-c]piridinilo, furo[2,3-c]piridinilo, 1H-pirido[3,4-b][1,4]tiazinilo, benzoxazolilo, benzoisoxazolilo, furo[2,3-b]piridinilo, benzotiofenilo, 1,5-naftiridinilo, furo[3,2-b]piridina, [1,2,4]triazolo[1,5-a]piridinilo, benzo[1,2,3]triazolilo, imidazo[1,2-a]pirimidinilo, [1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazinilo, benzo[c][1,2,5]tiadiazolilo, benzo[c][1,2,5]oxadiazol, 1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona, 3,4-dihidro-2H-pirazolo[1,5-b][1,2]oxazinilo, 4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridinilo, tiazolo[5,4 d]tiazolilo, imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazolilo, tieno[2,3-b]pirrolilo, 3H-indolilo, indolinilo, indolinonilo, dihidrobenzotiofenilo, dihidrobenzofurano, cromanilo, tiocromanilo, tetrahydroquinolinilo, dihidrobenzotiazina, 3,4-dihidro-1H-isoquinolinilo, 2,3-dihidrobenzofurano, indolinilo, indolilo, y dihidrobenzoxanilo.

[104] El término "heteroátomo", tal como se utiliza en el presente documento, significa un átomo de cualquier elemento distinto del carbono o el hidrógeno. Los heteroátomos preferidos son nitrógeno, oxígeno y azufre.

[105] Los términos "heterociclilo", "heterociclo" y "heterocíclico" se refieren a estructuras de anillo no aromáticas sustituidas o no sustituidas, preferentemente anillos de 3 a 10 miembros, más preferentemente anillos de 3 a 7 miembros, cuyas estructuras de anillo incluyen por lo menos un heteroátomo, preferentemente de uno a cuatro heteroátomos, más preferentemente uno o dos heteroátomos. Los términos "heterociclilo", "heterociclo" y "heterocíclico" también incluyen sistemas de anillos policíclicos que tienen dos o más anillos cíclicos en los que dos o más carbonos son comunes a dos anillos contiguos, donde por lo menos uno de los anillos es heterocíclico, por ejemplo, los otros anillos cíclicos pueden ser cicloalquilos, cicloalquenilos, cicloalquinilos, arilos, heteroarilos y/o heterociclilos. Los sistemas de anillos policíclicos pueden estar fusionados o puenteados. Los grupos heterociclilo incluyen, por ejemplo, piperidina, piperazina, pirrolidina, morfolina, lactonas, lactamas, azaadamantano y similares. Los grupos heterociclilo también pueden estar sustituidos por grupos oxo. Por ejemplo, "heterociclilo" abarca tanto pirrolidina como pirrolidinona.

[106] Como se utiliza en el presente documento, el término "oxo" se refiere a un grupo carbonilo. Cuando aparece un sustituyente oxo en un grupo de otro modo saturado, tal como con un grupo

cicloalquilo oxo-sustituido (por ejemplo, 3-oxo-ciclobutilo), se pretende aún que el grupo sustituido sea un grupo saturado. Cuando se hace referencia a un grupo como sustituido por un grupo "oxo", esto puede significar que un resto carbonilo (es decir, —C(=O)—) reemplaza una unidad de metileno (es decir, $\text{—CH}_2\text{—}$).

[107] El término “opcionalmente sustituido” significa que un resto químico determinado (por ejemplo, un grupo alquilo) puede (pero no necesariamente) unirse a otros sustituyentes (por ejemplo, heteroátomos). Por ejemplo, un grupo alquilo que está opcionalmente sustituido puede ser una cadena alquilo completamente saturada (por ejemplo, un hidrocarburo puro). Alternativamente, el mismo grupo alquilo opcionalmente sustituido puede tener sustituyentes diferentes de hidrógeno, donde los sustituyentes son como se definen en el presente documento. "Opcionalmente sustituido" como se utiliza en el presente documento también se refiere a sustituido o no sustituido, cuyo significado se describe a continuación.

[108] El término "sustituido" significa que el grupo o resto especificado porta uno o más sustituyentes adecuados, donde los sustituyentes pueden conectarse al grupo o resto especificado en una o más posiciones. Por ejemplo, un arilo sustituido con un cicloalquilo puede indicar que el cicloalquilo se conecta a un átomo del arilo con un enlace o mediante la fusión con el arilo y compartiendo dos o más átomos comunes.

[109] El término “no sustituido” significa que el grupo especificado no porta sustituyentes.

[110] Un “paciente” o “sujeto” es un mamífero, por ejemplo, un ser humano, ratón, rata, cobaya, perro, gato, caballo, vaca, cerdo o primate no humano, tal como un mono, chimpancé, babuino o macaco. En determinadas formas de realización, el sujeto es un primate. En otras formas de realización más, el sujeto es un ser humano.

[111] Los términos "cantidad farmacéuticamente eficaz/efectiva" o "cantidad terapéuticamente eficaz/efectiva" o "cantidad eficaz/efectiva" significan una cantidad de un compuesto de acuerdo con la divulgación que, cuando se administra a un paciente que lo necesita, es suficiente para efectuar el tratamiento de las enfermedades, afecciones o trastornos para los cuales los compuestos tienen utilidad. Tal cantidad sería suficiente para provocar la respuesta biológica o médica de un tejido, sistema o paciente, que busca un investigador o médico. La cantidad de un compuesto de acuerdo con la divulgación que constituye una cantidad terapéuticamente eficaz variará de acuerdo con factores tales como el compuesto y su actividad biológica, la composición utilizada para la administración, el tiempo de administración, la vía de administración, la tasa de excreción del compuesto, la duración del tratamiento, el tipo de enfermedad o trastorno que se está tratando y su gravedad, los fármacos utilizados en combinación o coincidentemente con los compuestos de la divulgación, y la edad, el peso corporal, la salud general, el sexo y la dieta del paciente. Una cantidad terapéuticamente eficaz de este tipo puede ser

determinada de forma rutinaria por un experto en la técnica teniendo en cuenta su propio conocimiento, la técnica anterior y esta divulgación.

[112] Como se usa en el presente documento, el término “composición farmacéutica” se refiere a un compuesto de la divulgación, o una sal, hidrato, solvato, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con por lo menos un portador farmacéuticamente aceptable, en una forma adecuada para la administración oral o parenteral.

[113] “Portador” abarca portadores, excipientes y diluyentes, y significa un material, una composición o un vehículo, tal como un relleno líquido o sólido, diluyente, excipiente, solvente o material encapsulante, involucrado en el transporte o la portación de un agente farmacéutico desde un órgano, o una porción del cuerpo, hacia otro órgano, o porción del cuerpo de un sujeto.

[114] Un sujeto “necesita” un tratamiento si dicho sujeto se beneficiaría biológica, médicamente, o en términos de calidad de vida, con dicho tratamiento (preferentemente, un ser humano).

[115] Como se utiliza en el presente documento, el término “inhibir” o “inhibición” se refiere a la reducción o supresión de una determinada afección, síntoma, trastorno o enfermedad, o una disminución significativa en la actividad inicial de un proceso o actividad biológicos.

[116] Como se usa en el presente documento, el término “tratar” o “tratamiento” de cualquier enfermedad o trastorno se refiere a aliviar o mejorar la enfermedad o el trastorno (es decir, retardar o detener el desarrollo de la enfermedad o de por lo menos uno de sus síntomas clínicos); o aliviar o mejorar por lo menos un parámetro físico o biomarcador asociado con la enfermedad o el trastorno, incluidos aquellos que pueden no ser discernibles para el paciente.

[117] Como se utiliza en el presente documento, el término “prevenir” o “prevención” de cualquier enfermedad o trastorno se refiere al tratamiento profiláctico de la enfermedad o del trastorno; o a retrasar la aparición o progresión de la enfermedad o del trastorno.

[118] “Farmacéuticamente aceptable” significa que la sustancia o composición debe ser compatible química y/o toxicológicamente con los demás ingredientes que componen una formulación, y/o con el mamífero que se está tratando con ella.

[119] “Trastorno” significa los términos enfermedad, afección o dolencia, y se usa indistintamente con dichos términos, a menos que se indique lo contrario.

[120] “Administrar” o “administración” significa administrar o bien directamente un compuesto divulgado o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto divulgado o una composición, a un sujeto, o administrar un derivado de profármaco o análogo del compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del compuesto o composición, al sujeto, que puede formar una cantidad equivalente de compuesto activo dentro del cuerpo del sujeto.

[121] “Compuestos de la presente divulgación”, “Compuestos de Fórmula (I)”, “compuestos de la divulgación” y expresiones equivalentes (a menos que se identifique específicamente lo contrario) se refieren a compuestos de Fórmula (I) como se describe en el presente documento, incluidas las sales particularmente sus sales farmacéuticamente aceptables, cuando el contexto así lo permita, así como todos los estereoisómeros (incluidos diastereoisómeros y enantiómeros), rotámeros, tautómeros y compuestos isotópicamente marcados (incluidas las sustituciones de deuterio (“D”)).

[122] En una forma de realización específica, el término “alrededor de” o “aproximadamente” significa dentro del 20 %, preferentemente dentro del 10 % y más preferentemente dentro del 5 % de un valor o rango dado.

Ejemplos.

[123] La divulgación se ilustra con más detalle mediante los siguientes ejemplos y esquemas de síntesis, que no deben interpretarse como limitantes de esta divulgación en alcance o espíritu a los procedimientos específicos aquí descriptos. Debe entenderse que los ejemplos se proporcionan para ilustrar ciertas formas de realización, y que con ello no se pretende limitar el alcance de la divulgación. Debe entenderse además que se puede recurrir a otras diversas formas de realización, sus modificaciones y equivalentes que puedan sugerirse a los expertos en la técnica, sin apartarse del espíritu de la presente divulgación y/o alcance de las reivindicaciones adjuntas.

[124] Los compuestos de la presente divulgación se pueden preparar mediante métodos conocidos en la técnica de la síntesis orgánica. En todos los métodos se entiende que se pueden emplear grupos protectores para grupos sensibles o reactivos cuando sea necesario de acuerdo con los principios generales de la química. Los grupos protectores se manipulan de acuerdo con métodos estándares de síntesis orgánica (T. W. Green y P. G. M. Wuts (1999) *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3ª edición, John Wiley & Sons). Estos grupos se eliminan en una etapa conveniente de la síntesis del compuesto usando métodos que son fácilmente evidentes para los expertos en la técnica.

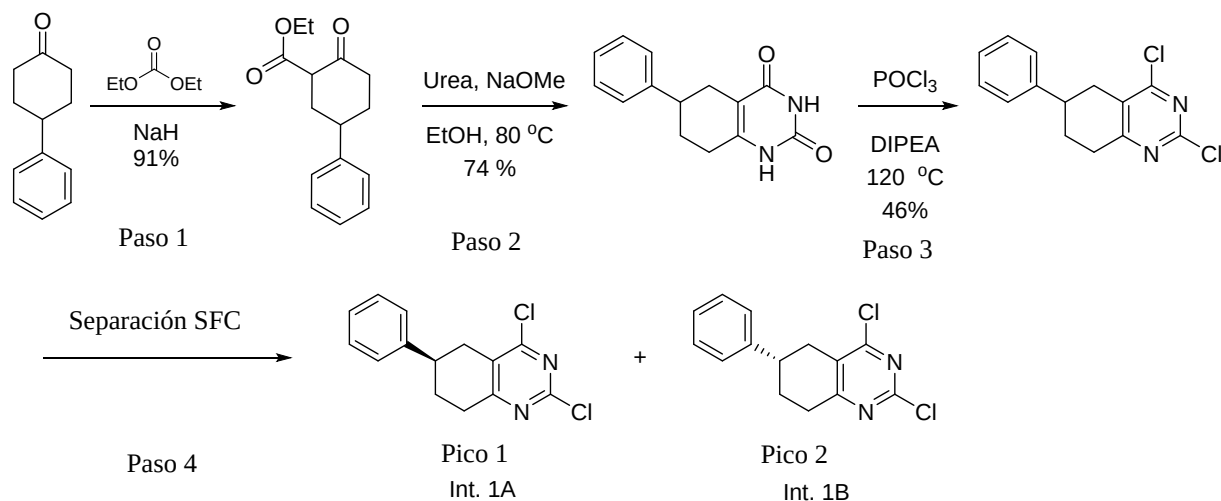
[125] A menos que se indique lo contrario, los reactivos y solventes se utilizaron tal como se recibieron de proveedores comerciales. Los espectros de resonancia magnética nuclear (RMN) de protones se obtuvieron en el espectrómetro Bruker Avance o en el espectrómetro Varian Oxford de 400 MHz, a menos que se indique lo contrario. Los espectros de RMN se dan en ppm (δ), y las constantes de acoplamiento, *J*, se expresan en Hertz. Se utilizó tetrametilsilano (TMS) como estándar interno. Los desplazamientos químicos se informan en ppm en relación con dimetil sulfóxido (δ 2,50), metanol (δ 3,31), cloroformo (δ 7,26) u otro solvente como se indica en los datos espectrales de RMN. Se disuelve una pequeña cantidad de muestra seca (2–5 mg) en un solvente deuterado apropiado (1 ml). Los espectros de masas (ESI–MS) se recogieron utilizando un sistema Waters (Acquity UPLC y un espectrómetro de

masas Micromass ZQ) o Agilent–1260 Infinity (6120 Quadrupole); todas las masas informadas son m/z de los iones originales protonados a menos que se indique lo contrario. Los nombres químicos se generaron utilizando ChemBioDraw Ultra v14, de CambridgeSoft.

[126] Las temperaturas se dan en grados Celsius. Como se usa en el presente documento, a menos que se especifique lo contrario, el término "temperatura ambiente" o "temperatura ambiental" significa una temperatura de 15 grados centígrados a 30 grados centígrados, tal como de 20 grados centígrados a 30 grados centígrados, tal como de 20 grados centígrados. centígrados a 25 grados centígrados. Si no se menciona lo contrario, todas las evaporaciones se realizan a presión reducida, típicamente entre alrededor de 15 mm Hg y 100 mm Hg (= 20–133 mbar). La estructura de los productos finales, intermediarios y materiales de partida se confirma mediante métodos analíticos estándares, por ejemplo, microanálisis y características espectroscópicas, por ejemplo, MS, IR, RMN. Las abreviaturas utilizadas son las convencionales en la técnica.

[127] Todos los materiales de partida, bloques de construcción, reactivos, ácidos, bases, agentes deshidratantes, solventes y catalizadores utilizados para sintetizar los compuestos de la presente divulgación están disponibles comercialmente o pueden producirse mediante métodos de síntesis orgánica conocidos por un experto habitual en la técnica.

[128] Ejemplo 1 – Intermediario 1: 2,4-dicloro-6-fenilo-5,6,7,8-tetrahidroquinazolina



[129] Paso 1: A una solución agitada de dietil carbonato (2110,0 mL, 17,0 mol, 5,0 eq) en tetrahidrofurano (2,4 L) a temperatura ambiente, se agregó NaH (165 g, 4,1 mol, 1,2 eq, 60 % dispersión en aceite mineral) en porciones. La mezcla resultante se calentó a 80°C, y luego la solución de 4-fenilciclohexanona (600,0 g, 3,4 mol) en tetrahidrofurano (2,4 L) se agregó por goteo durante 1 h. La mezcla de reacción luego se agitó a 80°C durante 1 h y se apagó con solución acuosa saturada de NH₄Cl (1,2 L) a 0°C, y luego se extrajo con EtOAc (3 x 5,0 L). La capa orgánica combinada se secó sobre

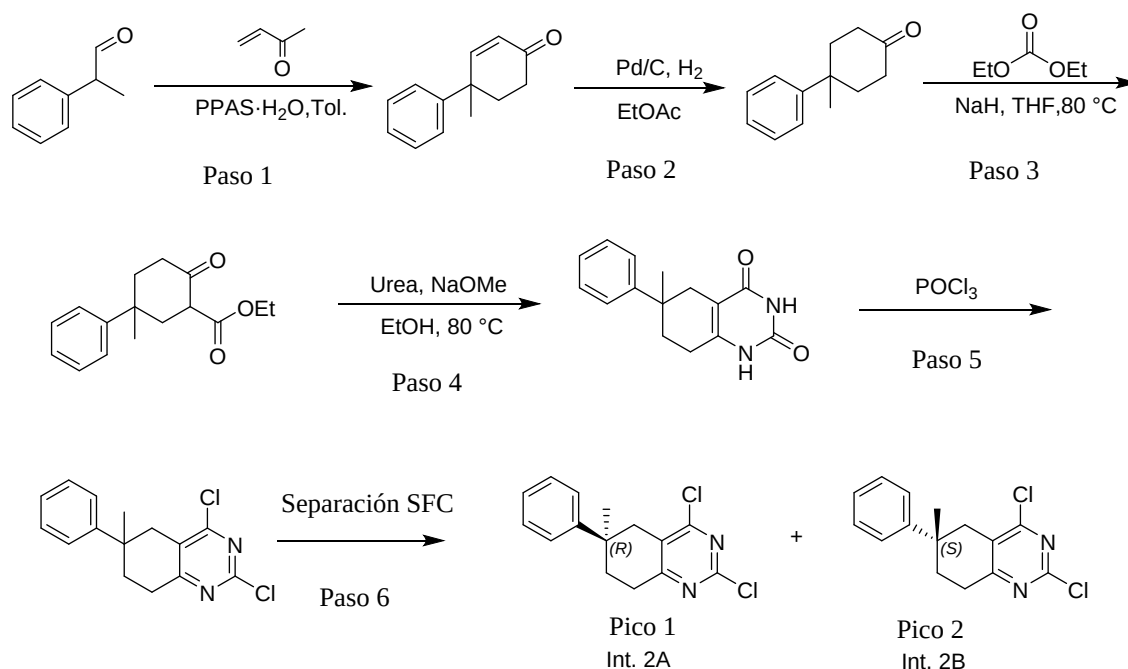
sulfato de sodio anhidro, se filtró y luego se concentró a fin de obtener residuo bruto, que se purificó por medio de columna de gel de sílice con Heptano/EtOAc = 100/1 a fin de lograr compuesto deseado etil 2-oxo-5-fenilociclohexano-1-carboxilato (771,8 g, pureza: 64,5 %, 86,4 % rendimiento bruto) en forma de líquido incoloro. ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 7,42 – 7,05 (m, 5H), 4,19 – 4,10 (m, 2H), 2,84 – 2,66 (m, 1H), 2,52 – 2,43 (m, 2H), 2,41 – 2,27 (m, 1H), 2,17 (ddd, *J* = 33,6, 21,5, 2,3 Hz, 2H), 1,93 – 1,75 (m, 2H), 1,26 – 1,12 (m, 3H).

[130] Paso 2: A una solución de etil 2-oxo-5-fenilociclohexano-1-carboxilato (700,0 g, 2,8 mol, 1,0 eq) y urea (341 g, 5,7 mol, 2,0 eq) en etanol (12,5 L) a temperatura ambiente, se agregó metóxido de sodio (1570,0 mL, 20 % en metanol, 5,7 mol, 2,0 eq). La mezcla de reacción resultante se agitó a 80°C durante 16 h. La reacción se monitoreó por HPLC. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente. El sólido precipitado se filtró, se lavó con metil ter-butil éter (1 L x 3) y se secó a fin de obtener 6-fenilo-5,6,7,8-tetrahydroquinazolina-2,4(1H,3H)-diona como un sólido blanquecino (510 g, pureza: 98,6 %, 74 % de rendimiento). ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 7,47 – 7,01 (m, 5H), 5,43 (s, 1H), 2,81 – 2,64 (m, 1H), 2,57 (d, *J* = 4,6 Hz, 1H), 2,43 – 2,22 (m, 2H), 2,11 (dd, *J* = 15,5, 10,6 Hz, 1H), 1,88 (d, *J* = 10,3 Hz, 1H), 1,77 (dt, *J* = 11,7, 6,2 Hz, 1H).

[131] Paso 3: A una mezcla de 6-fenilo-5,6,7,8-tetrahydroquinazolina-2,4(1H,3H)-diona (500,0 g, 2,1 mol, 1,0 eq) en POCl₃ (2,0 L, 4,0 V) se agregó N, N-Diisopropiletilamina (266 g, 2,1 mol, 1,0 eq) por goteo durante 30 min a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. Después de la adición, la mezcla resultante se calentó a 120°C y se agitó durante 16 h. La reacción se monitoreó por HPLC. La mezcla de reacción se enfrió hasta 25°C al aire, y se diluyó con diclorometano (2,0 L). La suspensión diluida se concentró al vacío a fin de eliminar la mayoría de POCl₃. El residuo se disolvió en diclorometano (6,0 L), y luego el POCl₃ residual se apagó añadiendo agua helada (10,0 L) a 0°C. La fase acuosa se extrajo con diclorometano (3,0 L) nuevamente, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, y el filtrado se concentró a fin de obtener residuo bruto, que se purificó por medio de columna de gel de sílice con Heptano/EtOAc = 20/1 a fin de lograr producto deseado 2,4-dicloro-6-fenilo-5,6,7,8-tetrahydroquinazolina (266,0 g, pureza: 99,2 %, 46 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo. LCMS: *m/z* = 257,00 [M+H]⁺; ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 7,46 – 7,02 (m, 5H), 3,17 – 2,88 (m, 4H), 2,75 (dd, *J* = 16,9, 11,0 Hz, 1H), 2,14 – 1,90 (m, 2H).

[132] Paso 4: 2,4-dicloro-6-fenilo-5,6,7,8-tetrahydroquinazolina racémica (266,0 g) se purificó por medio de la SFC quiral (Chiralcel OJ-H, caudal: 4 ml/min, cosolvente: 40 %, cosolvente: Metanol, volumen inyectado: 2 µl, presión de salida: 10 MPa (100 bar), temperatura: 35°C) a fin de lograr 105,0 g, 99,7 % ee de (R)-2,4-dicloro-6-fenilo-5,6,7,8-tetrahydroquinazolina y 105,0 g, 98,6 % ee de (S)-2,4-dicloro-6-fenilo-5,6,7,8-tetrahydroquinazolina. La estereoquímica absoluta se determinó por medio de la cristalografía de rayos X de molécula pequeña.

[133] Ejemplo 2 – Intermediario 2: 2,4-dicloro-6-metil-6-fenilo-5,6,7,8-tetrahidroquinazolina



[134] Paso 1: A una solución de 2-fenilopropanal (430 g, 3,20 mol, 430 mL, 1 eq) en tolueno (1,50 L) se agregaron PPAS·H₂O (121 g, 640 mmol, 0,2 eq) y but-3-en-2-ona (336 g, 4,81 mol, 400 mL, 1,5 eq) a 25°C. La mezcla se agitó a 80°C durante 16 h. TLC (Éter de petróleo/Etil acetato = 10/1, R_f/reactivo = 0,45, R_f/producto = 0,45) indicó que el material de partida había desaparecido, y se formaron las nuevas manchas. La mezcla de reacción (total 860 g) se combinó y se enfrió a temperatura ambiente y se agregó a agua (5,00 L) lentamente. La mezcla se extrajo con EtOAc (5,00 L). La capa orgánica se lavó con solución sat. de K₂CO₃ (3,00 L), salmuera (3,00 L), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El producto se usó en el siguiente paso directamente. Se obtuvo 1-metil-2,3-dihidro-[1,1'-bifenilo]-4(1H)-ona (1,20 kg, bruto) como un aceite de color amarillo.

[135] Paso 2: A una solución de 1-metil-2,3-dihidro-[1,1'-bifenilo]-4(1H)-ona (200 g, 1,07 mol, 1 eq, bruto) en EtOAc (1,00 L) se agregó Pd/C (20,0 g, 107 mmol, 10 % pureza, 0,1 eq) bajo atmósfera de N₂. La mezcla se desgasificó y se purgó con H₂ (345 kPa (50 Psi)) 3 veces. La mezcla se agitó a 40°C durante 12 h. TLC (Éter de petróleo/Etil acetato = 10/1, R_f/reactivo = 0,45, R_f/producto = 0,65) indicó que el material de partida había desaparecido, y se formaron las nuevas manchas. La mezcla de reacción se filtró, y la torta se lavó con EtOAc (600 mL x 3). El filtrado se concentró. El producto se purificó por medio de cromatografía de columna de gel de sílice (SiO₂, Éter de petróleo/Etil acetato = 10/1). Se obtuvo 4-metil-4-fenilciclohexan-1-ona (438 g, 2,33 mol, 54,1 % de rendimiento) en forma de un aceite de

color amarillo. ^1H RMN (400 MHz CDCl_3) δ 7,50 – 7,45 (m, 2H), 7,44 – 7,37 (m, 2H), 7,30 – 7,24 (m, 1H), 2,59 – 2,47 (m, 2H), 2,44 – 2,28 (m, 4H), 2,03 – 1,91 (m, 2H), 1,35 (s, 3H).

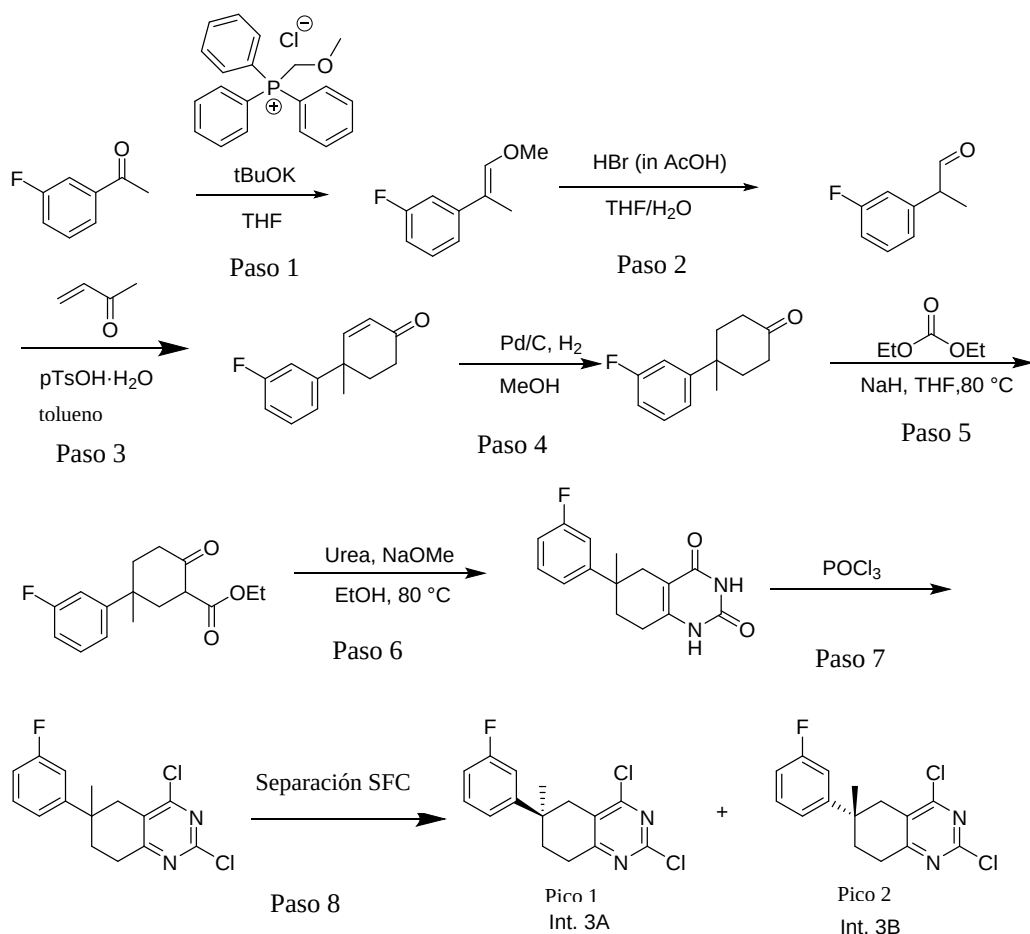
[136] Paso 3: A una solución de 4-metil-4-fenilciclohexano-1-ona (608 g, 5,15 mol, 624 mL, 5 eq) en THF (1,16 L) se agregó NaH (49,4 g, 1,24 mol, 60 % pureza, 1,2 eq) a 20°C lentamente. Una solución de dietilcarbonato (194 g, 1,03 mol, 1 eq) en THF (388 mL) se agregó por goteo a 80°C, durante 0,5 h. La mezcla se agitó a 80°C durante 1 h. TLC (Éter de petróleo/Etil acetato = 10/1, R_f /reactivo = 0,40, R_f /producto = 0,55) indicó que el material de partida había desaparecido, y se formó la nueva mancha. La mezcla de reacción se apagó con NH_4Cl sat. (2 L) y se extrajo con EtOAc (400 mL). La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera (700 mL x 2), se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. El producto se purificó por medio de cromatografía de columna de gel de sílice (SiO_2 , Éter de petróleo). Etil 5-metil-2-oxo-5-fenilciclohexano-1-carboxilato (325 g, 1,25 mol, 60,5 % de rendimiento) se obtuvo como un aceite de color amarillo. ^1H RMN, (400 MHz CDCl_3) δ 7,32 – 7,22 (m, 4H), 7,19 – 7,10 (m, 1H), 4,22 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 4,07 (q, J = 7,2 Hz, 1H), 2,82 – 2,70 (m, 1H), 2,29 (br d, J = 16,4 Hz, 1H), 2,25 – 2,17 (m, 1H), 2,06 – 2,00 (m, 2H), 1,82 – 1,73 (m, 1H), 1,33 – 1,23 (m, 6H).

[137] Paso 4: A una mezcla de etil 5-metil-2-oxo-5-fenilciclohexano-1-carboxilato (295 g, 1,13 mol, 1 eq) en EtOH (2,95 L) se agregaron urea (136 g, 2,27 mol, 121 mL, 2 eq) y NaOMe (122 g, 2,27 mol, 2 eq) lentamente. La mezcla se agitó a 80°C durante 12 h. HPLC indicó que quedaba ~7,2 % del material de partida, y ~77,5 % del pico deseado se detectó en 220 nm. La mezcla de reacción se concentró a fin de eliminar la mayoría del etanol. El producto se trituró con MTBE (1,50 L) a 20°C durante 0,5 h. 6-metil-6-fenilo-5,6,7,8-tetrahydroquinazolina-2,4(1H,3H)-diona (210 g, bruto) se obtuvo como un sólido de color blanco y se usó en el siguiente paso directamente.

[138] Paso 5: A una mezcla de 6-metil-6-fenilo-5,6,7,8-tetrahydroquinazolina-2,4(1H,3H)-diona (200 g, 780 mmol, 1 eq) en dioxano (2,00 L) se agregó Et_3N (236 g, 2,34 mol, 325 mL, 3 eq), seguido de POCl_3 (1,20 kg, 7,80 mol, 725 mL, 10 eq) por goteo a 0–5°C durante 0,5 h. La mezcla se agitó a 125°C durante 5 h. LCMS indicó que el reactivo había desaparecido, y se detectó el nuevo pico con la masa deseada. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y se diluyó con CH_2Cl_2 (3,00 L). La mezcla se agregó en sol. sat. de NaHCO_3 (5,00 L) y se agitó a 20 – 40°C durante 0,5 h. La mezcla se filtró con celite. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera (1,00 L), se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. El producto se purificó por medio de cromatografía de columna de gel de sílice (SiO_2 , Éter de petróleo/Etil acetato = 10/1 a 5/1). 2,4-dicloro-6-metil-6-fenilo-5,6,7,8-tetrahydroquinazolina (65,0 g, 220 mmol, 28,3 % de rendimiento, 99,6 % pureza) se obtuvo como un sólido de color amarillo. LCMS: RT (tiempo de retención, por sus siglas en inglés) = 0,862 min, MS (ESI) m/z = 292,9 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H RMN (400 MHz CDCl_3) δ 7,35 – 7,20 (m, 5H), 3,38 – 3,34 (m, 1H), 2,93 – 2,86 (m, 1H), 2,87 – 2,80 (m, 1H), 2,60 (dd, J = 2,8, 5,2 Hz, 1H), 2,34 – 2,31 (m, 1H), 2,01 – 1,97 (m, 1H), 1,43 (s, 3H).

[139] Paso 6: Separación quiral de 2,4-dicloro-6-metil-6-fenilo-5,6,7,8-tetrahidroquinazolina (65,0 g, 221 mmol, 1 eq): se separó por SFC (columna: DAICEL CHIRALPAK AY (250 mm x 50 mm, 10 μ m); fase móvil: [0,1 % NH₃·H₂O EtOH]; B%: 15 % – 15 %, 2,2; 2105 min). El producto se concentró. (R)-2,4-dicloro-6-metil-6-fenilo-5,6,7,8-tetrahidroquinazolina (27,0 g) eluyó como Pico 1, y (S)-2,4-dicloro-6-metil-6-fenilo-5,6,7,8-tetrahidroquinazolina (24,0 g) eluyó como Pico 2 y se obtuvo como un aceite de color amarillo.

[140] Ejemplo 3 – Intermediario 3: 2,4-dicloro-6-(3-fluorofenilo)-6-metil-5,6,7,8-tetrahidroquinazolina



[141] Paso 1: A una solución de 1-(3-fluorofenilo)etan-1-ona (100 g, 723,91 mmol) en THF (1 L) se agregó t-BuOK (130 g, 1160 mmol) a 20°C. La mezcla de reacción se agitó a 20°C durante 1 h. Luego una solución de cloruro de (metoximetil)trifenilfosfonio (372 g, 1090 mmol) en THF (1 L) se agregó por goteo a 0°C. La reacción se dejó entibiar a 20°C y se agitó durante 16 h. TLC (Éter de petróleo/Etil acetato = 10/1) mostró que el material de partida se había consumido, y se formó una nueva mancha principal. La mezcla de reacción se vertió en éter de petróleo (2 L) y luego se filtró. El filtrado se filtró a

través de una almohadilla de sílice y se concentró al vacío a fin de lograr producto deseado (E)-1-fluoro-3-(1-metoxiprop-1-en-2-il)benceno (100 g, 602 mmol, 83,26 % de rendimiento) como un aceite de color amarillo, que se usó en el siguiente paso directamente.

[142] Paso 2: A una solución de (E)-1-fluoro-3-(1-metoxiprop-1-en-2-il)benceno (150 g, 902,57 mmol) en THF (1,5 L) se agregó una solución de HBr (663 g, 2170,71 mmol, en AcOH) en H₂O (300 mL) por goteo a 0°C. La reacción se dejó entibiar a 40°C después de completarse la adición, y se agitó durante 3 h. TLC (Éter de petróleo/Etil acetato = 10/1, R_f = 0,3) mostró que el material de partida se había consumido, y se formó la nueva mancha. La mezcla de reacción se separó, y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (100 mL x 2). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío a fin de obtener 2-(3-fluorofenilo)propanal (150 g, bruto) que se usó en el siguiente paso directamente.

[143] Paso 3: A una solución de 2-(3-fluorofenilo)propanal (140 g, bruto) en tolueno (1200 mL) se agregaron but-3-en-2-ona (96 g, 1380,25 mmol) y pTsOH·H₂O (35 g, 184,01 mmol) a 25°C. La mezcla se agitó a 80°C durante 16 h. TLC (Éter de petróleo/Etil acetato = 10/1) mostró que el material de partida se había consumido por completo, y se formó la mancha principal. La mezcla de reacción se concentró a fin de eliminar tolueno. El residuo se purificó por medio de cromatografía de columna de gel de sílice (SiO₂ (1000 g, malla 1000), de Éter de petróleo a Éter de petróleo/Etil acetato = 2/1), y luego la fracción deseada se concentró a fin de lograr 3'-fluoro-1-metil-2,3-dihidro-[1,1'-bifenilo]-4(1H)-ona (120 g, 579,61 mmol, 98,65 % pureza, 48,09 % de rendimiento en dos pasos). LCMS: *m/z* = 205,2 [M+H]⁺, RT = 0,883 min; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 7,41 (dt, *J* = 6,7, 8,0 Hz, 1H), 7,28 – 7,20 (m, 2H), 7,15 – 7,07 (m, 2H), 6,03 (d, *J* = 10,1 Hz, 1H), 2,43 – 2,33 (m, 1H), 2,29 – 2,19 (m, 1H), 2,16 – 2,08 (m, 2H), 1,53 – 1,49 (m, 3H).

[144] Paso 4: A una solución de 3'-fluoro-1-metil-2,3-dihidro-[1,1'-bifenilo]-4(1H)-ona (60 g, 293,76 mmol) en MeOH (600 mL) se agregó Pd/C (62 g, 58,75 mMol, 10 % sobre carbón). La mezcla se purgó y se desgasificó con H₂ tres veces. La mezcla se agitó a 25°C durante 16 h. La mezcla de reacción se filtró a fin de eliminar Pd/C, y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por medio de cromatografía de columna de gel de sílice (de PE a PE/EA = 2/1) y se concentró a fin de lograr 4-(3-fluorofenilo)-4-metilciclohexan-1-ona (37,5 g, 62 % de rendimiento, 88 % pureza). LCMS: RT = 0,909 min, *m/z* = 207,2 [M+H]⁺; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,45 – 7,37 (m, 1H), 7,36 – 7,29 (m, 2H), 7,09 – 7,01 (m, 1H), 2,40 – 2,29 (m, 4H), 2,19 – 2,11 (m, 2H), 1,98 – 1,89 (m, 2H), 1,30 (s, 3H).

[145] Paso 5: A una solución de 4-(3-fluorofenilo)-4-metilciclohexan-1-ona (100 g, 848,46 mmol) y NaH (8,14 g, 87,27 mmol, 60 %) en THF (200 mL) se agregó una solución de dietilcarbonato (35 g, 169,69 mmol) en THF (100 mL) por goteo a 80°C bajo atmósfera de N₂. La mezcla se agitó a 80°C durante 3 h. La mezcla de reacción se vertió en HCl (200 mL, 1N) y se extrajo con EtOAc (50 mL x 3).

La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (30 mL x 3), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío a fin de lograr producto deseado etil 5-(3-fluorofenilo)-5-metil-2-oxociclohexano-1-carboxilato (30 g, 56 % de rendimiento, 88,11 % pureza) como un aceite de color amarillo. LCMS: RT = 1,063 min, m/z = 279,2 [M+H]⁺; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,32 – 7,41 (m, 1 H), 7,11 – 7,20 (m, 2 H), 7,02 (td, J = 8,28, 2,26 Hz, 1 H), 4,23 (q, J = 7,03 Hz, 2 H), 2,69 (br d, J = 15,94 Hz, 1 H), 2,47 – 2,56 (m, 1 H), 2,20 – 2,36 (m, 2 H), 2,03 – 2,16 (m, 1 H), 1,84 – 1,98 (m, 1 H); 1,73 – 1,84 (m, 1 H), 1,12 – 1,31 (m, 6 H).

[146] Paso 6: A una solución de 5-(3-fluorofenilo)-5-metil-2-oxociclohexano-1-carboxilato (30 g, 107,79 mmol) en EtOH (300 mL) se agregaron urea (13 g, 215,58 mmol) y NaOMe (12 g, 215,58 mmol). La mezcla se agitó a 80°C durante 16 h, y la mezcla se filtró a fin de obtener 6-(3-fluorofenilo)-6-metil-5,6,7,8-tetrahidroquinazolina-2,4(1H,3H)-diona (35 g bruto) como un sólido de color amarillo que se usó en el siguiente paso directamente. LCMS: RT = 0,806 min, m/z = 275,2 [M+H]⁺.

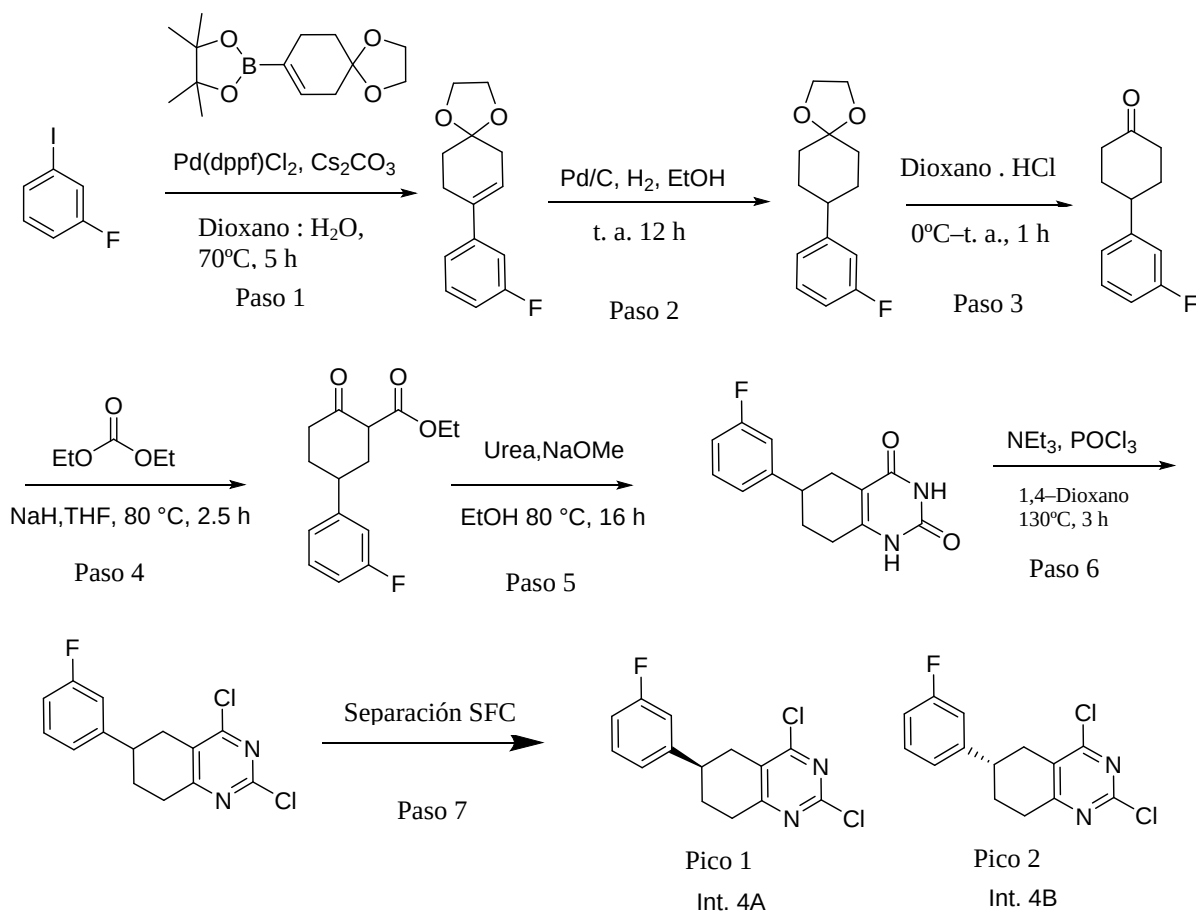
[147] Paso 7: A una solución de 6-(3-fluorofenilo)-6-metil-5,6,7,8-tetrahidroquinazolina-2,4(1H,3H)-diona (30 g, 109,49 mmol) y TEA (2,2 g, 16,41 mmol, 2,2 mL) en dioxano (200 mL) se agregó POCl₃ (84 g, 546,87 mmol, 50,8 mL) por goteo a 0°C. La mezcla se entibió a 125°C y se agitó durante 3 h, y la mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se purificó por medio de la cromatografía instantánea (Columna: 300 g SiO₂, condición PE y EA), y las fracciones de producto se concentraron al vacío a fin de obtener 2,4-dicloro-6-(3-fluorofenilo)-6-metil-5,6,7,8-tetrahidroquinazolina (27 g, 80,7 % de rendimiento) como un aceite de color amarillo. LCMS: RT=1,028 min, m/z = 311,2 [M+H]⁺.

[148] Paso 8: Racemato 2,4-dicloro-6-(3-fluorofenilo)-6-metil-5,6,7,8-tetrahidroquinazolina (64 g, 205,78 mmol) se separó por SFC (Columna: DAICEL CHIRALPAK AY-H (250 mm * 30 mm, 10 μm), Condición: 0,1 % NH₃•H₂O EtOH, comienzo B%: 20 % a Fin B%: 20 %). La solución se concentró al vacío a fin de lograr:

[149] (R)-2,4-dicloro-6-(3-fluorofenilo)-6-metil-5,6,7,8-tetrahidroquinazolina (14,6 g, 45,65 mmol, 22,20 % de rendimiento, 94,7 % pureza). LCMS: RT = 1,034 min, m/z = 312,2 [M+H]⁺, SFC: RT = 0,905 min; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 7,41 – 7,30 (m, 1H), 7,20 (br d, J = 11,4 Hz, 1H), 7,13 (br d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,09 – 6,98(m, 1H), 3,21 (br d, J = 17,5 Hz, 1H), 3,00 – 2,78 (m, 2H), 2,59–2,52 (m, 1H), 2,40 – 2,16 (m, 1H), 2,11 – 1,89 (m, 1H), 1,34 (s, 3H)

[150] (S)-2,4-dicloro-6-(3-fluorofenilo)-6-metil-5,6,7,8-tetrahidroquinazolina (11,2 g, 36,01 mmol, 17,50 % de rendimiento, 99,3 % pureza). LCMS: RT = 1,034 min, m/z = 312,2 [M+H]⁺, SFC: RT = 0,905 min; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 7,35 (dt, J = 6,6, 8,0 Hz, 1H), 7,20 (td, J = 2,2, 11,4 Hz, 1H), 7,13 (dd, J = 0,9, 8,0 Hz, 1H), 7,08 – 7,00 (m, 1H), 3,21 (d, J = 17,7 Hz, 1H), 3,05 – 2,81(m, 2H), 2,58 – 2,53 (m, 1H), 2,37 – 2,19 (m, 1H), 2,00 (ddd, J = 6,1, 8,2, 13,9 Hz, 1H), 1,36 – 1,27 (m, 3H).

[151] Ejemplo 4 – Preparación de Intermediario 4: 2,4-dicloro-6-(3-fluorofenilo)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolina



[152] Paso 1: La suspensión agitada de 1-fluoro-3-yodobenceno (140 g, 630 mmol, 74,0 mL, 1,00 eq), 4,4,5,5-tetrametil-2-(1,4-dioxaspiro[4,5]dec-7-en-8-il)-1,3,2-dioxaborolano (149 g, 561 mmol, 0,89 eq) y Cs_2CO_3 (308 g, 945 mmol, 1,50 eq) en dioxano (1200 mL)/ H_2O (300 mL) (8/2) se desgasificó con argón durante 15 min. Luego se agregó $\text{Pd(dppf)Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (29,8 g, 36,5 mmol, 0,058 eq), y nuevamente se desgasificó durante 5 min. Luego la mezcla de reacción se calentó a 70°C durante 16 h. TLC (Éter de petróleo/Etil acetato = 10/1, reactivo $R_f = 0,50$, nueva mancha $R_f = 0,34$) mostró que el material de partida se había consumido por completo, y se detectó una nueva mancha. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida a fin de eliminar dioxano. El residuo se diluyó con H_2O (1,5 L) y se extrajo con EtOAc (1,5 L x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 L x 2), se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron bajo presión reducida a fin de obtener un residuo. El residuo se purificó por medio de la cromatografía de columna (SiO_2 , Éter de petróleo/Etil acetato = 1/0 a 5/1) a fin de obtener 8-(3-fluorofenilo)-1,4-dioxaspiro[4,5]dec-7-eno (137 g, 584 mmol, 92,7 % de

rendimiento) en forma de un aceite de color marrón. LCMS: MS (ESI) m/z = 235,2 $[M+H]^+$; ^1H RMN: (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,52 – 7,45 (m, 1H), 7,40 – 7,31 (m, 2H), 7,23 – 7,15 (m, 1H), 6,26 – 6,21 (m, 1H), 4,06 – 4,02 (m, 4H), 2,76 – 2,55 (m, 3H), 1,97 – 1,89 (m, 2H), 1,33 – 1,27 (m, 1H), 1,23 – 1,19 (m, 1H).

[153] Paso 2: A una solución de 8-(3-fluorofenilo)-1,4-dioxaspiro[4,5]dec-7-eno (80,0 g, 341 mmol, 1,00 eq) en EtOH (880 mL) se agregó Pd/C (8,00 g, 10 % pureza) bajo atmósfera de N_2 . La suspensión se desgasificó y se purgó con H_2 3 veces. La mezcla se agitó bajo H_2 (103 kPa (15 psi)) a 20°C durante 12 h. TLC (Éter de petróleo/Etil acetato = 10/1, reactivo R_f = 0,35, nueva mancha R_f = 0,42) mostró que el material de partida se había consumido, y se detectó una nueva mancha. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de celite y se lavó con exceso de EtOH (1 L) y EtOAc (1 L), el filtrado se concentró a fin de obtener compuesto deseado. El residuo se purificó por medio de la cromatografía de columna (SiO_2 , Éter de petróleo/Etil acetato = 5/1) a fin de obtener 8-(3-fluorofenilo)-1,4-dioxaspiro[4,5]decano (74,4 g, 314 mmol, 92,2 % de rendimiento) como un aceite incoloro. LCMS: MS (ESI) m/z = 237,1 $[M+H]^+$, ^1H RMN: δ 7,36 – 7,27 (m, 1H), 7,11 – 6,92 (m, 3H), 3,92 – 3,85 (m, 4H), 2,68 – 2,57 (m, 1H), 1,82 – 1,70 (m, 4H), 1,69 (s, 4H).

[154] Paso 3: A una solución de 8-(3-fluorofenilo)-1,4-dioxaspiro[4,5]decano (74,4 g, 314 mmol, 1,00 eq) en dioxano (620 mL)/ H_2O (310 mL) (2/1) se agregó HCl (12 M, 309 mL, 11,7 eq). La mezcla se agitó a 20°C durante 3 h. LCMS mostró que el material de partida se había consumido, y se detectó el compuesto deseado. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida a fin de eliminar dioxano. El residuo se extrajo con EtOAc (500 mL x 2), y las capas orgánicas combinadas se lavaron con $NaHCO_3$ sat., 500 mL, y salmuera 500 mL, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró bajo presión reducida a fin de obtener un residuo. El producto bruto 4-(3-fluorofenilo)ciclohexan-1-ona (64,5 g, bruto) se usó en el siguiente paso sin purificación adicional como un aceite incoloro. LCMS: RT producto = 0,836 min, MS (ESI) m/z = 193,2 $[M+H]^+$; ^1H RMN: (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,38 – 7,30 (m, 1H), 7,17 – 7,10 (m, 2H), 7,06 – 6,98 (m, 1H), 3,15 – 3,04 (m, 1H), 2,63 – 2,52 (m, 2H), 2,31 – 2,21 (m, 2H), 2,12 – 2,02 (m, 2H), 1,96 – 1,80 (m, 2H).

[155] Paso 4: A una solución agitada de dietil carbonato (245 g, 2,08 mol, 251 mL, 5,00 eq) en THF (400 mL) a 25°C, se agregó NaH (19,9 g, 498 mmol, 60,0 % pureza, 1,20 eq) en porciones. La mezcla resultante se calentó a 80°C, y luego una solución de 4-(3-fluorofenilo)ciclohexan-1-ona (79,9 g, 415 mmol, 1,00 eq) en THF (400 mL) se agregó por goteo durante ~ 20 min. La mezcla de reacción luego se agitó a 80°C durante 30 min. LCMS mostro que el material de partida se había consumido, y se detectó el compuesto deseado. La mezcla de reacción se apagó con sol. sat. de NH_4Cl (1 L) y se extrajo con EtOAc (1 L X 2). La capa orgánica combinada se lavó con sol. sat. de $NaHCO_3$ (800 mL) y salmuera (600 mL), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por

medio de la cromatografía de columna (SiO_2 , Éter de petróleo/Etil acetato = 1/0 a 10/1, mancha deseada $R_f = 0,33$) a fin de obtener etil 5-(3-fluorofenilo)-2-oxociclohexano-1-carboxilato (65,3 g, 247 mmol, 59,4 % de rendimiento) en forma de un aceite de color amarillo claro. LCMS RT producto = 1,005 min, MS (ESI) $m/z = 265,2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H RMN: (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,40 – 7,29 (m, 1H), 7,19 – 7,09 (m, 2H), 7,08 – 6,97 (m, 1H), 4,21 (br s, 3H), 2,88 – 2,69 (m, 1H), 2,49 – 2,41 (m, 1H), 2,35 – 2,04 (m, 2H), 2,01 – 1,92 (m, 1H), 1,90 – 1,80 (m, 1H), 1,77 – 1,41 (m, 1H), 1,22 – 1,17 (m, 3H).

[156] Paso 5: A una solución agitada de etil 5-(3-fluorofenilo)-2-oxociclohexano-1-carboxilato (75,0 g, 283 mmol, 1,00 eq) en EtOH (1680 mL) se agregó urea (34,0 g, 567 mmol, 30,4 mL, 2,00 eq) seguido de NaOMe (30,6 g, 567 mmol, 2,00 eq), y la mezcla de reacción se calentó a 80°C durante 16 h. LCMS mostro que el material de partida se había consumido, y se detectó compuesto deseado. La mezcla de reacción se filtró, el sólido se lavó con MBTE (900 mL) y agua (500 mL), y se concentró bajo presión reducida a fin de obtener un residuo. El producto bruto 6-(3-fluorofenilo)-5,6,7,8-tetrahydroquinazolina-2,4(1H,3H)-diona (48,5 g, bruto) se usó en el siguiente paso sin purificación adicional en forma de un sólido de color blanco.

LCMS: RT producto = 0,777 min, MS (ESI) $m/z = 261,0$ $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H RMN: (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,39 – 7,28 (m, 1H), 7,15 – 7,06 (m, 2H), 7,04 – 6,96 (m, 1H), 2,84 – 2,70 (m, 1H), 2,60 – 2,52 (m, 1H), 2,44 – 2,37 (m, 1H), 2,34 – 2,25 (m, 1H), 2,18 – 2,05 (m, 1H), 1,94 – 1,84 (m, 1H), 1,82 – 1,71 (m, 1H).

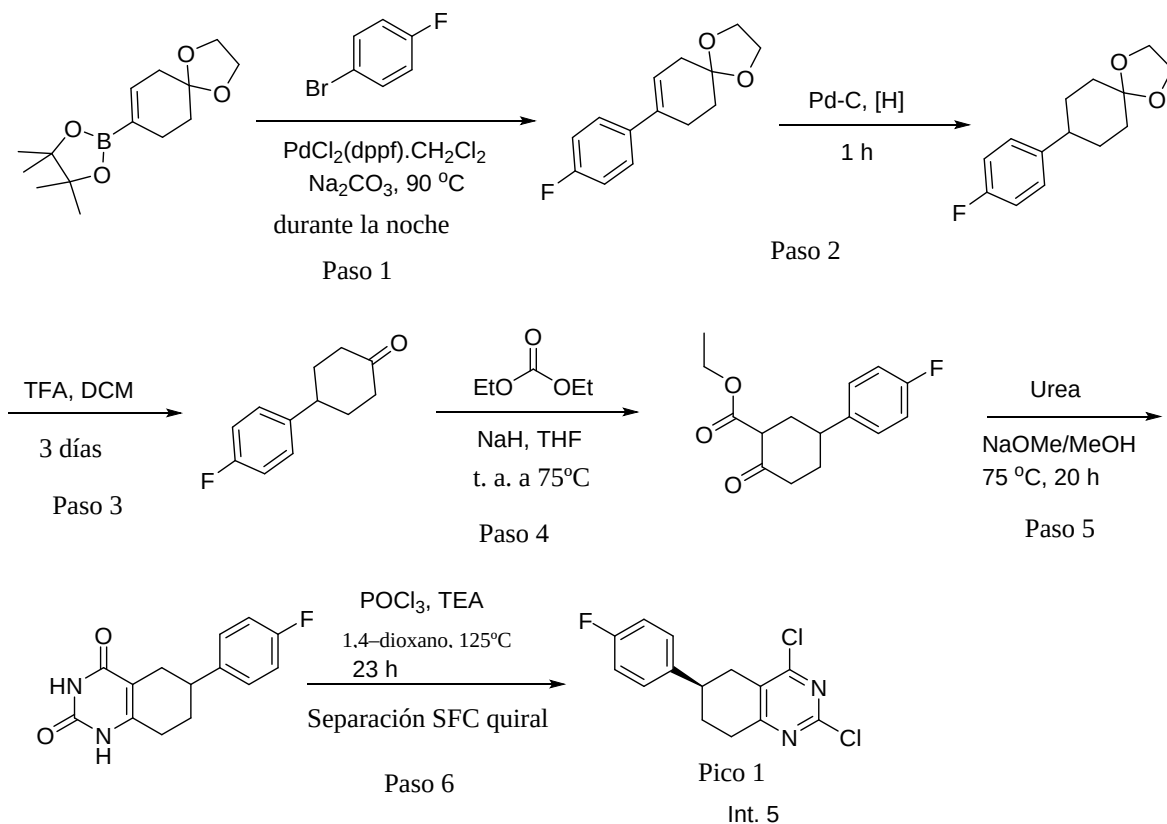
[157] Paso 6: A una suspensión agitada de 6-(3-fluorofenilo)-5,6,7,8-tetrahydroquinazolina-2,4(1H,3H)-diona (44,0 g, 169 mmol, 1,00 eq) en dioxano (1760 mL) se agregó TEA (5,65 g, 55,7 mmol, 7,77 mL, 0,33 eq), seguido de POCl_3 (259 g, 1,69 mol, 157 mL, 10,0 eq) (por goteo) a 0°C, y la mezcla de reacción se calentó a 130°C durante 3 h. LCMS mostro que el material de partida se había consumido, y se detectó compuesto deseado. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida a fin de eliminar solvente. El residuo lentamente se diluyó con H_2O (300 mL) y se ajustó a pH 7 con NaHCO_3 sat. (700 mL), luego se extrajo con EtOAc (1 L x 3), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró bajo presión reducida a fin de obtener un residuo. El producto bruto se trituró con MTBE (20 mL 3 veces) a 25°C durante 2 h a fin de obtener 2,4-dicloro-6-(3-fluorofenilo)-5,6,7,8-tetrahydroquinazolina (24,5 g, 82,4 mmol, 48,7 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo. LCMS: RT producto = 1,020 min, MS (ESI) $m/z = 296,7$ $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H RMN: (400 MHz, CLOROFORMO- d) δ 7,38 – 7,30 (m, 1H), 7,09 – 7,03 (m, 1H), 7,01 – 6,93 (m, 2H), 3,22 – 2,96 (m, 4H), 2,79 – 2,67 (m, 1H), 2,30 – 2,19 (m, 1H), 2,08 – 1,92 (m, 1H).

[158] Paso 7: 2,4-dicloro-6-(3-fluorofenilo)-5,6,7,8-tetrahydroquinazolina racémica se purificó por medio de la SFC (columna: DAICEL CHIRALCEL OJ (250 mm * 30 mm, 10 μm); fase móvil: [0,1 % $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ MeOH]; B%: 30 % – 30 %, 2,8 min; 1100 min) a fin de obtener:

(R)-2,4-dicloro-6-(3-fluorofenilo)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolina (10,6 g, >99 % ee): LCMS: RT producto = 1,047 min, MS (ESI) m/z = 297,2 $[M+H]^+$; ^1H RMN: (400 MHz, CLOROFORMO- d) δ 7,37 – 7,30 (m, 1H), 7,08 – 7,03 (m, 1H), 7,03 – 6,93 (m, 2H), 5,32 – 5,30 (m, 1H), 3,20 – 2,98 (m, 4H), 2,80 – 2,69 (m, 1H), 2,29 – 2,20 (m, 1H), 2,06 – 1,94 (m, 1H) en forma de un sólido de color amarillo.

(S)-2,4-dicloro-6-(3-fluorofenilo)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolina (12,0 g, >99 % ee): LCMS: RT = 1,005 min, MS (ESI) m/z = 296,7 $[M+H]^+$; ^1H RMN: (400 MHz, CLOROFORMO- d) δ 7,39 – 7,31 (m, 1H), 7,08 – 7,03 (m, 1H), 7,03 – 6,94 (m, 2H), 3,20 – 2,97 (m, 4H), 2,79 – 2,69 (m, 1H), 2,29 – 2,20 (m, 1H), 2,07 – 1,94 (m, 1H) en forma de un sólido de color amarillo.

[159] Ejemplo 5 – Preparación de Intermediario 5: (R)-2,4-dicloro-6-(4-fluorofenilo)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolina



[160] Paso 1: 4,5,5-tetrametil-2-(1,4-dioxaspiro[4,5]dec-7-en-8-il)-1,3,2-dioxaborolano (10 g, 37,6 mmol), 1-bromo-4-fluorobenceno (7,89 g, 45,1 mmol), Na_2CO_3 (15,93 g, 150 mmol) se mezclaron en 1,4-dioxano (150 mL) y agua (37,5 mL). La mezcla se desgasificó con nitrógeno durante 5 min. Se agregó aducto de $PdCl_2(dppf).CH_2Cl_2$ (1,534 g, 1,879 mmol), y la reacción se calentó a 90 °C durante la noche. LCMS mostró que la reacción estaba completa. El producto bruto se enfrió hasta t. a., se diluyó con EtOAc, y se filtró a través de celite (celite inundado con EtOAc). El filtrado se concentró y se

purificó en columna de sílice 2 x 120 g, 0 – 20 % EtOAc en Heptano, a fin de lograr 8–(4–fluorofenilo)–1,4–dioxaspiro[4,5]dec–7–eno (7,33 g, 31,3 mmol, 83 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. LCMS (básico): RT = 1,03 min; MS m/z = 387,2 [M+H]⁺.

[161] Paso 2: Una solución de 8–(4–fluorofenilo)–1,4–dioxaspiro[4,5]dec–7–eno (3,67 g, 15,67 mmol) en EtOH (50 mL) se aspiró y se llenó con nitrógeno tres veces. Se agregó Pd–C 50 % húmedo (1,667 g, 1,567 mmol). Se conectó un balón de hidrógeno de 1 atm a través de un adaptador. El matraz de la reacción se aspiró y se llenó con hidrógeno tres veces. La reacción se agitó a t. a. bajo hidrógeno durante 1 h. LCMS mostró que la reacción estaba completa. El matraz se aspiró a fin de eliminar hidrógeno, se filtró a través de celite (inundado con DCM), y se concentró a fin de lograr 8–(4–fluorofenilo)–1,4–dioxaspiro[4,5]decano (3,3 g, 13,97 mmol, 89 % de rendimiento) como un sólido de color blanco. El material se usó como tal en el siguiente paso. LCMS (básico): Rt = 1,08 min; MS no observado. TLC: Rf = 0,6, 1:1 EtOAc/ Heptano.

[162] Paso 3: A una solución de 8–(4–fluorofenilo)–1,4–dioxaspiro[4,5]decano (4,63 g, 19,59 mmol) en DCM (15 mL) se agregó TFA (30,2 mL, 392 mmol). La mezcla resultante se agitó a t. a. durante 2 días. LCMS mostró que la reacción estaba incompleta. Se agregó más TFA (12 mL). La reacción se continuó durante otro día. La mezcla se concentró, se diluyó con EtOAc, y se lavó con NaHCO₃ sat., agua, y salmuera. Luego se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró mediante un rotovapor. El residuo se purificó por medio de la cromatografía (columna 120 g gel de sílice, 0–50 % EtOAc/Heptano; el producto salió de la columna a ~30 % EtOAc/Heptano) a fin de lograr 4–(4–fluorofenilo)ciclohexan–1–ona (3,1 g, 16,13 mmol, 82 % de rendimiento) como un aceite incoloro. LCMS (básico): Rt = 0,93 min; MS m/z = 192,5 [M+H]⁺.

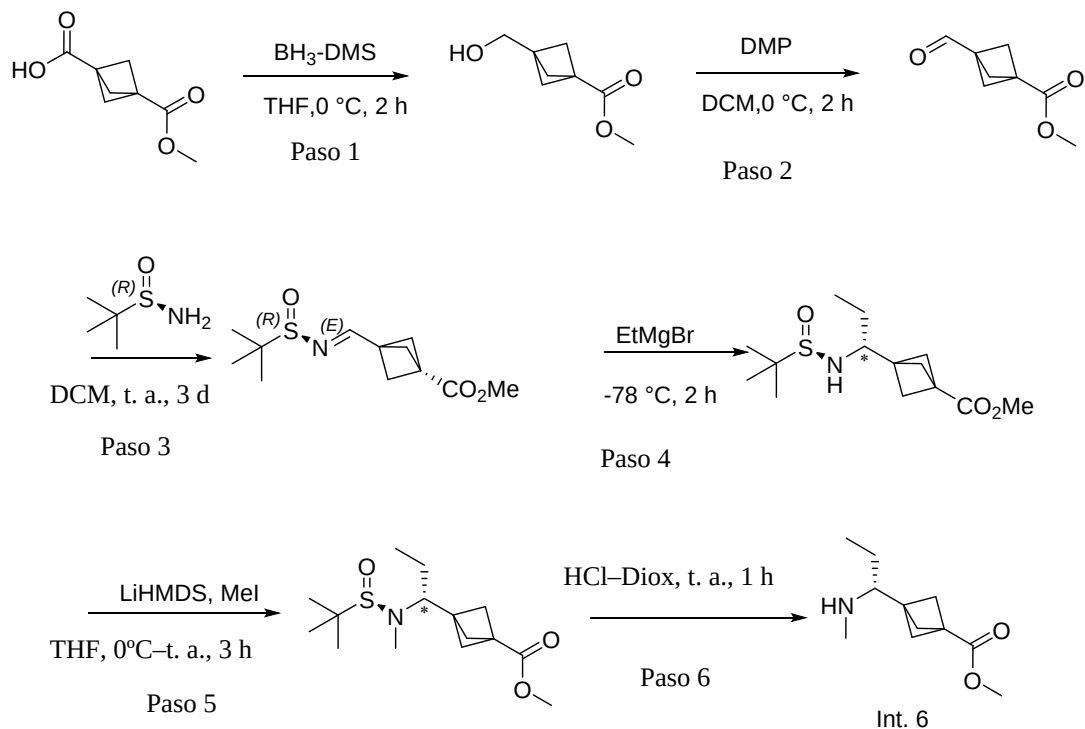
[163] Paso 4: A una solución agitada de dietil carbonato (19,60 mL, 162 mmol) en THF anhidro (20 mL) se agregó NaH en aceite mineral (0,776 g, 19,41 mmol). Se agregó una solución de 4–(4–fluorofenilo)ciclohexan–1–ona (3,11 g, 16,18 mmol) en THF anhidro (10 mL). La reacción se agitó a t. a. durante 30 min antes de calentarse hasta 75°C, y se agitó bajo nitrógeno durante 1,5 h. TLC mostró que no quedaba SM; en cambio, una nueva mancha principal. LCMS mostró un nuevo pico principal y casi nada de SM restante. La reacción se enfrió hasta 0°C, se apagó con 30 mL de NH₄Cl sat., y se extrajo con 150 mL de EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio, luego se concentró mediante rotovapor y se purificó por ISCO (columna de 120 g gel de sílice, 0–20 % EtOAc en Heptano), a fin de lograr Etil 5–(4–fluorofenilo)–2–oxociclohexano–1–carboxilato (2,5 g, 9,46 mmol, 58,5 % de rendimiento). LCMS (básico): Rt = 1,28 min, MS m/z = 265,2 [M+H]⁺. TLC: Rf = 0,80, 1:1 EtOAc/Heptano. El producto contenía impurezas menores, y se usó como tal en el siguiente paso.

[164] Paso 5: A una solución de Etil 5–(4–fluorofenilo)–2–oxociclohexano–1–carboxilato 4,25 g, 16,08 mmol) en MeOH (40 mL) se agregaron urea (1,931 g, 32,2 mmol) y NaOMe (1,737 g, 32,2 mmol). La

mezcla se calentó a 75°C bajo la presencia de nitrógeno durante 20 h; LCMS mostró que la reacción estaba completa (LCMS: RT = 0,74 min, MS m/z = 261,1 [M+H]⁺). Se observaron precipitados blancos. La reacción se enfrió hasta t. a., y el precipitado se filtró y se lavó con Et₂O, y se secó a fin de lograr producto deseado 6-(4-fluorofenilo)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolina-2,4(1H,3H)-diona (2,5 g, 59,4 % de rendimiento). LCMS (básico): RT = 0,74 min, MS m/z = 261,1 [M+H]⁺; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,36 – 7,21 (m, 2H), 7,11 (t, J = 8,8 Hz, 2H), 2,75 (dtd, J = 14,3, 7,7, 3,5 Hz, 1H), 2,55 (dd, J = 15,8, 5,0 Hz, 1H), 2,45 – 2,21 (m, 2H), 2,09 (dd, J = 16,0, 10,9 Hz, 1H), 1,95 – 1,82 (m, 1H), 1,73 (td, J = 11,9, 5,4 Hz, 1H).

[165] Paso 6: A una suspensión agitada de 6-(4-fluorofenilo)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolina-2,4(1H,3H)-diona (2,5 g, 9,61 mmol) y TEA (3,21 mL, 23,05 mmol) en 1,4-dioxano (10 mL), a 0°C se agregó POCl₃ (8,95 mL, 96 mmol) por goteo durante 10 min. La mezcla de reacción resultante se agitó a 125°C durante 23 h (se observaron precipitados oscuros). LCMS mostró que la reacción estaba completa. El producto bruto se enfrió y se concentró bajo presión reducida a fin de eliminar 1,4-dioxano y exceso de POCl₃. El residuo obtenido se vertió en agua helada y se agitó durante ~30 min. La mezcla se extrajo con EtOAc y DCM. Las capas orgánicas separadas se lavaron con NaHCO₃ media saturada, salmuera, se concentraron y se purificaron por ISCO (columna de 120 g de gel de sílice, 0–50 % EtOAc en Heptano) a fin de lograr el producto racémico (1,51 g, 4,83 mmol, 50,3 % de rendimiento) en forma de un sólido de color beige. Este material se separó por SFC quiral (columna: DAICEL CHIRALCEL OJ (250 mm * 30 mm, 10 μm); fase móvil: [0,1 % NH₃•H₂O MeOH]; B%: 30 % – 30 %, 2,8 min; 1100 min) a fin de lograr el producto enantiomérico (R)-2,4-dicloro-6-(4-fluorofenilo)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolina (pico 1, 630 mg, 42 % de rendimiento). LCMS (básico): RT = 1,20 min, MS = 299,3 [M+H]⁺; ¹H RMN (400 MHz, cloruro de metileno-d₂) δ 7,37 – 7,23 (m, 2H), 7,17 – 7,05 (m, 2H), 3,23 – 2,97 (m, 4H), 2,82 – 2,68 (m, 1H), 2,23 (ddq, J = 13,7, 5,8, 2,9 Hz, 1H), 2,11 – 1,91 (m, 1H).

[166] Ejemplo 6 – Preparación de Intermediario 6: (R)-3-(1-(metilamino)propil)biciclo[1,1,1]pentano-1-carboxilato, clorhidrato



[167] Paso 1: A una solución de ácido 3-(metoxycarbonil)biciclo[1,1,1]pentano-1-carboxílico (253,0 g, 1,5 mol, 1,0 eq) en THF anhidro (2500,0 mL) se agregó por goteo complejo de boranometil sulfuro (2232,0 mL, 2,0 mol/L, 4,5 mol, 3,0 eq) a 0°C, y la mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 2 h. La reacción se monitoreó por GC. La mezcla de reacción se apagó con MeOH (750,0 mL) hasta que no se generaron burbujas a 25°C. La mezcla se concentró bajo presión reducida a 45°C. El residuo se disolvió en MTBE (5060,0 mL, 20 V), se lavó con NaCl ac. sat. (759,0 mL $\times$ 2), y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró bajo presión reducida a fin de lograr metil 3-(hidroximetil)biciclo[1,1,1]pentano-1-carboxilato (255,0 g, GC pureza: 98,8 %, rendimiento bruto: 100 %) en forma de un sólido de color amarillo claro. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 3,75 (s, 2H), 3,67 (s, 3H), 1,96 (dd, J = 9,2, 5,7 Hz, 6H).

[168] Paso 2: A una solución de metil 3-(hidroximetil)biciclo[1,1,1]pentano-1-carboxilato (255,0 g bruto, 1,5 mol, 1,0 eq) en DCM seco (2500,0 mL) se agregaron NaHCO₃ (250,0 g, 3,0 mol, 2 eq) y DMP (753,3 g, 1,8 mol, 1,2 eq) a 0°C, y la mezcla se entibió a 25°C y se agitó durante 2 h. La reacción se monitoreó por GC. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de celite, y la torta filtro se lavó con DCM (1000,0 mL $\times$ 3). Las capas orgánicas combinadas se concentraron bajo presión reducida. El residuo se diluyó con EtOAc (5100,0 mL), y se lavó con tiosulfato de sodio ac. sat. (500,0 mL $\times$ 2) y NaHCO₃ ac. sat. (500,0 mL), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por medio de la columna con Heptano/EA = 10/1 a fin de lograr metil 3-formilbiciclo[1,1,1]pentano-1-carboxilato (187,0 g, pureza: 83,4 %, rendimiento bruto: 70,2 %) en forma de un sólido de color blanco. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 9,60 (s, 1H), 3,71 (s, 3H), 2,32 (s, 6H).

[169] Paso 3: a una mezcla de metil 3-formilbiciclo[1,1,1]pentano-1-carboxilato (180,0 g, 1,3 mol, 1,0 eq) en DCM (1800,0 mL, 10 V) se agregó (R)-(+)-2-Metil-2-propanosulfonamida (156,8 g, 1,3 mol, 1,0 eq) a 25°C, y la mezcla se agitó durante 72 h. La reacción se monitoreó por GC. La mezcla de reacción se diluyó con H₂O (900,0 mL), y se separó. La fase acuosa se extrajo con DCM (2700,0 mL, 15 V), y las fases orgánicas combinadas se lavaron con NaCl ac. sat. (500,0 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. La mezcla se purificó por medio de la columna con Heptano/EA = 5/1 a fin de lograr metil (R,E)-3-(((ter-butilsulfinil)imino)metil)biciclo[1,1,1]pentano-1-carboxilato (210,0 g, pureza: 59,2 %, que contenía 40,8 % de (R)-2-metilpropano-2-sulfonamida (rendimiento bruto de 63,0 %) en forma de un sólido blanquecino, que se usó en el siguiente paso directamente sin purificación adicional. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7,97 (s, 1H), 3,68 (s, 3H), 2,28 (s, 6H), 1,16 (s, 9H).

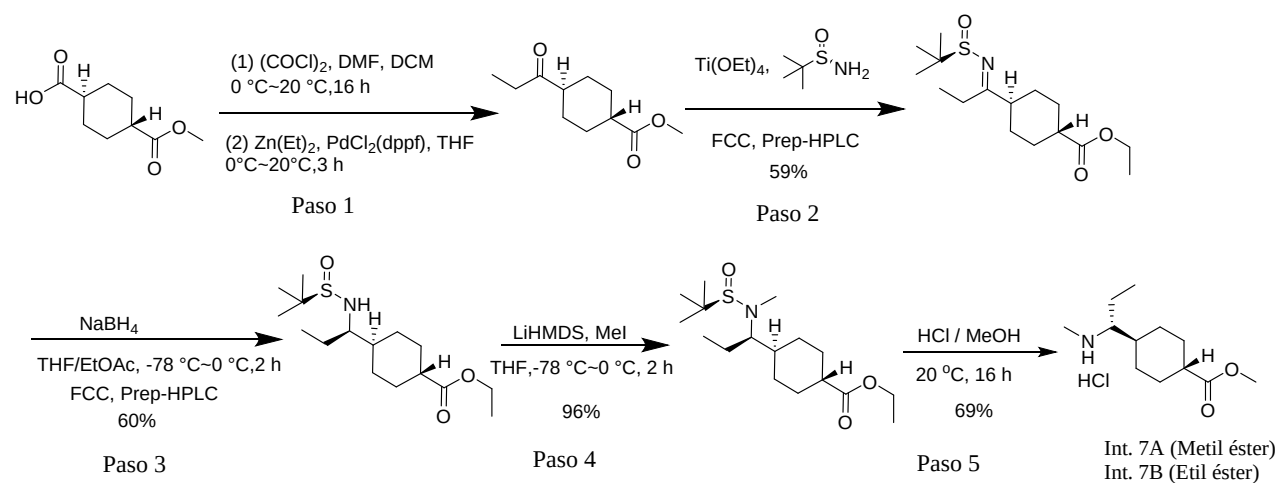
[170] Paso 4: A una solución de metil (R,E)-3-(((ter-butilsulfinil)imino)metil)biciclo[1,1,1]pentano-1-carboxilato (200,0 g, 0,77 mol, 1,0 eq) en THF seco (1600,0 mL) se agregó por goteo bromuro de etil magnesio (777,0 mL, 1,5 mol, 2 mol/L, 2,0 eq) a -78°C, y la mezcla se agitó durante 2 h. La reacción se monitoreó por HPLC. La mezcla de reacción se apagó con NH₄Cl ac. sat. (1200,0 mL) a -78°C. La mezcla de reacción se entibió hasta 25°C. La mezcla se extrajo con EtOAc (3000,0 mL × 2), y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó por medio de la columna con Heptano/EA = 3/1 hasta producto bruto en forma de un aceite de color amarillo. El producto bruto se purificó por medio de la HPLC preparatoria a fin de lograr 27,0 g de metil (S)-3-(1-((ter-butilsulfinil)amino)-113-propil)biciclo[1,1,1]pentano-1-carboxilato con 93,9 % pureza y 81,0 g de metil (R)-3-(1-((ter-butilsulfinil)amino)-113-propil)biciclo[1,1,1]pentano-1-carboxilato con 97,2 % pureza. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 3,65 (d, *J* = 8,7 Hz, 3H), 3,11 (td, *J* = 8,3, 4,5 Hz, 1H), 2,87 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 1,99 (qd, *J* = 9,6, 1,8 Hz, 6H), 1,55 (ddd, *J* = 14,1, 7,4, 4,5 Hz, 1H), 1,41 – 1,25 (m, 1H), 1,25 – 1,11 (m, 9H), 0,93 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H).

[171] Paso 5: A una solución de metil (R)-3-(1-((ter-butilsulfinil)amino)-113-propil)biciclo[1,1,1]pentano-1-carboxilato (63,0 g, 0,21 mol, 1,0 eq) en THF seco (0,7 L) se agregó LiHMDS (2 M, 210,0 mL, 0,42 mol, 2,0 eq) a 0°C bajo N₂, y la mezcla de reacción se agitó durante 0,5 h a 0°C. Luego MeI (59,6 g, 0,42 mol, 2,0 eq) se agregó a 0°C, y la mezcla se entibió a 25°C y se agitó durante 2 h. La reacción se monitoreó por HPLC. La mezcla de reacción se apagó con agua helada (1200,0 mL). La mezcla se extrajo con EtOAc (1000,0 mL × 3), y las fases orgánicas combinadas se lavaron con NaCl ac. sat. (500,0 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida a fin de lograr metil (R)-3-(1-((ter-butilsulfinil)(metil)amino)-113-propil)biciclo[1,1,1]pentano-1-carboxilato (55,0 g, pureza: 82,1 %, rendimiento bruto: 83,2 %). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 3,66 (s, 3H), 3,11 (dd, *J* = 8,7, 6,6 Hz, 1H), 2,49 (s, 3H), 2,13 (dd, *J* = 9,5, 1,8 Hz,

3H), 2,00 (dd, $J = 9,5$, 1,8 Hz, 3H), 1,62 – 1,46 (m, 2H), 1,23 (dd, $J = 9,0$, 5,2 Hz, 2H), 1,23 – 1,11 (m, 9H), 0,98 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H).

[172] Paso 6: Metil (R)-3-(1-((ter-butilsulfinil)(metil)amino)-1-propil)biciclo[1,1,1]pentano-1-carboxilato (55,0 g, 182,5 mmol, 1,0 eq) se agregó a 4M HCl en 1,4-dioxano (467,0 mL, 1,8 mol, 10,0 eq) a 0°C, y la mezcla se entibió a 25°C y se agitó durante 2 h. La reacción se monitoreó por HPLC. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida, e intercambió con MTBE (110,0 mL $\times$ 2). El residuo se trituroó con MTBE/EtOAc (50/1, 165,0 mL) a 25°C durante 2 h. La mezcla se filtró, y la torta filtro se trituroó con MTBE (275,0 mL, 5 V) a 25°C durante 2 h. La mezcla se filtró, y la torta filtro se secó a fin de lograr metil (R)-3-(1-(metilamino)propil)biciclo[1,1,1]pentano-1-carboxilato clorhidrato (25,5 g, rendimiento: 59,8 %) en forma de un sólido de color blanco. ^1H RMN (300 MHz, MeOD) δ 3,70 (s, 2H), 3,20 – 3,07 (m, 1H), 2,73 (s, 3H), 2,19 (dd, $J = 4,4$, 1,3 Hz, 6H), 1,75 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H), 1,07 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H).

[173] Ejemplo 7 – Preparación de Intermediario 7: metil (1R,4r)-4-((R)-1-(metilamino)propil)ciclohexano-1-carboxilato, clorhidrato



[174] Paso 1: A una solución ácido (1r,4r)-4-(metoxycarbonil)ciclohexano-1-carboxílico (140 g, 751 mmol, 1 eq) en CH_2Cl_2 (700 mL) se agregó DMF (549 mg, 7,52 mmol, 578 μL , 0,01 eq) bajo una atmósfera de nitrógeno. La reacción se enfrió hasta 0°C, y luego $(\text{COCl})_2$ (101 g, 796 mmol, 69,7 mL, 1,06 eq) se agregó por goteo. La reacción se agitó a 25°C durante 10 h. Se agregó $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (16,5 g, 22,5 mmol, 0,03 eq) a la reacción, seguido de THF (700 mL), la mezcla luego se enfrió hasta 0°C, y una solución de ZnEt_2 (1 M, 902 mL, 1,2 eq) se agregó lentamente a 0°C. Después de la adición, la mezcla se agitó a 25°C durante 10 h. TLC (Éter de petróleo/Etil acetato = 5/1, R_f /reactivo = 0,20, R_f /nueva mancha = 0,55) mostró que el material se había consumido, y se formó la nueva mancha deseada. La mezcla de reacción se apagó por adición NH_4Cl sat. helado (1000 mL) y se extrajo con CH_2Cl_2 (600 mL $\times$ 3). Las

capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (1000 mL), se secaron sobre, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida a fin de obtener un residuo. El residuo se purificó por medio de la cromatografía de columna (SiO_2 , Éter de petróleo/Etil acetato = 4/1 a 1/4) a fin de obtener a producto metil (1*r*,4*r*)-4-propionilciclohexano-1-carboxilato (170 g, 514 mmol, 68,4 % de rendimiento, 60,0 % pureza) se obtuvo en forma de un aceite de color amarillo claro. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 3,60 (s, 3H), 2,44 – 2,36 (m, 1H), 2,30 – 2,14 (m, 2H), 2,04 – 1,93 (m, 4H), 1,92 – 1,84 (m, 1H), 1,82 – 1,69 (m, 3H), 1,68 – 1,61 (m, 1H), 1,45 – 1,35 (m, 1H), 1,33 (br d, J = 10,4 Hz, 1H), 1,45 – 1,30 (m, 1H), 1,33 – 1,24 (m, 1H), 1,23 – 1,15 (m, 1H), 1,00 – 0,92 (m, 1H).

[175] Paso 2: A una solución de metil (1*R*,4*r*)-4-propionilciclohexano-1-carboxilato (340 g, 1,71 mol, 1 eq) se agregaron $\text{Ti}(\text{OEt})_4$ (782 g, 3,43 mol, 711 mL, 2 eq) y (*R*)-2-metilpropano-2-sulfinamida (228 g, 1,89 mol, 1,1 eq). La mezcla se agitó a 75°C durante 5 h. TLC (Éter de petróleo/Etil acetato = 5/1, R_f /reactivo = 0,45, R_f /nueva mancha = 0,20) mostró que el material se había consumido, y se formó la mancha deseada. La reacción se enfrió hasta 25°C y se diluyó con 800 mL de EtOAc y se apagó con H_2O (229 g); la suspensión resultante se agitó intensamente y se filtró a través de un tapón corto de celite, la torta sólida se lavó con EtOAc (1500 mL x 2), el filtrado se concentró al vacío a fin de obtener un residuo. El residuo se purificó por medio de la cromatografía de columna (SiO_2 , Éter de petróleo/Etil acetato = 1/0 a 0/1) a fin de obtener a producto (230 g bruto). El producto luego se purificó por Prep-HPLC (Phenomenex luna c18 250 mm * 100 mm * 10 μm ; fase móvil: [agua (10 mM NH_4HCO_3) – ACN], B%: 45,0 % – 65,0 %, 20 minutes) a fin de obtener producto deseado etil (1*R*,4*r*)-4-((*E*)-1-(((*R*)-ter-butilsulfinil)imino)propil)ciclohexano-1-carboxilato (98,0 g, 304 mmol, 17,7 % de rendimiento, 98,0 % pureza) en forma de un aceite de color amarillo claro. LCMS: RT = 0,938 min, m/z = 316,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 4,08 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 2,78 – 2,57 (m, 1H), 2,32 – 2,14 (m, 2H), 2,08 – 1,97 (m, 2H), 1,95 – 1,78 (m, 2H), 1,85 – 1,77 (m, 1H), 1,53 – 1,28 (m, 4H), 1,24 – 1,11 (m, 13H).

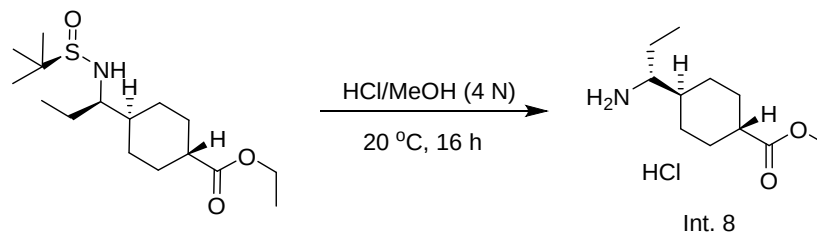
[176] Paso 3: A una solución de etil (1*R*,4*r*)-4-((*E*)-1-(((*R*)-ter-butilsulfinil)imino)propil)ciclohexano-1-carboxilato (96,0 g, 304 mmol, 1 eq) y $\text{Ti}(\text{OEt})_4$ (208 g, 912 mmol, 189 mL, 3 eq) en THF (960 mL) y EtOAc (240 mL) se agregó NaBH_4 (34,5 g, 912 mmol, 3 eq) a –78°C. La mezcla resultante se continuó y se agitó a –78 – 0°C durante 2 h (se eliminó el baño a –78°C y se colocó en un baño de hielo). Luego la mezcla se agitó a 0°C durante 2 h. La reacción se volvió a enfriar a –78°C y se apagó con NH_4Cl (137 mL). La mezcla se dejó entibiar a 25°C y se filtró; la torta se lavó con EtOAc (1000 mL x 2). Las capas orgánicas combinadas se concentraron al vacío a fin de obtener un residuo. El residuo se purificó por medio de la Prep-HPLC (Phenomenex luna C18 (250 * 70 mm, 10 μm), fase móvil: [agua (10 mM NH_4HCO_3)–ACN], B%: 45 % – 70 %, 20 minutos) a fin de obtener producto deseado etil (1*R*,4*r*)-4-((*R*)-1-(((*R*)-ter-butilsulfinil)amino)propil)ciclohexano-1-carboxilato (58,0 g, 178 mmol, 58,7 % de rendimiento, 97,8 % pureza) en forma de un aceite de color amarillo claro.

LCMS: RT = 0,886 min, m/z = 318,2 [M+H]⁺; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 4,03 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 3,02 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 2,95 – 2,86 (m, 1H), 2,22 – 2,09 (m, 1H), 2,02 – 1,90 (m, 2H), 1,84 – 1,74 (m, 1H), 1,70 (br d, J = 12,8 Hz, 1H), 1,56 – 1,43 (m, 2H), 1,43 – 1,28 (m, 3H), 1,22 – 1,10 (m, 12H), 1,06 – 0,93 (m, 1H), 0,85 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

[177] Paso 4: A una solución de etil (1R,4r)-4-((R)-1-(((R)-ter-butilsulfinil)amino)propil)ciclohexano-1-carboxilato (55,0 g, 173 mmol, 1 eq) en THF (1100 mL) a –70°C se agregó LiHMDS (1M, 207 mL, 1,2 eq) y luego la mezcla se agitó a 0°C durante 30 min, a 0°C, Se agregó CH₃I (122 g, 866 mmol, 53,9 mL, 5 eq), y la mezcla de reacción se entibió lentamente hasta 25°C durante 2 h. LCMS mostró que el material se había consumido, y se formó la mancha deseada. La mezcla de reacción se apagó por adición de NH₄Cl sat. helado (300 mL), se extrajo con EtOAc (300 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (300 mL), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida a fin de obtener un residuo. El residuo se purificó por medio de la cromatografía de columna (SiO₂, Éter de petróleo/Etil acetato = 1/0 a 0/1) a fin de obtener producto deseado etil (1R,4r)-4-((R)-1-(((R)-ter-butilsulfinil)(metil)amino)propil)ciclohexano-1-carboxilato (32,0 g, 90,7 mmol, 52,3 % de rendimiento, 94,0 % pureza) en forma de un aceite de color amarillo. LCMS: RT = 0,978 min, m/z = 332,3 [M+H]⁺; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 4,12 – 4,00 (m, 2H), 2,74 (td, J = 8,8, 4,0 Hz, 1H), 2,48 – 2,40 (m, 3H), 2,23 – 2,08 (m, 1H), 2,06 – 1,92 (m, 3H), 1,80 (br d, J = 12,8 Hz, 1H), 1,72 – 1,62 (m, 1H), 1,58 – 1,46 (m, 1H), 1,44 – 1,27 (m, 3H), 1,24 – 1,10 (m, 11H), 1,07 – 0,88 (m, 5H).

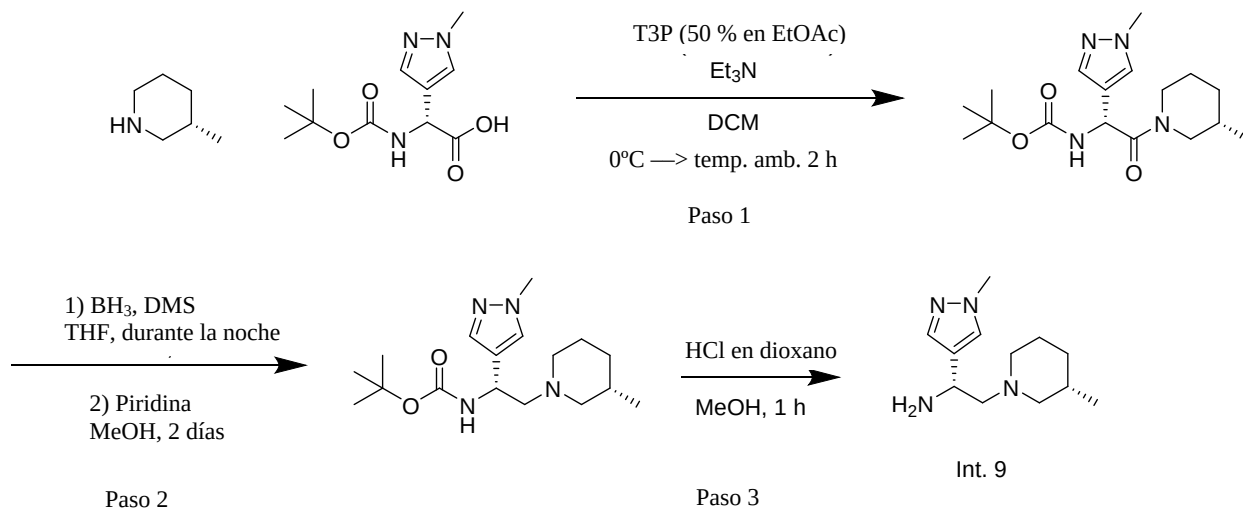
[178] Paso 5: A una solución de etil (1R,4r)-4-((R)-1-(((R)-ter-butilsulfinil)(metil)amino)propil)ciclohexano-1-carboxilato (64,0 g, 193 mmol, 1 eq) en MeOH (448 mL) se agregó HCl/MeOH (4 M, 448 mL, 9,28 eq) a 0°C, la mezcla resultante se continuó y se agitó a 25°C durante 5 h. LCMS mostró que el material se había consumido, y se formó producto deseado. La mezcla de reacción se concentró a fin de obtener un producto en forma de un aceite de color amarillo. Luego el producto se disolvió en EtOAc/MTBE (1/10, 220 mL) y se concentró a fin de obtener un producto en forma de un sólido de color blanco. El producto se trituró con MTBE (100 mL) a 25°C durante 10 minutos a fin de obtener metil (1R,4r)-4-((R)-1-(metilamino)propil)ciclohexano-1-carboxilato, clorhidrato (36,2 g, 144 mmol, 75,0 % de rendimiento). LCMS: RT = 0,341 min, m/z = 213,9 [M+H]⁺; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 9,49 – 8,92 (m, 2H), 3,63 (s, 3H), 2,68 (t, J = 5,2 Hz, 4H), 2,38 – 2,21 (m, 1H), 2,13 – 2,02 (m, 2H), 1,97 – 1,84 (m, 2H), 1,83 – 1,72 (m, 3H), 1,53 – 1,38 (m, 3H), 1,37 – 1,24 (m, 1H), 1,12 – 1,04 (m, 3H).

[179] Ejemplo 8 – Preparación de Intermediario 8: metil (1R,4r)-4-((R)-1-aminopropil)ciclohexano-1-carboxilato



[180] Etil (1R,4r)-4-((R)-1-(((R)-ter-butilsulfinil)amino)propil)ciclohexano-1-carboxilato (75 g, 236 mmol) se disolvió en MeOH (400 mL). Se agregó HCl en MeOH (295 mL, 4 mol/L en MeOH) a 0°C. La mezcla resultante se continuó y se agitó a 0°C durante 2 h. La reacción se concentró al vacío. El residuo se trituró con MTBE (800 mL) a fin de obtener metil (1R,4r)-4-((R)-1-aminopropil)ciclohexano-1-carboxilato (40,6 g, 203 mmol, rendimiento: 93,7 %) como un sólido de color blanco. LCMS: RT = 0,215 min, m/z = 200,2 $[M+H]^+$; ^1H RMN (400MHz, DMSO- d_6) δ 8,18 – 7,83 (m, 3H), 3,59 (s, 3H), 2,91 – 2,76 (m, 1H), 2,30 – 2,17 (m, 1H), 1,93 (br s, 2H), 1,72 (br s, 2H), 1,65 – 1,44 (m, 3H), 1,29 (br s, 2H), 1,11 (s, 2H), 0,91 (t, J = 7,4 Hz, 3H).

[181] Ejemplo 9 – Método general para la síntesis de intermediarios de amina – Preparación de Intermediario 9



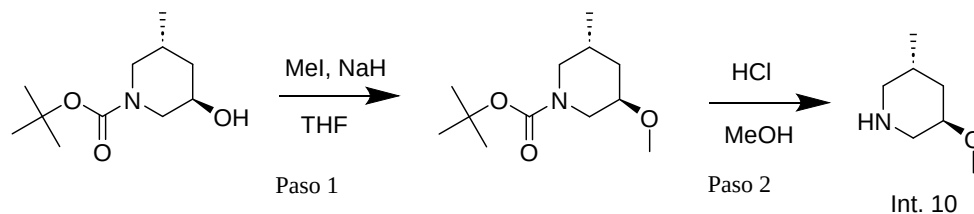
[182] Paso 1: (S)-3-metilpiperidina clorhidrato (3,19 g, 23,50 mmol), ácido (R)-2-((ter-butoxicarbonil)amino)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)acético (5 g, 19,59 mmol) y Et_3N (10,92 ml, 78 mmol) se disolvieron en DCM (75 ml). La solución se enfrió hasta 0°C, y T3P (50 % en EtOAc) (23,56 ml, 39,2 mmol) se agregó lentamente. La solución se enturbió, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. LC-MS indicó la reacción completa. La mezcla de reacción se dividió entre EtOAc y agua, la fase orgánica se lavó con agua, solución sat. de $NaHCO_3$, salmuera, y se secó sobre $MgSO_4$. El sólido se filtró y se concentró bajo presión reducida. El material bruto se purificó por medio de la ISCO combi-cromatografía instantánea (detección de ELSD), eluyendo con un gradiente de 20–100 % EtOAc

en Heptano, usando una columna de sílice de 120 g, con carga de DCM. Las fracciones que contenían producto se combinaron, se concentraron bajo presión reducida y se secaron al vacío durante la noche a fin de obtener ter-butil ((R)-1-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-((S)-3-metilpiperidin-1-il)-2-oxoetil)carbamato en forma de un sólido de color blanco (6,16 g, 93 %). MS m/z = 337,1 $[M+H]^+$.

[183] Paso 2: A una solución de ter-butil ((R)-1-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-((S)-3-metilpiperidin-1-il)-2-oxoetil)carbamato (2,46 g, 7,31 mmol) en THF (18,28 ml) se agregó $BH_3 \cdot DMS$ (2M en THF) (18,28 ml, 36,6 mmol, 5,0 equiv.) a 0°C. Luego la mezcla se entibió a 25°C y se agitó durante la noche. LC-MS indicó que todo el material de partida se había consumido. La mezcla de reacción se apagó con MeOH hasta que no se observó más burbujeo. La mezcla se agitó durante 30 min, luego se concentró. El residuo se diluyó con MeOH (10 mL), luego se agregó piridina (5,91 ml, 73,1 mmol) a la solución. La solución resultante se agitó a t. a. durante 2 días. La mezcla de reacción se concentró y se diluyó con MeOH para la purificación de cromatografía de columna de fase inversa (20–80 % MeCN/Agua con modificador de 0,1 % NH_4OH , columna 150 g ISCO gold C18) y secado por liofilización, a fin de obtener ter-butil ((R)-1-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-((S)-3-metilpiperidin-1-il)etil)carbamato en forma de un aceite incoloro (1,83 g, 78 % de rendimiento). MS m/z = 323,3 $[M+H]^+$.

[184] Paso 3: A una solución de ter-butil ((R)-1-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-((S)-3-metilpiperidin-1-il)etil)carbamato (1,64 g, 5,09 mmol) en MeOH (10 ml) se agregó solución de HCl (6,36 ml, 25,4 mmol, 4 N en Dioxano). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y se secó al vacío durante la noche a fin de obtener (R)-1-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-((S)-3-metilpiperidin-1-il)etan-1-amina, diclorhidrato, en forma de un sólido pálido claro en rendimiento cuantitativo. MS m/z = 223,3 $[M+H]^+$.

[185] Ejemplo 10 – Preparación de Intermediario 10: (3R,5R)-3-metoxi-5-metilpiperidina

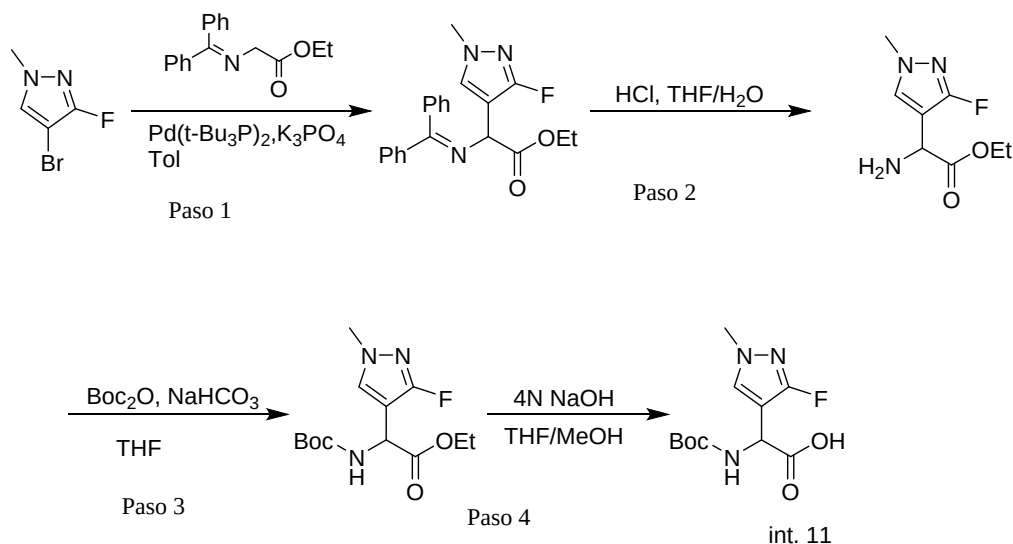


[186] Paso 1: A una solución de ter-butil (3R,5R)-3-hidroxi-5-metilpiperidina-1-carboxilato (4500,0 mg, 1 Eq, 20,902 mmol) en THF (104 mL) se agregó NaH (2,090 g, 60 % peso, 2,5 Eq, 52 mmol) a 0°C. Luego la mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 0,5 h, y MeI (7,42 g, 3,27 mL, 2,5 Eq, 52 mmol) se agregó por goteo. La mezcla se agitó a 25°C durante otras 1,5 h. LCMS mostró un pico principal con masa deseada detectada. La mezcla se apagó con NH_4Cl sat. (100 mL) y se extrajo con EtOAc (100 mL*2). La fase orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a fin de lograr el residuo. El residuo se purificó por medio de la cromatografía en gel de sílice instantánea

(ISCO®; 80 g columna SepaFlash® Silica Flash Column, eluyente de 0–100 % EtOAc/Heptano), y el eluyente se concentró a fin de obtener producto deseado en forma de un aceite incoloro. LCMS m/z $[M-55]^+ = 174,2$.

[187] Paso 2: A una solución de ter-butil (3R,5R)-3-metoxi-5-metilpiperidina-1-carboxilato (4,4 g, 1 Eq, 19 mmol) en MeOH (50 mL) se agregó HCl (4N en dioxano) (3,5 g, 24 mL, 4,000 molar, 5 Eq, 96 mmol) a 0°C. Luego la mezcla de reacción se agitó a t. a. durante 2 h, y LC-MS indicó que todo el SM se había consumido. La mezcla se concentró bajo presión reducida a fin de obtener un aceite incoloro. El producto bruto se usó en el siguiente paso sin purificación adicional. LCMS m/z $[M+H]^+ = 130,1$.

[188] Ejemplo 11 – Preparación de Intermediario 11: ácido 2-((ter-butoxicarbonil)amino)-2-(3-fluoro-1-metil-1H-pirazol-4-il)acético



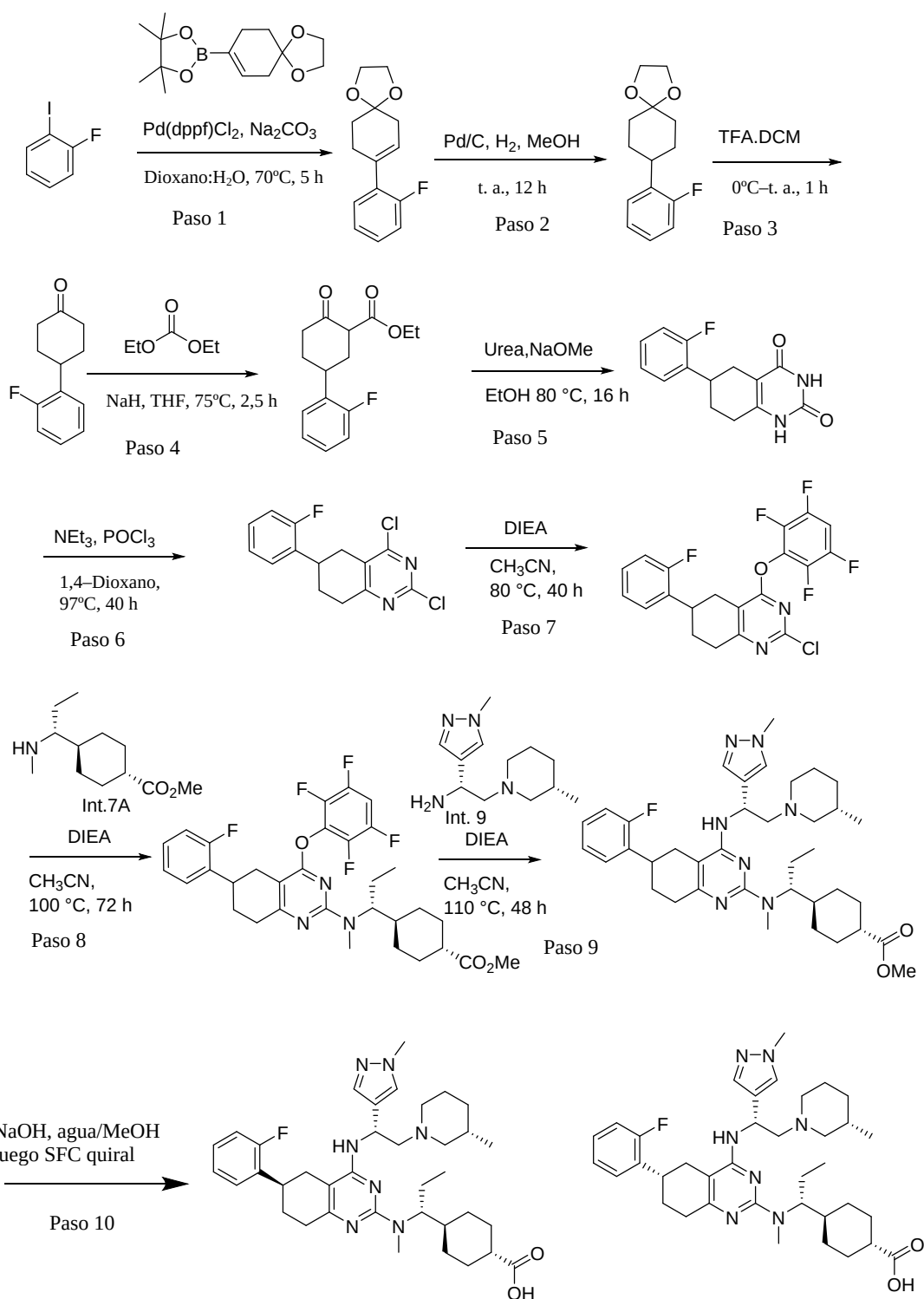
[189] Paso 1 : A una solución de etil 2-((difenilometileno)amino)acetato (1,25 g, 4,68 mmol) 4-bromo-3-fluoro-1-metil-1H-pirazol (0,92 g, 5,14 mmol) en Tolueno (30 mL) se agregaron K_3PO_4 (2,98 g, 14,03 mmol) y $Pd(t-Bu_3P)_2$ (0,24 g, 0,468 mmol) a 25°C bajo N_2 . Luego la mezcla se agitó a 100°C durante 16 h. LCMS mostró que se había detectado la masa deseada. La mezcla de reacción se vertió en H_2O (50 mL), y la capa acuosa se extrajo con EA (50 mL*3). La fase orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. El residuo se purificó por medio de la cromatografía en gel de sílice instantánea (ISCO®; 40 g SepaFlash® Silica Flash Column, Eluyente de 0~100 % Etil acetato/Éter de petróleo, gradiente @ 100 mL/min), luego se concentró a fin de lograr etil 2-((difenilometileno)amino)-2-(3-fluoro-1-metil-1H-pirazol-4-il)acetato (250 mg, 60 % pureza) en forma de un aceite de color amarillo. LCMS m/z $[M+H]^+ = 366,0$.

[190] Paso 2: A una solución de etil 2-((difenilometileno)amino)-2-(3-fluoro-1-metil-1H-pirazol-4-il)acetato (250 mg, 0,41 mmol, 60 % pureza) en dioxano (2 mL) se agregó 4M HCl/dioxano (2 mL). La mezcla resultante se agitó a 25°C durante 4 h. LCMS mostró que se había detectado la masa deseada. La mezcla se agregó H₂O (4 mL) y luego se extrajo con PE (4 mL*3). La fase acuosa (0,41 mmol, en H₂O (4 mL)) se llevó al siguiente paso sin purificación adicional. La fase orgánica combinada se descartó. LCMS m/z $[M+H]^+ = 202,1$.

[191] Paso 3: A una mezcla de etil 2-amino-2-(3-fluoro-1-metil-1H-pirazol-4-il)acetato (0,41 mmol, en H₂O (4 mL)) en THF (4 mL) se agregaron NaHCO₃ (345 mg, 4,10 mmol) y Boc₂O (179 mg, 0,82 mmol). La mezcla resultante se agitó a 25°C durante 16 h. LCMS mostró que se había detectado la masa deseada. La mezcla se extrajo con EA (15 mL*3). El orgánico combinado se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró, y se concentró a fin de obtener etil 2-((ter-butoxicarbonil)amino)-2-(3-fluoro-1-metil-1H-pirazol-4-il)acetato (200 mg, bruto) como un aceite de color amarillo. LCMS m/z $[M-55]^+ = 246,2$.

[192] Paso 4: Una solución de etil 2-((ter-butoxicarbonil)amino)-2-(3-fluoro-1-metil-1H-pirazol-4-il)acetato (200 mg, Bruto) en THF/ MeOH/4M NaOH=2:1:1 (4 mL) se agitó a 40°C durante 1 h. LCMS mostró que se había detectado la masa deseada. La mezcla de reacción se concentró a fin de obtener el residuo. El residuo se agregó a H₂O (4 mL) y se extrajo con PE (4 mL*3), La fase acuosa se ajustó PH~5 con 1N HCl y se extrajo con EA (5 mL*3). El orgánico combinado se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró, y se concentró a fin de obtener ácido 2-((ter-butoxicarbonil)amino)-2-(3-fluoro-1-metil-1H-pirazol-4-il)acético (110 mg, bruto) en forma de una goma amarilla.

[193] Ejemplo 12: Síntesis de ácido (1R,4r)-4-((R)-1-(((R)-6-(2-fluorofenilo)-4-(((R)-1-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-((S)-3-metilpiperidin-1-il)etil)amino)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-2-il)(metil)amino)propil)ciclohexano-1-carboxílico (Compuesto 48) y ácido (1R,4r)-4-((R)-1-(((S)-6-(2-fluorofenilo)-4-(((R)-1-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-((S)-3-metilpiperidin-1-il)etil)amino)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-2-il)(metil)amino)propil)ciclohexano-1-carboxílico (Compuesto 141)



[194] Paso 1: A un matraz con 4,4,5,5-tetrametil-2-(1,4-dioxaspiro[4,5]dec-7-en-8-il)-1,3,2-dioxaborolano (5 g, 18,79 mmol), 1-fluoro-2-yodobenceno (5 g, 22,54 mmol) y carbonato de sodio (7,96 g, 75 mmol) se agregaron dioxano (75 ml) y agua (18,75 ml). La mezcla de reacción se desgasificó con nitrógeno durante 5 min, y luego se agregó aducto $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (0,767 g, 0,939 mmol) y se

calentó a 90°C durante la noche. La reacción se monitoreó con LCMS y se enfrió hasta temperatura ambiente. La reacción se diluyó con EtOAc y se filtró a través de celite, y se lavó con EtOAc. El filtrado se concentró, y se purificó por cromatografía (40 g, gel de sílice, 0–20 % EtOAc en Heptano) a fin de lograr 8–(2–fluorofenilo)–1,4–dioxaspiro[4,5]dec–7–eno (4,26 g, 18,18 mmol, 97 % de rendimiento). LCMS: m/z = 235,2 $[M+H]^+$; ^1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO- d) δ 7,26 – 7,17 (m, 1H), 7,11 (ddd, J = 7,3, 5,1, 2,0 Hz, 1H), 7,05 – 6,88 (m, 2H), 5,83 – 5,67 (m, 1H), 3,96 (s, 4H), 2,57 (ddt, J = 6,3, 3,9, 1,9 Hz, 2H), 2,40 (q, J = 2,6 Hz, 2H), 1,84 (t, J = 6,5 Hz, 2H).

[195] Paso 2: A una solución de 8–(2–fluorofenilo)–1,4–dioxaspiro[4,5]dec–7–eno (4,26 g, 18,18 mmol) en MeOH (100 mL), se agregó Pd/C (10 %, 1,355 g), y se inundó con hidrógeno tres veces. La solución resultante se agitó bajo balón de hidrógeno durante 16 h. La mezcla se inundó con nitrógeno y se filtró a través de celite. El filtrado se concentró a fin de lograr producto deseado 8–(2–fluorofenilo)–1,4–dioxaspiro[4,5]decano, que se llevó al siguiente paso como tal. LCMS: m/z = 237 $[M+H]^+$; ^1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO- d) δ 7,37 – 7,24 (m, 1H), 7,18 (tdd, J = 7,4, 5,1, 1,8 Hz, 1H), 7,10 (td, J = 7,6, 1,4 Hz, 1H), 7,06 – 6,95 (m, 1H), 4,01 (s, 4H), 3,03 – 2,86 (m, 1H), 1,96 – 1,65 (m, 9H).

[196] Paso 3: El residuo bruto 8–(2–fluorofenilo)–1,4–dioxaspiro[4,5]decano se disolvió en DCM (15 mL), y se agregó TFA (28,0 mL, 364 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 días. LCMS mostró un solo pico de producto deseado. La mezcla se concentró, se diluyó con EtOAc y se lavó con sol. ac. sat. de bicarbonato de sodio, agua, salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, y se concentró. El residuo se purificó por medio de la cromatografía (gel de sílice, 120 g, 0–50 % EtOAc/Heptano) a fin de lograr 4–(2–fluorofenilo)ciclohexan–1–ona (3,6 g, 98 % de rendimiento). ^1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO- d) δ 7,61 – 7,22 (m, 2H), 7,10 (dt, J = 26,2, 8,5 Hz, 2H), 3,61 – 3,28 (m, 1H), 2,82 – 2,44 (m, 4H), 2,44 – 2,17 (m, 2H), 2,17 – 1,87 (m, 2H).

[197] Paso 4: NaH (1,032 g, 25,8 mmol) se agregó a dietil carbonato (23,45 mL, 194 mmol) a temperatura ambiente en porciones. Luego se agregó 4–(2–fluorofenilo)ciclohexan–1–ona (3,1 g, 16,13 mmol) en porciones a la mezcla de reacción. Cuando la reacción se calentó a 60°C, la espuma formada se elevó. La reacción se enfrió, y se usó THF (20 mL) como enjuague. La mezcla se calentó a 75°C durante 2 h. La reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y luego se neutralizó con sol. ac. 2 M HCl. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (2 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por medio de la cromatografía (80 g, gel de sílice, EtOAc/Heptano 0–30 %) a fin de lograr etil 5–(2–fluorofenilo)–2–oxociclohexano–1–carboxilato (2,6 g, 54,9 % de rendimiento). LCMS: m/z = 263 $[M-H]^+$.

[198] Paso 5: A un matraz con etil 5–(2–fluorofenilo)–2–oxociclohexano–1–carboxilato (2,3 g, 8,70 mmol) y urea (1,045 g, 17,40 mmol) se agregaron NaOMe (0,940 g, 17,40 mmol) y MeOH (volumen: 20 mL). La mezcla se calentó a 70°C durante 16 h. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, y el

precipitado se filtró y se lavó con Et₂O, y se secó a fin de lograr 6-(2-fluorofenilo)-5,6,7,8-tetrahydroquinazolina-2,4-diol (2,1 g, 93 % de rendimiento). LCMS: m/z = 261,1 [M+H]⁺; ¹H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ 8,57 (s, 1H), 7,34 (td, J = 7,6, 1,9 Hz, 1H), 7,24 (tdd, J = 7,3, 5,2, 1,8 Hz, 1H), 7,18 – 7,11 (m, 1H), 7,11 – 6,96 (m, 1H), 3,19 (tq, J = 9,0, 4,6 Hz, 1H), 2,75 (dd, J = 16,2, 5,3 Hz, 1H), 2,69 – 2,49 (m, 2H), 2,45 – 2,30 (m, 1H), 2,00 (dq, J = 10,9, 5,4 Hz, 2H).

[199] Paso 6: A una solución de 6-(2-fluorofenilo)-5,6,7,8-tetrahydroquinazolina-2,4-diol (2,1 g, 8,07 mmol) y Et₃N (2,68 mL, 19,36 mmol) en dioxano (8 mL) a 0°C se agregó lentamente POCl₃ (7,52 mL, 81 mmol). La mezcla se calentó a 97°C durante 40 h. La mezcla de reacción se concentró y se vertió en agua helada y se agitó durante 30 min. La mezcla se extrajo con EtOAc (4 x 100 mL) hasta que no quedó producto en la capa acuosa. Las capas orgánicas se combinaron y se concentraron. El residuo se purificó por medio de la cromatografía (gel de sílice, 120 g, 0–30 % EtOAc/Heptano) a fin de lograr 2,4-dicloro-6-(2-fluorofenilo)-5,6,7,8-tetrahydroquinazolina (0,4 g, 17 % de rendimiento). LCMS: m/z = 297 [M+H]⁺; ¹H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ 7,46 – 7,25 (m, 2H), 7,25 – 7,04 (m, 2H), 3,85 – 3,68 (m, 1H), 3,47 – 3,36 (m, 1H), 3,20 – 2,94 (m, 2H), 2,83 (ddd, J = 17,7, 11,3, 1,5 Hz, 1H), 2,25 – 2,05 (m, 2H).

[200] Paso 7: Una solución de 2,4-dicloro-6-(2-fluorofenilo)-5,6,7,8-tetrahydroquinazolina (0,4 g, 1,346 mmol), 2,3,5,6-tetrafluorofenol (0,268 g, 1,615 mmol) y DIPEA (0,306 mL, 1,750 mmol) en CH₃CN (2 mL) se agitó a 80°C durante 40 h. El residuo se purificó por medio de la cromatografía (120 g, gel de sílice, 0–7 % luego flat 7 % EtOAc/Heptano) a fin de lograr 2-cloro-6-(2-fluorofenilo)-4-(2,3,5,6-tetrafluorofenoxi)-5,6,7,8-tetrahydroquinazolina (560 mg, 97 % de rendimiento). LCMS: m/z = 427,1 [M+H]⁺; ¹H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ 7,58 – 7,46 (m, 1H), 7,46 – 7,38 (m, 1H), 7,31 (tdd, J = 7,0, 5,1, 1,6 Hz, 1H), 7,20 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 7,13 (dd, J = 10,8, 8,2 Hz, 1H), 3,46 (ddd, J = 11,4, 6,1, 2,5 Hz, 1H), 3,22 (dd, J = 17,3, 4,9 Hz, 1H), 3,13 – 2,99 (m, 2H), 2,90 (dd, J = 17,3, 11,2 Hz, 1H), 2,22 (tt, J = 8,9, 4,0 Hz, 2H).

[201] Paso 8: A 2-cloro-6-(2-fluorofenilo)-4-(2,3,5,6-tetrafluorofenoxi)-5,6,7,8-tetrahydroquinazolina (280 mg, 0,656 mmol), metil (1R,4r)-4-((R)-1-(metilamino)propil)ciclohexano-1-carboxilato (263 mg, 0,919 mmol) en acetonitrilo anhidro (volumen: 0,4 mL) en un vial de microondas de 5 ml se agregó DIPEA (0,458 mL, 2,62 mmol). La mezcla resultante se calentó a 100°C durante 72 h. La mezcla de reacción se purificó por medio de la cromatografía (40 g, gel de sílice, 0–10 % EtOAc/Heptano) a fin de lograr Metil (1R,4r)-4-((1R)-1-((6-(2-fluorofenilo)-4-(2,3,5,6-tetrafluorofenoxi)-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-2-il)(metil)amino)propil)ciclohexano-1-carboxilato (176 mg, 44 % de rendimiento). LCMS: m/z = 604,3 [M+H]⁺; ¹H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ 7,36 (s, 1H), 7,30 (td, J = 7,6, 1,8 Hz, 1H), 7,16 (tdd, J = 7,3, 5,1, 1,8 Hz, 1H), 7,07 (td, J = 7,6, 1,4 Hz, 1H), 7,03 –

6,93 (m, 1H), 3,74 (s, 1H), 3,54 (s, 3H), 2,95 (dd, $J = 16,2, 5,2$ Hz, 1H), 2,76 (d, $J = 17,6$ Hz, 4H), 2,62 (dd, $J = 16,2, 11,3$ Hz, 1H), 2,06 (s, 5H), 1,90 – 1,67 (m, 3H), 1,55 – 1,12 (m, 6H), 0,45 – 0,68 (m, 5H).

[202] Paso 9: Una solución de (R)-1-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-((S)-3-metilpiperidin-1-il)etan-1-amina (103 mg, 0,350 mmol), metil (1R,4r)-4-((1R)-1-((6-(2-fluorofenilo)-4-(2,3,5,6-tetrafluorofenoxi)-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-2-il)(metil)amino)propil)ciclohexano-1-carboxilato (176 mg, 0,292 mmol) y DIPEA (0,204 mL, 1,166 mmol) en isopropanol (0,25 mL) en un recipiente a presión de vidrio (20 ml) se agitó a 110°C durante 2 días. Se agregaron 100 mg de (R)-1-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-((S)-3-metilpiperidin-1-il)etan-1-amina (100 mg, 0,34 mmol) y DIPEA (0,2 mL, 1,16 mmol) y se calentaron hasta 105°C durante 2 días. La mezcla se concentró al vacío, y el residuo se purificó a través de la cromatografía (40 g, gel de sílice, 0–85 % EtOAc/DCM) a fin de obtener metil (1R,4r)-4-((1R)-1-((6-(2-fluorofenilo)-4-(((R)-1-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-((S)-3-metilpiperidin-1-il)etil)amino)-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-2-il)(metil)amino)propil)ciclohexano-1-carboxilato (0,1 g, 52 % de rendimiento). LCMS: $m/z = 660,4$ $[M+H]^+$.

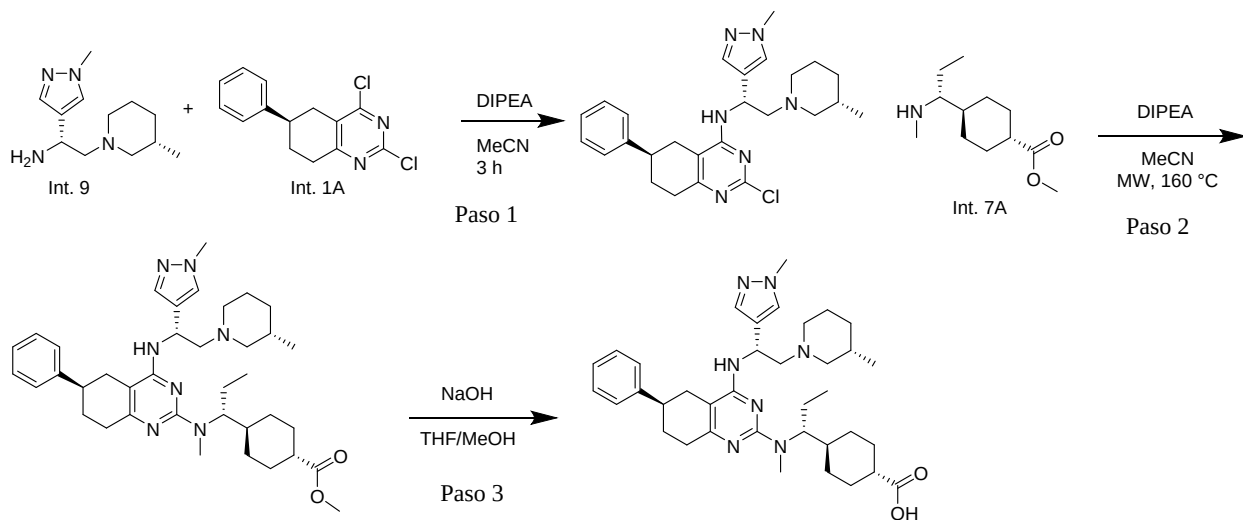
[203] Paso 10: A una solución de metil (1R,4r)-4-((1R)-1-((6-(2-fluorofenilo)-4-(((R)-1-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-((S)-3-metilpiperidin-1-il)etil)amino)-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-2-il)(metil)amino)propil)ciclohexano-1-carboxilato (100 mg, 0,152 mmol) en MeOH (2 mL) y agua (0,5 mL) se agregó NaOH (sol. ac. 4 M, 0,379 mL, 1,515 mmol), y se agitó a 50°C durante 30 min. La mezcla de reacción se purificó por medio de la separación quiral de SFC (Columna 2,0 x 25,0 cm ChromaChiral CC4 de ES Industries, Metanol/Acetonitrilo (1:3) con 30 mM acetato de amonio, 65 % cosolvente a 70 g/min, 10 MPa (100 bar), 25°C) a fin de lograr ácido (1R,4r)-4-((R)-1-(((R)-6-(2-fluorofenilo)-4-(((R)-1-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-((S)-3-metilpiperidin-1-il)etil)amino)-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-2-il)(metil)amino)propil)ciclohexano-1-carboxílico (21 mg, 20 % de rendimiento) y ácido (1R,4r)-4-((R)-1-(((S)-6-(2-fluorofenilo)-4-(((R)-1-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-((S)-3-metilpiperidin-1-il)etil)amino)-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-2-il)(metil)amino)propil)ciclohexano-1-carboxílico (19 mg, 18 % de rendimiento).

[204] Ácido (1R,4r)-4-((R)-1-(((R)-6-(2-fluorofenilo)-4-(((R)-1-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-((S)-3-metilpiperidin-1-il)etil)amino)-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-2-il)(metil)amino)propil)ciclohexano-1-carboxílico: LCMS $m/z = 646,5$ $[M+H]^+$; ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,53 – 7,37 (m, 2H), 7,37 – 7,25 (m, 2H), 7,19 (q, $J = 10,1, 8,6$ Hz, 2H), 6,13 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 5,31 (s, 1H), 4,49 (s, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,18 (s, 2H), 2,89 – 2,58 (m, 7H), 2,29 (dd, $J = 23,7, 10,7$ Hz, 2H), 2,09 (s, 3H), 2,03 – 1,46 (m, 12H), 1,25 (t, $J = 41,8$ Hz, 6H), 1,02 – 0,46 (m, 7H).

[205] Ácido (1R,4r)-4-((R)-1-(((S)-6-(2-fluorofenilo)-4-(((R)-1-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-((S)-3-metilpiperidin-1-il)etil)amino)-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-2-il)(metil)amino)propil)ciclohexano-1-carboxílico: LCMS $m/z = 646,5$ $[M+H]^+$; ^1H RMN (400 MHz,

DMSO-d₆) δ 7,54 – 7,40 (m, 2H), 7,40 – 7,23 (m, 2H), 7,19 (q, J = 8,6, 7,7 Hz, 2H), 6,14 (s, 1H), 5,31 (s, 1H), 4,50 (s, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,18 (s, 2H), 2,71 (q, J = 24,6, 23,9 Hz, 7H), 2,31 (d, J = 15,6 Hz, 2H), 2,09 (s, 3H), 1,91 (s, 6H), 1,79 – 1,44 (m, 6H), 1,25 (t, J = 40,5 Hz, 6H), 0,98 – 0,63 (m, 7H).

[206] Ejemplo 13: Síntesis de ácido (1R,4r)-4-((R)-1-(metil((R)-4-(((R)-1-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-((S)-3-metilpiperidin-1-il)etil)amino)-6-fenilo-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-2-il)amino)propil)ciclohexano-1-carboxílico (Compuesto 40)



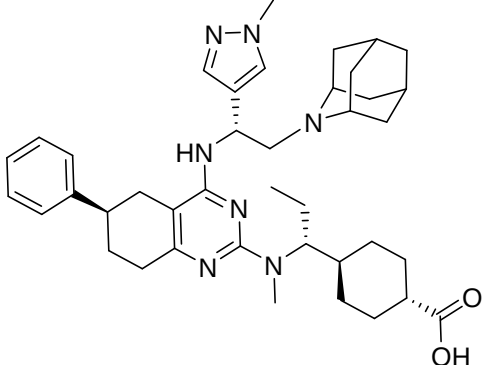
[207] Paso 1: Una solución de (R)-2,4-dicloro-6-fenilo-5,6,7,8-tetrahidroquinazolina (1265 mg, 4,53 mmol), (R)-1-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-((S)-3-metilpiperidin-1-il)etan-1-amina diclorhidrato (1338 mg, 4,53 mmol) y DIPEA (2769 μ L, 15,86 mmol) en MeCN (Volumen: 22 mL) se agitó a 70 °C durante 3 h. MeCN se eliminó bajo presión reducida, y luego el residuo se extrajo con EtOAc/agua. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El residuo se purificó a través de la cromatografía de columna instantánea (0–20 % MeOH (0,1 N NH₃)/DCM) a fin de obtener (R)-2-cloro-N-((R)-1-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-((S)-3-metilpiperidin-1-il)etil)-6-fenilo-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-amina en forma de un sólido pálido claro (949 mg, 45 %). MS: m/z = 465,1 [M+H]⁺.

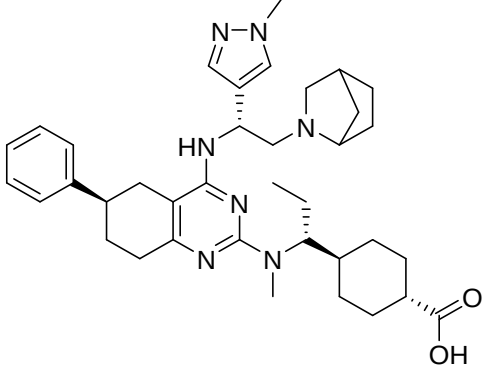
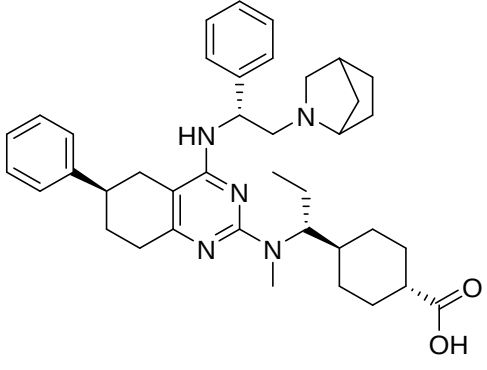
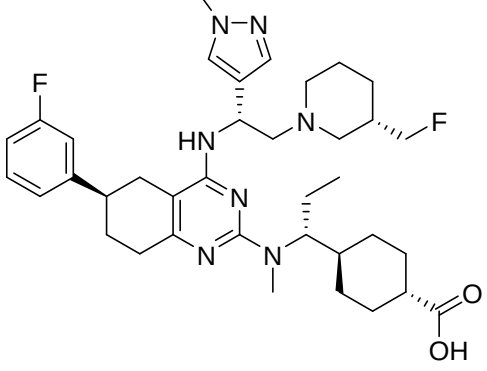
[208] Paso 2: Una solución de (R)-2-cloro-N-((R)-1-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-((S)-3-metilpiperidin-1-il)etil)-6-fenilo-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-amina (920 mg, 1,98 mmol), metil (1R,4r)-4-((R)-1-(metilamino)propil)ciclohexano-1-carboxilato (844 mg, 3,96 mmol) y DIPEA (1,727 mL, 9,89 mmol) en MeCN (4 mL) se calentó a 160 °C en un reactor de microondas durante 2 días. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El residuo se purificó a través de la cromatografía de columna instantánea (0–20 % MeOH (0,1 N

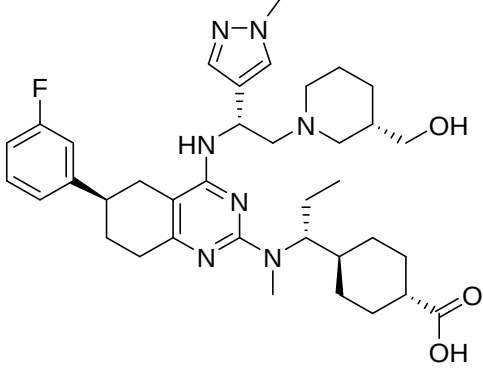
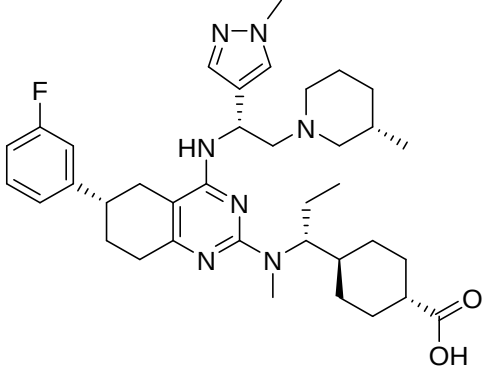
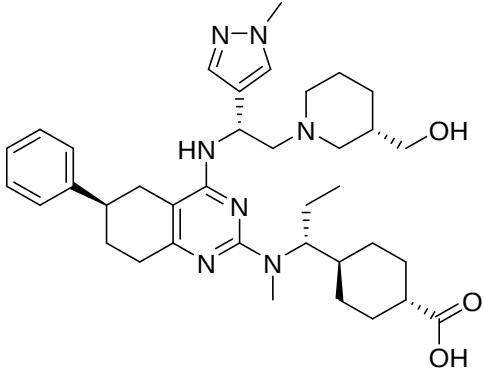
NH₃/DCM) a fin de obtener metil (1*R*,4*r*)-4-((*R*)-1-(metil((*R*)-4-(((*R*)-1-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-2-((*S*)-3-metilpiperidin-1-il)etil)amino)-6-fenilo-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-2-il)amino)propil)ciclohexano-1-carboxilato en forma de un sólido pálido claro (832 mg, 65 %). MS: m/z = 642,4 [M+H]⁺.

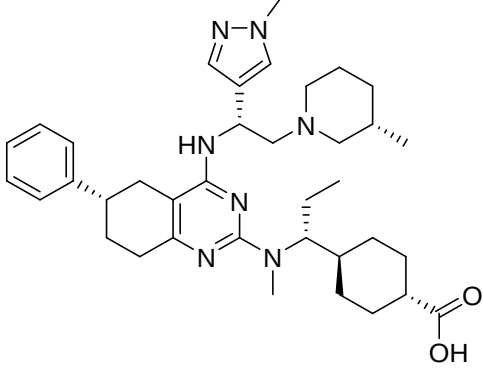
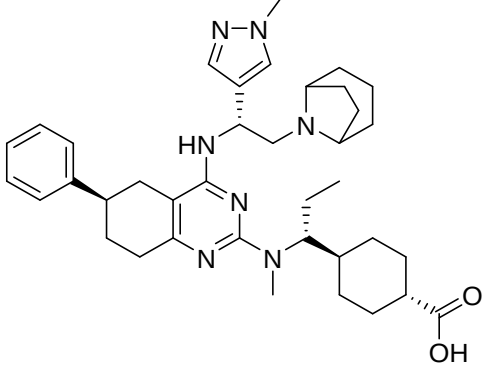
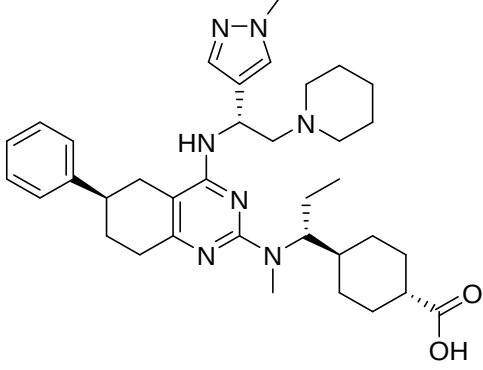
[209] Paso 3: A una solución de metil (1*R*,4*r*)-4-((*R*)-1-(metil((*R*)-4-(((*R*)-1-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-2-((*S*)-3-metilpiperidin-1-il)etil)amino)-6-fenilo-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-2-il)amino)propil)ciclohexano-1-carboxilato (832 mg, 1,296 mmol) en THF (6 mL) y MeOH (3 mL) se agregó NaOH (sol. ac. 4 N) (1,620 mL, 6,48 mmol). La suspensión resultante se agitó a 50°C durante 30 min, luego se eliminó el solvente bajo presión reducida, y luego se diluyó con DMSO. La suspensión se purificó por medio de la columna de fase inversa (columna de 150 g ISCO gold C-18, 20-70 % MeCN/agua, con 0,1 % NH₄OH como modificador). Las fracciones puras se combinaron, y el secado por liofilización proporcionó ácido (1*R*,4*r*)-4-((*R*)-1-(metil((*R*)-4-(((*R*)-1-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-2-((*S*)-3-metilpiperidin-1-il)etil)amino)-6-fenilo-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-2-il)amino)propil)ciclohexano-1-carboxílico, sal sódica, en forma de un sólido de color blanco (445 mg, 43 %). MS: m/z = 628,5 [M+H]⁺; ¹H RMN (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ 7,49 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,38 – 7,30 (m, 4H), 7,25 – 7,19 (m, 1H), 5,49 (s, 1H), 4,54 (s, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,05 – 2,94 (m, 2H), 2,93 – 2,82 (m, 5H), 2,78 – 2,71 (m, 3H), 2,64 (dd, *J* = 12,8, 5,3 Hz, 1H), 2,47 – 2,36 (m, 1H), 2,16 – 1,95 (m, 5H), 1,94 – 1,62 (m, 7H), 1,58 – 1,25 (m, 6H), 1,06 – 0,84 (m, 5H), 0,79 (t, *J* = 7,2 Hz, 4H).

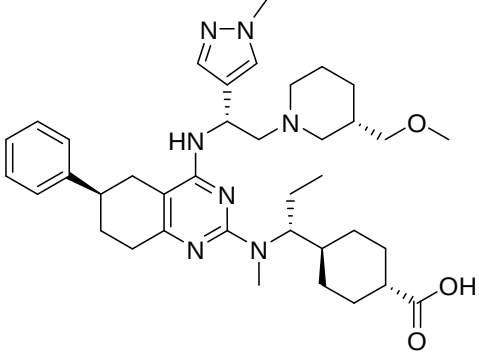
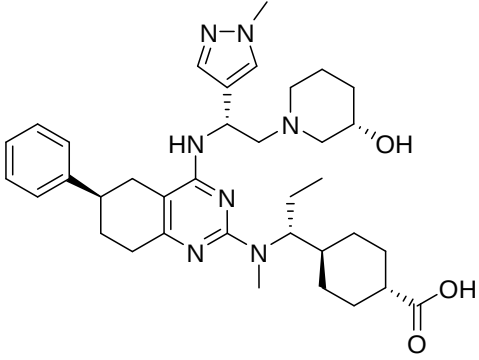
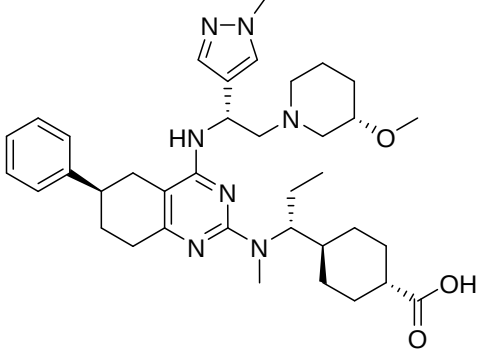
[210] Los siguientes compuestos se prepararon usando el procedimiento anterior o modificaciones del procedimiento anterior usando los correspondientes intermediarios.

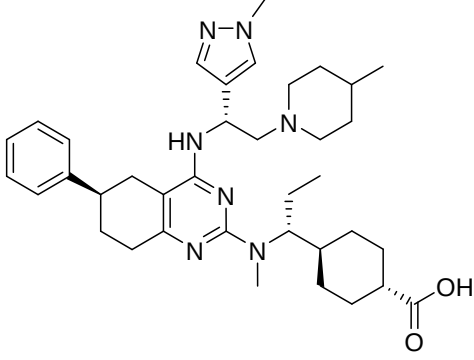
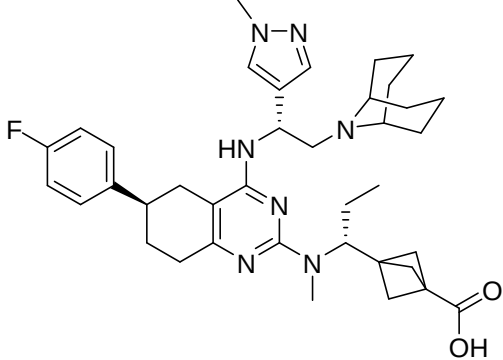
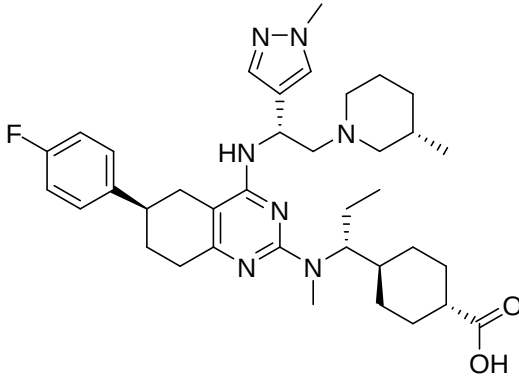
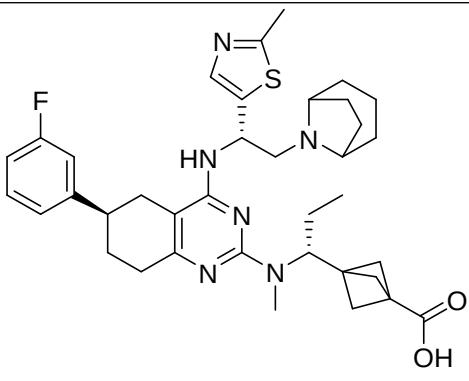
98		LCMS m/z [M+H] ⁺ = 666,6, ¹ H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,40 (s, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,28 – 7,17 (m, 5H), 7,16 – 6,99 (m, 1H), 5,17 (s, 1H), 3,75 (s, 3H), 2,96 – 2,53 (m, 9H), 2,37 (s, 1H), 2,13 – 1,10 (m, 29H), 0,90 – 0,58 (m, 3H).
----	---	---

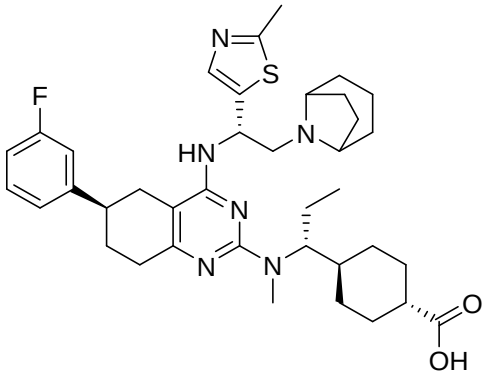
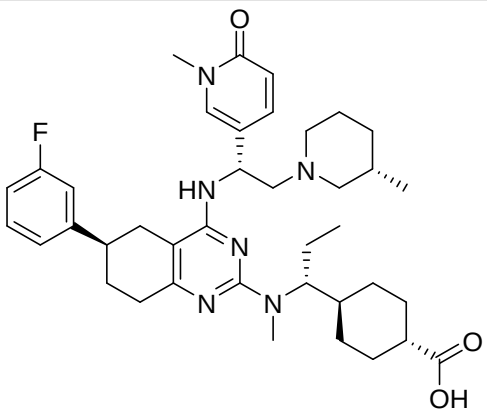
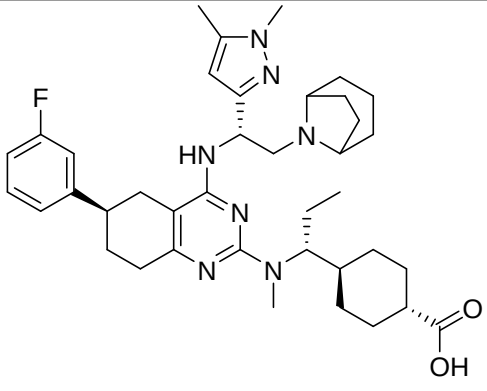
128		LCMS m/z $[M+H]^+ = 626,4$, ^1H RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 7,61 – 6,81 (m, 7H), 5,61 (d, $J = 169,9$ Hz, 1H), 4,37 (s, 1H), 3,73 (d, $J = 8,9$ Hz, 4H), 2,98 – 2,13 (m, 11H), 2,08 – 1,05 (m, 20H), 1,02 – 0,32 (m, 5H).
136		LCMS m/z $[M+H]^+ = 622,3$, ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,19 – 6,93 (m, 10H), 4,96 (s, 1H), 4,11 (s, 1H), 2,74 (dd, $J = 29,1, 13,1$ Hz, 4H), 2,55 (s, 6H), 2,43 – 2,13 (m, 3H), 2,01 – 0,97 (m, 22H), 0,84 (d, $J = 39,5$ Hz, 2H).
19		LCMS m/z $[M+H]^+ = 664,3$, ^1H RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 7,49 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,33 (td, $J = 8,0, 6,1$ Hz, 1H), 7,17 (dt, $J = 7,8, 1,2$ Hz, 1H), 7,10 (dt, $J = 10,5, 2,1$ Hz, 1H), 6,97 – 6,91 (m, 1H), 5,47 (s, 1H), 4,52 (s, 1H), 4,41 – 4,12 (m, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,09 (t, $J = 5,6$ Hz, 2H), 3,03 – 2,87 (m, 4H), 2,78 – 2,70 (m, 3H), 2,65 (dd, $J = 12,8, 5,5$ Hz, 1H), 2,47 – 2,35 (m, 1H), 2,10 (td, $J = 10,8, 2,7$ Hz, 2H), 2,05 – 1,94 (m, 4H), 1,85 – 1,62 (m, 7H), 1,60 – 1,23 (m, 6H), 1,10 (dd, $J = 11,2, 8,5$ Hz, 1H), 0,94 (d, $J = 12,7$ Hz, 1H), 0,77 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H), 0,65 (d, $J = 13,3$ Hz, 1H).

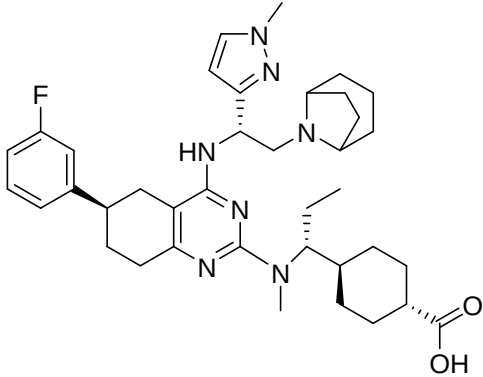
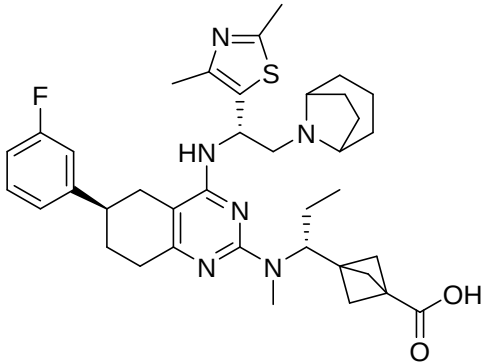
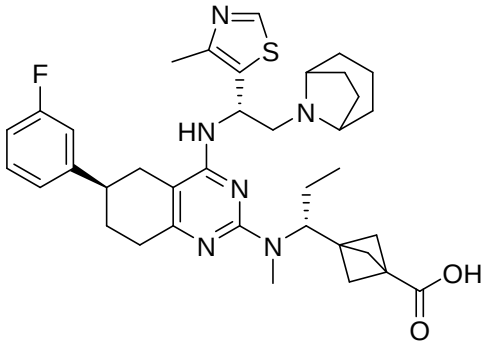
72		LCMS m/z $[M+H]^+ = 662,4$, ^1H RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 7,37 (s, 1H), 7,32 – 7,19 (m, 2H), 7,07 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,00 (dt, $J = 10,5, 2,1$ Hz, 1H), 6,83 (td, $J = 8,3, 2,3$ Hz, 1H), 5,34 (s, 1H), 4,40 (s, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,32 (dd, $J = 10,7, 5,7$ Hz, 1H), 3,28 – 3,23 (m, 1H), 2,97 – 2,76 (m, 4H), 2,71 (s, 3H), 2,68 – 2,58 (m, 3H), 2,57 – 2,47 (m, 1H), 2,35 – 2,25 (m, 1H), 2,03 – 1,54 (m, 12H), 1,48 – 1,13 (m, 6H), 0,97 – 0,77 (m, 2H), 0,70 – 0,49 (m, 4H).
75		LCMS m/z $[M+H]^+ = 646,3$, ^1H RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 7,40 (s, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,23 (td, $J = 8,0, 6,1$ Hz, 1H), 7,07 (dt, $J = 7,8, 1,3$ Hz, 1H), 7,00 (dt, $J = 10,4, 2,1$ Hz, 1H), 6,88 – 6,80 (m, 1H), 5,38 (s, 1H), 4,42 (s, 1H), 3,75 (s, 3H), 2,76 (d, $J = 14,5$ Hz, 7H), 2,69 – 2,50 (m, 4H), 2,35 (dd, $J = 15,7, 10,8$ Hz, 1H), 2,01 (d, $J = 13,1$ Hz, 1H), 1,96 – 1,83 (m, 4H), 1,82 – 1,50 (m, 7H), 1,49 – 1,14 (m, 6H), 0,89 – 0,73 (m, 5H), 0,72 – 0,64 (m, 3H), 0,59 – 0,49 (m, 1H)
93		LCMS m/z $[M+H]^+ = 644,4$, ^1H RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 7,36 (d, $J = 2,9$ Hz, 1H), 7,30 – 7,18 (m, 5H), 7,12 – 7,06 (m, 1H), 5,32 (s, 1H), 4,40 (s, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,31 (dd, $J = 10,8, 5,7$ Hz, 1H), 3,26 – 3,23 (m, 1H), 2,94 – 2,67 (m, 7H), 2,66 – 2,58 (m, 3H), 2,56 – 2,47 (m, 1H), 2,37 – 2,26 (m, 1H), 2,02 – 1,54 (m, 12H), 1,48 – 1,12 (m, 6H), 0,98 – 0,80 (m, 2H), 0,73 – 0,47 (m, 4H).

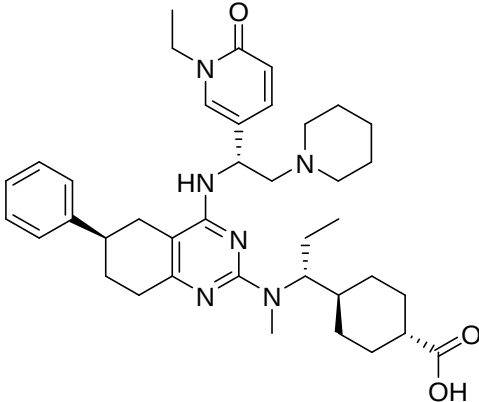
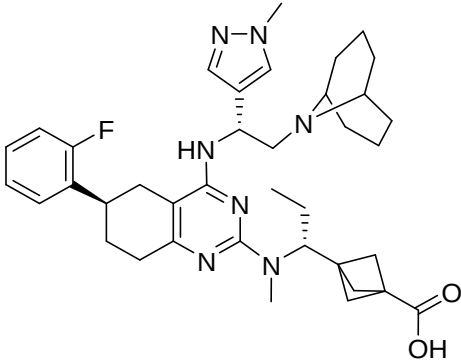
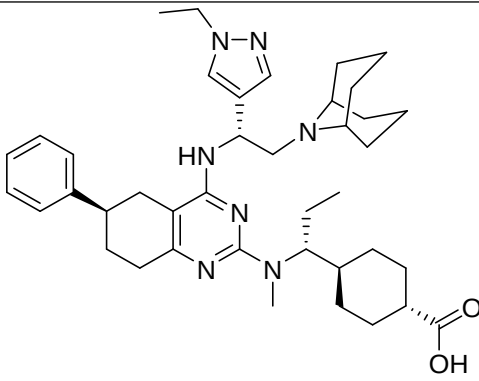
101		LCMS m/z $[M+H]^+ = 628,4$, ^1H RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 7,49 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,36 – 7,29 (m, 4H), 7,24 – 7,17 (m, 1H), 5,47 (s, 1H), 4,52 (s, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,08 – 2,92 (m, 2H), 2,91 – 2,81 (m, 5H), 2,79 – 2,59 (m, 4H), 2,46 (dd, $J = 15,8, 10,7$ Hz, 1H), 2,14 – 2,07 (m, 1H), 2,05 – 1,93 (m, 4H), 1,92 – 1,61 (m, 7H), 1,58 – 1,24 (m, 6H), 1,04 – 0,83 (m, 5H), 0,79 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H), 0,71 – 0,55 (m, 1H).
103		LCMS m/z $[M+H]^+ = 640,4$, ^1H RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 7,38 (s, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,26 – 7,19 (m, 4H), 7,10 (tt, $J = 7,2, 1,9$ Hz, 1H), 5,17 (s, 1H), 4,38 (s, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,17 (s, 2H), 2,94 – 2,84 (m, 1H), 2,74 (d, $J = 16,3$ Hz, 5H), 2,63 (dt, $J = 10,6, 5,4$ Hz, 3H), 2,42 – 2,25 (m, 1H), 1,99 (d, $J = 13,1$ Hz, 1H), 1,88 (s, 5H), 1,80 – 1,46 (m, 8H), 1,44 – 1,15 (m, 8H), 0,82 (d, $J = 13,2$ Hz, 1H), 0,65 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H), 0,54 (s, 1H).
118		LCMS m/z $[M+H]^+ = 614,3$, ^1H RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 7,46 (s, 1H), 7,42 – 7,27 (m, 5H), 7,24 – 7,15 (m, 1H), 5,46 (s, 1H), 4,53 (s, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,02 – 2,93 (m, 1H), 2,90 – 2,67 (m, 7H), 2,65 – 2,34 (m, 6H), 2,13 – 1,93 (m, 4H), 1,91 – 1,69 (m, 3H), 1,65 – 1,22 (m, 11H), 0,92 (d, $J = 12,5$ Hz, 1H), 0,83 – 0,57 (m, 4H).

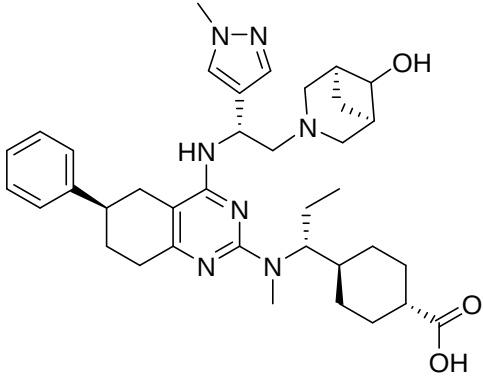
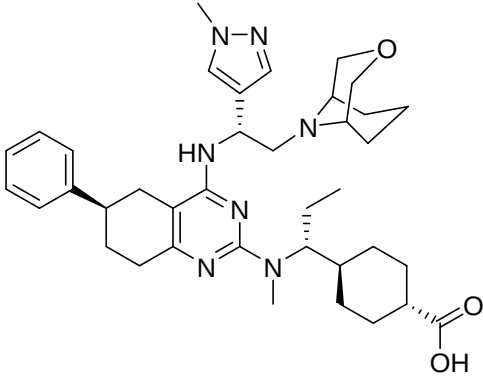
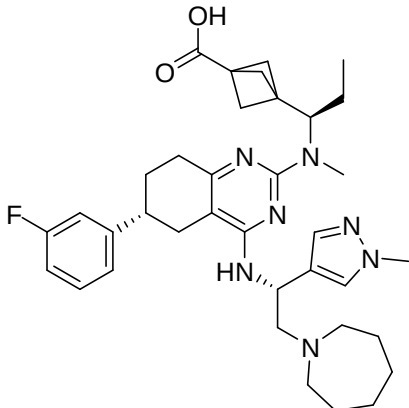
83		LCMS m/z $[M+H]^+ = 658,9$, ^1H RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 7,37 (s, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,26 – 7,16 (m, 4H), 7,10 (t, $J = 6,9$ Hz, 1H), 5,33 (s, 1H), 4,42 (s, 2H), 3,74 (s, 3H), 3,18 – 3,01 (m, 5H), 2,95 – 2,47 (m, 11H), 2,32 (t, $J = 13,5$ Hz, 1H), 2,13 – 1,62 (m, 10H), 1,56 (d, $J = 11,6$ Hz, 2H), 1,49 – 1,10 (m, 6H), 0,92 (d, $J = 10,9$ Hz, 2H), 0,67 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H).
129		LCMS m/z $[M+H]^+ = 630,4$, ^1H RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 7,52 (s, 1H), 7,46 – 7,28 (m, 5H), 7,28 – 7,17 (m, 1H), 5,43 (s, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,63 (d, $J = 10,0$ Hz, 1H), 3,08 – 2,62 (m, 10H), 2,48 (d, $J = 13,9$ Hz, 1H), 2,20 – 1,14 (m, 17H), 0,96 (s, 1H), 0,80 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H), 0,65 (s, 1H). Señal para 3H oculta bajo picos de solvente.
134		LCMS m/z $[M+H]^+ = 644,5$, ^1H RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 7,41 (s, 1H), 7,33 – 7,21 (m, 5H), 7,19 – 7,09 (m, 1H), 5,31 (s, 1H), 4,44 (d, $J = 33,6$ Hz, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,16 (s, 3H), 2,90 (ddt, $J = 8,9, 5,5, 3,2$ Hz, 1H), 2,79 (s, 3H), 2,77 – 2,65 (m, 4H), 2,59 (dd, $J = 12,9, 5,2$ Hz, 2H), 2,36 (t, $J = 13,5$ Hz, 1H), 2,25 – 1,57 (m, 12H), 1,54 – 1,11 (m, 8H), 0,84 (d, $J = 13,2$ Hz, 1H), 0,69 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H), 0,50 (d, $J = 13,1$ Hz, 1H).

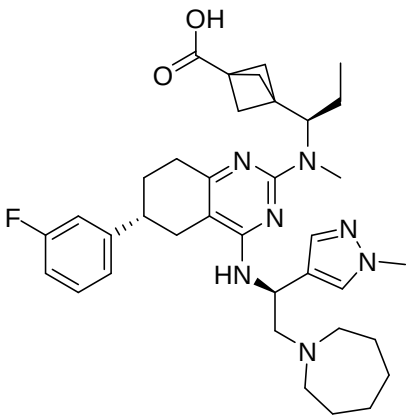
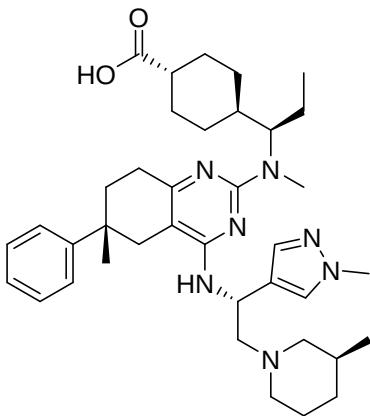
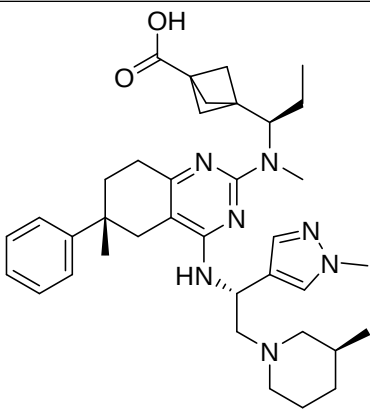
145		LCMS m/z $[M+H]^+ = 628,3$, ^1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ 7,38 (s, 1H), 7,31 – 7,17 (m, 5H), 7,15 – 7,07 (m, 1H), 5,36 (s, 1H), 4,42 (s, 1H), 3,75 (s, 3H), 2,81 (t, $J = 11,2$ Hz, 4H), 2,74 (s, 3H), 2,65 (q, $J = 6,8, 6,2$ Hz, 3H), 2,54 (dd, $J = 12,9, 4,8$ Hz, 1H), 2,31 (t, $J = 13,5$ Hz, 1H), 2,17 – 1,59 (m, 9H), 1,52 (d, $J = 12,9$ Hz, 2H), 1,46 – 0,97 (m, 8H), 0,82 (d, $J = 6,5$ Hz, 4H), 0,66 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H), 0,54 (d, $J = 13,4$ Hz, 1H).
11		LCMS m/z $[M+H]^+ = 656,4$, ^1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ 7,54 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,38 – 7,29 (m, 2H), 7,05 (t, $J = 8,8$ Hz, 2H), 5,41 (s, 1H), 4,73 (s, 1H), 3,84 (s, 3H), 2,92 (m, 6H), 2,83 – 2,68 (m, 3H), 2,47 – 2,37 (m, 1H), 2,15 – 1,42 (m, 24H), 0,81 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H).
14		LCMS m/z $[M+H]^+ = 646,4$, ^1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ 7,47 (s, 1H), 7,42 – 7,27 (m, 3H), 7,11 – 6,98 (m, 2H), 5,48 (s, 1H), 4,52 (s, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,05 – 2,78 (m, 7H), 2,73 (dd, $J = 10,4, 5,0$ Hz, 3H), 2,63 (dd, $J = 12,7, 5,1$ Hz, 1H), 2,37 (t, $J = 13,2$ Hz, 1H), 2,12 – 1,20 (m, 18H), 1,03 – 0,81 (m, 5H), 0,76 (t, $J = 7,2$ Hz, 4H)
77		LCMS m/z $[M+H]^+ = 659,0$, ^1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ 7,44 (s, 1H), 7,33 (td, $J = 7,9, 5,9$ Hz, 1H), 7,16 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,09 (dt, $J = 10,3, 2,2$ Hz, 1H), 6,93 (td, $J = 8,4, 2,5$ Hz, 1H), 5,47 (s, 1H), 4,74 (s, 1H), 3,23 (d, $J = 15,9$ Hz, 2H), 3,01 (s, 1H), 2,85 (d, $J = 15,7$ Hz, 5H), 2,73 (q, $J = 5,7, 5,1$ Hz, 3H), 2,62 (s, 3H), 2,43 (dd, $J = 15,4, 10,9$

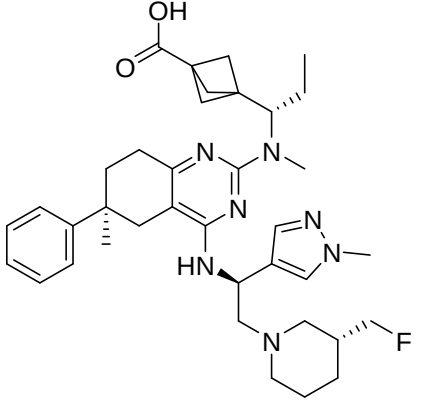
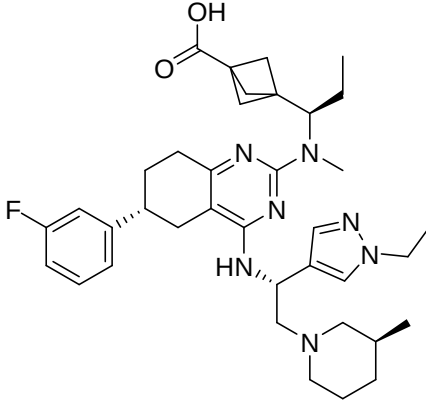
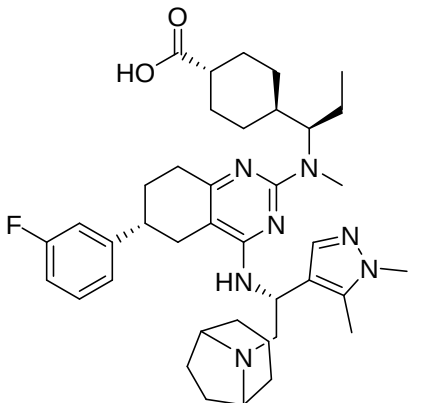
		Hz, 1H), 2,11 (d, $J = 13,2$ Hz, 1H), 1,96 (s, 3H), 1,87 – 1,19 (m, 16H), 0,79 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H).
81		LCMS m/z $[M+H]^+ = 675,3$, ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,42 (s, 1H), 7,34 (td, $J = 8,0, 6,0$ Hz, 1H), 7,17 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,11 (d, $J = 10,5$ Hz, 1H), 6,95 (td, $J = 8,5, 2,6$ Hz, 1H), 5,41 (s, 1H), 4,40 (s, 1H), 3,08 – 2,34 (m, 16H), 2,21 – 0,38 (m, 26H).
53		LCMS m/z $[M+H]^+ = 673,4$, ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,48 (d, $J = 9,9$ Hz, 2H), 7,25 (td, $J = 7,9, 5,9$ Hz, 1H), 7,08 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,02 (dt, $J = 10,3, 2,2$ Hz, 1H), 6,87 (td, $J = 8,5, 2,6$ Hz, 1H), 6,46 (d, $J = 9,1$ Hz, 1H), 5,13 – 4,88 (m, 1H), 4,48 – 4,12 (m, 1H), 3,45 (s, 3H), 3,01 – 2,60 (m, 11H), 2,59 – 2,29 (m, 2H), 2,18 – 0,99 (m, 18H), 1,02 – 0,51 (m, 9H), 0,34 (d, $J = 13,5$ Hz, 1H).
88		LCMS m/z $[M+H]^+ = 672,5$, ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,24 (td, $J = 7,9, 5,9$ Hz, 1H), 7,08 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,01 (dt, $J = 10,6, 2,1$ Hz, 1H), 6,85 (td, $J = 8,5, 2,6$ Hz, 1H), 5,87 (s, 1H), 5,38 (s, 1H), 4,45 – 4,18 (m, 1H), 3,78 – 3,42 (m, 5H), 3,16 – 3,05 (m, 1H), 3,01 – 2,86 (m, 1H), 2,85 – 2,54 (m, 6H), 2,49 – 2,28 (m, 1H), 2,24 – 1,09 (m, 26H), 0,98 (t, $J = 12,4$ Hz, 1H), 0,88 – 0,32 (m, 4H).

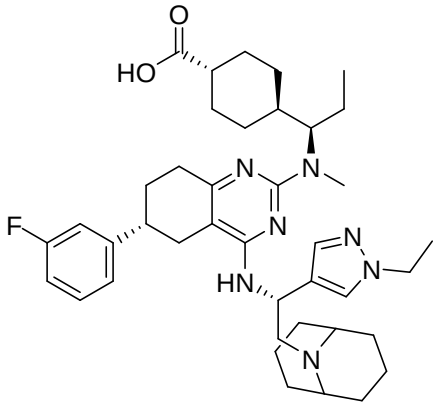
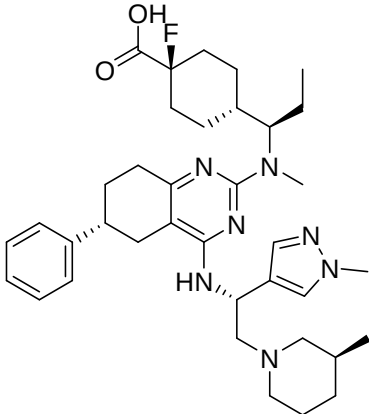
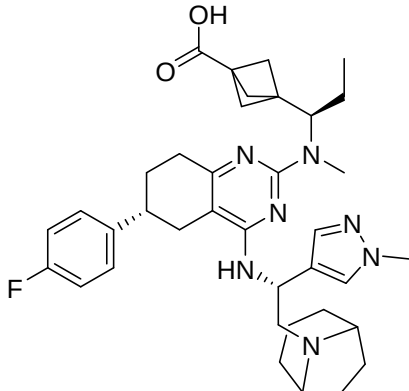
105		LCMS m/z $[M+H]^+ = 658,6$, ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,48 (s, 1H), 7,25 (q, $J = 7,4$ Hz, 1H), 7,06 (dd, $J = 25,3, 9,0$ Hz, 2H), 6,94 – 6,80 (m, 1H), 6,06 (s, 1H), 5,43 (s, 1H), 4,45 – 4,15 (m, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,67 – 3,41 (m, 1H), 3,01 – 2,87 (m, 1H), 2,85 – 2,61 (m, 6H), 2,44 (t, $J = 13,5$ Hz, 1H), 2,24 – 1,02 (m, 25H), 0,78 (d, $J = 13,4$ Hz, 1H), 0,66 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H), 0,41 (d, $J = 13,7$ Hz, 1H).
111		LCMS m/z $[M+H]^+ = 673,4$, ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,25 (td, $J = 8,0, 6,1$ Hz, 1H), 7,07 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,01 (dt, $J = 10,6, 2,1$ Hz, 1H), 6,95 – 6,79 (m, 1H), 5,26 (s, 1H), 4,63 (s, 1H), 3,02 – 2,88 (m, 1H), 2,89 – 2,57 (m, 9H), 2,49 (s, 3H), 2,44 – 2,22 (m, 4H), 2,18 – 1,10 (m, 21H), 0,75 (q, $J = 6,3$ Hz, 3H).
113		LCMS m/z $[M+H]^+ = 659,5$, ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,68 (s, 1H), 7,26 (td, $J = 7,9, 6,0$ Hz, 1H), 7,07 (s, 1H), 7,02 (dt, $J = 10,3, 2,0$ Hz, 1H), 6,87 (td, $J = 8,6, 2,6$ Hz, 1H), 5,57 – 5,28 (m, 1H), 4,66 – 4,40 (m, 1H), 3,03 – 2,92 (m, 1H), 2,92 – 2,76 (m, 5H), 2,77 – 2,59 (m, 3H), 2,49 – 2,35 (m, 4H), 2,15 – 1,27 (m, 22H), 0,55 – 0,25 (m, 3H).

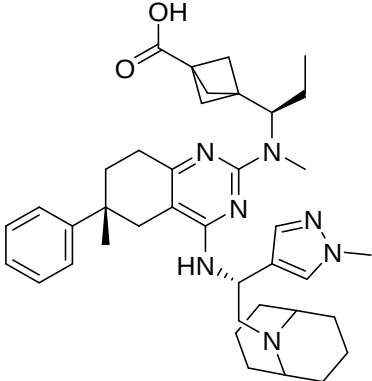
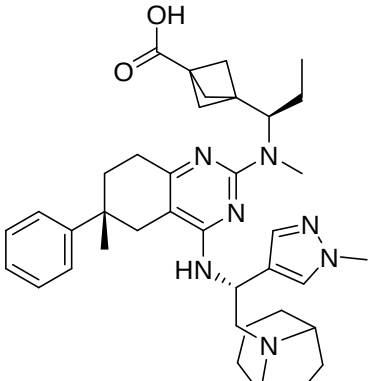
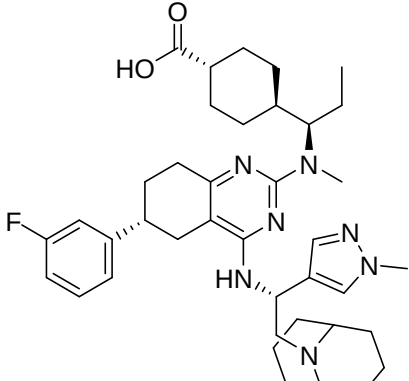
148		LCMS m/z $[M+H]^+ = 655,4$, ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,59 – 7,38 (m, 2H), 7,32 – 7,17 (m, 4H), 7,19 – 7,01 (m, 1H), 6,42 (d, $J = 9,3$ Hz, 1H), 4,94 – 4,82 (m, 1H), 4,25 (t, $J = 9,0$ Hz, 1H), 3,90 (ddd, $J = 45,2, 13,3, 6,8$ Hz, 2H), 2,90 (ddt, $J = 8,2, 5,4, 2,9$ Hz, 1H), 2,78 – 2,53 (m, 7H), 2,40 (ddt, $J = 35,1, 14,8, 7,7$ Hz, 6H), 2,12 – 1,68 (m, 6H), 1,63 – 1,14 (m, 15H), 1,08 – 0,75 (m, 2H), 0,45 – 0,13 (m, 3H).
41		LCMS m/z $[M+H]^+ = 656,5$, ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,39 (s, 1H), 7,37 – 7,24 (m, 2H), 7,21 – 7,10 (m, 1H), 7,10 – 7,02 (m, 1H), 6,97 (dd, $J = 10,8, 8,0$ Hz, 1H), 5,10 (s, 1H), 4,65 (s, 2H), 3,73 (s, 3H), 3,13 – 2,95 (m, 1H), 2,96 – 2,50 (m, 9H), 2,31 (dd, $J = 15,2, 11,0$ Hz, 1H), 2,05 – 1,26 (m, 22H), 0,71 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H).
92		LCMS m/z $[M+H]^+ = 668,7$, ^1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 7,51 (s, 1H), 7,42 – 7,31 (m, 5H), 7,26 – 7,16 (m, 1H), 6,18 – 6,08 (m, 1H), 5,11 – 4,96 (m, 1H), 4,49 – 4,30 (m, 1H), 4,04 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H), 2,96 – 2,80 (m, 3H), 2,80 – 2,58 (m, 7H), 2,39 – 2,23 (m, 1H), 2,01 – 1,58 (m, 13H), 1,56 – 1,45 (m, 2H), 1,45 – 1,06 (m, 14H), 0,89 – 0,78 (m, 1H), 0,65 (t, $J = 7,3$ Hz, 4H).

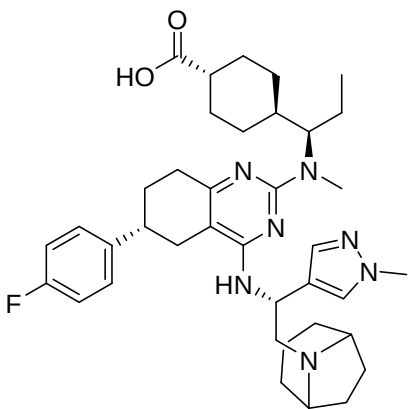
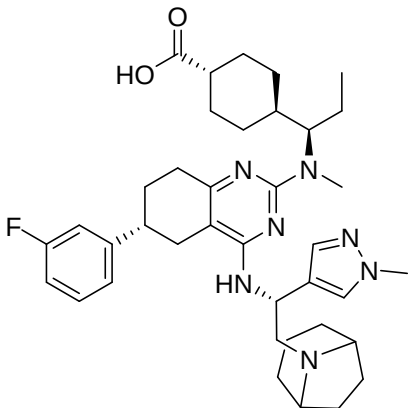
138		LCMS m/z $[M+H]^+ = 642,8$, ^1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 7,47 (s, 1H), 7,39 – 7,28 (m, 5H), 7,29 – 7,15 (m, 1H), 6,20 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 5,40 – 5,26 (m, 1H), 4,61 – 4,42 (m, 1H), 3,88 – 3,71 (m, 4H), 3,07 – 2,94 (m, 2H), 2,93 – 2,82 (m, 2H), 2,80 – 2,70 (m, 5H), 2,67 – 2,55 (m, 3H), 2,37 – 2,19 (m, 3H), 2,05 – 1,56 (m, 8H), 1,42 – 0,97 (m, 8H), 0,92 – 0,79 (m, 1H), 0,74 – 0,57 (m, 4H).
169		LCMS m/z $[M+H]^+ = 656,3$, ^1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 7,46 (s, 1H), 7,39 – 7,28 (m, 5H), 7,26 – 7,18 (m, 1H), 6,17 – 6,04 (m, 1H), 5,12 – 4,97 (m, 1H), 4,47 – 4,32 (m, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,71 – 3,57 (m, 3H), 2,99 – 2,84 (m, 4H), 2,74 – 2,57 (m, 5H), 2,38 – 2,20 (m, 3H), 1,98 – 1,55 (m, 11H), 1,52 – 0,95 (m, 9H), 0,91 – 0,70 (m, 1H), 0,63 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H).
1		LCMS m/z $[M+H]^+ = 630,3$, ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,50 (s, 1H), 7,41 – 7,29 (m, 2H), 7,20 (d, $J = 7,8$ Hz, 2H), 7,09 – 6,98 (m, 1H), 6,16 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H), 5,26 (br s, 1H), 4,82 (br s, 1H), 3,75 (s, 3H), 2,97 – 2,91 (m, 1H), 2,86 – 2,82 (m, 1H), 2,80 (s, 3H), 2,75 – 2,70 (m, 1H), 2,68 – 2,63 (m, 4H), 2,59 (m, 1H), 2,53 (m, 1H), 2,31 – 2,23 (m, 1H), 1,95 – 1,86 (m, 2H), 1,81 – 1,67

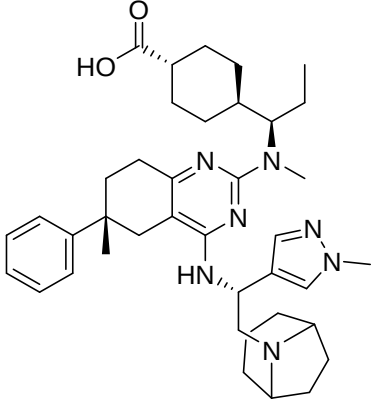
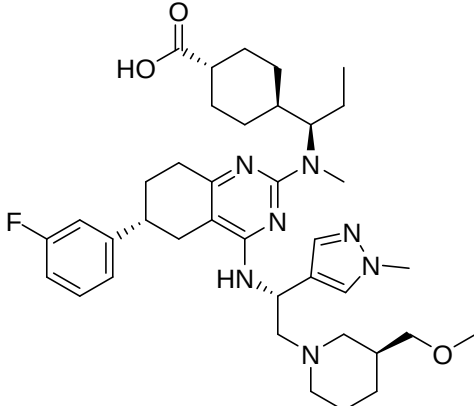
		(m, 6H), 1,48 (br s, 10H), 0,73 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H).
4		LCMS m/z $[M+H]^+ = 630,3$, ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,59 – 7,44 (m, 1H), 7,42 – 7,27 (m, 2H), 7,23 – 7,14 (m, 2H), 7,08 – 7,01 (m, 1H), 6,18 (br s, 1H), 5,22 (br s, 1H), 4,76 (br s, 1H), 3,75 (s, 3H), 2,96 – 2,92 (m, 1H), 2,85 – 2,82 (m, 1H), 2,79 (s, 3H), 2,67 – 2,64 (m, 4H), 2,59 (m, 1H), 2,53 (m, 3H), 2,26 (br dd, $J = 11,5, 14,9$ Hz, 1H), 1,99 – 1,90 (br s, 2H), 1,84 – 1,77 (m, 6H), 1,48 (br s, 10H), 0,74 – 0,60 (m, 3H).
7		LCMS m/z $[M+H]^+ = 642,6$, ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,51 (s, 1H), 7,44 – 7,37 (m, 2H), 7,37 – 7,27 (m, 3H), 7,22 – 7,13 (m, 1H), 6,28 (br d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 5,58 – 5,24 (m, 1H), 4,52 – 4,38 (m, 1H), 3,79 (s, 3H), 2,89 – 2,70 (m, 4H), 2,69 (br s, 3H), 2,62 – 2,54 (m, 1H), 2,41 – 2,32 (m, 2H), 2,22 – 2,08 (m, 2H), 2,03 – 1,78 (m, 6H), 1,76 – 1,55 (m, 6H), 1,45 – 1,24 (m, 8H), 1,23 – 1,02 (m, 2H), 0,90 – 0,80 (m, 5H), 0,74 – 0,53 (m, 4H)
8		LCMS m/z $[M+H]^+ = 626,6$, ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,55 (s, 1H), 7,41 – 7,33 (m, 3H), 7,29 (br t, $J = 7,6$ Hz, 2H), 7,21 – 7,12 (m, 1H), 6,32 (br d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 5,61 – 5,29 (m, 1H), 4,77 (br s, 1H), 3,78 (s, 3H), 2,92 – 2,64 (m, 7H), 2,61 – 2,54 (m, 1H), 2,44 – 2,33 (m, 2H), 2,23 – 2,02 (m, 2H), 2,00 – 1,81 (m, 2H), 1,80 – 1,50 (m, 10H), 1,48 – 1,36 (m, 3H), 1,26 (s, 3H), 0,89 – 0,62 (m, 7H).

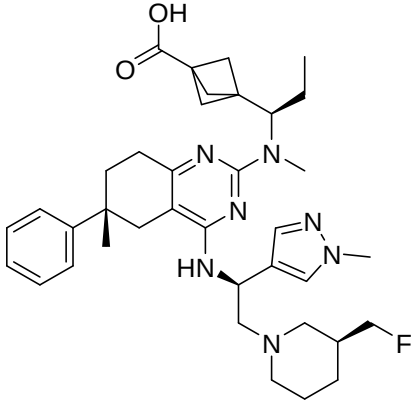
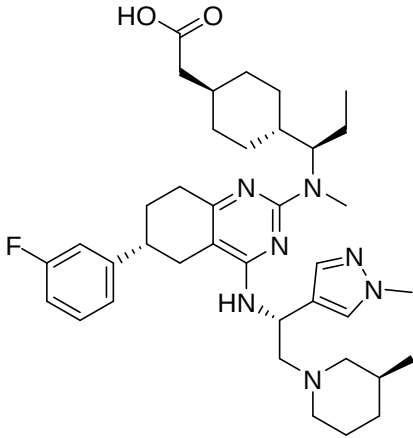
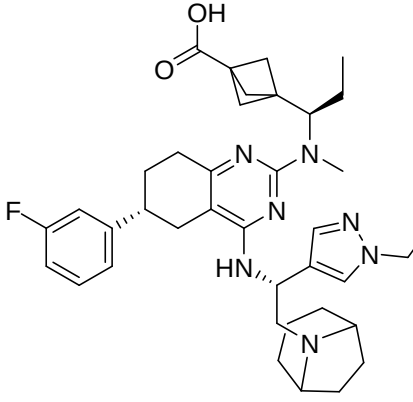
12		LCMS m/z $[M+H]^+ = 644,6$, ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,56 (br s, 1H), 7,42 – 7,34 (m, 3H), 7,33 – 7,27 (m, 2H), 7,21 – 7,13 (m, 1H), 6,31 (br d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 5,66 – 5,23 (m, 1H), 4,76 (br s, 1H), 4,46 – 4,35 (m, 1H), 4,34 – 4,22 (m, 1H), 4,21 – 4,12 (m, 1H), 3,78 (s, 3H), 2,93 (br d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 2,84 – 2,66 (m, 6H), 2,60 (br dd, $J = 7,1, 12,3$ Hz, 2H), 2,45 – 2,31 (m, 2H), 2,27 – 2,17 (m, 1H), 2,16 – 2,03 (m, 2H), 2,00 – 1,83 (m, 3H), 1,81 – 1,64 (m, 5H), 1,59 (br d, $J = 10,0$ Hz, 2H), 1,52 – 1,37 (m, 3H), 1,33 – 1,21 (m, 3H), 1,09 – 0,96 (m, 1H), 0,72 (br t, $J = 6,6$ Hz, 3H).
13		LCMS m/z $[M+H]^+ = 644,6$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,50 – 12,06 (m, 1H), 7,76 – 7,57 (m, 1H), 7,47 – 7,33 (m, 2H), 7,31 – 7,17 (m, 2H), 7,13 – 7,00 (m, 1H), 5,03 – 4,68 (m, 1H), 4,07 (q, $J = 7,3$ Hz, 2H), 3,84 – 3,34 (m, 6H), 3,20 – 2,61 (m, 8H), 2,59 – 2,52 (m, 3H), 2,33 – 2,22 (m, 1H), 2,01 – 1,47 (m, 13H), 1,32 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H), 0,93 – 0,65 (m, 6H).
16		LCMS m/z $[M+H]^+ = 672,6$, ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,40 – 7,32 (m, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,18 (br d, $J = 7,8$ Hz, 2H), 7,07 – 6,98 (m, 1H), 6,11 (br d, $J = 6,1$ Hz, 1H), 5,31 – 4,97 (m, 1H), 4,51 – 4,42 (m, 1H), 3,65 (br s, 3H), 3,18 (br d, $J = 3,1$ Hz, 1H), 3,06 (br s, 1H), 2,95 – 2,89 (m, 2H), 2,72 (s, 3H), 2,61 (br dd, $J = 3,3, 14,7$ Hz, 5H), 2,34 – 2,22 (m, 2H), 2,19 (s, 3H), 1,99 – 1,87 (m, 4H), 1,85 – 1,75 (m, 4H), 1,72 – 1,53 (m, 3H), 1,51 – 1,44 (m, 4H), 1,40 –

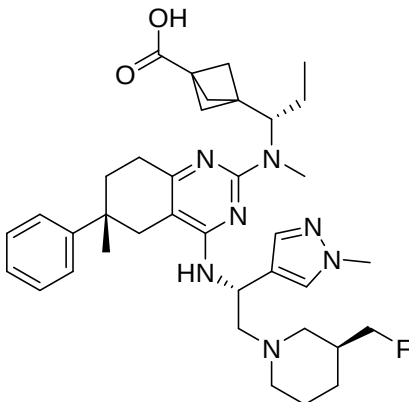
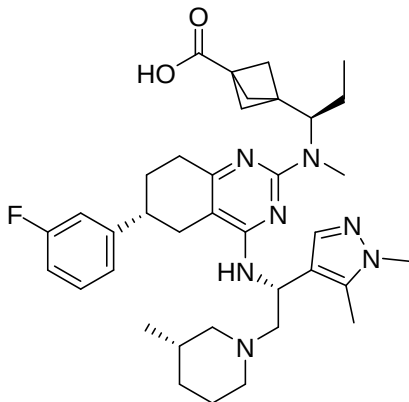
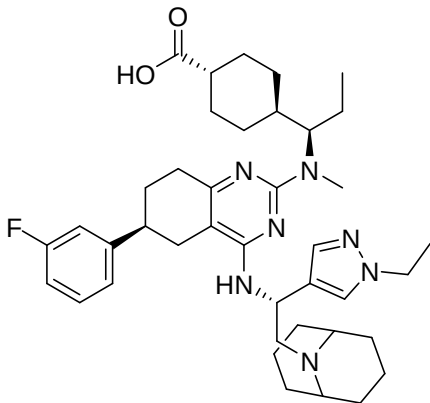
		1,20 (m, 8H), 1,16 – 1,10 (m, 1H), 0,69 (br t, $J = 7,0$ Hz, 3H).
18		LCMS m/z $[M+H]^+ = 686,7$, ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,50 (br s, 1H), 7,41 – 7,29 (m, 2H), 7,18 (br d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 7,04 (br t, $J = 8,1$ Hz, 1H), 6,23 – 6,02 (m, 1H), 5,29 – 4,92 (m, 1H), 4,57 – 4,37 (m, 1H), 4,03 (q, $J = 7,0$ Hz, 2H), 3,01 – 2,81 (m, 4H), 2,80 – 2,55 (m, 8H), 2,36 – 2,26 (m, 1H), 2,07 – 1,73 (m, 12H), 1,73 – 1,48 (m, 4H), 1,44 – 1,21 (m, 11H), 1,15 – 1,03 (m, 1H), 0,83 (br d, $J = 10,9$ Hz, 1H), 0,74 – 0,48 (m, 4H).
21		LCMS m/z $[M+H]^+ = 646,6$, ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,47 (s, 1H), 7,39 – 7,28 (m, 5H), 7,26 – 7,17 (m, 1H), 6,30 – 6,12 (m, 1H), 5,59 – 5,38 (m, 1H), 4,59 (br t, $J = 9,2$ Hz, 1H), 3,74 (s, 3H), 2,95 – 2,59 (m, 11H), 2,26 – 2,16 (m, 1H), 1,98 – 1,84 (m, 4H), 1,84 – 1,58 (m, 7H), 1,57 – 1,30 (m, 6H), 1,26 – 1,02 (m, 2H), 0,80 (br d, $J = 6,1$ Hz, 4H), 0,70 (br t, $J = 6,0$ Hz, 3H).
25		LCMS m/z $[M+H]^+ = 642,6$, ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,52 (br s, 1H), 7,42 – 7,26 (m, 3H), 7,15 (t, $J = 8,9$ Hz, 2H), 6,31 – 6,07 (m, 1H), 5,34 – 5,00 (m, 1H), 4,90 – 4,68 (m, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,18 (br s, 2H), 3,08 (br s, 1H), 2,94 – 2,87 (m, 1H), 2,79 (s, 3H), 2,64 – 2,55 (m, 4H), 2,31 – 2,21 (m, 1H), 1,93 – 1,63 (m, 10H), 1,58 – 1,39 (m, 7H), 1,35 – 1,29 (m, 1H), 1,23 (br s, 2H), 0,72 (br t, $J = 7,3$ Hz, 3H).

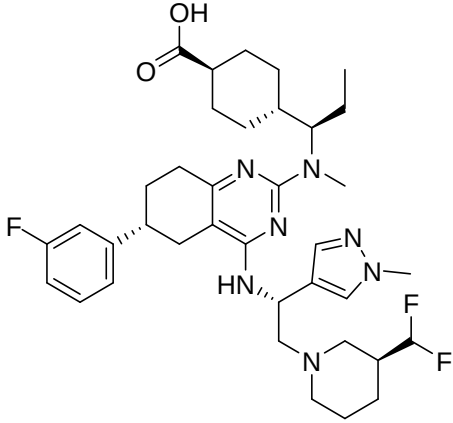
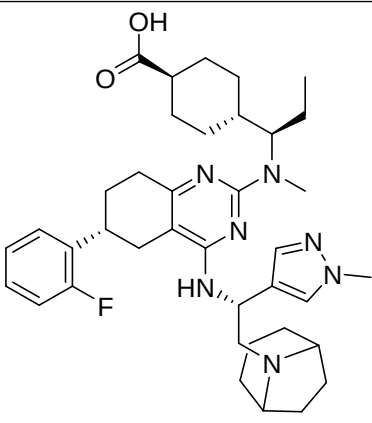
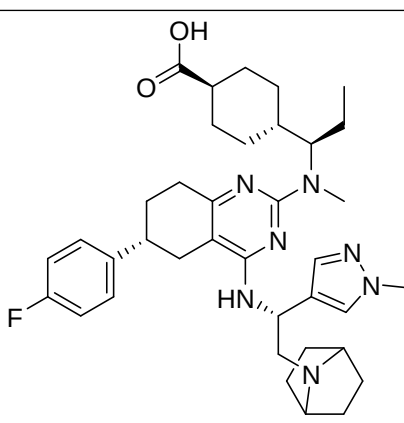
27		LCMS m/z $[M+H]^+ = 652,6$, ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,62 – 7,51 (m, 1H), 7,45 – 7,33 (m, 3H), 7,33 – 7,24 (m, 2H), 7,22 – 7,14 (m, 1H), 6,35 – 6,15 (m, 1H), 5,36 – 4,99 (m, 1H), 4,68 (br d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 3,77 (s, 3H), 2,92 (br d, $J = 6,5$ Hz, 2H), 2,80 – 2,71 (m, 6H), 2,45 – 2,39 (m, 2H), 2,26 – 2,16 (m, 1H), 2,11 – 2,04 (m, 1H), 1,97 – 1,80 (m, 8H), 1,77 – 1,59 (m, 6H), 1,53 (br s, 2H), 1,48 – 1,37 (m, 6H), 1,26 (s, 3H), 0,76 – 0,64 (m, 3H).
28		LCMS m/z $[M+H]^+ = 638,6$, ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,56 (br s, 1H), 7,45 – 7,35 (m, 3H), 7,31 (br t, $J = 7,6$ Hz, 2H), 7,23 – 7,13 (m, 1H), 6,38 (br s, 1H), 5,11 (br d, $J = 3,9$ Hz, 1H), 4,73 (br t, $J = 6,7$ Hz, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,21 (br s, 2H), 3,12 (br s, 2H), 2,85 – 2,72 (m, 4H), 2,70 – 2,58 (m, 3H), 2,41 (br d, $J = 16,0$ Hz, 2H), 2,28 – 2,15 (m, 1H), 2,13 – 2,04 (m, 1H), 1,94 – 1,81 (m, 3H), 1,77 – 1,68 (m, 3H), 1,67 – 1,59 (m, 3H), 1,52 (br d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 1,49 – 1,40 (m, 3H), 1,37 (br d, $J = 6,7$ Hz, 1H), 1,27 (s, 5H), 0,71 (br t, $J = 6,6$ Hz, 3H).
29		LCMS m/z $[M+H]^+ = 672,7$, ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,60 – 7,42 (m, 1H), 7,41 – 7,27 (m, 2H), 7,19 (br d, $J = 7,8$ Hz, 2H), 7,09 – 6,99 (m, 1H), 6,16 (br d, $J = 6,4$ Hz, 1H), 5,31 – 4,89 (m, 1H), 4,61 – 4,29 (m, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,44 (br d, $J = 7,1$ Hz, 1H), 3,00 – 2,91 (m, 1H), 2,87 (br d, $J = 6,6$ Hz, 2H), 2,71 (s, 5H), 2,66 – 2,56 (m, 2H), 2,34 – 2,27 (m, 1H), 2,00 – 1,69 (m, 12H), 1,66 – 1,56 (m, 1H), 1,50 (br d, $J = 5,4$ Hz,

		2H), 1,45 – 1,20 (m, 8H), 1,16 – 1,02 (m, 1H), 0,89 – 0,75 (m, 1H), 0,70 – 0,60 (m, 3H), 0,58 – 0,38 (m, 1H).
31		LCMS m/z $[M+H]^+ = 658,6$, ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,57 – 7,43 (m, 1H), 7,42 – 7,30 (m, 3H), 7,15 (t, $J = 8,9$ Hz, 2H), 6,26 – 6,06 (m, 1H), 5,32 – 4,97 (m, 1H), 4,57 – 4,36 (m, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,19 – 3,05 (m, 2H), 2,97 – 2,86 (m, 1H), 2,71 (s, 3H), 2,61 – 2,56 (m, 3H), 2,30 – 2,22 (m, 1H), 2,06 – 1,98 (m, 1H), 1,94 – 1,75 (m, 7H), 1,74 – 1,68 (m, 1H), 1,66 – 1,42 (m, 7H), 1,39 – 1,17 (m, 8H), 1,17 – 1,07 (m, 1H), 0,91 – 0,78 (m, 1H), 0,66 (br t, $J = 7,2$ Hz, 3H), 0,57 – 0,43 (m, 1H).
33		LCMS m/z $[M+H]^+ = 658,6$, ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,46 (s, 1H), 7,42 – 7,29 (m, 2H), 7,19 (br d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 7,11 – 6,97 (m, 1H), 6,24 (br d, $J = 6,6$ Hz, 1H), 5,02 (br d, $J = 6,4$ Hz, 1H), 4,61 – 4,34 (m, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,17 – 3,04 (m, 2H), 2,99 – 2,88 (m, 1H), 2,71 (s, 3H), 2,65 – 2,51 (m, 6H), 2,32 – 2,18 (m, 1H), 2,03 – 1,85 (m, 4H), 1,83 – 1,68 (m, 4H), 1,66 – 1,44 (m, 6H), 1,43 – 1,17 (m, 7H), 1,16 – 1,02 (m, 1H), 0,92 – 0,75 (m, 1H), 0,69 – 0,60 (m, 3H), 0,56 – 0,41 (m, 1H).

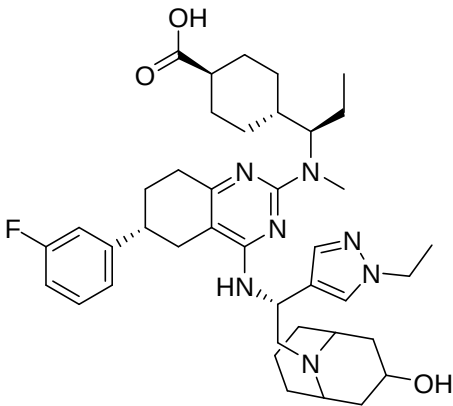
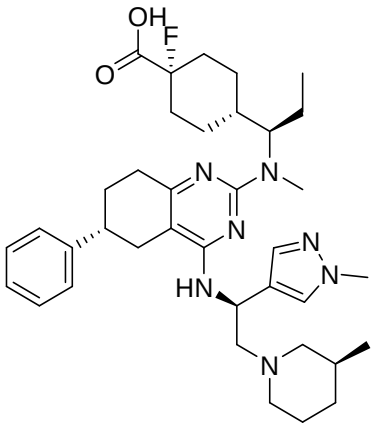
34		LCMS m/z $[M+H]^+ = 654,6$, ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,49 (s, 1H), 7,43 – 7,37 (m, 2H), 7,37 – 7,27 (m, 3H), 7,24 – 7,15 (m, 1H), 6,46 – 6,18 (m, 1H), 5,39 – 4,91 (m, 1H), 4,57 – 4,33 (m, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,23 – 3,05 (m, 2H), 2,81 (br d, $J = 16,0$ Hz, 1H), 2,74 – 2,61 (m, 5H), 2,47 – 2,36 (m, 3H), 2,26 – 2,03 (m, 3H), 1,96 – 1,75 (m, 6H), 1,73 – 1,44 (m, 8H), 1,36 – 1,23 (m, 9H), 1,14 – 1,02 (m, 1H), 0,90 – 0,77 (m, 1H), 0,71 – 0,61 (m, 3H), 0,53 – 0,39 (m, 1H).
35		LCMS m/z $[M+H]^+ = 676,6$, ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,45 (s, 1H), 7,40 – 7,27 (m, 2H), 7,20 (br d, $J = 7,8$ Hz, 2H), 7,08 – 6,99 (m, 1H), 6,20 – 6,05 (m, 1H), 5,55 – 5,22 (m, 1H), 4,59 – 4,38 (m, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,19 – 3,13 (m, 4H), 3,13 – 3,05 (m, 1H), 2,98 – 2,84 (m, 2H), 2,78 – 2,69 (m, 3H), 2,69 – 2,59 (m, 3H), 2,56 (br d, $J = 4,4$ Hz, 1H), 2,52 (d, $J = 1,9$ Hz, 2H), 2,32 – 2,22 (m, 1H), 2,05 – 1,95 (m, 2H), 1,95 – 1,78 (m, 5H), 1,74 (br dd, $J = 9,0, 9,9$ Hz, 2H), 1,66 – 1,48 (m, 3H), 1,47 – 1,20 (m, 5H), 1,19 – 1,05 (m, 1H), 0,99 – 0,81 (m, 2H), 0,68 (br t, $J = 6,8$ Hz, 3H), 0,62 – 0,49 (m, 1H).

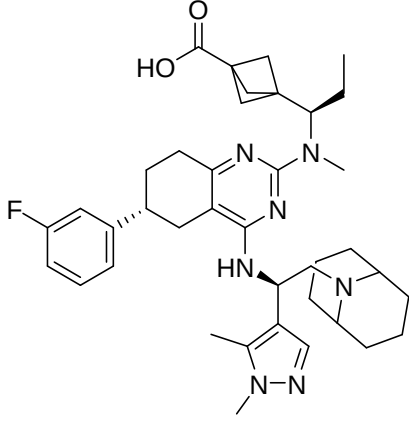
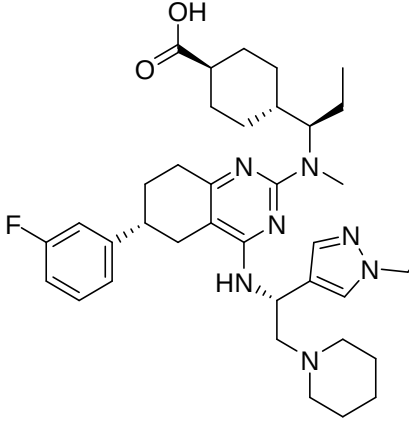
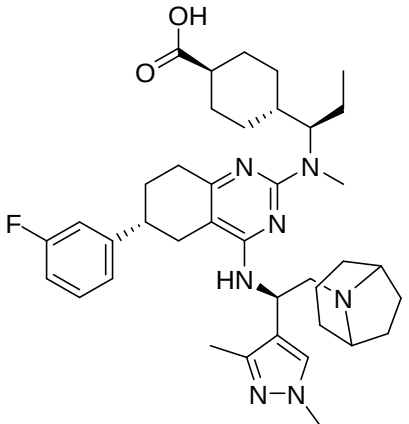
36		LCMS m/z $[M+H]^+ = 644,6$, ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,58 – 7,50 (m, 1H), 7,34 (br d, $J = 7,7$ Hz, 3H), 7,31 – 7,24 (m, 2H), 7,22 – 7,11 (m, 1H), 6,43 – 6,23 (m, 1H), 5,44 – 5,18 (m, 1H), 4,82 – 4,64 (m, 1H), 4,47 – 4,13 (m, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,17 (s, 1H), 2,85 – 2,66 (m, 6H), 2,43 – 2,28 (m, 3H), 2,25 – 1,97 (m, 5H), 1,92 – 1,72 (m, 7H), 1,61 (br d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 1,53 – 1,37 (m, 3H), 1,35 – 1,22 (m, 3H), 1,12 – 1,01 (m, 1H), 0,62 (br d, $J = 1,5$ Hz, 3H).
39		LCMS m/z $[M+H]^+ = 660,6$, ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,54 – 7,44 (m, 1H), 7,40 – 7,33 (m, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,19 (br d, $J = 7,8$ Hz, 2H), 7,08 – 6,99 (m, 1H), 6,22 – 6,05 (m, 1H), 5,55 – 5,25 (m, 1H), 4,59 – 4,44 (m, 1H), 3,75 (s, 3H), 2,99 – 2,88 (m, 1H), 2,81 (br d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 2,72 (s, 3H), 2,66 – 2,58 (m, 3H), 2,57 – 2,54 (m, 3H), 2,29 – 2,19 (m, 1H), 2,04 (br d, $J = 6,7$ Hz, 2H), 1,97 – 1,84 (m, 3H), 1,82 – 1,70 (m, 2H), 1,68 – 1,57 (m, 4H), 1,56 – 1,46 (m, 3H), 1,43 – 1,21 (m, 4H), 0,90 (br t, $J = 8,9$ Hz, 2H), 0,85 – 0,74 (m, 5H), 0,68 (br t, $J = 6,7$ Hz, 4H).
42		LCMS m/z $[M+H]^+ = 656,6$, ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,56 (br s, 1H), 7,44 – 7,29 (m, 2H), 7,24 – 7,13 (m, 2H), 7,09 – 6,97 (m, 1H), 6,30 – 6,14 (m, 1H), 5,30 – 5,10 (m, 1H), 4,89 – 4,66 (m, 1H), 4,03 (q, $J = 7,3$ Hz, 2H), 3,19 – 3,08 (m, 3H), 2,96 – 2,91 (m, 1H), 2,79 (s, 3H), 2,64 – 2,59 (m, 3H), 2,36 – 2,21 (m, 2H), 1,94 (br s, 1H), 1,85 – 1,65 (m, 8H), 1,61 – 1,42 (m, 7H),

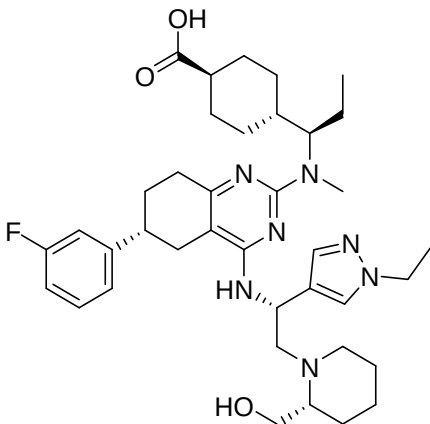
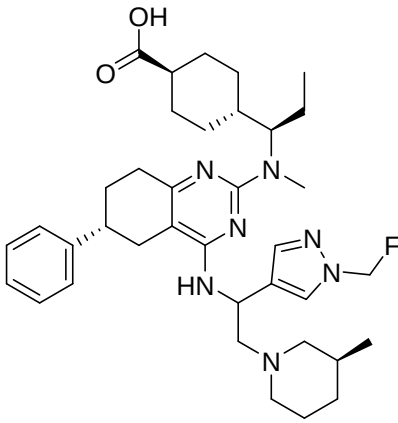
		1,41 – 1,10 (m, 7H), 0,72 (br t, $J = 7,2$ Hz, 3H).
43		LCMS m/z $[M+H]^+ = 644,3$, ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,66 (br d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 7,49 – 7,27 (m, 5H), 7,21 (br t, $J = 6,0$ Hz, 1H), 6,07 – 5,34 (m, 1H), 4,75 (br s, 1H), 4,58 – 4,02 (m, 3H), 3,79 (s, 4H), 3,54 (br d, $J = 9,4$ Hz, 2H), 3,18 – 2,59 (m, 9H), 2,48 – 2,34 (m, 1H), 2,24 – 2,06 (m, 2H), 2,01 – 1,60 (m, 10H), 1,59 – 1,44 (m, 2H), 1,38 – 1,05 (m, 4H), 0,75 (br s, 3H).
46		LCMS m/z $[M+H]^+ = 644,6$, ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,43 – 7,27 (m, 2H), 7,19 (br d, $J = 7,6$ Hz, 2H), 7,08 – 7,01 (m, 1H), 6,57 – 6,03 (m, 1H), 5,87 – 5,18 (m, 1H), 4,99 – 4,70 (m, 1H), 3,66 (s, 3H), 2,98 – 2,77 (m, 6H), 2,65 – 2,57 (m, 4H), 2,27 – 2,12 (m, 4H), 2,02 – 1,72 (m, 10H), 1,70 – 1,35 (m, 6H), 0,96 – 0,64 (m, 7H).
52		LCMS m/z $[M+H]^+ = 686,7$, ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,62 – 7,50 (m, 1H), 7,41 – 7,32 (m, 2H), 7,23 – 7,15 (m, 2H), 7,08 – 7,00 (m, 1H), 6,20 – 6,04 (m, 1H), 5,28 – 4,96 (m, 1H), 4,58 – 4,36 (m, 1H), 4,03 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H), 3,03 – 2,82 (m, 4H), 2,81 – 2,57 (m, 7H), 2,36 – 2,28 (m, 1H), 2,04 – 1,75 (m, 12H), 1,75 – 1,57 (m, 2H), 1,55 – 1,35 (m, 7H), 1,30 (br t, $J = 7,3$ Hz, 5H), 1,26 – 1,02 (m, 2H), 0,91 – 0,77 (m, 1H), 0,72 – 0,45 (m, 4H).

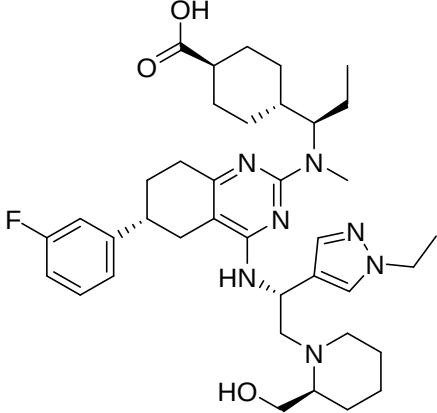
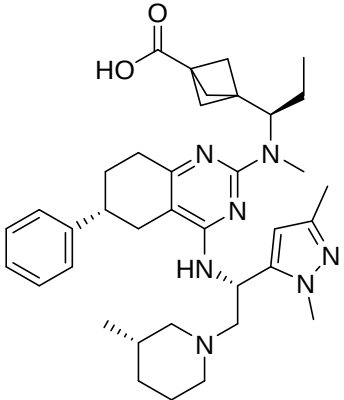
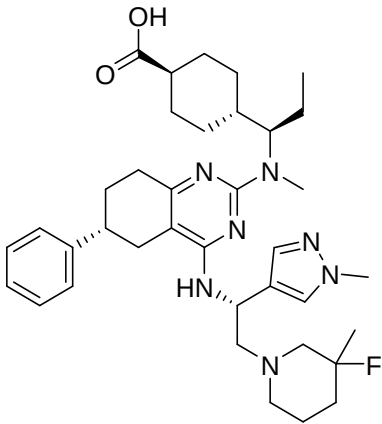
54		LCMS m/z $[M+H]^+ = 682,6$, ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,47 (s, 1H), 7,42 – 7,27 (m, 2H), 7,21 (br d, $J = 7,9$ Hz, 2H), 7,09 – 7,01 (m, 1H), 6,18 (br d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 6,06 – 5,74 (m, 1H), 5,58 – 5,28 (m, 1H), 4,62 – 4,42 (m, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,00 – 2,84 (m, 2H), 2,81 – 2,67 (m, 5H), 2,64 – 2,56 (m, 2H), 2,32 – 2,23 (m, 1H), 2,08 – 1,78 (m, 9H), 1,77 – 1,57 (m, 4H), 1,43 – 1,22 (m, 5H), 1,20 – 1,07 (m, 2H), 0,96 – 0,80 (m, 1H), 0,73 – 0,51 (m, 4H).
62		LCMS m/z $[M+H]^+ = 658,6$, ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,56 – 7,40 (m, 2H), 7,38 – 7,25 (m, 2H), 7,24 – 7,14 (m, 2H), 6,32 – 6,05 (m, 1H), 5,34 – 4,96 (m, 1H), 4,61 – 4,35 (m, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,26 – 3,00 (m, 4H), 2,73 (s, 3H), 2,65 – 2,56 (m, 6H), 2,36 – 2,26 (m, 1H), 2,13 – 1,86 (m, 5H), 1,85 – 1,68 (m, 4H), 1,66 – 1,45 (m, 6H), 1,40 – 1,19 (m, 7H), 1,17 – 1,05 (m, 1H), 0,91 – 0,80 (m, 1H), 0,74 – 0,63 (m, 3H), 0,61 – 0,38 (m, 1H).
63		LCMS m/z $[M+H]^+ = 644,4$, ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,47 – 7,23 (m, 3H), 7,15 (br t, $J = 8,7$ Hz, 2H), 6,21 (br d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 5,39 – 4,93 (m, 1H), 4,67 – 4,34 (m, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,24 – 3,13 (m, 3H), 2,98 – 2,86 (m, 2H), 2,81 – 2,64 (m, 5H), 2,63 – 2,57 (m, 2H), 2,34 – 2,18 (m, 2H), 2,05 – 1,97 (m, 1H), 1,94 – 1,80 (m, 4H), 1,75 – 1,67 (m, 1H), 1,58 (br d, $J = 6,1$ Hz, 4H), 1,40 – 1,26 (m, 3H), 1,19 (br d, $J = 9,9$ Hz, 4H), 1,14 – 1,07 (m, 1H), 0,95 – 0,77 (m, 2H), 0,67 (br t, $J = 7,1$ Hz, 3H), 0,57 – 0,42

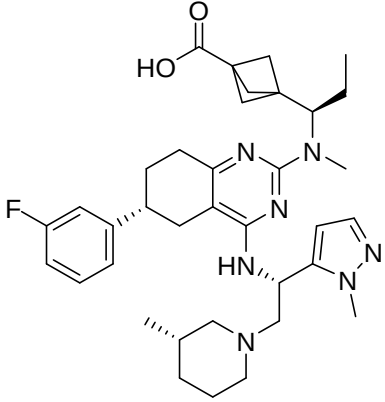
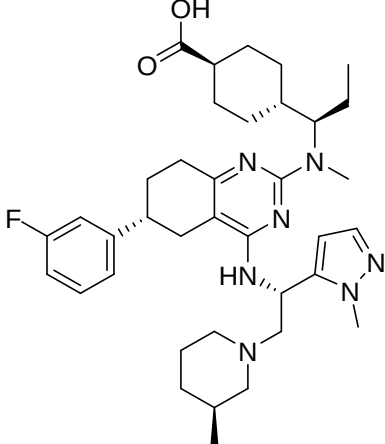
		(m, 1H).
66		LCMS m/z $[M+H]^+ = 628,6$, ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,48 (br s, 1H), 7,43 – 7,26 (m, 5H), 7,23 – 7,12 (m, 1H), 6,40 – 6,13 (m, 1H), 5,45 – 5,19 (m, 1H), 4,50 – 4,38 (m, 1H), 3,77 (s, 3H), 2,86 – 2,78 (m, 2H), 2,73 – 2,64 (m, 6H), 2,43 (br d, $J = 1,7$ Hz, 3H), 2,33 (br d, $J = 3,5$ Hz, 2H), 2,22 – 2,08 (m, 3H), 1,96 – 1,80 (m, 4H), 1,71 – 1,61 (m, 2H), 1,47 (br s, 4H), 1,40 – 1,23 (m, 9H), 0,89 – 0,74 (m, 2H), 0,70 – 0,58 (m, 3H).
67		LCMS m/z $[M+H]^+ = 642,6$, ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,45 (s, 1H), 7,39 – 7,27 (m, 5H), 7,26 – 7,17 (m, 1H), 6,13 (br d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 5,49 – 5,33 (m, 1H), 4,67 – 4,42 (m, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,57 (s, 1H), 2,93 – 2,79 (m, 3H), 2,72 (br s, 3H), 2,67 – 2,62 (m, 2H), 2,35 – 2,24 (m, 2H), 2,10 – 2,01 (m, 3H), 1,94 – 1,85 (m, 3H), 1,82 – 1,71 (m, 2H), 1,67 – 1,58 (m, 3H), 1,51 (br d, $J = 5,1$ Hz, 3H), 1,38 – 1,32 (m, 3H), 1,24 (br s, 5H), 0,90 (br d, $J = 9,4$ Hz, 1H), 0,85 (br t, $J = 6,8$ Hz, 2H), 0,79 (br d, $J = 6,5$ Hz, 3H), 0,68 (br t, $J = 6,8$ Hz, 3H).
68		LCMS m/z $[M+H]^+ = 640,6$, ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,46 (s, 1H), 7,42 – 7,27 (m, 5H), 7,23 – 7,13 (m, 1H), 6,37 – 6,18 (m, 1H), 5,33 – 5,00 (m, 1H), 4,61 – 4,37 (m, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,19 (br d, $J = 9,7$ Hz, 3H), 2,88 – 2,76 (m, 4H), 2,73 – 2,63 (m, 4H), 2,39 – 2,32 (m, 1H), 2,27 (br s, 1H), 2,23 – 2,03 (m, 4H), 1,91 – 1,75 (m, 4H), 1,71 – 1,46 (m, 6H), 1,39 – 1,23 (m, 8H),

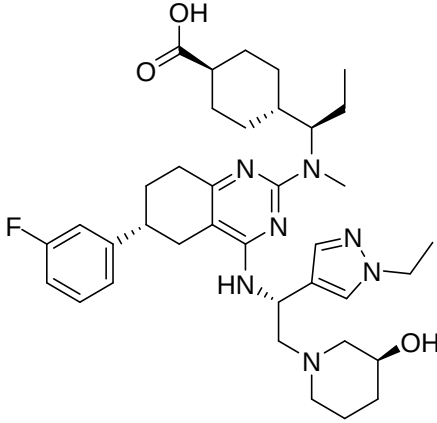
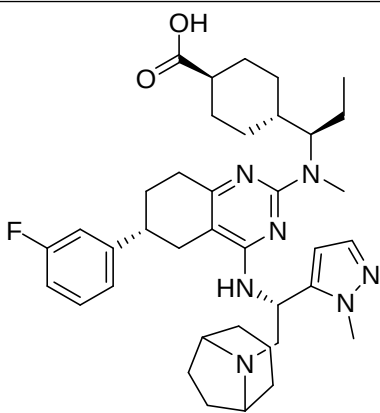
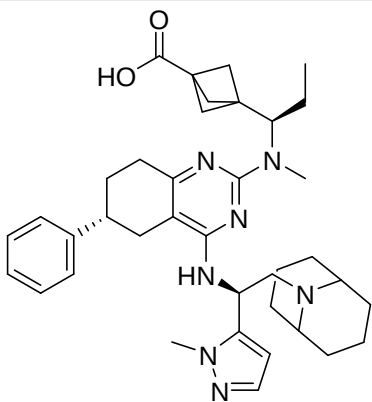
		0,79 (m, 3H), 0,68 (br t, $J = 6,5$ Hz, 3H), 0,58 – 0,37 (m, 2H), 0,19 – 0,08 (m, 1H).
79		LCMS m/z $[M+H]^+ = 702,6$, ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,60 – 7,47 (m, 1H), 7,42 – 7,29 (m, 2H), 7,23 – 7,14 (m, 2H), 7,10 – 7,00 (m, 1H), 6,42 – 5,97 (m, 1H), 5,37 – 4,96 (m, 1H), 4,60 – 4,34 (m, 2H), 4,25 – 4,09 (m, 1H), 4,07 – 4,00 (m, 2H), 3,78 (br d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 2,98 – 2,81 (m, 4H), 2,72 (s, 3H), 2,64 – 2,57 (m, 2H), 2,29 – 2,05 (m, 2H), 2,03 – 1,77 (m, 6H), 1,76 – 1,54 (m, 6H), 1,53 – 1,46 (m, 1H), 1,44 – 1,23 (m, 9H), 1,22 – 0,98 (m, 4H), 0,93 – 0,78 (m, 1H), 0,71 – 0,70 (m, 1H), 0,73 – 0,63 (m, 2H), 0,62 – 0,51 (m, 1H).
82		LCMS m/z $[M+H]^+ = 646,6$, ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,53 (br s, 1H), 7,38 – 7,28 (m, 5H), 7,21 (dt, $J = 2,8, 5,9$ Hz, 1H), 6,19 – 5,92 (m, 1H), 5,58 – 5,42 (m, 1H), 4,96 – 4,70 (m, 1H), 3,76 – 3,72 (m, 3H), 3,17 (s, 1H), 2,96 – 2,83 (m, 2H), 2,80 – 2,72 (m, 5H), 2,64 – 2,60 (m, 2H), 2,20 – 2,06 (m, 3H), 1,99 – 1,83 (m, 3H), 1,82 – 1,71 (m, 2H), 1,69 – 1,32 (m, 13H), 1,30 – 1,21 (m, 1H), 0,84 – 0,76 (m, 4H), 0,69 (br t, $J = 7,2$ Hz, 3H).

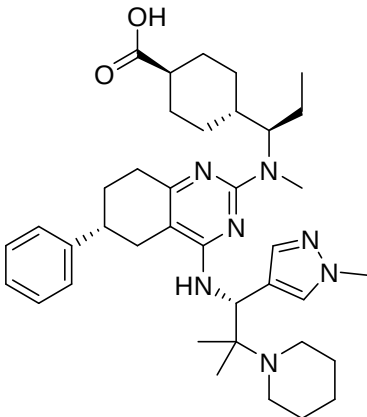
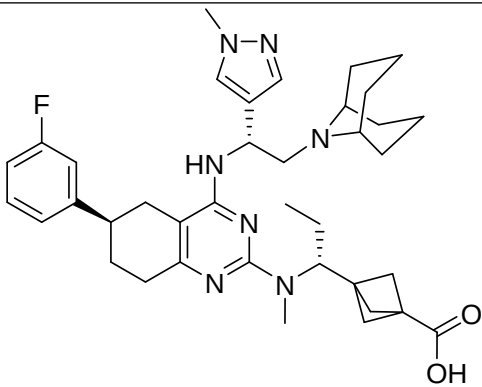
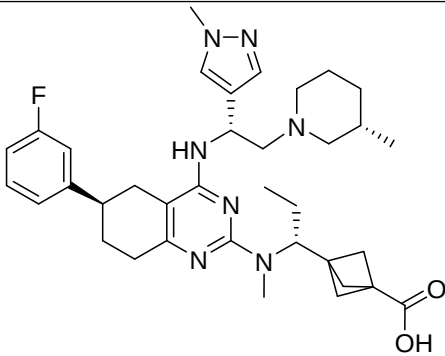
89		LCMS m/z $[M+H]^+ = 670,6$, ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,40 – 7,32 (m, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,18 (br d, $J = 7,9$ Hz, 2H), 7,07 – 7,00 (m, 1H), 6,08 – 5,95 (m, 1H), 5,33 – 4,99 (m, 1H), 4,84 – 4,70 (m, 1H), 3,66 (s, 3H), 2,97 – 2,81 (m, 3H), 2,78 (s, 3H), 2,73 (br s, 2H), 2,65 – 2,57 (m, 2H), 2,28 – 2,21 (m, 1H), 2,18 (s, 3H), 2,01 – 1,60 (m, 16H), 1,50 – 1,32 (m, 8H), 0,78 – 0,66 (m, 3H).
91		LCMS m/z $[M+H]^+ = 646,7$, ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,25 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,41 – 7,30 (m, 2H), 7,20 (br d, $J = 7,9$ Hz, 2H), 7,08 – 7,00 (m, 1H), 6,21 (br d, $J = 7,4$ Hz, 1H), 5,52 – 5,25 (m, 1H), 4,60 – 4,42 (m, 1H), 4,06 – 3,99 (m, 2H), 2,98 – 2,8 (m, 2H), 2,72 (s, 3H), 2,70 – 2,62 (m, 2H), 2,61 – 2,55 (m, 2H), 2,39 (br s, 4H), 2,31 – 2,23 (m, 1H), 2,02 – 1,80 (m, 5H), 1,76 – 1,57 (m, 2H), 1,44 (br s, 4H), 1,35 (br d, $J = 4,1$ Hz, 3H), 1,32 – 1,27 (m, 4H), 1,26 – 1,08 (m, 2H), 1,07 – 0,80 (m, 2H), 0,74 – 0,50 (m, 4H).
102		LCMS m/z $[M+H]^+ = 672,6$, ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,55 – 7,29 (m, 2H), 7,19 (br d, $J = 7,9$ Hz, 2H), 7,05 (br t, $J = 8,1$ Hz, 1H), 6,09 (br d, $J = 6,0$ Hz, 1H), 4,96 (br d, $J = 6,2$ Hz, 1H), 4,59 – 4,38 (m, 1H), 3,67 (s, 3H), 3,18 – 3,03 (m, 4H), 3,00 – 2,88 (m, 2H), 2,71 (s, 3H), 2,60 (br dd, $J = 4,5, 16,2$ Hz, 3H), 2,36 – 2,19 (m, 2H), 2,11 (s, 3H), 1,98 – 1,84 (m, 4H), 1,84 – 1,81 (m, 1H), 1,73 – 1,59 (m, 2H), 1,56 – 1,39 (m, 5H), 1,36 – 1,17 (m, 7H), 1,14 – 1,02 (m, 1H),

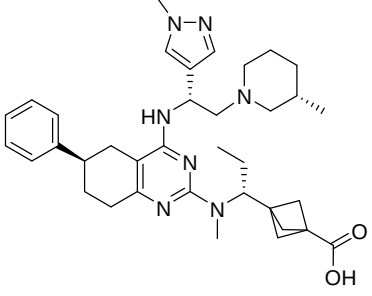
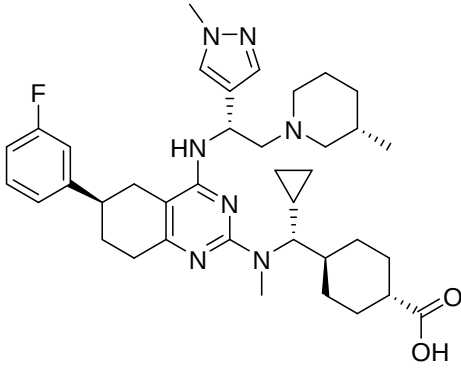
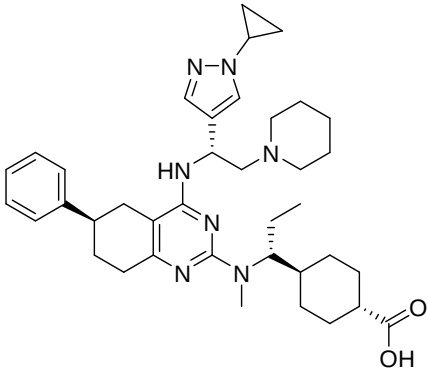
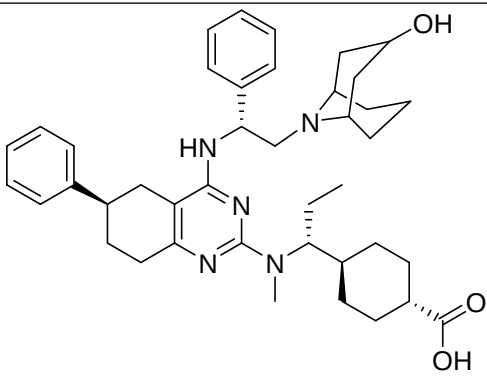
		0,95 – 0,80 (m, 1H), 0,69 (br t, $J = 6,7$ Hz, 3H), 0,53 – 0,33 (m, 1H).
104		LCMS m/z $[M+H]^+ = 676,7$, 0,82 min; ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,50 (s, 1H), 7,42 – 7,30 (m, 2H), 7,19 (br d, $J = 7,9$ Hz, 2H), 7,08 – 6,97 (m, 1H), 6,26 (br d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 5,41 – 5,21 (m, 1H), 4,56 – 4,46 (m, 1H), 4,03 (q, $J = 7,3$ Hz, 2H), 3,49 (td, $J = 5,0, 10,4$ Hz, 2H), 3,01 – 2,87 (m, 3H), 2,75 – 2,70 (m, 3H), 2,62 (br dd, $J = 4,8, 10,7$ Hz, 2H), 2,38 (br d, $J = 7,0$ Hz, 1H), 2,30 – 2,22 (m, 2H), 2,01 – 1,78 (m, 6H), 1,71 – 1,49 (m, 4H), 1,43 – 1,18 (m, 14H), 1,12 – 1,02 (m, 1H), 0,91 – 0,81 (m, 1H), 0,74 – 0,53 (m, 4H).
107		LCMS m/z $[M+H]^+ = 646,6$, ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,98 (br s, 1H), 7,76 – 7,67 (m, 1H), 7,37 (br d, $J = 4,3$ Hz, 5H), 7,29 – 7,23 (m, 1H), 6,21 – 6,13 (m, 1H), 6,08 – 5,99 (m, 1H), 4,58 – 4,26 (m, 1H), 3,78 – 3,65 (m, 2H), 3,63 – 3,58 (m, 1H), 2,90 (br s, 5H), 2,82 – 2,71 (m, 4H), 2,45 – 2,29 (m, 2H), 2,03 – 1,91 (m, 5H), 1,87 – 1,80 (m, 2H), 1,76 (br s, 5H), 1,52 – 1,38 (m, 3H), 1,36 – 1,22 (m, 3H), 1,20 – 1,11 (m, 1H), 1,09 – 0,94 (m, 3H), 0,87 (br d, $J = 5,9$ Hz, 3H), 0,70 (br s, 3H).

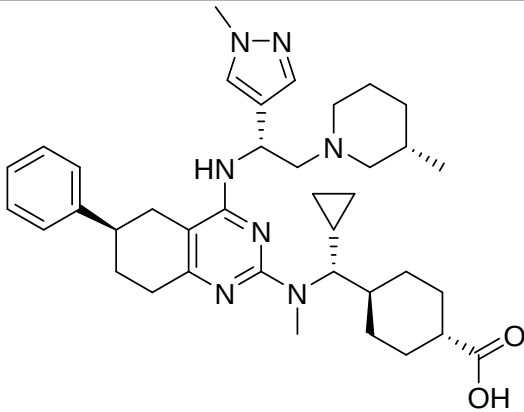
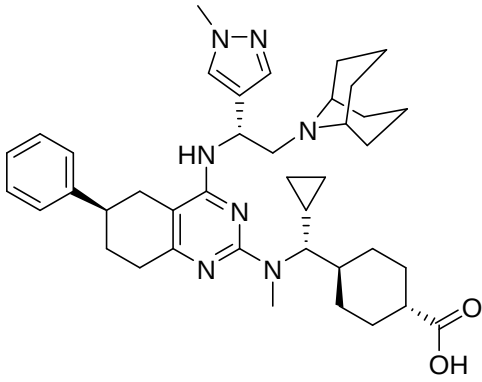
135		LCMS m/z $[M+H]^+ = 676,5$, ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,74 (s, 1H), 7,49 – 7,45 (m, 1H), 7,40 – 7,29 (m, 2H), 7,23 – 7,18 (m, 2H), 7,09 – 7,00 (m, 1H), 6,29 – 6,13 (m, 1H), 5,34 – 5,28 (m, 1H), 4,07 – 4,01 (m, 2H), 3,26 – 3,22 (m, 3H), 2,74 – 2,70 (m, 2H), 2,03 – 1,97 (m, 4H), 1,90 – 1,82 (m, 3H), 1,59 – 1,48 (m, 4H), 1,37 – 1,34 (m, 2H), 1,32 (br d, $J = 4,4$ Hz, 3H), 1,29 (br d, $J = 7,3$ Hz, 5H), 1,23 (br s, 13H), 0,86 – 0,82 (m, 2H), 0,69 – 0,65 (m, 2H).
140		LCMS m/z $[M+H]^+ = 626,6$, ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,37 – 7,28 (m, 4H), 7,25 – 7,18 (m, 1H), 6,32 (br d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 5,92 (s, 1H), 5,54 – 5,29 (m, 1H), 4,87 – 4,74 (m, 1H), 3,66 (s, 3H), 2,91 – 2,75 (m, 5H), 2,74 – 2,68 (m, 1H), 2,64 – 2,58 (m, 3H), 2,52 – 2,52 (m, 2H), 2,23 (br dd, $J = 11,9, 15,1$ Hz, 1H), 2,05 (s, 3H), 1,97 – 1,86 (m, 3H), 1,80 (br d, $J = 8,4$ Hz, 3H), 1,70 (br d, $J = 6,7$ Hz, 3H), 1,67 – 1,55 (m, 2H), 1,53 – 1,42 (m, 4H), 1,38 – 1,21 (m, 1H), 0,83 – 0,65 (m, 7H).
144		LCMS m/z $[M+H]^+ = 646,7$, ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,21 – 11,44 (m, 1H), 7,47 (br s, 1H), 7,34 (br d, $J = 4,3$ Hz, 5H), 7,27 – 7,17 (m, 1H), 5,38 – 5,17 (m, 1H), 4,46 (br s, 1H), 3,74 (s, 3H), 2,99 – 2,83 (m, 1H), 2,82 – 2,69 (m, 4H), 2,65 – 2,55 (m, 3H), 2,38 – 2,19 (m, 3H), 2,11 – 1,78 (m, 6H), 1,75 – 1,48 (m, 5H), 1,44 – 1,07 (m, 9H), 1,01 – 0,76 (m, 2H), 0,69 (br s, 3H), 0,60 – 0,46 (m, 1H).

155		LCMS m/z $[M+H]^+ = 630,3$, ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,68 – 11,64 (m, 1H), 7,37 (dt, $J = 6,5, 7,9$ Hz, 1H), 7,27 (d, $J = 1,4$ Hz, 1H), 7,23 – 7,17 (m, 2H), 7,08 – 7,00 (m, 1H), 6,37 (br d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 6,17 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 5,85 – 5,35 (m, 1H), 4,84 (br t, $J = 6,9$ Hz, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,00 – 2,89 (m, 1H), 2,88 – 2,83 (m, 1H), 2,80 (s, 3H), 2,75 – 2,60 (m, 5H), 2,59 – 2,55 (m, 1H), 2,53 (br d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 2,31 – 2,18 (m, 1H), 2,00 – 1,88 (m, 3H), 1,85 – 1,79 (m, 3H), 1,77 – 1,65 (m, 3H), 1,63 – 1,55 (m, 1H), 1,55 – 1,42 (m, 4H), 1,38 – 1,25 (m, 1H), 0,85 – 0,69 (m, 7H).
161		LCMS m/z $[M+H]^+ = 646,6$, ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,42 – 7,31 (m, 1H), 7,25 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 7,19 (br d, $J = 7,8$ Hz, 2H), 7,07 – 7,00 (m, 1H), 6,32 (br d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 6,14 (s, 1H), 5,52 – 5,40 (m, 1H), 4,43 (br t, $J = 9,2$ Hz, 1H), 3,78 (s, 3H), 2,96 – 2,83 (m, 2H), 2,72 (s, 4H), 2,68 – 2,57 (m, 4H), 2,31 – 2,20 (m, 1H), 2,13 – 2,00 (m, 1H), 1,97 – 1,88 (m, 4H), 1,81 (br d, $J = 9,5$ Hz, 2H), 1,75 – 1,56 (m, 4H), 1,49 (br d, $J = 2,9$ Hz, 2H), 1,41 – 1,21 (m, 5H), 1,19 – 1,05 (m, 1H), 1,03 – 0,88 (m, 1H), 0,79 (br d, $J = 6,4$ Hz, 4H), 0,71 (br t, $J = 6,9$ Hz, 3H), 0,65 (br d, $J = 3,9$ Hz, 1H), 0,56 – 0,41 (m, 1H).

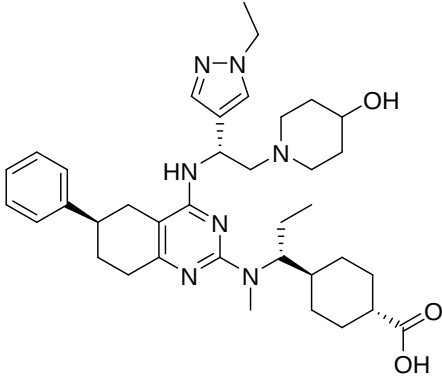
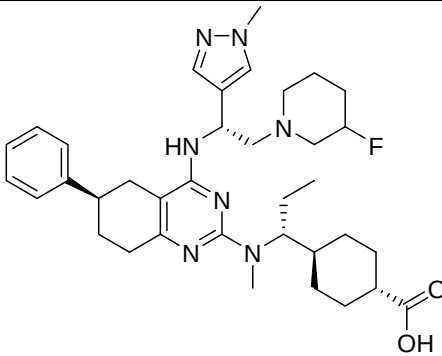
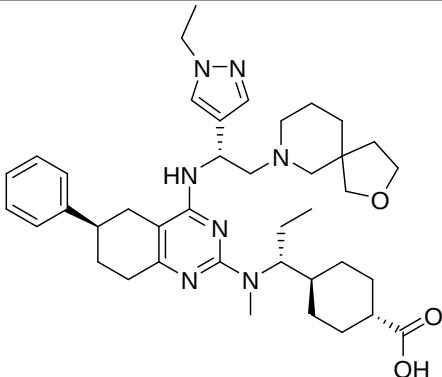
163		LCMS m/z $[M+H]^+ = 662,5$, ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,62 – 7,49 (m, 1H), 7,41 – 7,28 (m, 2H), 7,20 (br d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 7,04 (br t, $J = 8,9$ Hz, 1H), 6,20 (br d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 5,47 – 5,30 (m, 1H), 4,60 – 4,42 (m, 1H), 4,03 (q, $J = 6,6$ Hz, 2H), 2,99 – 2,86 (m, 2H), 2,84 – 2,63 (m, 8H), 2,63 – 2,57 (m, 3H), 2,34 – 2,17 (m, 2H), 2,04 – 1,69 (m, 10H), 1,58 – 1,52 (m, 1H), 1,41 – 1,17 (m, 9H), 1,10 – 0,85 (m, 4H), 0,56 (br t, $J = 6,7$ Hz, 2H).
164		LCMS m/z $[M+H]^+ = 658,6$, ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,19 – 11,72 (m, 1H), 7,38 (q, $J = 7,4$ Hz, 1H), 7,27 – 7,15 (m, 3H), 7,05 (dt, $J = 1,7, 8,2$ Hz, 1H), 6,35 (br d, $J = 6,0$ Hz, 1H), 6,21 – 6,08 (m, 1H), 5,19 (br d, $J = 6,0$ Hz, 1H), 4,38 (br t, $J = 8,5$ Hz, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,14 (br s, 1H), 3,05 – 2,85 (m, 2H), 2,77 – 2,69 (m, 3H), 2,69 – 2,60 (m, 4H), 2,33 – 2,22 (m, 1H), 2,14 – 1,62 (m, 10H), 1,60 – 0,92 (m, 15H), 0,71 (br t, $J = 7,0$ Hz, 2H), 0,47 – 0,31 (m, 1H).
172		LCMS m/z $[M+H]^+ = 638,6$, ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,43 – 7,28 (m, 4H), 7,27 – 7,15 (m, 2H), 6,24 (br d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 6,15 (s, 1H), 5,52 – 5,14 (m, 1H), 4,88 – 4,64 (m, 1H), 3,80 (s, 3H), 2,95 (br d, $J = 6,2$ Hz, 2H), 2,93 – 2,81 (m, 2H), 2,78 (s, 3H), 2,69 (br s, 3H), 2,63 (br d, $J = 4,3$ Hz, 1H), 2,56 (br s, 1H), 2,31 – 2,21 (m, 1H), 1,97 – 1,87 (m, 3H), 1,83 (br d, $J = 13,1$ Hz, 3H), 1,77 (br d, $J = 6,4$ Hz, 4H), 1,70 (br d, $J = 7,7$ Hz, 3H), 1,46 (br d, $J = 6,4$ Hz, 4H), 1,42 – 1,32 (m, 4H), 0,72 (br t, $J = 6,4$ Hz,

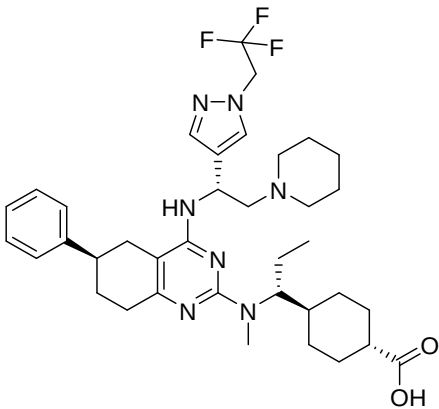
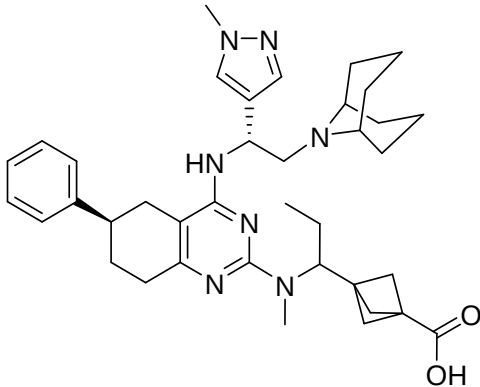
		3H).
173		LCMS m/z $[M+H]^+ = 642,7$, ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,92 – 7,82 (m, 1H), 7,64 – 7,52 (m, 1H), 7,39 (br d, $J = 7,5$ Hz, 4H), 7,28 (br d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 5,81 – 5,72 (m, 1H), 4,46 – 4,21 (m, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,63 – 3,54 (m, 1H), 2,96 – 2,85 (m, 6H), 2,08 (s, 3H), 1,98 – 1,80 (m, 8H), 1,74 – 1,63 (m, 4H), 1,48 – 1,39 (m, 6H), 1,32 – 1,22 (m, 6H), 1,20 – 1,13 (m, 3H), 1,00 – 0,85 (m, 2H), 0,74 – 0,67 (m, 3H).
6		LCMS m/z $[M+H]^+ = 656,40$, ^1H RMN (300 MHz, METANOL-d_4) δ ppm 7,54 (s, 1 H), 7,44 (s, 1 H), 7,38 – 7,28 (m, 1 H), 7,21 – 7,07 (m, 2 H), 7,01 – 6,88 (m, 1 H), 5,53 – 5,27 (m, 1 H), 4,78 – 4,65 (m, 1 H), 3,84 (s, 3 H), 3,14 – 2,88 (m, 6 H), 2,86 – 2,75 (m, 4 H), 2,53 – 2,28 (m, 1 H), 2,23 – 1,98 (m, 9 H), 1,90 – 1,53 (m, 13 H), 1,31 (br d, $J = 11,71$ Hz, 1 H), 0,93 – 0,68 (m, 3 H).
9		LCMS m/z $[M+H]^+ = 630,45$, ^1H RMN (400 MHz, METANOL-d_4) δ ppm 7,53 (s, 1 H), 7,42 (s, 1 H), 7,38 – 7,29 (m, 1 H), 7,17 (br d, $J = 7,82$ Hz, 1 H), 7,11 (br d, $J = 10,17$ Hz, 1 H), 7,00 – 6,92 (m, 1 H), 5,63 (br d, $J = 5,48$ Hz, 2 H), 4,10 (q, $J = 7,30$ Hz, 2 H), 3,84 (s, 3 H), 3,09 – 2,87 (m, 6 H), 2,85 – 2,64 (m, 4 H), 2,43 – 2,39 (m, 2 H), 2,25 – 1,93 (m, 6 H), 1,89 – 1,55 (m, 8 H), 1,24 (t, $J = 7,24$ Hz, 3 H), 0,96 – 0,77 (m, 4 H)

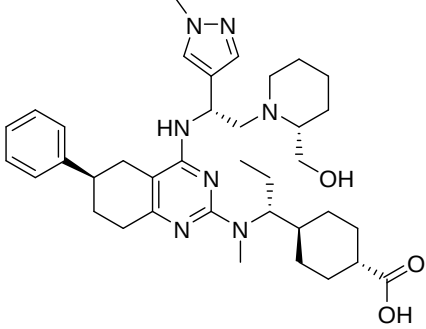
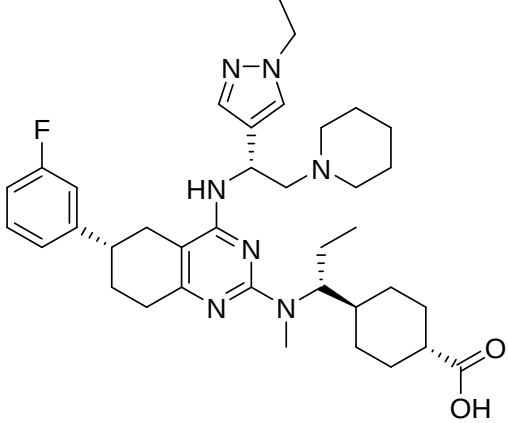
44		LCMS m/z $[M+H]^+ = 612,60$, ^1H RMN (400 MHz, METANOL- d_4) δ ppm 7,53 (s, 1 H), 7,41 (s, 1 H), 7,37 – 7,28 (m, 4 H), 7,24 – 7,20 (m, 1 H) 5,60 (br d, $J = 4,30$ Hz, 1 H), 4,85 – 4,76 (m, 1 H) 3,83 (s, 3 H), 2,96 (s, 6 H), 2,81 (br d, $J = 8,22$ Hz, 7 H), 2,44 – 2,40 (m, 2 H), 2,21 – 1,94 (m, 5 H) 1,92 – 1,56 (m, 11 H) 1,00 – 0,76 (m, 4 H)
47		LCMS m/z $[M+H]^+ = 658,40$, ^1H RMN (400 MHz, METANOL- d_4) δ ppm 7,46 (br s, 1 H), 7,40 – 7,29 (m, 2 H), 7,17 (br d, $J = 7,43$ Hz, 1 H), 7,11 (br d, $J = 10,17$ Hz, 1 H), 7,01 – 6,89 (m, 1 H), 5,46 – 5,30 (m, 1 H), 4,10 (q, $J = 7,30$ Hz, 1 H), 3,89 – 3,71 (m, 4 H), 3,10 – 2,90 (m, 5 H), 2,89 – 2,60 (m, 5 H), 2,48 – 2,34 (m, 1 H), 2,26 – 1,92 (m, 6 H), 1,89 – 1,62 (m, 6 H), 1,60 – 1,17 (m, 5 H), 1,12 – 0,56 (m, 8 H), 0,39 (br s, 2 H)
97		LCMS m/z $[M+H]^+ = 644,45$, ^1H RMN (400 MHz, METANOL- d_4) δ 8,52 (br s, 1 H), 7,59 (br s, 1 H), 7,39 (br s, 1 H), 7,37 – 7,29 (m, 3 H), 7,26 – 7,18 (m, 1 H) 5,59 – 5,49 (m, 1 H) 4,57 – 4,46 (m, 1 H) 3,76 – 3,53 (m, 2 H) 3,09 – 2,35 (m, 14 H) 2,22 – 1,76 (m, 7 H) 1,71 – 1,24 (m, 12 H) 1,01 (br d, $J = 5,70$ Hz, 4 H), 0,78 (br t, $J = 7,02$ Hz, 3 H)
112		LCMS m/z $[M+H]^+ = 665,90$, ^1H RMN (400 MHz, METANOL- d_4) δ ppm 8,53 (s, 1 H), 7,34 – 7,42 (m, 6 H), 7,23 – 7,33 (m, 4 H), 4,99 (br dd, $J = 9,21, 4,82$ Hz, 1 H), 4,27 (br t, $J = 9,21$ Hz, 1 H), 3,93 – 4,04 (m, 1 H), 3,13 – 3,23 (m, 1 H), 2,96 – 3,12 (m, 3 H), 2,70 – 2,91 (m, 7 H), 2,56 – 2,68 (m, 2 H), 2,14 – 2,39 (m, 5 H), 2,01 – 2,12 (m, 2 H),

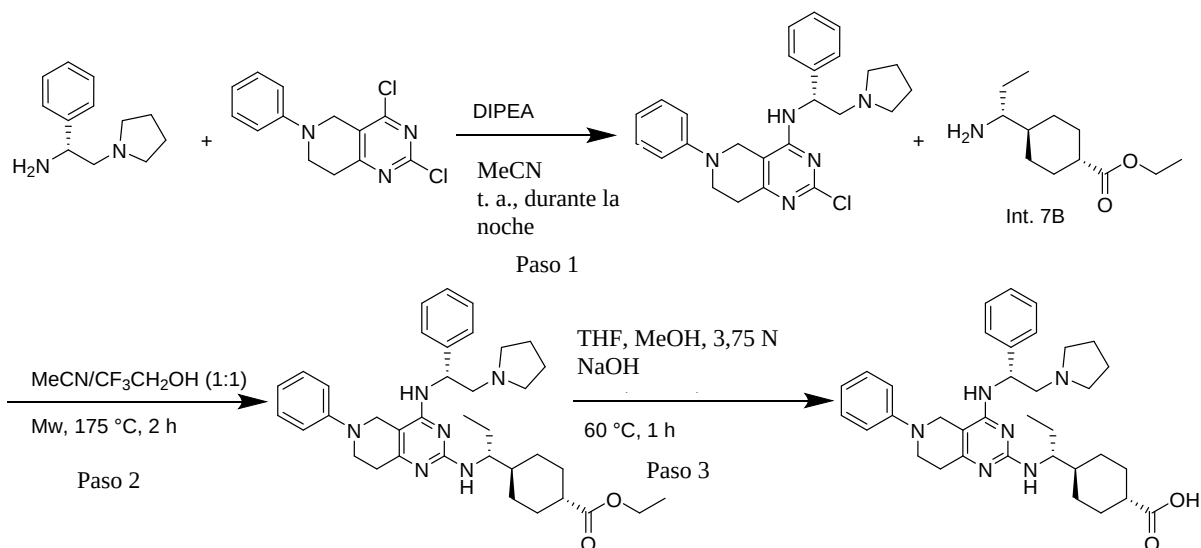
		1,69 – 2,00 (m, 6 H), 1,61 (br d, $J = 12,28$ Hz, 2 H), 1,26 – 1,50 (m, 7 H), 1,06 – 1,24 (m, 4 H).
120		LCMS m/z $[M+H]^+ = 640,65$, ^1H RMN (400 MHz, METANOL- d_4) δ ppm 7,42 (br s, 1 H), 7,28 – 7,37 (m, 5 H), 7,17 – 7,23 (m, 1 H), 5,34 (br d, $J = 2,63$ Hz, 1 H), 3,73 – 3,92 (m, 4 H), 2,91 – 3,06 (m, 4 H), 2,77 – 2,89 (m, 2 H), 2,66 – 2,76 (m, 3 H), 2,61 – 2,57 (m, 1 H), 2,41 – 2,37 (m, 1 H), 2,14 – 2,26 (m, 1 H), 1,91 – 2,13 (m, 5 H), 1,58 – 1,87 (m, 7 H), 1,52 (br d, $J = 8,77$ Hz, 2 H), 1,43 (br dd, $J = 13,59, 2,63$ Hz, 1 H), 1,32 (br d, $J = 11,84$ Hz, 2 H), 0,77 – 1,07 (m, 6 H), 0,71 (br s, 2 H), 0,33 (br d, $J = 6,58$ Hz, 2 H).
133		LCMS m/z $[M+H]^+ = 676,70$, ^1H RMN (400 MHz, METANOL- d_4) δ ppm 8,53 (s, 1H), 7,49 (br s, 1H), 7,37 (br s, 1H), 7,33 (br d, $J = 3,1$ Hz, 4H), 7,22 (dt, $J = 2,9, 5,6$ Hz, 1H), 5,19 (br s, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,76 – 3,58 (m, 1H), 3,51 – 3,44 (m, 1H), 3,40 (br s, 1H), 3,16 – 2,90 (m, 5H), 2,90 – 2,63 (m, 4H), 2,61 – 2,34 (m, 2H), 2,20 – 2,12 (m, 3H), 2,10 – 1,88 (m, 8H), 1,86 – 1,71 (m, 2H), 1,62 (br s, 5H), 1,46 – 1,32 (m, 2H), 1,29 (br d, $J = 4,4$ Hz, 2H), 1,06 – 0,86 (m, 2H), 0,84 – 0,73 (m, 1H), 0,56 (br d, $J = 13,6$ Hz, 1H), 0,40 (br s, 2H).

146		LCMS m/z $[M+H]^+ = 596,2$, ^1H RMN (300 MHz, METANOL-d_4) δ ppm 7,26 – 7,41 (m, 9 H), 7,17 – 7,24 (m, 1 H), 5,34 (br d, $J = 7,90$ Hz, 1 H), 4,37 (br t, $J = 9,55$ Hz, 1 H), 2,67 – 3,09 (m, 10 H), 2,42 – 2,59 (m, 1 H), 1,72 – 2,11 (m, 8 H), 1,53 – 1,63 (m, 1 H), 1,21 – 1,48 (m, 10 H), 1,09 – 1,18 (m, 2 H), 0,80 (br t, $J = 6,91$ Hz, 3 H).
147		LCMS m/z $[M+H]^+ = 654,30$, ^1H RMN (400 MHz, METANOL-d_4) δ ppm 7,61 (br s, 1 H) 7,41 (br s, 1 H) 7,29 – 7,38 (m, 4 H) 7,18 – 7,27 (m, 1 H) 5,58 (br d, $J = 3,07$ Hz, 1 H) 4,50 – 4,66 (m, 1 H) 3,96 (br d, $J = 7,02$ Hz, 2 H) 2,95 – 3,06 (m, 2 H) 2,90 (s, 3 H) 2,37 – 2,84 (m, 10 H) 1,75 – 2,18 (m, 8 H) 1,43 – 1,69 (m, 8 H) 1,20 – 1,35 (m, 4 H) 0,79 (br t, $J = 7,23$ Hz, 3 H) 0,51 – 0,63 (m, 2 H) 0,36 (q, $J = 4,82$ Hz, 2 H).
150		LCMS m/z $[M+H]^+ = 664,6$, ^1H RMN (400 MHz, METANOL-d_4) δ ppm 7,49 (br s, 1 H), 7,39 (br s, 1 H), 7,27 – 7,36 (m, 4 H), 7,22 (br dd, $J = 5,92, 2,41$ Hz, 1 H), 5,33 (br d, $J = 4,38$ Hz, 1 H), 4,49 (br d, $J = 11,40$ Hz, 1 H), 2,63 – 3,04 (m, 13 H), 2,39 – 2,51 (m, 1 H), 1,94 – 2,16 (m, 9 H), 1,76 – 1,92 (m, 3 H), 1,63 – 1,73 (m, 2 H), 1,21 – 1,55 (m, 7 H), 0,87 – 1,01 (m, 1 H), 0,77 (br t, $J = 7,02$ Hz, 3 H), 0,66 – 0,62 (m, 1 H)

154		LCMS m/z $[M+H]^+ = 644,3$, ^1H RMN (300 MHz, METANOL-d_4) δ ppm 7,57 (s, 1 H), 7,42 (s, 1 H), 7,38 – 7,30 (m, 4 H), 7,24 (dt, $J=5,76, 2,71$ Hz, 1 H), 5,54 – 5,50 (m, 1 H), 4,52 (br t, $J = 9,21$ Hz, 1 H), 4,13 (q, $J = 7,24$ Hz, 2 H), 3,69 – 3,56 (m, 1 H), 3,12 – 2,16 (m, 12 H), 2,57 – 2,23 (m, 3 H), 2,20 – 1,73 (m, 10 H), 1,65 – 1,24 (m, 11 H), 0,80 (br t, $J = 7,24$ Hz, 3 H).
156		LCMS m/z $[M+H]^+ = 632,70$, ^1H RMN (400 MHz, METANOL-d_4) δ ppm 8,54 (s, 1 H), 7,52 (br s, 1 H), 7,40 (br s, 1 H), 7,38 – 7,29 (m, 4 H), 7,28 – 7,20 (m, 1 H), 5,44 (br dd, $J = 8,55, 4,60$ Hz, 1 H), 4,61 (br s, 1 H), 4,50 (br s, 2 H), 2,97 – 3,08 (m, 1 H), 2,65 – 2,97 (m, 7 H), 2,41 – 2,60 (m, 4 H), 2,11 – 2,22 (m, 2 H), 1,96 – 2,10 (m, 3 H), 1,72 – 1,95 (m, 5 H), 1,63 (br d, $J = 8,33$ Hz, 2 H), 1,36 – 1,56 (m, 5 H), 1,20 – 1,35 (m, 3 H), 0,89 – 1,05 (m, 1 H), 0,81 (br t, $J = 7,02$ Hz, 3 H), 0,57 (br d, $J = 13,59$ Hz, 1 H).
162		LCMS m/z $[M+H]^+ = 683,90$, ^1H RMN (400 MHz, METANOL-d_4) δ ppm 7,56 (br s, 1 H), 7,42 (br s, 1 H), 7,38 – 7,29 (m, 4 H), 7,27 – 7,20 (m, 1 H), 5,46 – 5,33 (m, 1 H), 4,64 – 4,47 (m, 2 H), 4,21 – 4,07 (m, 2 H), 3,78 – 3,59 (m, 3 H), 3,53 (br d, $J = 8,33$ Hz, 1 H), 3,39 (br d, $J = 9,21$ Hz, 1 H), 3,07 – 2,96 (m, 2 H), 2,91 (s, 3 H), 2,87 – 2,77 (m, 3 H), 2,74 – 2,59 (m, 3 H), 2,54 – 2,26 (m, 5 H), 2,14 (br d, $J = 10,96$ Hz, 1 H), 2,09 –

		1,68 (m, 7 H), 1,65 – 1,35 (m, 11 H), 0,80 (br t, $J = 7,02$ Hz, 3 H).
167		LCMS m/z $[M+H]^+ = 681,95$, ^1H RMN (400 MHz, METANOL- d_4) δ ppm 7,68 (br s, 1 H), 7,53 (br s, 1 H), 7,29 – 7,39 (m, 4 H), 7,17 – 7,27 (m, 1 H), 5,56 (br s, 1 H), 4,46 – 4,68 (m, 1 H), 2,92 – 3,07 (m, 3 H), 2,89 (s, 3 H), 2,67 – 2,83 (m, 4 H), 2,40 – 2,66 (m, 5 H), 2,08 – 2,18 (m, 1 H), 1,74 – 2,07 (m, 6 H), 1,25 – 1,67 (m, 12 H), 0,90 (br s, 1 H), 0,78 (br t, $J = 7,02$ Hz, 3 H), 0,66 – 0,59 (m, 1 H).
74		LCMS m/z $[M+H]^+ = 638,85$, ^1H RMN (400 MHz, METANOL- d_4) $\delta = 7,51$ (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,37 – 7,26 (m, 4H), 7,22 – 7,18 (m, 1H), 5,48 – 5,19 (m, 2H), 4,82 – 4,70 (m, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,54 – 3,40 (m, 1H), 3,32 – 3,32 (m, 1H), 3,25 – 3,21 (m, 1H), 3,17 – 3,04 (m, 1H), 2,32 – 2,26 (m, 2H), 2,89 (s, 3H), 2,81 (br d, $J = 6,3$ Hz, 1H), 2,77 – 2,67 (m, 2H), 2,55 – 2,33 (m, 2H), 2,13 – 2,06 (m, 1H), 2,04 – 1,96 (m, 4H), 1,95 – 1,87 (m, 1H), 1,78 (br d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 1,71 (br s, 2H), 1,66 (br s, 1H), 1,62 – 1,50 (m, 5H), 1,28 (br d, $J = 3,9$ Hz, 2H), 1,04 (br d, $J = 6,7$ Hz, 1H), 0,89 (br s, 1H), 0,80 (t, $J = 7,4$ Hz, 2H).

149		LCMS m/z $[M+H-16]^+ = 628,45$, ^1H RMN (400 MHz, METANOL-d_4) δ ppm 7,50 (br s, 1 H), 7,41 (br s, 1 H), 7,37 – 7,27 (m, 4 H), 7,24 – 7,16 (m, 1 H), 5,50 (br d, $J = 4,38$ Hz, 1 H), 4,64 – 4,49 (m, 1 H), 2,96 (br d, $J = 11,40$ Hz, 3 H), 2,85 (br s, 3 H), 2,79 – 2,65 (m, 3 H), 2,56 – 2,38 (m, 3 H), 2,14 – 1,78 (m, 8 H), 1,70 – 1,24 (m, 14 H), 1,10 (br d, $J = 6,58$ Hz, 3 H), 1,01 – 0,90 (m, 1 H), 0,78 (br t, $J = 7,02$ Hz, 3 H).
116		LCMS m/z $[M+H]^+ = 646,6$, ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,50 (s, 1H), 7,41 – 7,31 (m, 2H), 7,20 (br d, $J = 7,9$ Hz, 2H), 7,08 – 7,00 (m, 1H), 6,15 (br d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 5,30 (br d, $J = 6,1$ Hz, 1H), 4,57 – 4,43 (m, 1H), 4,08 – 3,99 (m, 2H), 2,99 – 2,88 (m, 1H), 2,72 (s, 3H), 2,66 – 2,57 (m, 2H), 2,52 – 2,51 (m, 2H), 2,37 (br s, 4H), 2,29 – 2,21 (m, 1H), 2,09 – 1,78 (m, 6H), 1,75 – 1,53 (m, 2H), 1,43 (br s, 4H), 1,38 – 1,33 (m, 3H), 1,33 – 1,19 (m, 6H), 1,18 – 1,05 (m, 1H), 0,93 – 0,81 (m, 1H), 0,76 – 0,50 (m, 4H)



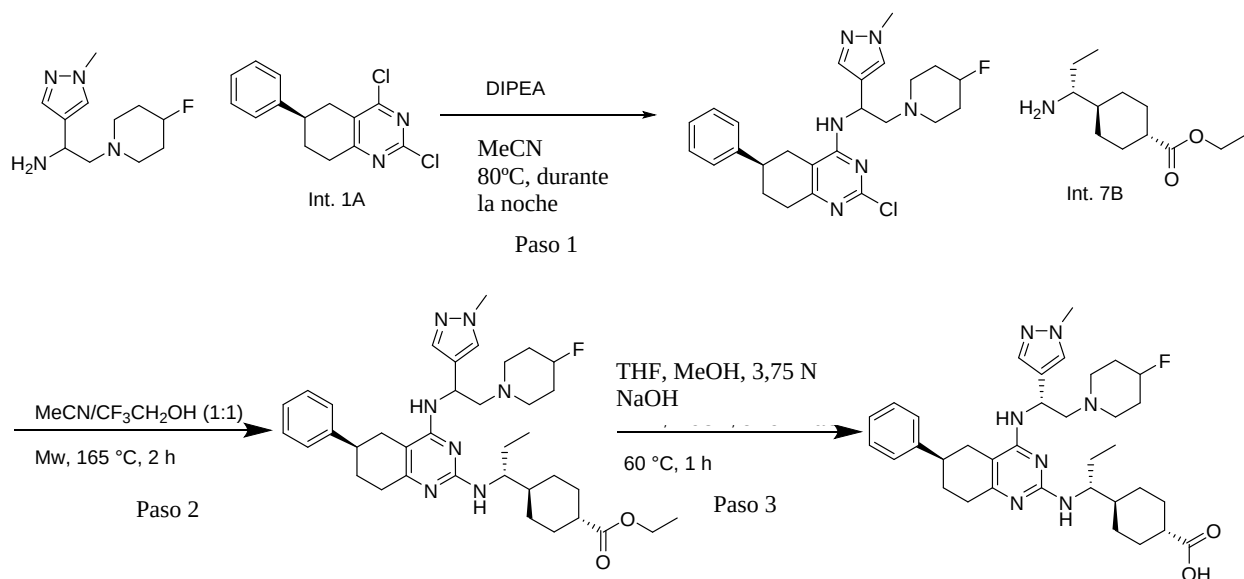
[212] Paso 1: (R)-1-fenilo-2-(pirrolidin-1-il)etan-1-amina (230 mg, 0,874 mmol) y DIPEA (0,763 ml, 4,37 mmol) se combinaron con MeCN (3 ml), y luego, se agregó 2,4-dicloro-6-fenilo-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidina (245 mg, 0,874 mmol) en una porción. La reacción se agitó a 70°C durante la noche, en cuyo momento, LCMS indicó la formación de producto deseado, que se concentró bajo presión reducida. El material bruto se purificó directamente por ISCO combicromatografía instantánea (24 gramos, 0-20 % (0,1 % amoníaco en MeOH / DCM) a fin de proporcionar producto deseado (R)-2-cloro-6-fenilo-N-(1-fenilo-2-(pirrolidin-1-il)etil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-4-amina (163 mg, 0,376 mmol, 43 % de rendimiento). MS: $m/z = 434,1$ $[M+H]^+$.

[213] Paso 2: A un vial de microondas que contenía etil (1R,4r)-4-((R)-1-aminopropil)ciclohexano-1-carboxilato (159 mg, 0,636 mmol) y etil (1R,4r)-4-((R)-1-aminopropil)ciclohexano-1-carboxilato (138 mg, 0,318 mmol) se agregaron MeCN (0,7 ml, relación: 1,000) y 2,2,2-trifluoroetanol (0,700 ml, relación: 1,000). La reacción se calentó en un reactor de microondas a 175°C durante 2 h, en cuyo momento, LCMS indicó la formación de producto deseado. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con NaHCO_3 sat., con salmuera, se secó sobre MgSO_4 , y se concentró bajo presión reducida a fin de obtener producto bruto, que se purificó por medio de la ISCO combicromatografía instantánea (12 gramos, 0-10 % (0,1 % amoníaco en MeOH / DCM) a fin de proporcionar producto deseado etil (1R,4r)-4-((R)-1-((6-fenilo-4-(((R)-1-fenilo-2-(pirrolidin-1-il)etil)amino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-2-il)amino)propil)ciclohexano-1-carboxilato (20 mg, 0,033 mmol, 10,3 % de rendimiento). MS: $m/z = 611,3$ $[M+H]^+$.

[214] Paso 3: A un vial que contenía etil (1R,4r)-4-((R)-1-((6-fenilo-4-(((R)-1-fenilo-2-(pirrolidin-1-il)etil)amino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-2-il)amino)propil)ciclohexano-1-carboxilato (20 mg, 0,033 mmol) se agregó THF (1 mL, relación: 2), MeOH (0,500 mL, relación: 1,000), y luego,

3,75 N NaOH (0,087 mL, 0,327 mmol). La mezcla se agitó a 60°C durante 1 h, en cuyo momento LCMS indicó la formación de producto deseado. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se diluyó con ACN, agua y MeOH y se purificó por medio de la HPLC prep. básica (25–50 %–acetonitrilo/agua, 5 mM NH₄OH, longitud de onda 393, bajo umbral). Las fracciones deseadas se combinaron y se liofilizaron a fin de proporcionar producto deseado ácido (1R,4r)-4-((R)-1-((6-fenilo-4-(((R)-1-fenilo-2-(pirrolidin-1-il)etil)amino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-2-il)amino)propil)ciclohexano-1-carboxílico (9,3 mg, 0,014 mmol, 44,1 % de rendimiento). MS: m/z = 583,2 [M+H]⁺; ¹H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ 7,31 – 7,00 (m, 10H), 6,76 (tt, J = 7,2, 1,0 Hz, 1H), 5,33 (dd, J = 10,7, 3,9 Hz, 1H), 4,13 – 3,88 (m, 2H), 3,66 – 3,52 (m, 1H), 3,50 – 3,33 (m, 2H), 3,10 (dd, J = 12,7, 10,8 Hz, 1H), 2,63 – 2,51 (m, 6H), 1,89 – 1,80 (m, 1H), 1,77 – 1,67 (m, 6H), 1,56 – 1,47 (m, 2H), 1,39 – 1,32 (m, 1H), 1,27 – 1,10 (m, 4H), 0,84 – 0,72 (m, 4H), 0,65 – 0,49 (m, 1H).

[215] Ejemplo 15: Síntesis de ácido (1R,4r)-4-((R)-1-(((R)-4-(((R)-2-(4-fluoropiperidin-1-il)-1-(1-metil-1H-pirazol-4-il)etil)amino)-6-fenilo-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-2-il)amino)propil)ciclohexano-1-carboxílico (Compuesto 142)



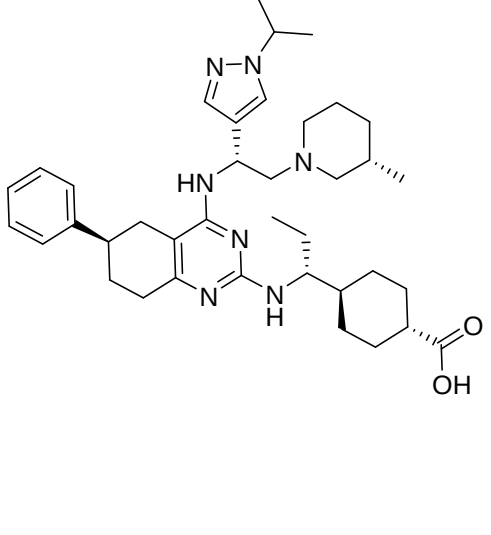
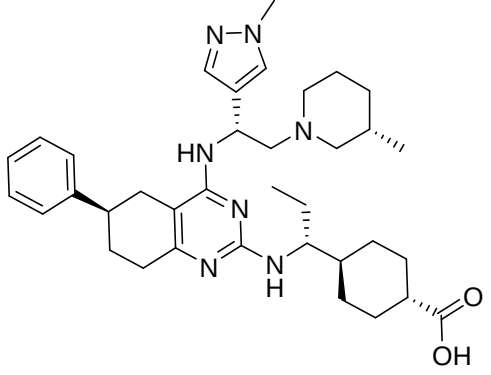
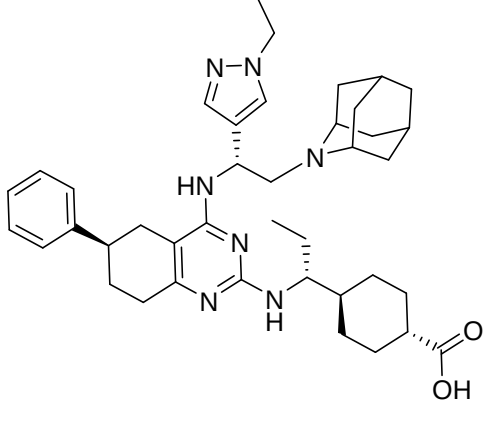
[216] Paso 1: Una solución de (R)-2,4-dicloro-6-fenilo-5,6,7,8-tetrahidroquinazolina (740 mg, 2,65 mmol), 2-(4-fluoropiperidin-1-il)-1-(1-metil-1H-pirazol-4-il)etan-1-amina bis-clorhidrato (720 mg, 3,18 mmol, preparada de acuerdo con el intermediario 8) y DIPEA (1,389 ml, 7,95 mmol) en MeCN (10 ml) se calentó a 80°C durante la noche, en cuyo momento, LCMS indicó la formación de producto deseado. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida, se dividió entre EtOAc y agua. La fase orgánica se lavó con sol. sat. de NaHCO₃, se lavó con salmuera y se secó sobre MgSO₄. El sólido se filtró, y la solución resultante se concentró bajo presión reducida. Se purificó por medio de la ISCO

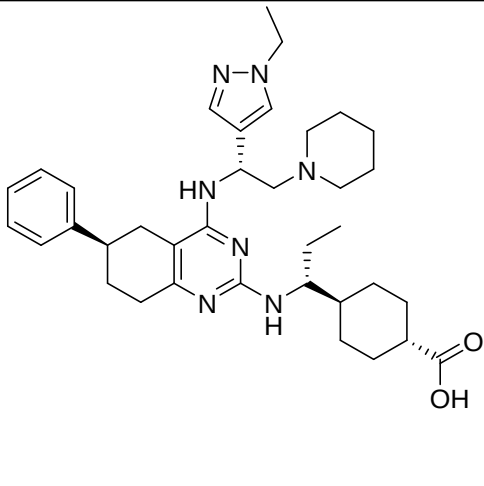
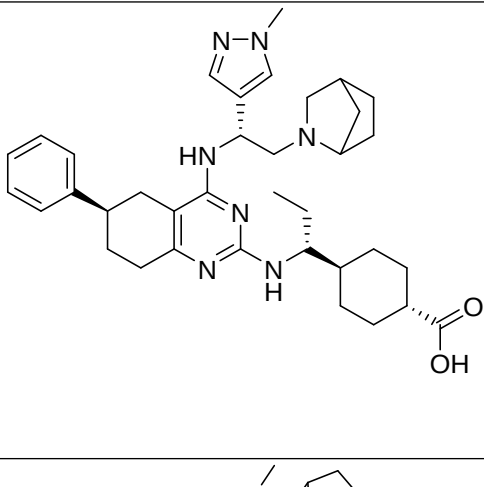
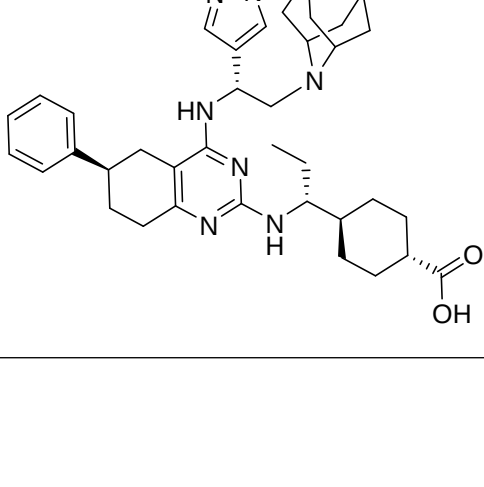
combicromatografía instantánea (40 gramos, 0–100 % (10 % MeOH en DCM / DCM) a fin de proporcionar producto deseado (6R)–2–cloro–N–(2–(4–fluoropiperidin–1–il)–1–(1–metil–1H–pirazol–4–il)etil)–6–fenilo–5,6,7,8–tetrahydroquinazolin–4–amina (480 mg, 1,023 mmol, 38,6 % de rendimiento). MS: $m/z = 469,2$ $[M+H]^+$.

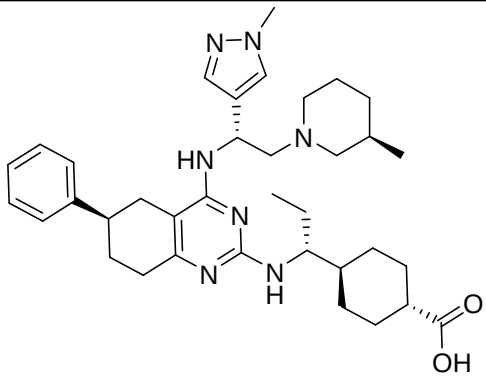
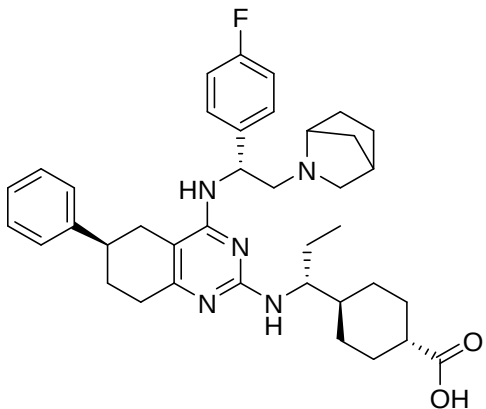
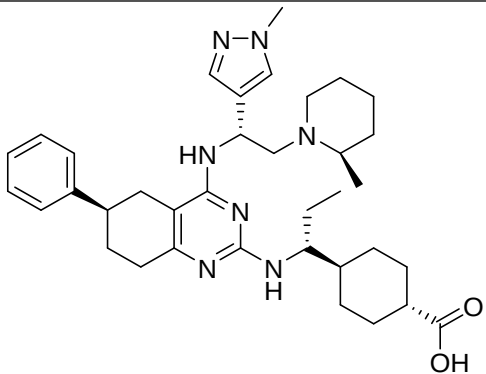
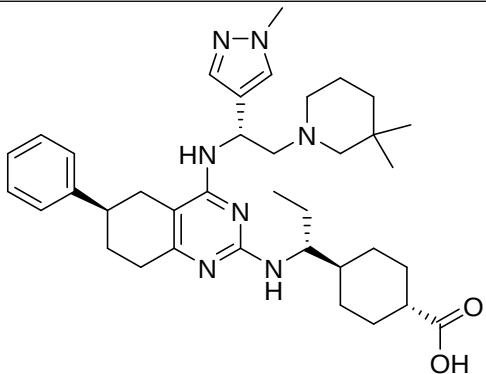
[217] Paso 2: A un vial de microondas que contenía etil (1R,4r)–4–((R)–1–aminopropil)ciclohexano–1–carboxilato (213 mg, 0,853 mmol) y (6R)–2–cloro–N–(2–(4–fluoropiperidin–1–il)–1–(1–metil–1H–pirazol–4–il)etil)–6–fenilo–5,6,7,8–tetrahydroquinazolin–4–amina (200 mg, 0,426 mmol) se agregaron MeCN (1 ml, relación: 1,000) y 2,2,2–Trifluoroetanol (1 ml, relación: 1,000). La reacción se calentó en un reactor de microondas a 165°C durante 1,5 h, en cuyo momento LCMS indicó la formación de producto deseado. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con NaHCO₃ sat., con salmuera, y se secó sobre MgSO₄, y se concentró bajo presión reducida. Se purificó por medio de la ISCO combicromatografía instantánea (24 gramos, 0–20 % (0,1 % amoníaco en MeOH / DCM) a fin de proporcionar producto deseado etil (1R,4r)–4–((1R)–1–(((6R)–4–((2–(4–fluoropiperidin–1–il)–1–(1–metil–1H–pirazol–4–il)etil)amino)–6–fenilo–5,6,7,8–tetrahydroquinazolin–2–il)amino)propil)ciclohexano–1–carboxilato (109 mg, 0,169 mmol, 39,6 % de rendimiento). MS: $m/z = 646,4$ $[M+H]^+$.

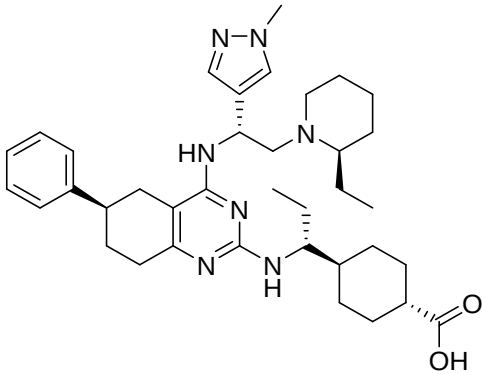
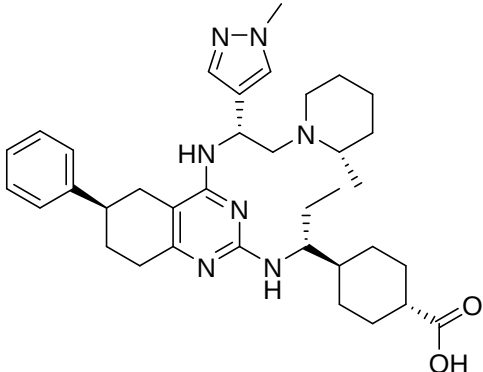
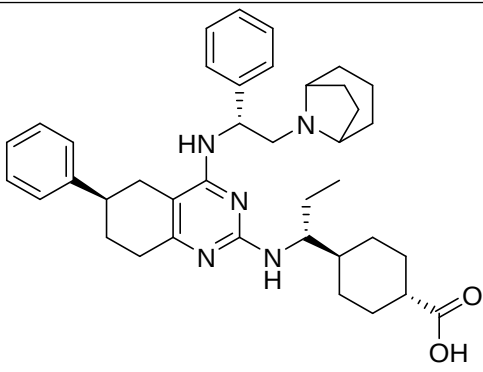
[218] Paso 3: A un vial que contenía etil (1R,4r)–4–((1R)–1–(((6R)–4–((2–(4–fluoropiperidin–1–il)–1–(1–metil–1H–pirazol–4–il)etil)amino)–6–fenilo–5,6,7,8–tetrahydroquinazolin–2–il)amino)propil)ciclohexano–1–carboxilato (109 mg, 0,169 mmol) se agregaron THF (1 mL, relación: 2), MeOH (0,500 mL, relación: 1,000), y luego, 3,75 N NaOH (0,450 mL, 1,688 mmol). La mezcla se agitó a 60°C durante 1 h, en cuyo momento LCMS indicó la formación de producto deseado. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se diluyó con ACN, agua y MeOH, y se purificó por medio de la HPLC prep. básica (15–40 %–acetonitrilo/agua, 5 mM NH₄OH, longitud de onda 396, detector de masa). Las fracciones deseadas se combinaron y se liofilizaron a fin de proporcionar producto deseado (31 mg, 0,046 mmol, 27,2 % de rendimiento). MS: $m/z = 618,3$ $[M+H]^+$; ¹H RMN (400 MHz, Metanol–d₄) δ 7,42 (s, 1H), 7,30 (d, $J = 0,8$ Hz, 1H), 7,27 – 7,20 (m, 4H), 7,17 – 7,09 (m, 1H), 5,49 (dd, $J = 9,7, 5,0$ Hz, 1H), 4,63 – 4,44 (m, 1H), 3,74 (s, 3H), 2,97 – 2,78 (m, 2H), 2,70 – 2,42 (m, 7H), 2,38 – 2,27 (m, 2H), 2,08 – 1,52 (m, 13H), 1,45 – 1,22 (m, 4H), 1,02 – 0,86 (m, 2H), 0,83 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H).

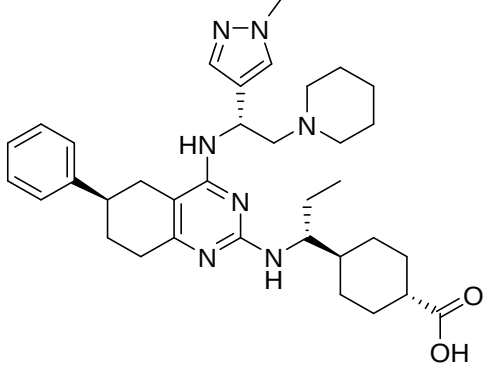
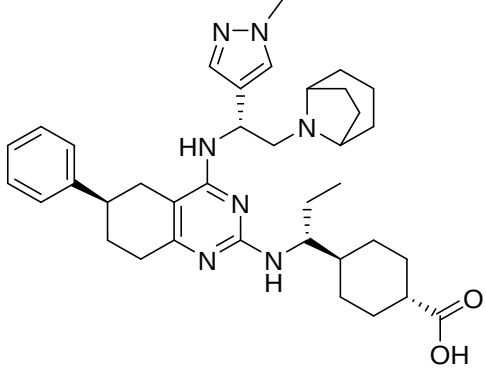
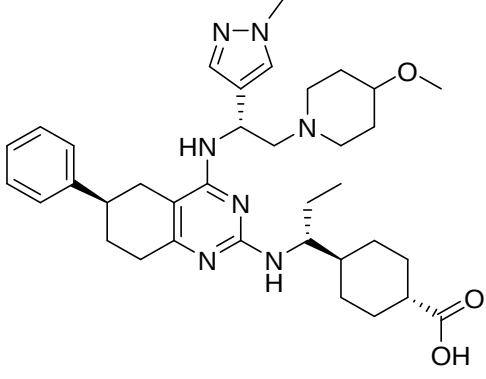
[219] Los siguientes compuestos se prepararon usando el procedimiento anterior o modificaciones del procedimiento anterior usando los correspondientes intermediarios.

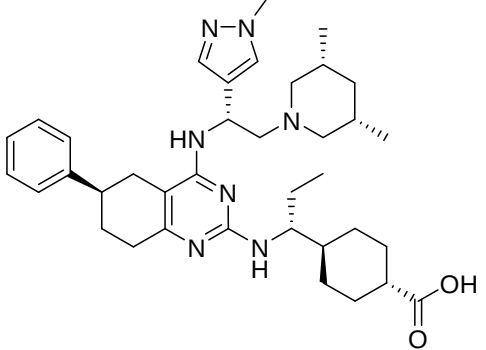
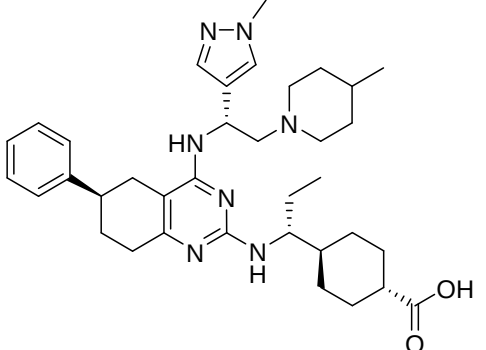
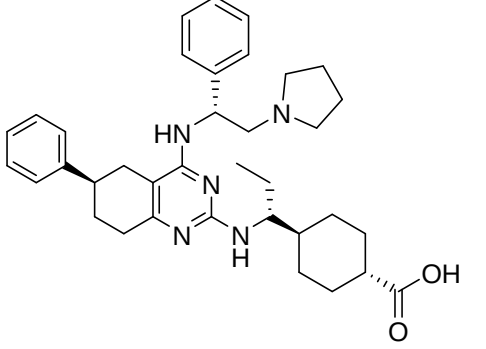
22		LCMS m/z $[M+H]^+ = 642,4$, ^1H RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 7,62 (s, 1H), 7,50 – 7,40 (m, 1H), 7,38 – 7,30 (m, 4H), 7,24 (ddt, $J = 8,6, 5,4, 2,6$ Hz, 1H), 5,70 (dd, $J = 10,0, 4,7$ Hz, 1H), 4,51 – 4,40 (m, 1H), 3,89 (s, 1H), 3,14 – 2,93 (m, 3H), 2,91 – 2,59 (m, 5H), 2,42 (dd, $J = 15,8, 11,0$ Hz, 1H), 2,19 – 1,91 (m, 6H), 1,84 (t, $J = 10,4$ Hz, 2H), 1,77 – 1,60 (m, 5H), 1,60 – 1,30 (m, 11H), 1,18 – 0,98 (m, 2H), 0,95 (t, $J = 7,3$ Hz, 4H), 0,88 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H).
32		LCMS m/z $[M+H]^+ = 614,4$, ^1H RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 7,42 (s, 1H), 7,29 (d, $J = 4,8$ Hz, 1H), 7,26 – 7,16 (m, 4H), 7,12 (tt, $J = 6,2, 2,8$ Hz, 1H), 5,55 (dd, $J = 10,2, 4,9$ Hz, 1H), 3,73 (s, 4H), 2,99 – 2,42 (m, 8H), 2,29 (dd, $J = 15,9, 11,2$ Hz, 1H), 2,03 – 1,10 (m, 18H), 1,04 – 0,52 (m, 9H).
38		LCMS m/z $[M+H]^+ = 666,5$, ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,52 (s, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,23 (q, $J = 4,1$ Hz, 4H), 7,11 (ddt, $J = 8,4, 5,5, 2,6$ Hz, 1H), 4,03 (q, $J = 7,3$ Hz, 2H), 3,71 (dt, $J = 9,7, 4,9$ Hz, 1H), 3,01 – 2,81 (m, 3H), 2,61 (dt, $J = 15,8, 10,0$ Hz, 3H), 2,35 (d, $J = 13,4$ Hz, 1H), 2,17 – 1,74 (m, 14H), 1,74 – 1,48 (m, 7H), 1,31 (t, $J = 7,3$ Hz, 8H), 0,82 (t, $J = 7,3$ Hz, 6H).

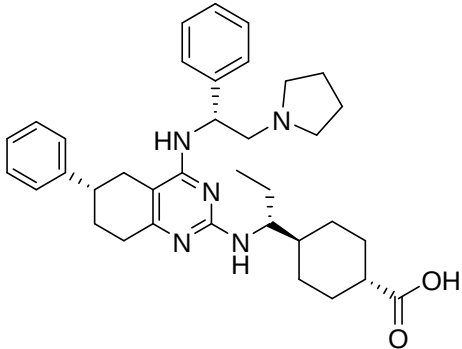
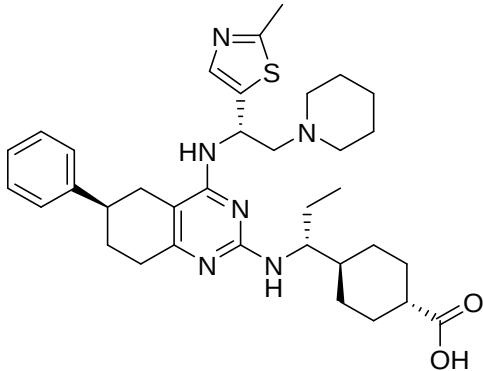
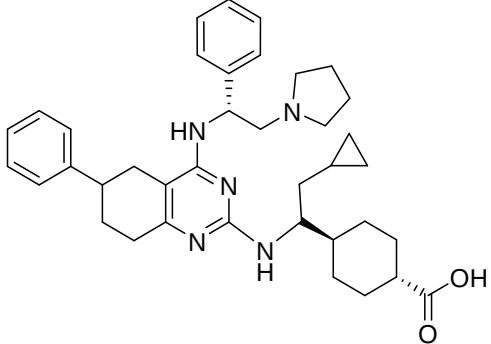
45		LCMS m/z $[M+H]^+ = 614,4$, ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,55 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,39 – 7,29 (m, 4H), 7,28 – 7,18 (m, 1H), 5,63 (dd, $J = 9,8, 4,8$ Hz, 1H), 4,14 (q, $J = 7,3$ Hz, 2H), 3,84 (s, 1H), 3,05 – 2,89 (m, 2H), 2,76 (dd, $J = 15,8, 5,4$ Hz, 2H), 2,70 – 2,55 (m, 4H), 2,54 – 2,36 (m, 3H), 2,15 – 1,91 (m, 5H), 1,82 (d, $J = 12,9$ Hz, 1H), 1,75 – 1,54 (m, 6H), 1,51 – 1,39 (m, 8H), 1,11 – 1,00 (m, 2H), 0,94 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H).
58		LCMS m/z $[M+H]^+ = 612,4$, ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,52 (d, $J = 3,3$ Hz, 1H), 7,42 (d, $J = 4,1$ Hz, 1H), 7,34 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H), 7,21 (d, $J = 7,1$ Hz, 1H), 5,53 (s, 1H), 3,83 (d, $J = 14,4$ Hz, 4H), 3,55 (s, 1H), 2,96 (d, $J = 10,8$ Hz, 3H), 2,82 – 2,57 (m, 3H), 2,52 – 2,28 (m, 3H), 2,14 – 1,87 (m, 6H), 1,85 – 1,60 (m, 6H), 1,59 – 1,26 (m, 7H), 1,15 – 0,97 (m, 2H), 0,93 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H).
71		LCMS m/z $[M+H]^+ = 652,4$, ^1H RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 7,51 (dd, $J = 40,1, 8,4$ Hz, 2H), 7,38 – 7,02 (m, 5H), 5,42 (s, 1H), 3,91 – 3,73 (m, 4H), 3,19 – 2,85 (m, 4H), 2,82 – 2,58 (m, 3H), 2,45 (dd, $J = 15,8, 10,6$ Hz, 1H), 2,25 – 1,53 (m, 21H), 1,49 – 1,24 (m, 4H), 1,09 (dtd, $J = 18,9, 13,8, 13,4, 9,9$ Hz, 2H), 0,83 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H)

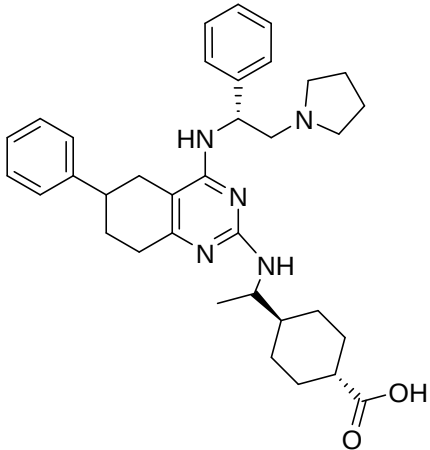
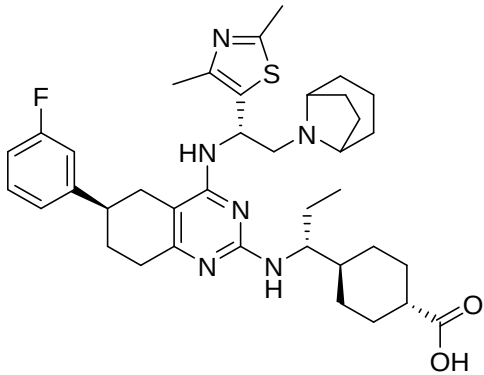
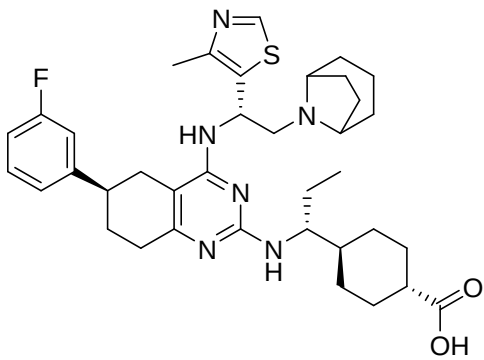
84		LCMS m/z $[M+H]^+ = 614,34$, ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,42 (s, 1H), 7,37 – 7,22 (m, 5H), 7,13 (qt, $J = 5,3, 2,8$ Hz, 1H), 5,55 (s, 1H), 3,74 (s, 4H), 2,99 – 2,50 (m, 8H), 2,43 – 2,24 (m, 1H), 2,14 – 1,16 (m, 20H), 0,89 – 0,74 (m, 7H).
86		LCMS m/z $[M+H]^+ = 626,3$, ^1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ 7,34 – 7,18 (m, 6H), 7,11 (tq, $J = 6,4, 2,2$ Hz, 1H), 7,02 – 6,90 (m, 2H), 5,24 (s, 1H), 3,59 (ddt, $J = 9,1, 6,1, 2,9$ Hz, 1H), 3,40 (s, 1H), 3,03 – 2,79 (m, 3H), 2,75 – 2,49 (m, 3H), 2,36 (q, $J = 12,1, 10,9$ Hz, 3H), 2,10 – 1,07 (m, 19H), 0,81 (t, $J = 7,3$ Hz, 5H).
90		LCMS m/z $[M+H]^+ = 614,4$, ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,48 (s, 1H), 7,40 (d, $J = 0,8$ Hz, 1H), 7,38 – 7,30 (m, 4H), 7,27 – 7,17 (m, 1H), 5,63 (dd, $J = 10,2, 4,1$ Hz, 1H), 3,85 (s, 4H), 3,19 (dd, $J = 13,6, 10,3$ Hz, 1H), 3,10 – 2,93 (m, 2H), 2,80 – 2,29 (m, 7H), 2,12 – 1,87 (m, 5H), 1,80 (d, $J = 12,9$ Hz, 1H), 1,75 – 1,56 (m, 5H), 1,55 – 1,26 (m, 7H), 1,17 – 0,98 (m, 5H), 0,93 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H).
95		LCMS m/z $[M+H]^+ = 628,4$, ^1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ 7,42 (s, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,23 (d, $J = 4,9$ Hz, 4H), 7,18 – 7,07 (m, 1H), 5,42 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 3,74 (s, 4H), 2,86 (tdd, $J = 11,3, 5,2, 2,8$ Hz, 1H), 2,77 – 2,51 (m, 4H), 2,45 (dd, $J = 12,7, 5,5$ Hz, 1H), 2,38 – 2,20 (m, 3H), 2,17 – 1,78

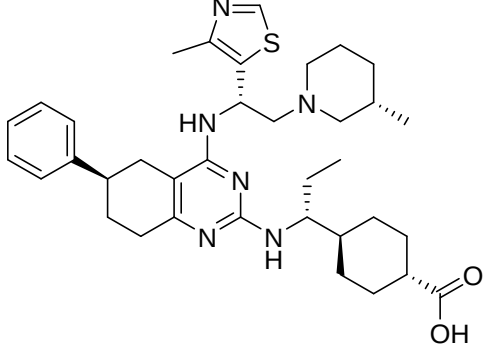
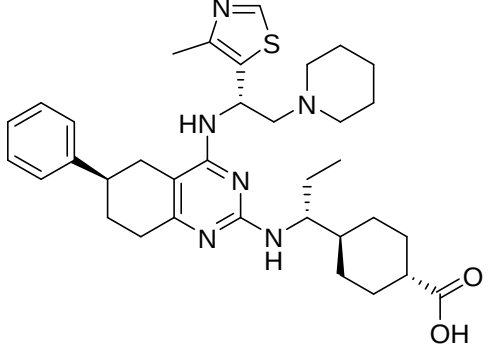
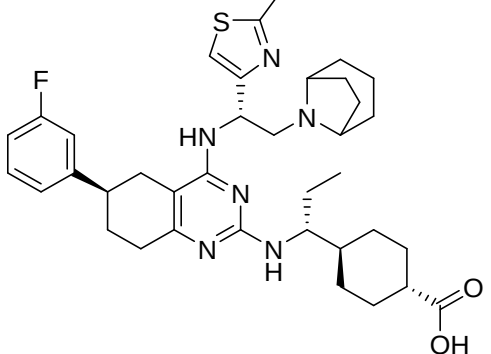
		(m, 7H), 1,75 – 1,52 (m, 3H), 1,50 – 1,20 (m, 6H), 1,15 – 1,04 (m, 2H), 1,00 – 0,81 (m, 5H), 0,76 (d, $J = 8,4$ Hz, 6H).
96		LCMS m/z $[M+H]^+ = 628,4$, ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,55 – 7,24 (m, 6H), 6,98 (dt, $J = 8,6, 4,2$ Hz, 1H), 5,76 (s, 1H), 3,75 (d, $J = 2,3$ Hz, 4H), 3,06 – 2,84 (m, 2H), 2,63 – 2,16 (m, 2H), 2,16 – 0,48 (m, 34H).
123		LCMS m/z $[M+H]^+ = 614,3$, ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,50 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,39 – 7,30 (m, 4H), 7,21 (ddd, $J = 8,5, 6,0, 2,2$ Hz, 1H), 5,60 (dd, $J = 7,6, 5,8$ Hz, 1H), 3,85 (s, 4H), 3,11 – 2,81 (m, 4H), 2,77 – 2,33 (m, 6H), 2,17 – 1,88 (m, 5H), 1,81 (d, $J = 12,9$ Hz, 1H), 1,75 – 1,23 (m, 12H), 1,16 – 1,00 (m, 5H), 0,94 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H).
49		LCMS m/z $[M+H]^+ = 623,0$, ^1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ 7,39 – 7,27 (m, 8H), 7,27 – 7,19 (m, 2H), 5,13 (s, 1H), 4,65 (s, 1H), 3,59 (ddd, $J = 10,0, 6,3, 3,8$ Hz, 1H), 3,22 – 3,10 (m, 1H), 3,01 (tdd, $J = 11,2, 5,3, 2,9$ Hz, 1H), 2,81 (tq, $J = 10,3, 5,1$ Hz, 3H), 2,72 – 2,60 (m, 2H), 2,53 (dd, $J = 15,5, 11,0$ Hz, 1H), 2,15 – 2,06 (m, 1H), 2,06 – 1,88 (m, 4H), 1,83 – 1,51 (m, 9H), 1,47 – 1,14 (m, 8H), 0,90 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H), 0,85 – 0,72 (m, 1H), 0,66 – 0,48 (m, 1H).

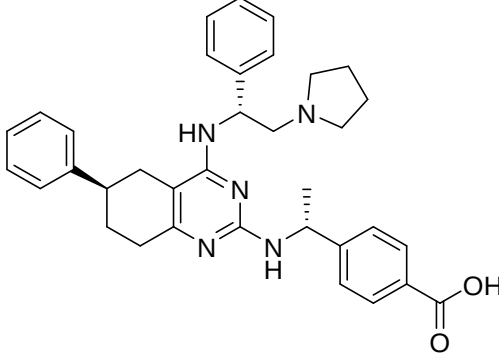
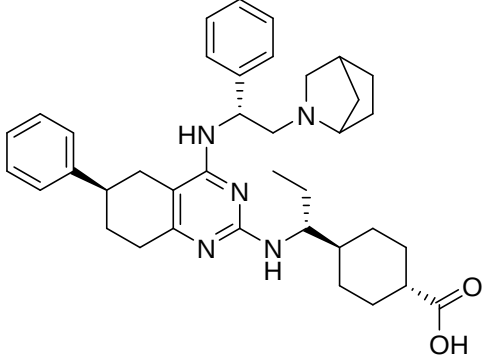
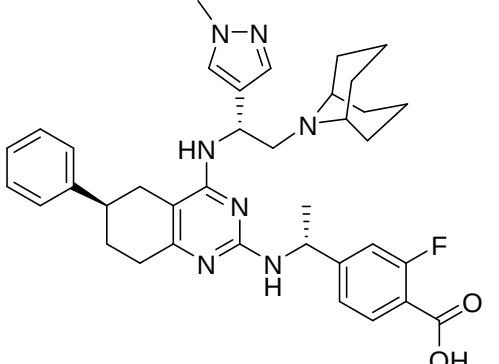
56		LCMS m/z $[M+H]^+ = 600,3$, ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,48 (s, 1H), 7,40 – 7,26 (m, 5H), 7,26 – 7,19 (m, 1H), 6,12 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 5,81 (s, 1H), 5,40 (q, $J = 7,6$ Hz, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,68 – 3,61 (m, 1H), 3,17 (s, 1H), 2,87 (tq, $J = 9,0, 4,5$ Hz, 1H), 2,70 – 2,52 (m, 3H), 2,48 – 2,32 (m, 5H), 2,22 (dd, $J = 15,6, 11,3$ Hz, 1H), 1,94 – 1,84 (m, 2H), 1,78 (d, $J = 12,7$ Hz, 2H), 1,72 – 1,58 (m, 3H), 1,56 – 1,39 (m, 5H), 1,38 – 1,21 (m, 4H), 1,20 – 1,00 (m, 2H), 0,98 – 0,72 (m, 5H).
60		LCMS m/z $[M+H]^+ = 626,4$, ^1H RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 7,50 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,35 – 7,28 (m, 4H), 7,23 – 7,17 (m, 1H), 5,46 – 5,34 (m, 1H), 3,84 – 3,74 (m, 4H), 3,29 – 3,25 (m, 2H), 2,97 (tdd, $J = 11,2, 5,2, 2,7$ Hz, 1H), 2,85 (q, $J = 8,0, 7,4$ Hz, 2H), 2,76 – 2,56 (m, 3H), 2,41 (dd, $J = 15,5, 11,0$ Hz, 1H), 2,12 – 1,86 (m, 7H), 1,81 – 1,53 (m, 8H), 1,47 – 1,30 (m, 7H), 1,10 – 0,95 (m, 2H), 0,91 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H).
151		LCMS m/z $[M+H]^+ = 630,3$, ^1H RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 7,49 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,37 – 7,29 (m, 4H), 7,21 (tt, $J = 6,4, 2,1$ Hz, 1H), 5,57 (dd, $J = 9,8, 4,9$ Hz, 1H), 3,87 – 3,72 (m, 4H), 3,30 (s, 3H), 3,28 – 3,22 (m, 1H), 3,01 – 2,86 (m, 3H), 2,82 – 2,55 (m, 5H), 2,38 (dd, $J = 14,8, 10,9$ Hz, 2H), 2,24 (t, $J = 10,6$ Hz, 1H), 2,14 – 1,84 (m, 7H), 1,78 (d, $J = 12,7$ Hz, 1H), 1,71 – 1,61 (m, 2H), 1,58 – 1,24 (m, 6H), 1,10 – 0,95 (m, 2H), 0,92 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H).

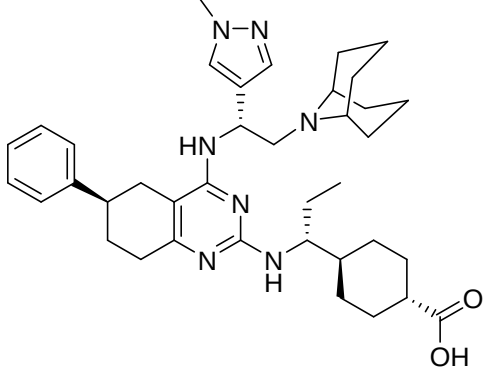
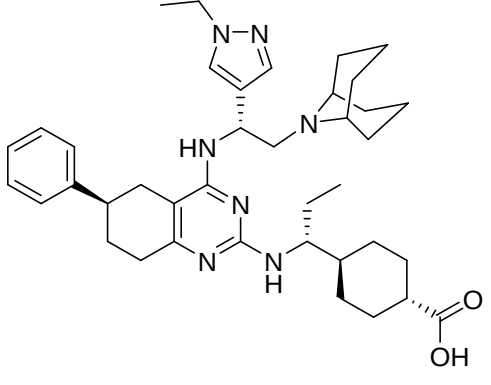
61		LCMS m/z $[M+H]^+ = 628,4$, ^1H RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 7,41 (s, 1H), 7,30 (d, $J = 0,8$ Hz, 1H), 7,28 – 7,17 (m, 4H), 7,11 (ddd, $J = 8,6, 5,7, 2,7$ Hz, 1H), 5,53 (dd, $J = 9,8, 4,9$ Hz, 1H), 3,73 (s, 4H), 2,96 – 2,74 (m, 4H), 2,71 – 2,45 (m, 4H), 2,29 (dd, $J = 15,7, 11,1$ Hz, 1H), 2,07 – 1,77 (m, 5H), 1,60 (ddd, $J = 44,7, 33,6, 11,2$ Hz, 8H), 1,44 – 1,14 (m, 4H), 1,02 – 0,87 (m, 2H), 0,84 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H), 0,75 (d, $J = 5,7$ Hz, 6H), 0,53 – 0,34 (m, 1H).
121		LCMS m/z $[M+H]^+ = 614,3$, ^1H RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 7,44 (s, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,24 (q, $J = 4,0, 2,9$ Hz, 4H), 7,13 (td, $J = 5,9, 2,8$ Hz, 1H), 5,58 (s, 1H), 3,74 (s, 4H), 3,10 – 2,79 (m, 4H), 2,79 – 2,51 (m, 4H), 2,41 – 2,27 (m, 1H), 2,27 – 1,77 (m, 7H), 1,57 (d, $J = 13,4$ Hz, 5H), 1,50 – 0,90 (m, 9H), 0,83 (d, $J = 6,5$ Hz, 6H).
85		LCMS m/z $[M+H]^+ = 582,8$, ^1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 7,43 – 7,30 (m, 6H), 7,25 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H), 7,16 (t, $J = 7,2$ Hz, 1H), 6,43 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 5,87 (s, 1H), 5,25 (s, 1H), 3,61 (s, 1H), 2,91 (ddd, $J = 14,7, 11,3, 7,4$ Hz, 2H), 2,67 – 2,38 (m, 9H), 2,31 (dd, $J = 15,7, 11,4$ Hz, 1H), 2,03 – 1,85 (m, 3H), 1,79 (d, $J = 14,6$ Hz, 2H), 1,67 – 1,42 (m, 6H), 1,37 – 1,01 (m, 4H), 0,81 (t, $J = 7,2$ Hz, 5H).

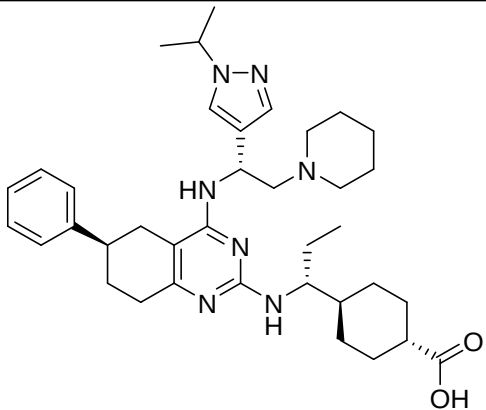
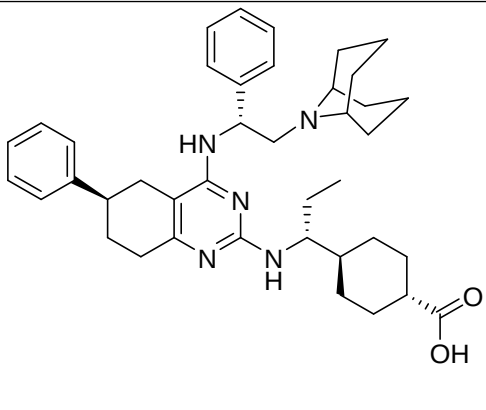
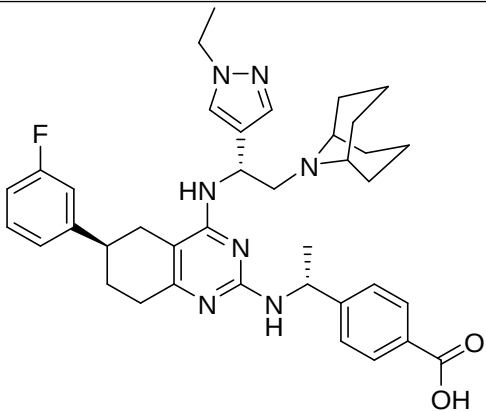
115		LCMS m/z $[M+H]^+ = 582,6$, ^1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 7,42 – 7,30 (m, 6H), 7,30 – 7,20 (m, 3H), 7,16 (t, $J = 7,2$ Hz, 1H), 6,37 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 5,79 (s, 1H), 5,26 (s, 1H), 3,61 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 2,96 – 2,81 (m, 2H), 2,67 (dd, $J = 15,7, 5,3$ Hz, 1H), 2,61 – 2,36 (m, 6H), 2,25 (dd, $J = 15,6, 11,3$ Hz, 1H), 1,92 (td, $J = 9,9, 4,9$ Hz, 3H), 1,78 (d, $J = 13,8$ Hz, 2H), 1,69 – 1,40 (m, 7H), 1,37 – 1,05 (m, 5H), 0,93 – 0,51 (m, 5H).
119		LCMS m/z $[M+H]^+ = 617,4$, ^1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 7,37 – 7,21 (m, 5H), 7,18 – 7,09 (m, 1H), 6,43 (s, 1H), 5,85 (s, 1H), 5,52 (s, 1H), 3,51 (s, 1H), 2,81 (s, 1H), 2,63 – 2,35 (m, 8H), 2,32 – 2,11 (m, 4H), 1,85 (s, 3H), 1,72 (s, 2H), 1,55 (s, 2H), 1,39 (d, $J = 5,5$ Hz, 5H), 1,26 (d, $J = 33,9$ Hz, 5H), 1,05 (s, 2H), 0,73 (t, $J = 7,2$ Hz, 5H).
139		LCMS m/z $[M+H]^+ = 608,7$, $R_t = 0,94$ min (Método: A: 5 mM Hidróxido de amonio en Agua, B: 5 mM Hidróxido de amonio en ACN, pH 10,2, 50 °C, 2–98 % B. AcQuity UPLC BEH C18 1,7 μm 2,1 x 30 mm, 1 mL/min)

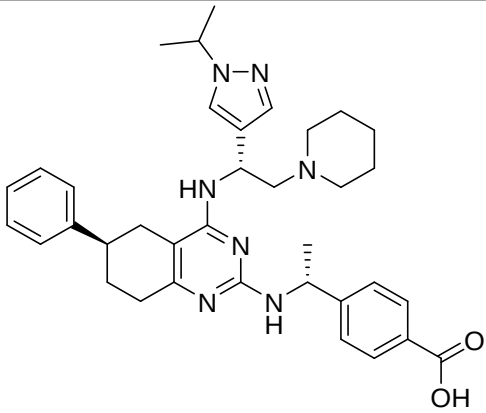
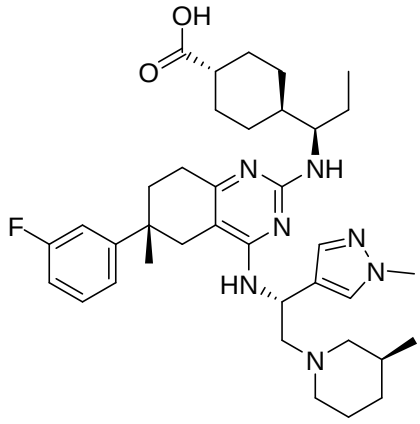
158		LCMS m/z $[M+H]^+ = 568,4$, ^1H RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 7,42 – 7,16 (m, 10H), 5,55 – 5,33 (m, 1H), 3,82 (td, $J = 9,3, 8,0, 5,7$ Hz, 1H), 3,06 – 2,29 (m, 10H), 2,10 – 1,75 (m, 10H), 1,66 – 1,18 (m, 5H), 1,18 – 0,84 (m, 5H).
24		LCMS m/z $[M+H]^+ = 675,6$, ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,25 (td, $J = 8,1, 6,1$ Hz, 1H), 7,10 – 7,04 (m, 1H), 7,00 (dt, $J = 10,3, 2,2$ Hz, 1H), 6,86 (td, $J = 8,6, 2,7$ Hz, 1H), 5,65 – 5,24 (m, 1H), 3,86 – 3,58 (m, 1H), 2,95 (dddd, $J = 11,3, 8,3, 5,2, 2,7$ Hz, 1H), 2,77 (d, $J = 7,0$ Hz, 2H), 2,73 – 2,54 (m, 3H), 2,48 (s, 3H), 2,43 – 2,25 (m, 4H), 2,14 – 1,12 (m, 24H), 1,00 (qt, $J = 12,7, 6,4$ Hz, 2H), 0,64 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H).
26		LCMS m/z $[M+H]^+ = 661,4$, ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,81 (s, 1H), 7,35 (td, $J = 8,0, 6,1$ Hz, 1H), 7,17 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,11 (dt, $J = 10,3, 2,2$ Hz, 1H), 7,02 – 6,91 (m, 1H), 5,45 (s, 1H), 3,83 – 3,58 (m, 1H), 3,23 – 3,14 (m, 1H), 3,11 – 2,98 (m, 1H), 2,95 – 2,61 (m, 5H), 2,56 – 2,38 (m, 4H), 2,24 – 1,81 (m, 7H), 1,81 – 1,50 (m, 8H), 1,50 – 1,17 (m, 8H), 0,93 (t, $J = 7,3$ Hz, 4H), 0,82 – 0,54 (m, 1H).

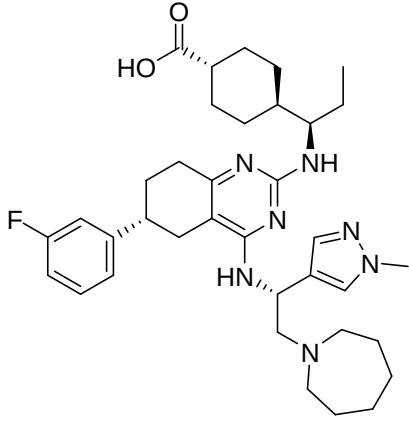
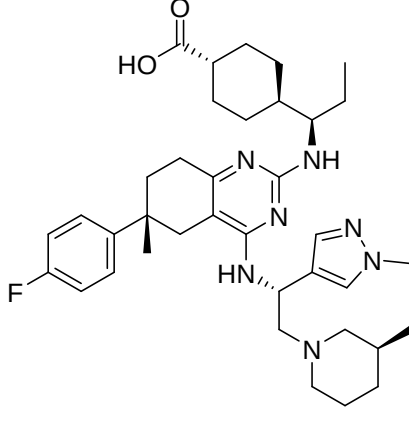
73		LCMS m/z $[M+H]^+ = 631,5$, ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,69 (s, 1H), 7,29 – 7,19 (m, 4H), 7,12 (dt, $J = 5,8, 2,9$ Hz, 1H), 5,45 (dd, $J = 9,5, 5,3$ Hz, 1H), 3,56 (ddd, $J = 10,2, 6,6, 4,0$ Hz, 1H), 2,99 – 2,26 (m, 12H), 2,08 – 1,09 (m, 18H), 1,00 – 0,69 (m, 8H), 0,70 – 0,49 (m, 1H).
114		LCMS m/z $[M+H]^+ = 617,5$, ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,68 (s, 1H), 7,29 – 7,19 (m, 4H), 7,14 (dt, $J = 6,1, 3,2$ Hz, 1H), 5,69 (s, 1H), 3,70 (s, 1H), 2,90 (ddt, $J = 8,3, 5,3, 2,5$ Hz, 1H), 2,82 (dd, $J = 12,9, 9,7$ Hz, 1H), 2,75 – 2,28 (m, 12H), 1,96 (dtd, $J = 31,6, 13,0, 7,8$ Hz, 5H), 1,83 – 1,66 (m, 2H), 1,58 – 1,15 (m, 11H), 1,10 – 0,91 (m, 2H), 0,63 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H).
127		LCMS m/z $[M+H]^+ = 661,4$, ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,35 (td, $J = 8,0, 6,1$ Hz, 1H), 7,26 – 7,15 (m, 2H), 7,11 (dt, $J = 10,3, 2,2$ Hz, 1H), 6,96 (td, $J = 8,5, 2,6$ Hz, 1H), 5,61 (s, 1H), 3,72 (ddd, $J = 9,8, 6,0, 3,8$ Hz, 1H), 3,61 – 3,38 (m, 2H), 3,25 – 2,98 (m, 3H), 2,92 – 2,58 (m, 6H), 2,57 – 2,40 (m, 1H), 2,24 – 1,90 (m, 7H), 1,90 – 1,22 (m, 15H), 1,19 – 0,97 (m, 2H), 0,75 (s, 3H).

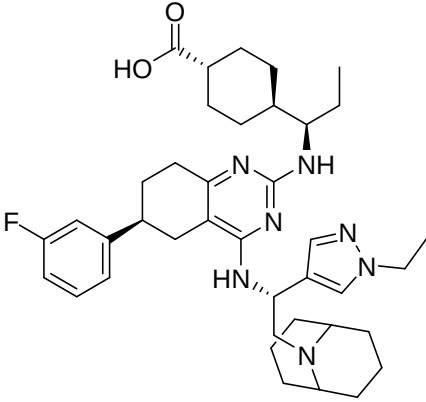
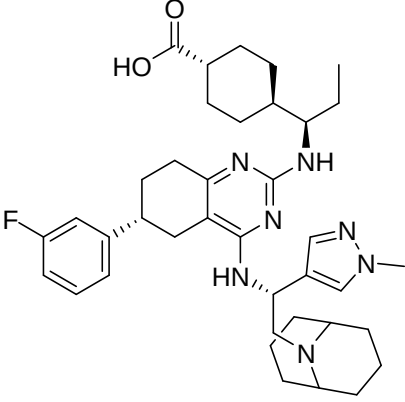
159		LCMS m/z $[M+H]^+ = 562,6$, ^1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 7,77 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 7,39 – 7,27 (m, 6H), 7,27 – 7,18 (m, 1H), 7,17 – 6,97 (m, 5H), 6,40 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 5,29 (d, $J = 7,1$ Hz, 1H), 5,00 (t, $J = 7,3$ Hz, 1H), 2,96 – 2,76 (m, 3H), 2,66 – 2,53 (m, 3H), 2,49 – 2,40 (m, 3H), 2,29 – 2,07 (m, 1H), 2,00 – 1,74 (m, 2H), 1,72 – 1,56 (m, 4H), 1,38 (d, $J = 7,0$ Hz, 3H).
160		LCMS m/z $[M+H]^+ = 607,8$, ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,34 – 7,16 (m, 8H), 7,12 (dtd, $J = 4,7, 2,6, 1,3$ Hz, 2H), 5,15 (dd, $J = 10,0, 4,1$ Hz, 1H), 3,56 (ddd, $J = 9,7, 5,8, 4,0$ Hz, 1H), 3,32 (s, 1H), 2,97 – 2,71 (m, 4H), 2,71 – 2,35 (m, 4H), 2,26 (dd, $J = 19,3, 8,5$ Hz, 2H), 2,11 – 0,87 (m, 20H), 0,50 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H).
168		LCMS m/z $[M+H]^+ = 638,4$, ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,60 (td, $J = 7,8, 2,9$ Hz, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,34 – 7,24 (m, 4H), 7,24 – 7,14 (m, 1H), 7,14 – 6,92 (m, 3H), 5,47 (s, 1H), 5,14 – 4,93 (m, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,6 – 3,1 (Señales para 5H superpuestas a pico de solvente MeOD), 3,04 – 2,83 (m, 1H), 2,82 – 2,53 (m, 3H), 2,39 – 2,27 (m, 1H), 2,26 – 1,86 (m, 8H), 1,87 – 1,54 (m, 5H), 1,49 (d, $J = 6,9$ Hz, 3H).

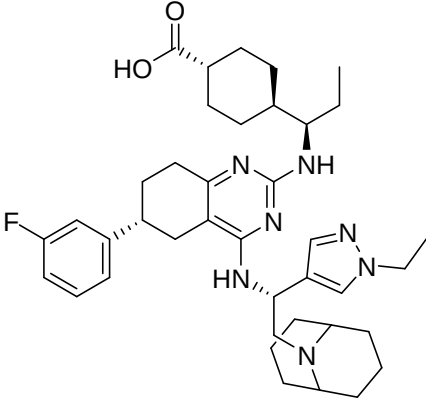
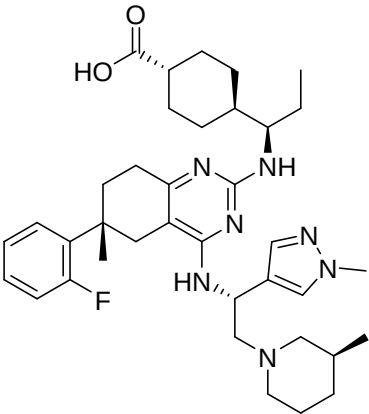
59		LCMS m/z $[M+H]^+ = 640,5$, ^1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 7,51 (s, 1H), 7,37 – 7,28 (m, 5H), 7,27 – 7,17 (m, 1H), 6,04 (s, 1H), 5,71 (s, 1H), 5,29 – 5,14 (m, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,67 – 3,60 (m, 1H), 2,95 – 2,82 (m, 3H), 2,76 – 2,70 (m, 2H), 2,64 – 2,52 (m, 2H), 2,36 – 2,22 (m, 1H), 1,99 – 1,73 (m, 10H), 1,72 – 1,62 (m, 3H), 1,55 – 1,45 (m, 3H), 1,45 – 1,34 (m, 4H), 1,34 – 1,21 (m, 3H), 1,20 – 1,05 (m, 2H), 0,98 – 0,81 (m, 2H), 0,75 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H).
65		LCMS m/z $[M+H]^+ = 654,7$, ^1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 7,54 (s, 1H), 7,42 – 7,30 (m, 5H), 7,27 – 7,15 (m, 1H), 6,03 (s, 1H), 5,70 (s, 1H), 5,16 (q, $J = 7,2$ Hz, 1H), 4,03 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H), 3,63 (s, 1H), 2,91 – 2,79 (m, 3H), 2,73 (s, 2H), 2,68 – 2,55 (m, 2H), 2,36 – 2,18 (m, 1H), 2,00 – 1,74 (m, 10H), 1,68 – 1,60 (m, 3H), 1,56 – 1,47 (m, 3H), 1,44 – 1,37 (m, 4H), 1,35 – 1,24 (m, 6H), 1,17 – 1,06 (m, 2H), 0,96 – 0,74 (m, 5H).

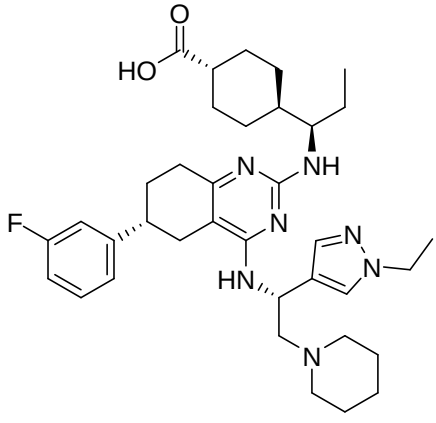
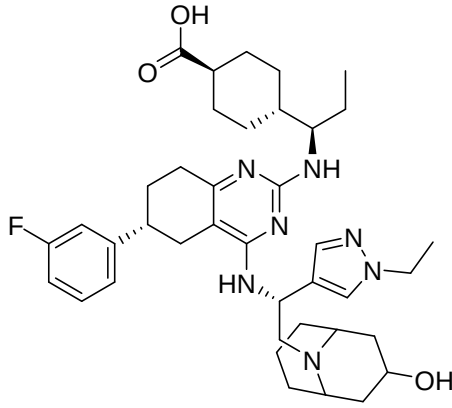
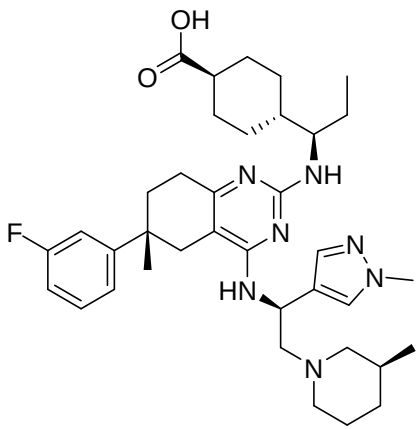
100		LCMS m/z $[M+H]^+ = 628,6$, ^1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 7,53 (s, 1H), 7,41 – 7,29 (m, 5H), 7,27 – 7,16 (m, 1H), 6,12 (s, 1H), 5,78 (s, 1H), 5,49 – 5,39 (m, 1H), 4,49 – 4,29 (m, 1H), 3,78 – 3,63 (m, 1H), 2,95 – 2,85 (m, 1H), 2,75 – 2,66 (m, 2H), 2,61 – 2,52 (m, 3H), 2,45 – 2,37 (m, 3H), 2,29 – 2,19 (m, 1H), 2,02 – 1,78 (m, 5H), 1,74 – 1,64 (m, 2H), 1,56 – 1,39 (m, 5H), 1,37 – 1,28 (m, 10H), 1,25 – 1,11 (m, 3H), 1,04 – 0,91 (m, 2H), 0,81 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H).
108		LCMS m/z $[M+H]^+ = 636,7$, ^1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 7,42 – 7,30 (m, 6H), 7,29 – 7,21 (m, 3H), 7,19 – 7,08 (m, 1H), 6,32 (s, 1H), 5,69 (s, 1H), 5,09 – 4,84 (m, 1H), 3,08 – 2,86 (m, 2H), 2,82 – 2,52 (m, 5H), 2,45 – 2,28 (m, 2H), 2,01 – 1,58 (m, 12H), 1,55 – 1,31 (m, 10H), 1,30 – 0,83 (m, 5H), 0,78 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H).
153		LCMS m/z $[M+H]^+ = 652,3$, ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,94 – 7,84 (m, 2H), 7,36 (s, 1H), 7,29 (dd, $J = 7,8, 3,8$ Hz, 3H), 7,14 – 7,08 (m, 1H), 7,08 – 7,01 (m, 1H), 6,92 (ddd, $J = 11,0, 8,4, 4,2$ Hz, 2H), 5,48 (s, 2H), 5,29 – 5,23 (m, 1H), 5,07 – 5,01 (m, 1H), 4,03 – 3,92 (m, 2H), 3,21 – 2,82 (m, 5H), 2,76 – 2,56 (m, 3H), 2,36 – 2,25 (m, 1H), 2,14 – 1,85 (m, 9H), 1,68 – 1,54 (m, 5H), 1,47 (dd, $J = 7,0, 1,2$ Hz, 3H), 1,31 (td, $J = 7,3, 1,0$ Hz, 3H).

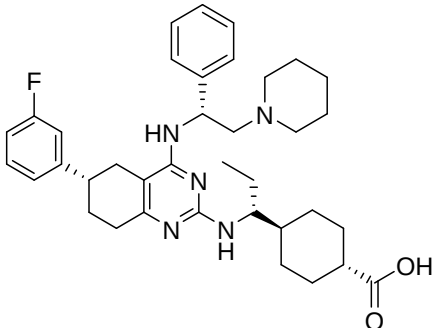
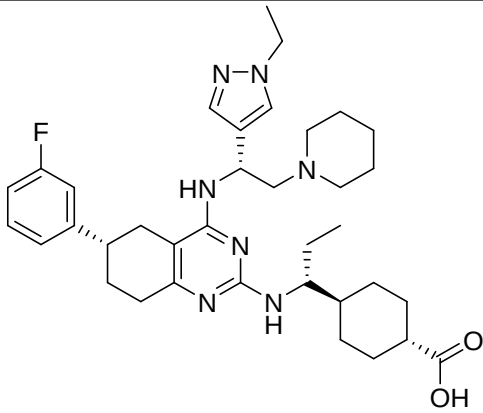
171		LCMS m/z $[M+H]^+ = 608,6$, ^1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 7,76 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 7,38 – 7,12 (m, 9H), 6,62 (s, 1H), 6,12 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 5,45 – 5,34 (m, 1H), 5,10 – 4,98 (m, 1H), 4,41 – 4,23 (m, 1H), 2,92 – 2,77 (m, 1H), 2,68 – 2,56 (m, 2H), 2,54 (s, 3H), 2,48 – 2,30 (m, 5H), 2,25 – 2,12 (m, 1H), 1,96 – 1,78 (m, 2H), 1,54 – 1,18 (m, 14H).
2		LCMS m/z $[M+H]^+ = 646,3$, ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,52 (s, 1H), 7,41 – 7,27 (m, 2H), 7,25 – 7,12 (m, 2H), 7,00 (dt, $J = 2,1, 8,4$ Hz, 1H), 6,46 – 6,22 (br s, 1H), 6,11 (br s, 1H), 5,45 (q, $J = 7,4$ Hz, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,69 – 3,59 (m, 1H), 2,85 (br d, $J = 9,4$ Hz, 1H), 2,81 – 2,70 (m, 2H), 2,70 – 2,63 (m, 1H), 2,61 – 2,54 (m, 1H), 2,54 – 2,51 (m, 2H), 2,45 – 2,31 (m, 2H), 2,19 – 2,08 (m, 1H), 2,07 – 2,00 (m, 1H), 1,95 (m, 1H), 1,92 – 1,78 (m, 3H), 1,72 – 1,59 (m, 4H), 1,58 – 1,50 (m, 2H), 1,48 – 1,40 (m, 1H), 1,37 – 1,22 (m, 5H), 1,20 – 1,06 (m, 2H), 1,00 – 0,86 (m, 2H), 0,85 – 0,72 (m, 7H).

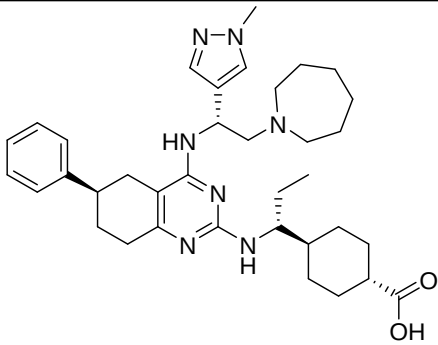
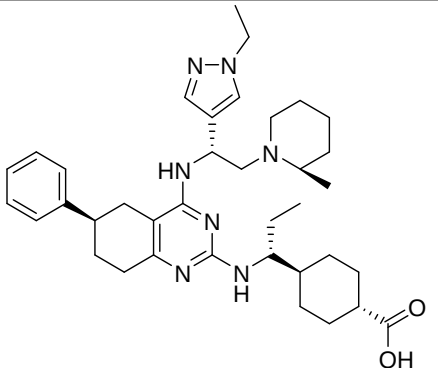
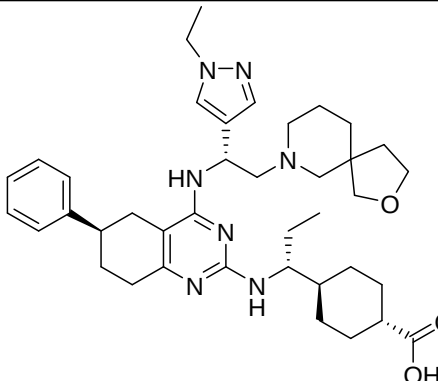
3		LCMS m/z $[M+H]^+ = 632,5$, ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,46 (s, 1H), 7,40 – 7,33 (m, 1H), 7,33 – 7,31 (m, 1H), 7,19 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,14 (br d, $J = 10,5$ Hz, 1H), 7,01 (dt, $J = 1,9, 8,6$ Hz, 1H), 5,81 (br d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 5,36 – 5,27 (m, 2H), 3,76 (s, 3H), 3,75 – 3,68 (m, 1H), 3,03 – 2,93 (m, 2H), 2,92 – 2,76 (m, 3H), 2,69 (br t, $J = 5,1$ Hz, 4H), 2,66 – 2,58 (m, 2H), 2,33 (br dd, $J = 11,2, 15,2$ Hz, 1H), 2,09 – 1,98 (m, 2H), 1,89 (br dd, $J = 6,2, 11,8$ Hz, 3H), 1,74 (br t, $J = 12,8$ Hz, 2H), 1,52 (br s, 8H), 1,46 – 1,33 (m, 2H), 1,33 – 1,18 (m, 2H), 1,08 – 0,95 (m, 2H), 0,86 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H).
5		LCMS m/z $[M+H]^+ = 646,6$, ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,53 (s, 1H), 7,38 (m, 2H), 7,34 (s, 1H), 7,11 (t, $J = 8,8$ Hz, 2H), 6,37 (br s, 1H), 6,20 (br s, 1H), 5,44 (q, $J = 7,1$ Hz, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,65 (br s, 1H), 2,85 (br d, $J = 10,3$ Hz, 1H), 2,81 – 2,61 (m, 3H), 2,57 (br dd, $J = 7,5, 12,2$ Hz, 2H), 2,44 – 2,30 (m, 2H), 2,19 – 1,88 (m, 4H), 1,87 – 1,77 (m, 3H), 1,74 – 1,50 (m, 6H), 1,49 – 1,28 (m, 4H), 1,25 (s, 3H), 1,21 – 1,06 (m, 2H), 1,02 – 0,87 (m, 2H), 0,81 (br d, $J = 6,4$ Hz, 6H)

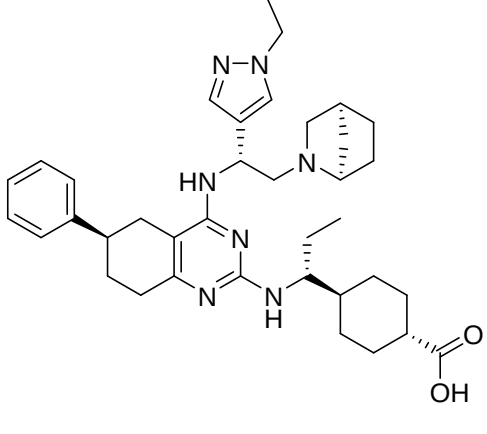
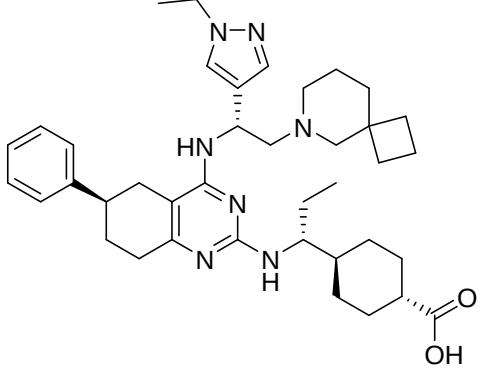
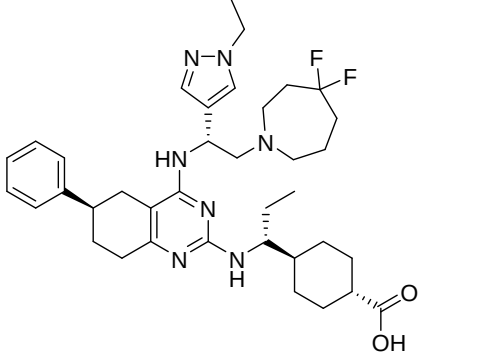
10		LCMS m/z $[M+H]^+ = 672,7$, ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,55 (br s, 1H), 7,40 – 7,33 (m, 2H), 7,20 – 7,15 (m, 2H), 7,07 – 7,00 (m, 1H), 6,22 – 6,02 (m, 1H), 5,20 – 5,13 (m, 1H), 4,03 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H), 3,00 – 2,90 (m, 2H), 2,90 – 2,83 (m, 2H), 2,72 (br s, 2H), 2,63 – 2,54 (m, 3H), 2,43 (br d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 2,28 (br dd, $J = 11,2, 15,0$ Hz, 1H), 2,04 – 1,89 (m, 4H), 1,84 (br dd, $J = 6,3, 11,7$ Hz, 8H), 1,65 (br d, $J = 0,9$ Hz, 2H), 1,54 – 1,45 (m, 3H), 1,43 – 1,33 (m, 5H), 1,30 (t, $J = 7,3$ Hz, 4H), 1,24 – 1,13 (m, 2H), 0,98 – 0,87 (m, 2H), 0,80 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H).
15		LCMS m/z $[M+H]^+ = 658,4$, ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,49 (s, 1H), 7,42 – 7,34 (m, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,19 (br d, $J = 7,8$ Hz, 2H), 7,08 – 7,00 (m, 1H), 6,27 – 5,88 (m, 2H), 5,14 (q, $J = 7,0$ Hz, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,62 (br dd, $J = 1,3, 3,6$ Hz, 2H), 3,00 – 2,80 (m, 4H), 2,73 (br s, 2H), 2,66 – 2,54 (m, 2H), 2,34 – 2,21 (m, 1H), 2,10 – 1,76 (m, 11H), 1,65 (br d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 1,57 – 1,46 (m, 3H), 1,45 – 1,35 (m, 4H), 1,34 – 1,25 (m, 2H), 1,24 – 1,09 (m, 2H), 0,92 (br dd, $J = 1,6, 7,1$ Hz, 2H), 0,80 (br t, $J = 7,2$ Hz, 3H)

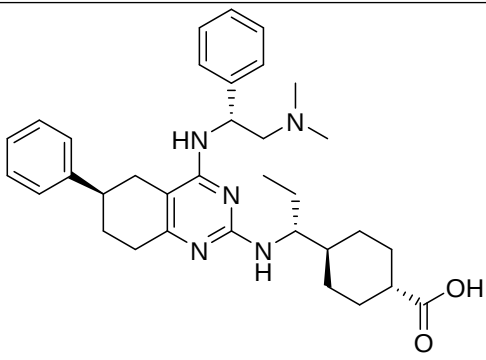
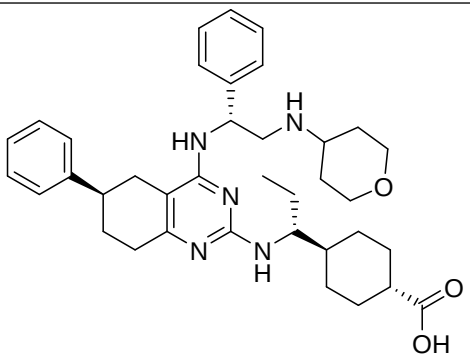
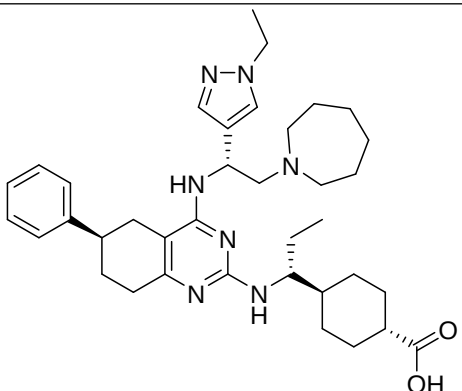
17		LCMS m/z $[M+H]^+ = 672,7$, ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,54 (br s, 1H), 7,40 – 7,31 (m, 2H), 7,19 (d, $J = 7,7$ Hz, 2H), 7,08 – 7,00 (m, 1H), 6,22 – 6,00 (m, 1H), 5,98 – 5,77 (m, 1H), 5,16 (q, $J = 7,2$ Hz, 1H), 4,03 (q, $J = 7,3$ Hz, 2H), 2,99 – 2,90 (m, 2H), 2,72 (br s, 3H), 2,63 (br d, $J = 5,3$ Hz, 2H), 2,59 (br d, $J = 4,9$ Hz, 2H), 2,26 (br dd, $J = 12,0, 14,7$ Hz, 1H), 1,99 – 1,89 (m, 4H), 1,89 – 1,77 (m, 8H), 1,70 – 1,60 (m, 2H), 1,54 – 1,35 (m, 8H), 1,30 (t, $J = 7,3$ Hz, 5H), 1,22 – 1,12 (m, 2H), 0,98 – 0,87 (m, 2H), 0,79 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H).
20		LCMS m/z $[M+H]^+ = 646,3$, ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,55 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,30 – 7,23 (m, 1H), 7,19 – 7,04 (m, 3H), 6,40 – 6,25 (m, 1H), 6,08 – 5,85 (m, 1H), 5,44 (q, $J = 7,6$ Hz, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,69 – 3,61 (m, 1H), 2,85 (br d, $J = 15,8$ Hz, 2H), 2,78 (br d, $J = 10,5$ Hz, 1H), 2,71 – 2,65 (m, 1H), 2,61 – 2,56 (m, 1H), 2,53 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 2,45 – 2,37 (m, 2H), 2,36 – 2,31 (m, 1H), 2,30 – 2,21 (m, 1H), 2,10 – 1,98 (m, 2H), 1,97 – 1,90 (m, 1H), 1,89 – 1,78 (m, 3H), 1,72 – 1,60 (m, 4H), 1,59 – 1,51 (m, 2H), 1,46 (dt, $J = 4,0, 6,9$ Hz, 1H), 1,36 (s, 3H), 1,34 – 1,26 (m, 1H), 1,25 – 1,07 (m, 2H), 1,00 – 0,88 (m, 2H), 0,86 – 0,72 (m, 7H).

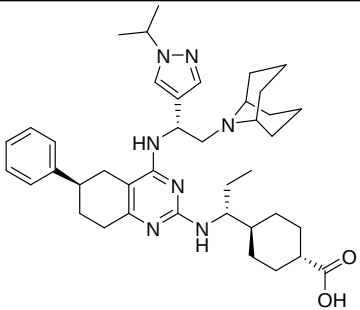
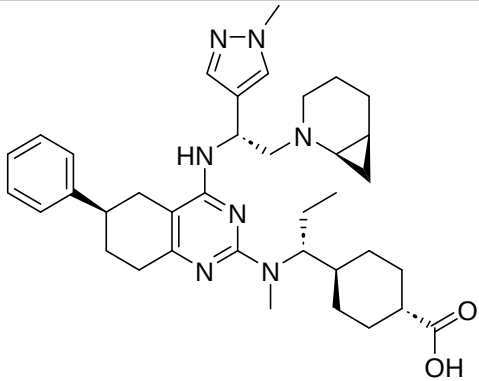
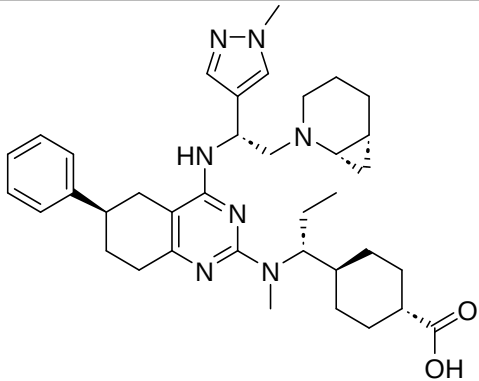
30		LCMS m/z $[M+H]^+ = 632,6$, ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,54 – 7,49 (m, 1H), 7,40 – 7,33 (m, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,20 (d, $J = 7,6$ Hz, 2H), 7,07 – 7,00 (m, 1H), 6,19 – 6,10 (m, 1H), 5,93 – 5,75 (m, 1H), 5,47 – 5,38 (m, 1H), 4,07 – 3,99 (m, 2H), 3,71 – 3,64 (m, 1H), 2,96 – 2,90 (m, 1H), 2,70 – 2,64 (m, 2H), 2,39 (br s, 4H), 2,30 – 2,17 (m, 2H), 2,00 – 1,80 (m, 6H), 1,72 – 1,63 (m, 2H), 1,42 (br d, $J = 4,4$ Hz, 6H), 1,37 – 1,28 (m, 8H), 1,22 – 1,14 (m, 2H), 1,00 – 0,91 (m, 2H), 0,83 – 0,78 (m, 3H).
117		LCMS m/z $[M+H]^+ = 688,6$, ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,53 (br d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,42 – 7,30 (m, 2H), 7,19 (br d, $J = 9,3$ Hz, 2H), 7,09 – 7,00 (m, 1H), 6,27 – 6,08 (m, 1H), 5,29 – 5,16 (m, 1H), 4,43 – 4,26 (m, 1H), 4,09 – 3,99 (m, 2H), 3,80 – 3,73 (m, 1H), 3,69 – 3,64 (m, 1H), 2,94 (br s, 2H), 2,83 – 2,77 (m, 2H), 2,61 (br d, $J = 4,2$ Hz, 4H), 2,30 – 2,15 (m, 3H), 2,15 – 2,01 (m, 4H), 1,95 – 1,83 (m, 4H), 1,79 – 1,65 (m, 4H), 1,56 – 1,44 (m, 2H), 1,34 – 1,28 (m, 5H), 1,23 – 1,11 (m, 4H), 1,09 – 0,94 (m, 4H), 0,83 – 0,75 (m, 3H).
130		LCMS m/z $[M+H]^+ = 646,3$, ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,63 – 7,48 (m, 1H), 7,43 – 7,25 (m, 2H), 7,23 – 7,09 (m, 2H), 7,00 (dt, $J = 2,3, 8,4$ Hz, 1H), 6,53 – 6,21 (m, 1H), 6,12 – 5,86 (m, 1H), 5,52 – 5,38 (m, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,69 – 3,61 (m, 1H), 2,90 – 2,70 (m, 4H), 2,59 – 2,55 (m, 1H), 2,54 – 2,52 (m, 2H), 2,40 – 2,30 (m, 2H), 2,13 – 1,95 (m, 4H), 1,91 – 1,80 (m, 3H),

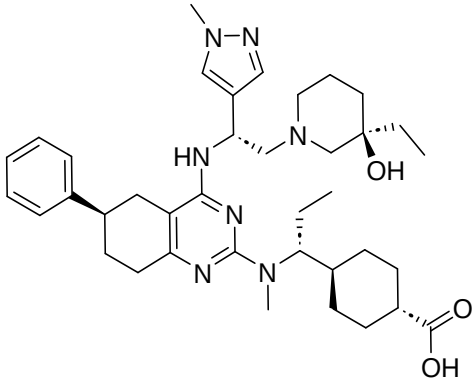
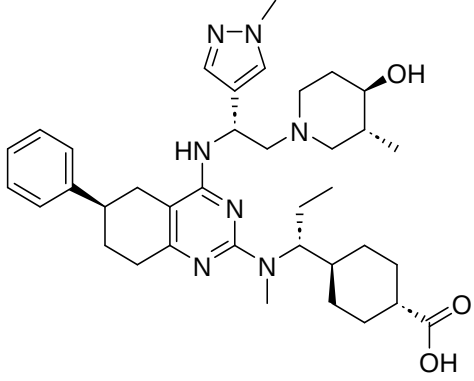
		1,72 (br d, $J = 11,9$ Hz, 2H), 1,67 – 1,58 (m, 2H), 1,55 (br d, $J = 3,1$ Hz, 1H), 1,50 – 1,40 (m, 2H), 1,39 – 1,25 (m, 4H), 1,24 – 1,13 (m, 2H), 1,08 – 0,91 (m, 2H), 0,89 – 0,70 (m, 7H).
37		LCMS m/z $[M+H]^+ = 614,2$, ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8,53 (s, 1 H), 7,41 – 7,34 (m, 6 H) 7,29 – 7,14 (m, 2 H) 7,02 – 6,97 (m, 1 H) 5,38 (br d, $J=2,63$ Hz, 1 H) 3,70 (brs, 1H), 3,07 – 2,99 (m, 2 H), 2,88 – 2,50 (m, 9 H) 2,16 – 1,98 (m, 4 H), 1,84 – 1,25 (m, 14 H) 0,93 (t, $J=6,8$ Hz, 3H), 0,84 – 0,81 (m, 1 H) 0,58 – 0,56 (m, 1 H).
50		LCMS m/z $[M+H]^+ = 632,70$, ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7,53 (br s, 1H), 7,40 – 7,33 (m, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,19 (d, $J = 7,7$ Hz, 2H), 7,08 – 7,00 (m, 1H), 6,26 – 6,08 (m, 1H), 5,99 – 5,72 (m, 1H), 5,47 – 5,37 (m, 1H), 4,07 – 3,97 (m, 2H), 3,73 – 3,63 (m, 2H), 2,97 – 2,86 (m, 2H), 2,68 – 2,63 (m, 1H), 2,60 – 2,55 (m, 2H), 2,45 – 2,42 (m, 2H), 2,38 (br s, 4H), 2,27 – 2,19 (m, 1H), 2,07 – 1,98 (m, 1H), 1,96 – 1,88 (m, 2H), 1,87 – 1,81 (m, 2H), 1,74 – 1,63 (m, 2H), 1,42 (br d, $J = 4,6$ Hz, 4H), 1,37 – 1,28 (m, 7H), 1,26 – 1,15 (m, 2H), 1,01 – 0,88 (m, 2H), 0,85 – 0,78 (m, 3H).

51		LCMS m/z $[M+H]^+ = 614,40$, ^1H RMN (400 MHz, METANOL-d_4) δ ppm 7,53 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,35 – 7,32 (m, 4H), 7,24 – 7,21 (m, 1H), 5,06 (br s, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,02 – 2,98 (m, 3H), 2,83 – 2,73 (m, 6H), 2,48 – 2,42 (m, 1H), 2,23 – 1,98 (m, 7H), 2,14 – 1,93 (m, 5H), 1,82 – 1,31 (m, 10H), 1,09 – 0,92 (m, 5H)
64		LCMS m/z $[M+H]^+ = 628,00$, ^1H RMN (400 MHz, METANOL-d_4) δ ppm 7,60 (s, 1 H), 7,44 (s, 1 H), 7,29 – 7,39 (m, 4 H), 7,19 – 7,27 (m, 1 H), 5,71 – 5,82 (m, 1 H), 4,14 (q, $J = 7,45$ Hz, 2 H), 3,86 (br s, 1 H), 3,38 (br s, 1 H), 3,14 (br s, 1 H), 3,01 (br s, 2 H), 2,53 – 2,90 (m, 5 H), 2,35 – 2,51 (m, 2 H), 1,88 – 2,19 (m, 5 H), 1,59 – 1,86 (m, 6 H), 1,46 – 1,58 (m, 3 H), 1,32 – 1,45 (m, 6 H), 1,17 (br d, $J = 6,14$ Hz, 2 H), 1,00 – 1,10 (m, 2 H), 0,95 (br t, $J = 7,23$ Hz, 4 H).
109		LCMS m/z $[M+H]^+ = 669,80$, ^1H RMN (400 MHz, METANOL-d_4) δ ppm 7,55 (s, 1 H), 7,43 (s, 1 H), 7,28 – 7,37 (m, 4 H), 7,24 – 7,20 (m, 1 H), 5,54 – 5,49 (m, 1 H), 4,13 (q, $J = 7,31$ Hz, 2 H), 3,82 (br s, 1 H), 3,59 – 3,77 (m, 2 H), 3,52 (br d, $J = 8,77$ Hz, 2 H), 3,33 – 3,43 (m, 1 H), 2,92 – 3,04 (m, 1 H), 2,56 – 2,86 (m, 5 H), 2,31 – 2,51 (m, 3 H), 2,21 (s, 2 H), 1,87 – 2,13 (m, 6 H), 1,26 – 1,85 (m, 14 H), 1,01 – 1,11 (m, 2 H), 0,94 (t, $J = 7,45$ Hz, 3 H).

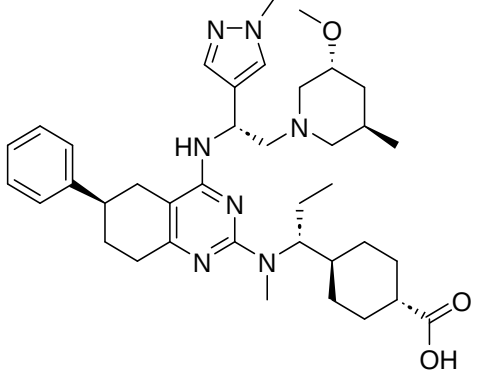
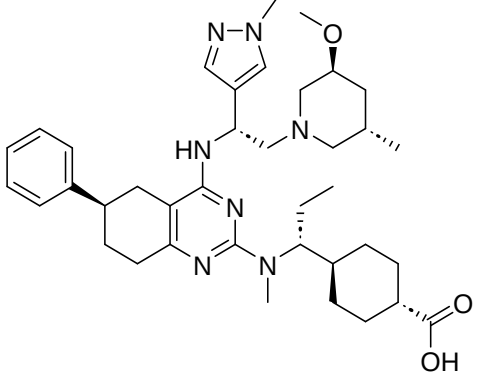
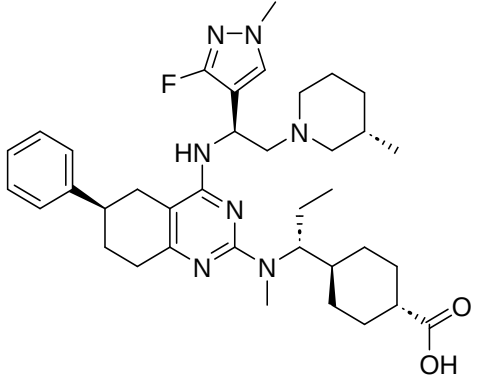
122		LCMS m/z $[M+H]^+ = 625,90$, ^1H RMN (400 MHz, METANOL-d_4) δ ppm 7,63 (br s, 1 H), 7,45 – 7,55 (m, 1 H), 7,29 – 7,39 (m, 4 H), 7,23 (br d, $J = 5,70$ Hz, 1 H), 5,68 – 5,90 (m, 2 H), 4,57 – 4,77 (m, 1 H), 4,15 (q, $J = 7,02$ Hz, 2 H), 3,86 (br s, 2 H), 3,45 – 3,63 (m, 2 H), 3,06 – 3,26 (m, 2 H), 2,98 (br s, 2 H), 2,54 – 2,88 (m, 5 H), 2,33 – 2,51 (m, 1 H), 1,59 – 2,20 (m, 11 H), 1,21 – 1,57 (m, 8 H), 1,04 (br d, $J = 4,38$ Hz, 1 H), 0,95 (br t, $J = 7,23$ Hz, 2 H).
126		LCMS m/z $[M+H]^+ = 653,75$, ^1H RMN (300 MHz, METANOL-d_4) δ ppm 7,60 (d, $J = 7,24$ Hz, 1 H) 7,44 (d, $J = 6,58$ Hz, 1 H) 7,27 – 7,38 (m, 4 H) 7,19 – 7,26 (m, 1 H) 5,58 (br s, 1 H) 4,12 (qd, $J = 7,24, 1,97$ Hz, 1 H) 3,89 (br s, 1 H) 2,86 – 3,10 (m, 2 H) 2,60 – 2,84 (m, 5 H) 2,29 – 2,58 (m, 5 H) 1,61 – 2,21 (m, 14 H) 1,31 – 1,58 (m, 11 H) 0,77 – 1,23 (m, 5 H)
137		LCMS m/z $[M+H]^+ = 664,35$, ^1H RMN (400 MHz, METANOL-d_4) δ ppm 8,53 (s, 1 H), 7,58 (s, 1 H), 7,42 (s, 1 H), 7,35 – 7,31 (m, 4 H), 7,16 – 7,26 (m, 1 H), 5,54 (br s, 1 H), 4,12 (q, $J = 7,16$ Hz, 2 H), 3,88 (br d, $J = 2,19$ Hz, 1 H), 2,94 – 3,06 (m, 2 H), 2,55 – 2,93 (m, 9 H), 2,38 – 2,52 (m, 1 H), 1,88 – 2,20 (m, 9 H), 1,60 – 1,86 (m, 5 H), 1,26 – 1,57 (m, 6 H), 0,87 – 1,14 (m, 5 H)

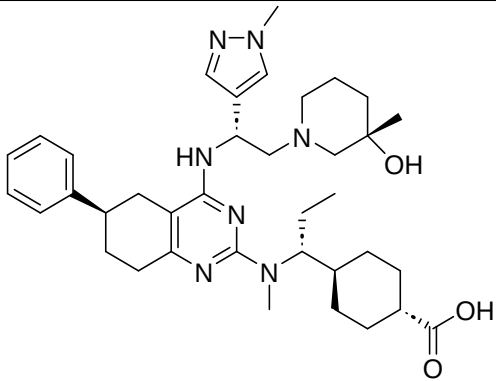
165		LCMS m/z $[M+H]^+ = 556,30$, ^1H RMN (400 MHz, METANOL-d_4) δ ppm 8,51 (br s, 1 H), 7,37 – 7,35 (m, 7H), 7,28 – 7,25 (m, 2H), 5,46 – 5,38 (m, 1H), 3,78 – 3,76 (m, 1H), 3,12 – 2,62 (m, 8H), 2,52 – 2,50 (m, 2H), 2,38 – 2,32 (m, 5H), 2,14 – 1,98 (m, 3H), 1,89 – 1,26 (m, 9H), 0,96 – 0,92 (m, 3H).
166		LCMS m/z $[M+H]^+ = 612,30$, ^1H RMN (400 MHz, METANOL-d_4) δ ppm 8,51 (s, 1 H), 7,44 – 7,29 (m, 9 H), 7,27 (br d, $J = 6,58$ Hz, 1 H), 5,36 (br d, $J = 3,95$ Hz, 1 H), 3,94 (br d, $J = 12,28$ Hz, 2 H), 3,77 (br s, 1 H), 3,45 – 3,36 (m, 2 H), 3,25 – 3,12 (m, 1 H), 3,10 – 2,96 (m, 2 H), 2,93 – 2,63 (m, 4 H), 2,61 – 2,48 (m, 1 H), 2,24 – 1,95 (m, 4 H), 1,92 – 1,66 (m, 4 H), 1,64 – 1,17 (m, 9 H), 0,95 (br t, $J = 7,23$ Hz, 3 H), 0,84 (br s, 1 H), 0,55 (br d, $J = 11,84$ Hz, 1 H)
94		LCMS m/z $[M+H]^+ = 627,90$, ^1H RMN (METANOL-d_4) δ 7,61 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,30–7,39 (m, 4H), 7,24 – 7,22 (m, 1H), 5,65 (brs, 1H), 4,14 (q, $J = 7,3$ Hz, 2H), 3,11 – 3,15 (m, 3H), 3,00 – 2,71 (m, 8H), 2,49 – 2,42 (m, 2H), 2,12 – 1,95 (m, 6H), 1,83 – 1,63 (m, 8H), 1,55 – 1,49 (m, 2H), 1,47 – 1,42 (m, 2H), 1,40 – 1,31 (m, 3H), 1,11 – 1,02 (m, 3H), 0,97 – 0,91 (m, 3H).

132		LCMS m/z $[M+H]^+ = 668,5$, ^1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 7,50 (s, 1H), 7,26 (d, $J = 4,6$ Hz, 5H), 7,15 (tt, $J = 5,5, 3,1$ Hz, 1H), 6,02 (s, 1H), 5,87 (s, 1H), 5,11 (q, $J = 7,3$ Hz, 1H), 4,32 (p, $J = 6,6$ Hz, 1H), 3,58 (s, 1H), 2,81 (t, $J = 6,8$ Hz, 3H), 2,65 (s, 2H), 2,53 (td, $J = 13,4, 5,7$ Hz, 2H), 2,20 (dd, $J = 15,4, 11,1$ Hz, 1H), 2,00 – 1,70 (m, 11H), 1,71 – 1,55 (m, 2H), 1,42 (q, $J = 7,6$ Hz, 3H), 1,37 – 1,23 (m, 13H), 1,22 – 1,05 (m, 2H), 0,95 – 0,79 (m, 2H), 0,73 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H).
176		LCMS m/z $[M+H]^+ = 626,5$, ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) $\delta = 7,58 - 7,43$ (m, 1H), 7,38 – 7,26 (m, 5H), 7,25 – 7,18 (m, 1H), 6,20 – 6,08 (m, 1H), 5,70 – 5,47 (m, 1H), 4,54 – 4,41 (m, 1H), 3,75 (s, 3H), 2,92 – 2,80 (m, 2H), 2,74 – 2,69 (m, 3H), 2,65 – 2,55 (m, 2H), 2,47 – 2,43 (m, 1H), 2,30 – 2,18 (m, 2H), 2,17 – 2,09 (m, 1H), 2,07 (s, 1H), 2,03 – 1,77 (m, 5H), 1,73 – 1,59 (m, 3H), 1,50 – 1,33 (m, 3H), 1,32 – 1,21 (m, 5H), 1,20 – 1,05 (m, 2H), 1,01 – 0,91 (m, 1H), 0,90 – 0,72 (m, 2H), 0,71 – 0,60 (m, 3H), 0,37 – 0,10 (m, 2H).
177		LCMS m/z $[M+H]^+ = 626,5$, ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) $\delta = 7,56 - 7,41$ (m, 1H), 7,39 – 7,27 (m, 5H), 7,25 – 7,17 (m, 1H), 6,18 – 6,04 (m, 1H), 5,63 – 5,37 (m, 1H), 4,56 – 4,42 (m, 1H), 3,75 (s, 3H), 2,97 – 2,85 (m, 2H), 2,74 – 2,68 (m, 3H), 2,65 – 2,54 (m, 2H), 2,46 – 2,40 (m, 1H), 2,31 – 2,22 (m, 1H), 2,21 – 2,09 (m, 2H), 2,04 – 1,89 (m, 2H), 1,87 – 1,76 (m, 3H), 1,67 (br s, 3H), 1,45 – 1,21 (m, 8H), 1,19 – 1,02 (m,

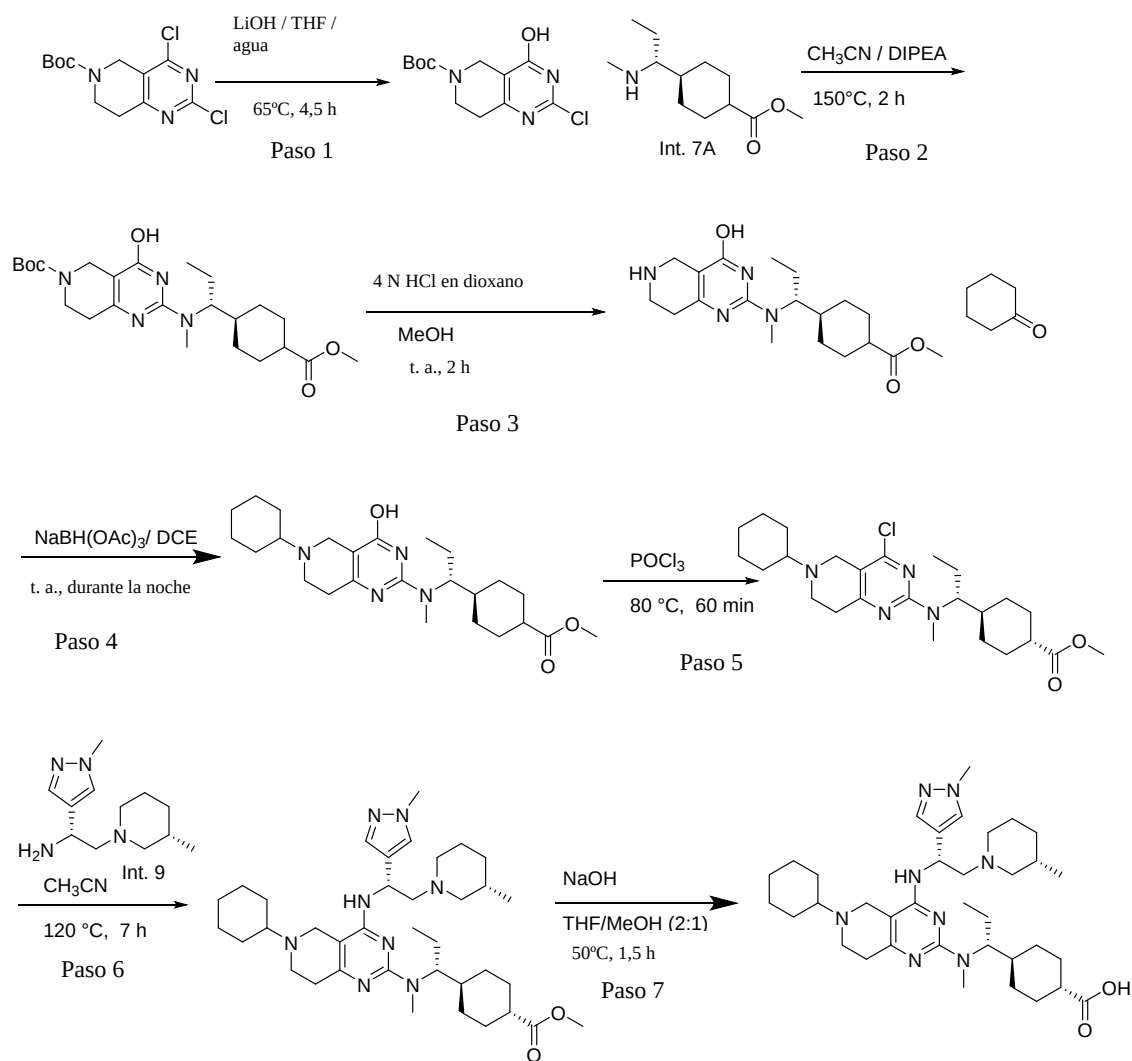
		2H), 0,99 – 0,92 (m, 1H), 0,88 – 0,79 (m, 1H), 0,71 – 0,63 (m, 3H), 0,63 – 0,51 (m, 1H), 0,30 – 0,11 (m, 2H).
178		LCMS m/z $[M+H]^+ = 658,4$, ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) $\delta = 7,58 - 7,40$ (m, 1H), 7,39 – 7,25 (m, 5H), 7,25 – 7,18 (m, 1H), 6,17 – 5,98 (m, 1H), 5,51 – 5,12 (m, 1H), 4,60 – 4,36 (m, 1H), 3,74 (s, 3H), 2,91 – 2,82 (m, 1H), 2,78 – 2,68 (m, 3H), 2,68 – 2,57 (m, 3H), 2,57 – 2,51 (m, 3H), 2,45 – 2,32 (m, 2H), 2,31 – 2,13 (m, 2H), 2,11 – 1,99 (m, 1H), 1,97 – 1,79 (m, 3H), 1,79 – 1,58 (m, 4H), 1,56 – 1,46 (m, 1H), 1,45 – 0,97 (m, 10H), 0,92 – 0,77 (m, 1H), 0,76 – 0,60 (m, 6H), 0,59 – 0,44 (m, 1H).
179		LCMS m/z $[M+H]^+ = 644,5$, ^1H RMN (600 MHz, DMSO) δ 11,86 (d, $J = 248,6$ Hz, 1H), 11,27 (s, 1H), 10,04 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,39 – 7,31 (m, 4H), 7,26 (ddd, $J = 8,7, 5,1, 3,5$ Hz, 1H), 5,70 (s, 1H), 4,40 (s, 2H), 3,78 (s, 4H), 3,50 (s, 2H), 3,35 (d, $J = 14,5$ Hz, 2H), 3,27 (d, $J = 11,9$ Hz, 1H), 3,18 (d, $J = 12,3$ Hz, 1H), 3,05 (d, $J = 23,9$ Hz, 1H), 2,97 – 2,65 (m, 6H), 2,43 – 2,23 (m, 1H), 2,16 – 1,80 (m, 5H), 1,72 (d, $J = 13,5$ Hz, 3H), 1,60 (p, $J = 15,8$ Hz, 1H), 1,43 (d, $J = 11,9$ Hz, 2H), 1,37 – 1,22 (m, 2H), 1,16 (q, $J = 12,5$ Hz, 1H), 1,03 – 0,78 (m, 5H), 0,72 (d, $J = 23,2$ Hz, 3H), 0,46 (d, $J = 14,0$ Hz, 1H)

180		LCMS m/z $[M+H]^+ = 640,5$, ^1H RMN (400 MHz CD_3OD) δ 7,27 (s, 1H), 7,17 (s, 1H), 7,14–7,05 (m, 4H), 7,04–6,93 (m, 1H), 5,04 (s, 1H), 4,23 (s, 1H), 3,59 (s, 3H), 2,84–2,71 (m, 1H), 2,69–2,14 (m, 12H), 2,15 – 1,95 (m, 2H), 1,94 – 1,58 (m, 7H), 1,56 – 1,31 (m, 5H), 1,29–0,97 (m, 7H), 0,94 – 0,61 (m, 3H), 0,308 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H).
181		LCMS m/z $[M+H]^+ = 630,5$, ^1H RMN (400 MHz, $DMSO-d_6$) $\delta = 7,54 – 7,42$ (m, 1H), 7,38 – 7,27 (m, 5H), 7,25 – 7,18 (m, 1H), 6,23 – 6,12 (m, 1H), 5,50 – 5,19 (m, 1H), 4,60 – 4,44 (m, 1H), 3,81 (br s, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,12 (s, 3H), 2,95 – 2,85 (m, 1H), 2,84 – 2,74 (m, 2H), 2,72 (s, 2H), 2,70 – 2,65 (m, 1H), 2,65 – 2,56 (m, 3H), 2,54 (br s, 2H), 2,47 – 2,40 (m, 2H), 2,31 – 2,20 (m, 1H), 2,01 – 1,80 (m, 6H), 1,77 – 1,54 (m, 3H), 1,42 – 1,06 (m, 5H), 0,95 – 0,80 (m, 1H), 0,73 – 0,63 (m, 3H), 0,63 – 0,49 (m, 1H).
182		LCMS m/z $[M+H]^+ = 644,4$, ^1H RMN (400 MHz, $DMSO$) δ 7,46 (s, 1H), 7,38 – 7,29 (m, 5H), 7,22 (ddt, $J = 8,6, 5,2, 3,2$ Hz, 1H), 6,13 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 5,23 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H), 4,47 (t, $J = 10,3$ Hz, 1H), 3,74 (s, 3H), 2,87 (tt, $J = 10,5, 4,6$ Hz, 1H), 2,72 (s, 3H), 2,61 (dtd, $J = 31,0, 13,8, 6,1$ Hz, 5H), 2,39 (s, 1H), 2,23 (dq, $J = 22,6, 12,5$ Hz, 4H), 2,01 (d, $J = 11,4$ Hz, 1H), 1,90 (s, 3H), 1,81 (d, $J = 11,4$ Hz, 1H), 1,72 (d, $J = 12,3$ Hz, 1H), 1,64 (s, 1H), 1,54 (s, 1H), 1,31 (t, $J = 19,9$ Hz, 7H), 1,13 (t, $J = 12,8$ Hz, 1H), 1,03 (s, 3H), 0,87 (d, $J = 13,4$ Hz, 1H), 0,69 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H), 0,55 (t, $J = 12,7$ Hz, 1H).

183		LCMS m/z $[M+H]^+ = 658,3$, ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) $\delta = 7,56 - 7,41$ (m, 1H), $7,39 - 7,27$ (m, 5H), $7,26 - 7,19$ (m, 1H), $6,25 - 6,08$ (m, 1H), $5,55 - 5,11$ (m, 1H), $4,62 - 4,39$ (m, 1H), $3,74$ (s, 3H), $3,08$ (s, 3H), $2,94 - 2,83$ (m, 1H), $2,83 - 2,69$ (m, 4H), $2,68 - 2,51$ (m, 7H), $2,35 - 2,12$ (m, 2H), $1,98 - 1,75$ (m, 7H), $1,74 - 1,51$ (m, 3H), $1,40 - 1,01$ (m, 6H), $0,89 - 0,74$ (m, 4H), $0,68$ (br t, $J = 6,8$ Hz, 3H), $0,58 - 0,40$ (m, 1H)
184		LCMS m/z $[M+H]^+ = 658,5$, ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) $\delta = 11,91$ (br s, 1H), $7,56 - 7,44$ (m, 1H), $7,42 - 7,29$ (m, 5H), $7,26 - 7,19$ (m, 1H), $6,24 - 6,11$ (m, 1H), $5,53 - 5,12$ (m, 1H), $4,64 - 4,38$ (m, 1H), $3,74$ (s, 3H), $3,07$ (s, 3H), $2,93 - 2,82$ (m, 1H), $2,79 - 2,57$ (m, 8H), $2,57 - 2,51$ (m, 2H), $2,49 - 2,45$ (m, 1H), $2,34 - 2,14$ (m, 2H), $2,03 - 1,77$ (m, 7H), $1,77 - 1,56$ (m, 3H), $1,46 - 1,20$ (m, 4H), $1,19 - 1,04$ (m, 2H), $0,93 - 0,82$ (m, 1H), $0,78$ (br d, $J = 6,0$ Hz, 3H), $0,68$ (br s, 1H), $0,59 - 0,41$ (m, 1H)
185		LCMS m/z $[M+H]^+ = 646,4$, ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) $\delta = 11,88$ (br s, 1H), $7,50 - 7,38$ (m, 1H), $7,37 - 7,29$ (m, 4H), $7,26 - 7,18$ (m, 1H), $6,20$ (br s, 1H), $5,49 - 5,21$ (m, 1H), $4,57 - 4,45$ (m, 1H), $3,63$ (s, 3H), $2,94 - 2,84$ (m, 1H), $2,83 - 2,77$ (m, 1H), $2,72$ (s, 3H), $2,71 - 2,67$ (m, 1H), $2,66 - 2,62$ (m, 1H), $2,61 - 2,58$ (m, 1H), $2,57 - 2,52$ (m, 2H), $2,47 - 2,43$ (m, 1H), $2,30 - 2,21$ (m, 1H), $2,10 - 1,99$ (m, 1H), $1,94 - 1,79$ (m, 5H), $1,76 - 1,68$ (m, 1H), $1,67 - 1,56$ (m,

		3H), 1,55 – 1,46 (m, 2H), 1,41 – 1,22 (m, 5H), 1,21 – 1,08 (m, 1H), 1,02 – 0,92 (m, 1H), 0,83 – 0,75 (m, 4H), 0,74 – 0,64 (m, 3H), 0,60 – 0,44 (m, 1H)
186		LCMS m/z $[M+H]^+ = 644,4$, ^1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,18 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,37 – 7,28 (m, 5H), 7,22 (ddd, $J = 8,6, 5,3, 3,3$ Hz, 1H), 6,20 (d, $J = 7,0$ Hz, 1H), 5,23 – 5,17 (m, 1H), 4,45 (t, $J = 10,2$ Hz, 1H), 3,74 (s, 3H), 2,37 – 2,29 (m, 1H), 2,26 (d, $J = 13,0$ Hz, 2H), 2,13 (d, $J = 10,6$ Hz, 1H), 2,05 – 1,85 (m, 4H), 1,80 (d, $J = 11,6$ Hz, 1H), 1,55 (s, 1H), 1,40 – 1,20 (m, 7H), 1,13 (t, $J = 12,4$ Hz, 1H), 1,03 (d, $J = 8,8$ Hz, 3H), 0,88 (q, $J = 12,5$ Hz, 1H), 0,68 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H), 0,51 (q, $J = 12,5$ Hz, 1H), 2,88 (s, 1H), 2,72 (s, 3H), 2,70 – 2,52 (m, 5H), 2,41 (s, 1H), 1,71 (d, $J = 12,9$ Hz, 1H), 1,65 (s, 1H).

[220] Ejemplo 16: Síntesis de ácido (1R,4r)-4-((R)-1-(((6-ciclohexil-4-(((R)-1-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-((S)-3-metilpiperidin-1-il)etil)amino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-2-il)(metil)amino)propil)ciclohexano-1-carboxílico (Compuesto 152)



[221] Paso 1: Una solución de ter-butil 2,4-dicloro-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidina-6(5H)-carboxilato (3 g, 9,86 mmol), LiOH (0,828 g, 19,73 mmol) en THF (24 mL, relación: 2) y agua (12 mL, relación: 1,000) se agitó a 65°C durante 4,5 h, en cuyo momento LCMS indicó la formación de producto deseado. Se agregó solución de HCl (2N) para neutralizar la reacción. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con agua, salmuera y se secó sobre Na₂SO₄, y se concentró bajo presión reducida a fin de proporcionar producto bruto, que se purificó por medio de la ISCO combicromatografía instantánea (80 gramos, 0–100 % EtOAc / DCM) a fin de proporcionar producto deseado ter-butil 2-cloro-4-hidroxi-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidina-6(5H)-carboxilato (1,15 g, 4,02 mmol, 40,8 % de rendimiento). MS: m/z = 286,0 [M+H]⁺.

[222] Paso 2: Un vial de microondas que contenía ter-butil 2-cloro-4-hidroxi-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidina-6(5H)-carboxilato (600 mg, 2,100 mmol), metil (1R,4r)-4-((R)-1-(metilamino)propil)ciclohexano-1-carboxilato, clorhidrato (661 mg, 2,310 mmol), en CH₃CN anhidro

(3,5 mL) y DIPEA (1,467 mL, 8,40 mmol) se irradió a 150°C durante 3,5 h, en cuyo momento LCMS indicó la formación de producto deseado. El producto bruto se filtró a fin de eliminar precipitados, y se concentró. Se purificó por medio de la ISCO combicromatografía instantánea (40 gramos, 0–10 % MeOH / DCM) a fin de proporcionar producto deseado ter–butil 4–hidroxi–2–(((R)–1–((1R,4R)–4–(metoxycarbonil)ciclohexil)propil)(metil)amino)–7,8–dihidropirido[4,3–d]pirimidina–6(5H)–carboxilato (405 mg, 0,876 mmol, 41,7 % de rendimiento). MS: m/z = 463,3 [M+H]⁺.

[223] Paso 3: A una solución de ter–butil 4–hidroxi–2–(((R)–1–((1R,4R)–4–(metoxycarbonil)ciclohexil)propil)(metil)amino)–7,8–dihidropirido[4,3–d]pirimidina–6(5H)–carboxilato (400 mg, 0,865 mmol) en MeOH (1,667 ml) se agregó 4N HCl en dioxano (2,162 ml, 8,65 mmol), y se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h, en cuyo momento LCMS indicó la formación de producto deseado. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y sometió a destilación azeotrópica dos veces con DCM. El residuo resultante se secó al vacío durante varias horas a fin de proporcionar producto deseado metil (1R,4r)–4–((R)–1–((4–hidroxi–5,6,7,8–tetrahidropirido[4,3–d]pirimidin–2–il)(metil)amino)propil)ciclohexano–1–carboxilato (351 mg, 0,880 mmol, 100 % de rendimiento). MS: m/z = 363,2 [M+H]⁺.

[224] Paso 4: En un vial se agregaron ciclohexanona (0,016 µl, 0,153 mmol) y metil (1R,4r)–4–((R)–1–((4–hidroxi–5,6,7,8–tetrahidropirido[4,3–d]pirimidin–2–il)(metil)amino)propil)ciclohexano–1–carboxilato (60,9 mg, 0,168 mmol), seguido de DCE (1,5 mL) bajo N₂. La mezcla se agitó durante 15 min, y luego se agregó triacetoxiborohidruro de sodio (64,8 mg, 0,306 mmol), y se continuó la agitación durante la noche, en cuyo momento LCMS mostró reacción incompleta. Se agregó una cantidad adicional de 2 eq de ciclohexanona, y se agitó durante 15 min. Luego, se agregaron 2 eq de triacetoxiborohidruro de sodio y se agitó durante 1 h más, en cuyo momento LCMS indicó la formación de producto deseado, que se purificó directamente por ISCO combicromatografía instantánea (24 gramos, 0–30 % MeOH/DCM) a fin de proporcionar producto deseado metil (1R,4r)–4–((R)–1–((6–ciclohexil–4–hidroxi–5,6,7,8–tetrahidropirido[4,3–d]pirimidin–2–il)(metil)amino)propil)ciclohexano–1–carboxilato (57,5 mg, 0,129 mmol, 85 % de rendimiento). MS: m/z = 445,3 [M+H]⁺.

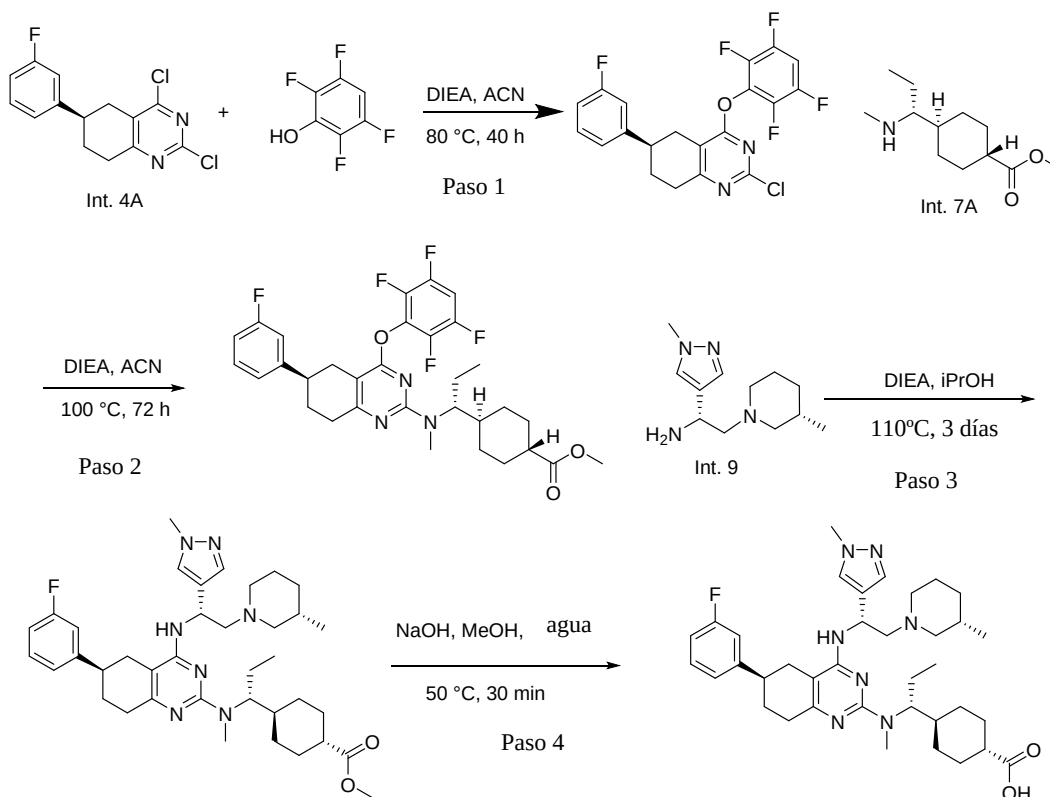
[225] Paso 5: A una solución de (1R,4r)–4–((R)–1–((6–ciclohexil–4–hidroxi–5,6,7,8–tetrahidropirido[4,3–d]pirimidin–2–il)(metil)amino)propil)ciclohexano–1–carboxilato (57,5 mg, 0,129 mmol) en ACN anhidro (0,3 mL) en un vial de microondas se agregó POCl₃ (0,036 mL, 0,388 mmol) por goteo a t. a. La mezcla de reacción se calentó a 80°C durante 60 min, en cuyo momento LCMS indicó la formación de producto deseado, que se diluyó con EtOAc y se apagó por medio de la cuidadosa adición de sol. ac. sat. de NaHCO₃. Se separaron dos fases, y la fase acuosa se extrajo dos veces con EtOAc, se secó sobre Na₂SO₄, y se concentró. Se secó adicionalmente bajo alto vacío, a fin de proporcionar producto deseado metil (1R,4r)–4–((R)–1–((4–cloro–6–ciclohexil–5,6,7,8–tetrahidropirido[4,3–d]pirimidin–2–

il)(metil)amino)propil)ciclohexano-1-carboxilato (60 mg, 0,130 mmol, 100 % de rendimiento). MS: m/z = 463,2 $[M+H]^+$.

[226] Paso 6: A un vial de microondas que contenía metil (1R,4r)-4-((R)-1-((4-cloro-6-ciclohexil-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-2-il)(metil)amino)propil)ciclohexano-1-carboxilato (60 mg, 0,130 mmol), (R)-1-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-((S)-3-metilpiperidin-1-il)etan-1-amina (38,3 mg, 0,130 mmol) en CH_3CN (0,5 mL) se agregó HCl en dioxano (0,032 mL, 0,130 mmol) y se irradió a 120°C en MW durante 7 h, seguido del calentamiento adicional a 130°C durante 1 h, en cuyo momento LCMS indicó ~35 % de formación de producto deseado. La mezcla de reacción se concentró al vacío. Se secó adicionalmente bajo alto vacío a fin de proporcionar producto bruto deseado metil (1R,4r)-4-((R)-1-((6-ciclohexil-4-(((R)-1-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-((S)-3-metilpiperidin-1-il)etil)amino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-2-il)(metil)amino)propil)ciclohexano-1-carboxilato (84 mg, 0,052 mmol, 40 % de rendimiento). MS: m/z = 649,4 $[M+H]^+$.

[227] Paso 7: A un vial que contenía metil (1R,4r)-4-((R)-1-((6-ciclohexil-4-(((R)-1-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-((S)-3-metilpiperidin-1-il)etil)amino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-2-il)(metil)amino)propil)ciclohexano-1-carboxilato (84 mg, 0,052 mmol) se agregaron THF (0,4 mL, relación: 2) y MeOH (0,200 mL, relación: 1,000), y luego, 4 M NaOH (0,065 mL, 0,259 mmol). La mezcla se agitó a 50°C durante 1,5 h, en cuyo momento LCMS indicó la formación de producto deseado. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se diluyó con MeOH y se purificó por medio de la HPLC prep. básica (25–50 %–acetonitrilo/agua, 5 mM NH_4OH , longitud de onda 396, detector de masa). Las fracciones deseadas se combinaron y se liofilizaron a fin de proporcionar con producto deseado ácido (1R,4r)-4-((R)-1-((6-ciclohexil-4-(((R)-1-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-((S)-3-metilpiperidin-1-il)etil)amino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-2-il)(metil)amino)propil)ciclohexano-1-carboxílico (10 mg, 0,014 mmol, 27,9 % de rendimiento). LCMS: m/z = 635,5 $[M+H]^+$; ^1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ 7,45 (s, 1H), 7,36 (s, 1H), 5,46 (s, 1H), 4,47 (s, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,54 – 3,37 (m, 2H), 2,92 – 2,74 (m, 8H), 2,68 – 2,62 (m, 2H), 2,53 – 2,45 (m, 1H), 2,04 – 1,91 (m, 5H), 1,88 – 1,59 (m, 11H), 1,51 – 1,20 (m, 11H), 0,92 – 0,67 (m, 9H).

[228] Ejemplo 17: Síntesis de ácido (1R,4r)-4-((R)-1-(((R)-6-(3-fluorofenilo)-4-(((R)-1-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-((S)-3-metilpiperidin-1-il)etil)amino)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-2-il)(metil)amino)propil)ciclohexano-1-carboxílico (Compuesto 23)



[229] Paso 1: Una solución de (R)-2,4-dicloro-6-(3-fluorofenilo)-5,6,7,8-tetrahydroquinazolina (10 g, 33,7 mmol), 2,3,5,6-tetrafluorofenol (6,71 g, 40,4 mmol) y DIPEA (7,64 mL, 43,7 mmol) en CH₃CN (volumen: 50 mL) se agitó a 80°C durante 40 h. La mezcla se concentró, se agregó EtOAc (200 ml), y se lavó con sol. ac. sat. de NaHCO₃, agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, y se concentró. LCMS mostró algo de producto en la capa acuosa; se usó sol. ac. 6 N de HCl para neutralizar a pH = 4, y se extrajo con EtOAc (200 mL). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El residuo se purificó por medio de la cromatografía (2 x 330 g, gel de sílice, 0–5 % con 5 % EtOAc plano/Heptano) a fin de lograr producto deseado. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,01 (tt, *J* = 10,9, 7,3 Hz, 1H), 7,40 (td, *J* = 8,0, 6,0 Hz, 1H), 7,33 – 7,18 (m, 2H), 7,08 (td, *J* = 9,1, 8,7, 2,6 Hz, 1H), 3,24 – 2,91 (m, 4H), 2,85 (dd, *J* = 16,6, 11,1 Hz, 1H), 2,10 (td, *J* = 8,0, 7,3, 3,4 Hz, 2H).

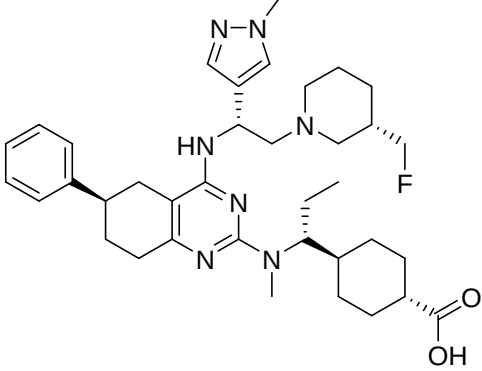
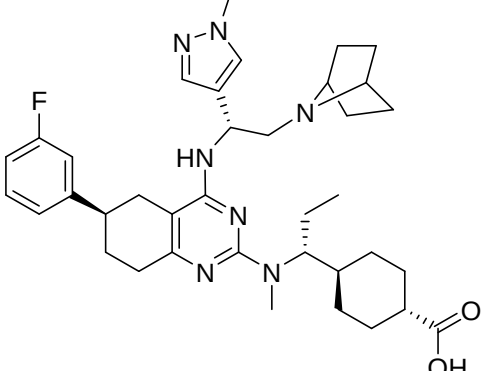
[230] Paso 2: A (R)-2-cloro-6-(3-fluorofenilo)-4-(2,3,5,6-tetrafluorofenoxi)-5,6,7,8-tetrahydroquinazolina (8,6 g, 20,15 mmol), metil (1R,4r)-4-((R)-1-(metilamino)propil)ciclohexano-1-carboxilato (8,08 g, 28,2 mmol) en acetonitrilo anhidro (volumen: 12 mL) se agregó DIPEA (14,08 mL, 81 mmol) en un reactor de presión de 100 mL. La mezcla resultante se calentó a 100°C durante 72 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (250 ml) y se lavó con sol. ac. sat. de NaHCO₃, agua y salmuera, luego se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El residuo se purificó por medio de la cromatografía instantánea (330 g, gel de sílice, 0–10 % EtOAc/heptano; producto eluyendo a ~9 % EtOAc/heptano); ¹H

RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,06 – 7,91 (m, 1H), 7,38 (td, J = 7,8, 6,0 Hz, 1H), 7,23 (dd, J = 10,1, 2,8 Hz, 2H), 7,06 (td, J = 8,8, 2,2 Hz, 1H), 3,69 (s, 1H), 3,58 (s, 3H), 3,08 (dt, J = 10,7, 6,0 Hz, 1H), 2,95 (dd, J = 16,1, 5,0 Hz, 1H), 2,89 – 2,71 (m, 4H), 2,65 (dd, J = 15,8, 11,5 Hz, 1H), 2,04 (tt, J = 10,8, 5,2 Hz, 2H), 1,80 (dd, J = 34,3, 12,7 Hz, 2H), 1,55 – 1,10 (m, 5H), 0,92 – 0,77 (m, 2H), 0,59 – 0,43 (m, 3H).

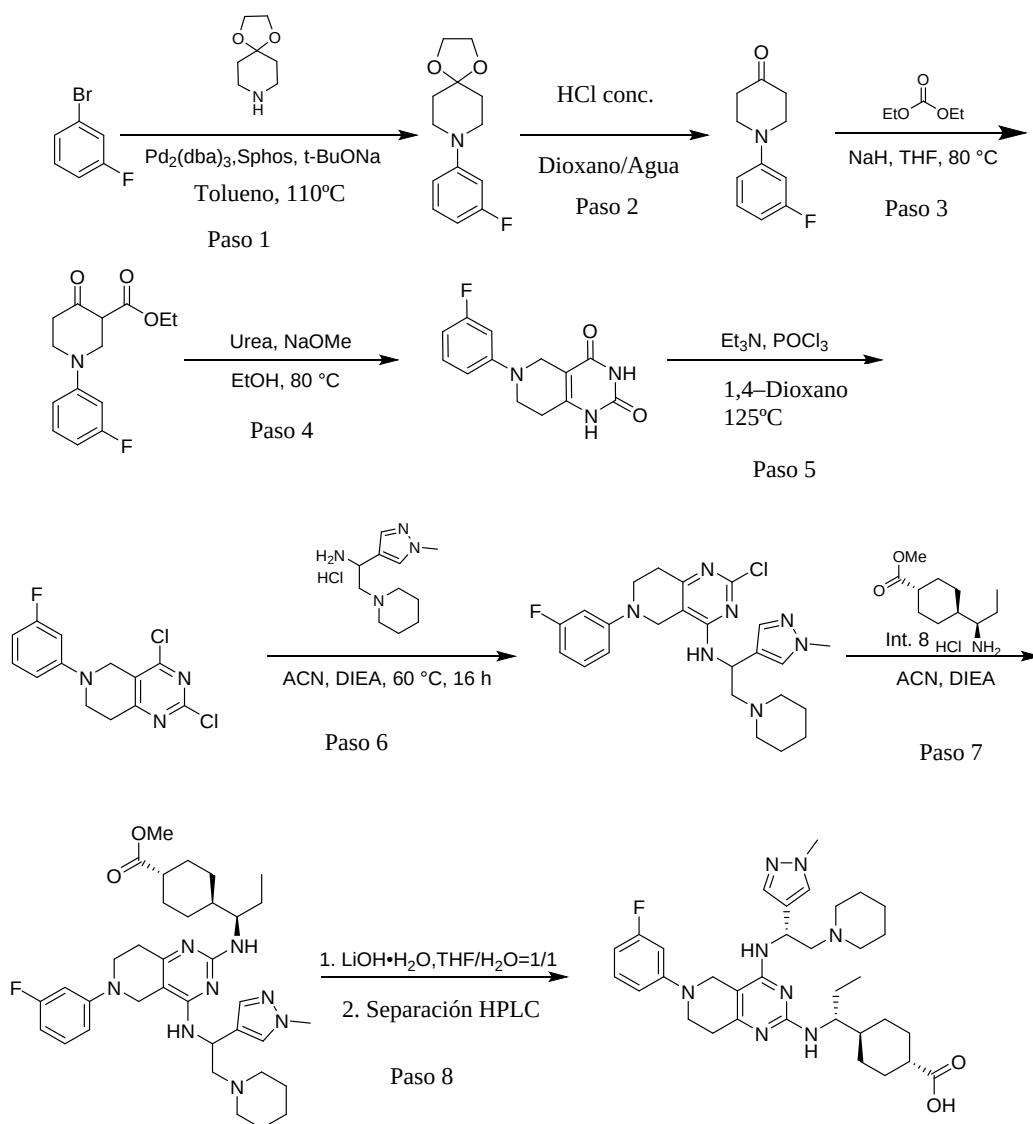
[231] Paso 3: Una solución de (R)-1-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-((S)-3-metilpiperidin-1-il)etan-1-amina, bis-clorhidrato (1,174 g, 3,98 mmol), metil (1R,4r)-4-((R)-1-(((R)-6-(3-fluorofenilo)-4-(2,3,5,6-tetrafluorofenoxi)-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-2-il)(metil)amino)propil)ciclohexano-1-carboxilato (2 g, 3,31 mmol) en iPrOH (volumen: 3 mL) y DIPEA (2,315 mL, 13,25 mmol) se agitó a 110°C durante 3 días. A la mezcla se agregó EtOAc (100 ml), y se lavó con sol. sat. de NaHCO_3 y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , y se concentró. El residuo se purificó a través de la cromatografía de columna instantánea (0–25 % EtOAc/Heptano a fin de eluir SM, 40–85 % EtOAc/DCM para eluir el producto, columna 120 sílice, 1 inyección) a fin de obtener producto deseado metil (1R,4r)-4-((R)-1-(((R)-6-(3-fluorofenilo)-4-((R)-1-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-((S)-3-metilpiperidin-1-il)etil)amino)-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-2-il)(metil)amino)propil)ciclohexano-1-carboxilato en forma de un sólido pálido claro (1,25 g). LCMS: m/z = 660,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[232] Paso 4: A una solución de metil (1R,4r)-4-((R)-1-(((R)-6-(3-fluorofenilo)-4-((R)-1-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-((S)-3-metilpiperidin-1-il)etil)amino)-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-2-il)(metil)amino)propil)ciclohexano-1-carboxilato (1,05 g, 1,591 mmol) en MeOH (volumen: 12 mL, relación: 2,000) y agua (volumen: 6 mL, relación: 1,000) se agregó NaOH, (4M, 3,98 mL, 15,91 mmol), y la mezcla se agitó a 50°C durante 30 min; la mezcla se concentró a la mitad, y se cargó directamente para la purificación por columna de fase inversa (columna 120 g ISCO gold C-18, 10–60 % MeCN/agua, con 0,1 % NH_4OH como modificador, a fin de lograr 0,77 g de ácido (1R,4r)-4-((R)-1-(((R)-6-(3-fluorofenilo)-4-((R)-1-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-((S)-3-metilpiperidin-1-il)etil)amino)-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-2-il)(metil)amino)propil)ciclohexano-1-carboxílico. LCMS: m/z = 646,7 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ 7,39 (s, 1H), 7,35 – 7,17 (m, 2H), 7,12 – 6,96 (m, 2H), 6,84 (td, J = 8,6, 2,7 Hz, 1H), 5,41 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 4,39 (s, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,01 – 2,82 (m, 3H), 2,77 (s, 4H), 2,66 (dq, J = 15,9, 10,7, 8,1 Hz, 4H), 2,42 – 2,19 (m, 1H), 2,10 – 1,50 (m, 12H), 1,50 – 1,05 (m, 6H), 0,94 – 0,73 (m, 5H), 0,67 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 0,50 (d, J = 12,7 Hz, 1H).

[233] Los siguientes compuestos se prepararon usando el procedimiento anterior o modificaciones del procedimiento anterior usando los correspondientes intermediarios.

87		LCMS m/z $[M+H]^+ = 646,4$, ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,41 (s, 1H), 7,36 – 7,19 (m, 5H), 7,13 (ddd, $J = 8,5, 5,5, 2,5$ Hz, 1H), 5,51 – 5,23 (m, 1H), 4,55 – 4,32 (m, 1H), 4,30 – 4,00 (m, 2H), 3,75 (s, 3H), 2,97 – 2,61 (m, 10H), 2,56 (dd, $J = 12,9, 5,3$ Hz, 1H), 2,48 – 2,24 (m, 1H), 2,12 – 1,65 (m, 10H), 1,65 – 1,52 (m, 2H), 1,52 – 1,10 (m, 6H), 1,10 – 0,77 (m, 2H), 0,69 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H), 0,53 (d, $J = 12,7$ Hz, 1H).
57		LCMS m/z $[M+H]^+ = 644,3$, ^1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 7,54 – 7,18 (m, 3H), 7,13 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 6,97 (t, $J = 8,6$ Hz, 1H), 6,34 – 5,86 (m, 1H), 5,40 – 4,87 (m, 1H), 4,63 – 4,26 (m, 1H), 3,68 (s, 3H), 2,97 – 2,80 (m, 2H), 2,76 – 2,49 (m, 8H), 2,31 – 2,05 (m, 2H), 2,00 – 1,39 (m, 11H), 1,16 (dd, $J = 39,4, 22,6$ Hz, 9H), 0,77 (d, $J = 12,0$ Hz, 1H), 0,60 (t, $J = 7,3$ Hz, 4H).

[234] Ejemplo 18: Síntesis de ácido (1R,4r)-4-((R)-1-((6-(3-fluorofenilo)-4-(((R)-1-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-((S)-3-metilpiperidin-1-il)etil)amino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-2-il)(metil)amino)propil)ciclohexano-1-carboxílico (Compuesto 55)



[235] Paso 1: A una solución de 1-bromo-3-fluorobenceno (30 g, 209,52 mmol) y 1,4-dioxa-8-azaspiro[4,5]decano (73,33 g, 419,04 mmol) en tolueno (500 mL) se agregaron t-BuONa (40,27 g, 139,68 mmol), Sphos (8,60 g, 20,95 mmol) y $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (9,59 g, 10,48 mmol) a 25°C bajo N_2 . Luego la mezcla se agitó a 110°C durante 16 h, antes de desgasificar tres veces con N_2 . LCMS mostró que se había detectado la masa deseada. La mezcla de reacción se vertió en H_2O (1000 mL) y se acidificó con 3N HCl para ajustar el pH = 1, y luego se extrajo con EtOAc (800 mL x 2). La fase acuosa se ajustó a pH = 7–8 mediante la adición de NaHCO_3 . Se extrajo con EtOAc (800 mL x 3), la fase orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a fin de lograr 8-(3-fluorofenilo)-1,4-dioxa-8-azaspiro[4,5]decano (42 g, 91,28 % pureza) en forma de un aceite de color amarillo. LCMS: RT = 0,651 min, $m/z = 238,1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[236] Paso 2: A una solución de 8-(3-fluorofenilo)-1,4-dioxa-8-azaspiro[4,5]decano (42 g, 177,01 mmol) en Dioxano/H₂O (450 mL, V/V=2/1) se agregó HCl con. (150 mL) a 25°C. Luego la mezcla se agitó a 60°C durante 24 h. TLC (Éter de petróleo/Etil acetato = 5/1) mostró que la mayor parte del material de partida (R_f = 0,5) se había consumido, y se detectó una mancha principal (R_f = 0,4). La mezcla de reacción se vertió en H₂O (1000 mL) y se basificó con solución 6N de NaOH para ajustar el pH = 7–8. La mezcla se extrajo con EtOAc (1000 mL x 3). La fase orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por medio de la cromatografía de columna Combiflash en gel de sílice (de PE a 50 % EA) y se concentró a fin de lograr 1-(3-fluorofenilo)piperidin-4-ona (20 g, 95 % pureza) en forma de un aceite incoloro. LCMS: RT = 0,723 min, m/z = 194,0 [M+H]⁺.

[237] Paso 3: A una solución de dietil carbonato (36,68 g, 310,53 mmol) en THF (60 mL) se agregó NaH (2,98 g, 60 %, 74,53 mmol) en porciones. Luego la mezcla se calentó a 80°C, y una solución de 1-(3-fluorofenilo)piperidin-4-ona (12 g, 62,11 mmol) en THF (60 mL) se agregó a la mezcla por goteo. La mezcla de reacción se agitó a 80°C durante 2 h. TLC (Éter de petróleo/Etil acetato = 5/1) mostró que el material de partida (R_f = 0,4) se había consumido por completo, y se detectó una mancha principal (R_f = 0,8). La mezcla de reacción se apagó con sol. sat. de NH₄Cl (300 mL) y se extrajo con EtOAc (200 mL x 3). La fase orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por medio de la cromatografía de columna Combiflash en gel de sílice (de PE a 50 % EA) y se concentró a fin de lograr etil 1-(3-fluorofenilo)-4-oxopiperidina-3-carboxilato (8,0 g, 80 % pureza) en forma de un aceite incoloro. LCMS: RT = 0,927 min, m/z = 266,0 [M+H]⁺.

[238] Paso 4: A una solución de etil 1-(3-fluorofenilo)-4-oxopiperidina-3-carboxilato (4 g, 15,08 mmol) en EtOH (100 mL) se agregaron urea (1,81 g, 30,16 mmol) y NaOMe (1,63 g, 30,16 mmol) a 25°C. Luego la mezcla se agitó a 80°C durante 16 h. LCMS mostró un pico principal con la masa deseada detectada. El precipitado se filtró y se secó bajo presión reducida a fin de lograr 6-(3-fluorofenilo)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona (1,2 g, 87 % pureza) en forma de un sólido de color amarillo. LCMS: RT = 0,683 min, m/z = 262,0 [M+H]⁺.

[239] Paso 5: A una solución de 6-(3-fluorofenilo)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona (1,2 g, 4,59 mmol) en dioxano (10 mL) se agregó POCl₃ (7 mL) a 25°C. Luego la mezcla de reacción se calentó a 125°C y se agitó durante 16 h. LCMS mostró un pico principal con la masa deseada detectada. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida a fin de eliminar POCl₃. Luego el residuo se diluyó con EA (50 mL) y se lavó con sol. sat. de NaHCO₃ (50 mL x 2). La fase orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por medio de cromatografía de columna de gel de sílice (Éter de petróleo/Etilacetato=10/1– Éter de petróleo/Etilacetato=2/1) y se concentró a fin de lograr 2,4-dicloro-6-(3-fluorofenilo)-5,6,7,8-

tetrahidropirido[4,3-d]pirimidina (400 mg, 87 % pureza) en forma de un sólido de color amarillo. LCMS: RT = 0,910 min, m/z = 297,9 [M+H]⁺.

[240] Paso 6: A una solución de 2,4-dicloro-6-(3-fluorofenilo)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidina (150 mg, 0,503 mmol) y 1-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(piperidin-1-il)etan-1-amina, bis-clorhidrato (212 mg, 0,603 mmol) en MeCN (2 mL) se agregó DPIEA (325 mg, 2,52 mmol). Luego la mezcla se agitó a 80°C durante 4 h. LCMS mostró un pico principal con la masa deseada detectada. La mezcla de reacción se diluyó con H₂O (5 mL) y se extrajo con etil acetato (3 mL x 3). La fase orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por medio de cromatografía de columna de gel de sílice (de éter de petróleo a etilacetato) y se concentró a fin de lograr 2-cloro-6-(3-fluorofenilo)-N-(1-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(piperidin-1-il)etil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-4-amina (100 mg, 96 % pureza) en forma de un sólido de color amarillo. LCMS: RT = 0,731 min, m/z = 470,1 [M+H]⁺.

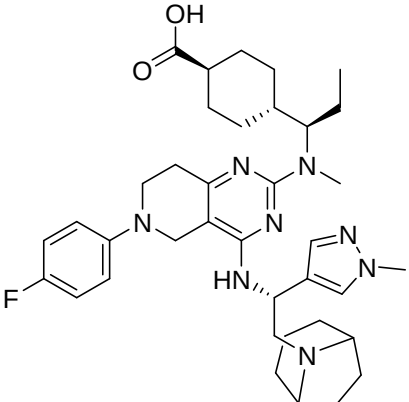
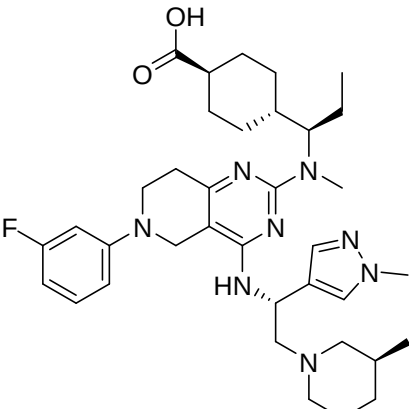
[241] Paso 7: A una solución de 2-cloro-6-(3-fluorofenilo)-N-(1-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(piperidin-1-il)etil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-4-amina (100 mg, 0,425 mmol) en ACN (0,5 mL) se agregaron DPIEA (82 mg, 0,638 mmol) y metil (1R,4r)-4-((R)-1-aminopropil)ciclohexano-1-carboxilato clorhidrato (100 mg, 0,212 mmol) a 25°C. Luego la mezcla se agitó a 160°C durante 10 h bajo microondas. LCMS mostró que el material de partida se había consumido por completo, y se detectó un pico principal con la masa deseada. La mezcla de reacción se diluyó con H₂O (5 mL) y se extrajo con EtOAc (3 mL x 3). La fase orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por medio de la prep-TLC (EA) a fin de lograr metil (1R,4r)-4-((1R)-1-((6-(3-fluorofenilo)-4-((1-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(piperidin-1-il)etil)amino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-2-il)amino)propil)ciclohexano-1-carboxilato (120 mg, 82 % pureza) en forma de un aceite de color amarillo. LCMS: RT = 0,724 min, m/z = 633,3 [M+H]⁺.

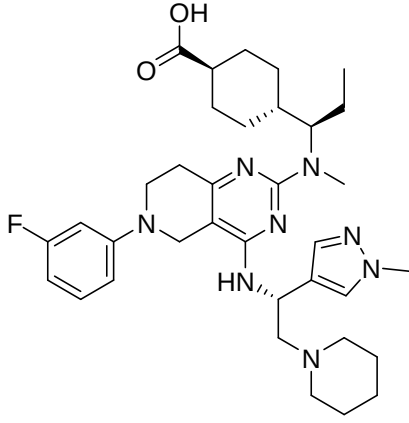
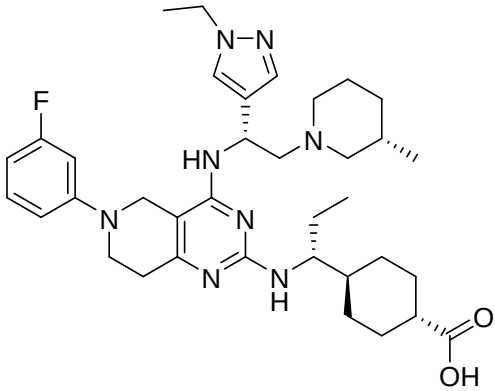
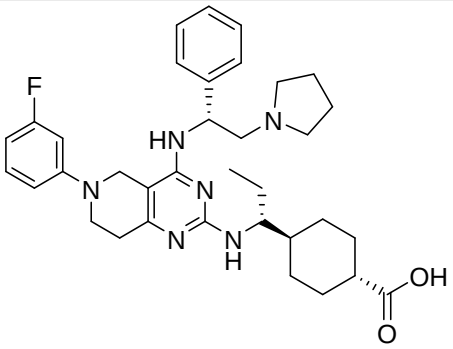
[242] Paso 8: A una solución de metil (1R,4r)-4-((1R)-1-((6-(3-fluorofenilo)-4-((1-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(piperidin-1-il)etil)amino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-2-il)amino)propil)ciclohexano-1-carboxilato (100 mg, 0,158 mmol) en THF/H₂O (1 mL, V/V=1/1) se agregó LiOH•H₂O (33 mg, 0,790 mmol) a 25°C. Luego la mezcla se agitó a 25°C durante 4 h. LCMS mostró que el material de partida se había consumido por completo, y se detectó la masa deseada. Se agregó solución de ácido cítrico saturada a la mezcla de reacción para ajustar el pH = 7. La mezcla se concentró a fin de eliminar THF. La fase acuosa se purificó por medio de la prep-HPLC (Columna: Phenomenex Gemini-NX C18 75 * 30 mm * 3 um, condición: agua (10 mM NH₄HCO₃)-ACN, comienzo B: 24, fin B: 44, gradiente, tiempo (min): 8, 100 % B mantener tiempo (min): 2, caudal (mL/min): 30) a fin de lograr 19,8 mg de ácido (1R,4r)-4-((R)-1-((6-(3-fluorofenilo)-4-((R)-1-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-((S)-3-metilpiperidin-1-il)etil)amino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-

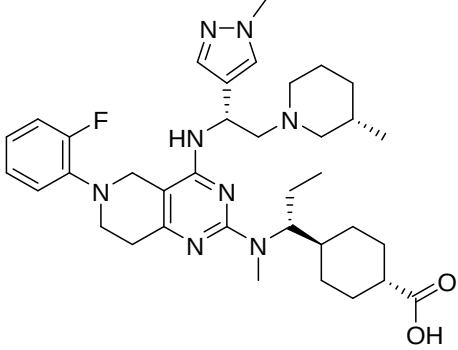
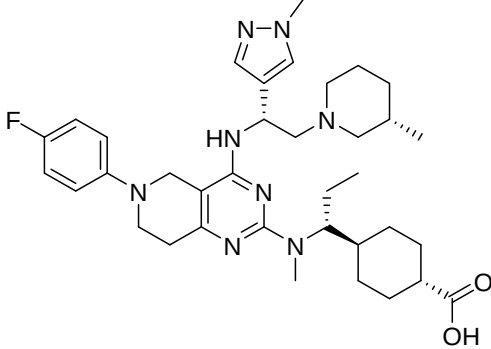
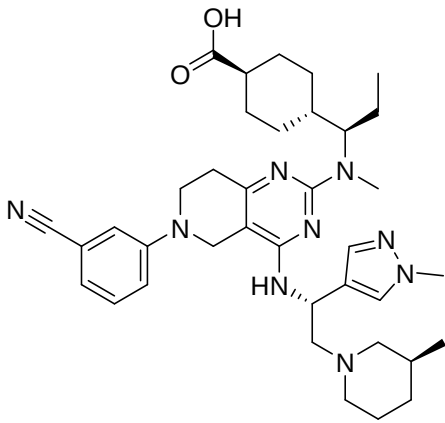
d]pirimidin-2-il)(metil)amino)propil)ciclohexano-1-carboxílico en forma de un sólido de color amarillo.

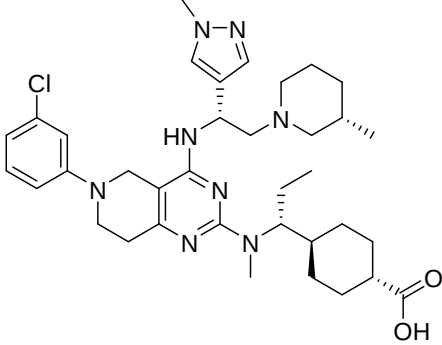
LCMS: RT = 0,820 min, m/z = 619,7 $[M+H]^+$; ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,50 (s, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,26 – 7,17 (m, 1H), 6,88 – 6,78 (m, 2H), 6,49 (dt, J = 2,1, 8,3 Hz, 1H), 6,12 (br d, J = 7,8 Hz, 1H), 5,51 – 5,38 (m, 2H), 3,97 (s, 1H), 3,78 (s, 2H), 3,74 – 3,65 (m, 1H), 3,56 – 3,46 (m, 2H), 2,78 – 2,62 (m, 4H), 2,62 – 2,56 (m, 2H), 2,47 (br d, J = 5,6 Hz, 4H), 2,09 – 1,96 (m, 2H), 1,88 (br d, J = 11,3 Hz, 2H), 1,79 – 1,66 (m, 2H), 1,59 – 1,15 (m, 12H), 1,04 – 0,91 (m, 2H), 0,85 (br t, J = 7,3 Hz, 3H).

[243] Los siguientes compuestos se prepararon usando el procedimiento anterior o modificaciones del procedimiento anterior usando los correspondientes intermediarios.

80		LCMS m/z $[M+H]^+$ = 659,6, ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 12,60 – 11,13 (m, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,17 – 7,01 (m, 4H), 6,46 (br d, J = 6,8 Hz, 1H), 5,14 (q, J = 6,2 Hz, 1H), 4,63 – 4,36 (m, 1H), 3,98 – 3,84 (m, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,44 (br t, J = 5,0 Hz, 2H), 3,12 (br s, 1H), 2,73 (s, 3H), 2,69 – 2,59 (m, 5H), 2,04 – 1,94 (m, 1H), 1,92 – 1,78 (m, 4H), 1,75 – 1,44 (m, 8H), 1,39 – 1,25 (m, 6H), 1,18 – 1,04 (m, 1H), 0,93 – 0,78 (m, 1H), 0,67 (br t, J = 7,1 Hz, 3H), 0,62 – 0,40 (m, 1H).
124		LCMS m/z $[M+H]^+$ = 647,6, ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7,70 – 7,44 (m, 1H), 7,44 – 7,31 (m, 1H), 7,29 – 7,16 (m, 1H), 6,90 (br d, J = 9,3 Hz, 2H), 6,58 – 6,40 (m, 2H), 5,51 – 5,35 (m, 1H), 4,62 – 4,44 (m, 1H), 3,92 (br s, 1H), 3,85 – 3,68 (m, 2H), 3,58 – 3,49 (m, 1H), 3,50 – 3,38 (m, 3H), 2,95 – 2,83 (m, 2H), 2,81 – 2,72 (m, 3H), 2,60 (br dd, J = 6,3, 8,0 Hz, 4H), 2,05 – 1,79 (m, 5H), 1,78 – 1,48 (m, 7H), 1,47 – 1,08 (m, 7H), 0,97 – 0,75 (m, 5H), 0,73 – 0,62 (m, 3H).

157		LCMS m/z $[M+H]^+ = 633,7$, ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,53 (s, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,23 (q, $J = 7,8$ Hz, 1H), 6,90 (br d, $J = 9,8$ Hz, 2H), 6,57 – 6,45 (m, 2H), 5,38 (br d, $J = 6,7$ Hz, 1H), 4,52 – 4,40 (m, 1H), 3,92 (br d, $J = 6,0$ Hz, 2H), 3,77 (s, 4H), 3,53 (br t, $J = 5,3$ Hz, 2H), 2,77 – 2,67 (m, 5H), 2,61 (br s, 2H), 2,02 – 1,93 (m, 1H), 1,92 – 1,77 (m, 3H), 1,76 – 1,57 (m, 3H), 1,47 (br d, $J = 3,9$ Hz, 4H), 1,36 (br d, $J = 3,5$ Hz, 4H), 1,22 – 1,06 (m, 2H), 0,94 – 0,79 (m, 2H), 0,74 – 0,47 (m, 5H).
76		LCMS m/z $[M+H]^+ = 647,60$, ^1H RMN (400 MHz, METANOL-d_4) δ ppm 7,59 (s, 1 H) 7,46 (s, 1 H) 7,15 – 7,28 (m, 1 H) 6,76 – 6,93 (m, 2 H) 6,51 (td, $J=8,31$, 2,15 Hz, 1 H) 5,74 (br dd, $J=9,78$, 4,70 Hz, 1 H) 4,03 – 4,21 (m, 3 H) 3,87 – 3,99 (m, 1 H) 3,82 (br s, 1 H) 3,43 – 3,67 (m, 3 H) 2,87 – 3,16 (m, 4 H) 2,66 – 2,83 (m, 3 H) 1,84 – 2,13 (m, 6 H) 1,52 – 1,83 (m, 6 H) 1,22 – 1,49 (m, 7 H) 0,96 – 1,11 (m, 2 H) 0,82 – 0,95 (m, 5 H).
99		LCMS m/z $[M+H]^+ = 600,80$, ^1H RMN (300 MHz, METANOL-d_4) δ ppm 8,51 (s, 1 H) 7,13 – 7,50 (m, 7 H) 6,76 – 6,97 (m, 2 H) 6,54 (td, $J = 8,23$, 1,97 Hz, 1 H) 5,73 (br d, $J = 10,53$ Hz, 1 H) 3,95 – 4,33 (m, 2 H) 3,43 – 3,85 (m, 5 H) 3,17 (br d, $J = 4,61$ Hz, 4 H) 2,77 (br s, 3 H) 1,13 – 2,10 (m, 13 H) 0,92 (br t, $J = 7,24$ Hz, 4 H) 0,69 (br d, $J = 11,19$ Hz, 1 H).

106		LCMS m/z $[M+H]^+ = 647,70$, ^1H RMN (400 MHz, METANOL-d_4) $\delta = 7,53$ (s, 1H), 7,43 (br s, 1H), 7,23 – 7,16 (m, 1H), 7,13 – 7,04 (m, 2H), 7,03 – 6,96 (m, 1H), 5,60 (br s, 1H), 4,51 (br s, 1H), 4,04 – 3,93 (m, 3H), 3,86 (s, 3H), 3,49 – 3,39 (m, 2H), 3,14 – 3,06 (m, 3H), 2,99 – 2,96 (m, 1H), 2,87 – 2,84 (m, 5H), 2,00 – 1,74 (m, 8H), 1,60 – 1,25 (m, 7H), 0,98 – 0,89 (m, 5H), 0,79 (t, $J = 7$ Hz, 3H), 0,62 – 0,59 (m, 1H).
110		LCMS m/z $[M+H]^+ = 647,5$, ^1H RMN (400 MHz, METANOL-d_4) δ ppm 7,51 (br s, 1 H), 7,41 (br s, 1 H), 7,07 – 7,16 (m, 2 H), 6,94 – 7,05 (m, 2 H), 5,57 (br d, $J = 3,07$ Hz, 1 H), 4,51 (br s, 1 H), 3,88 – 4,04 (m, 2 H), 3,84 (s, 3 H), 3,39 – 3,53 (m, 2 H), 2,89 – 3,07 (m, 3 H), 2,72 – 2,88 (m, 5 H), 1,61 – 2,12 (m, 10H), 1,20 – 1,60 (m, 8 H), 0,87 (br d, $J = 6,14$ Hz, 5 H), 0,76 (br t, $J = 7,02$ Hz, 3 H).
174		LCMS m/z $[M+H]^+ = 654,6$, ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,57 (s, 1H), 7,47 – 7,38 (m, 4H), 7,18 – 7,13 (m, 1H), 6,48 (br d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 5,45 (br d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 4,56 – 4,44 (m, 1H), 3,96 (br s, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,66 – 3,49 (m, 3H), 2,95 – 2,88 (m, 1H), 2,82 – 2,72 (m, 4H), 2,66 – 2,62 (m, 2H), 2,02 – 1,77 (m, 5H), 1,75 – 1,50 (m, 7H), 1,45 – 1,19 (m, 6H), 1,16 – 1,09 (m, 1H), 0,90 – 0,78 (m, 5H), 0,72 – 0,66 (m, 3H).

170		LCMS m/z $[M+H]^+ = 663,55$, ^1H RMN (400 MHz, METANOL- d_4) $\delta = 7,51$ (s, 1H), 7,41(s, 1H), 7,13 – 7,09 (m, 2H), 7,02 – 6,97 (m, 2H), 5,57 (br s, 1H), 4,53 (br s, 1H), 4,00 – 3,93 (m, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,47 – 3,60 (m, 3H), 3,10 – 2,89 (m, 3H), 2,81 – 2,54 (m, 6H), 2,10 – 1,70 (m, 9H), 1,60 – 1,15 (m, 7H), 1,05 – 0,86 (m, 5H), 0,77 – 0,74 (m, 3H).
-----	---	--

[244] Ejemplo 19 – Ensayo biológico – Producción de cGMP celular.

[245] Los 174 compuestos descritos se probaron para determinar su actividad funcional en un ensayo de producción de cGMP celular usando células CHO-K1 que expresaban NPR1 humano (DiscoverX (Cat. #93-0804C2) y células CHO-K1 que expresaban NPR1 de mono (generadas internamente usando pcDNA3.1(-)Neo-CynoNPR1). Para la caracterización funcional de los compuestos, se monitoreó la producción de guanosín cíclica 3',5'-monofosfato cíclico (cGMP) luego de la unión y la estimulación de NPR1 expresado sobre la superficie celular de células CHO-K1. El cGMP celular es un segundo mensajero principal que media las actividades celulares y es sintetizado por NPR1 activado desencadenado por la unión del ligando natural ANP. Por lo tanto, se utilizó un equipo de ensayo comercial (equipo de ensayo CisBio HTRF (Cat. # 62GM2PEB)). El ensayo se realizó según las instrucciones del fabricante con desviaciones menores. En resumen, las células NPR1 humanas se ajustaron a 2×10^4 células/mL, y las células NPR1 de mono se ajustaron a $2,5 \times 10^4$ células/mL, y se sembraron 20 μ L/pocillo en placas de microvaloración de 384 pocillos, y se incubaron durante la noche. Todas las reservas de compuestos se diluyeron en PBS + BSA al 0,1 % al doble de la concentración final del ensayo. Después de la adición de 10 μ L/pocillo de tampón de ensayo (PBS + BSA al 0,1 % + IBMX 1 mM) y 10 μ L/pocillo de los compuestos en diferentes concentraciones (dosis-respuesta de 12 puntos con diluciones triples a partir de una concentración máxima de 30 μ M), la placa se incubó durante 30 min a 37°C para permitir la producción de cGMP. Paralelamente, se generó una curva estándar utilizando un calibrador (contenido en el equipo). Las células se lisaron, y se añadió una mezcla de cGMP- d_2 y anti-cGMP-criptato y se incubaron durante 1 hora a temperatura ambiente. La lectura se realizó utilizando un lector de placas Envision (PerkinElmer) con una longitud de onda de excitación de 317 nm y una longitud de onda de emisión de 665 nm. La concentración de cGMP (Delta F [%]) se calculó según las siguientes fórmulas:

$$\text{Relación} = [(A_{665\text{nm}} / B_{620\text{nm}}) * 10^4]$$

$$\text{Media de relación} = (\Sigma \text{relaciones} / 2)$$

$$\text{CV} = [(\text{Desviación típica} / \text{Media de relación}) * 100]$$

$$\text{Delta F} = [((\text{Calibrador o Relación de muestra} - \text{Relación}_{\text{neg}}) / \text{Relación}_{\text{neg}}) * 100]$$

Relación_{neg}: control negativo

[246] Se utilizó una curva de dosis–respuesta de ANP (Phoenix Pharmaceuticals (Cat. #005–06)) como control para cada ejecución del ensayo, y Amax (la producción máxima de cGMP lograda) para cada compuesto se expresó como un porcentaje del cGMP máximo producido con ANP.

Tabla 1: Datos funcionales *in vitro*

Compuesto #	NPR1 humano AC50 (μM)	NPR1 humano Amax (% de ANP)	NPR1 mono AC50 (μM)	NPR1 mono Amax (% de ANP)
1	0,014	93,788	0,010	97,462
2	0,042	96,935	0,044	103,371
3	0,066	105,403	0,045	107,571
4	0,072	99,041	0,070	101,838
5	0,072	85,741	0,068	104,503
6	0,077	98,462	0,058	98,535
7	0,080	97,105	0,050	102,341
8	0,087	92,409	0,077	101,778
9	0,088	95,056	0,045	95,667
10	0,091	96,065	0,073	97,058
11	0,094	103,738	0,070	113,853
12	0,094	96,068	0,073	95,099
13	0,094	99,405	0,064	100,145
14	0,097	94,761	0,062	88,286
15	0,102	106,001	0,092	109,175
16	0,103	100,021	0,047	98,785
17	0,105	97,959	0,068	99,682
18	0,107	97,609	0,071	100,607
19	0,108	100,504	0,082	98,174
20	0,109	95,253	0,060	92,710

21	0,111	96,122	0,093	101,974
22	0,114	102,676	0,074	103,742
23	0,115	120,018	0,072	132,182
24	0,125	112,884	0,102	128,837
25	0,126	102,816	0,108	106,072
26	0,131	115,149	0,091	102,667
27	0,137	92,458	0,137	102,654
28	0,139	103,247	0,134	105,314
29	0,140	102,911	0,137	128,079
30	0,140	99,863	0,077	99,091
31	0,144	92,978	0,089	100,914
32	0,144	99,842	0,084	92,720
33	0,145	99,163	0,104	106,934
34	0,146	95,375	0,091	100,553
35	0,148	92,607	0,127	104,934
36	0,150	101,036	0,133	101,251
37	0,150	105,989	0,158	107,224
38	0,161	101,675	0,083	101,007
39	0,162	100,189	0,102	97,588
40	0,166	102,476	0,127	105,150
41	0,168	96,843	0,144	92,494
42	0,169	92,080	0,146	101,138
43	0,170	101,178	0,158	104,036
44	0,173	99,256	0,102	107,199
45	0,175	98,472	0,125	99,911
46	0,179	93,728	0,146	101,294
47	0,180	101,280	0,097	96,550
48	0,183	106,036	0,101	101,062
49	0,185	104,186	0,138	106,033
50	0,187	93,357	0,135	107,881
51	0,187	106,105	0,110	104,734
52	0,188	97,880	0,167	106,496

53	0,190	101,185	0,101	101,261
54	0,194	95,979	0,174	103,704
55	0,194	92,712	0,142	93,391
56	0,198	102,955	0,196	108,953
57	0,199	101,340	0,082	103,000
58	0,201	99,715	0,149	95,422
59	0,205	99,614	0,153	104,401
60	0,205	93,233	0,099	106,189
61	0,207	104,236	0,122	102,127
62	0,207	94,244	0,133	103,497
63	0,210	100,629	0,196	99,684
64	0,213	93,045	0,175	92,911
65	0,217	106,664	0,128	99,329
66	0,219	96,868	0,123	98,088
67	0,229	95,228	0,155	98,233
68	0,234	96,721	0,095	101,066
69	0,234	98,634	0,220	100,449
70	0,234	97,399	0,230	100,673
71	0,237	91,827	0,078	121,791
72	0,242	99,718	0,137	104,824
73	0,245	94,290	0,172	99,527
74	0,246	102,182	0,167	117,270
75	0,247	93,803	0,162	102,588
76	0,247	100,752	0,147	100,861
77	0,249	95,666	0,134	96,715
78	0,254	99,406	0,212	102,158
79	0,257	101,351	0,327	104,610
80	0,267	94,876	0,137	102,546
81	0,271	101,636	0,175	100,863
82	0,272	96,493	0,278	106,556
83	0,282	98,117	0,173	98,205
84	0,284	100,223	0,191	102,883

85	0,285	102,461	0,238	95,638
86	0,286	101,050	0,192	92,318
87	0,292	93,715	0,235	100,104
88	0,303	98,817	0,255	94,699
89	0,309	98,816	0,268	103,084
90	0,313	103,308	0,224	106,347
91	0,315	98,135	0,184	102,129
92	0,317	99,678	0,249	99,824
93	0,318	92,058	0,261	91,105
94	0,326	101,620	0,226	105,567
95	0,334	97,121	0,173	94,323
96	0,336	103,654	0,106	101,912
97	0,338	107,286	0,192	96,148
98	0,346	100,756	0,179	105,533
99	0,351	102,315	0,256	94,886
100	0,354	92,848	0,161	105,588
101	0,377	93,777	0,335	101,476
102	0,382	96,769	0,279	107,819
103	0,393	101,239	0,350	106,030
104	0,396	106,357	0,290	109,908
105	0,396	99,945	0,272	97,086
106	0,399	100,198	0,254	104,076
107	0,404	97,223	0,224	100,163
108	0,410	93,072	0,248	99,706
109	0,412	91,101	0,190	115,338
110	0,419	99,979	0,238	103,438
111	0,424	106,085	0,271	103,264
112	0,427	90,394	0,394	97,009
113	0,438	98,462	0,460	99,894
114	0,449	108,428	0,296	113,348
115	0,474	111,049	0,387	106,285
116	0,477	95,817	0,471	104,029

117	0,524	100,635	0,500	109,499
118	0,540	94,446	0,400	99,466
119	0,542	89,681	0,378	90,965
120	0,553	96,905	0,427	102,755
121	0,570	100,330	0,382	102,117
122	0,574	102,209	0,411	99,605
123	0,592	103,006	0,377	102,761
124	0,617	106,069	0,406	101,428
125	0,619	106,130	0,410	114,072
126	0,620	98,906	0,452	102,477
127	0,623	102,596	0,355	102,089
128	0,629	105,430	0,416	95,117
129	0,646	93,751	0,362	91,227
130	0,671	88,663	0,205	114,798
131	0,693	101,666	0,582	109,531
132	0,757	97,440	0,620	103,231
133	0,765	95,978	0,647	99,809
134	0,792	101,936	0,684	96,371
135	0,805	94,757	0,604	99,242
136	0,812	103,913	0,516	96,754
137	0,840	95,603	0,379	99,351
138	0,852	105,993	0,734	101,929
139	0,876	105,089	0,696	111,911
140	0,885	89,152	0,499	96,883
141	0,888	102,728	0,731	105,798
142	0,901	107,815	0,313	95,614
143	0,920	104,085	0,694	100,784
144	0,985	114,314	0,873	152,392
145	1,049	97,636	0,900	103,150
146	1,069	104,657	0,702	96,864
147	1,077	97,612	0,671	101,537
148	1,084	93,518	0,834	102,851

149	1,142	130,209	1,021	164,167
150	1,156	130,487	1,036	156,200
151	1,183	88,350	1,333	96,950
152	1,185	104,537	0,600	106,260
153	1,195	93,868	0,753	98,372
154	1,237	105,125	0,802	97,456
155	1,288	97,313	0,648	95,840
156	1,299	93,013	1,165	105,900
157	1,428	99,549	0,999	105,667
158	1,431	109,837	1,268	165,777
159	1,578	92,446	0,503	98,468
160	1,623	94,868	1,431	102,098
161	1,681	108,479	0,989	97,242
162	1,696	83,721	1,311	89,971
163	1,713	103,903	1,273	102,145
164	1,776	94,088	0,946	92,193
165	1,814	90,595	1,078	87,861
166	1,997	101,913	1,982	96,913
167	2,086	112,087	1,431	98,847
168	2,233	96,777	1,542	93,654
169	2,665	67,375	1,921	96,574
170	2,737	97,591	0,790	124,109
171	2,773	96,419	2,322	83,963
172	3,680	94,632	2,579	111,107
173	4,200	102,335	2,578	102,204
174	0,014	93,788	0,010	97,462
175	0,089	109,91	ND	ND
176	0,359	107,70	ND	ND
177	0,488	107,75	ND	ND
178	0,362	112,78	ND	ND
179	2,710	97,72	ND	ND
180	0,465	86,52	ND	ND

181	1,810	101,57	ND	ND
182	0,250	110,06	ND	ND
183	0,380	98,57	ND	ND
184	0,940	103,67	ND	ND
185	0,201	98,01	ND	ND
186	0,406	110,66	ND	ND

*ND = no determinado

Equivalentes

[247] Los expertos en la técnica reconocerán, o podrán determinar, utilizando no más que experimentación de rutina, numerosos equivalentes de las formas de realización específicas descritas específicamente en el presente documento. Se pretende que dichos equivalentes queden comprendidos en el alcance de las siguientes reivindicaciones.