DERIVADOS DE 1-(([1,1'-BIFENIL]-2-IL)SULFONIL)-4-FLUORO-N-(3-(METILSULFONIL)ALIL)PIPERIDIN-4-CARBOXAMIDA COMO MODULADORES DE RAS-PI3K PARA EL TRATAMIENTO DE, V.G., CÁNCER

REFERENCIA A SOLICITUDES RELACIONADAS

[001] La presente solicitud reivindica el beneficio previsto en 5 U.S.C. § 119(e) de la fecha de presentación anterior de la Solicitud de Patente Provisional de EE. UU. N.° 63/487,431, presentada el 28 de febrero de 2023, cuyo contenido completo se incorpora a la presente como referencia.

CAMPO DE LA INVENCIÓN

[002] La invención se refiere a compuestos y métodos para modular RAS-PI3K.

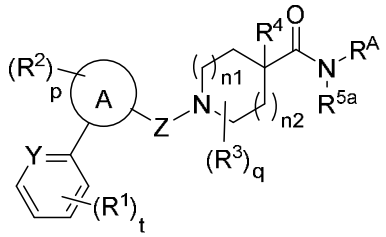
ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

[003] Es necesario mejorar la terapéutica y los métodos de tratamiento del cáncer.

SUMARIO

[004] La presente invención describe en algunos aspectos moduladores de RAS-PI3K. Algunos de tales aspectos se refieren a un agonista de RAS-PI3K. Algunos aspectos se refieren a un inhibidor de RAS-PI3K. Los moduladores RAS-PI3K pueden incluir un compuesto descripto en la presente. Los moduladores de RAS-PI3K pueden ser útiles en un método descripto en la presente.

[005] En un aspecto, se describe un compuesto que tiene la estructura de la Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un estereoisómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de un estereoisómero del mismo, o un atropisómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de un atropisómero del mismo:



Fórmula (I),

en donde,

Z es C(=O) o $S(=O)_2$;

el Anillo A es fenilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, cicloalquilo C_3-C_8, eespirociclilo C_8-C_9 o heterocicloalquilo de 5 a 8 miembros;

Y es N, CH, o CR^1;

cada R^1 es independientemente halógeno, -CN, -OH, $-OR^a$, -SH, $-SR^a$, $-NO_2$, $-N(R^b)_2$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^a$, $-C(=O)NR^aR^b$, alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, deuteroalquilo C_1-C_6

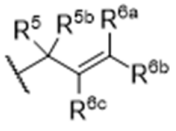
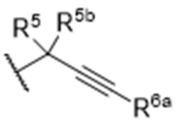
opcionalmente sustituido, alquenilo C_2-C_6 opcionalmente sustituido, alquinilo C_2-C_6 opcionalmente sustituido, haloalquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, hidroxialquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, o cicloalquilo C_3-C_6 opcionalmente sustituido;

cada R^2 es independientemente halógeno, -CN, -OH, -OR^a, -SH, -SR^a, -NO_2, -$N(R^b)_2$, -$S(=O)_2R^a$, -$C(=O)R^a$, -$C(=O)OR^a$, -$C(=O)NR^aR^b$, oxo (=O), alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, deuteroalquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, alquenilo C_2-C_6 opcionalmente sustituido, alquinilo C_2-C_6 opcionalmente sustituido, alquilamino C_1-C_6 opcionalmente sustituido, haloalquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, hidroxialquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_3-C_6 opcionalmente sustituido, arilalquilo opcionalmente sustituido, o heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros opcionalmente sustituido;

o dos R^2 junto con el o los átomos de carbono a los cuales están unidos se combinan para formar un cicloalquilo C_3-C_5, heterocicloalquilo de 4 a 5 miembros, o un anillo heteroarilo de 5 miembros;

cada R^3 es independientemente halógeno, -CN, -OH, -OR^a, alquilo C_1-C_6, deuteroalquilo C_1-C_6, o haloalquilo C_1-C_6;

R^4 es H, halógeno, -OH, -OR^a, o alquilo C_1-C_6;

R^A es  o  ,

en donde

R^5 es H, alquilo C_1-C_3 opcionalmente sustituido, haloalquilo C_1-C_3 opcionalmente sustituido, o hidroxialquilo C_1-C_3 opcionalmente sustituido;

R^{6a} y R^{6b} son respectiva e independientemente H, -CN, -$C(=O)OR^7$, -$C(=O)N(R^7)_2$, -$S(=O)R_7$, -$S(=O)_2R^7$, o -$S(=O)(=NH)R^7$; en donde

cada R^7 es independientemente alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_3-C_6 opcionalmente sustituido, o un anillo heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros opcionalmente sustituido;

o dos R^7 junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos se combinan para formar un anillo heterocicloalquilo de 4 a 5 miembros opcionalmente sustituido;

o R^5 y R^7 junto con los átomos a los cuales están unidos se combinan para formar un anillo heterocicloalquilo de 5 miembros;

R^{6c} es H o -CN;

o R^{6c} y R^7 junto con los átomos a los cuales están unidos se combinan para formar un anillo heterocicloalquilo de 4 miembros;

R^{5a} es H; o R^{5a} y R^{6c} junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos se combinan para formar un anillo heterocicloalquilo de 4 miembros; o R^{5a} está ausente y R^{6c} está unido directamente al nitrógeno al cual R^A está unido para formar un anillo heterocíclico de 4 miembros;

o R^{5a} y R^5 junto con los átomos de nitrógeno y carbono a los cuales están unidos forman un anillo heterocíclico de 4 miembros;

R^{5b} es H o alquilo C_1-C_3;

cada R^a es independientemente H, alquilo C_1-C_6, deuteroalquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, heteroalquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, cicloalquilo C_3-C_6, un heterocicloalquilo de tres a seis miembros, arilo C_5-C_8, heteroarilo C_5-C_8, -alquilo C_1-C_6 (arilo), -alquilo C_1-C_6 (heteroarilo), -alquilo C_1-C_6 (cicloalquilo), o -alquilo C_1-C_6 (heterocicloalquilo); en donde cada alquilo, deuteroalquilo, haloalquilo, heteroalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, alquil(arilo), alquil(heteroarilo), alquil(cicloalquilo) y alquil(heterocicloalquilo) es independientemente opcionalmente sustituido con uno, dos, o tres halógenos, -OH, alquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6 o alcoxi C_1-C_6;

cada R^b es independientemente H, alquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, heteroalquilo C_1-C_6, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo; en donde los alquilo, heteroalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo es independientemente opcionalmente sustituido con uno, dos, o tres halógenos, -OH, alquilo C_1-C_6, o haloalquilo C_1-C_6;

o dos grupos R^b en un átomo de nitrógeno se toman junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos para formar un heterocicloalquilo que está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres alquilo C_1-C_6, o haloalquilo C_1-C_6;

n1 y n2 son respectiva e independientemente 0, 1, 2, o 3;

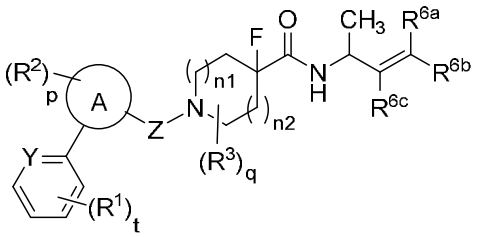
p es 0, 1, 2, o 3;

q es 0, 1, o 2; y

t es 0, 1, 2, o 3.

[006] En algunas formas de realización de la Fórmula (I), R^4 es halógeno. En algunas formas de realización de la Fórmula (I), R^{5a} y R^{5b} son respectivamente H. En algunas formas de realización de la Fórmula (I), R^5 es alquilo C_1-C_3. En algunas formas de realización de la Fórmula (I), R^5 es $-CH_3$ o $-CH_2CH_3$. En algunas formas de realización de la Fórmula (I), R^{5a} y R^{6c} junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos se combinan entre si para formar un anillo heterocicloalquilo de 4 miembros.

[007] En algunas formas de realización, el compuesto de la Fórmula (I) tiene la estructura de la Fórmula (Ia), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un estereoisómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de un estereoisómero del mismo, o un atropisómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de un atropisómero del mismo:



Fórmula (Ia),

en donde,

Z es C(=O) o $S(=O)_2$;

el Anillo A es fenilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, cicloalquilo C_3-C_8, eespirociclilo C_8-C_9 o heterocicloalquilo de 5 a 8 miembros;

Y es CH o CR^1;

cada R^1 es independientemente halógeno, -CN, -OH, $-OR^a$, -SH, $-SR^a$, $-NO_2$, $-N(R^b)_2$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^a$, $-C(=O)NR^aR^b$, alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, deuteroalquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, alquenilo C_2-C_6 opcionalmente sustituido, alquinilo C_2-C_6 opcionalmente sustituido, haloalquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, hidroxialquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, o cicloalquilo C_3-C_6 opcionalmente sustituido;

cada R^2 es independientemente halógeno, -CN, -OH, $-OR^a$, -SH, $-SR^a$, $-NO_2$, $-N(R^b)_2$, $-S(=O)_2R^a$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^a$, $-C(=O)NR^aR^b$, oxo (=O), alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, deuteroalquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, alquenilo C_2-C_6 opcionalmente sustituido, alquinilo C_2-C_6 opcionalmente sustituido, alquilamino C_1-C_6 opcionalmente sustituido, haloalquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, hidroxialquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_3-C_6 opcionalmente sustituido, arilalquilo opcionalmente sustituido, o heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros opcionalmente sustituido;

o dos R^2 junto con el o los átomos de carbono a los cuales están unidos se combinan para formar un cicloalquilo C_3-C_5, heterocicloalquilo de 4 a 5 miembros, o un anillo heteroarilo de 5 miembros;

cada R^3 es independientemente halógeno, -CN, -OH, $-OR^a$, alquilo C_1-C_6, deuteroalquilo C_1-C_6, o haloalquilo C_1-C_6;

R^{6a} y R^{6b} son respectiva e independientemente H, -CN, $-C(=O)OR^7$, $-C(=O)N(R^7)_2$, $-S(=O)R_7$, $-S(=O)_2R^7$, o $-S(=O)(=NH)R^7$; en donde

cada R^7 es independientemente alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_3-C_6 opcionalmente sustituido, o un anillo heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros opcionalmente sustituido;

o dos R^7 junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos se combinan para formar un anillo heterocicloalquilo de 4 a 5 miembros opcionalmente sustituido;

o R^5 y R^7 junto con los átomos a los cuales están unidos se combinan para formar un anillo heterocicloalquilo de 5 miembros;

R^{6c} es H o -CN;

o R^{6c} y R^7 junto con los átomos a los cuales están unidos se combinan para formar un anillo heterocicloalquilo de 4 miembros;

cada R^a es H, alquilo C_1-C_6, deuteroalquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, heteroalquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, cicloalquilo C_3-C_6, un heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros, arilo C_5-C_8, heteroarilo C_5-C_8, -alquilo C_1-C_6 (arilo), -alquilo C_1-C_6 (heteroarilo), -alquilo C_1-C_6 (cicloalquilo), o -alquilo C_1-C_6 (heterocicloalquilo); en donde cada alquilo, deuteroalquilo, haloalquilo, heteroalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, alquil(arilo), alquil(heteroarilo),

alquil(cicloalquilo) y alquil(heterocicloalquilo) es independientemente opcionalmente sustituido con uno, dos, o tres halógenos, -OH, alquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6 o alcoxi C_1-C_6;

cada R^b es independientemente H, alquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, heteroalquilo C_1-C_6, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo; en donde los alquilo, heteroalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo es independientemente opcionalmente sustituido con uno, dos, o tres halógenos, -OH, alquilo C_1-C_6, o haloalquilo C_1-C_6;

o dos grupos R^b en un átomo de nitrógeno se toman junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos para formar un heterocicloalquilo que está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres alquilo C_1-C_6, o haloalquilo C_1-C_6;

n1 y n2 son respectiva e independientemente 0, 1, 2, o 3;

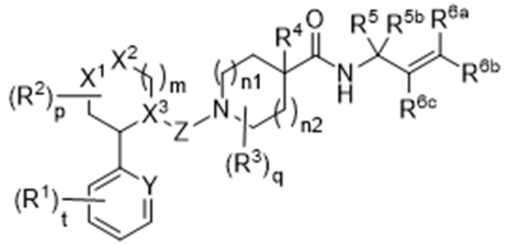
p es 0, 1, 2, o 3;

q es 0, 1, o 2; y

t es 0, 1, 2, o 3.

[008] En algunas formas de realización de la Fórmula (I) o (Ia), el anillo A es un cicloalquilo C_5-C_7 o heterocicloalquilo de 5 a 7 miembros.

[009] En algunas formas de realización, el compuesto de la Fórmula (I) tiene la estructura de la Fórmula (II), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un estereoisómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de un estereoisómero del mismo, o un atropisómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de un atropisómero del mismo:



Fórmula (II),

en donde,

X^1 y X^2 son respectiva e independientemente CH_2, CHR^2, CR^2R^2, O, o NR^{2a}; en donde por lo menos uno de X^1 o X^2 es CH_2, CHR^2, o CR^2R^2;

X^3 es CR^8 o N, con la condición que cuando X^3 es N, R^8 está ausente;

Y es N, CH, o CR^1;

Z es C(=O) o $S(=O)_2$;

cada R^1 es independientemente halógeno, -CN, -OH, $-OR^a$, alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, deuteroalquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, alquinilo C_2-C_6 opcionalmente sustituido, haloalquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, hidroxialquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, o cicloalquilo C_3-C_6 opcionalmente sustituido;

cada R^2 es independientemente halógeno, -CN, -OH, $-OR^a$, $-N(R^b)_2$, alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, deuteroalquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, alquenilo C_2-C_6 opcionalmente sustituido, alquinilo C_2-C_6 opcionalmente sustituido, haloalquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, hidroxialquilo

C_1-C_6 opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_3-C_6 opcionalmente sustituido, arilalquilo opcionalmente sustituido, o heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros opcionalmente sustituido;

o dos R^2 junto con el o los átomos de carbono a los cuales están unidos se combinan para formar un cicloalquilo C_3-C_5;

R^{2a} es H, -$S(=O)_2R^a$, -$C(=O)R^a$, -$C(=O)OR^a$, -$C(=O)NR^aR^b$, alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, haloalquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_3-C_6 o fenilo;

cada R^3 es independientemente halógeno, -CN, -OH, -OR^a, alquilo C_1-C_6, deuteroalquilo C_1-C_6, o haloalquilo C_1-C_6;

R^4 es H, halógeno, -OH, -OR^a, o alquilo C_1-C_6;

R^5 es H, alquilo C_1-C_3, haloalquilo C_1-C_3 o hidroxialquilo C_1-C_3;

R^{5b} es H o alquilo C_1-C_3;

R^{6a} y R^{6b} son respectiva e independientemente H, -CN, -$C(=O)OR^7$, -$C(=O)N(R^7)_2$, -$S(=O)R_7$, -$S(=O)_2R^7$, o -$S(=O)(=NH)R^7$; en donde

cada R^7 es independientemente alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_3-C_6 opcionalmente sustituido, o un anillo heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros opcionalmente sustituido;

o dos R^7 junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos se combinan para formar un anillo heterocicloalquilo de 4 a 5 miembros opcionalmente sustituido;

o R^5 y R^7 junto con los átomos a los cuales están unidos se combinan para formar un anillo heterocicloalquilo de 5 miembros;

R^{6c} es H o -CN;

o R^{6c} y R^7 junto con los átomos a los cuales están unidos se combinan para formar un anillo heterocicloalquilo de 4 miembros;

R^8 es ausente, H, halógeno, -OCH_3, o -CH_3;

cada R^a es independientemente H, alquilo C_1-C_6, deuteroalquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, heteroalquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, cicloalquilo C_3-C_6, heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros, arilo C_5C_8, heteroarilo C_5-C_8, -alquilo C_1-C_6 (arilo), -alquilo C_1-C_6 (heteroarilo), -alquilo C_1-C_6 (cicloalquilo), o -alquilo C_1-C_6 (heterocicloalquilo); en donde cada alquilo, deuteroalquilo, haloalquilo, heteroalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, alquil(arilo), alquil(heteroarilo), alquil(cicloalquilo) y alquil(heterocicloalquilo) es independientemente opcionalmente sustituido con uno, dos, o tres halógenos, -OH, alquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6 o alcoxi C_1-C_6;

cada R^b es independientemente H, alquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, heteroalquilo C_1-C_6, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo; en donde los alquilo, heteroalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo es independientemente opcionalmente sustituido con uno, dos, o tres halógenos, -OH, alquilo C_1-C_6, o haloalquilo C_1-C_6;

o dos grupos R^b en un átomo de nitrógeno se toman junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos para formar un heterocicloalquilo que está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres alquilo C_1-C_6, o haloalquilo C_1-C_6;

m es 0 o 1;

n1 y n2 son respectiva e independientemente 0, 1, 2, o 3;

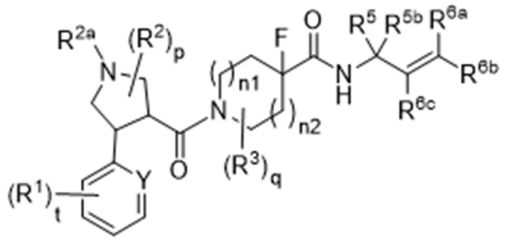
p es 0, 1, 2, o 3;

q es 0, 1, o 2; y

t es 1, 2, o 3.

[0010] En algunas formas de realización de la Fórmula (II), Z es -C(=O)-. En algunas formas de realización de la Fórmula (II), X^3 es CR^8; y R^8 es H. En algunas formas de realización de la Fórmula (II), m es 0. En algunas formas de realización de la Fórmula (II), X^1 es NR^{2a}; y X^2 es CH_2.

[0011] En algunas formas de realización, el compuesto de la Fórmula (II) tiene la estructura de la Fórmula (IIb), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un estereoisómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de un estereoisómero del mismo, o un atropisómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de un atropisómero del mismo:



Fórmula (IIb),

en donde,

Y es CH o CR^1;

cada R^1 es independientemente halógeno, -CN, -OH, $-OR^a$, alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, deuteroalquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, alquinilo C_2-C_6 opcionalmente sustituido, haloalquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, o hidroxialquilo C_1-C_6;

cada R^2 es independientemente alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, deuteroalquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, haloalquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, o cicloalquilo C_3-C_6 opcionalmente sustituido;

R^{2a} es H, $-C(=O)OR^a$, $-C(=O)NR^aR^b$, alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, haloalquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, arilalquilo opcionalmente sustituido, o cicloalquilo C_3-C_6 opcionalmente sustituido;

cada R^3 es independientemente alquilo C_1-C_3 o deuteroalquilo C_1-C_3;

R^5 es H, alquilo C_1-C_3, haloalquilo C_1-C_3 o hidroxialquilo C_1-C_3;

R^{5b} es H o alquilo C_1-C_3;

R^{6a} y R^{6b} son respectiva e independientemente H, -CN, $-C(=O)OR^7$, $-C(=O)N(R^7)_2$, $-S(=O)R_7$, $-S(=O)_2R^7$, o $-S(=O)(=NH)R^7$; en donde

cada R^7 es independientemente alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_3-C_6 opcionalmente sustituido, o un anillo heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros opcionalmente sustituido;

o dos R^7 junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos se combinan para formar un anillo heterocicloalquilo de 4 a 5 miembros opcionalmente sustituido;

o R^5 y R^7 junto con los átomos a los cuales están unidos se combinan para formar un anillo heterocicloalquilo de 5 miembros;

R^{6c} es H o -CN;

o R^{6c} y R^7 junto con los átomos a los cuales están unidos se combinan para formar un anillo heterocicloalquilo de 4 miembros;

cada R^a es independientemente H, alquilo C_1-C_6, deuteroalquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, heteroalquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, cicloalquilo C_3-C_6, heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros, arilo C_5-C_8, heteroarilo C_5-C_8, -alquilo C_1-C_6 (arilo), -alquilo C_1-C_6 (heteroarilo), -alquilo C_1-C_6 (cicloalquilo), o -alquilo C_1-C_6 (heterocicloalquilo); en donde cada alquilo, deuteroalquilo, haloalquilo, heteroalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, alquil(arilo), alquil(heteroarilo), alquil(cicloalquilo) y alquil(heterocicloalquilo) es independientemente opcionalmente sustituido con uno, dos, o tres halógenos, -OH, alquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6 o alcoxi C_1-C_6;

cada R^b es independientemente H, alquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, heteroalquilo C_1-C_6, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo; en donde los alquilo, heteroalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo es independientemente opcionalmente sustituido con uno, dos, o tres halógenos, -OH, alquilo C_1-C_6, o haloalquilo C_1-C_6;

o dos grupos R^b en un átomo de nitrógeno se toman junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos para formar un heterocicloalquilo que está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres alquilo C_1-C_6, o haloalquilo C_1-C_6;

n1 y n2 son respectiva e independientemente 0, 1, 2, o 3;

p es 0, 1, 2, o 3;

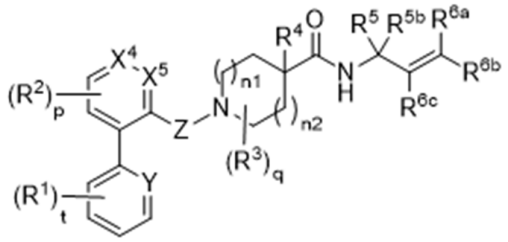
q es 0, 1, o 2; y

t es 1, 2, o 3.

[0012] En algunas formas de realización de la Fórmula (IIb), R^{2a} es -C(=O)R^a, -C(=O)OR^a, alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, haloalquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, o cicloalquilo C_3-C_6 opcionalmente sustituido; en donde cada R^a es independientemente alquilo C_1-C_6. En algunas formas de realización de la Fórmula (IIb), p es 0. En algunas formas de realización de la Fórmula (IIb), Y es CH o CR^1, cada R^1 es halógeno, R^{2a} es haloalquilo C_1-C_6, R^5 es alquilo C_1-C_3, R^{5b} es H, R^{6a} y R^{6b} son respectiva e independientemente H o -S(=O)(=NH)R^7 en donde cada R^7 es independientemente alquilo C_1-C_6, o R^5 y R^7 junto con los átomos a los cuales están unidos se combinan para formar un anillo heterocicloalquilo de 5 miembros, R^{6c} es H, n1 y n2 son respectiva e independientemente 1 o 2, p es 0 o 1, q es 0 o 1, y t es 1 o 2.

[0013] En algunas formas de realización de la Fórmula (I) o (Ia), el anillo A es fenilo o un heteroarilo de 5 a 10 miembros. En algunas formas de realización de la Fórmula (I) o (Ia), el anillo A es fenilo o piridinilo.

[0014] En algunas formas de realización, el compuesto de la Fórmula (I) tiene la estructura de la Fórmula (III), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un estereoisómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de un estereoisómero del mismo, o un atropisómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de un atropisómero del mismo:



Fórmula (III),

en donde,

Y es N, CH, o CR^1;

Z es C(=O) o $S(=O)_2$;

X^4 es CH, CR^2, o N;

X^5 es CH, CR^2, o N;

cada R^1 es independientemente halógeno, -CN, -OH, $-OR^a$, alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, deuteroalquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, alquinilo C_2-C_6 opcionalmente sustituido, haloalquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, hidroxialquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, o cicloalquilo C_3-C_6 opcionalmente sustituido;

cada R^2 es independientemente halógeno, -CN, -OH, $-OR^a$, $-N(R^b)_2$, alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, deuteroalquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, alquenilo C_2-C_6 opcionalmente sustituido, alquinilo C_2-C_6 opcionalmente sustituido, haloalquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, hidroxialquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_3-C_6 opcionalmente sustituido, arilalquilo opcionalmente sustituido, o heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros opcionalmente sustituido;

o dos R^2 junto con el o los átomos de carbono a los cuales están unidos se combinan para formar un cicloalquilo C_3-C_5, heterocicloalquilo de 4 a 5 miembros, o un anillo heteroarilo de 5 miembros;

cada R^3 es independientemente halógeno, -CN, -OH, $-OR^a$, alquilo C_1-C_6, deuteroalquilo C_1-C_6, o haloalquilo C_1-C_6;

R^4 es H, halógeno, -OH, $-OR^a$, o alquilo C_1-C_6;

R^5 es H, alquilo C_1-C_3, haloalquilo C_1-C_3 o hidroxialquilo C_1-C_3;

R^{5b} es H o alquilo C_1-C_3;

R^{6a} y R^{6b} son respectiva e independientemente H, -CN, $-C(=O)OR^7$, $-C(=O)N(R^7)_2$, $-S(=O)R_7$, $-S(=O)_2R^7$, o $-S(=O)(=NH)R^7$; en donde

cada R^7 es independientemente alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_3-C_6 opcionalmente sustituido, o un anillo heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros opcionalmente sustituido;

o dos R^7 junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos se combinan para formar un anillo heterocicloalquilo de 4 a 5 miembros opcionalmente sustituido;

o R^5 y R^7 junto con los átomos a los cuales están unidos se combinan para formar un anillo heterocicloalquilo de 5 miembros;

R^{6c} es H o -CN;

o R^{6c} y R^7 junto con los átomos a los cuales están unidos se combinan para formar un anillo heterocicloalquilo de 4 miembros;

cada R^a es independientemente H, alquilo C_1-C_6, deuteroalquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, heteroalquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, cicloalquilo C_3-C_6, heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros, arilo C_5-C_8, heteroarilo C_5-C_8, -alquilo C_1-C_6 (arilo), -alquilo C_1-C_6 (heteroarilo), -alquilo C_1-C_6 (cicloalquilo), o -alquilo C_1-C_6 (heterocicloalquilo); en donde cada alquilo, deuteroalquilo, haloalquilo, heteroalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, alquil(arilo), alquil(heteroarilo), alquil(cicloalquilo) y alquil(heterocicloalquilo) es independientemente opcionalmente sustituido con uno, dos, o tres halógenos, -OH, alquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6 o alcoxi C_1-C_6;

cada R^b es independientemente H, alquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, heteroalquilo C_1-C_6, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo; en donde los alquilo, heteroalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo es independientemente opcionalmente sustituido con uno, dos, o tres halógenos, -OH, alquilo C_1-C_6, o haloalquilo C_1-C_6;

o dos grupos R^b en un átomo de nitrógeno se toman junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos para formar un heterocicloalquilo que está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres alquilo C_1-C_6, o haloalquilo C_1-C_6;

n1 y n2 son respectiva e independientemente 0, 1 o 2;

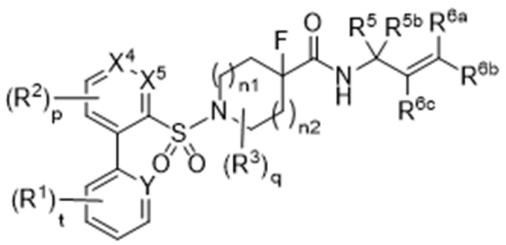
p es 0, 1, 2, o 3;

q es 0, 1, o 2; y

t es 0, 1, 2, o 3.

[0015] En algunas formas de realización de la Fórmula (III), Z es $-S(=O)_2-$. En algunas formas de realización de la Fórmula (III), R^4 es halógeno.

[0016] En algunas formas de realización, el compuesto de la Fórmula (III) tiene la estructura de la Fórmula (IIIa), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un estereoisómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de un estereoisómero del mismo, o un atropisómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de un atropisómero del mismo:



Fórmula (IIIa),

en donde,

Y es CH o CR^1;

X^4 es CH, CR^2, o N;

X^5 es CH, CR^2, o N;

cada R^1 es independientemente halógeno, -CN, -OH, $-OR^a$, alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, deuteroalquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, alquinilo C_2-C_6 opcionalmente sustituido, haloalquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, hidroxialquilo C_1-C_6, o cicloalquilo C_3-C_6 opcionalmente sustituido;

cada R^2 es independientemente halógeno, -CN, -OH, $-OR^a$, $-N(R^b)_2$, alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, deuteroalquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, alquenilo C_2-C_6 opcionalmente sustituido, alquinilo C_2-C_6 opcionalmente sustituido, haloalquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, hidroxialquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_3-C_6 opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros opcionalmente sustituido, o arilalquilo opcionalmente sustituido;

cada R^3 es independientemente alquilo C_1-C_3 o deuteroalquilo C_1-C_3;

R^5 es H, alquilo C_1-C_3, haloalquilo C_1-C_3 o hidroxialquilo C_1-C_3;

R^{5b} es H o alquilo C_1-C_3;

R^{6a} y R^{6b} son respectiva e independientemente H, -CN, $-C(=O)N(R^7)_2$, $-S(=O)_2R^7$, o $-S(=O)(=NH)R^7$; en donde

cada R^7 es independientemente alquilo C_1-C_3, o un anillo heterocicloalquilo de 4 miembros opcionalmente sustituido con hasta dos átomos de flúor;

o dos R^7 junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos se combinan para formar un anillo heterocicloalquilo de 4 miembros opcionalmente sustituido con hasta dos átomos de flúor;

o R^5 y R^7 junto con los átomos a los cuales están unidos se combinan para formar un anillo heterocicloalquilo de 5 miembros;

R^{6c} es H o -CN;

o R^{6c} y R^7 junto con los átomos a los cuales están unidos se combinan para formar un anillo heterocicloalquilo de 4 miembros;

cada R^a es independientemente H, alquilo C_1-C_6, deuteroalquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, heteroalquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, cicloalquilo C_3-C_6, heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros, arilo C_5-C_8, heteroarilo C_5-C_8, -alquilo C_1-C_6 (arilo), -alquilo C_1-C_6 (heteroarilo), -alquilo C_1-C_6 (cicloalquilo), o -alquilo C_1-C_6 (heterocicloalquilo); en donde cada alquilo, deuteroalquilo, haloalquilo, heteroalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, alquil(arilo), alquil(heteroarilo), alquil(cicloalquilo) y alquil(heterocicloalquilo) es independientemente

opcionalmente sustituido con uno, dos, o tres halógenos, -OH, alquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6 o alcoxi C_1-C_6;

cada R^b es independientemente H, alquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, heteroalquilo C_1-C_6, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo; en donde los alquilo, heteroalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo es independientemente opcionalmente sustituido con uno, dos, o tres halógenos, -OH, alquilo C_1-C_6, o haloalquilo C_1-C_6;

o dos grupos R^b en un átomo de nitrógeno se toman junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos para formar un heterocicloalquilo que está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres alquilo C_1-C_6, o haloalquilo C_1-C_6;

n1 y n2 son respectiva e independientemente 0, 1 o 2;

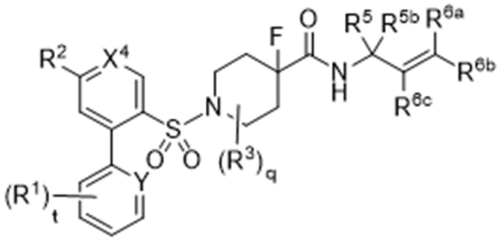
p es 0, 1, 2, o 3;

q es 0, 1, o 2; y

t es 0, 1, 2, o 3.

[0017] En algunas formas de realización de la Fórmula (III) o (IIIa), X^4 es CH o CR^2; y X^5 es CH o CR^2. En algunas formas de realización de la Fórmula (III) o (IIIa), X^4 es N; y X^5 es CH o CR^2. En algunas formas de realización de la Fórmula (III) o (IIIa), X^4 es CH o CR^2; y X^5 es N. En algunas formas de realización de la Fórmula (III) o (IIIa), p es 1.

[0018] En algunas formas de realización, el compuesto de la Fórmula (III) tiene la estructura de la Fórmula (IIIb), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un estereoisómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de un estereoisómero del mismo, o un atropisómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de un atropisómero del mismo:



Fórmula (IIIb),

en donde,

X^4 es CH o N;

Y es CR^1 o CH;

cada R^1 es independientemente halógeno, -CN, -OR^a, alquilo C_1-C_4 opcionalmente sustituido, deuteroalquilo C_1-C_4 opcionalmente sustituido, alquinilo C_2-C_4 o fluoroalquilo C_1-C_3;

R^2 es halógeno, -CN, -OH, -OR^a, -$N(R^b)_2$, -$C(=O)R^a$, alquilo C_1-C_4 opcionalmente sustituido, deuteroalquilo C_1-C_4 opcionalmente sustituido, alquenilo C_2-C_4, alquinilo C_2-C_4, fluoroalquilo C_1-C_3, hidroxialquilo C_1-C_3 opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_3-C_6 opcionalmente sustituido, o heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros opcionalmente sustituido;

Cada R^3 es independientemente -CH_3 o -CD_3;

R^5 es H, -CH_3, o -CH_2CH_3;

R^{5b} es H o alquilo C_1-C_3;

R^{6a} y R^{6b} son respectiva e independientemente H, -CN, $-C(=O)N(R^7)_2$, $-S(=O)_2R^7$, o $-S(=O)(=NH)R^7$; en donde

cada R^7 es independientemente alquilo C_1-C_3, o un anillo heterocicloalquilo de 4 miembros opcionalmente sustituido con hasta dos átomos de flúor;

o dos R^7 junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos se combinan para formar un anillo heterocicloalquilo de 4 miembros opcionalmente sustituido con hasta dos átomos de flúor;

o R^5 y R^7 junto con los átomos a los cuales están unidos se combinan para formar un anillo heterocicloalquilo de 5 miembros;

R^{6c} es H o -CN;

cada R^a es independientemente alquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_6 o fluoroalquilo C_1-C_3;

cada R^b es independientemente H o alquilo C_1-C_3;

q es 0, 1, o 2; y

t es 0, 1, o 2.

[0019] En algunas formas de realización de la Fórmula (III), (IIIa), o (IIIb), cada R^2 es independientemente halógeno, -CN, -OH, $-OR^a$, $-N(R^b)_2$, $-C(=O)R^a$, alquilo C_1-C_4 opcionalmente sustituido, alquenilo C_2-C_4, alquinilo C_2-C_4, fluoroalquilo C_1-C_3, hidroxialquilo C_1-C_3 opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_3-C_6 opcionalmente sustituido, o heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros opcionalmente sustituido. En algunas formas de realización de la Fórmula (III), (IIIa), o (IIIb), cada R^2 es independientemente Cl, Br, F, -CN, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CF_3$, $-CH_2CF_3$, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-OCH(CH_3)_2$, $-OCF_3$, $-N(CH_3)_2$, azetidina, oxetano, pirrolidina, piperazina o morfolina. En algunas formas de realización de la Fórmula (I), (Ia), (II), (IIa), (IIb), (III), (IIIa), o (IIIb), R^1 es independientemente halógeno, -CN, -OH, $-OR^a$, $-C(=O)OR^a$, $-C(=O)NR^aR^b$, alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, alquenilo C_2-C_6 opcionalmente sustituido, alquinilo C_2-C_6 opcionalmente sustituido, o haloalquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido. En algunas formas de realización de la Fórmula (I), (Ia), (II), (IIa), (IIb), (III), (IIIa), o (IIIb), cada R^1 es independientemente halógeno, $-OR^a$, o alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido.

[0020] En algunas formas de realización de la Fórmula (I), (Ia), (II), (IIa), (IIb), (III), (IIIa), o (IIIb), cada R^1 es independientemente Cl, Br, F, $-OCH_3$, o $-CH_3$. En algunas formas de realización de la Fórmula (I), (Ia), (II), (IIa), (IIb), (III), (IIIa), o (IIIb), t es 1. En algunas formas de realización de la Fórmula (I), (Ia), (II), (IIa), (IIb), (III), (IIIa), o (IIIb), t es 2. En algunas formas de realización de la Fórmula (I), (Ia), (II), (IIa), (IIb), (III), (IIIa), o (IIIb), cada R^3 es CH_3. En algunas formas de realización de la Fórmula (I), (Ia), (II), (IIa), (IIb), (III), (IIIa) o (IIIb), q es 1. En algunas formas de realización de la Fórmula (I), (Ia), (II), (IIa), (IIb), (III), (IIIa) o (IIIb), q es 0. En algunas formas de realización de la Fórmula (I), (Ia), (II), (IIa), (IIb), (III), (IIIa), o (IIIb), n1 es 1; y n2 es 1. En algunas formas de realización de la Fórmula (I), (Ia), (II), (IIa), (IIb), (III), (IIIa), o (IIIb), R^{6a} es $S(=O_2)R^7$; y R^{6b} y R^{6c} son respectivamente H. En algunas formas de realización de la Fórmula (I), (Ia), (II), (IIa), (IIb), (III), (IIIa), o (IIIb), R^{6b} es $S(=O_2)R^7$; y R^{6a} y R^{6c} son respectivamente H. En algunas formas de realización de la Fórmula (I), (Ia), (II), (IIa), (IIb), (III), (IIIa), o (IIIb), cada R^7 es independientemente alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido. En algunas

formas de realización de la Fórmula (I), (Ia), (II), (IIa), (IIb), (III), (IIIa), o (IIIb), R^5 y R^7 junto con los átomos a los cuales están unidos se combinan para formar un anillo heterocicloalquilo de 5 miembros. En algunas formas de realización de la Fórmula (I), (Ia), (II), (IIa), (IIb), (III), (IIIa), o (IIIb), R^{6c} y R^7 junto con los átomos a los cuales están unidos se combinan para formar un anillo heterocicloalquilo de 4 miembros. En algunas formas de realización de la Fórmula (I), (Ia), (II), (IIa), (IIb), (III), (IIIa), o (IIIb), R^{6a} es -C(=O)N(R^7)$_2$ y R^{6b} y R^{6c} son respectivamente H; o R^{6b} es -C(=O)N(R^7)$_2$, y R^{6a} y R^{6c} son respectivamente H, en donde dos R^7 junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos se combinan para formar un anillo de 4 a 5 miembros opcionalmente sustituido.

[0021] En otro aspecto, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la Fórmula (I), (Ia), (II), (IIa), (IIb), (III), (IIIa), o (IIIb), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un estereoisómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de un estereoisómero del mismo, o un atropisómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de un atropisómero del mismo; y por lo menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

[0022] En otro aspecto, se proporciona un método para modular RAS-PI3K, el método comprende administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la Fórmula (I), (Ia), (II), (IIa), (IIb), (III), (IIIa), o (IIIb), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un estereoisómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de un estereoisómero del mismo, o un atropisómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de un atropisómero del mismo. En algunas formas de realización, el método comprende la inhibición de RAS-PI3K. En algunas formas de realización, el método comprende la activación de RAS-PI3K.

[0023] En otro aspecto, se proporciona un método para tratar una enfermedad o afección que comprende administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la Fórmula (I), (Ia), (II), (IIa), (IIb), (III), (IIIa), o (IIIb), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un estereoisómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de un estereoisómero del mismo, o un atropisómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de un atropisómero del mismo. En algunas formas de realización, la enfermedad o afección está mediada por la modulación de RAS-PI3K. En algunas formas de realización, la enfermedad es cáncer. En algunas formas de realización, el cáncer se selecciona del grupo que consiste en cáncer de vejiga, cáncer de útero, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de esófago, cáncer de ovario, cáncer de hígado, cáncer de cuello uterino, cáncer de pulmón, cáncer colorrectal, colangiocarcinoma, cáncer gástrico, cáncer de riñón y cáncer de páncreas. En algunas formas de realización, la enfermedad o afección es una enfermedad o afección inmunológica. En algunas formas de realización, la afección inmunológica es la cicatrización de heridas.

[0024] Otros aspectos y beneficios de la presente invención serán evidentes para el experto en la técnica a partir de la siguiente descripción detallada, en la cual se ilustran y describen solamente formas de realización ejemplificativas del invento. Como se comprenderá, la presente invención puede ser llevada a la práctica de otras formas, y sus diversos detalles son susceptibles de modificaciones en varios

aspectos obvios, todo ello sin apartarse de la divulgación. En consecuencia, los dibujos y la descripción deben considerarse de naturaleza ilustrativa y no restrictiva.

INCORPORACIÓN COMO REFERENCIA

[0025] Todas las publicaciones, patentes y solicitudes de patente mencionadas en esta memoria quedan incorporadas como referencia como si cada publicación, patente o solicitud de patente fuese específica e individualmente indicada como incorporada en tal carácter. En la medida en que las publicaciones y patentes o solicitudes de patente incorporadas como referencia contradigan la divulgación contenida en la memoria, ésta última reemplazará y/o prevalecerá sobre cualquier material contradictorio.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

[0026] Las proteínas RAS son pequeñas GTPasas conocidas por su participación en la oncogénesis. RAS opera en una red de señalización compleja con múltiples activadores y efectores, lo que les permite regular funciones celulares como la proliferación, diferenciación, apoptosis y senescencia celular. La fosfatidilinositol 3-quinasa (PI3K) es una de las principales vías efectoras de RAS, que regula el crecimiento celular, la entrada al ciclo celular, la supervivencia celular, la reorganización del citoesqueleto y el metabolismo. Es la participación de esta vía en tumores humanos lo que ha atraído más atención. PI3K ha demostrado ser necesaria para la transformación inducida por RAS *in vitro*. Los ratones con mutaciones en la subunidad catalítica p110α de PI3K que bloquean su capacidad para interactuar con RAS son altamente resistentes a la tumorigénesis pulmonar oncogénica endógena inducida por KRAS y a la carcinogénesis cutánea inducida por HRAS. Estos animales también presentan un retraso en el desarrollo de la vasculatura linfática.

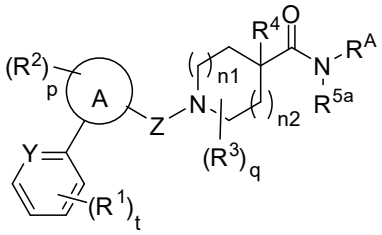
[0027] La presente invención describe compuestos y métodos para modular la actividad de RAS-PI3K. Algunas formas de realización se refieren a un compuesto o método para inhibir la actividad de RAS-PI3K. Algunas formas de realización, se refieren a un compuesto o método para activar la actividad de RAS-PI3K. La modulación de la actividad de RAS-PI3K puede ser *in vitro* o *in vivo*. El compuesto para modular RAS-PI3K se puede formular para su administración a un sujeto. La modulación de RAS-PI3K se puede llevar a cabo en un sujeto.

[0028] Los compuestos divulgados en la presente pueden ser útiles para el tratamiento de enfermedades donde la actividad de RAS-PI3K puede ser una preocupación. En algunas formas de realización, el compuesto se utiliza para la cicatrización de heridas. En algunas formas de realización, el compuesto se utiliza para el tratamiento del cáncer.

Compuestos de la invención

[0029] La presente invención describe, en algunas formas de realización moduladores de RAS-PI3K.

[0030] En un aspecto, se proporciona un compuesto que tiene la estructura de la Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un estereoisómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de un estereoisómero del mismo, o un atropisómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de un atropisómero del mismo:



Fórmula (I),

en donde,

Z es C(=O) o $S(=O)_2$;

el Anillo A es fenilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, cicloalquilo C_3-C_8, eespirociclilo C_8-C_9 o heterocicloalquilo de 5 a 8 miembros;

Y es N, CH, o CR^1;

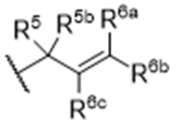
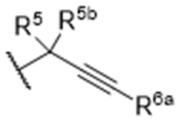
cada R^1 es independientemente halógeno, -CN, -OH, $-OR^a$, -SH, $-SR^a$, $-NO_2$, $-N(R^b)_2$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^a$, $-C(=O)NR^aR^b$, alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, deuteroalquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, alquenilo C_2-C_6 opcionalmente sustituido, alquinilo C_2-C_6 opcionalmente sustituido, haloalquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, hidroxialquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, o cicloalquilo C_3-C_6 opcionalmente sustituido;

cada R^2 es independientemente halógeno, -CN, -OH, $-OR^a$, -SH, $-SR^a$, $-NO_2$, $-N(R^b)_2$, $-S(=O)_2R^a$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^a$, $-C(=O)NR^aR^b$, oxo (=O), alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, deuteroalquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, alquenilo C_2-C_6 opcionalmente sustituido, alquinilo C_2-C_6 opcionalmente sustituido, alquilamino C_1-C_6 opcionalmente sustituido, haloalquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, hidroxialquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_3-C_6 opcionalmente sustituido, arilalquilo opcionalmente sustituido, o heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros opcionalmente sustituido;

o dos R^2 junto con el o los átomos de carbono a los cuales están unidos se combinan para formar un cicloalquilo C_3-C_5, heterocicloalquilo de 4 a 5 miembros, o un anillo heteroarilo de 5 miembros;

cada R^3 es independientemente halógeno, -CN, -OH, $-OR^a$, alquilo C_1-C_6, deuteroalquilo C_1-C_6, o haloalquilo C_1-C_6;

R^4 es H, halógeno, -OH, $-OR^a$, o alquilo C_1-C_6;

R^A es  o  , en donde

R^5 es H, alquilo C_1-C_3 opcionalmente sustituido, haloalquilo C_1-C_3 opcionalmente sustituido, o hidroxialquilo C_1-C_3 opcionalmente sustituido;

R^{6a} y R^{6b} son respectiva e independientemente H, -CN, $-C(=O)OR^7$, $-C(=O)N(R^7)_2$, $-S(=O)R_7$, $-S(=O)_2R^7$, o $-S(=O)(=NH)R^7$; en donde

cada R^7 es independientemente alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_3-C_6 opcionalmente sustituido, o un anillo heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros opcionalmente sustituido;

o dos R^7 junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos se combinan para formar un anillo heterocicloalquilo de 4 a 5 miembros opcionalmente sustituido;

o R^5 y R^7 junto con los átomos a los cuales están unidos se combinan para formar un anillo heterocicloalquilo de 5 miembros;

R^{6c} es H o -CN;

o R^{6c} y R^7 junto con los átomos a los cuales están unidos se combinan para formar un anillo heterocicloalquilo de 4 miembros;

R^{5a} es H; o R^{5a} y R^{6c} junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos se combinan para formar un anillo heterocicloalquilo de 4 miembros; o R^{5a} está ausente y R^{6c} está unido directamente al nitrógeno al cual R^A está unido para formar un anillo heterocíclico de 4 miembros;

o R^{5a} y R^5 junto con los átomos de nitrógeno y carbono a los cuales están unidos forman un anillo heterocíclico de 4 miembros;

R^{5b} es H o alquilo C_1-C_3;

cada R^a es independientemente H, alquilo C_1-C_6, deuteroalquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, heteroalquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, cicloalquilo C_3-C_6, heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros, arilo C_5-C_8, heteroarilo C_5-C_8, -alquilo C_1-C_6 (arilo), -alquilo C_1-C_6 (heteroarilo), -alquilo C_1-C_6 (cicloalquilo), o -alquilo C_1-C_6 (heterocicloalquilo); en donde cada alquilo, deuteroalquilo, haloalquilo, heteroalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, alquil(arilo), alquil(heteroarilo), alquil(cicloalquilo) y alquil(heterocicloalquilo) es independientemente opcionalmente sustituido con uno, dos, o tres halógenos, -OH, alquilo C_1-C_6, o haloalquilo C_1-C_6 o alcoxi C_1-C_6;

cada R^b es independientemente H, alquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, heteroalquilo C_1-C_6, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo; en donde los alquilo, heteroalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo es independientemente opcionalmente sustituido con uno, dos, o tres halógenos, -OH, alquilo C_1-C_6, o haloalquilo C_1-C_6;

o dos grupos R^b en un átomo de nitrógeno se toman junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos para formar un heterocicloalquilo que está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres alquilo C_1-C_6, o haloalquilo C_1-C_6;

n1 y n2 son respectiva e independientemente 0, 1, 2, o 3;

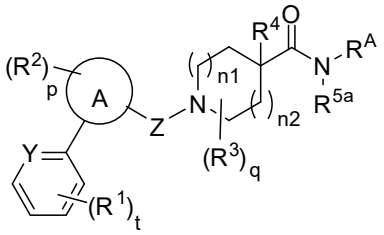
p es 0, 1, 2, o 3;

q es 0, 1, o 2; y

t es 0, 1, 2, o 3.

[0031] En algunas formas de realización, se proporciona un compuesto que tiene la estructura de la Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un estereoisómero del mismo, o una sal

farmacéuticamente aceptable de un estereoisómero del mismo, o un atropisómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de un atropisómero del mismo:



Fórmula (I),

en donde,

Z es C(=O) o $S(=O)_2$;

el Anillo A es fenilo, piridinilo, o heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros;

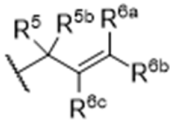
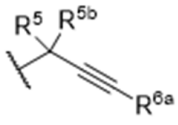
Y es CH o CR^1;

cada R^1 es independientemente halógeno, -CN, -OH, $-OR^a$, alquilo C_1-C_6, deuteroalquilo C_1-C_6, alquinilo C_2-C_6, haloalquilo C_1-C_6, o hidroxialquilo C_1-C_6;

cada R^2 es independientemente halógeno, -CN, -OH, $-OR^a$, $-N(R^b)_2$, alquilo C_1-C_6, deuteroalquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, haloalquilo C_1-C_6, hidroxialquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_6, o heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros opcionalmente sustituido;

cada R^3 es independientemente alquilo C_1-C_3 o deuteroalquilo C_1-C_3;

R^4 es F;

R^A es  o  , en donde

R^5 es H, alquilo C_1-C_3, haloalquilo C_1-C_3 o hidroxialquilo C_1-C_3;

R^{6a} y R^{6b} son respectiva e independientemente H, -CN, $-C(=O)OR^7$, $-C(=O)N(R^7)_{2,}$ o $-S(=O)_2R^7$; en donde

cada R^7 es independientemente alquilo C_1-C_3 opcionalmente sustituido o un anillo heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros opcionalmente sustituido;

o dos R^7 junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos se combinan para formar un anillo heterocicloalquilo de 4 a 5 miembros opcionalmente sustituido;

o R^5 y R^7 junto con los átomos a los cuales están unidos se combinan para formar un anillo heterocicloalquilo de 5 miembros;

R^{6c} es H;

o R^{6c} y R^7 junto con los átomos a los cuales están unidos se combinan para formar un anillo heterocicloalquilo de 4 miembros;

R^{5a} es H; o R^{5a} y R^{6c} junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos se combinan para formar un anillo heterocicloalquilo de 4 miembros;

R^{5b} es H o alquilo C_1-C_3;

n1 y n2 son respectiva e independientemente 0, 1 o 2;

cada R^a es independientemente H, alquilo C_1-C_6, haloalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo o arilo C_1-C_6; en donde cada alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo o arilo, es independientemente opcionalmente sustituido con uno, dos, o tres halógenos, -OH, alquilo C_1-C_6, o haloalquilo C_1-C_6;

cada R^b es independientemente H o alquilo C_1-C_6;

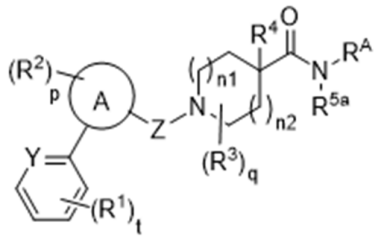
o dos grupos R^b en un átomo de nitrógeno se toman junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos para formar un heterocicloalquilo que está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres alquilo C_1-C_6, o haloalquilo C_1-C_6;

p es 0, 1, 2, o 3;

q es 0, 1, o 2; y

t es 1, 2, o 3.

[0032] En algunas formas de realización, se proporciona un compuesto que tiene la estructura de la Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un estereoisómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de un estereoisómero del mismo, o un atropisómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de un atropisómero del mismo:



Fórmula (I),

en donde,

Z es C(=O) o $S(=O)_2$;

el Anillo A es fenilo, piridinilo o heterocicloalquilo de 5 miembros;

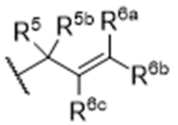
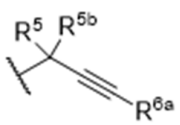
Y es CH o CR^1;

cada R^1 es independientemente Cl, Br, F, $-OCH_3$, CH_3, o $-CD_3$;

cada R^2 es independientemente halógeno, -CN, -OH, $-OR^a$, $-N(R^b)_2$, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, haloalquilo C_1-C_6, hidroxialquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_6, o heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros;

cada R^3 es independientemente $-CH_3$ o $-CD_3$;

R^4 es F;

R^A es  o  , en donde

R^5 es H, $-CH_3$, o $-CH_2CH_3$;

R^{6a} y R^{6b} son respectiva e independientemente H, -CN, $-C(=O)OR^7$, $-C(=O)N(R^7)_{2,}$ o $-S(=O)_2R^7$; en donde

cada R^7 es independientemente alquilo C_1-C_3 opcionalmente sustituido o un anillo heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros opcionalmente sustituido;

o dos R^7 junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos se combinan para formar un anillo heterocicloalquilo de 4 a 5 miembros opcionalmente sustituido;

o R^5 y R^7 junto con los átomos a los cuales están unidos se combinan para formar un anillo heterocicloalquilo de 5 miembros;

R^{6c} es H;

o R^{6c} y R^7 junto con los átomos a los cuales están unidos se combinan para formar un anillo heterocicloalquilo de 4 miembros;

R^{5a} es H; o R^{5a} y R^{6c} junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos se combinan para formar un anillo heterocicloalquilo de 4 miembros;

R^{5b} es H o alquilo C_1-C_3;

n1 y n2 son respectiva e independientemente 0, 1, o 2;

cada R^a es independientemente H, alquilo C_1-C_6, o haloalquilo C_1-C_6;

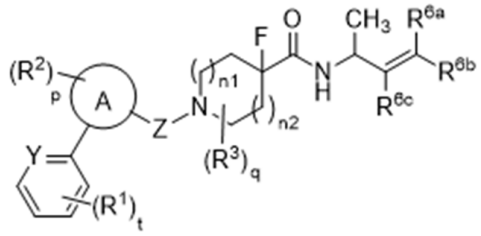
cada R^b es independientemente H o alquilo C_1-C_6;

p es 0, 1, 2, o 3;

q es 0, 1, o 2; y

t es 1, 2, o 3.

[0033] En algunas formas de realización, el compuesto de la Fórmula (I) tiene la estructura de la Fórmula (Ia), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un estereoisómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de un estereoisómero del mismo, o un atropisómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de un atropisómero del mismo:



Fórmula (Ia),

en donde,

Z es C(=O) o $S(=O)_2$;

el Anillo A es fenilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, cicloalquilo C_3-C_8, eespirociclilo C_8-C_9 o heterocicloalquilo de 5 a 8 miembros;

Y es CH o CR^1;

cada R^1 es independientemente halógeno, -CN, -OH, $-OR^a$, -SH, $-SR^a$, $-NO_2$, $-N(R^b)_2$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^a$, $-C(=O)NR^aR^b$, alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, deuteroalquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, alquenilo C_2-C_6 opcionalmente sustituido, alquinilo C_2-C_6 opcionalmente sustituido, haloalquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, hidroxialquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, o cicloalquilo C_3-C_6 opcionalmente sustituido;

cada R^2 es independientemente halógeno, -CN, -OH, -OR^a, -SH, -SR^a, -NO_2, -$N(R^b)_2$, -$S(=O)_2R^a$, -$C(=O)R^a$, -$C(=O)OR^a$, -$C(=O)NR^aR^b$, oxo (=O), alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, deuteroalquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, alquenilo C_2-C_6 opcionalmente sustituido, alquinilo C_2-C_6 opcionalmente sustituido, alquilamino C_1-C_6 opcionalmente sustituido, haloalquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, hidroxialquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_3-C_6 opcionalmente sustituido, arilalquilo opcionalmente sustituido, o heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros opcionalmente sustituido;

o dos R^2 junto con el o los átomos de carbono a los cuales están unidos se combinan para formar un cicloalquilo C_3-C_5, heterocicloalquilo de 4 a 5 miembros, o un anillo heteroarilo de 5 miembros;

cada R^3 es independientemente halógeno, -CN, -OH, -OR^a, alquilo C_1-C_6, deuteroalquilo C_1-C_6, o haloalquilo C_1-C_6;

R^{6a} y R^{6b} son respectiva e independientemente H, -CN, -$C(=O)OR^7$, -$C(=O)N(R^7)_2$, -$S(=O)R_7$, -$S(=O)_2R^7$, o -$S(=O)(=NH)R^7$; en donde

cada R^7 es independientemente alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_3-C_6 opcionalmente sustituido, o un anillo heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros opcionalmente sustituido;

o dos R^7 junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos se combinan para formar un anillo heterocicloalquilo de 4 a 5 miembros opcionalmente sustituido;

o R^5 y R^7 junto con los átomos a los cuales están unidos se combinan para formar un anillo heterocicloalquilo de 5 miembros;

R^{6c} es H o -CN;

o R^{6c} y R^7 junto con los átomos a los cuales están unidos se combinan para formar un anillo heterocicloalquilo de 4 miembros;

cada R^a es independientemente H, alquilo C_1-C_6, deuteroalquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, heteroalquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, cicloalquilo C_3-C_6, heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros, arilo C_5-C_8, heteroarilo C_5-C_8, -alquilo C_1-C_6 (arilo), -alquilo C_1-C_6 (heteroarilo), -alquilo C_1-C_6 (cicloalquilo), o -alquilo C_1-C_6 (heterocicloalquilo); en donde cada alquilo, deuteroalquilo, haloalquilo, heteroalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, alquil(arilo), alquil(heteroarilo), alquil(cicloalquilo) y alquil(heterocicloalquilo) es independientemente opcionalmente sustituido con uno, dos, o tres halógenos, -OH, alquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6 o alcoxi C_1-C_6;

cada R^b es independientemente H, alquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, heteroalquilo C_1-C_6, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo; en donde los alquilo, heteroalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo es independientemente opcionalmente sustituido con uno, dos, o tres halógenos, -OH, alquilo C_1-C_6, o haloalquilo C_1-C_6;

o dos grupos R^b en un átomo de nitrógeno se toman junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos para formar un heterocicloalquilo que está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres alquilo C_1-C_6, o haloalquilo C_1-C_6;

n1 y n2 son respectiva e independientemente 0, 1, 2, o 3;

p es 0, 1, 2, o 3;

q es 0, 1, o 2; y

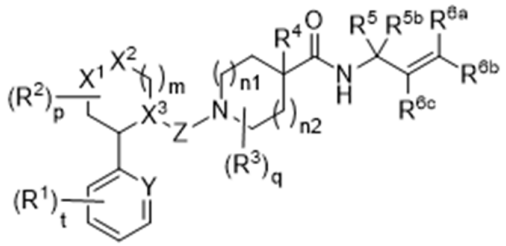
t es 0, 1, 2, o 3.

[0034] En algunas formas de realización de la Fórmula (I) o (Ia), Y es N. En algunas formas de realización de la Fórmula (I) o (Ia), Y es CH o CR^1. En algunas formas de realización de la Fórmula (I) o (Ia), Y es CH. En algunas formas de realización de la Fórmula (I) o (Ia), Y es CR^1.

[0035] En algunas formas de realización de la Fórmula (I) o (Ia), el anillo A es un cicloalquilo C_5-C_7 o heterocicloalquilo de 5 a 7 miembros. En algunas formas de realización de la Fórmula (I) o (Ia), el anillo A es cicloalquilo C_3-C_8. En algunas formas de realización de la Fórmula (I) o (Ia), el anillo A es un cicloalquilo C_5-C_7. En algunas formas de realización de la Fórmula (I) o (Ia), el anillo a es un ciclopentilo. En algunas formas de realización de la Fórmula (I) o (Ia), el anillo A es un ciclohexilo. En algunas formas de realización, el anillo A es un ciclohexeno.

[0036] En algunas formas de realización de la Fórmula (I) o (Ia), el anillo A es un heterocicloalquilo de 5 a 8 miembros. En algunas formas de realización de la Fórmula (I) o (Ia), el anillo A es un heterocicloalquilo. En algunas formas de realización de la Fórmula (I) o (Ia), el heterocicloalquilo es monocíclico, bicíclico o policíclico. En algunas formas de realización de la Fórmula (I) o (Ia), el anillo A es un heterocicloalquilo de 5 a 7 miembros. En algunas formas de realización de la Fórmula (I) o (Ia), el anillo A es un heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros. En algunas formas de realización de la Fórmula (I) o (Ia), el anillo A es un heterocicloalquilo de 5 miembros que comprende 1 o 2 heteroátomos seleccionados entre O o N. En algunas formas de realización de la Fórmula (I) o (Ia), el anillo A es un heterocicloalquilo de 5 miembros que comprende 1 heteroátomo seleccionado entre O o N. En algunas formas de realización, el anillo A es un heterocicloalquilo de 6 miembros. En algunas formas de realización de la Fórmula (I) o (Ia), el anillo A es un heterocicloalquilo de 6 miembros que comprende 1 o 2 heteroátomos seleccionados entre O o N. En algunas formas de realización de la Fórmula (I) o (Ia), el anillo A es un heterocicloalquilo de 6 miembros que comprende 1 heteroátomo seleccionado entre O o N. En algunas formas de realización de la Fórmula (I) o (Ia), el heterocicloalquilo es piperazina, piperidina, morfolina, tetrahidropirano, pirrolidina o tetrahidrofurano. En algunas formas de realización de la Fórmula (I) o (Ia), el heterocicloalquilo es piperazina. En algunas formas de realización de la Fórmula (I) o (Ia), el heterocicloalquilo es piperidina, morfolina. En algunas formas de realización de la Fórmula (I) o (Ia), el heterocicloalquilo es tetrahidropirano. En algunas formas de realización de la Fórmula (I) o (Ia), el heterocicloalquilo es pirrolidina. En algunas formas de realización de la Fórmula (I) o (Ia), el heterocicloalquilo es tetrahidrofurano.

[0037] En otro aspecto, se proporciona un compuesto que tiene la estructura de la Fórmula (II), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un estereoisómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de un estereoisómero del mismo, o un atropisómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de un atropisómero del mismo:



Fórmula (II),

en donde,

X^1 y X^2 son respectiva e independientemente CH_2, CHR^2, CR^2R^2, O, o NR^{2a}; en donde por lo menos uno de X^1 o X^2 es CH_2, CHR^2, o CR^2R^2;

X^3 es CR^8 o N, con la condición que cuando X^3 es N, R^8 está ausente;

Y es N, CH, o CR^1;

Z es C(=O) o $S(=O)_2$;

cada R^1 es independientemente halógeno, -CN, -OH, $-OR^a$, alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, deuteroalquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, alquinilo C_2-C_6 opcionalmente sustituido, haloalquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, hidroxialquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, o cicloalquilo C_3-C_6 opcionalmente sustituido;

cada R^2 es independientemente halógeno, -CN, -OH, $-OR^a$, $-N(R^b)_2$, alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, deuteroalquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, alquenilo C_2-C_6 opcionalmente sustituido, alquinilo C_2-C_6 opcionalmente sustituido, haloalquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, hidroxialquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_3-C_6 opcionalmente sustituido, arilalquilo opcionalmente sustituido, o heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros opcionalmente sustituido;

o dos R^2 junto con el o los átomos de carbono a los cuales están unidos se combinan para formar un cicloalquilo C_3-C_5;

R^{2a} es H, $-S(=O)_2R^a$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^a$, $-C(=O)NR^aR^b$, alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, haloalquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_3-C_6 o fenilo;

cada R^3 es independientemente halógeno, -CN, -OH, $-OR^a$, alquilo C_1-C_6, deuteroalquilo C_1-C_6, o haloalquilo C_1-C_6;

R^4 es H, halógeno, -OH, $-OR^a$, o alquilo C_1-C_6;

R^5 es H, alquilo C_1-C_3, haloalquilo C_1-C_3 o hidroxialquilo C_1-C_3;

R^{5b} es H o alquilo C_1-C_3;

R^{6a} y R^{6b} son respectiva e independientemente H, -CN, $-C(=O)OR^7$, $-C(=O)N(R^7)_2$, $-S(=O)R_7$, $-S(=O)_2R^7$, o $-S(=O)(=NH)R^7$; en donde

cada R^7 es independientemente alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_3-C_6 opcionalmente sustituido, o un anillo heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros opcionalmente sustituido;

o dos R^7 junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos se combinan para formar un anillo heterocicloalquilo de 4 a 5 miembros opcionalmente sustituido;

o R^5 y R^7 junto con los átomos a los cuales están unidos se combinan para formar un anillo heterocicloalquilo de 5 miembros;

R^{6c} es H o -CN;

o R^{6c} y R^7 junto con los átomos a los cuales están unidos se combinan para formar un anillo heterocicloalquilo de 4 miembros;

R^8 es ausente, H, halógeno, $-OCH_3$, o $-CH_3$;

cada R^a es independientemente H, alquilo C_1-C_6, deuteroalquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, heteroalquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, cicloalquilo C_3-C_6, heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros, arilo C_5-C_8, heteroarilo C_5-C_8, -alquilo C_1-C_6 (arilo), -alquilo C_1-C_6 (heteroarilo), -alquilo C_1-C_6 (cicloalquilo), o -alquilo C_1-C_6 (heterocicloalquilo); en donde cada alquilo, deuteroalquilo, haloalquilo, heteroalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, alquil(arilo), alquil(heteroarilo), alquil(cicloalquilo) y alquil(heterocicloalquilo) es independientemente opcionalmente sustituido con uno, dos, o tres halógenos, -OH, alquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6 o alcoxi C_1-C_6;

cada R^b es independientemente H, alquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, heteroalquilo C_1-C_6, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo; en donde los alquilo, heteroalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo es independientemente opcionalmente sustituido con uno, dos, o tres halógenos, -OH, alquilo C_1-C_6, o haloalquilo C_1-C_6;

o dos grupos R^b en un átomo de nitrógeno se toman junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos para formar un heterocicloalquilo que está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres alquilo C_1-C_6, o haloalquilo C_1-C_6;

m es 0 o 1;

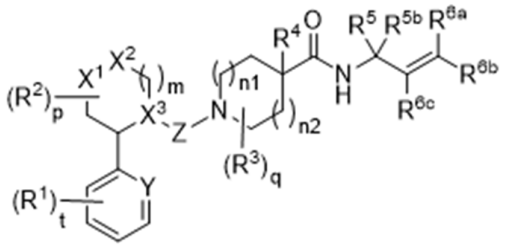
n1 y n2 son respectiva e independientemente 0, 1, 2, o 3;

p es 0, 1, 2, o 3;

q es 0, 1, o 2; y

t es 1, 2, o 3.

[0038] En otro aspecto, se proporciona un compuesto que tiene la estructura de la Fórmula (II), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un estereoisómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de un estereoisómero del mismo, o un atropisómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de un atropisómero del mismo:



Fórmula (II),

en donde,

X^1 y X^2 son respectiva e independientemente CH_2, CHR^2, CR^2R^2, O, o NR^{2a}; en donde por lo menos uno de X^1 o X^2 es CH_2, CHR^2, o CR^2R^2;

X^3 es CR^8 o N, con la condición que cuando X^3 es N, R^8 está ausente;

Y es CH o CR^1;

Z es C(=O) o $S(=O)_2$;

cada R^1 es independientemente halógeno, -CN, -OH, $-OR^a$, alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, deuteroalquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, alquinilo C_2-C_6 opcionalmente sustituido, haloalquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, o hidroxialquilo C_1-C_6;

cada R^2 es independientemente halógeno, -CN, -OH, $-OR^a$, $-N(R^b)_2$, alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, deuteroalquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, alquenilo C_2-C_6 opcionalmente sustituido, alquinilo C_2-C_6 opcionalmente sustituido, haloalquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, hidroxialquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_3-C_6 opcionalmente sustituido, o heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros opcionalmente sustituido;

o dos R^2 junto con el o los átomos de carbono a los cuales están unidos se combinan para formar un cicloalquilo C_3-C_5;

R^{2a} es H, $-C(=O)OR^a$, $-C(=O)NR^aR^b$, alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, haloalquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, o cicloalquilo C_3-C_6 opcionalmente sustituido;

cada R^3 es independientemente alquilo C_1-C_3 o deuteroalquilo C_1-C_3;

R^4 es H o halógeno;

R^5 es H, alquilo C_1-C_3, haloalquilo C_1-C_3 o hidroxialquilo C_1-C_3;

R^{6a} y R^{6b} son respectiva e independientemente H, -CN, $-C(=O)OR^7$, $-C(=O)N(R^7)_2$, $-S(=O)R_7$, $-S(=O)_2R^7$, o $-S(=O)(=NH)R^7$; en donde

cada R^7 es independientemente alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_3-C_6 opcionalmente sustituido, o un anillo heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros opcionalmente sustituido;

o dos R^7 junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos se combinan para formar un anillo heterocicloalquilo de 4 a 5 miembros opcionalmente sustituido;

o R^5 y R^7 junto con los átomos a los cuales están unidos se combinan para formar un anillo heterocicloalquilo de 5 miembros;

R^{6c} es H o -CN;

o R^{6c} y R^7 junto con los átomos a los cuales están unidos se combinan para formar un anillo heterocicloalquilo de 4 miembros;

R^8 es ausente, H, halógeno, $-OCH_3$, o $-CH_3$;

cada R^a es independientemente H, alquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, heteroalquilo C_1-C_6, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, -alquilo C_1-C_6 (arilo), -alquilo C_1-C_6 (heteroarilo), -alquilo C_1-C_6 (cicloalquilo), o -alquilo C_1-C_6 (heterocicloalquilo); en donde cada alquilo, heteroalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo es independientemente opcionalmente sustituido con uno, dos, o tres halógenos, -OH, alquilo C_1-C_6, o haloalquilo C_1-C_6;

cada R^b es independientemente H, alquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, heteroalquilo C_1-C_6, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo; en donde los alquilo, heteroalquilo, cicloalquilo,

heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo es independientemente opcionalmente sustituido con uno, dos, o tres halógenos, -OH, alquilo C_1-C_6, o haloalquilo C_1-C_6;

o dos grupos R^b en un átomo de nitrógeno se toman junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos para formar un heterocicloalquilo que está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres alquilo C_1-C_6, o haloalquilo C_1-C_6;

m es 0 o 1;

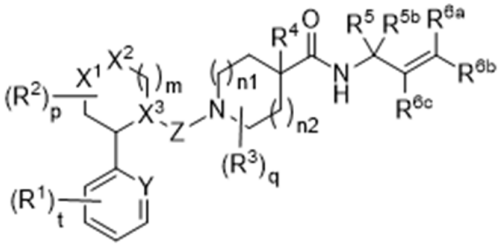
n1 y n2 son respectiva e independientemente 0, 1, o 2;

p es 0, 1, 2, o 3;

q es 0, 1, o 2; y

t es 1, 2, o 3.

[0039] En algunas formas de realización, se proporciona un compuesto que tiene la estructura de la Fórmula (II), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un estereoisómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de un estereoisómero del mismo, o un atropisómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de un atropisómero del mismo:



Fórmula (II),

en donde,

X^1 y X^2 son respectiva e independientemente CH_2, CHR^2, CR^2R^2, O, o NR^{2a}; en donde por lo menos uno de X^1 o X^2 es CH_2, CHR^2, o CR^2R^2;

X^3 es CR^8;

Y es CH o CR^1;

Z es C(=O);

cada R^1 es independientemente Cl, Br, F, $-OCH_3$, CH_3 o $-CD_3$;

cada R^2 es independientemente halógeno, -CN, -OH, $-OR^a$, $-N(R^b)_2$, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, haloalquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_6, o heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros;

R^{2a} es $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^a$, haloalquilo C_1-C_6 o cicloalquilo C_3-C_6.

cada R^3 es independientemente $-CH_3$ o $-CD_3$;

R^4 es F;

R^5 es H, $-CH_3$, o $-CH_2CH_3$;

R^{6a} y R^{6b} son respectiva e independientemente H, -CN, $-C(=O)OR^7$, $-C(=O)N(R^7)_2$, o $-S(=O)_2R^7$; en donde

cada R^7 es independientemente alquilo C_1-C_3 opcionalmente sustituido o un anillo heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros opcionalmente sustituido;

o dos R^7 junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos se combinan para formar un anillo heterocicloalquilo de 4 a 5 miembros opcionalmente sustituido;

o R^5 y R^7 junto con los átomos a los cuales están unidos se combinan para formar un anillo heterocicloalquilo de 5 miembros;

R^{6c} es H;

o R^{6c} y R^7 junto con los átomos a los cuales están unidos se combinan para formar un anillo heterocicloalquilo de 4 miembros;

R^{5a} es H; o R^{5a} y R^{6c} junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos se combinan para formar un anillo heterocicloalquilo de 4 miembros;

R^8 es H;

cada R^a es independientemente H, alquilo C_1-C_6, haloalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo o arilo C_1-C_6; en donde cada alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo o arilo, es independientemente opcionalmente sustituido con uno, dos, o tres halógenos, -OH, alquilo C_1-C_6, o haloalquilo C_1-C_6;

cada R^b es independientemente H o alquilo C_1-C_6;

o dos grupos R^b en un átomo de nitrógeno se toman junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos para formar un heterocicloalquilo que está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres alquilo C_1-C_6, o haloalquilo C_1-C_6;

n1 y n2 son respectiva e independientemente 0, 1, o 2;

m es 0 o 1;

p es 0, 1, 2, o 3;

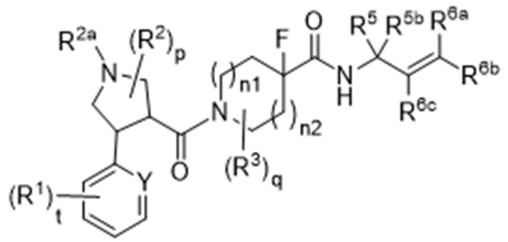
q es 0, 1, o 2; y

t es 1, 2, o 3.

[0040] En algunas formas de realización de la Fórmula (II), X^3 es CR^8. En algunas formas de realización de la Fórmula (II), X^3 es N.

[0041] En algunas formas de realización de la Fórmula (II), R^8 es H, halógeno, OCH_3, o CH_3. En algunas formas de realización de la Fórmula (II), R^8 es halógeno. En algunas formas de realización de la Fórmula (II), R^8 es F, Cl, o Br. En algunas formas de realización de la Fórmula (II), R^8 es OCH_3, o CH_3. En algunas formas de realización de la Fórmula (II), R^8 es H.

[0042] En algunas formas de realización, el compuesto de la Fórmula (II) tiene la estructura de la Fórmula (IIa), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un estereoisómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de un estereoisómero del mismo, o un atropisómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de un atropisómero del mismo:



Fórmula (IIa);

en donde,

X^1 y X^2 son respectiva e independientemente CH_2, CHR^2, CR^2R^2, O, o NR^{2a}; en donde por lo menos uno de X^1 o X^2 es CH_2, CHR^2, o CR^2R^2;

X^3 es CR^8;

Y es CH o CR^1;

cada R^1 es independientemente halógeno, -CN, -OH, $-OR^a$, alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, deuteroalquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, alquinilo C_2-C_6 opcionalmente sustituido, haloalquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, o hidroxialquilo C_1-C_6;

cada R^2 es independientemente alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, deuteroalquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, haloalquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, o cicloalquilo C_3-C_6 opcionalmente sustituido;

R^{2a} es H, $-C(=O)OR^a$, $-C(=O)NR^aR^b$, alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, haloalquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, arilalquilo opcionalmente sustituido, o cicloalquilo C_3-C_6 opcionalmente sustituido;

cada R^3 es independientemente alquilo C_1-C_3 o deuteroalquilo C_1-C_3;

R^5 es H, alquilo C_1-C_3, haloalquilo C_1-C_3 o hidroxialquilo C_1-C_3;

R^{5b} es H o alquilo C_1-C_3;

R^{6a} y R^{6b} son respectiva e independientemente H, -CN, $-C(=O)OR^7$, $-C(=O)N(R^7)_2$, $-S(=O)R_7$, $-S(=O)_2R^7$, o $-S(=O)(=NH)R^7$; en donde

cada R^7 es independientemente alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_3-C_6 opcionalmente sustituido, o un anillo heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros opcionalmente sustituido;

o dos R^7 junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos se combinan para formar un anillo heterocicloalquilo de 4 a 5 miembros opcionalmente sustituido;

o R^5 y R^7 junto con los átomos a los cuales están unidos se combinan para formar un anillo heterocicloalquilo de 5 miembros;

R^{6c} es H o -CN;

o R^{6c} y R^7 junto con los átomos a los cuales están unidos se combinan para formar un anillo heterocicloalquilo de 4 miembros;

R^8 es H, halógeno, $-OCH_3$, o $-CH_3$;

cada R^a es independientemente H, alquilo C_1-C_6, deuteroalquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, heteroalquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, cicloalquilo C_3-C_6, heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros, arilo C_5-C_8, heteroarilo C_5-C_8, -alquilo C_1-C_6 (arilo), -alquilo C_1-C_6 (heteroarilo), -alquilo C_1-C_6 (cicloalquilo), o -alquilo C_1-C_6 (heterocicloalquilo); en donde cada alquilo, deuteroalquilo, haloalquilo, heteroalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, alquil(arilo), alquil(heteroarilo), alquil(cicloalquilo) y alquil(heterocicloalquilo) es independientemente opcionalmente sustituido con uno, dos, o tres halógenos, -OH, alquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6 o alcoxi C_1-C_6;

cada R^b es independientemente H, alquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, heteroalquilo C_1-C_6, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo; en donde los alquilo, heteroalquilo, cicloalquilo,

heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo es independientemente opcionalmente sustituido con uno, dos, o tres halógenos, -OH, alquilo C_1-C_6, o haloalquilo C_1-C_6;

o dos grupos R^b en un átomo de nitrógeno se toman junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos para formar un heterocicloalquilo que está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres alquilo C_1-C_6, o haloalquilo C_1-C_6;

n1 y n2 son respectiva e independientemente 0, 1, 2, o 3;

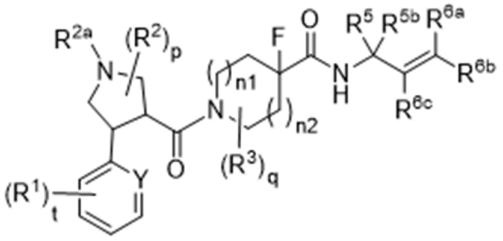
p es 0, 1, 2, o 3;

q es 0, 1, o 2; y

t es 1, 2, o 3.

[0043] En algunas formas de realización de la Fórmula (II) o (IIa), X^1 es CH_2, CHR^2 o CR^2R^2; y X^2 es CH_2, CHR^2, o CR^2R^2. En algunas formas de realización de la Fórmula (II) o (IIa), X^1 es CH_2, CHR^2, o CR^2R^2; y X^2 es O o NR^{2a}. En algunas formas de realización de la Fórmula (II) o (IIa), X^1 es CH_2, CHR^2, o CR^2R^2; y X^2 es O. En algunas formas de realización de la Fórmula (II) o (IIa), X^1 es CH_2, CHR^2, o CR^2R^2; y X^2 es NR^{2a}. En algunas formas de realización de la Fórmula (II) o (IIa), X^2 es CH_2, CHR^2, o CR^2R^2; y X^1 es O o NR^{2a}. En algunas formas de realización de la Fórmula (II) o (IIa), X^2 es CH_2, CHR^2, o CR^2R^2; y X^1 es O. En algunas formas de realización de la Fórmula (II) o (IIa), X^2 es CH_2, CHR^2, o CR^2R^2; y X^1 es NR^{2a}.

[0044] En algunas formas de realización, el compuesto de la Fórmula (II) tiene la estructura de la Fórmula (IIb), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un estereoisómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de un estereoisómero del mismo, o un atropisómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de un atropisómero del mismo:



Fórmula (IIb),

en donde,

Y es CH o CR^1;

cada R^1 es independientemente halógeno, -CN, -OH, $-OR^a$, alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, deuteroalquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, alquinilo C_2-C_6 opcionalmente sustituido, haloalquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, o hidroxialquilo C_1-C_6;

cada R^2 es independientemente haloalquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, o cicloalquilo C_3-C_6 opcionalmente sustituido;

R^{2a} es H, $-C(=O)OR^a$, $-C(=O)NR^aR^b$, alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, haloalquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, arilalquilo opcionalmente sustituido, o cicloalquilo C_3-C_6 opcionalmente sustituido;

cada R^3 es independientemente alquilo C_1-C_3 o deuteroalquilo C_1-C_3;

R^5 es H, alquilo C_1-C_3, haloalquilo C_1-C_3 o hidroxialquilo C_1-C_3;

R^{5b} es H o alquilo C_1-C_3;

R^{6a} y R^{6b} son respectiva e independientemente H, -CN, -C(=O)OR^7, -C(=O)N(R^7)$_2$, -S(=O)R^7, -S(=O)$_2R^7$, o -S(=O)(=NH)R^7; en donde

cada R^7 es independientemente alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_3-C_6 opcionalmente sustituido, o un anillo heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros opcionalmente sustituido;

o dos R^7 junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos se combinan para formar un anillo heterocicloalquilo de 4 a 5 miembros opcionalmente sustituido;

o R^5 y R^7 junto con los átomos a los cuales están unidos se combinan para formar un anillo heterocicloalquilo de 5 miembros;

R^{6c} es H o -CN;

o R^{6c} y R^7 junto con los átomos a los cuales están unidos se combinan para formar un anillo heterocicloalquilo de 4 miembros;

cada R^a es independientemente H, alquilo C_1-C_6, deuteroalquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, heteroalquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, cicloalquilo C_3-C_6, heterocicloalquilo C_3-C_6, arilo C_5-C_8, heteroarilo C_5-C_8, -alquilo C_1-C_6 (arilo), -alquilo C_1-C_6 (heteroarilo), -alquilo C_1-C_6 (cicloalquilo), o -alquilo C_1-C_6 (heterocicloalquilo); en donde cada alquilo, deuteroalquilo, haloalquilo, heteroalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, alquil(arilo), alquil(heteroarilo), alquil(cicloalquilo) y alquil(heterocicloalquilo) es independientemente opcionalmente sustituido con uno, dos, o tres halógenos, -OH, alquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6 o alcoxi C_1-C_6;

cada R^b es independientemente H, alquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, heteroalquilo C_1-C_6, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo; en donde los alquilo, heteroalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo es independientemente opcionalmente sustituido con uno, dos, o tres halógenos, -OH, alquilo C_1-C_6, o haloalquilo C_1-C_6;

o dos grupos R^b en un átomo de nitrógeno se toman junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos para formar un heterocicloalquilo que está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres alquilo C_1-C_6, o haloalquilo C_1-C_6;

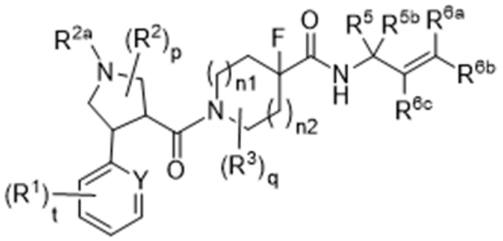
n1 y n2 son respectiva e independientemente 0, 1, 2, o 3;

p es 0, 1, 2, o 3;

q es 0, 1, o 2; y

t es 1, 2, o 3.

En algunas formas de realización, se proporciona un compuesto de la Fórmula (IIb), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un estereoisómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de un estereoisómero del mismo, o un atropisómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de un atropisómero del mismo:



Fórmula (IIb),

en donde,

Y es CH o CR^1;

cada R^1 es independientemente Cl, Br, F, $-OCH_3$, CH_3 o CD_3;

cada R^2 es independientemente halógeno, -CN, -OH, $-OR^a$, $-N(R^b)_2$, alquilo C_1-C_6, deuteroalquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, haloalquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_6, o heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros;

R^{2a} es H, alquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6 o cicloalquilo C_3-C_6;

cada R^3 es independientemente $-CH_3$ o $-CD_3$;

R^5 es H, $-CH_3$, o $-CH_2CH_3$;

R^{6a} y R^{6b} son respectiva e independientemente H, -CN, $-C(=O)OR^7$, $-C(=O)N(R^7)_2$, o $-S(=O)_2R^7$; en donde

cada R^7 es independientemente alquilo C_1-C_3 opcionalmente sustituido o un anillo heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros opcionalmente sustituido;

o dos R^7 junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos se combinan para formar un anillo heterocicloalquilo de 4 a 5 miembros opcionalmente sustituido;

o R^5 y R^7 junto con los átomos a los cuales están unidos se combinan para formar un anillo heterocicloalquilo de 5 miembros;

R^{6c} es H;

o R^{6c} y R^7 junto con los átomos a los cuales están unidos se combinan para formar un anillo heterocicloalquilo de 4 miembros;

R^{5b} es H o alquilo C_1-C_3;

cada R^a es independientemente H, alquilo C_1-C_6, haloalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo o arilo C_1-C_6; en donde cada alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo o arilo, es independientemente opcionalmente sustituido con uno, dos, o tres halógenos, -OH, alquilo C_1-C_6, o haloalquilo C_1-C_6;

cada R^b es independientemente H o alquilo C_1-C_6;

n1 y n2 son respectiva e independientemente 0, 1, o 2;

p es 0, 1, 2, o 3;

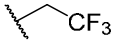
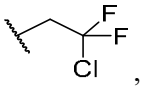
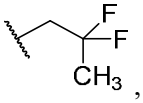
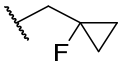
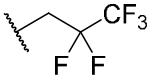
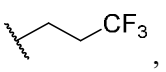
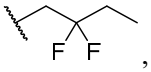
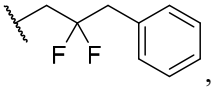
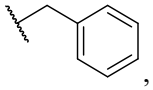
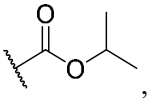
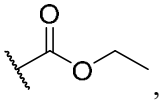
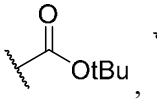
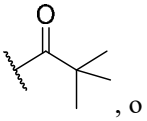
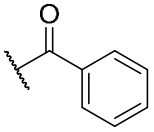
q es 0, 1, o 2; y

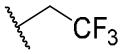
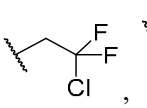
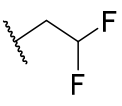
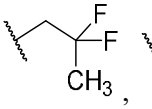
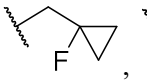
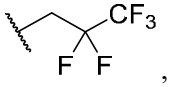
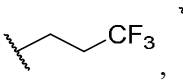
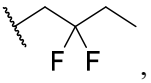
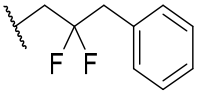
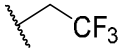
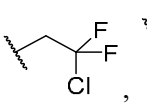
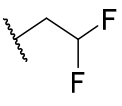
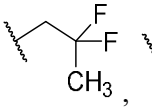
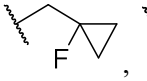
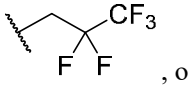
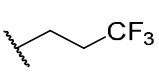
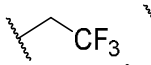
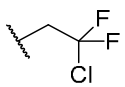
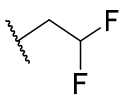
t es 1, 2, o 3.

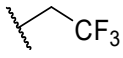
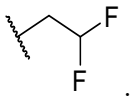
[0045] En algunas formas de realización de la Fórmula (II), (IIa), o (IIb), R^{2a} es H, $-S(=O)_2R^a$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^a$, $-C(=O)NR^aR^b$, alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, haloalquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_3-C_6 opcionalmente sustituido, o fenilo. En algunas formas de realización de la Fórmula (II) (IIa) o (IIb), R^{2a} es $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^a$, alquilo C_1-C_6 opcionalmente

sustituido, haloalquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, o cicloalquilo C_3-C_6 opcionalmente sustituido. En algunas formas de realización de la Fórmula (II), (IIa) o (IIb), R^{2a} es -C(=O)R^a o -C(=O)OR^a. En algunas formas de realización de la Fórmula (II), (IIa), o (IIb), R^{2a} es alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido o haloalquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido. En algunas formas de realización de la Fórmula (II), (IIa), o (IIb), R^{2a} es -CF_3, -CHF_2, -CH_2CF_3, -CH_2CHF_2, -CH_2CClCF_2, -CH_3, o -CH_2CH_3. En algunas formas de realización de la Fórmula (II), (IIa), o (IIb), R^{2a} es -CH_2CF_3, -CH_2CHF_2, o -CH_2CClCF_2. En algunas formas de realización de la Fórmula (II), (IIa), o (IIb), R^{2a} es cicloalquilo C_3-C_6 opcionalmente sustituido. En algunas formas de realización de la Fórmula (II), (IIa), o (IIb), R^{2a} es ciclopropilo, ciclobutilo o ciclopropilo.

[0046] En algunas formas de realización de la Fórmula (II), (IIa), o (IIb), R^{2a} es -CF_3, -CHF_2, -CH_2CF_3, -CH_2CHF_2, -CH_2CClCF_2, -CH_2CF(ciclopropilo), -CH_2 fenilo, -$CH_2CH_2CF_3$, -$CH_2CF_2CH_3$, -$CH_2CF_2CHF_2$, -CH_2CF_2-(fenilo), -$CH_2CF_2CH_2CH_3$, -C(=O)OCH_3, -C(=O)$OC(CH_3)_3$, -C(=O)$C(CH_3)_3$, -C(=O)CH_3, -C(=O)fenilo o ciclopropilo.

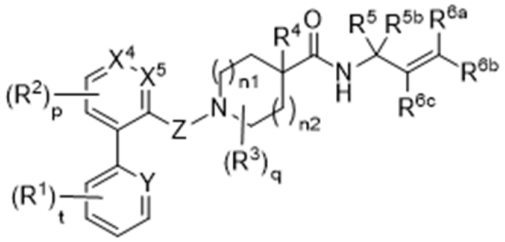
[0047] En algunas formas de realización de la Fórmula (II), (IIa), o (IIb), R^{2a} es  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , o  .

[0048] En algunas formas de realización de la Fórmula (II), (IIa), o (IIb), R^{2a} es  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , o  . En algunas formas de realización de la Fórmula (II), (IIa), o (IIb), R^{2a} es  ,  ,  ,  ,  ,  , o  . En algunas formas de realización de la Fórmula (II), (IIa), o (IIb), R^{2a} es  ,  ,  . En algunas

formas de realización de la Fórmula (II), (IIa), o (IIb), R^{2a} es  . En algunas formas de realización de la Fórmula (II), (IIa), o (IIb), R^{2a} es  .

[0049] En algunas formas de realización de la Fórmula (I) o (Ia), el anillo A es fenilo o un heteroarilo de 5 a 10 miembros. En algunas formas de realización de la Fórmula (I) o (Ia), el anillo A es un heteroarilo de 5 a 8 miembros que comprende 1, 2, 3, o 4 heteroátomos seleccionados entre N, O, y S. En algunas formas de realización de la Fórmula (I) o (Ia), el anillo A es un heteroarilo de 5 miembros que comprende 1, 2, o 3 heteroátomos seleccionados entre N o O. En algunas formas de realización de la Fórmula (I) o (Ia), el anillo A es un heteroarilo de 6 miembros que comprende 1, 2, o 3 heteroátomos seleccionados entre N o O. En algunas formas de realización de la Fórmula (I) o (Ia), el anillo A es fenilo, piridinilo, pirimidinilo, piridin-2-ona, furanilo, isoxazolilo o pirrolilo. En algunas formas de realización de la Fórmula (I) o (Ia), el anillo A es fenilo o piridinilo. En algunas formas de realización de la Fórmula (I) o (Ia), el anillo A es fenilo. En algunas formas de realización de la Fórmula (I) o (Ia), el anillo A es piridinilo.

[0050] En otro aspecto, se proporciona un compuesto que tiene la estructura de la Fórmula (III), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un estereoisómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de un estereoisómero del mismo, o un atropisómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de un atropisómero del mismo:



Fórmula (III),

en donde,

Y es N, CH, o CR^1;

Z es C(=O) o $S(=O)_2$;

X^4 es CH, CR^2, o N;

X^5 es CH, CR^2, o N;

cada R^1 es independientemente halógeno, -CN, -OH, $-OR^a$, alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, deuteroalquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, alquinilo C_2-C_6 opcionalmente sustituido, haloalquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, o hidroxialquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, o cicloalquilo C_3-C_6 opcionalmente sustituido;

cada R^2 es independientemente halógeno, -CN, -OH, $-OR^a$, $-N(R^b)_2$, alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, deuteroalquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, alquenilo C_2-C_6 opcionalmente sustituido, alquinilo C_2-C_6 opcionalmente sustituido, haloalquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, hidroxialquilo

C_1-C_6 opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_3-C_6 opcionalmente sustituido, arilalquilo opcionalmente sustituido, o heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros opcionalmente sustituido;

o dos R^2 junto con el o los átomos de carbono a los cuales están unidos se combinan para formar un cicloalquilo C_3-C_5, heterocicloalquilo de 4 a 5 miembros, o un anillo heteroarilo de 5 miembros;

cada R^3 es independientemente halógeno, -CN, -OH, -OR^a, alquilo C_1-C_6, deuteroalquilo C_1-C_6, o haloalquilo C_1-C_6;

R^4 es H, halógeno, -OH, -OR^a, o alquilo C_1-C_6;

R^5 es H, alquilo C_1-C_3, haloalquilo C_1-C_3 o hidroxialquilo C_1-C_3;

R^{5b} es H o alquilo C_1-C_3;

R^{6a} y R^{6b} son respectiva e independientemente H, -CN, -C(=O)OR^7, -C(=O)N(R^7)$_2$, -S(=O)R_7, -S(=O)$_2R^7$, o -S(=O)(=NH)R^7; en donde

cada R^7 es independientemente alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_3-C_6 opcionalmente sustituido, o un anillo heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros opcionalmente sustituido;

o dos R^7 junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos se combinan para formar un anillo heterocicloalquilo de 4 a 5 miembros opcionalmente sustituido;

o R^5 y R^7 junto con los átomos a los cuales están unidos se combinan para formar un anillo heterocicloalquilo de 5 miembros;

R^{6c} es H o -CN;

o R^{6c} y R^7 junto con los átomos a los cuales están unidos se combinan para formar un anillo heterocicloalquilo de 4 miembros;

cada R^a es independientemente H, alquilo C_1-C_6, deuteroalquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, heteroalquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, cicloalquilo C_3-C_6, heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros, arilo C_5-C_8, heteroarilo C_5-C_8, -alquilo C_1-C_6 (arilo), -alquilo C_1-C_6 (heteroarilo), -alquilo C_1-C_6 (cicloalquilo), o -alquilo C_1-C_6 (heterocicloalquilo); en donde cada alquilo, deuteroalquilo, haloalquilo, heteroalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, alquil(arilo), alquil(heteroarilo), alquil(cicloalquilo) y alquil(heterocicloalquilo) es independientemente opcionalmente sustituido con uno, dos, o tres halógenos, -OH, alquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6 o alcoxi C_1-C_6;

cada R^b es independientemente H, alquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, heteroalquilo C_1-C_6, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo; en donde los alquilo, heteroalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo es independientemente opcionalmente sustituido con uno, dos, o tres halógenos, -OH, alquilo C_1-C_6, o haloalquilo C_1-C_6;

o dos grupos R^b en un átomo de nitrógeno se toman junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos para formar un heterocicloalquilo que está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres alquilo C_1-C_6, o haloalquilo C_1-C_6;

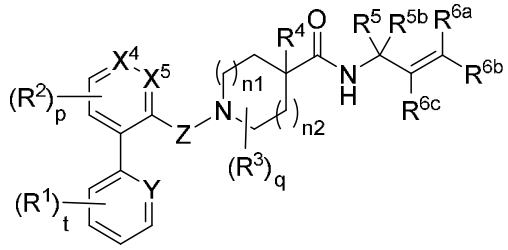
n1 y n2 son respectiva e independientemente 0, 1, o 2;

p es 0, 1, 2, o 3;

q es 0, 1, o 2; y

t es 0, 1, 2, o 3.

[0051] En otro aspecto, se proporciona un compuesto que tiene la estructura de la Fórmula (III), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un estereoisómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de un estereoisómero del mismo, o un atropisómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de un atropisómero del mismo:



Fórmula (III),

en donde,

Y es CH o CR^1;

Z es C(=O) o $S(=O)_2$;

X^4 es CH, CR^2, o N;

X^5 es CH, CR^2, o N;

cada R^1 es independientemente halógeno, -CN, -OH, $-OR^a$, alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, deuteroalquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, alquinilo C_2-C_6 opcionalmente sustituido, haloalquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, o hidroxialquilo C_1-C_6;

cada R^2 es independientemente halógeno, -CN, -OH, $-OR^a$, $-N(R^b)_2$, alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, deuteroalquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, alquenilo C_2-C_6 opcionalmente sustituido, alquinilo C_2-C_6 opcionalmente sustituido, haloalquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, hidroxialquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_3-C_6 opcionalmente sustituido, o heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros opcionalmente sustituido;

o dos R^2 junto con el o los átomos de carbono a los cuales están unidos se combinan para formar un cicloalquilo C_3-C_5, heterocicloalquilo de 4 a 5 miembros, o un anillo heteroarilo de 5 miembros;

cada R^3 es independientemente alquilo C_1-C_3 o deuteroalquilo C_1-C_3;

R^4 es halógeno;

R^5 es H, alquilo C_1-C_3, haloalquilo C_1-C_3 o hidroxialquilo C_1-C_3;

R^{5b} es H o alquilo C_1-C_3;

R^{6a} y R^{6b} son respectiva e independientemente H, -CN, $-C(=O)OR^7$, $-C(=O)N(R^7)_2$, o $-S(=O)_2R^7$; en donde cada R^7 es independientemente alquilo C_1-C_3 opcionalmente sustituido o un anillo heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros opcionalmente sustituido;

o dos R^7 junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos se combinan para formar un anillo heterocicloalquilo de 4 a 5 miembros opcionalmente sustituido;

o R^5 y R^7 junto con los átomos a los cuales están unidos se combinan para formar un anillo heterocicloalquilo de 5 miembros;

R^{6c} es H o -CN;

o R^{6c} y R^7 junto con los átomos a los cuales están unidos se combinan para formar un anillo heterocicloalquilo de 4 miembros;

cada R^a es independientemente H, alquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, heteroalquilo C_1-C_6, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, -alquilo C_1-C_6 (arilo), -alquilo C_1-C_6 (heteroarilo), -alquilo C_1-C_6 (cicloalquilo), o -alquilo C_1-C_6 (heterocicloalquilo); en donde cada alquilo, heteroalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo es independientemente opcionalmente sustituido con uno, dos, o tres halógenos, -OH, alquilo C_1-C_6, o haloalquilo C_1-C_6;

cada R^b es independientemente H, alquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, heteroalquilo C_1-C_6, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo; en donde los alquilo, heteroalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo es independientemente opcionalmente sustituido con uno, dos, o tres halógenos, -OH, alquilo C_1-C_6, o haloalquilo C_1-C_6;

o dos grupos R^b en un átomo de nitrógeno se toman junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos para formar un heterocicloalquilo que está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres alquilo C_1-C_6, o haloalquilo C_1-C_6;

n1 y n2 son respectiva e independientemente 0, 1, o 2;

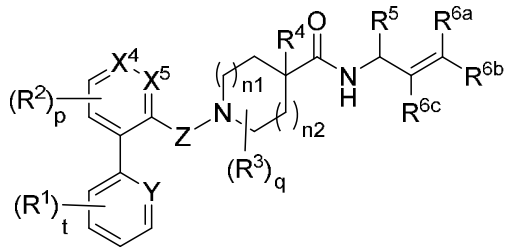
p es 0, 1, 2, o 3;

q es 0, 1, o 2; y

t es 0, 1, 2, o 3.

[0052] En algunas formas de realización de la Fórmula (III), Z es $-S(=O)_2-$.

[0053] En otro aspecto, se proporciona un compuesto que tiene la estructura de la Fórmula (III), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un estereoisómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de un estereoisómero del mismo, o un atropisómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de un atropisómero del mismo:



Fórmula (III),

en donde,

Z es $S(=O)_2$;

X^4 es CH, CR^2, o N;

X^5 es CH o CR^2;

Y es CH o CR^1;

cada R^1 es independientemente halógeno, -OR_a, alquilo C_1-C_6, deuteroalquilo C_1-C_6, alquinilo C_2-C_6, haloalquilo C_1-C_6, o hidroxialquilo C_1-C_6;

cada R^2 es independientemente halógeno, -OH, -OR_a, -$N(R_b)_2$, alquilo C_1-C_6, deuteroalquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, haloalquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_6, o heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros;

o dos R^2 junto con el o los átomos de carbono a los cuales están unidos se combinan para formar un anillo heteroarilo de 5 miembros;

cada R^3 es independientemente -CH_3 o -CD_3;

R^4 es F;

R^5 es H, -CH_3, o -CH_2CH_3;

R^{6a} y R^{6b} son respectiva e independientemente H, -CN, -C(=O)OR^7, -C(=O)$N(R^7)_{2,}$ o -$S(=O)_2R^7$; en donde cada R^7 es independientemente alquilo C_1-C_3 opcionalmente sustituido o un anillo heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros opcionalmente sustituido;

o dos R^7 junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos se combinan para formar un anillo heterocicloalquilo de 4 a 5 miembros opcionalmente sustituido;

o R^5 y R^7 junto con los átomos a los cuales están unidos se combinan para formar un anillo heterocicloalquilo de 5 miembros;

R^{6c} es H;

o R^{6c} y R^7 junto con los átomos a los cuales están unidos se combinan para formar un anillo heterocicloalquilo de 4 miembros; R5a es H; o R5a y R6c junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos se combinan para formar un anillo heterocicloalquilo de 4 miembros;

cada R_a es independientemente H, alquilo C_1-C_6, haloalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo o arilo C_1-C_6; en donde cada alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo o arilo, es independientemente opcionalmente sustituido con uno, dos, o tres halógenos, -OH, alquilo C_1-C_6, o haloalquilo C_1-C_6;

cada R_b es independientemente H o alquilo C_1-C_6;

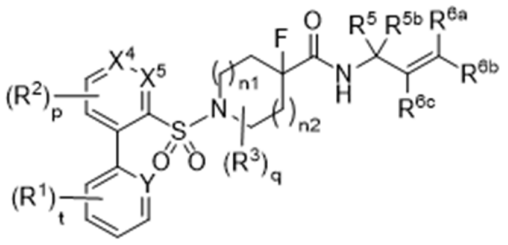
$n_{1\ y\ n2}$ son respectiva e independientemente 1 o 2;

p es 1;

q es 0, 1, o 2; y

t es 1, 2, o 3.

En algunas formas de realización, el compuesto de la Fórmula (III) tiene la estructura de la Fórmula (IIIa), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un estereoisómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de un estereoisómero del mismo, o un atropisómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de un atropisómero del mismo:



Fórmula (IIIa),

en donde,

Y es CH o CR^1;

X^4 es CH, CR^2, o N;

X^5 es CH, CR^2, o N;

cada R^1 es independientemente halógeno, -CN, -OH, $-OR^a$, alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, deuteroalquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, alquinilo C_2-C_6 opcionalmente sustituido, haloalquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, hidroxialquilo C_1-C_6, o cicloalquilo C_3-C_6 opcionalmente sustituido;

cada R^2 es independientemente halógeno, -CN, -OH, $-OR^a$, $-N(R^b)_2$, alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, deuteroalquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, alquenilo C_2-C_6 opcionalmente sustituido, alquinilo C_2-C_6 opcionalmente sustituido, haloalquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, hidroxialquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_3-C_6 opcionalmente sustituido, arilalquilo opcionalmente sustituido, o heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros opcionalmente sustituido;

cada R^3 es independientemente alquilo C_1-C_3 o deuteroalquilo C_1-C_3;

R^5 es H, alquilo C_1-C_3, haloalquilo C_1-C_3 o hidroxialquilo C_1-C_3;

R^{5b} es H o alquilo C_1-C_3;

R^{6a} y R^{6b} son respectiva e independientemente H, -CN, $-C(=O)N(R^7)_2$, $-S(=O)_2R^7$, o $-S(=O)(=NH)R^7$; en donde

cada R^7 es independientemente alquilo C_1-C_3, o un anillo heterocicloalquilo de 4 miembros opcionalmente sustituido con hasta dos átomos de flúor;

o dos R^7 junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos se combinan para formar un anillo heterocicloalquilo de 4 miembros opcionalmente sustituido con hasta dos átomos de flúor;

o R^5 y R^7 junto con los átomos a los cuales están unidos se combinan para formar un anillo heterocicloalquilo de 5 miembros;

R^{6c} es H o -CN;

o R^{6c} y R^7 junto con los átomos a los cuales están unidos se combinan para formar un anillo heterocicloalquilo de 4 miembros;

cada R^a es independientemente H, alquilo C_1-C_6, deuteroalquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, heteroalquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, cicloalquilo C_3-C_6, heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros, arilo C_5-C_8, heteroarilo C_5-C_8, -alquilo C_1-C_6 (arilo), -alquilo C_1-C_6 (heteroarilo), -alquilo C_1-C_6 (cicloalquilo), o -alquilo C_1-C_6 (heterocicloalquilo); en donde cada alquilo, deuteroalquilo, haloalquilo, heteroalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, alquil(arilo), alquil(heteroarilo), alquil(cicloalquilo) y alquil(heterocicloalquilo) es independientemente opcionalmente sustituido con uno, dos, o tres halógenos, -OH, alquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6 o alcoxi C_1-C_6;

cada R^b es independientemente H, alquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, heteroalquilo C_1-C_6, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo; en donde los alquilo, heteroalquilo, cicloalquilo,

heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo es independientemente opcionalmente sustituido con uno, dos, o tres halógenos, -OH, alquilo C_1-C_6, o haloalquilo C_1-C_6;

o dos grupos R^b en un átomo de nitrógeno se toman junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos para formar un heterocicloalquilo que está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres alquilo C_1-C_6, o haloalquilo C_1-C_6;

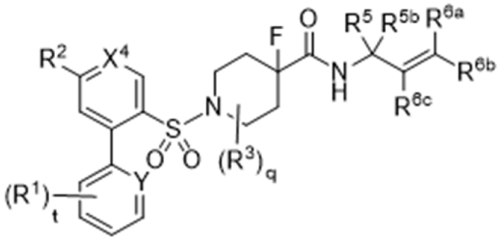
n1 y n2 son respectiva e independientemente 0, 1, o 2;

p es 0, 1, 2, o 3;

q es 0, 1, o 2; y

t es 0, 1, 2, o 3.

[0054] En algunas formas de realización, el compuesto de la Fórmula (III) tiene la estructura de la Fórmula (IIIb), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un estereoisómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de un estereoisómero del mismo, o un atropisómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de un atropisómero del mismo:



Fórmula (IIIb),

en donde,

X^4 es CH o N;

Y es CR^1 o CH;

cada R^1 es independientemente halógeno, -CN, -OR^a, alquilo C_1-C_4 opcionalmente sustituido, deuteroalquilo C_1-C_4 opcionalmente sustituido, alquinilo C_2-C_4 o fluoroalquilo C_1-C_3;

R^2 es halógeno, -CN, -OH, -OR^a, -$N(R^b)_2$, -$C(=O)R^a$, alquilo C_1-C_4 opcionalmente sustituido, deuteroalquilo C_1-C_4 opcionalmente sustituido, alquenilo C_2-C_4, alquinilo C_2-C_4, fluoroalquilo C_1-C_3, hidroxialquilo C_1-C_3 opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_3-C_6 opcionalmente sustituido, o heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros opcionalmente sustituido;

Cada R^3 es independientemente -CH_3 o -CD_3;

R^5 es H, -CH_3, o -CH_2CH_3;

R^{5b} es H o alquilo C_1-C_3;

R^{6a} y R^{6b} son respectiva e independientemente H, -CN, -$C(=O)N(R^7)_2$, -$S(=O)_2R^7$, o -$S(=O)(=NH)R^7$;

en donde

cada R^7 es independientemente alquilo C_1-C_3, o un anillo heterocicloalquilo de 4 miembros opcionalmente sustituido con hasta dos átomos de flúor;

o dos R^7 junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos se combinan para formar un anillo heterocicloalquilo de 4 miembros opcionalmente sustituido con hasta dos átomos de flúor;

o R^5 y R^7 junto con los átomos a los cuales están unidos se combinan para formar un anillo heterocicloalquilo de 5 miembros;

R^{6c} es H o -CN;

cada R^a es independientemente alquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_6 o fluoroalquilo C_1-C_3;

cada R^b es independientemente H o alquilo C_1-C_3;

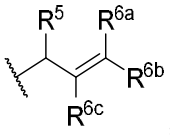
q es 0, 1, o 2; y

t es 0, 1, o 2.

[0055] En algunas formas de realización de la Fórmula (III) o (IIIa), X^4 es CH o CR^2 y X^5 es CH o CR^2. En algunas formas de realización de la Fórmula (III) o (IIIa), X^4 es N y X^5 es N.

[0056] En algunas formas de realización de la Fórmula (III) o (IIIa), X^4 es CH o CR^2. En algunas formas de realización de la Fórmula (III), (IIIa), o (IIIb), X^4 es CH. En algunas formas de realización de la Fórmula (III), (IIIa), o (IIIb), X^4 es N.

[0057] En algunas formas de realización de la Fórmula (III) o (IIIa), X^5 es CH o CR^2. En algunas formas de realización de la Fórmula (III) o (IIIa), X^5 es CH. En algunas formas de realización de la Fórmula (III) o (IIIa), X^5 es N.

[0058] En algunas formas de realización de la Fórmula (I), R^A es 

, en donde

R^5 es H, alquilo C_1-C_3, haloalquilo C_1-C_3 o hidroxialquilo C_1-C_3;

R^{6a} y R^{6b} son respectiva e independientemente H, -CN, $-C(=O)OR^7$, $-C(=O)N(R^7)_2$, $-S(=O)R_7$, $-S(=O)_2R^7$ o $-S(=O)(=NH)R^7$; en donde

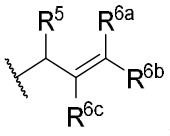
cada R^7 es independientemente alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_3-C_6 opcionalmente sustituido, o un anillo heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros opcionalmente sustituido;

o dos R^7 junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos se combinan para formar un anillo heterocicloalquilo de 4 a 5 miembros opcionalmente sustituido;

o R^5 y R^7 junto con los átomos a los cuales están unidos se combinan para formar un anillo heterocicloalquilo de 5 miembros;

R^{6c} es H o -CN;

o R^{6c} y R^7 junto con los átomos a los cuales están unidos se combinan para formar un anillo heterocicloalquilo de 4 miembros.

[0059] En algunas formas de realización de la Fórmula (I), R^A es 

, en donde

R^5 es H, alquilo C_1-C_3, haloalquilo C_1-C_3 o hidroxialquilo C_1-C_3;

R^{6a} y R^{6b} son respectiva e independientemente H, -CN, $-C(=O)OR^7$, $-C(=O)N(R^7)_2$ o $-S(=O)_2R^7$; en donde

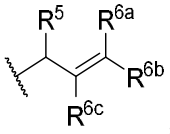
cada R^7 es independientemente alquilo C_1-C_3 opcionalmente sustituido, o un anillo heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros opcionalmente sustituido;

o dos R^7 junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos se combinan para formar un anillo heterocicloalquilo de 4 a 5 miembros opcionalmente sustituido;

o R^5 y R^7 junto con los átomos a los cuales están unidos se combinan para formar un anillo heterocicloalquilo de 5 miembros;

R^{6c} es H;

o R^{6c} y R^7 junto con los átomos a los cuales están unidos se combinan para formar un anillo heterocicloalquilo de 4 miembros.

[0060] En algunas formas de realización de la Fórmula (I), R^A es  , en donde R^5 es alquilo C_1-C_3;

R^{6a} y R^{6b} son respectiva e independientemente H, -C(=O)N(R^7)$_2$ o -S(=O)$_2R^7$; en donde

cada R^7 es independientemente alquilo C_1-C_3 opcionalmente sustituido, o un anillo heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros opcionalmente sustituido;

o dos R^7 junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos se combinan para formar un anillo heterocicloalquilo de 4 a 5 miembros opcionalmente sustituido;

o R^5 y R^7 junto con los átomos a los cuales están unidos se combinan para formar un anillo heterocicloalquilo de 5 miembros;

R^{6c} es H;

o R^{6c} y R^7 junto con los átomos a los cuales están unidos se combinan para formar un anillo heterocicloalquilo de 4 miembros.

[0061] En algunas formas de realización de la Fórmula (I), (II), (IIa), (IIb), (III), (IIIa), o (IIIb), R^5 es alquilo C_1-C_3, haloalquilo C_1-C_3 o hidroxialquilo C_1-C_3. En algunas formas de realización de la Fórmula (I), (II), (IIa), (IIb), (III), (IIIa), o (IIIb), R^5 es haloalquilo C_1-C_3. En algunas formas de realización de la Fórmula (I), (II), (IIa), (IIb), (III), (IIIa), o (IIIb), R^5 es -CF^3 o -CH_2CF_3. En algunas formas de realización de la Fórmula (I), (II), (IIa), (IIb), (III), (IIIa), o (IIIb), R^5 es alquilo C_1-C_3. En algunas formas de realización de la Fórmula (I), (II), (IIa), (IIb), (III), (IIIa), o (IIIb), R^5 es -CH_3 o -CH_2CH_3. En algunas formas de realización de la Fórmula (I), (II), (IIa), (IIb), (III), (IIIa), o (IIIb), R^5 es -CH_2CH_3. En algunas formas de realización de la Fórmula (I), (II), (IIa), (IIb), (III), (IIIa), o (IIIb), R^5 es hidroxialquilo C_1-C_3. En algunas formas de realización de la Fórmula (I), (II), (IIa), (IIb), (III), (IIIa), o (IIIb), R^5 es -CH_2OCH_3 o -$CH_2OCH_2CH_3$. En algunas formas de realización de la Fórmula (I), (II), (IIa), (IIb), (III), (IIIa), o (IIIb), R^5 es H, -CH_3, -CH_2CH_3, -CH_2OCF_3, o -CH_2OCH_3. En algunas formas de realización de la Fórmula (I), (II), (IIa), (IIb), (III), (IIIa), o (IIIb), R^5 es H.

[0062] En algunas formas de realización de la Fórmula (I) o (Ia), R^{5a} es H.

[0063] En algunas formas de realización de la Fórmula (I) o (Ia), R^{5a} y R^{6c} junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos se combinan para formar un anillo heterocicloalquilo de 4 miembros.

[0064] En algunas formas de realización de la Fórmula (I), (Ia), (II), (IIa), (IIb), (III), (IIIa), o (IIIb), R^{6a} es -CN, -C(=O)OR^7, -C(=O)N(R^7)$_2$ o -S(=O)$_2R^7$; y R^{6b} y R^{6c} son respectivamente H. En algunas

formas de realización de la Fórmula (I), (Ia), (II), (IIa), (IIb), (III), (IIIa), o (IIIb), R^{6a} es $-C(=O)N(R^7)_2$ o $-S(=O)_2R^7$; y R^{6b} y R^{6c} son respectivamente H. En algunas formas de realización de la Fórmula (I), (Ia), (II), (IIa), (IIb), (III), (IIIa), o (IIIb), R^{6a} es $S(=O_2)R^7$; y R^{6b} y R^{6c} son respectivamente H.

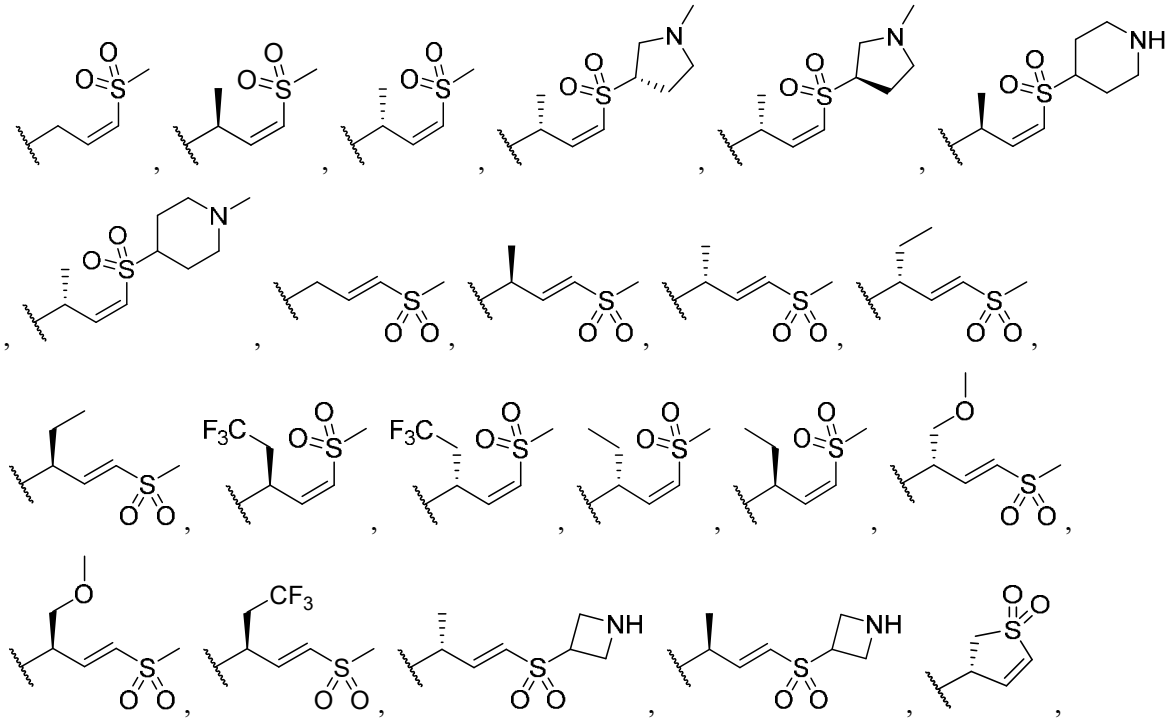
[0065] En algunas formas de realización de la Fórmula (I), (Ia), (II), (IIa), (IIb), (III), (IIIa), o (IIIb), R^{6b} es -CN, $-C(=O)OR^7$, $-C(=O)N(R^7)_2$ o $-S(=O)_2R^7$; y R^{6a} y R^{6c} son respectivamente H. En algunas formas de realización de la Fórmula (I), (Ia), (II), (IIa), (IIb), (III), (IIIa), o (IIIb), R^{6b} es $-C(=O)N(R^7)_2$ o $-S(=O)_2R^7$; y R^{6a} y R^{6c} son respectivamente H. En algunas formas de realización de la Fórmula (I), (Ia), (II), (IIa), (IIb), (III), (IIIa), o (IIIb), R^{6b} es $S(=O_2)R^7$; y R^{6a} y R^{6c} son respectivamente H.

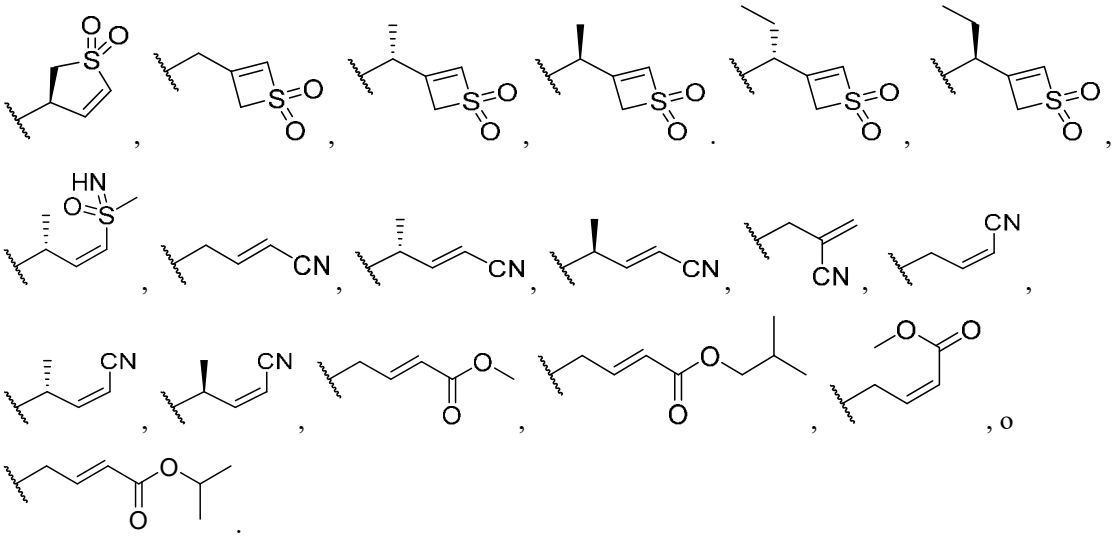
[0066] En algunas formas de realización de la Fórmula (I), (II), (IIa), (IIb), (III), (IIIa), o (IIIb), R^5 y R^7 junto con los átomos a los cuales están unidos se combinan para formar un anillo heterocicloalquilo de 5 miembros.

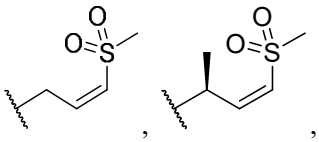
[0067] En algunas formas de realización de la Fórmula (I), (Ia), (II), (IIa), (IIb), (III), (IIIa), o (IIIb), R^{6c} y R^7 junto con los átomos a los cuales están unidos se combinan para formar un anillo heterocicloalquilo de 4 miembros.

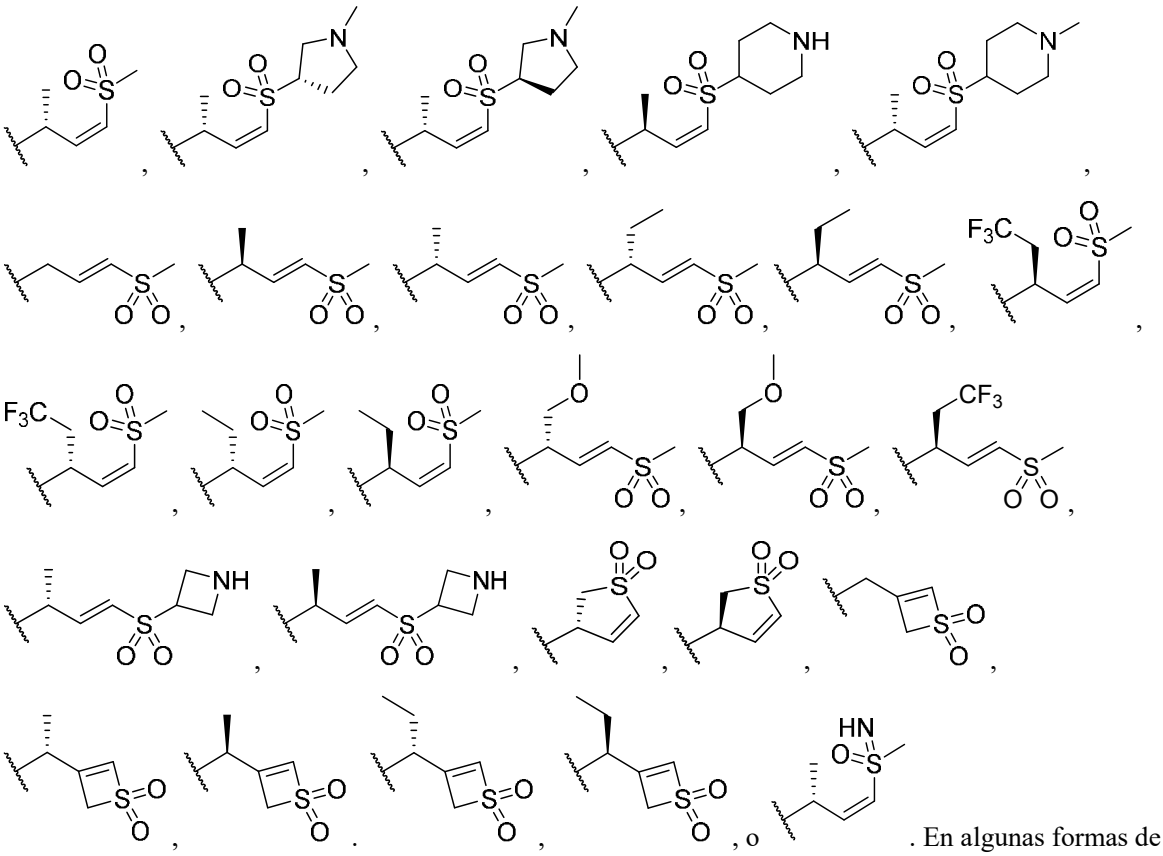
[0068] En algunas formas de realización de la Fórmula (I), (Ia), (II), (IIa), (IIb), (III), (IIIa), o (IIIb), cada R^7 es independientemente alquilo C_1-C_3 opcionalmente sustituido o un anillo heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros opcionalmente sustituido. En algunas formas de realización de la Fórmula (I), (Ia), (II), (IIa), (IIb), (III), (IIIa), o (IIIb), cada R^7 es independientemente alquilo C_1-C_3. En algunas formas de realización de la Fórmula (I), (Ia), (II), (IIa), (IIb), (III), (IIIa), o (IIIb), cada R^7 es independientemente un anillo heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros.

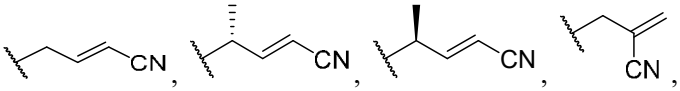
[0069] En algunas formas de realización de la Fórmula (I), R^A es:

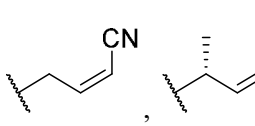
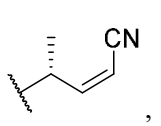
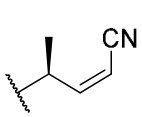
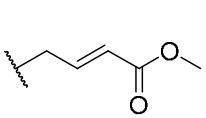
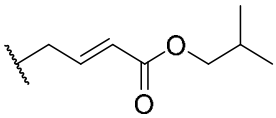
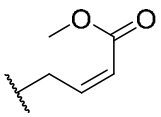
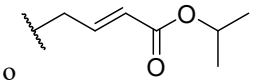


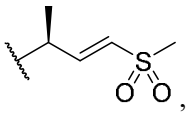
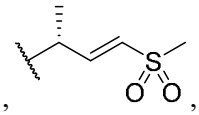
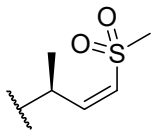
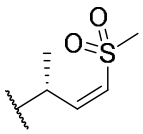
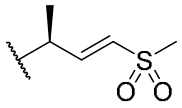
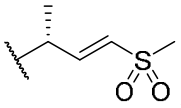
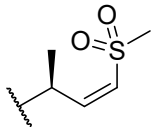
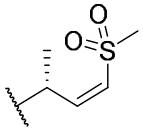
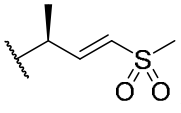
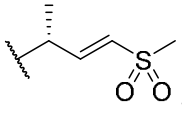
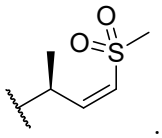
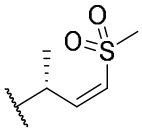


[0070] En algunas formas de realización de la Fórmula (I), R^A es: 



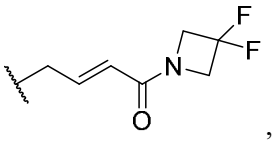
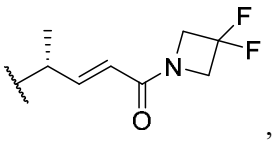
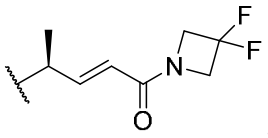
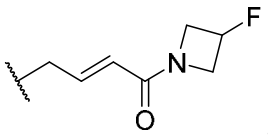
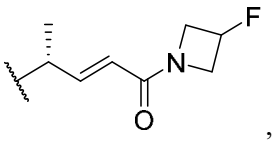
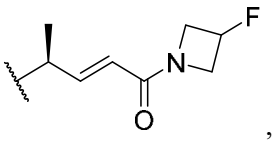
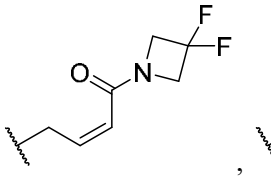
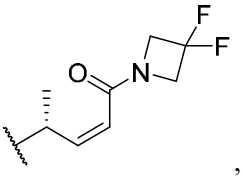
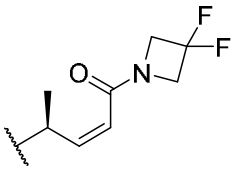
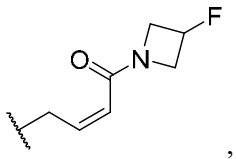
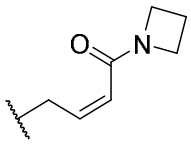
realización de la Fórmula (I), R^A es: 

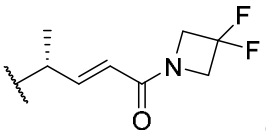
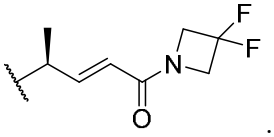







o .

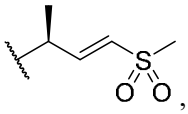
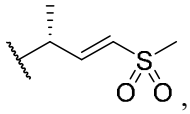
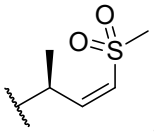
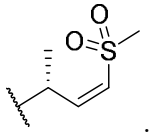
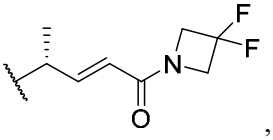
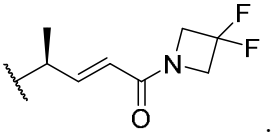
[0071] En algunas formas de realización de la Fórmula (I), R^A es 


o  . En algunas formas de realización , de la Fórmula (I), R^A es 
o  . En algunas formas de realización de la Fórmula (I), R^A es 
o  . En algunas formas de realización de la Fórmula (I), R^A es  .
En algunas formas de realización de la Fórmula (I), R^A es  . En algunas formas de realización de la Fórmula (I), R^A es  . En algunas formas de realización de la Fórmula (I), R^A es  .

[0072] En algunas formas de realización de la Fórmula (I), (Ia), (II), (IIa), (IIb), (III), (IIIa), o (IIIb), R^{6a} es $-C(=O)N(R^7)_2$, y R^{6b} y R^{6c} son respectivamente H; o R^{6b} es $-C(=O)N(R^7)_2$, y R^{6a} y R^{6c} son respectivamente H, en donde dos R^7 junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos se combinan para formar un anillo de 4 a 5 miembros opcionalmente sustituido. En algunas formas de realización de la Fórmula (I), (Ia), (II), (IIa), (IIb), (III), (IIIa), o (IIIb), R^{6a} es $-C(=O)N(R^7)_2$ y R^{6b} y R^{6c} son respectivamente H. En algunas formas de realización, R^{6b} es $-C(=O)N(R^7)_2$ y R^{6a} y R^{6c} son respectivamente H.

[0073] En algunas formas de realización de la Fórmula (I), R^A es:


,

,

,

,

,

,

,

,

,

, o

.

[0074] En algunas formas de realización , de la Fórmula (I), R^A es

o

.

[0075] En algunas formas de realización de la Fórmula (I), R^A es

,

,

,

.

, o

.

[0076] En algunas formas de realización de la Fórmula (I), (Ia), (II), (IIa), (IIb), (III), (IIIa), o (IIIb), cada R^1 es independientemente halógeno, -CN, -OH, -OR^a, -SH, -SR^a, -NO_2, -$N(R^b)_2$, -$C(=O)R^a$, -$C(=O)OR^a$, -$C(=O)NR^aR^b$, alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, alquenilo C_2-C_6 opcionalmente sustituido, alquinilo C_2-C_6 opcionalmente sustituido, haloalquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, o hidroxialquilo C_1-C_6. En algunas formas de realización de la Fórmula (I), (Ia), (II), (IIa), (IIb), (III), (IIIa), o (IIIb), cada R^1 es independientemente halógeno, -CN, -OH, -OR^a, alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, alquenilo C_2-C_6 opcionalmente sustituido, alquinilo C_2-C_6 opcionalmente sustituido, haloalquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, o hidroxialquilo C_1-C_6. En algunas formas de realización de la Fórmula (I), (Ia), (II), (IIa), (IIb), (III), (IIIa), o (IIIb), cada R^1 es independientemente halógeno, -OR^a, alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, alquinilo C_2-C_6 opcionalmente sustituido, haloalquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, o hidroxialquilo C_1-C_6. En algunas formas de realización de la Fórmula (I), (Ia), (II), (IIa), (IIb), (III), (IIIa), o (IIIb), cada R^1 es independientemente halógeno. En algunas formas de realización de la Fórmula (I), (Ia), (II), (IIa), (IIb), (III), (IIIa), o (IIIb), cada R^1 es independientemente Br, Cl, o F. En algunas formas de realización de la Fórmula (I), (Ia), (II), (IIa), (IIb), (III), (IIIa), o (IIIb),

cada R^1 es independientemente alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido. En algunas formas de realización de la Fórmula (I), (Ia), (II), (IIa), (IIb), (III), (IIIa), o (IIIb), cada R^1 es independientemente $-CH_3$ o $-CH_2CH_3$. En algunas formas de realización de la Fórmula (I), (Ia), (II), (IIa), (IIb), (III), (IIIa), o (IIIb), cada R^1 es independientemente $-OR^a$. En algunas formas de realización de la Fórmula (I), (Ia), (II), (IIa), (IIb), (III), (IIIa), o (IIIb), cada R^1 es independientemente -O(alquilo), -O(haloalquilo) o -O(cicloalquilo). En algunas formas de realización de la Fórmula (I), (Ia), (II), (IIa), (IIb), (III), (IIIa), o (IIIb), cada R^1 es independientemente $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-OCF_3$, -O(ciclopropilo) o -O(ciclobutilo).

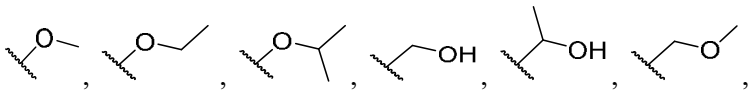
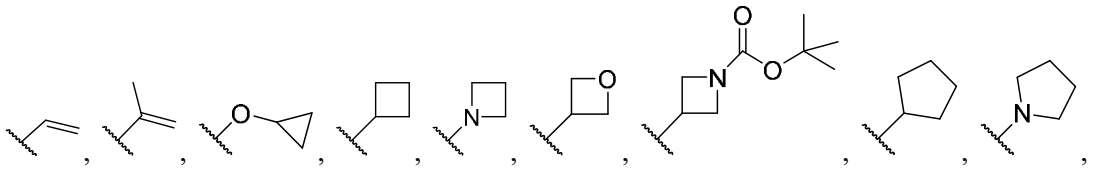
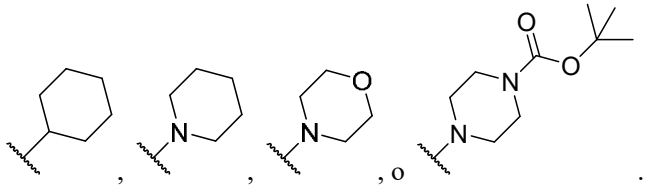
[0077] En algunas formas de realización de la Fórmula (I), (Ia), (II), (IIa), (IIb), (III), (IIIa), o (IIIb), cada R^1 es independientemente Cl, F, $-CF_3$, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-OCH_3$, -O(ciclopropilo) o -O(ciclobutilo). En algunas formas de realización de la Fórmula (I), (Ia), (II), (IIa), (IIb), (III), (IIIa), o (IIIb), cada R^1 es independientemente Cl, F, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, u $-OCH_3$. En algunas formas de realización de la Fórmula (I), (Ia), (II), (IIa), (IIb), (III), (IIIa), o (IIIb), cada R^1 es independientemente Cl, F, o $-CH_3$. En algunas formas de realización de la Fórmula (I), (Ia), (II), (IIa), (IIb), (III), (IIIa), o (IIIb), cada R^1 es independientemente Cl o F. En algunas formas de realización de la Fórmula (I), (Ia), (II), (IIa), (IIb), (III), (IIIa), o (IIIb), cada R^1 es independientemente Cl. En algunas formas de realización de la Fórmula (I), (Ia), (II), (IIa), (IIb), (III), (IIIa), o (IIIb), cada R^1 es independientemente F.

[0078] En algunas formas de realización de la Fórmula (I), (Ia), (II), (IIa), (IIb), (III), (IIIa), o (IIIb), cada R^2 es independientemente halógeno, -CN, -OH, $-OR^a$, -SH, $-SR^a$, $-NO_2$, $-N(R^b)_2$, $-S(=O)_2R^a$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^a$, $-C(=O)NR^aR^b$, oxo (=O), alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, alquenilo C_2-C_6 opcionalmente sustituido, alquinilo C_2-C_6 opcionalmente sustituido, alquilamino C_1-C_6 opcionalmente sustituido, haloalquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, hidroxialquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_3-C_6 opcionalmente sustituido, o heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros opcionalmente sustituido. En algunas formas de realización de la Fórmula (I), (Ia), (II), (IIa), (IIb), (III), (IIIa), o (IIIb), cada R^2 es independientemente halógeno, -CN, -OH, $-OR^a$, $-N(R^b)_2$, alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, alquenilo C_2-C_6 opcionalmente sustituido, alquinilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, haloalquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, hidroxialquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_3-C_6 opcionalmente sustituido, o heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros opcionalmente sustituido.

[0079] En algunas formas de realización de la Fórmula (I), (Ia), (II), (IIa), (IIb), (III), (IIIa), o (IIIb), cada R^2 es independientemente halógeno. En algunas formas de realización de la Fórmula (I), (Ia), (II), (IIa), (IIb), (III), (IIIa), o (IIIb), cada R^2 es independientemente Cl, Br, o F. En algunas formas de realización de la Fórmula (I), (Ia), (II), (IIa), (IIb), (III), (IIIa), o (IIIb), cada R^2 es independientemente $-OR^a$ o $-N(R^b)_2$. En algunas formas de realización de la Fórmula (I), (Ia), (II), (IIa), (IIb), (III), (IIIa), o (IIIb), cada R^2 es independientemente $-OCH_3$, $-OCF_3$, $-OCH_2CH_3$, $-OCHF_2$, $-OCH(CH_3)_2$, -O-(ciclopropilo), o $-N(CH_3)_2$. En algunas formas de realización de la Fórmula (I), (Ia), (II), (IIa), (IIb), (III), (IIIa), o (IIIb), cada R^2 es independientemente alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido. En algunas formas de realización de la Fórmula (I), (Ia), (II), (IIa), (IIb), (III), (IIIa), o (IIIb), cada R^2 es independientemente $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CHCH_2$, o $-CH(CH_3)_2$. En algunas formas de realización de la Fórmula (I), (Ia), (II), (IIa), (IIb), (III), (IIIa), o (IIIb), cada R^2 es independientemente haloalquilo C_1-C_6 opcionalmente

sustituido o hidroxialquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido. En algunas formas de realización de la Fórmula (I), (Ia), (II), (IIa), (IIb), (III), (IIIa), o (IIIb), cada R^2 es independientemente -CH_2OH, -CH_2CH_2OH, -$CHOHCH_3$, -CF_3, -CHF_2, -CH_2CF_3, o -CH_2CHF_2. En algunas formas de realización de la Fórmula (I), (Ia), (II), (IIa), (IIb), (III), (IIIa), o (IIIb), cada R^2 es independientemente un cicloalquilo C_3-C_6 opcionalmente sustituido o heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros opcionalmente sustituido. En algunas formas de realización de la Fórmula (I), (Ia), (II), (IIa), (IIb), (III), (IIIa), o (IIIb), cada R^2 es independientemente azetidina, oxetano, pirrolidina, piperazina o morfolina.

[0080] En algunas formas de realización de la Fórmula (I), (Ia), (II), (IIa), (IIb), (III), (IIIa), o (IIIb), cada R^2 es independientemente Cl, F, Br, -CN, -OH, -OCH_3, -OCF_3, -OCH_2CH_3, -$OCHF_2$, -$OCH(CH_3)_2$, -O-(ciclopropilo), -$N(CH_3)_2$, -CH_3, -CH_2CH_3, -$CHCH_2$, -$CH(CH_3)_2$, -CH_2OH, -CH_2CH_2OH, -$CHOHCH_3$, -CF_3, -CHF_2, -CH_2CF_3, -CH_2CHF_2, azetidina, oxetano, pirrolidina, piperazina o morfolina o pirrolidin-2-ona. En algunas formas de realización de la Fórmula (I), (Ia), (II), (IIa), (IIb), (III), (IIIa), o (IIIb), cada R^2 es independientemente Cl, F, Br, -OCH_3, -OCF_3, -OCH_2CH_3, -$OCHF_2$, -$OCH(CH_3)_2$, -O-(ciclopropilo), -$N(CH_3)_2$, -CH_3, -CH_2CH_3, -$CHCH_2$, -$CH(CH_3)_2$, -CH_2OH, -CH_2CH_2OH, -$CHOHCH_3$, -CF_3, -CHF_2, -CH_2CF_3, o -CH_2CHF_2.

[0081] En algunas formas de realización de la Fórmula (I), (Ia), (II), (IIa), (IIb), (III), (IIIa), o (IIIb), cada R^2 es independientemente 


, o .

[0082] En algunas formas de realización de la Fórmula (I), (Ia), (II), (IIa), (IIb), (III), o (IIIa), dos R^2 junto con el o los átomos de carbono a los cuales están unidos se combinan para formar un cicloalquilo C_3-C_5, heterocicloalquilo de 4 a 5 miembros, o un anillo heteroarilo de 5 miembros. En algunas formas de realización, los dos grupos R^2 están en el mismo átomo de carbono o en átomos adyacentes. En algunas formas de realización, los dos grupos R^2 están en el mismo átomo de carbono. En algunas formas de realización, los dos grupos R^2 están en átomos adyacentes. En algunas formas de realización de la Fórmula (I), (Ia), (II), (IIa), (IIb), (III), o (IIIa), dos R^2 junto con el o los átomos de carbono a los cuales están unidos se combinan para formar un anillo cicloalquilo C_3-C_5. En algunas formas de realización de la Fórmula (I), (Ia), (II), (IIa), o (IIb), dos R^2 se combinan con el átomo de carbono al cual están unidos para formar un ciclopropilo o ciclobutilo. En algunas formas de realización de la Fórmula (I), (Ia), (II), (IIa), (IIb), (III), o (IIIa), dos R^2 junto con el o los átomos de carbono a los cuales están unidos se combinan para formar un heterocicloalquilo de 4 a 5 miembros ring. En algunas formas de realización de la

Fórmula (I), (Ia), (II), (IIa), o (IIb), dos R^2 junto con el átomo de carbono al que están unidos de un oxetano.

[0083] En algunas formas de realización de la Fórmula (I), (Ia), (II), (IIa), (IIb), (III), (IIIa), o (IIIb), cada R^3 es independientemente halógeno, -CN, -OH, -OR^a, alquilo C_1-C_6, o haloalquilo C_1-C_6. En algunas formas de realización de la Fórmula (I), (Ia), (II), (IIa), (IIb), (III), (IIIa), o (IIIb), cada R^3 es independientemente halógeno, -OH, -OR^a, o alquilo C_1-C_6. En algunas formas de realización de la Fórmula (I), (Ia), (II), (IIa), (IIb), (III), (IIIa), o (IIIb), cada R^3 es independientemente alquilo C_1-C_6. En algunas formas de realización, cada R^3 es independientemente alquilo C_1-C_3. En algunas formas de realización de la Fórmula (I), (Ia), (II), (IIa), (IIb), (III), (IIIa), o (IIIb), cada R^3 es independientemente -CH_3 o -CH_2CH_3. En algunas formas de realización de la Fórmula (I), (Ia), (II), (IIa), (IIb), (III), (IIIa), o (IIIb), cada R^3 es independientemente -CH_3. En algunas formas de realización de la Fórmula (I), (Ia), (II), (IIa), (IIb), (III), (IIIa), o (IIIb), cada R^3 es independientemente -CH_2CH_3. En algunas formas de realización de la Fórmula (I), (Ia), (II), (IIa), (IIb), (III), (IIIa), o (IIIb), cada R^3 es independientemente halógeno. En algunas formas de realización de la Fórmula (I), (Ia), (II), (IIa), (IIb), (III), (IIIa), o (IIIb), cada R^3 es independientemente F, Cl, o Br. En algunas formas de realización de la Fórmula (I), (Ia), (II), (IIa), (IIb), (III), (IIIa), o (IIIb), cada R^3 es independientemente F. En algunas formas de realización de la Fórmula (I), (Ia), (II), (IIa), (IIb), (III), (IIIa), o (IIIb), cada R^3 es independientemente Cl. En algunas formas de realización de la Fórmula (I), (Ia), (II), (IIa), (IIb), (III), (IIIa), o (IIIb), cada R^3 es independientemente Br.

[0084] En algunas formas de realización de la Fórmula (I), (Ia), (II), o (III), dos R^3 junto con el o los átomos de carbono a los cuales están unidos se combinan para formar un anillo cicloalquilo C_3-C_8 o heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros. En algunas formas de realización de la Fórmula (I), (Ia), (II), o (III), dos R^3 junto con el o los átomos de carbono a los cuales están unidos se combinan para formar un cicloalquilo C_3-C_8.

[0085] En algunas formas de realización de la Fórmula (I), (II), o (III), R^4 es halógeno, -OH, -OR^a, o alquilo C_1-C_6. En algunas formas de realización de la Fórmula (I), (II), o (III), R^4 es H o halógeno. En algunas formas de realización de la Fórmula (I), (II), o (III), R^4 es halógeno. En algunas formas de realización de la Fórmula (I), (II), o (III), R^4 es Cl, Br, o F. En algunas formas de realización de la Fórmula (I), (II), o (III), R^4 es F. En algunas formas de realización de la Fórmula (I), (II), o (III), R^4 es -OR^a o alquilo C_1-C_6. En algunas formas de realización de la Fórmula (I), (II), o (III), R^4 es -OCH^3 o -CH^3. En algunas formas de realización de la Fórmula (I), (II), o (III), R^4 es H.

[0086] En algunas formas de realización de la Fórmula (II), m es 1. En algunas formas de realización de la Fórmula (II), m es 0.

[0087] En algunas formas de realización de la Fórmula (I), (Ia), (II), (IIa), (IIb), (III), o (IIIa), n1 y n2 son respectiva e independientemente 0, 1, 2, o 3. En algunas formas de realización de la Fórmula (I), (Ia), (II), (IIa), (IIb), (III), o (IIIa), n1 y n2 son respectiva e independientemente 0, 1, 2. En algunas formas de realización de la Fórmula (I), (Ia), (II), (IIa), (IIb), (III), o (IIIa), n1 y n2 son respectiva e independientemente 1 o 2. En algunas formas de realización de la Fórmula (I), (Ia), (II), (IIa), (IIb), (III),

o (IIIa), n1 y n2 son respectiva e independientemente 1. En algunas formas de realización de la Fórmula (I), (Ia), (II), (IIa), (IIb), (III), o (IIIa), n1 es 1 o 2; y n2 es 1. En algunas formas de realización de la Fórmula (I), (Ia), (II), (IIa), (IIb), (III), o (IIIa), n1 es 2; y n2 es 1. En algunas formas de realización de la Fórmula (I), (Ia), (II), (IIa), (IIb), (III), o (IIIa), n1 es 1; y n2 es 1.

[0088] En algunas formas de realización de la Fórmula (I), (Ia), (II), (IIa), (IIb), (III), o (IIIa), p es un entero de 0-8. En algunas formas de realización de la Fórmula (I), (Ia), (II), (IIa), (IIb), (III), o (IIIa), p es un entero de 0-4. En algunas formas de realización de la Fórmula (I), (Ia), (II), (IIa), (IIb), (III), o (IIIa), p es un entero de 0-3. En algunas formas de realización de la Fórmula (I), (Ia), (II), (IIa), (IIb), (III), o (IIIa), p es 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, o 8. En algunas formas de realización de la Fórmula (I), (Ia), (II), (IIa), (IIb), (III), o (IIIa), p es 0, 1, 2, 3, o 4. En algunas formas de realización de la Fórmula (I), (Ia), (II), (IIa), (IIb), (III), o (IIIa), p es 0, 1, 2, o 3. En algunas formas de realización de la Fórmula (I), (Ia), (II), (IIa), (IIb), (III), o (IIIa), p es 0, 1, o 2. En algunas formas de realización de la Fórmula (I), (Ia), (II), (IIa), (IIb), (III), o (IIIa), p es 1 o 2. En algunas formas de realización de la Fórmula (I), (Ia), (II), (IIa), (IIb), (III), o (IIIa), p es 3. En algunas formas de realización de la Fórmula (I), (Ia), (II), (IIa), (IIb), (III), o (IIIa), p es 2. En algunas formas de realización de la Fórmula (I), (Ia), (II), (IIa), (IIb), (III), o (IIIa), p es 1. En algunas formas de realización de la Fórmula (I), (Ia), (II), (IIa), (IIb), (III), o (IIIa), p es 0.

[0089] En algunas formas de realización de la Fórmula (I), (Ia), (II), (IIa), (IIb), (III), (IIIa) o (IIIb), q es un entero de 0-12. En algunas formas de realización de la Fórmula (I), (Ia), (II), (IIa), (IIb), (III), (IIIa) o (IIIb), q es un entero de 0-8. En algunas formas de realización de la Fórmula (I), (Ia), (II), (IIa), (IIb), (III), (IIIa) o (IIIb), q es un entero de 0-2. En algunas formas de realización de la Fórmula (I), (Ia), (II), (IIa), (IIb), (III), (IIIa), o (IIIb), q es 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, o 8. En algunas formas de realización de la Fórmula (I), (Ia), (II), (IIa), (IIb), (III), (IIIa), o (IIIb), q es 0, 1, 2, 3, o 4. En algunas formas de realización de la Fórmula (I), (Ia), (II), (IIa), (IIb), (III), (IIIa), o (IIIb), q es 0, 1, 2, o 3. En algunas formas de realización de la Fórmula (I), (Ia), (II), (IIa), (IIb), (III), (IIIa), o (IIIb), q es 0, 1 o 2. En algunas formas de realización de la Fórmula (I), (Ia), (II), (IIa), (IIb), (III), (IIIa), o (IIIb), q es 0 o 1. En algunas formas de realización de la Fórmula (I), (Ia), (II), (IIa), (IIb), (III), (IIIa), o (IIIb), q es 3. En algunas formas de realización de la Fórmula (I), (Ia), (II), (IIa), (IIb), (III), (IIIa), o (IIIb), q es 2. En algunas formas de realización de la Fórmula (I), (Ia), (II), (IIa), (IIb), (III), (IIIa), o (IIIb), q es 1. En algunas formas de realización de la Fórmula (I), (Ia), (II), (IIa), (IIb), (III), (IIIa), o (IIIb), q es 0.

[0090] En algunas formas de realización de la Fórmula (I), (Ia), (II), (IIa), (IIb), (III), (IIIa), o (IIIb), t es 0, 1, 2, o 3. En algunas formas de realización de la Fórmula (I), (Ia), (II), (IIa), (IIb), (III), IIIa), o (IIIb), t es 0, 1 o 2. En algunas formas de realización de la Fórmula (I), (Ia), (II), (IIa), (IIb), (III), (IIIa), o (IIIb), t es 0 o 1. En algunas formas de realización de la Fórmula (I), (Ia), (II), (IIa), (IIb), (III), (IIIa), o (IIIb), t es 3. En algunas formas de realización de la Fórmula (I), (Ia), (II), (IIa), (IIb), (III), (IIIa), o (IIIb), t es 2. En algunas formas de realización de la Fórmula (I), (Ia), (II), (IIa), (IIb), (III), (IIIa), o (IIIb), t es 1. En algunas formas de realización de la Fórmula (I), (Ia), (II), (IIa), (IIb), (III), (IIIa), o (IIIb), t es 0.

[0091] En algunas formas de realización de la Fórmula (I), (Ia), (II), (IIa), (IIb), (III), (IIIa), o (IIIb), cada R^a es independientemente H, alquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, heteroalquilo C_1-C_6, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, -alquilo C_1-C_6 (arilo), -alquilo C_1-C_6 (heteroarilo), -alquilo C_1-C_6 (cicloalquilo), o -alquilo C_1-C_6 (heterocicloalquilo); en donde cada alquilo, heteroalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo es independientemente opcionalmente sustituido con uno, dos, o tres halógenos, -OH, alquilo C_1-C_6, o haloalquilo C_1-C_6. En algunas formas de realización, cada R^a es independientemente alquilo C_1-C_6, heteroalquilo C_1-C_6, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo.; en donde los alquilo, heteroalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo es independientemente opcionalmente sustituido con uno, dos, o tres halógenos, -OH, alquilo C_1-C_6, o haloalquilo C_1-C_6. En algunas formas de realización cada R^a es independientemente alquilo C_1-C_6 o heteroalquilo C_1-C_6; en donde el alquilo o heteroalquilo es independientemente opcionalmente sustituido con uno, dos, o tres halógenos, -OH, alquilo C_1-C_6, o haloalquilo C_1-C_6.

[0092] En algunas formas de realización de la Fórmula (I), (Ia), (II), (IIa), (IIb), (III), (IIIa), o (IIIb), cada R^b es independientemente H, alquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, heteroalquilo C_1-C_6, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo; en donde los alquilo, heteroalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo es independientemente opcionalmente sustituido con uno, dos, o tres halógenos, -OH, alquilo C_1-C_6, o haloalquilo C_1-C_6. En algunas formas de realización, cada R^b es independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_6, heteroalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo C_1-C_6; en donde los alquilo, heteroalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo es independientemente opcionalmente sustituido con uno, dos, o tres halógenos, -OH, alquilo C_1-C_6, o haloalquilo C_1-C_6. En algunas formas de realización, cada R^b es independientemente H, alquilo C_1-C_6 o heteroalquilo C_1-C_6; en donde el alquilo o heteroalquilo es independientemente opcionalmente sustituido con uno, dos, o tres halógenos, -OH, alquilo C_1-C_6, o haloalquilo C_1-C_6. En algunas formas de realización, cada R^b es hidrógeno.

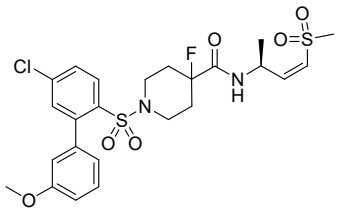
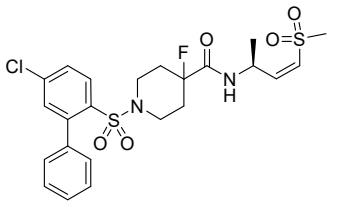
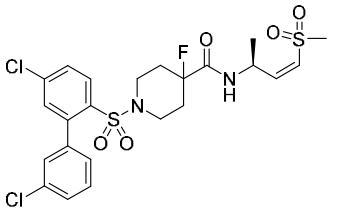
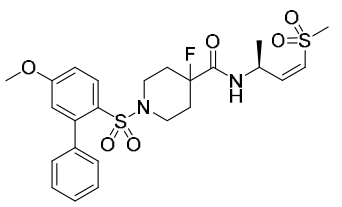
[0093] En algunas formas de realización de la Fórmula (I), (Ia), (II), (IIa), (IIb), (III), o (IIIa), dos grupos R^b en un átomo de nitrógeno se toman junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos para formar un heterocicloalquilo que está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres alquilo C_1-C_6, o haloalquilo C_1-C_6. En algunas formas de realización, dos grupos R^b en un átomo de nitrógeno se toman junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos para formar un heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros que está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres alquilo C_1-C_6, o haloalquilo C_1-C_6. En algunas formas de realización, dos grupos R^b en un átomo de nitrógeno se toman junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos para formar un Heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros que está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres alquilo C_1-C_6, o haloalquilo C_1-C_6. En algunas formas de realización, dos grupos R^b en un átomo de nitrógeno se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar pirrolidina, piperidina, o morfolina, que está opcionalmente sustituido con uno, dos, o tres alquilo C_1-C_6, o haloalquilo C_1-C_6. En algunas formas de realización, dos grupos R^b en un átomo de nitrógeno se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar pirrolidina, piperidina, o morfolina.

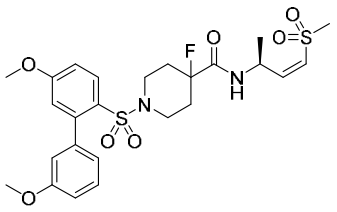
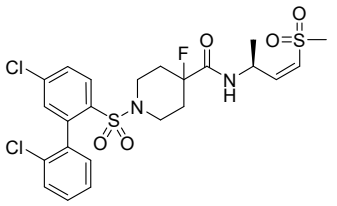
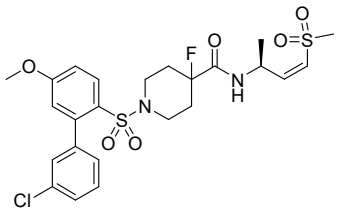
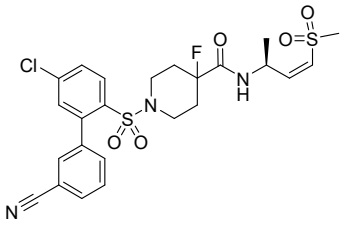
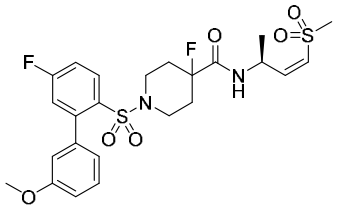
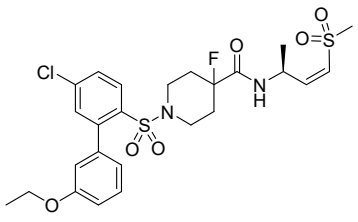
[0094] Los compuestos de la Fórmula (I), (Ia), (II), (IIa), (IIb), (III), (IIIa), y (IIIb) pueden estar presentes en forma quiral o aquiral. La forma puede ser racémica o configuración R o S. Los compuestos de la Fórmula (I), (Ia), (II), (IIa), (IIb), (III), (IIIa), y (IIIb) pueden ser estereoisómeros. Los compuestos pueden ser atropisómeros o sales farmacéuticamente aceptables de un atropisómero.

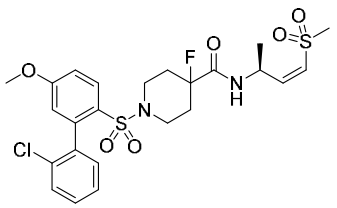
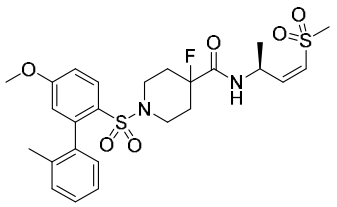
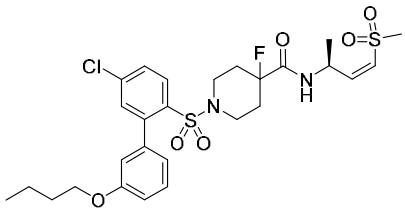
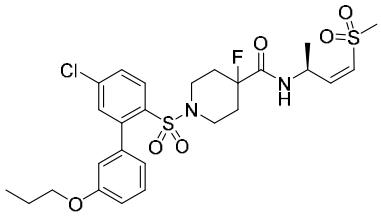
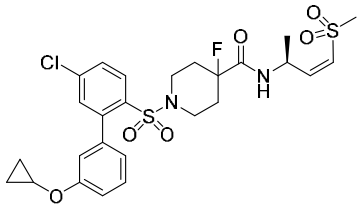
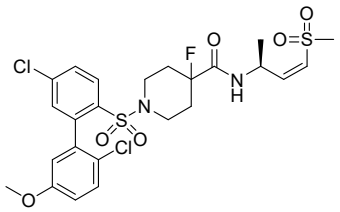
[0095] Los compuestos de la invención incluyen, entre otros los compuestos de la **Tabla 1**, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, o un estereoisómero de los mismos, o una sal farmacéuticamente aceptable de un estereoisómero de los mismos, o un atropisómero de los mismos, o una sal farmacéuticamente aceptable de un atropisómero de los mismos.

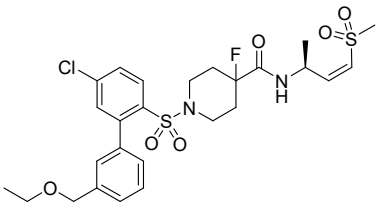
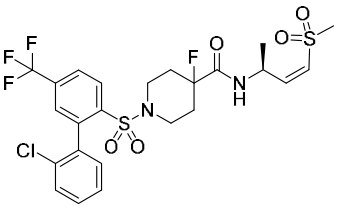
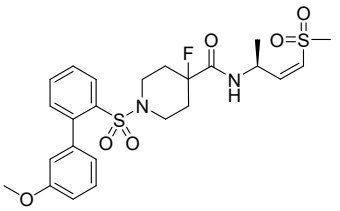
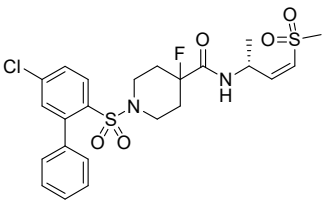
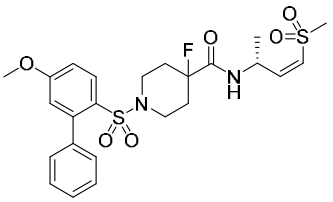
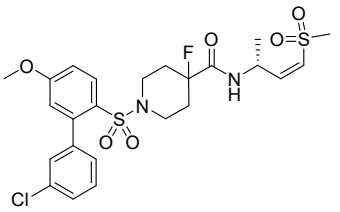
[0096] Todos los estereocentros marcados con (S) o (R) son estereoquímica absoluta conocida. En los casos en que la estereoquímica es pura pero desconocida, el estereocentro se dibuja y define como (*S) o (*R). La estereoquímica dibujada pero no etiquetada está en la configuración cis o trans correcta, pero es racémica y se designa como "rac" o RS.

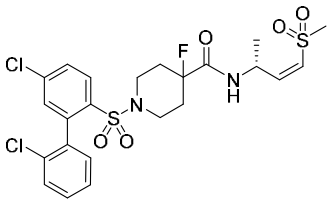
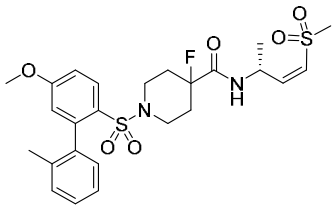
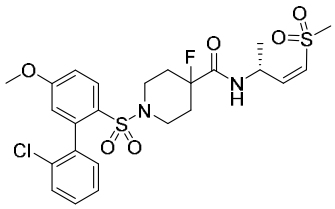
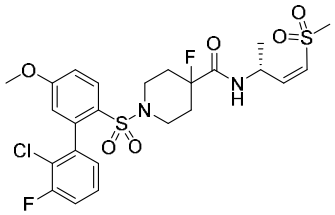
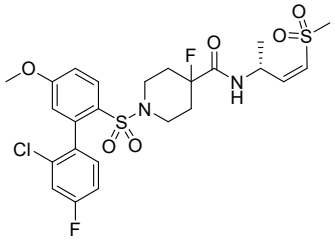
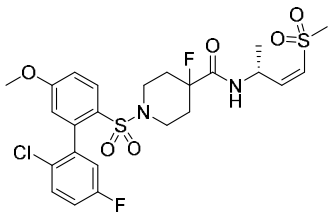
Tabla 1. Compuestos de la Invención.

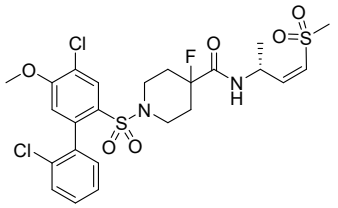
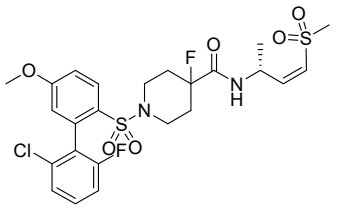
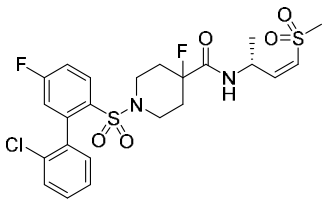
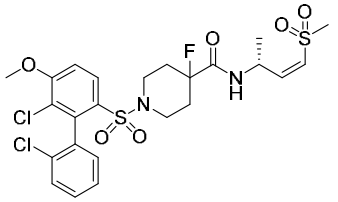
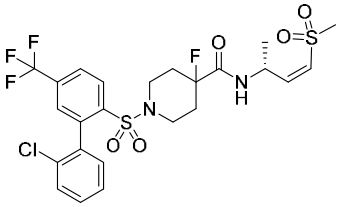
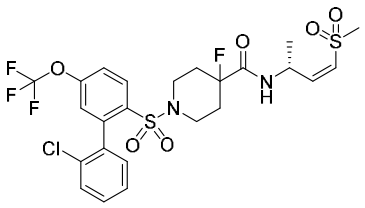
Estructura	Comp. Nro.	IUPAC
	1	(S,Z)-1-((5-cloro-3'-metoxi-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-4-fluoro-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)piperidina-4-carboxamida
	2	(S,Z)-1-((5-cloro-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-4-fluoro-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)piperidina-4-carboxamida
	3	(S,Z)-1-((3',5-dicloro-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-4-fluoro-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)piperidina-4-carboxamida
	4	(S,Z)-4-fluoro-1-((5-metoxi-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)piperidina-4-carboxamida

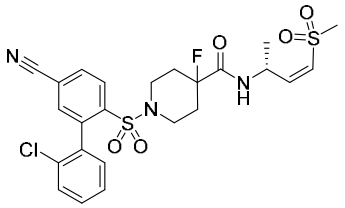
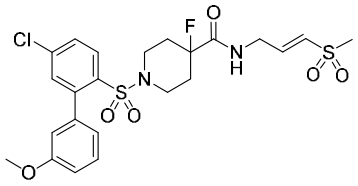
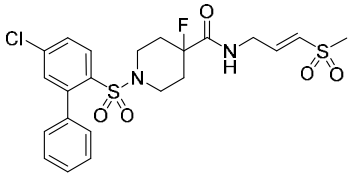
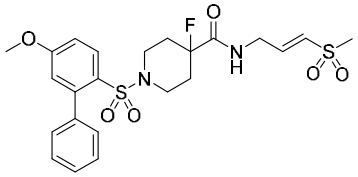
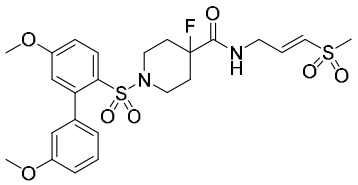
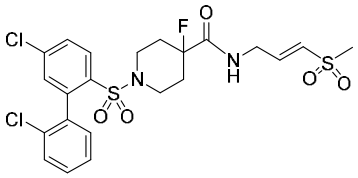
Estructura	Comp. Nro.	IUPAC
	5	(S,Z)-1-((3',5-dimetoxi-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-4-fluoro-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)piperidina-4-carboxamida
	6	(S,Z)-1-((2',5-dicloro-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-4-fluoro-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)piperidina-4-carboxamida
	7	(S,Z)-1-((3'-cloro-5-metoxi-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-4-fluoro-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)piperidina-4-carboxamida
	8	(S,Z)-1-((5-cloro-3'-ciano-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-4-fluoro-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)piperidina-4-carboxamida
	9	(S,Z)-4-fluoro-1-((5-fluoro-3'-metoxi-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)piperidina-4-carboxamida
	10	(S,Z)-1-((5-cloro-3'-etoxi-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-4-fluoro-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)piperidina-4-carboxamida

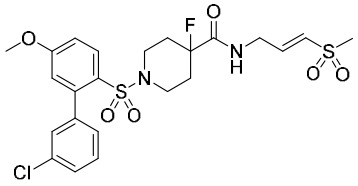
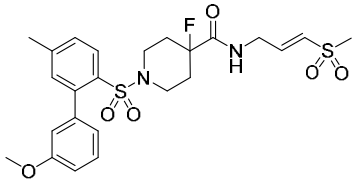
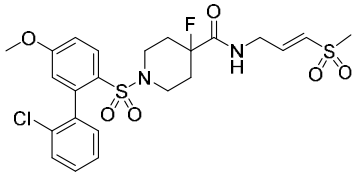
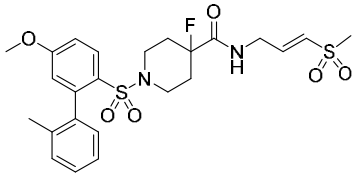
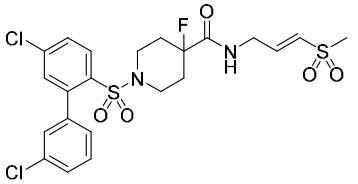
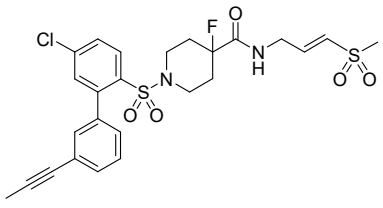
Estructura	Comp. Nro.	IUPAC
	11	(S,Z)-1-((2'-cloro-5-metoxi-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-4-fluoro-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)piperidina-4-carboxamida
	12	(S,Z)-4-fluoro-1-((5-metoxi-2'-metil-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)piperidina-4-carboxamida
	13	(S,Z)-1-((3'-butoxi-5-cloro-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-4-fluoro-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)piperidina-4-carboxamida
	14	(S,Z)-1-((5-cloro-3'-propoxi-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-4-fluoro-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)piperidina-4-carboxamida
	15	(S,Z)-1-((5-cloro-3'-ciclopropoxi-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-4-fluoro-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)piperidina-4-carboxamida
	16	(S,Z)-1-((2',5-dicloro-5'-metoxi-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-4-fluoro-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)piperidina-4-carboxamida

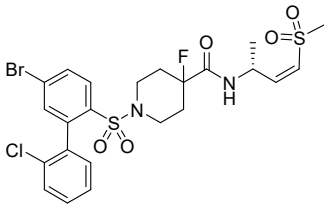
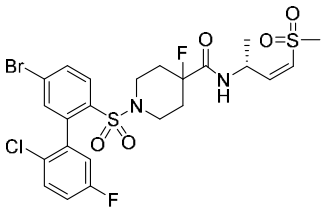
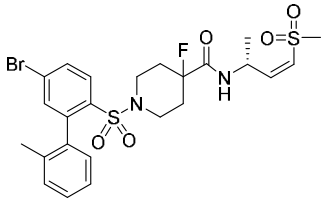
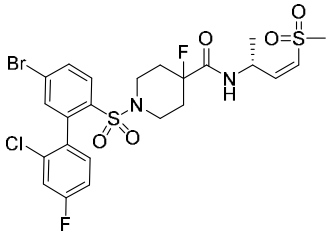
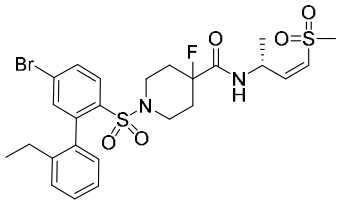
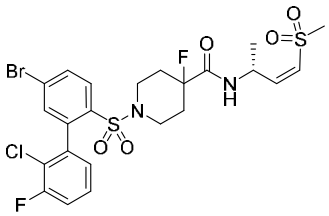
Estructura	Comp. Nro.	IUPAC
	17	(S,Z)-1-((5-cloro-3'-(etoximetil)-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-4-fluoro-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)piperidina-4-carboxamida
	18	(S,Z)-1-((2'-cloro-5-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-4-fluoro-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)piperidina-4-carboxamida
	19	(S,Z)-4-fluoro-1-((3'-metoxi-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)piperidina-4-carboxamida
	20	(R,Z)-1-((5-cloro-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-4-fluoro-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)piperidina-4-carboxamida
	21	(R,Z)-4-fluoro-1-((5-metoxi-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)piperidina-4-carboxamida
	22	(R,Z)-1-((3'-cloro-5-metoxi-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-4-fluoro-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)piperidina-4-carboxamida

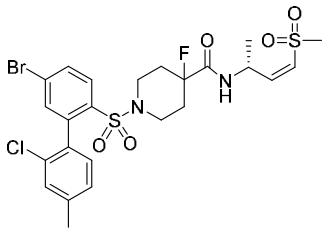
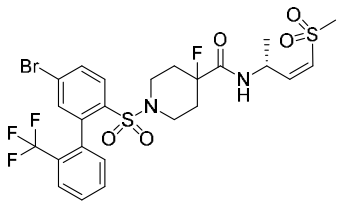
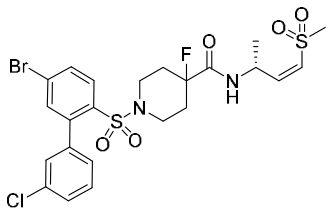
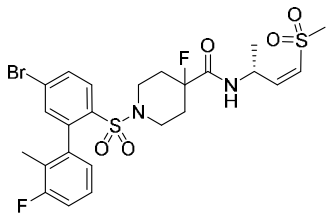
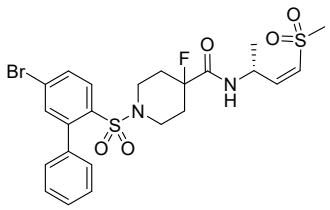
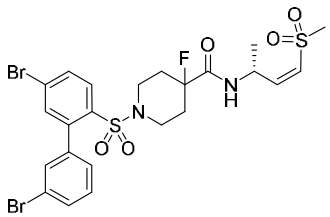
Estructura	Comp. Nro.	IUPAC
	23	(R,Z)-1-((2',5-dicloro-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-4-fluoro-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)piperidina-4-carboxamida
	24	(R,Z)-4-fluoro-1-((5-metoxi-2'-metil-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)piperidina-4-carboxamida
	25	(R,Z)-1-((2'-cloro-5-metoxi-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-4-fluoro-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)piperidina-4-carboxamida
	26	(R,Z)-1-((2'-cloro-3'-fluoro-5-metoxi-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-4-fluoro-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)piperidina-4-carboxamida
	27	(R,Z)-1-((2'-cloro-4'-fluoro-5-metoxi-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-4-fluoro-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)piperidina-4-carboxamida
	28	(R,Z)-1-((2'-cloro-5'-fluoro-5-metoxi-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-4-fluoro-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)piperidina-4-carboxamida

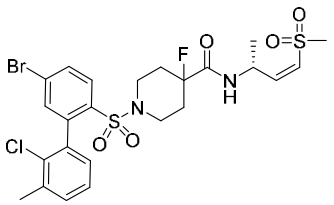
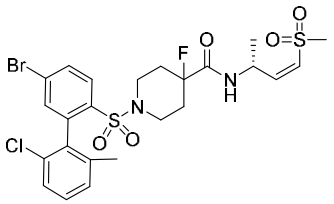
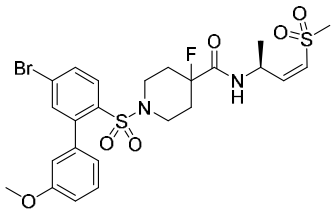
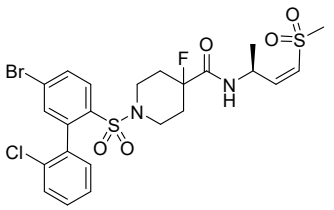
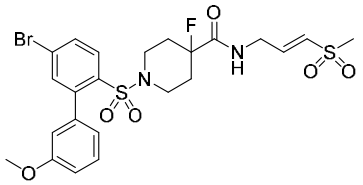
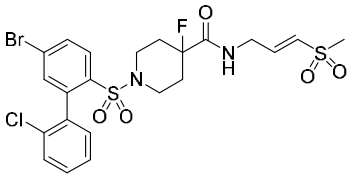
Estructura	Comp. Nro.	IUPAC
	29	(R,Z)-1-((2',4-dicloro-5-metoxi-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-4-fluoro-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)piperidina-4-carboxamida
	30	1-((2'-cloro-6'-fluoro-5-metoxi-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-4-fluoro-N-((R,Z)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)piperidina-4-carboxamida
	31	(R,Z)-1-((2'-cloro-5-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-4-fluoro-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)piperidina-4-carboxamida
	32	1-((2',6-dicloro-5-metoxi-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-4-fluoro-N-((R,Z)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)piperidina-4-carboxamida
	33	(R,Z)-1-((2'-cloro-5-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-4-fluoro-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)piperidina-4-carboxamida
	34	(R,Z)-1-((2'-cloro-5-(trifluorometoxi)-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-4-fluoro-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)piperidina-4-carboxamida

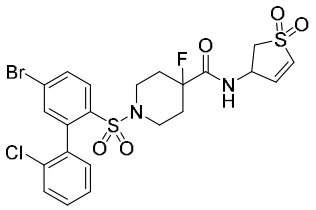
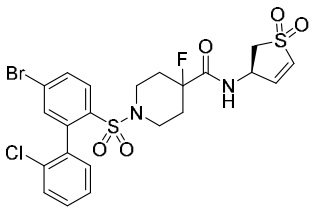
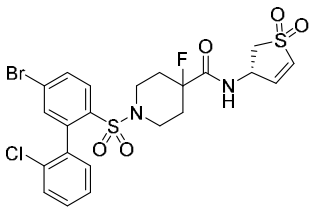
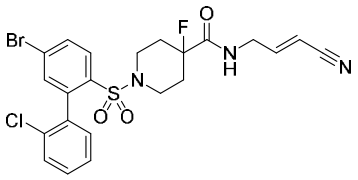
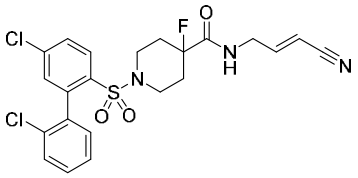
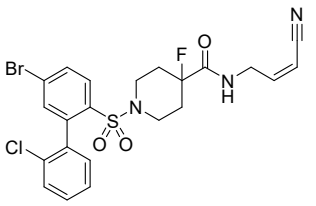
Estructura	Comp. Nro.	IUPAC
	35	(R,Z)-1-((2'-cloro-5-ciano-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-4-fluoro-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)piperidina-4-carboxamida
	36	(E)-1-((5-cloro-3'-metoxi-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-4-fluoro-N-(3-(metilsulfonil)alil)piperidina-4-carboxamida
	37	(E)-1-((5-cloro-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-4-fluoro-N-(3-(metilsulfonil)alil)piperidina-4-carboxamida
	38	(E)-4-fluoro-1-((5-metoxi-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-N-(3-(metilsulfonil)alil)piperidina-4-carboxamida
	39	(E)-1-((3',5-dimetoxi-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-4-fluoro-N-(3-(metilsulfonil)alil)piperidina-4-carboxamida
	40	(E)-1-((2',5-dicloro-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-4-fluoro-N-(3-(metilsulfonil)alil)piperidina-4-carboxamida

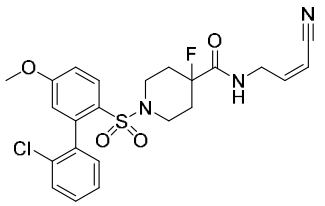
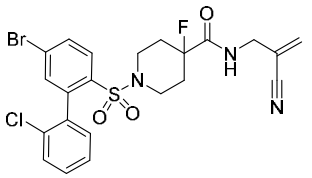
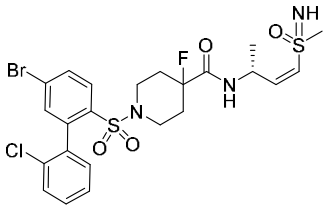
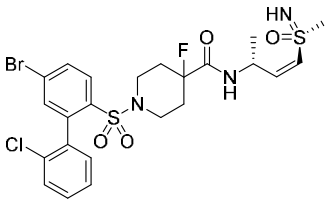
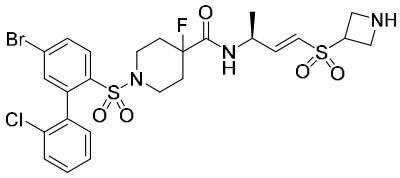
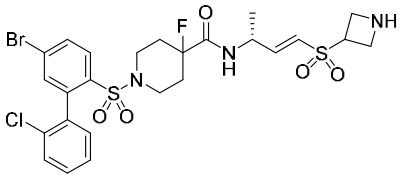
Estructura	Comp. Nro.	IUPAC
	41	(E)-1-((3'-cloro-5-metoxi-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-4-fluoro-N-(3-(metilsulfonil)alil)piperidina-4-carboxamida
	42	(E)-4-fluoro-1-((3'-metoxi-5-metil-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-N-(3-(metilsulfonil)alil)piperidina-4-carboxamida
	43	(E)-1-((2'-cloro-5-metoxi-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-4-fluoro-N-(3-(metilsulfonil)alil)piperidina-4-carboxamida
	44	(E)-4-fluoro-1-((5-metoxi-2'-metil-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-N-(3-(metilsulfonil)alil)piperidina-4-carboxamida
	45	(E)-1-((3',5-dicloro-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-4-fluoro-N-(3-(metilsulfonil)alil)piperidina-4-carboxamida
	46	(E)-1-((5-cloro-3'-(prop-1-in-1-il)-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-4-fluoro-N-(3-(metilsulfonil)alil)piperidina-4-carboxamida

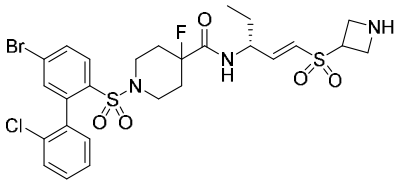
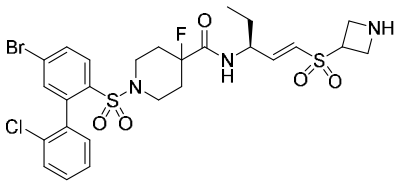
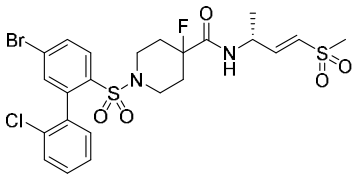
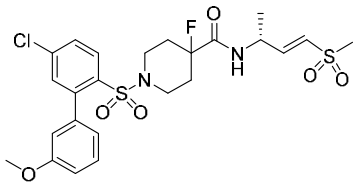
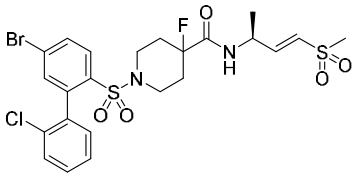
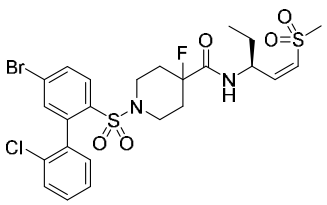
Estructura	Comp. Nro.	IUPAC
	47	(R,Z)-1-((5-bromo-2'-cloro-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-4-fluoro-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)piperidina-4-carboxamida
	48	(R,Z)-1-((5-bromo-2'-cloro-5'-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-4-fluoro-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)piperidina-4-carboxamida
	49	(R,Z)-1-((5-bromo-2'-metil-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-4-fluoro-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)piperidina-4-carboxamida
	50	(R,Z)-1-((5-bromo-2'-cloro-4'-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-4-fluoro-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)piperidina-4-carboxamida
	51	(R,Z)-1-((5-bromo-2'-etil-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-4-fluoro-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)piperidina-4-carboxamida
	52	(R,Z)-1-((5-bromo-2'-cloro-3'-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-4-fluoro-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)piperidina-4-carboxamida

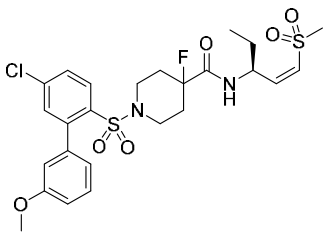
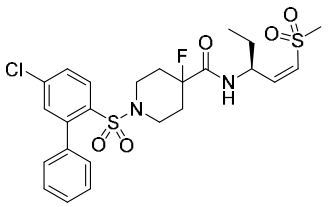
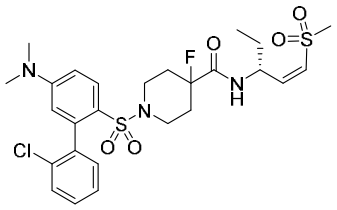
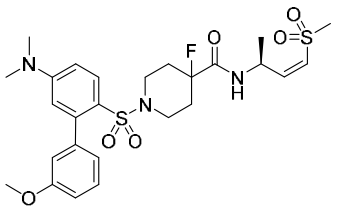
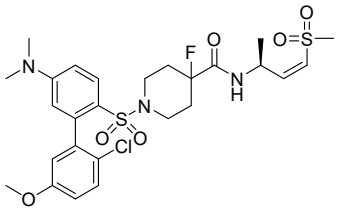
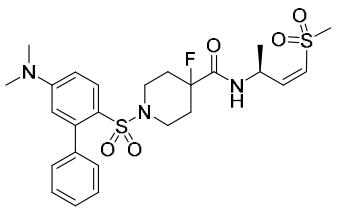
Estructura	Comp. Nro.	IUPAC
	53	(R,Z)-1-((5-bromo-2'-cloro-4'-metil-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-4-fluoro-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)piperidina-4-carboxamida
	54	(R,Z)-1-((5-bromo-2'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-4-fluoro-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)piperidina-4-carboxamida
	55	(R,Z)-1-((5-bromo-3'-cloro-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-4-fluoro-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)piperidina-4-carboxamida
	56	(R,Z)-1-((5-bromo-3'-fluoro-2'-metil-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-4-fluoro-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)piperidina-4-carboxamida
	57	(R,Z)-1-((5-bromo-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-4-fluoro-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)piperidina-4-carboxamida
	58	(R,Z)-1-((3',5-dibromo-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-4-fluoro-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)piperidina-4-carboxamida

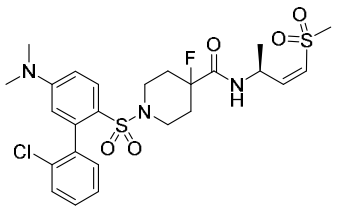
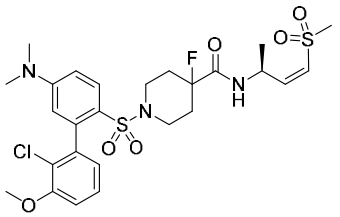
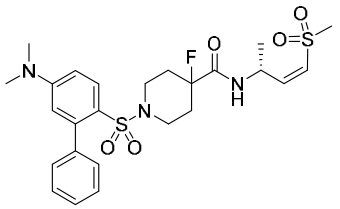
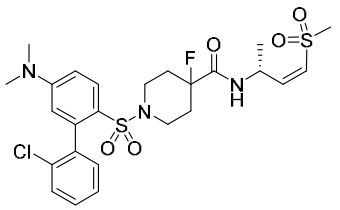
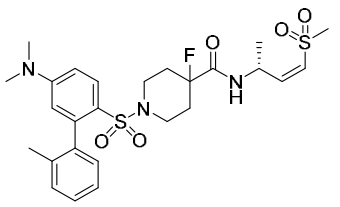
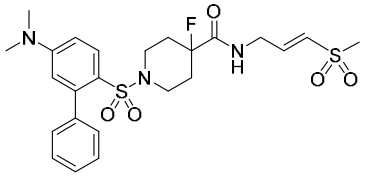
Estructura	Comp. Nro.	IUPAC
	59	(R,Z)-1-((5-bromo-2'-cloro-3'-metil-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-4-fluoro-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)piperidina-4-carboxamida
	60	1-((5-bromo-2'-cloro-6'-metil-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-4-fluoro-N-((R,Z)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)piperidina-4-carboxamida
	61	(S,Z)-1-((5-bromo-3'-metoxi-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-4-fluoro-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)piperidina-4-carboxamida
	62	(S,Z)-1-((5-bromo-2'-cloro-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-4-fluoro-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)piperidina-4-carboxamida
	63	(E)-1-((5-bromo-3'-metoxi-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-4-fluoro-N-(3-(metilsulfonil)alil)piperidina-4-carboxamida
	64	(E)-1-((5-bromo-2'-cloro-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-4-fluoro-N-(3-(metilsulfonil)alil)piperidina-4-carboxamida

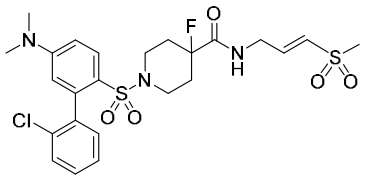
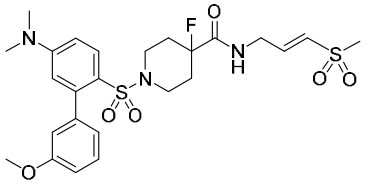
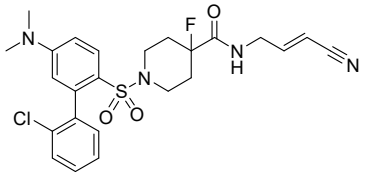
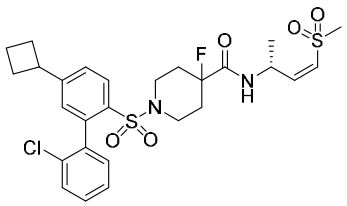
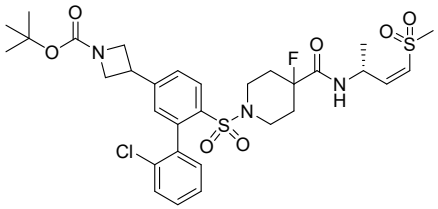
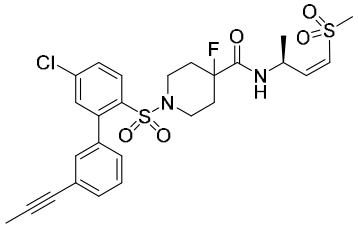
Estructura	Comp. Nro.	IUPAC
	65	*rac*-1-((5-bromo-2'-cloro-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-N-(1,1-dioxido-2,3-dihidrotiofen-3-il)-4-fluoropiperidina-4-carboxamida
	66	(R)-1-((5-bromo-2'-cloro-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-N-(1,1-dioxido-2,3-dihidrotiofen-3-il)-4-fluoropiperidina-4-carboxamida
	67	(S)-1-((5-bromo-2'-cloro-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-N-(1,1-dioxido-2,3-dihidrotiofen-3-il)-4-fluoropiperidina-4-carboxamida
	68	(E)-1-((5-bromo-2'-cloro-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-N-(3-cianoalil)-4-fluoropiperidina-4-carboxamida
	69	(E)-N-(3-cianoalil)-1-((2',5-dicloro-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-4-fluoropiperidina-4-carboxamida
	70	(Z)-1-((5-bromo-2'-cloro-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-N-(3-cianoalil)-4-fluoropiperidina-4-carboxamida

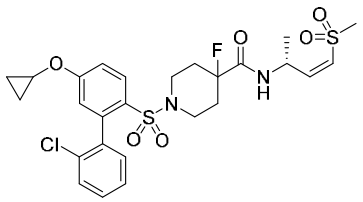
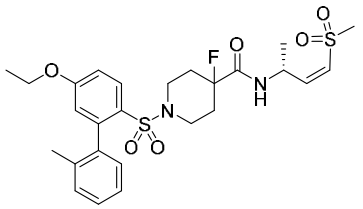
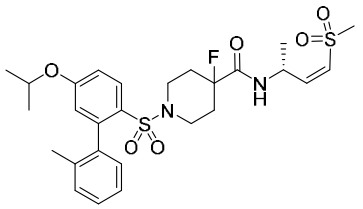
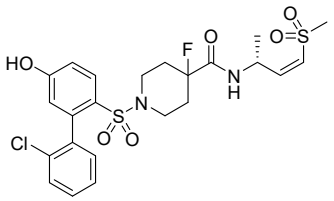
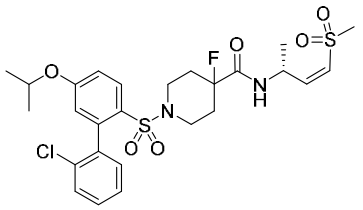
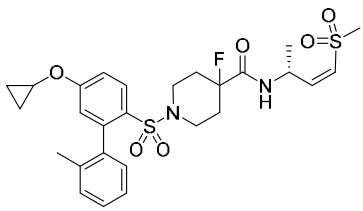
Estructura	Comp. Nro.	IUPAC
	71	(Z)-1-((2'-cloro-5-metoxi-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-N-(3-cianoalil)-4-fluoropiperidina-4-carboxamida
	72	1-((5-bromo-2'-cloro-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-N-(2-cianoalil)-4-fluoropiperidina-4-carboxamida
	73	1-((5-bromo-2'-cloro-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-4-fluoro-N-((2R,Z)-4-((RS)-(S-metilsulfonimidoil)but-3-en-2-il)piperidina-4-carboxamida
	74	1-((5-bromo-2'-cloro-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-4-fluoro-N-((R,Z)-4-((*R)-S-metilsulfonimidoil)but-3-en-2-il)piperidina-4-carboxamida
	75	(S,E)-N-(4-(azetidin-3-il-sulfonil)but-3-en-2-il)-1-((5-bromo-2'-cloro-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-4-fluoropiperidina-4-carboxamida
	76	(R,E)-N-(4-(azetidin-3-il-sulfonil)but-3-en-2-il)-1-((5-bromo-2'-cloro-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-4-fluoropiperidina-4-carboxamida

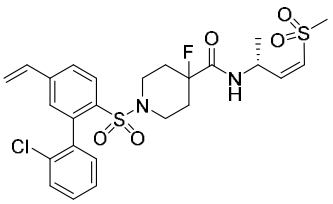
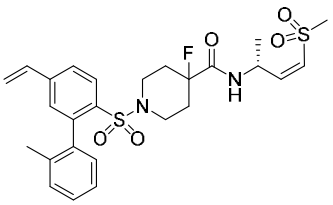
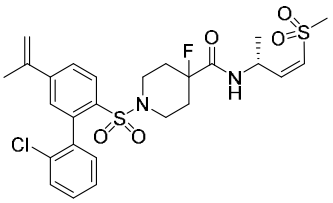
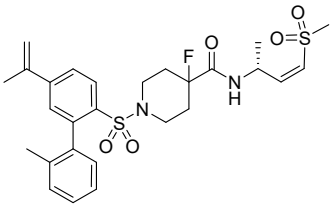
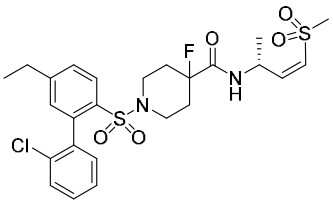
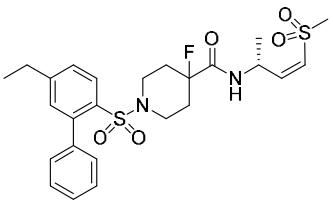
Estructura	Comp. Nro.	IUPAC
	77	(R,E)-N-(1-(azetidin-3-il-sulfonil)pent-1-en-3-il)-1-((5-bromo-2'-cloro-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-4-fluoropiperidina-4-carboxamida
	78	(S,E)-N-(1-(azetidin-3-il-sulfonil)pent-1-en-3-il)-1-((5-bromo-2'-cloro-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-4-fluoropiperidina-4-carboxamida
	79	(R,E)-1-((5-bromo-2'-cloro-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-4-fluoro-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)piperidina-4-carboxamida
	80	(R,E)-1-((5-cloro-3'-metoxi-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-4-fluoro-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)piperidina-4-carboxamida
	81	(S,E)-1-((5-bromo-2'-cloro-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-4-fluoro-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)piperidina-4-carboxamida
	82	(S,Z)-1-((5-bromo-2'-cloro-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-4-fluoro-N-(1-(metilsulfonil)pent-1-en-3-il)piperidina-4-carboxamida

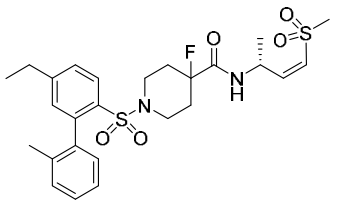
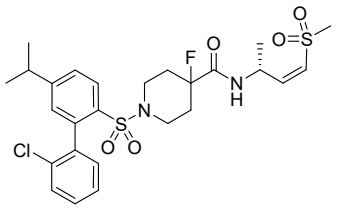
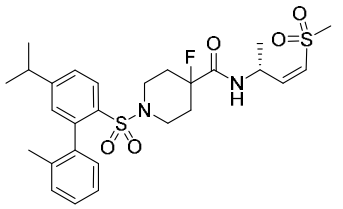
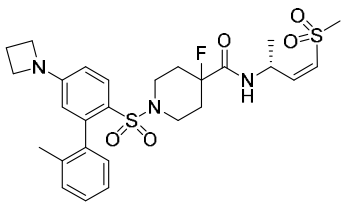
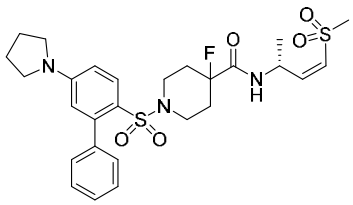
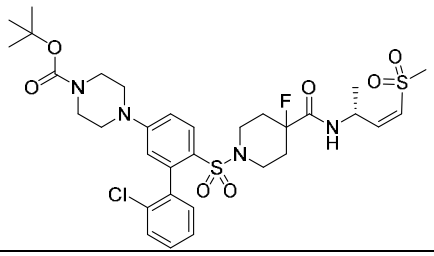
Estructura	Comp. Nro.	IUPAC
	83	(S,Z)-1-((5-cloro-3'-metoxi-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-4-fluoro-N-(1-(metilsulfonil)pent-1-en-3-il)piperidina-4-carboxamida
	84	(S,Z)-1-((5-cloro-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-4-fluoro-N-(1-(metilsulfonil)pent-1-en-3-il)piperidina-4-carboxamida
	85	(R,Z)-1-((2'-cloro-5-(dimetilamino)-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-4-fluoro-N-(1-(metilsulfonil)pent-1-en-3-il)piperidina-4-carboxamida
	86	(S,Z)-1-((5-(dimetilamino)-3'-metoxi-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-4-fluoro-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)piperidina-4-carboxamida
	87	(S,Z)-1-((2'-cloro-5-(dimetilamino)-5'-metoxi-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-4-fluoro-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)piperidina-4-carboxamida
	88	(S,Z)-1-((5-(dimetilamino)-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-4-fluoro-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)piperidina-4-carboxamida

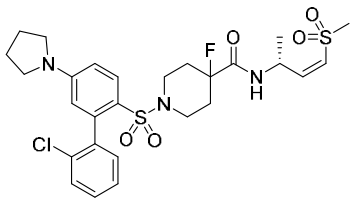
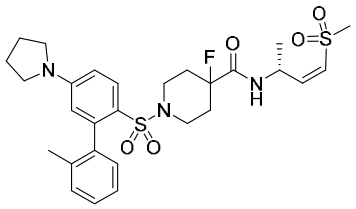
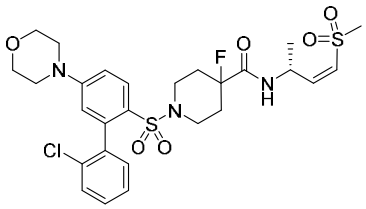
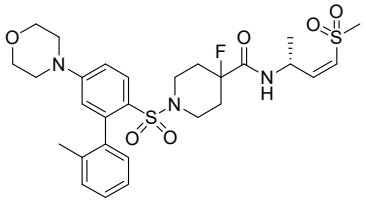
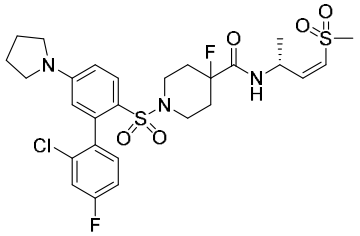
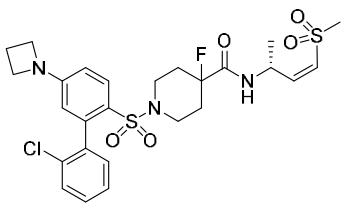
Estructura	Comp. Nro.	IUPAC
	89	(S,Z)-1-((2'-cloro-5-(dimetilamino)-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-4-fluoro-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)piperidina-4-carboxamida
	90	(S,Z)-1-((2'-cloro-5-(dimetilamino)-3'-metoxi-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-4-fluoro-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)piperidina-4-carboxamida
	91	(R,Z)-1-((5-(dimetilamino)-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-4-fluoro-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)piperidina-4-carboxamida
	92	(R,Z)-1-((2'-cloro-5-(dimetilamino)-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-4-fluoro-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)piperidina-4-carboxamida
	93	(R,Z)-1-((5-(dimetilamino)-2'-metil-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-4-fluoro-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)piperidina-4-carboxamida
	94	(E)-1-((5-(dimetilamino)-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-4-fluoro-N-(3-(metilsulfonil)alil)piperidina-4-carboxamida

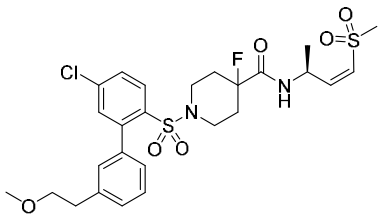
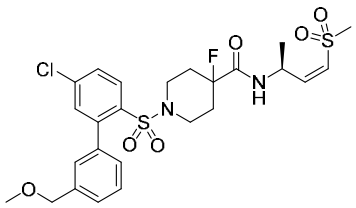
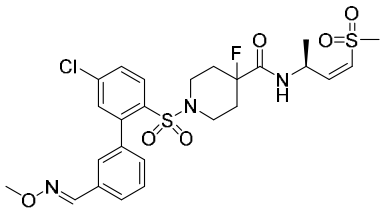
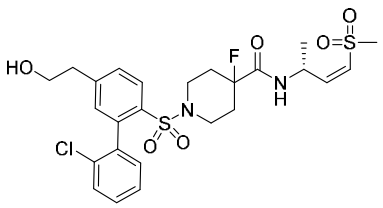
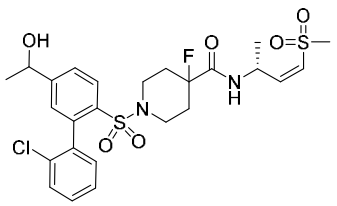
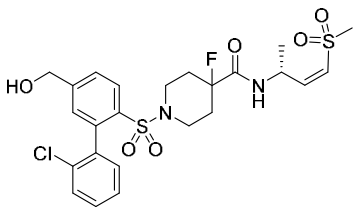
Estructura	Comp. Nro.	IUPAC
	95	(E)-1-((2'-cloro-5-(dimetilamino)-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-4-fluoro-N-(3-(metilsulfonil)alil)piperidina-4-carboxamida
	96	(E)-1-((5-(dimetilamino)-3'-metoxi-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-4-fluoro-N-(3-(metilsulfonil)alil)piperidina-4-carboxamida
	97	(E)-1-((2'-cloro-5-(dimetilamino)-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-N-(3-cianoalil)-4-fluoropiperidina-4-carboxamida
	98	(R,Z)-1-((2'-cloro-5-ciclobutil-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-4-fluoro-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)piperidina-4-carboxamida
	99	terc-butil (R,Z)-3-(2'-cloro-6-((4-fluoro-4-((4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)carbamoil)piperidin-1-il)sulfonil)-[1,1'-bifenil]-3-il)azetidina-1-carboxilato
	100	(S,Z)-1-((5-cloro-3'-(prop-1-in-1-il)-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-4-fluoro-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)piperidina-4-carboxamida

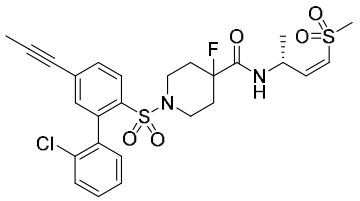
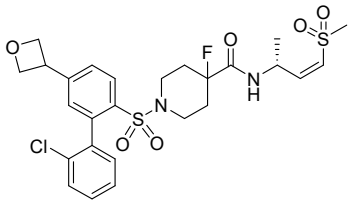
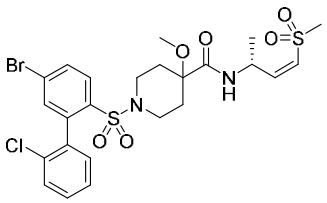
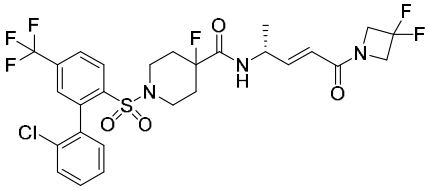
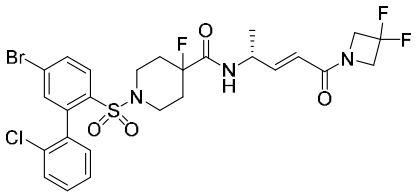
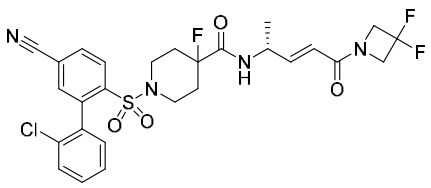
Estructura	Comp. Nro.	IUPAC
	101	(R,Z)-1-((2'-cloro-5-ciclopropoxi-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-4-fluoro-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)piperidina-4-carboxamida
	102	(R,Z)-1-((5-etoxi-2'-metil-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-4-fluoro-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)piperidina-4-carboxamida
	103	(R,Z)-4-fluoro-1-((5-isopropoxi-2'-metil-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)piperidina-4-carboxamida
	104	(R,Z)-1-((2'-cloro-5-hidroxi-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-4-fluoro-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)piperidina-4-carboxamida
	105	(R,Z)-1-((2'-cloro-5-isopropoxi-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-4-fluoro-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)piperidina-4-carboxamida
	106	(R,Z)-1-((5-ciclopropoxi-2'-metil-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-4-fluoro-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)piperidina-4-carboxamida

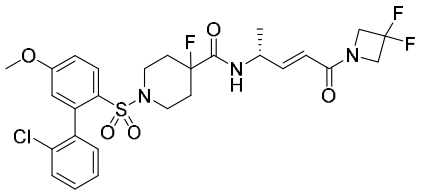
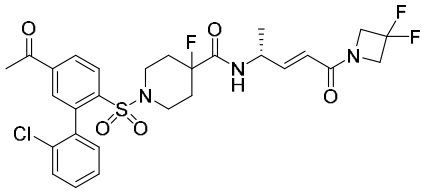
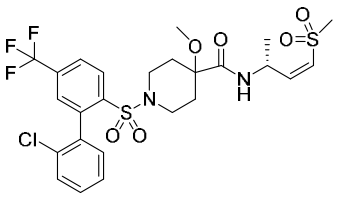
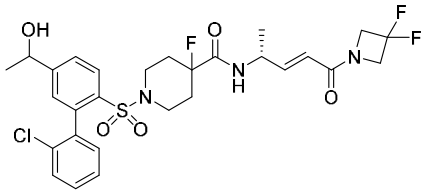
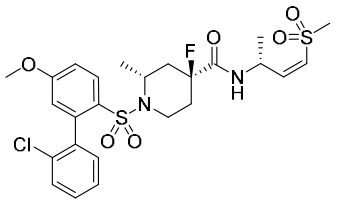
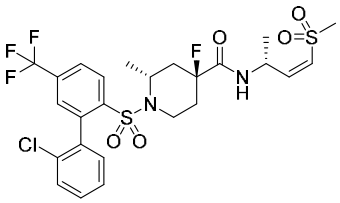
Estructura	Comp. Nro.	IUPAC
	107	(R,Z)-1-((2'-cloro-5-vinil-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-4-fluoro-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)piperidina-4-carboxamida
	108	(R,Z)-4-fluoro-1-((2'-metil-5-vinil-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)piperidina-4-carboxamida
	109	(R,Z)-1-((2'-cloro-5-(prop-1-en-2-il)-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-4-fluoro-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)piperidina-4-carboxamida
	110	(R,Z)-4-fluoro-1-((2'-metil-5-(prop-1-en-2-il)-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)piperidina-4-carboxamida
	111	(R,Z)-1-((2'-cloro-5-etil-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-4-fluoro-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)piperidina-4-carboxamida
	112	(R,Z)-1-((5-etil-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-4-fluoro-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)piperidina-4-carboxamida

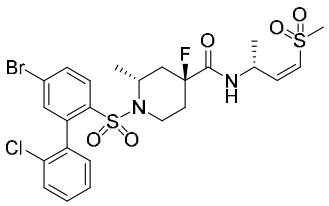
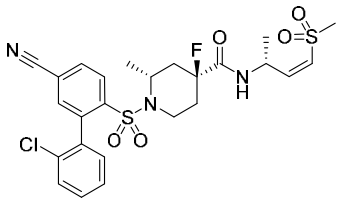
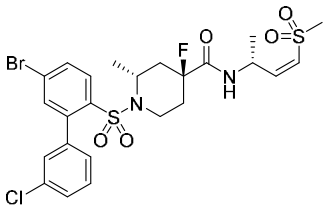
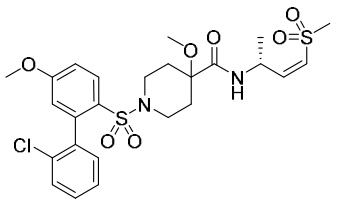
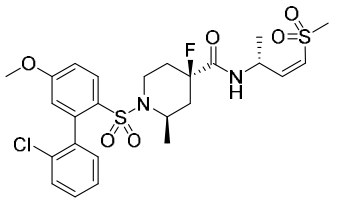
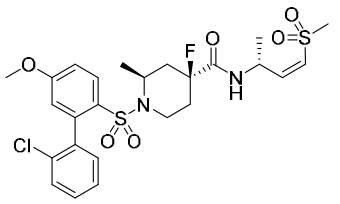
Estructura	Comp. Nro.	IUPAC
	113	(R,Z)-1-((5-etil-2'-metil-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-4-fluoro-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)piperidina-4-carboxamida
	114	(R,Z)-1-((2'-cloro-5-isopropil-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-4-fluoro-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)piperidina-4-carboxamida
	115	(R,Z)-4-fluoro-1-((5-isopropil-2'-metil-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)piperidina-4-carboxamida
	116	(R,Z)-1-((5-(azetidin-1-il)-2'-metil-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-4-fluoro-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)piperidina-4-carboxamida
	117	(R,Z)-4-fluoro-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)-1-((5-(pirrolidin-1-il)-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)piperidina-4-carboxamida
	118	terc-butil (R,Z)-4-(2'-cloro-6-((4-fluoro-4-((4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)carbamoil)piperidin-1-il)sulfonil)-[1,1'-bifenil]-3-il)piperazina-1-carboxilato

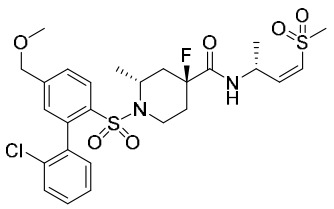
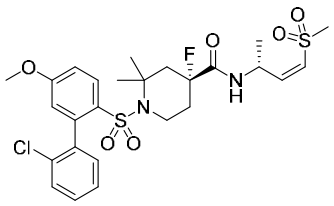
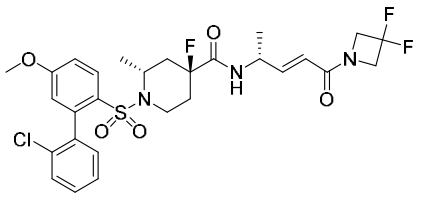
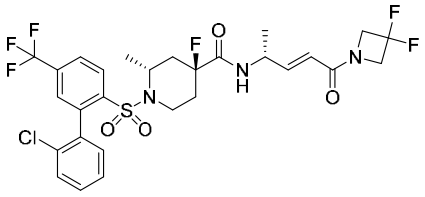
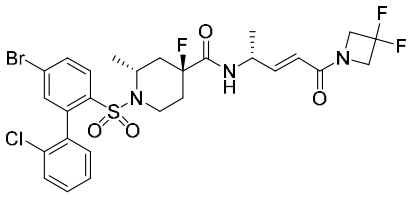
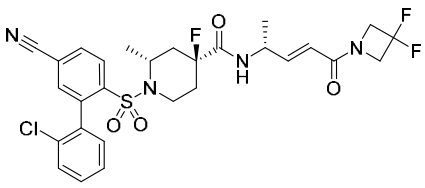
Estructura	Comp. Nro.	IUPAC
	119	(R,Z)-1-((2'-cloro-5-(pirrolidin-1-il)-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-4-fluoro-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)piperidina-4-carboxamida
	120	(R,Z)-4-fluoro-1-((2'-metil-5-(pirrolidin-1-il)-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)piperidina-4-carboxamida
	121	(R,Z)-1-((2'-cloro-5-morfolino-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-4-fluoro-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)piperidina-4-carboxamida
	122	(R,Z)-4-fluoro-1-((2'-metil-5-morfolino-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)piperidina-4-carboxamida
	123	(R,Z)-1-((2'-cloro-4'-fluoro-5-(pirrolidin-1-il)-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-4-fluoro-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)piperidina-4-carboxamida
	124	(R,Z)-1-((5-(azetidin-1-il)-2'-cloro-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-4-fluoro-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)piperidina-4-carboxamida

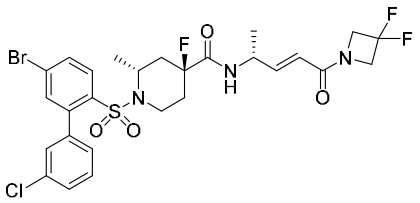
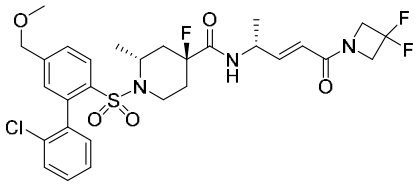
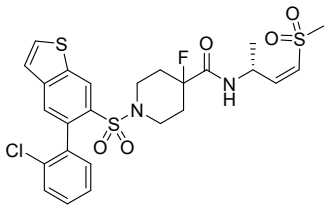
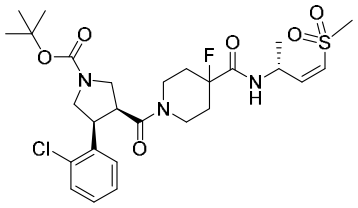
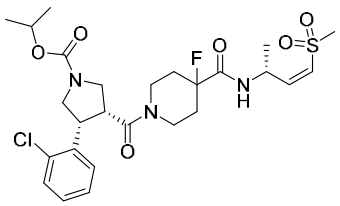
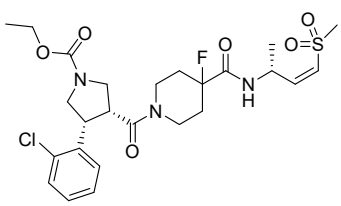
Estructura	Comp. Nro.	IUPAC
	125	(S,Z)-1-((5-cloro-3'-(2-metoxietil)-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-4-fluoro-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)piperidina-4-carboxamida
	126	(S,Z)-1-((5-cloro-3'-(metoximetil)-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-4-fluoro-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)piperidina-4-carboxamida
	127	1-((5-cloro-3'-((E)-(metoxiimino)metil)-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-4-fluoro-N-((S,Z)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)piperidina-4-carboxamida
	128	(R,Z)-1-((2'-cloro-5-(2-hidroxietil)-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-4-fluoro-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)piperidina-4-carboxamida
	129	1-((2'-cloro-5-(1-hidroxietil)-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-4-fluoro-N-((R,Z)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)piperidina-4-carboxamida
	130	(R,Z)-1-((2'-cloro-5-(hidroximetil)-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-4-fluoro-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)piperidina-4-carboxamida

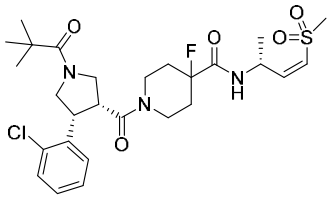
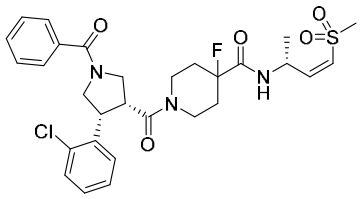
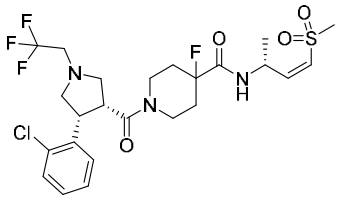
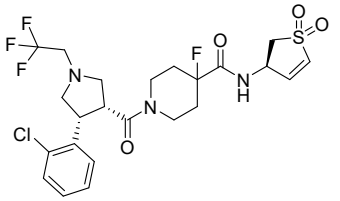
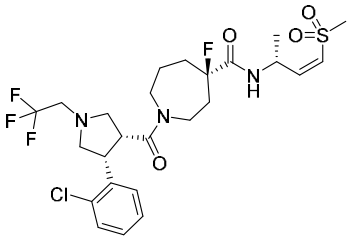
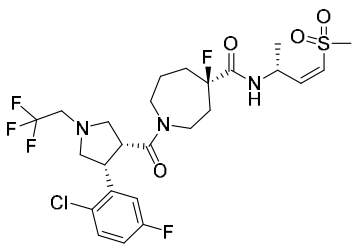
Estructura	Comp. Nro.	IUPAC
	131	(R,Z)-1-((2'-cloro-5-(prop-1-in-1-il)-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-4-fluoro-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)piperidina-4-carboxamida
	132	(R,Z)-1-((2'-cloro-5-(oxetan-3-il)-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-4-fluoro-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)piperidina-4-carboxamida
	133	(R,Z)-1-((5-bromo-2'-cloro-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-4-metoxi-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)piperidina-4-carboxamida
	134	(R,E)-1-((2'-cloro-5-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-N-(5-(3,3-difluoroazetidin-1-il)-5-oxopent-3-en-2-il)-4-fluoropiperidina-4-carboxamida
	135	(R,E)-1-((5-bromo-2'-cloro-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-N-(5-(3,3-difluoroazetidin-1-il)-5-oxopent-3-en-2-il)-4-fluoropiperidina-4-carboxamida
	136	(R,E)-1-((2'-cloro-5-ciano-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-N-(5-(3,3-difluoroazetidin-1-il)-5-oxopent-3-en-2-il)-4-fluoropiperidina-4-carboxamida

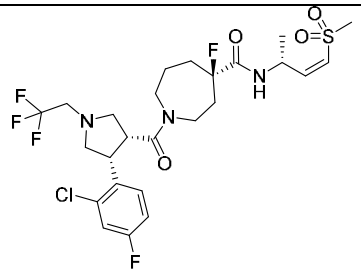
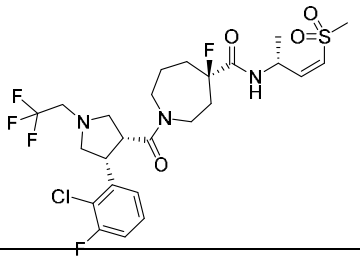
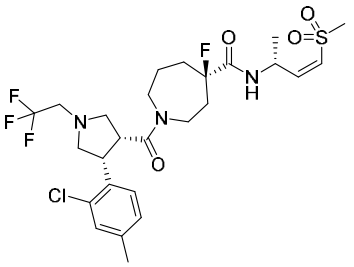
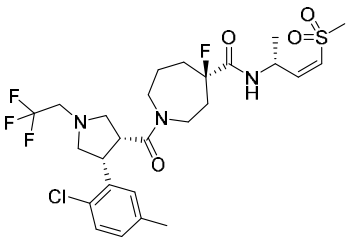
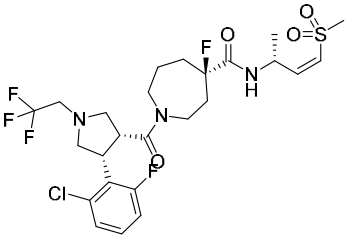
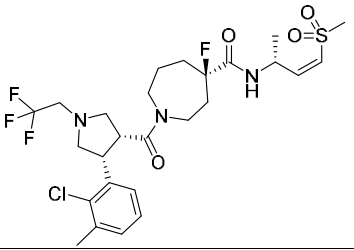
Estructura	Comp. Nro.	IUPAC
	137	(R,E)-1-((2'-cloro-5-metoxi-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-N-(5-(3,3-difluoroazetidin-1-il)-5-oxopent-3-en-2-il)-4-fluoropiperidina-4-carboxamida
	138	(R,E)-1-((5-acetil-2'-cloro-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-N-(5-(3,3-difluoroazetidin-1-il)-5-oxopent-3-en-2-il)-4-fluoropiperidina-4-carboxamida
	139	(R,Z)-1-((2'-cloro-5-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-4-metoxi-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)piperidina-4-carboxamida
	140	1-((2'-cloro-5-(1-hidroxietil)-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-N-((R,E)-5-(3,3-difluoroazetidin-1-il)-5-oxopent-3-en-2-il)-4-fluoropiperidina-4-carboxamida
	141	(2R,4S)-1-((2'-cloro-5-metoxi-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-4-fluoro-2-metil-N-((R,Z)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)piperidina-4-carboxamida
	142	(2R,4S)-1-((2'-cloro-5-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-4-fluoro-2-metil-N-((R,Z)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)piperidina-4-carboxamida

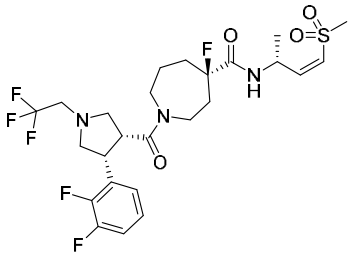
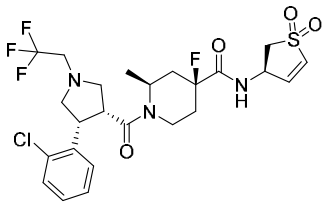
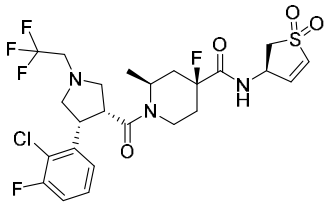
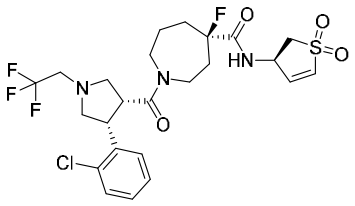
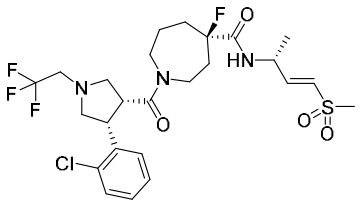
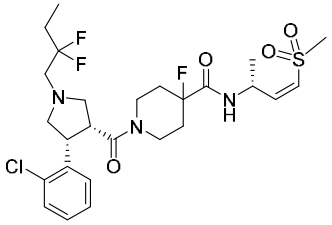
Estructura	Comp. Nro.	IUPAC
	143	(2R,4S)-1-((5-bromo-2'-cloro-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-4-fluoro-2-metil-N-((R,Z)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)piperidina-4-carboxamida
	144	(2R,4S)-1-((2'-cloro-5-ciano-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-4-fluoro-2-metil-N-((R,Z)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)piperidina-4-carboxamida
	145	(2R,4S)-1-((5-bromo-3'-cloro-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-4-fluoro-2-metil-N-((R,Z)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)piperidina-4-carboxamida
	146	(R,Z)-1-((2'-cloro-5-metoxi-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-4-metoxi-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)piperidina-4-carboxamida
	147	(2*R,4*R)-1-((2'-cloro-5-metoxi-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-4-fluoro-2-metil-N-((R,Z)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)piperidina-4-carboxamida
	148	(2*S,4*S)-1-((2'-cloro-5-metoxi-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-4-fluoro-2-metil-N-((R,Z)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)piperidina-4-carboxamida

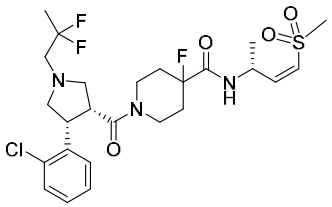
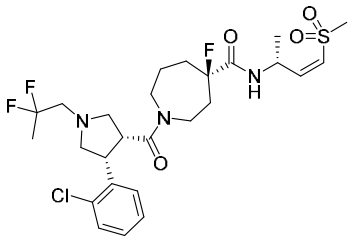
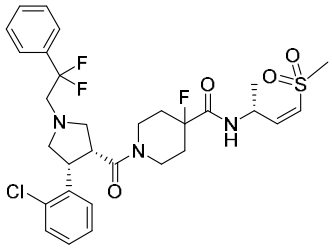
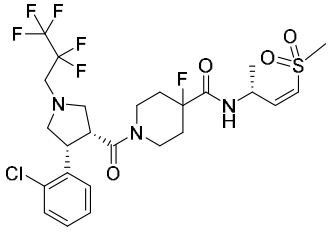
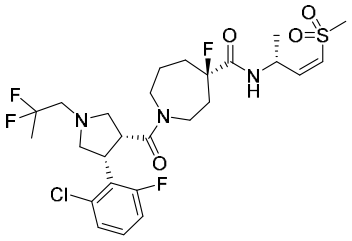
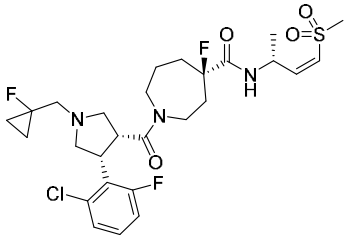
Estructura	Comp. Nro.	IUPAC
	149	(2R,4S)-1-((2'-cloro-5-(metoximetil)-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-4-fluoro-2-metil-N-((R,Z)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)piperidina-4-carboxamida
	150	(*R)-1-((2'-cloro-5-metoxi-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-4-fluoro-2,2-dimetil-N-((R,Z)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)piperidina-4-carboxamida
	151	(2R,4S)-1-((2'-cloro-5-metoxi-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-N-((R,E)-5-(3,3-difluoroazetidin-1-il)-5-oxopent-3-en-2-il)-4-fluoro-2-metilpiperidina-4-carboxamida
	152	(2R,4S)-1-((2'-cloro-5-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-N-((R,E)-5-(3,3-difluoroazetidin-1-il)-5-oxopent-3-en-2-il)-4-fluoro-2-metilpiperidina-4-carboxamida
	153	(2R,4S)-1-((5-bromo-2'-cloro-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-N-((R,E)-5-(3,3-difluoroazetidin-1-il)-5-oxopent-3-en-2-il)-4-fluoro-2-metilpiperidina-4-carboxamida
	154	(2R,4S)-1-((2'-cloro-5-ciano-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-N-((R,E)-5-(3,3-difluoroazetidin-1-il)-5-oxopent-3-en-2-il)-4-fluoro-2-metilpiperidina-4-carboxamida

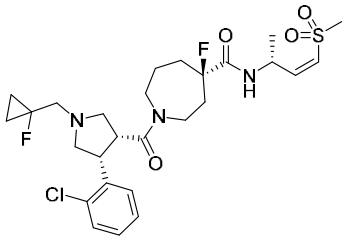
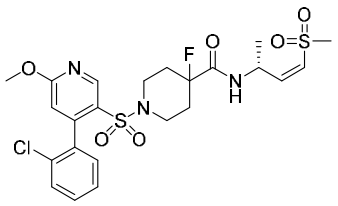
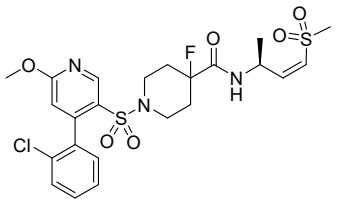
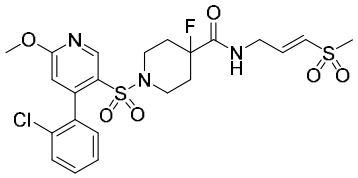
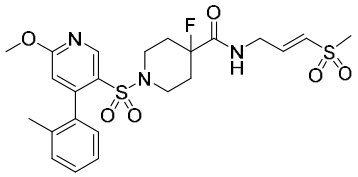
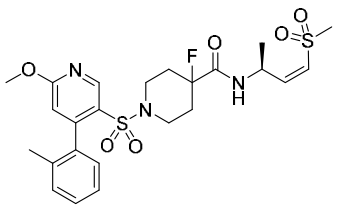
Estructura	Comp. Nro.	IUPAC
	155	(2R,4S)-1-((5-bromo-3'-cloro-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-N-((R,E)-5-(3,3-difluoroazetidin-1-il)-5-oxopent-3-en-2-il)-4-fluoro-2-metilpiperidina-4-carboxamida
	156	(2R,4S)-1-((2'-cloro-5-(metoximetil)-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-N-((R,E)-5-(3,3-difluoroazetidin-1-il)-5-oxopent-3-en-2-il)-4-fluoro-2-metilpiperidina-4-carboxamida
	157	(R,Z)-1-((5-(2-clorofenil)benzo[b]tiofeno-6-il)sulfonil)-4-fluoro-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)piperidina-4-carboxamida
	158	terc-butil cis-(3RS,4RS)-3-(2-clorofenil)-4-(4-fluoro-4-(((R,Z)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)carbamoil)piperidina-1-carbonil)pirrolidina-1-carboxilato
	159	isopropil (3R,4R)-3-(2-clorofenil)-4-(4-fluoro-4-(((R,Z)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)carbamoil)piperidina-1-carbonil)pirrolidina-1-carboxilato
	160	etil (3R,4R)-3-(2-clorofenil)-4-(4-fluoro-4-(((R,Z)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)carbamoil)piperidina-1-carbonil)pirrolidina-1-carboxilato

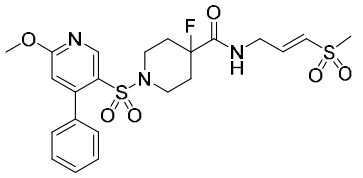
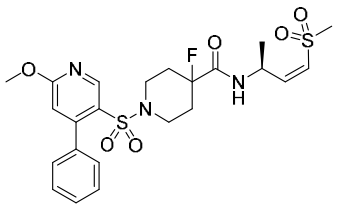
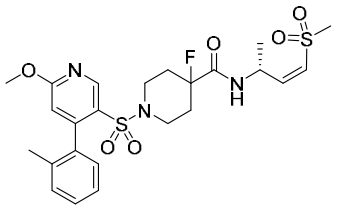
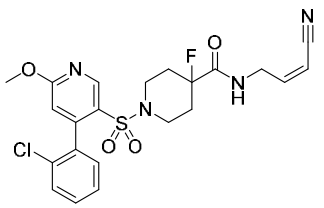
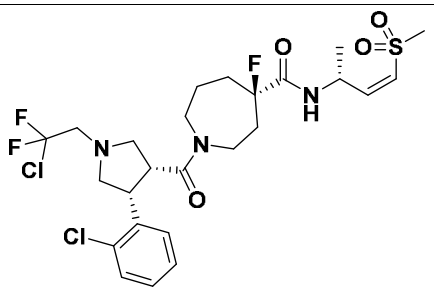
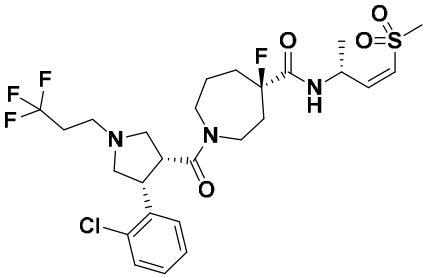
Estructura	Comp. Nro.	IUPAC
	161	1-((3R,4R)-4-(2-clorofenil)-1-pivaloilpirrolidina-3-carbonil)-4-fluoro-N-((R,Z)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)piperidina-4-carboxamida
	162	1-((3R,4R)-1-benzoil-4-(2-clorofenil)pirrolidina-3-carbonil)-4-fluoro-N-((R,Z)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)piperidina-4-carboxamida
	163	1-((3R,4R)-4-(2-clorofenil)-1-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidina-3-carbonil)-4-fluoro-N-((R,Z)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)piperidina-4-carboxamida
	164	1-((3R,4R)-4-(2-clorofenil)-1-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidina-3-carbonil)-N-((R)-1,1-dioxido-2,3-dihidrotiofen-3-il)-4-fluoropiperidina-4-carboxamida
	165	(R)-1-((3R,4R)-4-(2-clorofenil)-1-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidina-3-carbonil)-4-fluoro-N-((R,Z)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)azepano-4-carboxamida
	166	(R)-1-((3*R,4*R)-4-(2-cloro-5-fluorofenil)-1-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidina-3-carbonil)-4-fluoro-N-((R,Z)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)azepano-4-carboxamida

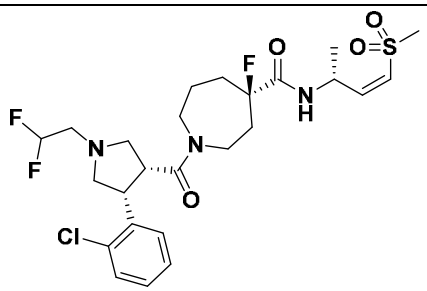
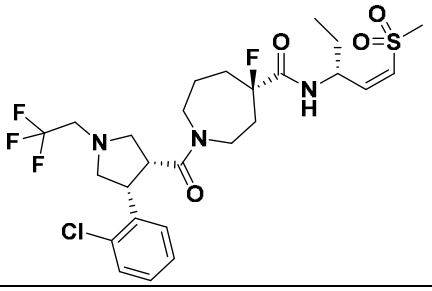
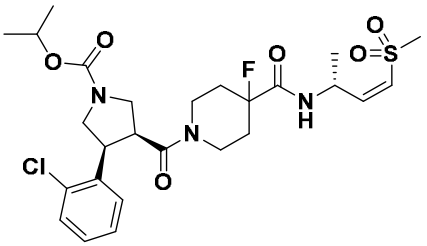
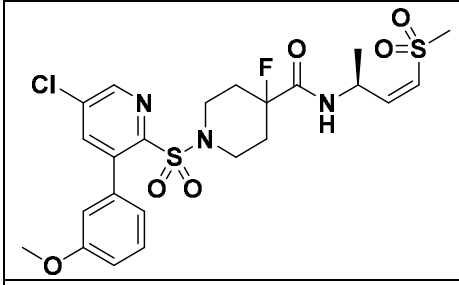
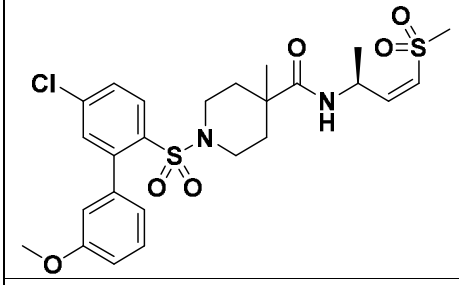
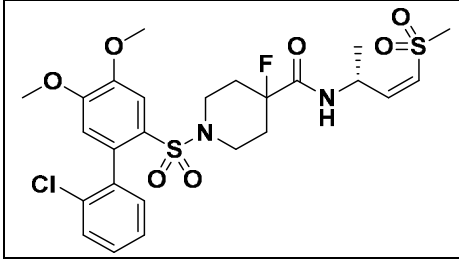
Estructura	Comp. Nro.	IUPAC
	167	(R)-1-((3*R,4*R)-4-(2-cloro-4-fluorofenil)-1-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidina-3-carbonil)-4-fluoro-N-((R,Z)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)azepano-4-carboxamida
	168	(R)-1-((3*R,4*R)-4-(2-cloro-3-fluorofenil)-1-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidina-3-carbonil)-4-fluoro-N-((R,Z)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)azepano-4-carboxamida
	169	(R)-1-((3*R,4*R)-4-(2-cloro-4-metilfenil)-1-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidina-3-carbonil)-4-fluoro-N-((R,Z)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)azepano-4-carboxamida
	170	(R)-1-((3*R,4*R)-4-(2-cloro-5-metilfenil)-1-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidina-3-carbonil)-4-fluoro-N-((R,Z)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)azepano-4-carboxamida
	171	(R)-1-((3R,4R)-4-(2-cloro-6-fluorofenil)-1-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidina-3-carbonil)-4-fluoro-N-((R,Z)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)azepano-4-carboxamida
	172	(R)-1-((3*R,4*R)-4-(2-cloro-3-metilfenil)-1-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidina-3-carbonil)-4-fluoro-N-((R,Z)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)azepano-4-carboxamida

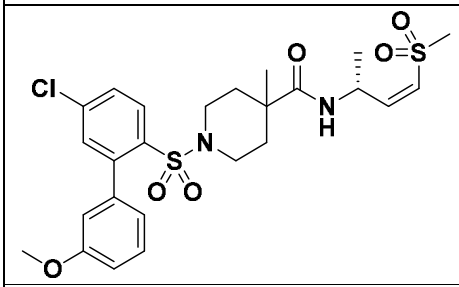
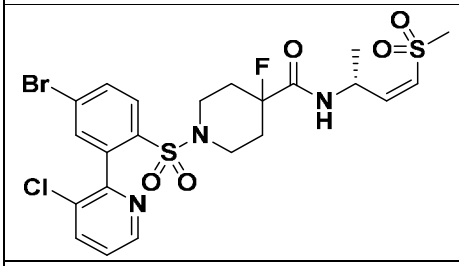
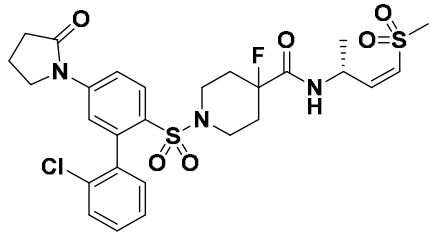
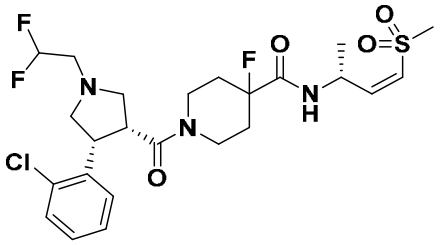
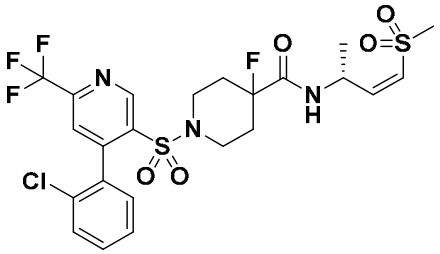
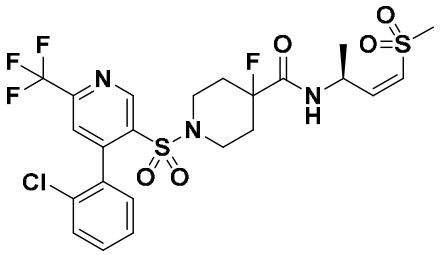
Estructura	Comp. Nro.	IUPAC
	173	(R)-1-((3*R,4*R)-4-(2,3-difluorofenil)-1-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidina-3-carbonil)-4-fluoro-N-((R,Z)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)azepano-4-carboxamida
	174	(2*S,4*S)-1-((3R,4R)-4-(2-clorofenil)-1-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidina-3-carbonil)-N-((R)-1,1-dioxido-2,3-dihidrotiofen-3-il)-4-fluoro-2-metilpiperidina-4-carboxamida
	175	(2*S,4*S)-1-((3*R,4*R)-4-(2-cloro-3-fluorofenil)-1-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidina-3-carbonil)-N-((R)-1,1-dioxido-2,3-dihidrotiofen-3-il)-4-fluoro-2-metilpiperidina-4-carboxamida
	176	(R)-1-((3R,4R)-4-(2-clorofenil)-1-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidina-3-carbonil)-N-((R)-1,1-dioxido-2,3-dihidrotiofen-3-il)-4-fluoroazepano-4-carboxamida
	177	(R)-1-((3R,4R)-4-(2-clorofenil)-1-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidina-3-carbonil)-4-fluoro-N-((R,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)azepano-4-carboxamida
	178	1-((3R,4R)-4-(2-clorofenil)-1-(2,2-difluorobutil)pirrolidina-3-carbonil)-4-fluoro-N-((R,Z)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)piperidina-4-carboxamida

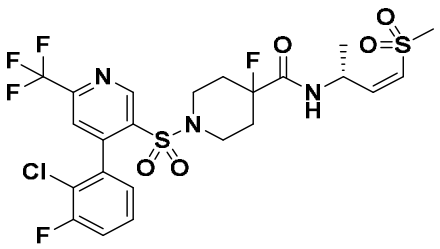
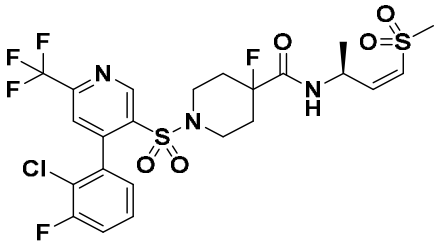
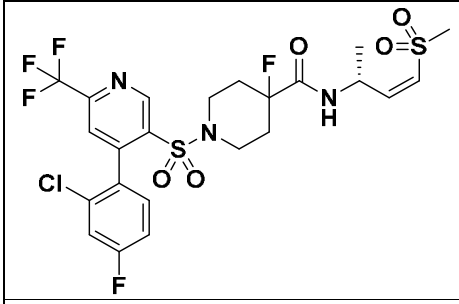
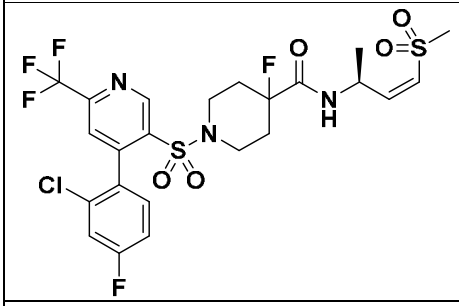
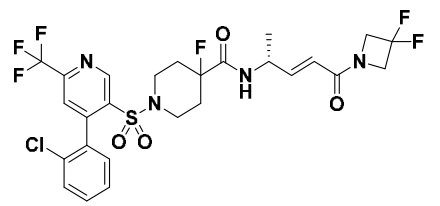
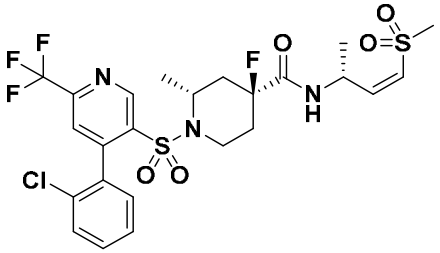
Estructura	Comp. Nro.	IUPAC
	179	1-((3R,4R)-4-(2-clorofenil)-1-(2,2-difluoropropil)pirrolidina-3-carbonil)-4-fluoro-N-((R,Z)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)piperidina-4-carboxamida
	180	(R)-1-((3R,4R)-4-(2-clorofenil)-1-(2,2-difluoropropil)pirrolidina-3-carbonil)-4-fluoro-N-((R,Z)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)azepano-4-carboxamida
	181	1-((3R,4R)-4-(2-clorofenil)-1-(2,2-difluoro-2-feniletil)pirrolidina-3-carbonil)-4-fluoro-N-((R,Z)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)piperidina-4-carboxamida
	182	1-((3R,4R)-4-(2-clorofenil)-1-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)pirrolidina-3-carbonil)-4-fluoro-N-((R,Z)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)piperidina-4-carboxamida
	183	(R)-1-((3R,4R)-4-(2-cloro-6-fluorofenil)-1-(2,2-difluoropropil)pirrolidina-3-carbonil)-4-fluoro-N-((R,Z)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)azepano-4-carboxamida
	184	(R)-1-((3*R,4*R)-4-(2-cloro-6-fluorofenil)-1-((1-fluorociclopropil)metil)pirrolidina-3-carbonil)-4-fluoro-N-((R,Z)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)azepano-4-carboxamida

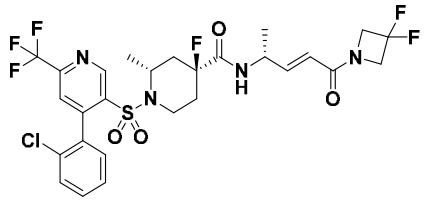
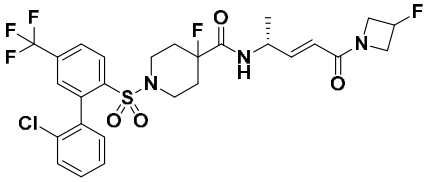
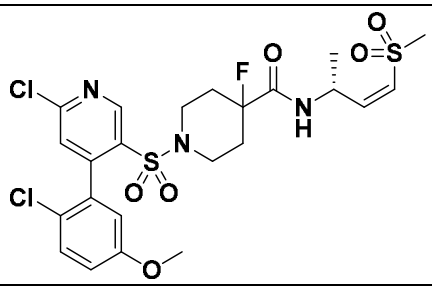
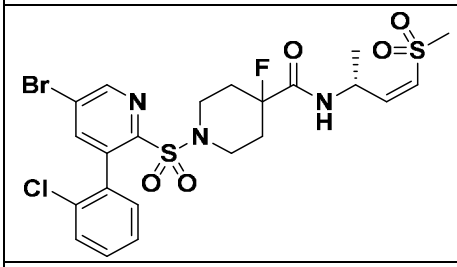
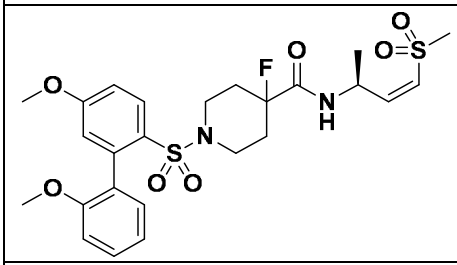
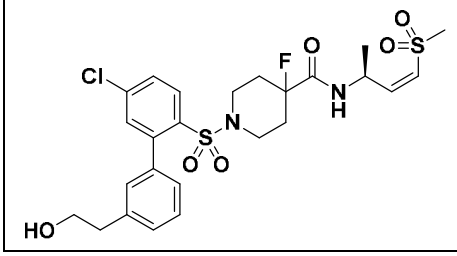
Estructura	Comp. Nro.	IUPAC
	185	(R)-1-((3R,4R)-4-(2-clorofenil)-1-((1-fluorociclopropil)metil)pirrolidina-3-carbonil)-4-fluoro-N-((R,Z)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)azepano-4-carboxamida
	186	(R,Z)-1-((4-(2-clorofenil)-6-metoxipiridin-3-il)sulfonil)-4-fluoro-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)piperidina-4-carboxamida
	187	(S,Z)-1-((4-(2-clorofenil)-6-metoxipiridin-3-il)sulfonil)-4-fluoro-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)piperidina-4-carboxamida
	188	(E)-1-((4-(2-clorofenil)-6-metoxipiridin-3-il)sulfonil)-4-fluoro-N-(3-(metilsulfonil)alil)piperidina-4-carboxamida
	189	(E)-4-fluoro-1-((6-metoxi-4-(o-tolil)piridin-3-il)sulfonil)-N-(3-(metilsulfonil)alil)piperidina-4-carboxamida
	190	(S,Z)-4-fluoro-1-((6-metoxi-4-(o-tolil)piridin-3-il)sulfonil)-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)piperidina-4-carboxamida

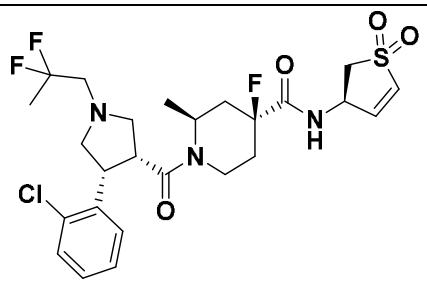
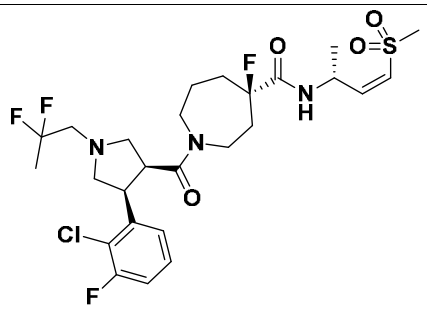
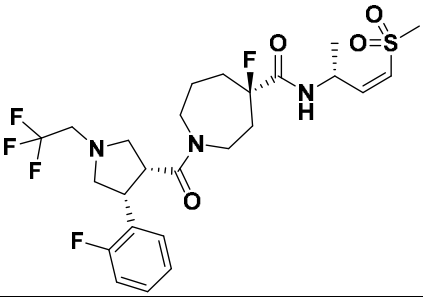
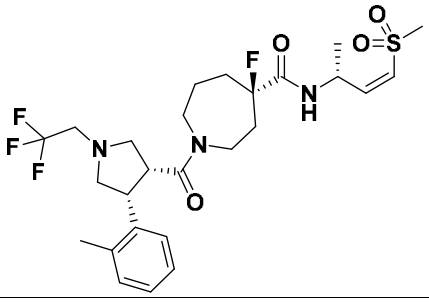
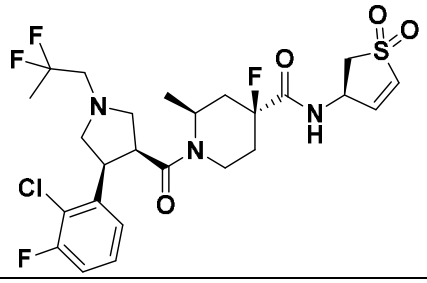
Estructura	Comp. Nro.	IUPAC
	191	(E)-4-fluoro-1-((6-metoxi-4-fenilpiridin-3-il)sulfonil)-N-(3-(metilsulfonil)alil)piperidina-4-carboxamida
	192	(S,Z)-4-fluoro-1-((6-metoxi-4-fenilpiridin-3-il)sulfonil)-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)piperidina-4-carboxamida
	193	(R,Z)-4-fluoro-1-((6-metoxi-4-(o-tolil)piridin-3-il)sulfonil)-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)piperidina-4-carboxamida
	194	(Z)-1-((4-(2-clorofenil)-6-metoxipiridin-3-il)sulfonil)-N-(3-cianoalil)-4-fluoropiperidina-4-carboxamida
	195	(R)-1-((3R,4R)-1-(2-cloro-2,2-difluoroetil)-4-(2-clorofenil)pirrolidina-3-carbonil)-4-fluoro-N-((R,Z)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)azepano-4-carboxamida
	196	(R)-1-((3R,4R)-4-(2-clorofenil)-1-(3,3,3-trifluoropropil)pirrolidina-3-carbonil)-4-fluoro-N-((R,Z)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)azepano-4-carboxamida

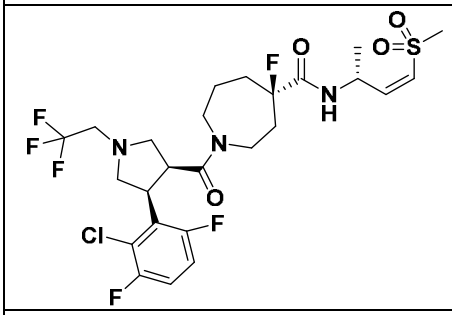
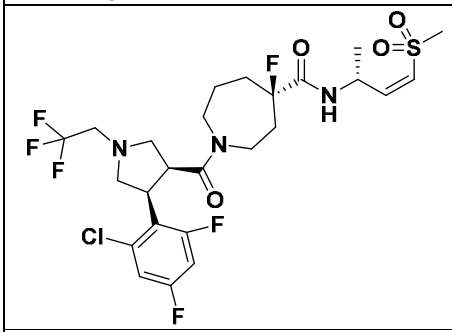
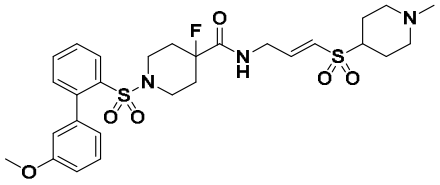
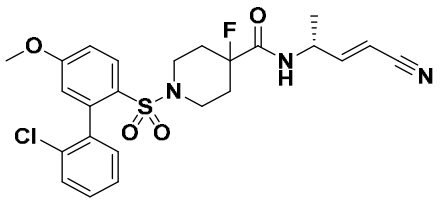
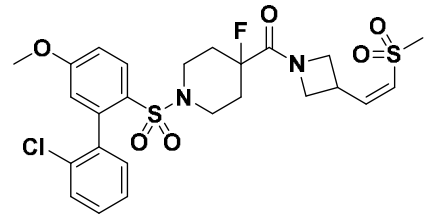
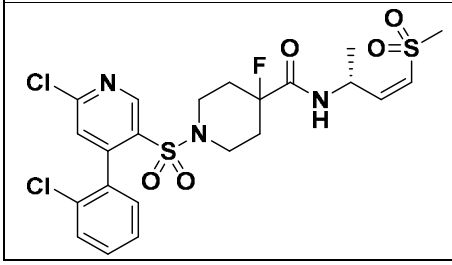
Estructura	Comp. Nro.	IUPAC
	197	(R)-1-((3R,4R)-4-(2-clorofenil)-1-(2,2-difluoroetil)pirrolidina-3-carbonil)-4-fluoro-N-((R,Z)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)azepano-4-carboxamida
	198	(R)-1-((3R,4R)-4-(2-clorofenil)-1-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidina-3-carbonil)-4-fluoro-N-((R,Z)-1-(metilsulfonil)pent-1-en-3-il)azepano-4-carboxamida
	199	isopropil (3S,4S)-3-(2-clorofenil)-4-(4-fluoro-4-(((R,Z)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)carbamoil)piperidina-1-carbonil)pirrolidina-1-carboxilato
	200	(S,Z)-1-((5-cloro-3-(3-metoxifenil)piridin-2-il)sulfonil)-4-fluoro-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)piperidina-4-carboxamida
	201	(S,Z)-1-((5-cloro-3'-metoxi-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-4-metil-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)piperidina-4-carboxamida
	202	(R,Z)-1-((2'-cloro-4,5-dimetoxi-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-4-fluoro-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)piperidina-4-carboxamida

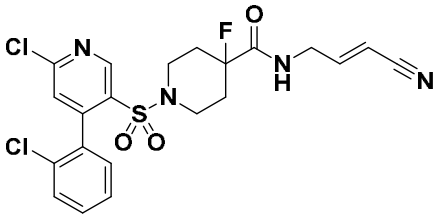
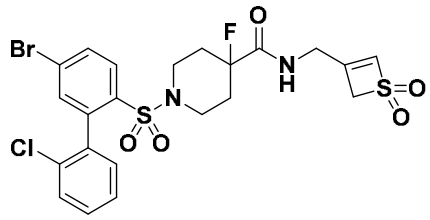
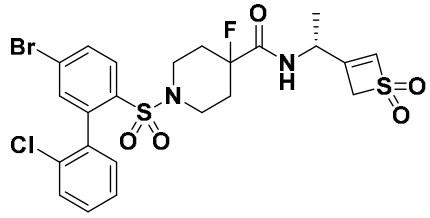
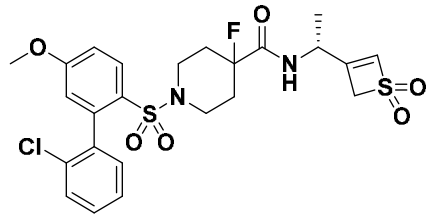
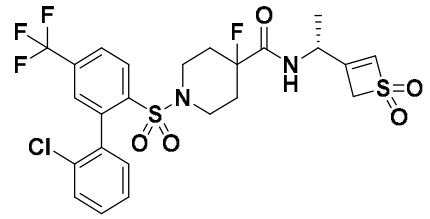
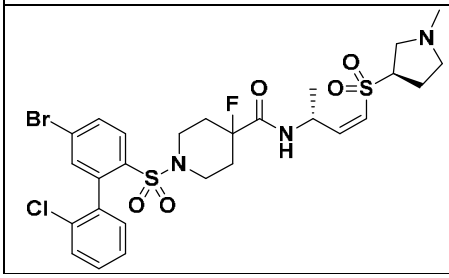
Estructura	Comp. Nro.	IUPAC
	203	(R,Z)-1-((5-cloro-3'-metoxi-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-4-metil-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)piperidina-4-carboxamida
	204	(R,Z)-1-((4-bromo-2-(3-cloropiridin-2-il)fenil)sulfonil)-4-fluoro-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)piperidina-4-carboxamida
	205	(R,Z)-1-((2'-cloro-5-(2-oxopirrolidin-1-il)-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-4-fluoro-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)piperidina-4-carboxamida
	206	1-((3R,4R)-4-(2-clorofenil)-1-(2,2-difluoroetil)pirrolidina-3-carbonil)-4-fluoro-N-((R,Z)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)piperidina-4-carboxamida
	207	(R,Z)-1-((4-(2-clorofenil)-6-(trifluorometil)piridin-3-il)sulfonil)-4-fluoro-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)piperidina-4-carboxamida
	208	(S,Z)-1-((4-(2-clorofenil)-6-(trifluorometil)piridin-3-il)sulfonil)-4-fluoro-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)piperidina-4-carboxamida

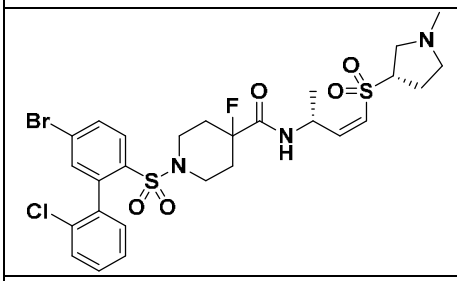
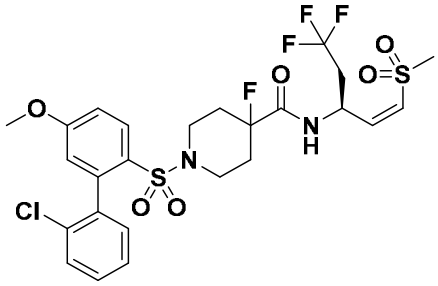
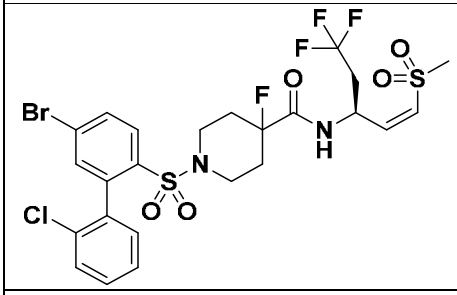
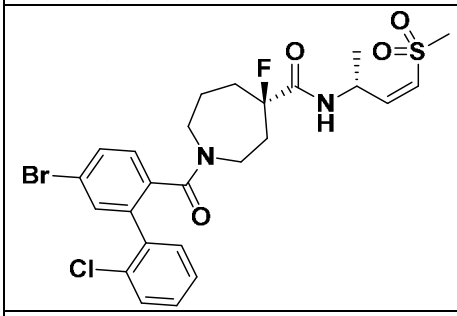
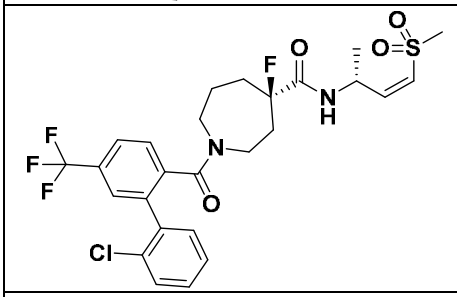
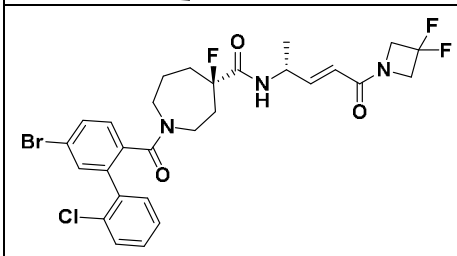
Estructura	Comp. Nro.	IUPAC
	209	(R,Z)-1-((4-(2-cloro-3-fluorofenil)-6-(trifluorometil)piridin-3-il)sulfonil)-4-fluoro-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)piperidina-4-carboxamida
	210	(S,Z)-1-((4-(2-cloro-3-fluorofenil)-6-(trifluorometil)piridin-3-il)sulfonil)-4-fluoro-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)piperidina-4-carboxamida
	211	(R,Z)-1-((4-(2-cloro-4-fluorofenil)-6-(trifluorometil)piridin-3-il)sulfonil)-4-fluoro-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)piperidina-4-carboxamida
	212	(S,Z)-1-((4-(2-cloro-4-fluorofenil)-6-(trifluorometil)piridin-3-il)sulfonil)-4-fluoro-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)piperidina-4-carboxamida
	213	(R,E)-1-((4-(2-clorofenil)-6-(trifluorometil)piridin-3-il)sulfonil)-N-(5-(3,3-difluoroazetidin-1-il)-5-oxopent-3-en-2-il)-4-fluoropiperidina-4-carboxamida
	214	(2R,4S)-1-((4-(2-clorofenil)-6-(trifluorometil)piridin-3-il)sulfonil)-4-fluoro-2-metil-N-((R,Z)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)piperidina-4-carboxamida

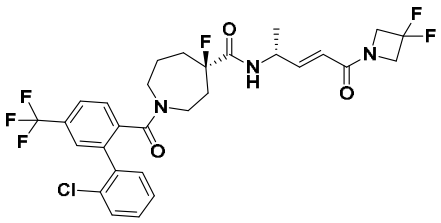
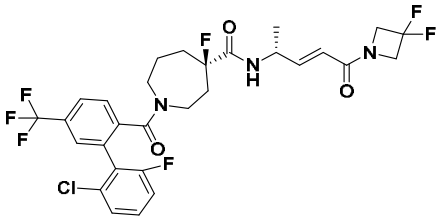
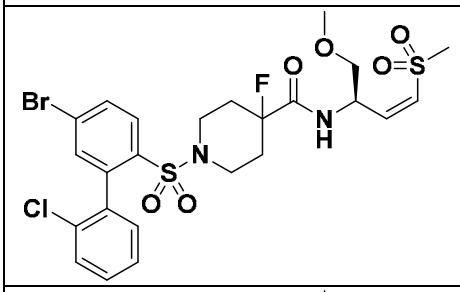
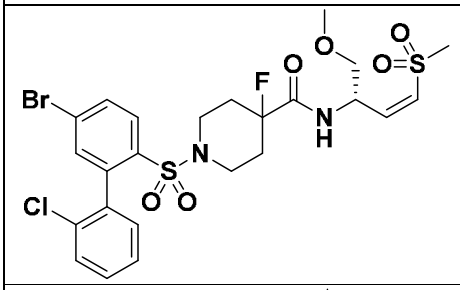
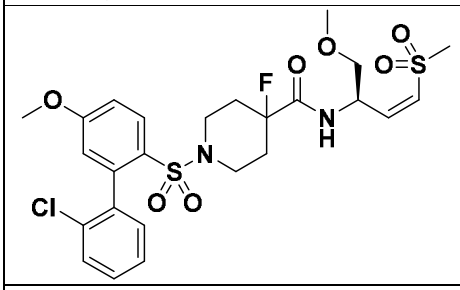
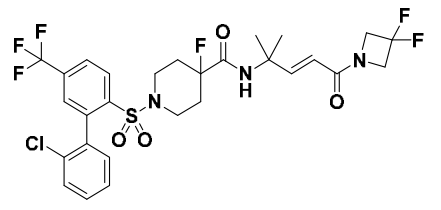
Estructura	Comp. Nro.	IUPAC
	215	(2R,4S)-1-((4-(2-clorofenil)-6-(trifluorometil)piridin-3-il)sulfonil)-N-((R,E)-5-(3,3-difluoroazetidin-1-il)-5-oxopent-3-en-2-il)-4-fluoro-2-metilpiperidina-4-carboxamida
	216	(R,E)-1-((2'-cloro-5-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-4-fluoro-N-(5-(3-fluoroazetidin-1-il)-5-oxopent-3-en-2-il)piperidina-4-carboxamida
	217	(R,Z)-1-((6-cloro-4-(2-cloro-5-metoxifenil)piridin-3-il)sulfonil)-4-fluoro-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)piperidina-4-carboxamida
	218	(R,Z)-1-((5-bromo-3-(2-clorofenil)piridin-2-il)sulfonil)-4-fluoro-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)piperidina-4-carboxamida
	219	(S,Z)-1-((2',5-dimetoxi-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-4-fluoro-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)piperidina-4-carboxamida
	220	(S,Z)-1-((5-cloro-3'-(2-hidroxietil)-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-4-fluoro-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)piperidina-4-carboxamida

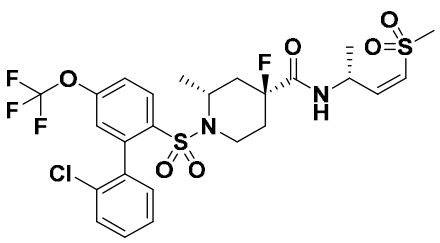
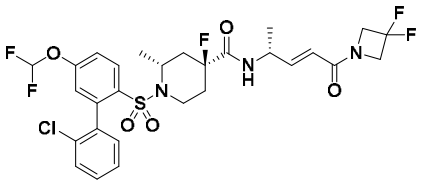
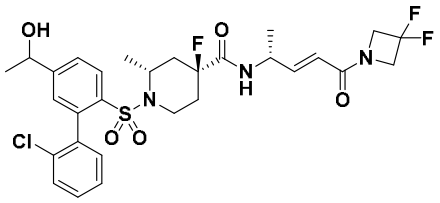
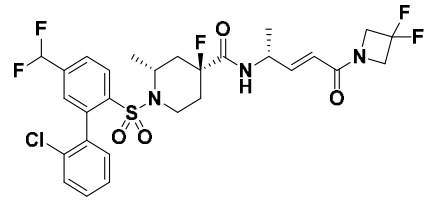
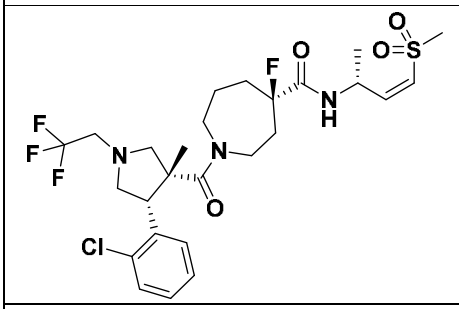
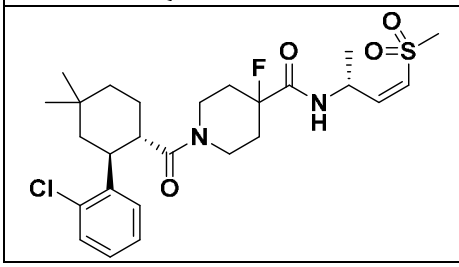
Estructura	Comp. Nro.	IUPAC
	221	(2*S,4*S)-1-((3R,4R)-4-(2-clorofenil)-1-(2,2-difluoropropil)pirrolidina-3-carbonil)-N-((R)-1,1-dioxido-2,3-dihidrotiofen-3-il)-4-fluoro-2-metilpiperidina-4-carboxamida
	222	(R)-1-((3*S,4*S)-4-(2-cloro-3-fluorofenil)-1-(2,2-difluoropropil)pirrolidina-3-carbonil)-4-fluoro-N-((R,Z)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)azepano-4-carboxamida
	223	(R)-4-fluoro-1-((3*R,4*R)-4-(2-fluorofenil)-1-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidina-3-carbonil)-N-((R,Z)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)azepano-4-carboxamida
	224	(R)-4-fluoro-N-((R,Z)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)-1-((3*R,4*R)-4-(o-tolil)-1-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidina-3-carbonil)azepano-4-carboxamida
	225	(2*S,4*S)-1-((3*S,4*S)-4-(2-cloro-3-fluorofenil)-1-(2,2-difluoropropil)pirrolidina-3-carbonil)-N-((R)-1,1-dioxido-2,3-dihidrotiofen-3-il)-4-fluoro-2-metilpiperidina-4-carboxamida

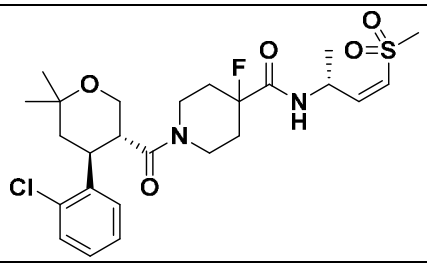
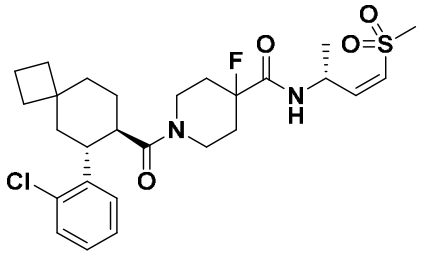
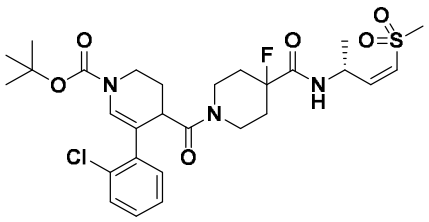
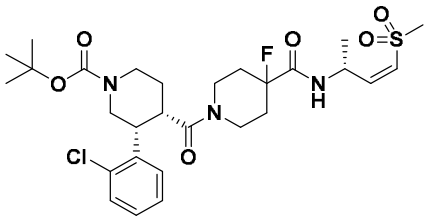
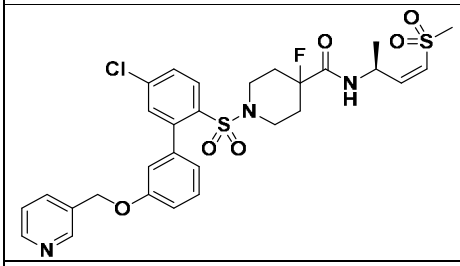
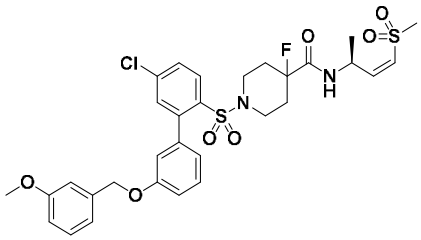
Estructura	Comp. Nro.	IUPAC
	226	(R)-1-((3*S,4*S)-4-(2-cloro-3,6-difluorofenil)-1-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidina-3-carbonil)-4-fluoro-N-((R,Z)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)azepano-4-carboxamida
	227	(R)-1-((3*S,4*S)-4-(2-cloro-4,6-difluorofenil)-1-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidina-3-carbonil)-4-fluoro-N-((R,Z)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)azepano-4-carboxamida
	228	(E)-4-fluoro-1-((3'-metoxi-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-N-(3-((1-metilpiperidin-4-il)sulfonil)alil)piperidina-4-carboxamida
	229	(R,E)-1-((2'-cloro-5-metoxi-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-N-(4-cianobut-3-en-2-il)-4-fluoropiperidina-4-carboxamida
	230	(Z)-(1-((2'-cloro-5-metoxi-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-4-fluoropiperidin-4-il)(3-(2-(metilsulfonil)vinil)azetidin-1-il)metanona
	231	(R,Z)-1-((6-cloro-4-(2-clorofenil)piridin-3-il)sulfonil)-4-fluoro-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)piperidina-4-carboxamida

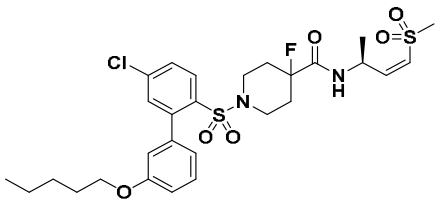
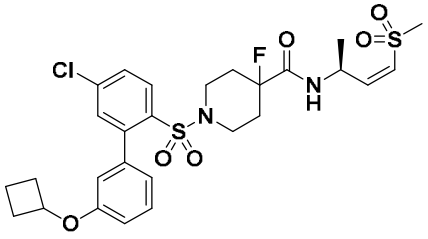
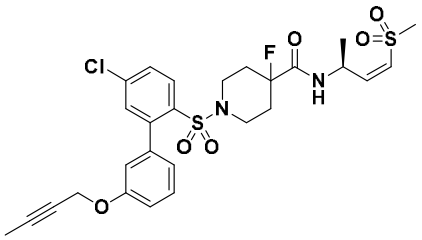
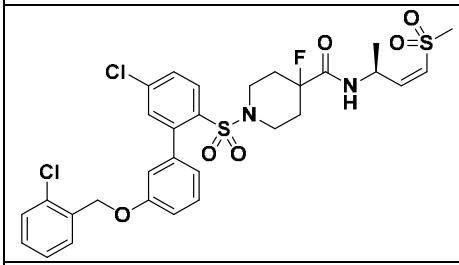
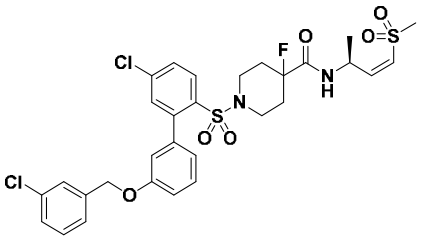
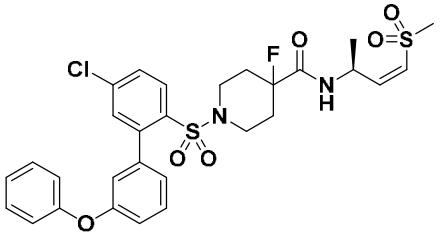
Estructura	Comp. Nro.	IUPAC
	232	(E)-1-((6-cloro-4-(2-clorofenil)piridin-3-il)sulfonil)-N-(3-cianoalil)-4-fluoropiperidina-4-carboxamida
	233	1-((5-bromo-2'-cloro-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-N-((1,1-dioxido-2H-tiet-3-il)metil)-4-fluoropiperidina-4-carboxamida
	234	(*R)-1-((5-bromo-2'-cloro-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-N-(1-(1,1-dioxido-2H-tiet-3-il)etil)-4-fluoropiperidina-4-carboxamida
	235	(R)-1-((2'-cloro-5-metoxi-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-N-(1-(1,1-dioxido-2H-tiet-3-il)etil)-4-fluoropiperidina-4-carboxamida
	236	(R)-1-((2'-cloro-5-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-N-(1-(1,1-dioxido-2H-tiet-3-il)etil)-4-fluoropiperidina-4-carboxamida
	237	1-((5-bromo-2'-cloro-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-4-fluoro-N-((R,Z)-4-(((*R)-1-metilpirrolidin-3-il)sulfonil)but-3-en-2-il)piperidina-4-carboxamida

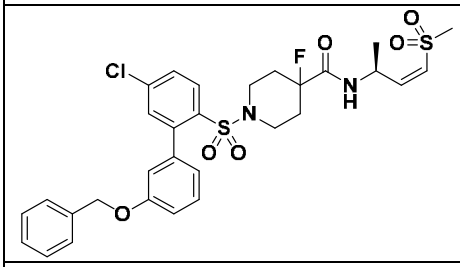
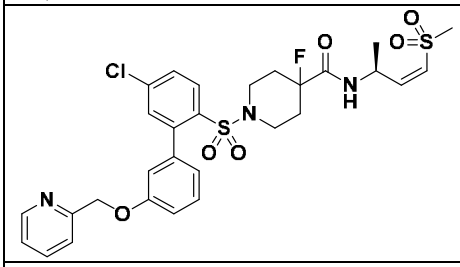
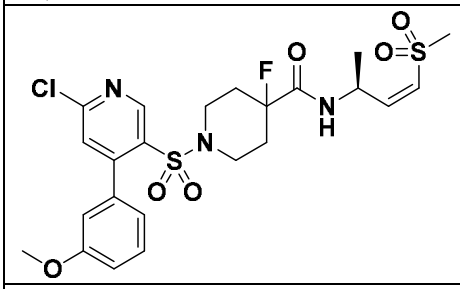
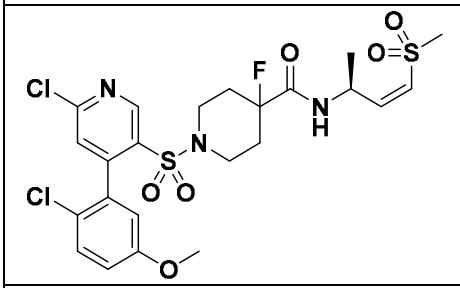
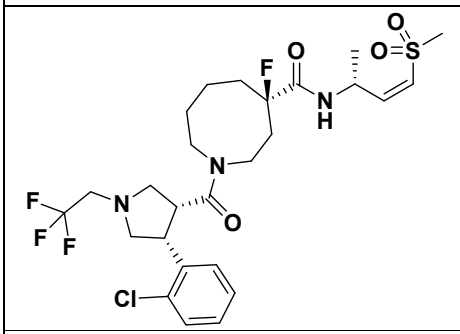
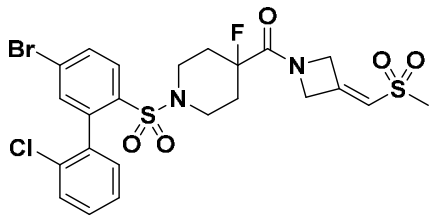
Estructura	Comp. Nro.	IUPAC
	238	1-((5-bromo-2'-cloro-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-4-fluoro-N-((R,Z)-4-(((*S)-1-metilpirrolidin-3-il)sulfonil)but-3-en-2-il)piperidina-4-carboxamida
	239	(*S,Z)-1-((2'-cloro-5-metoxi-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-4-fluoro-N-(5,5,5-trifluoro-1-(metilsulfonil)pent-1-en-3-il)piperidina-4-carboxamida
	240	(*S,Z)-1-((5-bromo-2'-cloro-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-4-fluoro-N-(5,5,5-trifluoro-1-(metilsulfonil)pent-1-en-3-il)piperidina-4-carboxamida
	241	(R)-1-(5-bromo-2'-cloro-[1,1'-bifenil]-2-carbonil)-4-fluoro-N-((R,Z)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)azepano-4-carboxamida
	242	(R)-1-(2'-cloro-5-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-2-carbonil)-4-fluoro-N-((R,Z)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)azepano-4-carboxamida
	243	(R)-1-(5-bromo-2'-cloro-[1,1'-bifenil]-2-carbonil)-N-((R,E)-5-(3,3-difluoroazetidin-1-il)-5-oxopent-3-en-2-il)-4-fluoroazepano-4-carboxamida

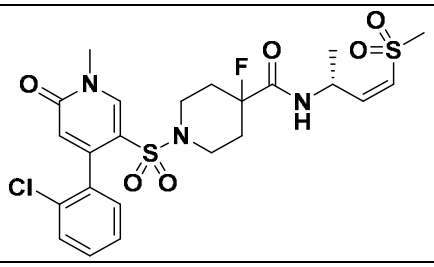
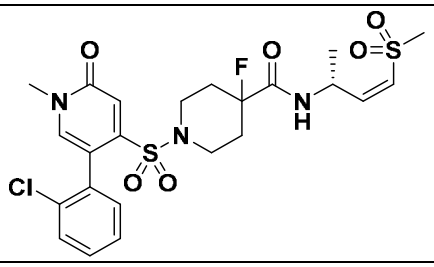
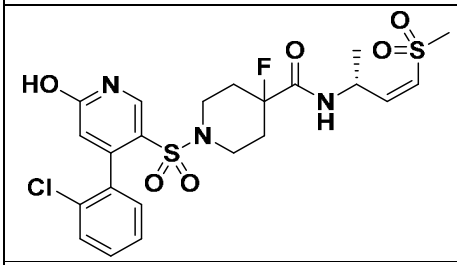
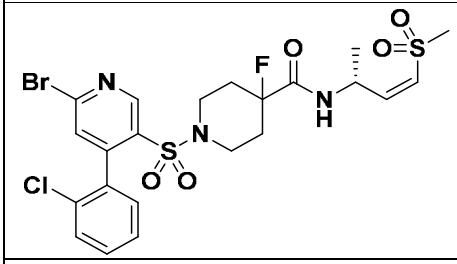
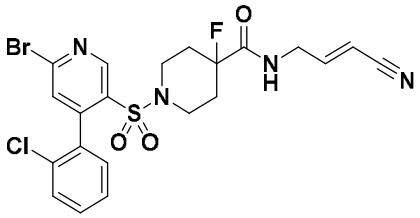
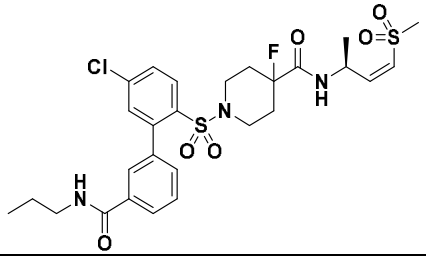
Estructura	Comp. Nro.	IUPAC
	244	(R)-1-(2'-cloro-5-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-2-carbonil)-N-((R,E)-5-(3,3-difluoroazetidin-1-il)-5-oxopent-3-en-2-il)-4-fluoroazepano-4-carboxamida
	245	(4R)-1-(2'-cloro-6'-fluoro-5-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-2-carbonil)-N-((R,E)-5-(3,3-difluoroazetidin-1-il)-5-oxopent-3-en-2-il)-4-fluoroazepano-4-carboxamida
	246	(R,Z)-1-((5-bromo-2'-cloro-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-4-fluoro-N-(1-metoxi-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)piperidina-4-carboxamida
	247	(S,Z)-1-((5-bromo-2'-cloro-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-4-fluoro-N-(1-metoxi-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)piperidina-4-carboxamida
	248	(R,Z)-1-((2'-cloro-5-metoxi-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-4-fluoro-N-(1-metoxi-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)piperidina-4-carboxamida
	249	(E)-1-((2'-cloro-5-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-N-(5-(3,3-difluoroazetidin-1-il)-2-metil-5-oxopent-3-en-2-il)-4-fluoropiperidina-4-carboxamida

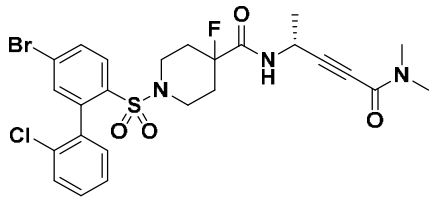
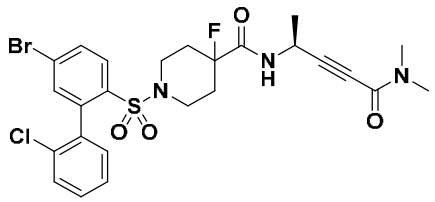
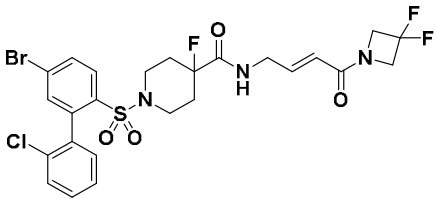
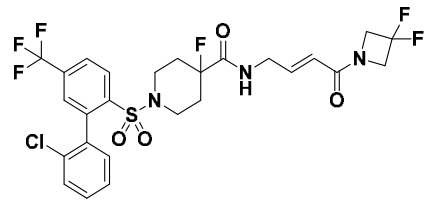
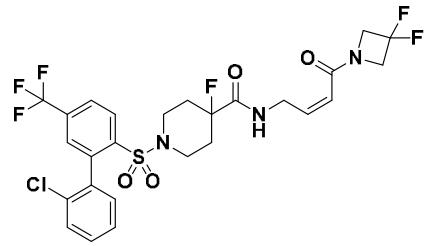
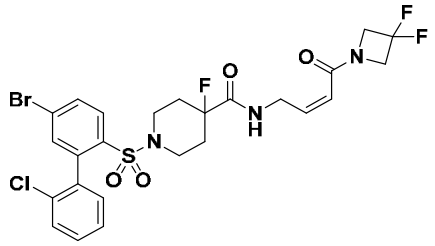
Estructura	Comp. Nro.	IUPAC
	250	(2R,4S)-1-((2'-cloro-5-(trifluorometoxi)-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-4-fluoro-2-metil-N-((R,Z)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)piperidina-4-carboxamida
	251	(2R,4S)-1-((2'-cloro-5-(difluorometoxi)-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-N-((R,E)-5-(3,3-difluoroazetidin-1-il)-5-oxopent-3-en-2-il)-4-fluoro-2-metilpiperidina-4-carboxamida
	252	(2R,4S)-1-((2'-cloro-5-((RS)-1-hidroxietil)-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-N-((R,E)-5-(3,3-difluoroazetidin-1-il)-5-oxopent-3-en-2-il)-4-fluoro-2-metilpiperidina-4-carboxamida
	253	(2R,4S)-1-((2'-cloro-5-(difluorometil)-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-N-((R,E)-5-(3,3-difluoroazetidin-1-il)-5-oxopent-3-en-2-il)-4-fluoro-2-metilpiperidina-4-carboxamida
	254	(R)-1-((3R,4R)-4-(2-clorofenil)-3-metil-1-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidina-3-carbonil)-4-fluoro-N-((R,Z)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)azepano-4-carboxamida
	255	1-((1*S,2*S)-2-(2-clorofenil)-4,4-dimetilciclohexano-1-carbonil)-4-fluoro-N-((R,Z)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)piperidina-4-carboxamida

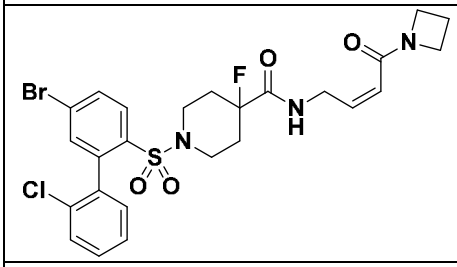
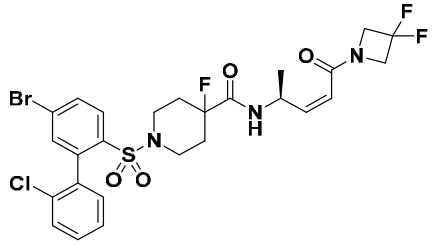
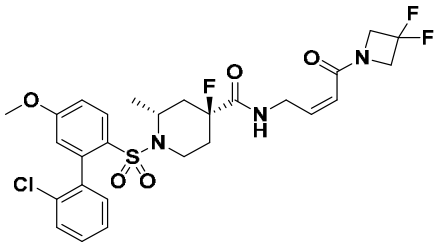
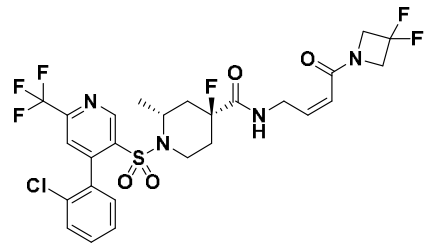
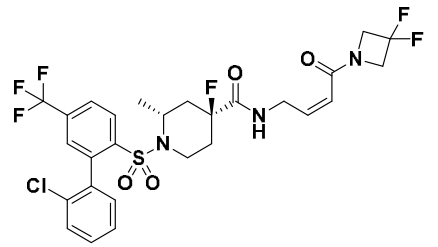
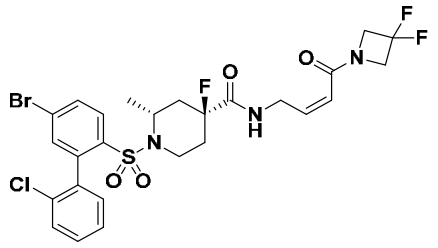
Estructura	Comp. Nro.	IUPAC
	256	1-((3*R,4*S)-4-(2-clorofenil)-6,6-dimetiltetrahidro-2H-piran-3-carbonil)-4-fluoro-N-((R,Z)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)piperidina-4-carboxamida
	257	1-((6*R,7*R)-6-(2-clorofenil)espiro[3,5]nonano-7-carbonil)-4-fluoro-N-((R,Z)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)piperidina-4-carboxamida
	258	terc-butil 5-(2-clorofenil)-4-(4-fluoro-4-(((R,Z)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)carbamoil)piperidina-1-carbonil)-3,4-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato
	259	terc-butil (3*R,4*S)-3-(2-clorofenil)-4-(4-fluoro-4-(((R,Z)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)carbamoil)piperidina-1-carbonil)piperidina-1-carboxilato
	260	(S,Z)-1-((5-cloro-3'-(piridin-3-ilmetoxi)-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-4-fluoro-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)piperidina-4-carboxamida
	261	(S,Z)-1-((5-cloro-3'-((3-metoxibencil)oxi)-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-4-fluoro-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)piperidina-4-carboxamida

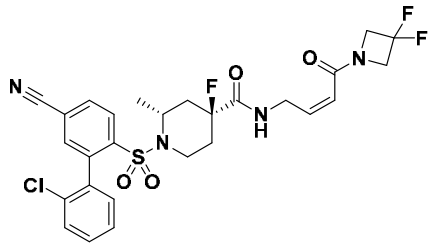
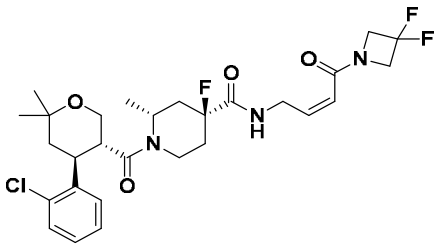
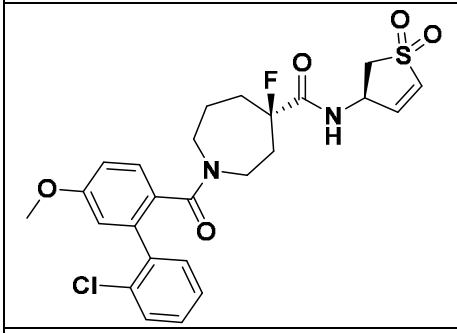
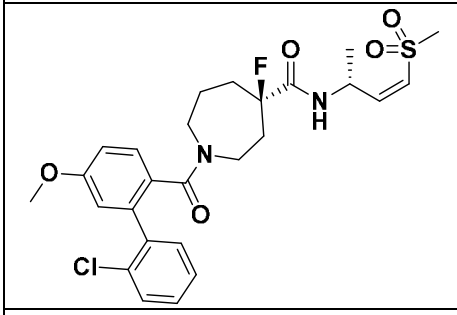
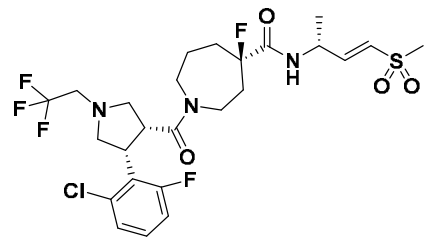
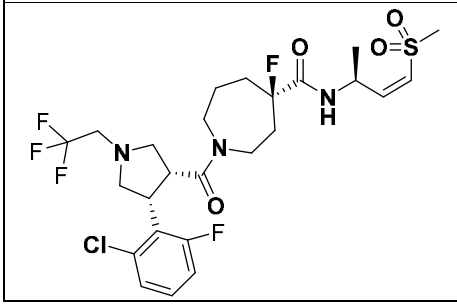
Estructura	Comp. Nro.	IUPAC
	262	(S,Z)-1-((5-cloro-3'-(pentiloxi)-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-4-fluoro-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)piperidina-4-carboxamida
	263	(S,Z)-1-((5-cloro-3'-ciclobutoxi-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-4-fluoro-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)piperidina-4-carboxamida
	264	(S,Z)-1-((3'-(but-2-in-1-iloxi)-5-cloro-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-4-fluoro-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)piperidina-4-carboxamida
	265	(S,Z)-1-((5-cloro-3'-((2-clorobencil)oxi)-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-4-fluoro-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)piperidina-4-carboxamida
	266	(S,Z)-1-((5-cloro-3'-((3-clorobencil)oxi)-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-4-fluoro-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)piperidina-4-carboxamida
	267	(S,Z)-1-((5-cloro-3'-fenoxi-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-4-fluoro-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)piperidina-4-carboxamida

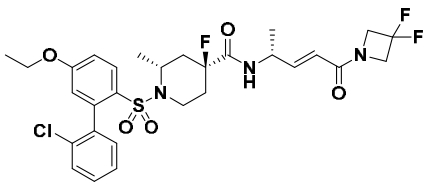
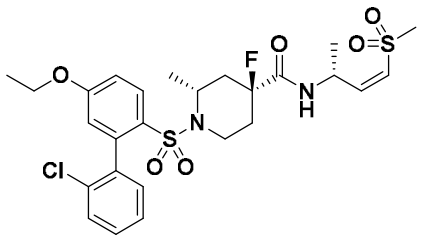
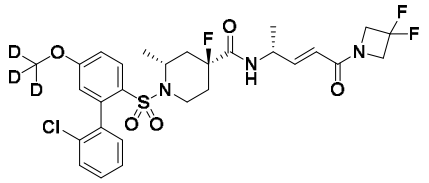
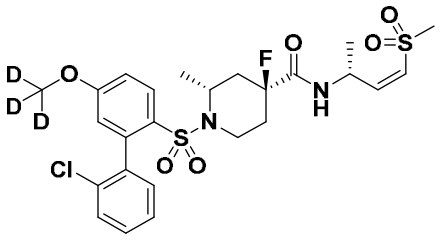
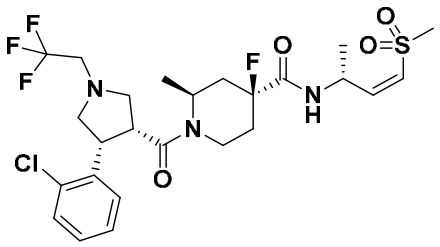
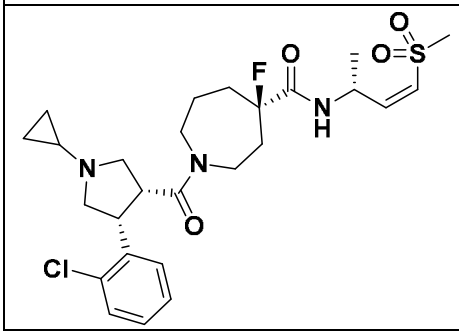
Estructura	Comp. Nro.	IUPAC
	268	(S,Z)-1-((3'-(benciloxi)-5-cloro-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-4-fluoro-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)piperidina-4-carboxamida
	269	(S,Z)-1-((5-cloro-3'-(piridin-2-ilmetoxi)-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-4-fluoro-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)piperidina-4-carboxamida
	270	(S,Z)-1-((6-cloro-4-(3-metoxifenil)piridin-3-il)sulfonil)-4-fluoro-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)piperidina-4-carboxamida
	271	(S,Z)-1-((6-cloro-4-(2-cloro-5-metoxifenil)piridin-3-il)sulfonil)-4-fluoro-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)piperidina-4-carboxamida
	272	(*R)-1-((3R,4R)-4-(2-clorofenil)-1-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidina-3-carbonil)-4-fluoro-N-((R,Z)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)azocano-4-carboxamida
	273	(1-((5-bromo-2'-cloro-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-4-fluoropiperidin-4-il)(3-((metilsulfonil)metileno)azetidin-1-il)metanona

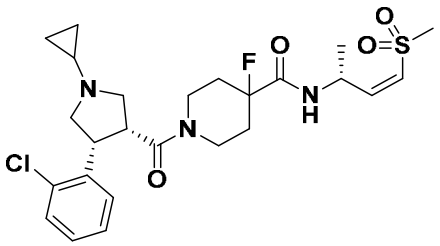
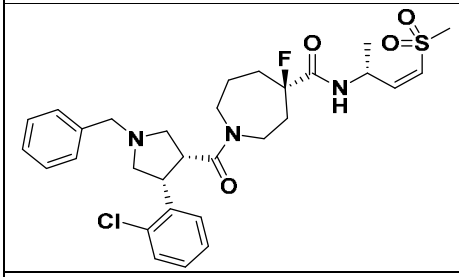
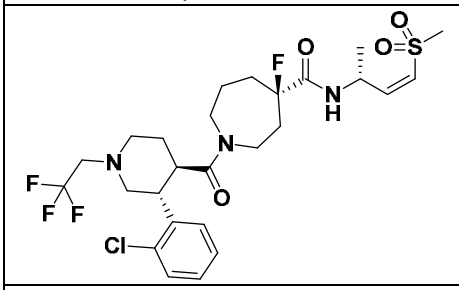
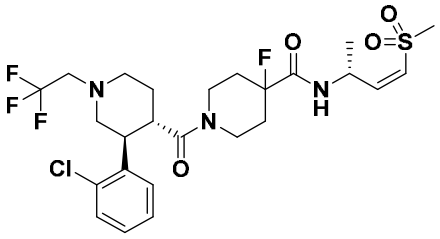
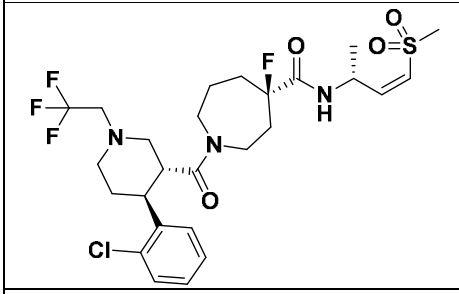
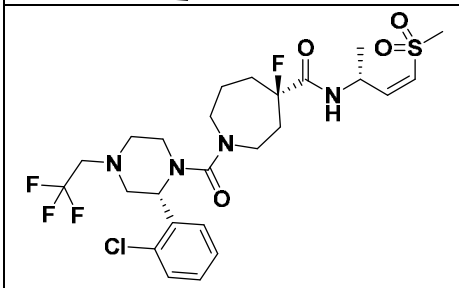
Estructura	Comp. Nro.	IUPAC
	274	(R,Z)-1-((4-(2-clorofenil)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)sulfonil)-4-fluoro-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)piperidina-4-carboxamida
	275	(R,Z)-1-((5-(2-clorofenil)-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)sulfonil)-4-fluoro-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)piperidina-4-carboxamida
	276	(R,Z)-1-((4-(2-clorofenil)-6-hidroxipiridin-3-il)sulfonil)-4-fluoro-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)piperidina-4-carboxamida
	277	(R,Z)-1-((6-bromo-4-(2-clorofenil)piridin-3-il)sulfonil)-4-fluoro-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)piperidina-4-carboxamida
	278	(E)-1-((6-bromo-4-(2-clorofenil)piridin-3-il)sulfonil)-N-(3-cianoalil)-4-fluoropiperidina-4-carboxamida
	279	(S,Z)-1-((5-cloro-3'-(propilcarbamoil)-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-4-fluoro-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)piperidina-4-carboxamida

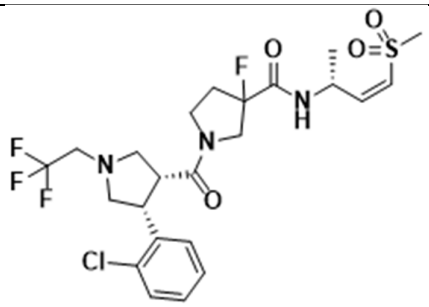
Estructura	Comp. Nro.	IUPAC
	280	(R)-1-((5-bromo-2'-cloro-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-N-(5-(dimetilamino)-5-oxopent-3-in-2-il)-4-fluoropiperidina-4-carboxamida
	281	(S)-1-((5-bromo-2'-cloro-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-N-(5-(dimetilamino)-5-oxopent-3-in-2-il)-4-fluoropiperidina-4-carboxamida
	282	(E)-1-((5-bromo-2'-cloro-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-N-(4-(3,3-difluoroazetidin-1-il)-4-oxobut-2-en-1-il)-4-fluoropiperidina-4-carboxamida
	283	(E)-1-((2'-cloro-5-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-N-(4-(3,3-difluoroazetidin-1-il)-4-oxobut-2-en-1-il)-4-fluoropiperidina-4-carboxamida
	284	(Z)-1-((2'-cloro-5-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-N-(4-(3,3-difluoroazetidin-1-il)-4-oxobut-2-en-1-il)-4-fluoropiperidina-4-carboxamida
	285	(Z)-1-((5-bromo-2'-cloro-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-N-(4-(3,3-difluoroazetidin-1-il)-4-oxobut-2-en-1-il)-4-fluoropiperidina-4-carboxamida

Estructura	Comp. Nro.	IUPAC
	286	(Z)-N-(4-(azetidin-1-il)-4-oxobut-2-en-1-il)-1-((5-bromo-2'-cloro-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-4-fluoropiperidina-4-carboxamida
	287	(S,Z)-1-((5-bromo-2'-cloro-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-N-(5-(3,3-difluoroazetidin-1-il)-5-oxopent-3-en-2-il)-4-fluoropiperidina-4-carboxamida
	288	(2R,4S)-1-((2'-cloro-5-metoxi-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-N-((Z)-4-(3,3-difluoroazetidin-1-il)-4-oxobut-2-en-1-il)-4-fluoro-2-metilpiperidina-4-carboxamida
	289	(2R,4S)-1-((4-(2-clorofenil)-6-(trifluorometil)piridin-3-il)sulfonil)-N-((Z)-4-(3,3-difluoroazetidin-1-il)-4-oxobut-2-en-1-il)-4-fluoro-2-metilpiperidina-4-carboxamida
	290	(2R,4S)-1-((2'-cloro-5-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-N-((Z)-4-(3,3-difluoroazetidin-1-il)-4-oxobut-2-en-1-il)-4-fluoro-2-metilpiperidina-4-carboxamida
	291	(2R,4S)-1-((5-bromo-2'-cloro-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-N-((Z)-4-(3,3-difluoroazetidin-1-il)-4-oxobut-2-en-1-il)-4-fluoro-2-metilpiperidina-4-carboxamida

Estructura	Comp. Nro.	IUPAC
	292	(2R,4S)-1-((2'-cloro-5-ciano-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-N-((Z)-4-(3,3-difluoroazetidin-1-il)-4-oxobut-2-en-1-il)-4-fluoro-2-metilpiperidina-4-carboxamida
	293	(2*R,4*S)-1-((3*R,4*S)-4-(2-clorofenil)-6,6-dimetiltetrahidro-2H-piran-3-carbonil)-N-((Z)-4-(3,3-difluoroazetidin-1-il)-4-oxobut-2-en-1-il)-4-fluoro-2-metilpiperidina-4-carboxamida
	294	(R)-1-(2'-cloro-5-metoxi-[1,1'-bifenil]-2-carbonil)-N-((R)-1,1-dioxido-2,3-dihidrotiofen-3-il)-4-fluoroazepano-4-carboxamida
	295	(R)-1-(2'-cloro-5-metoxi-[1,1'-bifenil]-2-carbonil)-4-fluoro-N-((R,Z)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)azepano-4-carboxamida
	296	(R)-1-((3R,4R)-4-(2-cloro-6-fluorofenil)-1-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidina-3-carbonil)-4-fluoro-N-((R,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)azepano-4-carboxamida
	297	(R)-1-((3R,4R)-4-(2-cloro-6-fluorofenil)-1-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidina-3-carbonil)-4-fluoro-N-((S,Z)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)azepano-4-carboxamida

Estructura	Comp. Nro.	IUPAC
	298	(2R,4S)-1-((2'-cloro-5-etoxi-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-N-((R,E)-5-(3,3-difluoroazetidin-1-il)-5-oxopent-3-en-2-il)-4-fluoro-2-metilpiperidina-4-carboxamida
	299	(2R,4S)-1-((2'-cloro-5-etoxi-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-4-fluoro-2-metil-N-((R,Z)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)piperidina-4-carboxamida
	300	(2R,4S)-1-((2'-cloro-5-(metoxi-d3)-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-N-((R,E)-5-(3,3-difluoroazetidin-1-il)-5-oxopent-3-en-2-il)-4-fluoro-2-metilpiperidina-4-carboxamida
	301	(2R,4S)-1-((2'-cloro-5-(metoxi-d3)-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-4-fluoro-2-metil-N-((R,Z)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)piperidina-4-carboxamida
	302	(2*S,4*S)-1-((3R,4R)-4-(2-clorofenil)-1-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidina-3-carbonil)-4-fluoro-2-metil-N-((R,Z)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)piperidina-4-carboxamida
	303	(R)-1-((3R,4R)-4-(2-clorofenil)-1-ciclopropilpirrolidina-3-carbonil)-4-fluoro-N-((R,Z)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)azepano-4-carboxamida

Estructura	Comp. Nro.	IUPAC
	304	1-((3R,4R)-4-(2-clorofenil)-1-ciclopropilpirrolidina-3-carbonil)-4-fluoro-N-((R,Z)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)piperidina-4-carboxamida
	305	(R)-1-((3*R,4*R)-1-bencil-4-(2-clorofenil)pirrolidina-3-carbonil)-4-fluoro-N-((R,Z)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)azepano-4-carboxamida
	306	(R)-1-((3*R,4*R)-3-(2-clorofenil)-1-(2,2,2-trifluoroetil)piperidina-4-carbonil)-4-fluoro-N-((R,Z)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)azepano-4-carboxamida
	307	1-((3*S,4*S)-3-(2-clorofenil)-1-(2,2,2-trifluoroetil)piperidina-4-carbonil)-4-fluoro-N-((R,Z)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)piperidina-4-carboxamida
	308	(R)-1-((3*R,4*S)-4-(2-clorofenil)-1-(2,2,2-trifluoroetil)piperidina-3-carbonil)-4-fluoro-N-((R,Z)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)azepano-4-carboxamida
	309	(R)-1-((*R)-2-(2-clorofenil)-4-(2,2,2-trifluoroetil)piperazina-1-carbonil)-4-fluoro-N-((R,Z)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)azepano-4-carboxamida

Estructura	Comp. Nro.	IUPAC
	310	(R)-1-((2'-cloro-5-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-4-fluoro-N-((R,Z)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)azepano-4-carboxamida
	311	(S)-1-((2'-cloro-5-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-4-fluoro-N-((R,Z)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)azepano-4-carboxamida
	312	(R)-1-((2'-cloro-5-metoxi-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-4-fluoro-N-((R,Z)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)azepano-4-carboxamida
	313	(S)-1-((2'-cloro-5-metoxi-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-4-fluoro-N-((R,Z)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)azepano-4-carboxamida
	314	1-((3R,4R)-4-(2-clorofenil)-1-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidina-3-carbonil)-3-fluoro-N-((R,Z)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirrolidina-3-carboxamida

La presente memoria contempla cualquier combinación de los grupos antes descriptos para las diversas variables. A lo largo de la memoria, los grupos y sustituyentes de los mismos son seleccionados por el experto en la técnica con el fin de proporcionar restos y compuestos estables.

Formas adicionales de los compuestos

[0097] En algunos aspectos, un compuesto divulgado en la presente posee uno o más estereocentros y cada estereocentro existe independientemente en la configuración R o S. Los compuestos presentados en la presente incluyen todas las formas diastereoméricas, enantioméricas y epiméricas, así como las mezclas apropiadas de las mismas. Además, los compuestos pueden existir como atropisómeros. Los compuestos y métodos proporcionados en la presente incluye todos los isómeros cis, trans, syn, anti, entgegen (E) y zusammen (Z), así como las mezclas apropiadas de los mismos. En ciertas formas de realización, los compuestos descriptos en la presente se preparan como sus estereoisómeros individuales haciendo reaccionar una mezcla racémica del compuesto con un agente de resolución ópticamente activo para formar un par de compuestos/sales diastereoisoméricos, separando los diastereómeros y recuperando los enantiómeros ópticamente puros. En algunas formas de realización, la resolución de enantiómeros se lleva a cabo usando derivados diastereoméricos covalentes de los compuestos descriptos en la presente. En otra forma de realización, los diastereómeros se separan mediante técnicas de separación/resolución basadas en diferencias de solubilidad. En otras formas de realización, la separación de estereoisómeros se realiza mediante cromatografía o mediante la formación de sales diastereoméricas y la separación mediante recristalización, o cromatografía, o cualquier combinación de las mismas. Jean Jacques, Andre Collet, Samuel H. Wilen, “Enantiomers, Racemates and Resolutions”, John Wiley and Sons, Inc., 1981. En un aspecto, los estereoisómeros se obtienen mediante síntesis estereoselectiva.

[0098] En algunas formas de realización, los compuestos descriptos en la presente se preparan como profármacos. Un “profármaco” hace referencia a un agente que se convierte en el fármaco original *in vivo*. Los profármacos suelen ser útiles porque, en algunas situaciones, pueden ser más fáciles de administrar que el fármaco original. Pueden, por ejemplo, estar biodisponibles mediante administración oral, mientras que el original no. El profármaco también puede tener una solubilidad mejorada en composiciones farmacéuticas con respecto al fármaco original. En algunas formas de realización, el diseño de un profármaco aumenta la solubilidad efectiva en agua. Un ejemplo, sin limitación, de un profármaco es un compuesto descripto en la presente, que se administra como un éster (el "profármaco") para facilitar la transmisión a través de una membrana celular donde la solubilidad en agua es perjudicial para la movilidad pero que luego se hidroliza metabólicamente al carboxílico. ácido, la entidad activa, una vez dentro de la célula donde la solubilidad en agua es beneficiosa. Otro ejemplo de profármaco podría ser un péptido corto (poliaminoácido) unido a un grupo ácido donde el péptido se metaboliza para revelar la fracción activa. En ciertas formas de realización, tras la administración *in vivo*, un profármaco se convierte químicamente en la forma biológica, farmacéutica o terapéuticamente activa del compuesto. En ciertas formas de realización, un profármaco se metaboliza enzimáticamente mediante uno o más pasos o procesos hasta la forma biológica, farmacéutica o terapéuticamente activa del compuesto.

[0099] En un aspecto, los profármacos están diseñados para alterar la estabilidad metabólica o las características de transporte de un fármaco, enmascarar efectos secundarios o toxicidad, mejorar el sabor de un fármaco o alterar otras características o propiedades de un fármaco. En virtud del conocimiento de los procesos farmacocinéticos, farmacodinámicos y del metabolismo de los fármacos *in vivo*, una vez

conocido un compuesto farmacéuticamente activo, es posible el diseño de profármacos del compuesto. (Véase, por ejemplo, Nogrady (1985) *Medicinal Chemistry A Biochemical Approach*, Oxford University Press, New York, páginas 388-392; Silverman (1992), The Organic Chemistry of Drug Design and Drug Action, Academic Press, Inc., San Diego, páginas 352-401, Rooseboom *et al*., *Pharmacological Reviews*, 56:53–102, 2004; Aesop Cho, "Recent Advances in Oral Prodrug Discovery", *Annual Reports in Medicinal Chemistry*, Vol. 41, 395-407, 2006; T. Higuchi and V. Stella, *Pro-drugs as Novel Delivery Systems*, Vol. 14 of the A.C.S. Symposium Series).

[00100] En algunas formas de realización, algunos de los compuestos descriptos en la presente pueden ser un profármaco para otro derivado o compuesto activo.

[00101] En algunas formas de realización, los sitios en la porción del anillo aromático de los compuestos descriptos en la presente son susceptibles a diversas reacciones metabólicas. Por lo tanto, la incorporación de sustituyentes apropiados en las estructuras de los anillos aromáticos reducirá, minimizará o eliminará esta vía metabólica. En ciertas formas de realización, el sustituyente apropiado para disminuir o eliminar la susceptibilidad del anillo aromático a reacciones metabólicas es, sólo a modo de ejemplo, un halógeno o un grupo alquilo.

[00102] En otra forma de realización, los compuestos descriptos en la presente se marcan isotópicamente (por ejemplo, con un radioisótopo) o por otros medios, incluido, entre otros, el uso de cromóforos o restos fluorescentes, marcadores bioluminiscentes o marcadores quimioluminiscentes.

[00103] Los compuestos divulgados en la presente, en algunas formas de realización, se utilizan en diferentes formas isotópicas enriquecidas, por ejemplo, enriquecidas en el contenido de ^{2}H, ^{3}H, ^{11}C, ^{13}C y/o ^{14}C. En una forma de realización específica, el compuesto está deuterado en por lo menos un position. Tales formas deuteradas pueden obtenerse mediante el procedimiento descripto en las Patentes Estadounidenses Nros. 5,846,514 y 6,334,997. Conforme lo descripto en las Patentes Estadounidenses Nros. 5,846,514 y 6,334,997, la deuteración puede mejorar la estabilidad metabólica o la eficacia, aumentando así la duración de la acción de los fármacos.

[00104] Salvo indicación en contrario, las estructuras representadas en la presente pretenden incluir compuestos que difieren solo en presencia de uno o más átomos enriquecidos isotópicamente. Por ejemplo, los compuestos que tienen las presentes estructuras excepto por el reemplazo de un hidrógeno por un deuterio o tritio, o el reemplazo de un carbono por un carbono enriquecido ^{13}C- o ^{14}C- están dentro del alcance de la presente invención.

[00105] Los compuestos de la presente invención contener opcionalmente proporciones no naturales de isótopos atómicos en uno o más átomos que constituyen tales compuestos. Por ejemplo, los compuestos pueden estar marcados con isótopos, como por ejemplo, deuterio (^{2}H), tritio (^{3}H), yodo-125 (^{125}I) o carbono-14 (^{14}C). Se contempla la sustitución isotópica con ^{2}H, ^{11}C, ^{13}C, ^{14}C, ^{15}C, ^{12}N, ^{13}N, ^{15}N, ^{16}N, ^{16}O, ^{17}O, ^{14}F, ^{15}F, ^{16}F, ^{17}**F,** ^{18}F, ^{33}S, ^{34}S, ^{35}S, ^{36}S, ^{35}Cl, ^{37}Cl, ^{79}Br, ^{81}Br, y ^{125}**I.** Todas las variaciones isotópicas de los compuestos de la presente invención, radiactivas o no, están incluidas dentro del alcance de la presente invención.

[00106] En algunas formas de realización de un compuesto divulgado en la presente, uno o más entre los grupos R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^{5a}, R^{6a}, R^{6b}, R^{6c}, R^7, y R^8 contienen deuterio en un porcentaje superior a la abundancia natural de deuterio.

[00107] En algunas formas de realización de un compuesto divulgado en la presente, uno o más hidrógenos se reemplazan con uno o más deuterios en uno o más de los siguientes grupos R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^{5a}, R^{6a}, R^{6b}, R^{6c}, R^7, y R^8.

[00108] En algunas formas de realización de un compuesto divulgado en la presente, la abundancia de deuterio en cada uno de R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^{5a}, R^{6a}, R^{6b}, R^{6c}, R^7, y R^8 es independientemente por lo menos 1%, por lo menos 10%, por lo menos 20%, por lo menos 30%, por lo menos 40%, por lo menos 50%, por lo menos 60%, por lo menos 70%, por lo menos 80%, por lo menos 90%, o el 100% del número total de hidrógeno y deuterio.

[00109] En ciertas formas de realización, los compuestos divulgados en la presente tienen algunos o todos los átomos de ^1H reemplazados por átomos de ^2H. Los métodos de síntesis de compuestos que contienen deuterio son conocidos en la técnica e incluyen, a modo de ejemplo únicamente, los siguientes métodos de síntesis.

[00110] Los compuestos sustituidos con deuterio se sintetizan utilizando varios métodos, conforme lo descripto en: Dean, Dennis C.; Editor. Recent Advances in the Synthesis and Applications of Radiolabeled Compounds for Drug Discovery and Development. [In: Curr., Pharm. Des., 2000; 6(10)] 2000, 110 pp; George W.; Varma, Rajender S. The Synthesis of Radiolabeled Compounds via Organometallic Intermediates, Tetrahedron, 1989, 45(21), 6601-21; y Evans, E. Anthony. Synthesis of radiolabeled compounds, J. Radioanal. Chem., 1981, 64(1-2), 9-32.

[00111] Los materiales de partida deuterados se consiguen con facilidad y se someten a los métodos sintéticos descriptos en la presente para proporcionar la síntesis de compuestos que contienen deuterio. Una gran cantidad de reactivos y bloques de construcción que contienen deuterio están disponibles comercialmente a través de proveedores de productos químicos, como Aldrich Chemical Co.

[00112] En ciertas formas de realización extras o adicionales, los compuestos descriptos en la presente se metabolizan tras la administración a un organismo que necesita producir un metabolito que luego se usa para producir un efecto deseado, incluido un efecto terapéutico deseado.

[00113] "Farmacéuticamente aceptable" de acuerdo con la presente, se refiere a un material, como un portador o diluyente, que no anula la actividad biológica o las propiedades del compuesto, y es relativamente no tóxico, es decir, el material puede administrarse a un individuo sin causar efectos biológicos indeseables o interactuando de manera nociva con cualquiera de los componentes de la composición en la que está contenido.

[00114] El término "sal farmacéuticamente aceptable" hace referencia a una formulación de un compuesto que no causa una irritación significativa al organismo al que se administra y no anula la actividad biológica y las propiedades del compuesto. En algunas formas de realización, las sales farmacéuticamente aceptables se obtienen haciendo reaccionar un compuesto divulgado en la presente

con ácidos. También se obtienen sales farmacéuticamente aceptables haciendo reaccionar un compuesto divulgado en la presente con una base para formar una sal.

[00115] Los compuestos descriptos en la presente pueden formarse y/o usarse como sales farmacéuticamente aceptables. Las clases de sales farmacéuticamente aceptables, incluyen, pero no se limitan a: (1) sales de adición de ácido, formadas al hacer reaccionar la forma de base libre del compuesto con un ácido inorgánico farmacéuticamente aceptable, tal como, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido metafosfórico y similares; o con un ácido orgánico, tal como, por ejemplo, ácido acético, ácido propiónico, ácido hexanoico, ácido ciclopentanopropiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido láctico, ácido malónico, ácido succínico, ácido málico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido trifluoroacético, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido 3-(4-hidroxibenzoil)benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido 1,2-etanodisulfónico, ácido 2-hidroxietanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido toluenosulfónico, ácido 2-naftalenosulfónico, ácido 4-metilbiciclo-[2,2,2]oct-2-eno-1-carboxílico, ácido glucoheptónico, ácido 4,4'-metilenobis-(3-hidroxi-2-eno-1-carboxílico), ácido 3-fenilpropiónico, ácido trimetil acético, ácido butil acético terciario, ácido lauril sulfúrico, ácido glucónico, ácido glutámico, ácido hidroxinaftoico, ácido salicílico, ácido esteárico, ácido mucónico, ácido butírico, ácido fenil acético, ácido fenilbutírico, ácido valproico y similares; (2) sales formadas cuando un protón ácido presente en el compuesto original se reemplaza por un ion metálico, por ejemplo, un ion de metal alcalino (por ejemplo, litio, sodio, potasio), un ion alcalinotérreo (por ejemplo, magnesio o calcio) o un ion de aluminio. En algunos casos, los compuestos descriptos en la presente pueden coordinarse con una base orgánica, tal como, entre otras, etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, trometamina, N-metilglucamina, diciclohexilamina, tris(hidroximetil)metilamina. En otros casos, los compuestos descriptos en la presente pueden formar sales con aminoácidos tales como, pero sin limitación, arginina, lisina y similares. Las bases inorgánicas aceptables utilizadas para formar sales con compuestos que incluyen un protón ácido incluyen, entre otras, hidróxido de aluminio, hidróxido de calcio, hidróxido de potasio, carbonato de sodio, hidróxido de sodio y similares.

[00116] Debe entenderse que una referencia a una sal farmacéuticamente aceptable incluye las formas de adición de disolvente, particularmente solvatos. Los solvatos contienen cantidades estequiométricas o no estequiométricas de un disolvente y pueden formarse durante el proceso de cristalización con disolventes farmacéuticamente aceptables tales como agua, etanol y similares. Los hidratos se forman cuando el disolvente es agua, o los alcoholatos se forman cuando el disolvente es alcohol. Los solvatos de los compuestos descriptos en la presente se pueden preparar o formar convenientemente durante los procesos aquí expuestos. Además, los compuestos proporcionados en la presente pueden existir tanto en forma solvatada como no solvatada. En general, las formas solvatadas se consideran equivalentes a las formas no solvatadas a los efectos de los compuestos y métodos proporcionados en la presente.

Composiciones Farmacéuticas

[00117] En otro aspecto, se proporciona un compuesto de la Fórmula (I), (Ia), (II), (IIa), (IIb), (III), (IIIa), o (IIIb), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un estereoisómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de un estereoisómero del mismo, o un atropisómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de un atropisómero del mismo, para su uso en la elaboración de un medicamento.

[00118] En un aspecto, los compuestos descriptos en la presente (por ejemplo, un compuesto de la Fórmula (I), (Ia), (II), (IIa), (IIb), (III), (IIIa), o (IIIb), o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, o un estereoisómero de los mismos, o una sal farmacéuticamente aceptable de un estereoisómero de los mismos, o un atropisómero de los mismos, o una sal farmacéuticamente aceptable de un atropisómero de los mismos) se formulan en composiciones farmacéuticas. Las composiciones farmacéuticas se formulan de manera convencional usando uno o más ingredientes inactivos farmacéuticamente aceptables que facilitan el procesamiento de los compuestos activos en preparaciones que puedan usarse farmacéuticamente. La formulación adecuada depende de la vía de administración elegida. Un resumen de las composiciones farmacéuticas descriptas en la presente se puede encontrar, por ejemplo, en Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Nineteenth Ed (Easton, Pa.: Mack Publishing Company, 1995); Hoover, John E., Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania 1975; Liberman, H.A. and Lachman, L., Eds., Pharmaceutical Dosage Forms, Marcel Decker, New York, N.Y., 1980; y Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, Seventh Ed. (Lippincott Williams & Wilkins1999), que se incorporan a la presente como referencia.

[00119] Una composición farmacéutica, de acuerdo con la presente, hace referencia a una mezcla de un compuesto divulgado en la presente con otros componentes químicos (es decir, ingredientes inactivos farmacéuticamente aceptables), como portadores, excipientes, aglutinantes, agentes de relleno, agentes de suspensión, agentes saborizantes, agentes edulcorantes, agentes desintegrantes, agentes dispersantes, tensioactivos, lubricantes, colorantes, diluyentes, solubilizantes, agentes humectantes, plastificantes, estabilizadores, potenciadores de la penetración, agentes humectantes, agentes antiespumantes, antioxidantes, conservantes o una o más combinaciones de los mismos. La composición farmacéutica facilita la administración del compuesto a un organismo.

[00120] Las formulaciones farmacéuticas descriptas en la presente se pueden administrar a un sujeto de diversas formas mediante múltiples vías de administración, que incluyen, entre otras, inyecciones orales, parenterales (por ejemplo, intravenosas, subcutáneas, intramusculares, intramedulares, inyecciones intratecales, intraventriculares directas, intraperitoneales, intralinfáticas, intranasales), intranasal, bucal, tópica o transdérmica. Las formulaciones farmacéuticas descriptas en la presente incluyen, entre otras, dispersiones líquidas acuosas, dispersiones autoemulsionantes, soluciones sólidas, dispersiones liposomales, aerosoles, formas farmacéuticas sólidas, polvos, formulaciones de liberación inmediata, formulaciones de liberación controlada, formulaciones de fusión rápida, comprimidos, cápsulas, píldoras, formulaciones de liberación retardada, formulaciones de liberación prolongada, formulaciones de liberación pulsátil, formulaciones multipartículas y formulaciones mixtas de liberación inmediata y controlada.

[00121] En algunas formas de realización, los compuestos divulgados en la presente se administran por vía oral.

[00122] En algunas formas de realización, los compuestos divulgados en la presente se administran tópicamente. En tales formas de realización, el compuesto divulgado en la presente se formula en una variedad de composiciones administrables tópicamente, tales como soluciones, suspensiones, lociones, geles, pastas, champús, exfoliantes, productos para frotar, untar, barras medicinales, vendajes medicinales, bálsamos, cremas o ungüentos. En un aspecto, los compuestos divulgados en la presente se administran tópicamente a la piel.

[00123] En otro aspecto, los compuestos divulgados en la presente se administran por inhalación.

[00124] En otro aspecto, los compuestos divulgados en la presente están formulados para administración intranasal. Dichas formulaciones incluyen aerosoles nasales, neblinas nasales y similares.

[00125] En otro aspecto, los compuestos divulgados en la presente se formulan como gotas oculares.

[00126] En cualquiera de los aspectos antes mencionados se proporcionan formas de realización en las cuales la cantidad efectiva del compuesto divulgado en la presente: (a) se administra sistémicamente al mamífero; y/o (b) se administra por vía oral al mamífero; y/o (c) se administra por vía intravenosa al mamífero; y/o (d) se administra por inhalación al mamífero; y/o (e) se administra por administración nasal al mamífero; y/o (f) se administra por vía inyectable al mamífero; y/o (g) se administra por vía tópica al mamífero; y/o (h) se administra por vía oftálmica; y/o (i) se administra por vía rectal al mamífero; y/o (j) se administra de forma no sistémica o local al mamífero.

[00127] En cualquiera de los aspectos antes mencionados se proporcionan formas de realización adicionales que comprenden administraciones únicas de la cantidad efectiva del compuesto divulgado en la presente, incluyendo formas de realización adicionales en las cuales (i) el compuesto se administra una vez; (ii) el compuesto se administra al mamífero varias veces en el lapso de un día; (iii) el compuesto se administra continuamente; o (iv) el compuesto se administra continuamente.

[00128] En cualquiera de los aspectos antes mencionados se proporcionan formas de realización adicionales que comprenden administraciones múltiples de la cantidad efectiva del compuesto divulgado en la presente, incluyendo formas de realización adicionales en las cuales (i) el compuesto se administra de forma continua o intermitente: como en una dosis única; (ii) el tiempo entre múltiples administraciones es cada 6 horas; (iii) el compuesto se administra al mamífero cada 8 horas; (iv) el compuesto se administra al mamífero cada 12 horas; (v) el compuesto se administra al mamífero cada 24 horas. En formas de realización adicionales o alternativas, el método comprende un descanso del fármaco, en donde se suspende temporalmente la administración del compuesto divulgado en la presente o se reduce temporalmente la dosis del compuesto que se está administrando; al finalizar el periodo de descanso del fármaco se reanuda la dosificación del compuesto. En una forma de realización, la duración del descanso del fármaco varía de 2 días a 1 año.

[00129] En ciertas formas de realización, el compuesto divulgado en la presente se administra de forma local en lugar de sistémica.

[00130] En algunas formas de realización, el compuesto divulgado en la presente se administra tópicamente. En algunas formas de realización, el compuesto divulgado en la presente se administra sistémicamente.

[00131] En algunas formas de realización, la formulación farmacéutica está en forma de tableta. En otras formas de realización, las formulaciones farmacéuticas de los compuestos divulgados en la presente se encuentran en forma de cápsula.

[00132] En un aspecto, las formas de dosificación de formulaciones líquidas para administración oral se presentan en forma de suspensiones o soluciones acuosas seleccionadas del grupo que incluye, pero no se limita a, dispersiones orales acuosas, emulsiones, soluciones, elixires, geles y jarabes.

[00133] Para la administración por inhalación, un compuesto divulgado en la presente está formulado para su uso como aerosol, nebulización o polvo.

[00134] Para administración bucal o sublingual, las composiciones pueden tomar la forma de comprimidos, pastillas o geles formulados de manera convencional.

[00135] En algunas formas de realización, los compuestos divulgados en la presente se preparan como formas de dosificación transdérmica.

[00136] En un aspecto, un compuesto divulgado en la presente está formulado en una composición farmacéutica adecuada para inyección intramuscular, subcutánea o intravenosa..

[00137] En algunas formas de realización, el compuesto divulgado en la presente se administra tópicamente y puede formularse en una variedad de composiciones que pueden administrarse tópicamente, tales como soluciones, suspensiones, lociones, geles, pastas, barras medicadas, bálsamos, cremas o pomadas.

[00138] En algunas formas de realización, los compuestos divulgados en la presente se formulan en composiciones rectales tales como enemas, geles rectales, espumas rectales, aerosoles rectales, supositorios, supositorios de gelatina o enemas de retención.

Métodos de Tratamiento

[00139] En otro aspecto, se proporciona un compuesto de la Fórmula (I), (Ia), (II), (IIa), (IIb), (III), (IIIa), o (IIIb), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un estereoisómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de un estereoisómero del mismo, o un atropisómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de un atropisómero del mismo, para su uso en un método para modular RAS-PI3K. En algunas formas de realización, el método comprende inhibir RAS-PI3K. En algunas formas de realización, el método comprende activar RAS-PI3K.

[00140] En otro aspecto, se proporciona un compuesto de la Fórmula (I), (Ia), (II), (IIa), (IIb), (III), (IIIa), o (IIIb), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un estereoisómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de un estereoisómero del mismo, o un atropisómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de un atropisómero del mismo, para su uso en un método para tratar una enfermedad o afección. En algunas formas de realización, se proporciona un método para tratar una enfermedad o afección, el método comprende administrar a un sujeto que lo necesita, una cantidad

terapéuticamente efectiva de un compuesto de la Fórmula (I), (Ia), (II), (IIa), (IIb), (III), (IIIa), o (IIIb), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un estereoisómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de un estereoisómero del mismo, o un atropisómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de un atropisómero del mismo. En algunas formas de realización, la enfermedad o afección es mediada por RAS-PI3K. En algunas formas de realización, la enfermedad es cáncer.

[00141] En otro aspecto, se proporciona un compuesto de la Fórmula (I), (Ia), (II), (IIa), (IIb), (III), (IIIa), o (IIIb), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un estereoisómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de un estereoisómero del mismo, o un atropisómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de un atropisómero del mismo, para su uso en la elaboración de un medicamento para modular RAS-PI3K.

[00142] En otro aspecto, se proporciona un compuesto de la Fórmula (I), (Ia), (II), (IIa), (IIb), (III), (IIIa), o (IIIb), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un estereoisómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de un estereoisómero del mismo, o un atropisómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de un atropisómero del mismo, para su uso en el tratamiento del cáncer en un sujeto que lo necesita.

[00143] En otro aspecto, se proporciona un compuesto de la Fórmula (I), (Ia), (II), (IIa), (IIb), (III), (IIIa), o (IIIb), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un estereoisómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de un estereoisómero del mismo, o un atropisómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de un atropisómero del mismo, para su uso en la elaboración de un medicamento para tratar un cáncer en un sujeto que lo necesita.

[00144] En algunas formas de realización, la enfermedad mediada por RAS-PI3K es un cáncer. En algunas formas de realización, el cáncer se selecciona del grupo que consiste en cáncer de vejiga, cáncer de útero, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de esófago, cáncer de ovario, cáncer de hígado, cáncer de pulmón, cáncer colorrectal, cáncer de cuello uterino, colangiocarcinoma, cáncer gástrico, cáncer de riñón y cáncer de páncreas.

[00145] En otro aspecto, se proporciona un compuesto de la Fórmula (I), (Ia), (II), (IIa), (IIb), (III), (IIIa), o (IIIb), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un estereoisómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de un estereoisómero del mismo, o un atropisómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de un atropisómero del mismo, para su uso en un método para tratar una enfermedad o afección inmunológica.

[00146] En otro aspecto, se proporciona un compuesto de la Fórmula (I), (Ia), (II), (IIa), (IIb), (III), (IIIa), o (IIIb), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un estereoisómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de un estereoisómero del mismo, o un atropisómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de un atropisómero del mismo, para su uso en la elaboración de un medicamento para tratar una enfermedad o afección inmunológica en un sujeto que lo necesita.

[00147] En algunas formas de realización, la enfermedad o afección inmunológica se selecciona entre psoriasis, artritis psoriásica, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, lupus (incluido el lupus eritematoso

sistémico, lupus cutáneo, nefritis lúpica), artritis reumatoide, artritis idiopática juvenil, enfermedad de Still, espondiloartritis y esclerodermia, síndrome de liberación aguda de citocinas asociado con infecciones virales como COVID, con terapias celulares como CAR-T y con una terapia génica.

[00148] En otro aspecto, se proporciona un compuesto de la Fórmula (I), (Ia), (II), (IIa), (IIb), (III), (IIIa), o (IIIb), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un estereoisómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de un estereoisómero del mismo, o un atropisómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de un atropisómero del mismo, para su uso en un método para tratar una enfermedad o afección.

[00149] En algunas formas de realización, un compuesto de la Fórmula (I), (Ia), (II), (IIa), (IIb), (III), (IIIa), o (IIIb), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un estereoisómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de un estereoisómero del mismo, o un atropisómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de un atropisómero del mismo, promueve la cicatrización de heridas.

[00150] En otro aspecto, se proporciona un uso de un compuesto de la Fórmula (I), (Ia), (II), (IIa), (IIb), (III), (IIIa), o (IIIb), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un estereoisómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de un estereoisómero del mismo, o un atropisómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de un atropisómero del mismo, para el tratamiento de una enfermedad o afección inmunológica o cáncer.

Regímenes de dosificación y tratamiento

[00151] En un aspecto, los compuestos divulgados en la presente se utilizan en la elaboración de medicamentos para el tratamiento de las enfermedades o afecciones descriptas en la presente. Además, un método para tratar cualquiera de los enfermedades o afecciones descriptas en la presente en un sujeto que necesita dicho tratamiento, implica la administración de composiciones farmacéuticas que incluyen por lo menos un compuesto descripto en la presente o una sal, metabolito activo, profármaco o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en cantidades terapéuticamente eficaces para dicho sujeto.

[00152] En algunas formas de realización, las composiciones que contienen el compuesto divulgado en la presente se administran para tratamientos profilácticos y/o terapéuticos. En ciertas aplicaciones terapéuticas, las composiciones se administran a un paciente o sujeto que ya padece una enfermedad o afección, en una cantidad suficiente para curar o por lo menos detener parcialmente por lo menos uno de los síntomas de la enfermedad o afección. Las cantidades efectivas para este uso dependen de la gravedad y el curso de la enfermedad o afección, la terapia previa, el estado de salud del paciente, el peso y la respuesta a los medicamentos, y el criterio del médico tratante. Las cantidades terapéuticamente efectivas se determinan opcionalmente mediante métodos que incluyen, entre otros, un ensayo clínico de aumento de dosis.

[00153] En aplicaciones profilácticas, las composiciones que contienen los compuestos divulgados en la presente se administran a un paciente susceptible o en riesgo de sufrir una enfermedad, trastorno o afección en particular.

[00154] En algunas formas de realización, la dosis del fármaco que se administra puede reducirse o suspenderse temporalmente durante un período de tiempo determinado (es decir “descanso del fármaco”). Las dosis empleadas para el tratamiento de seres humanos adultos típicamente oscilan entre 0,01 mg y 5,000 mg por día o de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 1,000 mg por día. En una forma de realización, la dosis deseada se presenta convenientemente en una dosis única o en dosis divididas.

Tratamientos de combinación

[00155] En ciertos casos, es apropiado administrar por lo menos un compuesto divulgado en la presente en combinación con otro agente terapéutico.

[00156] En una forma de realización específica, un compuesto divulgado en la presente se coadministra con un segundo agente terapéutico, en donde el compuesto divulgado en la presente y el segundo agente terapéutico modulan diferentes aspectos de la enfermedad, trastorno o afección que se está tratando, proporcionando así un mayor beneficio general que la administración de cualquiera de los agentes terapéuticos solos.

[00157] Para las terapias de combinación descriptas en la presente, las dosis de los compuestos coadministrados varían dependiendo del tipo de co-fármaco o co-fármacos empleados, del fármaco o fármacos específicos empleados, de la enfermedad o afección que se está tratando, etc. En formas de realización adicionales, cuando se coadministra con uno o más agentes terapéuticos distintos, el compuesto se proporciona administrado simultáneamente con uno o más agentes terapéuticos distintos, o de forma secuencial.

[00158] Si la administración es simultánea, los múltiples agentes terapéuticos se proporcionan, sólo a modo de ejemplo, en una forma única y unificada, o en múltiples formas.

Definiciones

[00159] Tal como se utilizan en esta memoria y en las reivindicaciones adjuntas, las formas singulares de los artículos "un", "una" y "el" incluyen los referentes en plural a menos que el contenido indique claramente lo contrario. También cabe señalar que el término “o” se emplea generalmente en el sentido que incluye “y/o” a menos que el contenido indique claramente lo contrario. Además, los títulos proporcionados son solo por conveniencia y no interpretan el alcance o significado de la invención reivindicada.

[00160] Los términos que siguen, de acuerdo con la presente, tienen los siguientes significados, a menos que se indique lo contrario:

[00161] “Oxo” hace referencia al sustituyente =O.

[00162] “Alquilo” hace referencia a radical de cadena hidrocarbonada lineal o ramificada, que tiene de uno a veinte átomos de carbono y que está unido al resto de la molécula mediante un enlace simple. Un alquilo que comprende hasta 10 átomos de carbono se denomina alquilo C_1-C_{10}, asimismo, por ejemplo, un alquilo que comprende hasta 6 átomos de carbono es un alquilo C_1-C_6. Los alquilos (y otros restos definidos en la presente) que comprenden otros números de átomos de carbono se representan de manera similar. Los grupos alquilo incluyen, entre otros, alquilo C_1-C_{10}, alquilo C_1-C_9, alquilo C_1-C_8, alquilo C_1-

C_7, alquilo C_1-C_6, alquilo C_1-C_5, alquilo C_1-C_4, alquilo C_1-C_3, alquilo C_1-C_2, alquilo C_2-C_8, alquilo C_3-C_8 y alquilo C_4-C_8. Los grupos alquilo representativos incluyen, entre otros, metilo, etilo, *n*-propilo, 1-metiletilo (*i*-propilo), *n*-butilo, *i*-butilo, *s*-butilo, *n*-pentilo, 1,1-dimetiletilo (*t*-butilo), 3-metilhexilo, 2-metilhexilo, 1-etil-propilo, y similares. En algunas formas de realización, el alquilo es metilo o etilo. Salvo que se indique específicamente lo contrario en la memoria, un grupo alquilo puede ser opcionalmente sustituido conforme se describe a continuación.

[00163] "Alquileno" hace referencia a una cadena hidrocarbonada divalente lineal o ramificada que une el resto de la molécula a un grupo radical. En algunas formas de realización, el alquileno es -CH_2-, -CH_2CH_2-, o -$CH_2CH_2CH_2$-. En algunas formas de realización, el alquileno es -CH_2-. En algunas formas de realización, el alquileno es -CH_2CH_2-. En algunas formas de realización, el alquileno es -$CH_2CH_2CH_2$-.

[00164] "Alcoxi" hace referencia a un radical de la fórmula -OR en donde R es un radical alquilo conforme se ha definido. Salvo que se indique específicamente lo contrario en la memoria, un grupo alcoxi puede ser opcionalmente sustituido conforme se describe a continuación. Los grupos alcoxi representativos incluyen, entre otros, metoxi, etoxi, propoxi, butoxi, pentoxi. En algunas formas de realización, el alcoxi es metoxi. En algunas formas de realización, el alcoxi es etoxi.

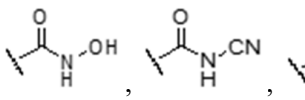
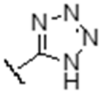
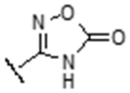
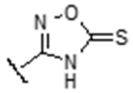
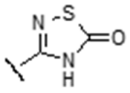
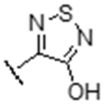
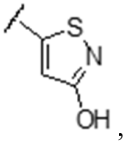
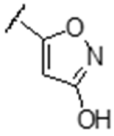
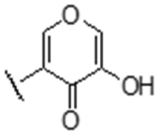
[00165] "Heteroalquilo" hace referencia a un radical alquilo descripto precedentemente en donde uno o más átomos de carbono del alquilo se reemplazan con un átomo de O, N (es decir NH, N-alquilo) o S. "Heteroalquileno" hace referencia a una cadena heteroalquilo divalente lineal o ramificada que une el resto de la molécula a un grupo radical. Salvo que se indique específicamente lo contrario en la memoria, el grupo heteroalquilo o heteroalquileno puede ser opcionalmente sustituido conforme se describe a continuación. Los grupos heteroalquilo representativos incluyen, entre otros -OCH_2OMe, -OCH_2CH_2OMe, u -$OCH_2CH_2OCH_2CH_2NH_2$. Los grupos heteroalquileno representativos incluyen, entre otros -OCH_2CH_2O-, -$OCH_2CH_2OCH_2CH_2O$-, u -$OCH_2CH_2OCH_2CH_2OCH_2CH_2O$-.

[00166] "Alquilamino" hace referencia a un radical de la fórmula -NHR o -NRR en donde cada R es, independientemente, un radical alquilo conforme se ha definido. Salvo que se indique específicamente lo contrario en la memoria, un grupo alquilamino puede ser opcionalmente sustituido conforme se describe a continuación.

[00167] El término "aromático" hace referencia a un anillo plano que tiene un sistema de electrones π deslocalizado que contiene 4n+2 π electrones, en donde n es un entero. Los aromáticos opcionalmente pueden sustituirse. El término "aromático" incluye tanto grupos arilo (por ejemplo, fenilo, naftalenilo) como grupos heteroarilo (por ejemplo, piridinilo, quinolinilo).

[00168] "Arilo" hace referencia a un anillo aromático en donde cada uno de los átomos que forman el anillo es un átomo de carbono. Los grupos arilo pueden ser opcionalmente sustituidos. Los ejemplos de grupos arilo incluyen, entre otros, fenilo y naftilo. En algunas formas de realización, el arilo es fenilo. Dependiendo de la estructura, un grupo arilo puede ser un monorradical o un dirradical (es decir un grupo arileno). Salvo que se indique específicamente lo contrario en la memoria, el término "arilo" o el prefijo "ar-" (tal como en "aralquilo") pretende incluir radicales arilo que están opcionalmente sustituidos.

[00169] "Carboxi" hace referencia a -CO_2H. En algunas formas de realización, los restos carboxi se pueden reemplazar con un "bioisóstero de ácido carboxílico", que hace referencia a un grupo funcional o resto que exhibe propiedades físicas y/o químicas similares a las de un resto de ácido carboxílico. Un bioisóstero de ácido carboxílico tiene propiedades biológicas similares a las de un grupo de ácido carboxílico. Un compuesto con un resto de ácido carboxílico puede tener el resto de ácido carboxílico intercambiado con un bioisóstero de ácido carboxílico y tener propiedades físicas y/o biológicas similares en comparación con el compuesto que contiene ácido carboxílico. Por ejemplo, en una forma de realización, un bioisóstero de ácido carboxílico se ionizaría a pH fisiológico aproximadamente en la misma medida que un grupo de ácido carboxílico. Los ejemplos de bioisósteros de un ácido carboxílico incluyen, entre otros:

 , ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , y similares.

[00170] "Cicloalquilo" hace referencia a un radical no aromático monocíclico o policíclico, en donde cada uno de los átomos que forman el anillo (es decir átomos esqueléticos) es un átomo de carbono. Los cicloalquilos pueden estar saturados o parcialmente insaturados. Los cicloalquilos pueden estar fusionados con un anillo aromático (en cuyo caso el cicloalquilo está unido a través de un átomo de carbono del anillo no aromático). Los grupos cicloalquilo incluyen grupos que tienen de 3 a 10 átomos en el anillo. Los cicloalquilos representativos incluyen, entre otros, cicloalquilos que tienen de tres a diez átomos de carbono, de tres a ocho átomos de carbono, de tres a seis átomos de carbono, o de tres a cinco átomos de carbono. En algunas formas de realización, un cicloalquilo es un cicloalquilo C_3-C_6. En algunas formas de realización, el cicloalquilo es monocíclico, bicíclico o policíclico. En algunas formas de realización, los grupos cicloalquilo se seleccionan entre ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclopentenilo, ciclohexilo, ciclohexenilo, cicloheptilo, ciclooctilo, espiro[2,2]pentilo, biciclo[1,1,1]pentilo, biciclo[3,3,0]octano, biciclo[4,3,0]nonano, biciclo[2,1,1]hexano, biciclo[2,2,1]heptano, biciclo[2,2,2]octano, biciclo[3,2,2]nonano, biciclo[3,3,2]decano, norbornilo, decalinilo y adamantilo. En algunas formas de realización, el cicloalquilo es monocíclico. Los radicales cicloalquilo monocíclicos incluyen, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo. En algunas formas de realización, el cicloalquilo monocíclico es ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo. En algunas formas de realización, el cicloalquilo es bicíclico. Los grupos cicloalquilo bicíclicos incluyen grupos cicloalquilo bicíclicos fusionados, grupos cicloalquilo espirobicíclicos y grupos cicloalquilo bicíclicos con puentes. En algunas formas de realización, los grupos cicloalquilo se seleccionan entre espiro[2,2]pentilo, biciclo[1,1,1]pentilo, biciclo[3,3,0]octano, biciclo[4,3,0]nonano, biciclo[2,1,1]hexano, biciclo[2,2,1]heptano, biciclo[2,2,2]octano,

biciclo[3,2,2]nonano, biciclo[3,3,2]decano, norbornilo, 3,4-dihidronaftalen-1(2H)-ona y decalinilo. En algunas formas de realización, el cicloalquilo es policíclico. Los radicales policíclicos incluyen, por ejemplo, adamantilo. En algunas formas de realización, el cicloalquilo policíclico es adamantilo. Salvo indicación específica en contrario en la memoria, un grupo cicloalquilo puede ser opcionalmente sustituido.

[00171] "Fusionado" hace referencia a cualquier estructura de anillo descripta en la presente que esté fusionada a una estructura de anillo existente. Cuando el anillo condensado es un anillo de heterociclilo o un anillo de heteroarilo, cualquier átomo de carbono en la estructura del anillo existente que pasa a formar parte del anillo de heterociclilo condensado o del anillo de heteroarilo condensado se puede reemplazar con un átomo de nitrógeno.

[00172] "Halo" o "halógeno" hace referencia a bromo, cloro, fluoro o yodo.

[00173] "Haloalquilo" hace referencia a un radical alquilo, conforme se ha definido, que está sustituido por uno o más radicales halo, conforme se han definido, por ejemplo, trifluorometilo, difluorometilo, fluorometilo, triclorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 1,2-difluoroetilo, 3-bromo-2-fluoropropilo, 1,2-dibromoetilo, y similares. Salvo que se indique específicamente lo contrario en la memoria, un grupo haloalquilo puede estar opcionalmente sustituido.

[00174] "Haloalcoxi" hace referencia a un radical alcoxi, conforme se ha definido, que está sustituido por uno o más radicales halo, conforme se han definido, por ejemplo, trifluorometoxi, difluorometoxi, fluorometoxi, triclorometoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi, 1,2-difluoroetoxi, 3-bromo-2-fluoropropoxi, 1,2-dibromoetoxi, y similares. Salvo que se indique específicamente lo contrario en la memoria, un grupo haloalcoxi puede estar opcionalmente sustituido.

[00175] "Heterocicloalquilo" o "heterociclilo" y "anillo heterocíclico" hace referencia a un radical anillo no aromático estable de 3 a 14 miembros que comprende de 2 a 10 átomos de carbono y de uno a 4 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre. Salvo que se indique específicamente lo contrario en la memoria, el radical heterocicloalquilo puede ser un anillo monocíclico, bicíclico (que puede incluir un heterocicloalquilo bicíclico fusionado (cuando se fusiona con un anillo arilo o heteroarilo, el heterocicloalquilo está unido a través de un átomo del anillo no aromático), heterocicloalquilo puenteado o espiroheterocicloalquilo), o policíclico. En algunas formas de realización, el heterocicloalquilo es monocíclico o bicíclico. En algunas formas de realización, el heterocicloalquilo es monocíclico. En algunas formas de realización, el heterocicloalquilo es bicíclico. Los átomos de nitrógeno, carbono o azufre en el radical heterociclilo pueden estar eventualmente oxidados. El átomo de nitrógeno puede estar opcionalmente cuaternizado. El radical heterocicloalquilo está parcial o totalmente saturado. Los ejemplos de tales radicales heterocicloalquilo incluyen, entre otros, dioxolanilo, tienil[1,3]ditianilo, decahidroisoquinolilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, isotiazolidinilo, isoxazolidinilo, morfolinilo, octahidroindolilo, octahidroisoindolilo, 2-oxopiperazinilo, 2-oxopiperidinilo, 2-oxopirrolidinilo, oxazolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, 4-piperidonilo, pirrolidinilo, pirazolidinilo, quinuclidinilo, tiazolidinilo, tetrahidrofurilo, tritianilo, tetrahidropiranilo, tiomorfolinilo, tiamorfolinilo, 1-oxo-tiomorfolinilo, 1,1-dioxo-tiomorfolinilo. El término heterocicloalquilo también incluye todas las

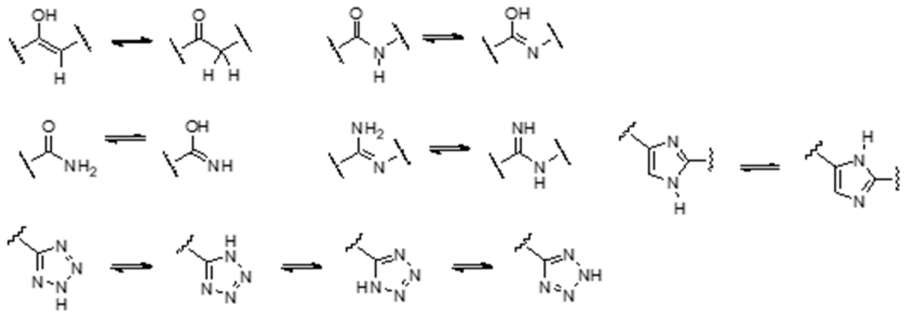
formas de anillos de carbohidratos, incluidos, entre otros, monosacáridos, disacáridos y oligosacáridos. Salvo indicación en contrario, los heterocicloalquilos tienen entre 2 y 10 carbonos en el anillo. En algunas formas de realización, los heterocicloalquilos tienen entre 2 y 8 carbonos en el anillo. En algunas formas de realización, los heterocicloalquilos tienen entre 2 y 8 carbonos en el anillo y 1 o 2 átomos de N. En algunas formas de realización, los heterocicloalquilos tienen entre 2 y 10 carbonos, 0-2 átomos de N, 0-2 átomos de O y 0-1 átomos de S en el anillo. En algunas formas de realización, los heterocicloalquilos tienen entre 2 y 10 carbonos, 1-2 átomos de N, 0-1 átomos de O y 0-1 átomos de S en el anillo. Se entiende que cuando se hace referencia al número de átomos de carbono en un heterocicloalquilo, el número de átomos de carbono en el heterocicloalquilo no igual al número total de átomos (incluidos los heteroátomos) que componen el heterocicloalquilo (es decir átomos esqueléticos del anillo heterocicloalquilo). Salvo que se indique específicamente lo contrario en la memoria, un grupo heterocicloalquilo puede ser opcionalmente sustituido.

[00176] "Heteroarilo" hace referencia a un grupo arilo que incluye uno o más heteroátomos anulares seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre. El heteroarilo es monocíclico o bicíclico. Los ejemplos ilustrativos de heteroarilos monocíclicos incluyen piridinilo, imidazolilo, pirimidinilo, pirazolilo, triazolilo, pirazinilo, tetrazolilo, furilo, tienilo, isoxazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isotiazolilo, pirrolilo, piridazinilo, triazinilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, furazanilo, indolizina, indol, benzofurano, benzotiofeno, indazol, bencimidazol, purina, quinolizina, quinolina, isoquinolina, cinnolina, ftalazina, quinazolina, quinoxalina, 1,8-naftiridina y pteridina. Los ejemplos ilustrativos de heteroarilos monocíclicos incluyen piridinilo, imidazolilo, pirimidinilo, pirazolilo, triazolilo, pirazinilo, tetrazolilo, furilo, tienilo, isoxazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isotiazolilo, pirrolilo, piridazinilo, triazinilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo y furazanilo. Los ejemplos ilustrativos de heteroarilos bicíclicos incluyen la indolizina, indol, benzofurano, benzotiofeno, indazol, benzimidazol, purina, quinolizina, quinolina, isoquinolina, cinolina, ftalazina, quinazolina, quinoxalina, 1,8-naftiridina y pteridina. En algunas formas de realización, heteroarilo es piridinilo, pirazinilo, pirimidinilo, tiazolilo, tienilo, tiadiazolilo o furilo. En algunas formas de realización, un heteroarilo contiene de 0-4 átomos de N en el anillo. En algunas formas de realización, un heteroarilo contiene 1-4 átomos de N en el anillo. En algunas formas de realización, un heteroarilo contiene 0-4 átomos de N, 0-1 átomos de O y 0-1 átomos de S en el anillo. En algunas formas de realización, un heteroarilo contiene 1-4 átomos de N, 0-1 átomos de O y 0-1 átomos de S en el anillo. En algunas formas de realización, heteroarilo es un heteroarilo C_1-C_9. En algunas formas de realización, el heteroarilo monocíclico es un heteroarilo C_1-C_5. En algunas formas de realización, el heteroarilo monocíclico es un heteroarilo de 5 o 6 miembros. En algunas formas de realización, un heteroarilo bicíclico es un heteroarilo C_6-C_9.

[00177] El término "opcionalmente sustituido" o "sustituido" indica que el grupo de referencia puede estar sustituido con uno o más grupos adicionales seleccionados individual e independientemente entre alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heterocicloalquilo., -OH, alcoxi, ariloxi, alquiltio, ariltio, alquilsulfóxido, arilsulfóxido, alquilsulfona, arilsulfona, -CN, alquino, alquilaalquilo C_1-C_6, halógeno, acilo, aciloxi,-CO_2H, -CO_2 alquilo, nitro y amino, incluidos grupos amino mono y disustituidos

(por ejemplo, $-NH_2$, -NHR, $-NR_2$), y sus derivados protegidos. En algunas formas de realización, los sustituyentes opcionales se seleccionan independientemente entre alquilo, alcoxi, haloalquilo, cicloalquilo, halógeno, -CN, $-NH_2$, $-NH(CH_3)$, $-N(CH_3)_2$, -OH, $-CO_2H$, y $-CO_2$ alquilo. En algunas formas de realización, los sustituyentes opcionales se seleccionan independientemente entre fluoro, cloro, bromo, yodo, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CF_3$, $-OCH_3$, y $-OCF_3$. En algunas formas de realización, los grupos sustituidos se sustituyen por uno o dos de los grupos precedentes. En algunas formas de realización, un sustituyente opcional en un átomo de carbono alifático (acíclico o cíclico) incluye oxo (=O).

[00178] Un “tautómero” hace referencia a un cambio de protón de un átomo de una molécula a otro átomo de la misma molécula. Los compuestos presentados en la presente pueden existir como tautómeros. Los tautómeros son compuestos que son interconvertibles por migración de un átomo de hidrógeno, acompañada por un cambio de un enlace simple y un doble enlace adyacente. En las disposiciones de enlace en las que la tautomerización es posible, existirá un equilibrio químico de los tautómeros. Se contemplan todas las formas tautoméricas de los compuestos divulgados en la presente. La proporción exacta de los tautómeros depende de varios factores, incluidos la temperatura, el disolvente y el pH. Algunos ejemplos de interconversiones tautoméricas incluyen:



[00179] Los términos "coadministración" o similares, de acuerdo con la presente, pretenden abarcar la administración de los agentes terapéuticos seleccionados a un solo paciente, y están destinados a incluir regímenes de tratamiento en los que los agentes se administran por la misma o diferente vía de administración o en el mismo o diferente momento.

[00180] Los términos “cantidad efectiva” o “cantidad terapéuticamente efectiva”, de acuerdo con la presente, hacen referencia a una cantidad suficiente de un agente o compuesto que se administra y que aliviará en cierta medida uno o más de los síntomas de la enfermedad o afección que se está tratando. El resultado puede ser la reducción y/o el alivio de los signos, síntomas o causas de una enfermedad, o cualquier otra alteración deseada de un sistema biológico. Por ejemplo, una "cantidad efectiva" para usos terapéuticos es la cantidad de la composición que comprende un compuesto de acuerdo con la presente requerida para proporcionar una disminución clínicamente significativa de los síntomas de la enfermedad. Se puede determinar una cantidad "efectiva" adecuada en cualquier caso individual utilizando técnicas, como un estudio de aumento de dosis. Una “cantidad efectiva” es una cantidad suficiente para que un compuesto logre un propósito establecido en relación con la ausencia del compuesto (por ejemplo, lograr el efecto para el cual se administra, tratar una enfermedad, reducir la actividad enzimática, aumentar la actividad enzimática, reducir una vía de señalización, o reducir uno o

más síntomas de una enfermedad o afección). Un ejemplo de una "cantidad efectiva" es una cantidad suficiente para contribuir al tratamiento, prevención o reducción de un síntoma o síntomas de una enfermedad, que también podría denominarse "cantidad terapéuticamente efectiva". Una “reducción” de un síntoma o síntomas (y equivalentes gramaticales de esta frase) significa disminuir la gravedad o frecuencia del o los síntomas, o eliminarlos. Una "cantidad profilácticamente efectiva" de un fármaco es una cantidad de un fármaco que, cuando se administra a un sujeto, tendrá el efecto profiláctico deseado, por ejemplo, prevenir o retrasar la aparición (o recurrencia) de una lesión, enfermedad, patología o afección, o reducir la probabilidad de aparición (o recurrencia) de una lesión, enfermedad, patología o afección, o sus síntomas. El efecto profiláctico completo no se produce necesariamente con la administración de una dosis y puede ocurrir sólo después de la administración de una serie de dosis. Por lo tanto, se puede administrar una cantidad profilácticamente eficaz en una o más administraciones. Una “cantidad decreciente de actividad”, de acuerdo con la presente, hace referencia a una cantidad de antagonista necesaria para disminuir la actividad de una enzima en relación con la ausencia del antagonista. Una “cantidad que altera la función”, de acuerdo con la presente, hace referencia a la cantidad de antagonista necesaria para alterar la función de una enzima o proteína en relación con la ausencia del antagonista. Las cantidades exactas dependerán del propósito del tratamiento y serán determinables por el experto en la técnica utilizando técnicas conocidas (véase, por ejemplo, Lieberman, *Pharmaceutical Dosage Forms* (vols. 1-3, 1992); Lloyd, *The Art, Science and Technology of Pharmaceutical Compuestoing* (1999); Pickar, *Dosage Calculations* (1999); y *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, 20th Edition, 2003, Gennaro, Ed., Lippincott, Williams & Wilkins).

[00181] El término “combinación farmacéutica” de acuerdo con la presente, hace referencia a un producto que resulta de la mezcla o combinación de más de un ingrediente activo e incluye combinaciones tanto fijas como no fijas de los ingredientes activos. El término “combinación fija” indica que los ingredientes activos, por ejemplo, un compuesto de la Fórmula (I) y un coagente, se administran ambos a un paciente simultáneamente en forma de una sola entidad o dosis. El término “combinación no fija” significa que los ingredientes activos, por ejemplo, un compuesto de la Fórmula (I) y un coagente, se administran a un paciente como entidades separadas ya sea de manera simultánea, concurrente o secuencial sin límites de tiempo específicos de intervención, en donde dicha administración proporciona niveles efectivos de los dos compuestos en el organismo del paciente. Esto último también se aplica a la terapia de cóctel, por ejemplo, la administración de tres o más principios activos.

[00182] El término “sujeto” o “paciente” abarca los mamíferos. Los ejemplos de mamíferos incluyen, entre otros, seres humanos. En una forma de realización, el mamífero es un humano.

[00183] Los términos “tratar”, “tratando” o “tratamiento”, de acuerdo con la presente, incluyen aliviar, disminuir o mejorar por lo menos un síntoma de una enfermedad o afección, prevenir síntomas adicionales, inhibir la enfermedad o afección, por ejemplo, detener el desarrollo de la enfermedad o afección, aliviar la enfermedad o afección, causar la regresión de la enfermedad o afección, aliviar una afección causada por la enfermedad o afección, o detener los síntomas de la enfermedad o afección ya sea por vía profiláctica y/o terapéutica.

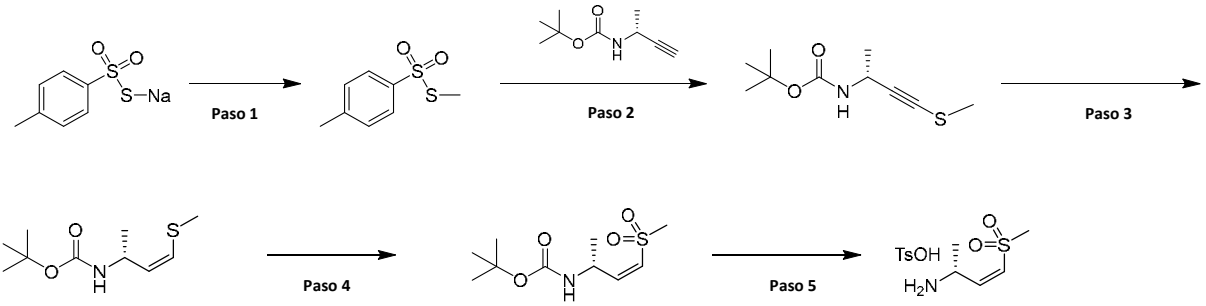
Tabla 2. Abreviaturas

Acrónimo	Término
^{1}H NMR	Resonancia magnética nuclear de protones
ACN, MeCN	Acetonitrilo
aq.	Acuoso
BINAP	(2,2′-Bis(difenilfosfino)-1,1′-binaftilo)
Boc	*terc*-Butiloxicarbonilo
DAST	Trifluoruro de dietilaminoazufre
DCE	Dicloroetano
DCM	Diclorometano
DEA	Dietilamina
Deoxo-Fluor®	Trifluoruro de bis(2-metoxitil)aminoazufre
DIAD	Diisopropil azodicarboxilato
DIPEA	Diisopropiletilamina
DMA	Dimetilacetamida
DMAP	4-Dimetilaminopiridina
DME	1,2-Dimetoxietano
DMF	Dimetilformamida
DMSO	Dimetilsulfóxido
EA, EtOAc	Acetato de etilo
ESI	Ionización por electropulverización
FCC	Cromatografía en columna de gel de sílice en fase normal
h, hr(s)	Hora/s
HATU	1-[Bis(dimetilamino)metileno]-1*H*-1,2,3-triazolo[4,5-*b*]piridinio 3-oxid hexafluorofosfato
HPLC	Cromatografía líquida de alta resolución
KHMDS	Bis(trimetilsilil)amida de potasio
KOtBu	Terc-butóxido de potasio
LDA	Diisopropilamida de litio
LiHMDS	Bis(trimetilsilil)amida de litio
m-CPBA	Ácido meta-cloroperoxibenzoico
min	Minutos
MTBE	Metil *terc*-butil éter
m/z	Relación masa-carga
NBS	*N*-Bromosuccinimida
NCS	*N*-Clorosuccinimida
NFSI	*N*-Fluorobencenosulfonimida
NMP	*N*-Metil-2-pirrolidona
$Pd_2(dba)_3$	Tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0)
$Pd(dppf)Cl_2$	[1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II)
PE	Éter de petróleo
ppm	Partes por millón
psi	Libras por pulgada cuadrada
PTFE	Politetrafluoroetileno
quant.	Cuantitativo
RP-HPLC	Cromatografía líquida de alta resolución en fase inversa
Rt	Tiempo de retención
rt	Temperatura ambiente
RuPhos Pd G4	[Diciclohexil(2′,6′-diisopropoxi-2-bifenilil)fosfina-κ*P*](metanosulfonatato-κ*O*)[2′-(metilamino-κ*N*)-2-bifenilil-κC^2]paladio
sat.	Saturado
Selectfluor®	1-Clorometil-4-fluoro-1,4-diazoniabiciclo[2,2,2]octano bis(tetrafluoroborato)
SFC	Cromatografía de fluidos supercríticos

Acrónimo	Término
SPhos Pd G4	(*SP*-4-3)-[Diciclohexil(2′,6′-dimetoxi[1,1′-bifenil]-2-il)fosfina-κP](metanosulfonato-κO)[2′-(metilamino-κN)[1,1′-bifenil]-2-il-κC]paladio
$T_3P^®$	2,4,6-Tripropil-l,3,5,2,4,6-trioxatrifosforinano-2,4,6-trióxido
TEA	Trietilamina
TFA	Ácido trifluoroacético
THF	Tetrahidrofurano
TLC	Cromatografía de capa fina
TMSCl	Trimetilsilil cloruro
TsOH	Ácido *p*-toluenosulfónico
XantPhos	4,5-Bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno
XPhos	Diciclohexil[2′,4′,6′-tris(propan-2-il)[1,1′-bifenil]-2-il]fosfano

Ejemplo 1. Síntesis de los Compuestos de la Invención

Esquema 1. Síntesis del Intermedio (*R,Z*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-amina



[00184] ***Paso 1.*** A una solución de 4-metilbencenosulfontioato de sodio (30 g, 143 mmol, 1,0 eq) en DMF (100 mL, 1,4 M) se agregó yodometano (8,9 mL, 143 mmol, 1,0 eq). La reacción fue agitada durante 24 h a 25°C bajo N_2. La mezcla de reacción fue inactivada con agua (300 mL) y extraída con EtOAc (300 mL × 2). Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con solución salina (300 mL × 3), secadas sobre Na_2SO_4, filtradas y concentradas bajo presión reducida. El residuo resultante fue purificado por FCC en sílice (PE:EtOAc = 50:1) para obtener *S*-metil 4-metilbencenosulfonotioato (27 g, 133 mmol, 94% de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,81 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,35 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 2,50 (s, 3H), 2,46 (s, 3H).

[00185] ***Paso 2.*** *n*-Butil litio (39,7 mL, 99,3 mmol, 2,1 eq) se agregó por goteo a una solución agitada de *terc*-butil (*R*)-but-3-in-2-il carbamato (8,0 g, 47,3 mmol, 1,0 eq) y *N*,*N*,*N*,*N*-tetrametiletilendiamina (5,5 g, 47,3 mmol, 1,0 eq) en THF anhidro (30 mL, 0,24 M) a 0°C bajo atmósfera de nitrógeno. Luego de 30 minutos, se agregó *S*-metil 4-metilbencenosulfonotioato (10 g, 49,6 mmol, 1,1 eq) en THF (80 mL, 0,60 M). La reacción fue agitada a 0°C durante 2 h antes de ser inactivada mediante NH_4Cl saturado acuoso (200 mL) a 0°C y extraída con acetato de etilo (200 mL × 3). Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con solución salina (200 mL), secadas sobre Na2SO4 anhidro, filtradas y concentradas bajo presión reducida. El residuo resultante fue purificado por FCC en sílice (PE:EtOAc = 5:1) para obtener *terc*-butil (*R*)-(4-(metiltio)but-3-in-2-il)carbamato (9,0 g, 41,8 mmol, 88% de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 4,65 - 4,76 (m, 1H), 4,50 - 4,63 (m, 1H), 2,37 (s, 3H), 1,46 (s, 9H), 1,39 (d, *J* = 6,88 Hz, 3H).

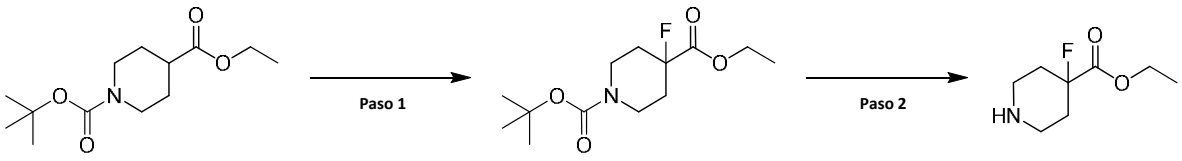
[00186] ***Paso 3.*** *terc*-Butil (*R*)-(4-(metiltio)but-3-in-2-il)carbamato (3,0 g, 13,9 mmol, 1,0 eq), catalizador Lindlar (900 mg), y hexeno (6 mL) se absorbieron en metanol (30 mL, 0,46 M). La reacción fue agitada bajo H_2 (30 psi) a 25°C durante 3 h. La mezcla fue filtrada y concentrada bajo vacío. El residuo resultante fue purificado por FCC (PE:EtOAc = 3:1) para obtener *terc*-butil (*R,Z*)-(4-(metiltio)but-3-en-2-il)carbamato (2,6 g, 12,0 mmol, 86% de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 5,96 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 5,43 (dd, *J* = 8,0, 9,5 Hz, 1H), 4,63 - 4,34 (m, 2H), 2,28 (s, 3H), 1,45 (s, 9H), 1,22 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H).

[00187] ***Paso 4.*** A una solución de *terc*-butil (*R,Z*)-(4-(metiltio)but-3-en-2-il)carbamato (2,6 g, 12,0 mmol, 1,0 eq) en DCM (10 mL, 1,2 M) se agregó ácido 3-cloroperbenzoico (6,2 g, 35,9 mmol, 3,0 eq) en porciones durante 5 min. La reacción fue agitada a 25°C durante 2 h antes de diluirse con Na_2SO_3 saturado acuoso (100 mL × 2) y extraída con DCM (200 mL). El extracto fue lavado con $NaHCO_3$ saturado acuoso (100 mL × 2) luego lavada con solución salina (200 mL), secada sobre Na_2SO_4, filtrada y concentrada bajo presión reducida. El residuo resultante fue purificado por FCC en sílice (PE:EtOAc = 1:1) para obtener *terc*-butil (*R,Z*)-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)carbamato (2,4 g, 9,47 mmol, 79% de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 6,31 - 6,22 (m, 1H), 6,21 - 6,11 (m, 1H), 4,63 (s, 1H), 3,19 (s, 3H), 1,42 (s, 9H), 1,31 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H).

[00188] ***Paso 5.*** *terc*-Butil (*R,Z*)-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)carbamato (2,4 g, 9,47 mmol, 1,0 eq) y ácido p-toluensulfónico monohidrato (1,8 g, 9,47 mmol, 1,0 eq) se absorbieron en MeCN (30 mL, 0,32 M). La reacción fue agitada a 40 °C durante 16 h. La mezcla fue concentrada bajo vacío para obtener (*R,Z*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-amina (sal de TsOH, 3,0 g, 9,33 mmol, 99% de rendimiento) como un sólido blanco, que se usó en el siguiente paso directamente. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8,13 (br s, 1H), 7,51 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,14 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 6,75 (d, *J* = 11,2 Hz, 1H), 6,37 (dd, *J* = 9,6, 11,2 Hz, 1H), 5,09 (br s, 2H), 4,95 - 4,75 (m, 1H), 3,12 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 1,31 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H).

[00189] El **Intermedio (*S,Z*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-amina, sal de ácido 4-metilbencensulfónico** se sintetizó de manera análoga a (*R,Z*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-amina comenzando con *terc*-butil (*S*)-but-3-in-2-il carbamato.

Esquema 2. Síntesis del Intermedio etil 4-fluoropiperidina-4-carboxilato



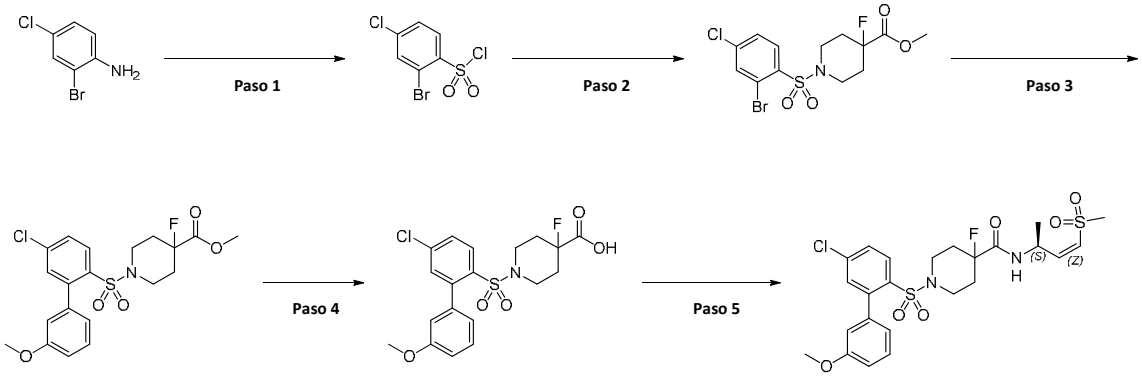
[00190] ***Paso 1.*** A una solución de 1-*terc*-butil 4-etil piperidina-1,4-dicarboxilato (54 g, 209,9 mmol, 1 eq) en THF (500 mL) se agregó 2 M LDA (157 mL, 315 mmol, 1,5 eq) por goteo a -45°C y la mezcla fue agitada a -45°C durante 0,5 horas. Luego a la mezcla se agregó NFSI (82,7 g, 262 mmol, 1,3 eq) en THF (500 mL) por goteo y la solución resultante fue agitada a -45°C durante 1 hora y a -45~15°C durante 1 hora. La reacción fue inactivada con NH_4Cl saturado acuoso (1 L) y extraída con EtOAc (1 L × 2). Las fases orgánicas combinadas fueron lavadas con (1 L × 2), secadas sobre Na_2SO_4, filtradas, concentradas

y purificadas por FCC (PE:EtOAc = 9:1) para obtener 1-*terc*-butil 4-etil 4-fluoropiperidina-1,4-dicarboxilato como un aceite amarillo (47,3 g, 172 mmol, 82% de rendimiento). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 4,26 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 4,09 - 3,94 (m, 2H), 3,11 (br s, 2H), 2,05 (s, 1H), 1,99 - 1,88 (m, 3H), 1,48 (s, 9H), 1,32 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H).

[00191] ***Paso 2.*** Una mezcla de 1-*terc*-butil 4-etil 4-fluoropiperidina-1,4-dicarboxilato (30 g, 109 mmol, 1 eq) en HCl/EtOAc (4 M, 350 mL) fue agitada a 25°C durante 1 hora. La reacción fue concentrada para obtener un producto crudo como un sólido rosado. El producto crudo fue lavado con un disolvente mixto MTBE/PE (1:1, 100 mL × 3) para obtener etil 4-fluoropiperidina-4-carboxilato como un sólido rosado claro (22,3 g, 106 mmol, 97%). ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d_4) δ ppm 4,28 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,48 - 3,39 (m, 2H), 3,30 - 3,20 (m, 2H), 2,42 - 2,18 (m, 4H), 1,32 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H).

[00192] El **Intermedio metil 4-fluoropiperidina-4-carboxilato** fue preparado a partir de 1-*terc*-butil 4-metil 4-fluoropiperidina-1,4-dicarboxilato de manera análoga al Paso 2 de la síntesis de etil 4-fluoropiperidina-4-carboxilato.

Esquema 3. Síntesis de (*S*,*Z*)-1-((5-cloro-3'-metoxi-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-4-fluoro-*N*-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)piperidina-4-carboxamida (Compuesto 1)



[00193] ***Paso 1.*** 2-Bromo-4-cloroanilina (1,5 g, 7,26 mmol, 1,0 eq) se agregó en una porción a una mezcla de ácido clorhídrico concentrado (3 mL) y ácido acético glacial (1 mL) en un matraz equipado con un agitador mecánico. La sal de clorhidrato rosada espesa fue enfriada en un baño de hielo a 0°C. Una solución de nitrito de sodio (553 mg, 8,0 mmol, 1,1 eq) en agua (1,5 mL) se agregó por goteo a una velocidad de manera tal que la temperatura no excediese 0°C. Esta mezcla fue agitada durante 45 min a 0°C. En un matraz separado, se burbujeó gas de dióxido de azufre a través de 5 mL de ácido acético glacial bajo agitación vigorosa durante 30 minutos. Se agregó cloruro de cobre(I) (274 mg) a esta solución y se continuó burbujeando gas dióxido de azufre hasta que la suspensión de color amarillo verdoso se volvió azul verdoso y la mayoría de los sólidos se disolvieron (aproximadamente 30 minutos). Esta mezcla fue enfriada a 0°C en un baño de hielo con agitación y se agregó la mezcla de diazotización en porciones durante 30 minutos, luego de lo cual el baño de hielo fue retirado y la mezcla se dejó entibiar a rt. La mezcla fue agitada durante 30 minutos más. La reacción fue vertida en agua helada (10 mL) y el sólido gomoso precipitado fue extraído con MTBE (20 mL × 3). Los extractos combinados fueron lavados con bicarbonato de sodio saturado acuoso (30 mL) hasta volverse neutros y se lavó con

agua (30 mL × 2), secados sobre Na_2SO_4, filtrados, y concentrados bajo vacío para obtener 2-bromo-4-cloro-bencenosulfonil cloruro como un sólido verde oscuro (1,4 g, 4,72 mmol, 65%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8,14 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,88 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,54 (dd, *J* = 8,6, 2,0 Hz, 1H).

[00194] ***Paso 2.*** A una solución de metil 4-fluoropiperidina-4-carboxilato (300 mg, 1,52 mmol, 1 eq) en DCM (5 mL, 0,3 M) se agregó TEA (307 mg, 3,04 mmol, 2 eq) y 2-bromo-4-cloro-bencenosulfonil cloruro (572 mg, 1,97 mmol, 1,3 eq) a 0°C. La reacción fue agitada a 25°C durante 2 horas. La mezcla de reacción fue vertida en agua (10 mL) y extraída con DCM (10 mL × 3). Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con solución salina (10 mL × 2), secadas sobre Na_2SO_4, filtradas y concentradas bajo presión reducida. El residuo fue purificado por FCC en sílice (PE:EtOAc = 8:2) para proporcionar metil 1-(2-bromo-4-cloro-fenil)sulfonil-4-fluoro-piperidina-4-carboxilato (600 mg, 1,45 mmol, 95% de rendimiento) como un aceite amarillo. [M+H] calculado para $C_{13}H_{14}BrClFNO_4S$, 415; encontrado 416.

[00195] ***Paso 3.*** A una solución de metil 1-(2-bromo-4-cloro-fenil)sulfonil-4-fluoro-piperidina-4-carboxilato (200 mg, 0,48 mmol, 1,0 eq) y ácido 3-metoxifenilborónico (80,6 mg, 0,53 mmol, 1,1 eq) en tolueno (9 mL, 0,04 M) y agua (3 mL, 0,04 M) se agregó Na_2CO_3 (153 mg, 1,45 mmol, 3,0 eq) y $Pd(PPh_3)_4$ (55,7 mg, 0,05 mmol, 0,1 eq) a 25°C bajo N_2. La mezcla fue agitada a 80°C durante 18 h. Luego de enfriar a rt, la mezcla de reacción fue vertida en agua (15 mL) y extraída con EtOAc (15 mL × 3). Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con solución salina (10 mL × 2), secadas sobre Na_2SO_4, filtradas y concentradas bajo presión reducida. El residuo fue purificado por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (PE:EtOAc = 80:20) para proporcionar metil 1-[4-cloro-2-(3-metoxifenil)fenil]sulfonil-4-fluoro-piperidina-4-carboxilato (160 mg, 0,36 mmol, 75% de rendimiento) como un aceite amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8,02 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,40 (dd, *J* = 8,6, 2,2 Hz, 1H), 7,23 - 7,31 (m, 2H), 6,84 - 6,95(m, 3H), 3,77 (s, 3H), 3,70 (s, 3H), 3,12 (br d, *J* = 13,1 Hz, 2H), 2,50 - 2,60 (m, 2H), 1,65 - 1,81 (m, 4H). [M+H] calculado para $C_{20}H_{21}ClFNO_5S$, 441; encontrado 442.

[00196] ***Paso 4.*** A una solución de metil 1-[4-cloro-2-(3-metoxifenil)fenil]sulfonil-4-fluoro-piperidina-4-carboxilato (160 mg, 0,36 mmol, 1,0 eq) en THF (6 mL, 0,05 M) y agua (2 mL, 0,05 M) se agregó LiOH (43,4 mg, 1,81 mmol, 5,0 eq). La mezcla fue agitada a 50°C durante 3 horas. Luego de enfriar a rt, la mezcla fue acidificada con 1N HCl a pH = 4-5, vertida en agua (10 mL) y extraída con EtOAc (10 mL × 3). Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con solución salina (10 mL × 2), secadas sobre Na_2SO_4, filtradas y concentradas bajo presión reducida. El Compuesto ácido 1-[4-cloro-2-(3-metoxifenil)fenil]sulfonil-4-fluoro-piperidina-4-carboxílico se obtuvo como un aceite amarillo (140 mg, 0,33 mmol, 90%).

[00197] ***Paso 5.*** A una solución de ácido 1-[4-cloro-2-(3-metoxifenil)fenil]sulfonil-4-fluoro-piperidina-4-carboxílico (50 mg, 0,12 mmol, 1 eq) en DCM (3 mL, 0,04 M) se agregó (*S*,*Z*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-amina (sal de TsOH, 41 mg, 0,13 mmol, 1,1 eq), HATU (67 mg, 0,18 mmol, 1,5 eq) y DIPEA (38 mg, 0,29 mmol, 2,5 eq) a 0 °C. La mezcla fue agitada a 25°C durante 2 h. La mezcla de reacción fue vertida en agua (10 mL) y extraída con EtOAc (10 mL × 3). Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con solución salina (10 mL × 2), secadas sobre Na_2SO_4, filtradas y concentradas bajo presión

reducida. El residuo fue purificado por TLC Prep (DCM:MeOH = 20:1) para obtener (*S*,*Z*)-1-((5-cloro-3'-metoxi-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-4-fluoro-*N*-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)piperidina-4-carboxamida **(Compuesto 1)** (35 mg, 0,06 mmol, 53%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,36 (br d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 8,04 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,70 (dd, *J* = 8,6, 2,2 Hz, 1H), 7,47 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 7,34 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,93 - 7,03 (m, 3H), 6,45 (d, *J* = 11,2 Hz, 1H), 6,26 (dd, *J* = 11,1, 9,6 Hz, 1H), 5,25 - 5,41 (m, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,12 (s, 5H), 2,52 - 2,56 (m, 2H), 1,58 - 1,84 (m, 4H), 1,20 (d, *J* = 6,78 Hz, 3H). [M+H] calculado para $C_{24}H_{28}ClFN_2O_6S_2$, 558,1; encontrado 559,1.

[00198] Los **Compuestos 2-18,** los **Compuestos 219-220,** y los **Compuestos 267-268** fueron sintetizados de manera análoga al **Compuesto 1** comenzando a partir de la anilina adecuada en el Paso 1 y el ácido borónico adecuado en el Paso 3. Se usó metil 4-fluoropiperidina-4-carboxilato o etil 4-fluoropiperidina-4-carboxilato en el Paso 2.

[00199] El **Compuesto 19** y el **Compuesto 200** fueron sintetizados a partir del sulfonil cloruro adecuado de manera análoga a los Pasos 2-5 del **Compuesto 1**.

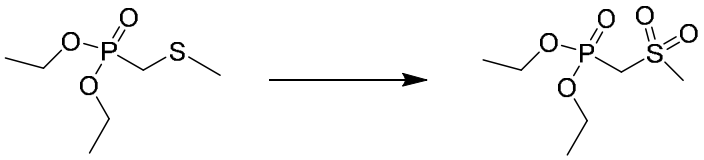
[00200] Los **Intermedios ácido 4-fluoro-1-((3'-metoxi-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)piperidina-4-carboxílico y ácido 1-((2'-cloro-5-metoxi-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-4-fluoropiperidina-4-carboxílico** fueron sintetizados a partir del sulfonil cloruro adecuado y ácido borónico de manera análoga a los Pasos 2-4 del **Compuesto 1**.

[00201] El **Compuesto 201** fue sintetizado de manera análoga al **Compuesto 1** usando etil 4-metil-4-piperidinacarboxilato clorhidrato en el Paso 2.

[00202] El **Compuesto 203** fue sintetizado de manera análoga al **Compuesto 201** usando (*R*,*Z*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-amina, sal de TsOH en el Paso 5.

[00203] El **Intermedio etil 1-((5-cloro-3'-hidroxi-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-4-fluoropiperidina-4-carboxilato** fue preparado de manera análoga al **Compuesto 1**, Pasos 1-3, usando 3-ácido hidroxifenilborónico en el Paso 3.

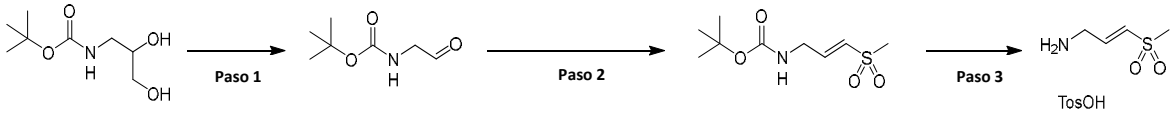
Esquema 4. Síntesis del Intermedio 1-[etoxi(metilsulfonilmetil)fosforil]oxietano



[00204] A una mezcla de dietil (metiltiometil)fosfonato (20 g, 101 mmol, 1 eq) en MeCN (160 mL, 0,42 M) y agua (80 mL, 0,42 M) se agregó oxona (185 g, 303 mmol, 3 eq) en porciones a 0-5°C. La mezcla fue agitada a 25°C durante 2 h. La mezcla de reacción fue filtrada y el filtrado fue inactivado con Na_2SO_3 saturado acuoso (200 mL) a 0-5°C, luego la mezcla fue concentrada bajo presión reducida para eliminar el MeCN. El residuo fue extraído con DCM (100 mL × 2). Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con solución salina (100 mL × 1), secadas sobre Na2SO4 anhidro, filtradas y concentradas bajo presión reducida para obtener 1-[etoxi(metilsulfonilmetil)fosforil]oxietano (21 g, 91,2

mmol, 90%) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 4,20 - 4,32 (m, 4H), 3,59 (d, *J* = 16,4 Hz, 2H), 3,21 (s, 3H), 1,38 (t, *J* = 7,1 Hz, 6H).

Esquema 5. Síntesis del Intermedio (*E*)-3-(metilsulfonil)prop-2-en-1-amina



[00205] ***Paso 1.*** A una suspensión de *terc*-butil *N*-(2,3-dihidroxipropil)carbamato (2,5 g, 13,1 mmol, 1 eq) en agua (20 mL, 0,65 M) se agregó $NaIO_4$ (3,1 g, 14,4 mmol, 1,1 eq) a 0°C. El matraz se cubrió con papel de aluminio para proteger el $NaIO_4$ de la luz. La mezcla fue agitada durante 4 h a 0°C bajo N_2. La mezcla fue extraída con DCM (10 mL × 5). La capa orgánica fue secada sobre Na_2SO_4, filtrada y concentrada bajo presión reducida para obtener *terc*-butil *N*-(2-oxoetil)carbamato (1,6 g, 9,80 mmol, 75%) como un aceite incoloro. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 9,65 (s, 1H), 5,21 (br s, 1H), 4,07 (br d, *J* = 4,5 Hz, 2H), 1,45 (s, 9H).

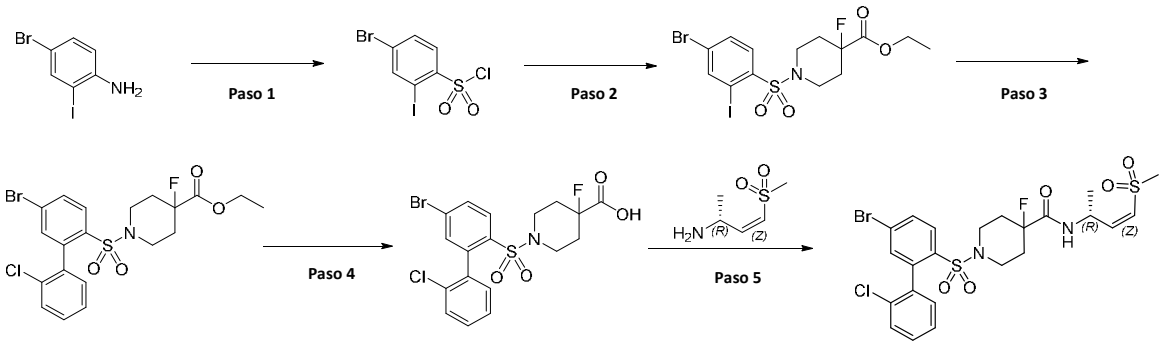
[00206] ***Paso 2.*** A una suspensión de 1-[etoxi(metilsulfonilmetil)fosforil]oxietano (13,6 g, 59,07 mmol, 1 eq) y carbonato de potasio (24,5 g, 177 mmol, 3 eq) en THF (140 mL, 0,42 M) se agregó *terc*-butil *N*-(2-oxoetil)carbamato (8,5 g, 53,2 mmol, 0,9 eq) a 25°C bajo N_2. La mezcla fue agitada a 50°C durante 8 h. Luego de enfriar a rt, la mezcla fue diluida con agua (150 mL) y extraída con EtOAc (100 mL × 3). Las capas orgánicas combinadas fueron secadas sobre Na_2SO_4, filtradas y concentradas bajo presión reducida. El residuo fue purificado por FCC (PE:EtOAc = 4:1 a 1:1) para obtener *terc*-butil *N*-[(*E*)-3 metilsulfonilalil]carbamato (8,5 g, 36,1 mmol, 61%) como un aceite amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 6,89 - 6,96 (m, 1H), 6,46 - 6,55 (m, 1H), 4,77 - 4,91 (m, 1H), 3,93 - 4,05 (m, 2H), 1,46 (s, 9H), 2,95 (s, 3H).

[00207] ***Paso 3.*** A una solución de *terc*-butil *N*-[(*E*)-3-metilsulfonilalil]carbamato (8,5 g, 36,3 mmol, 1 eq) en MeCN (85 mL, 0,43 M) se agregó ácido p-toluensulfónico monohidrato (8,3 g, 43,5 mmol, 1,2 eq). La mezcla fue agitada a 60°C durante 12 h. Luego la reacción fue filtrada y concentrada bajo presión reducida para obtener 4-metilbencenosulfonato; (*E*)-3-metilsulfonilprop-2-en-1-amina (6,7 g, 21,9 mmol, 60%) como un sólido blanco. ^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,04 (br s, 3H), 7,45 - 7,52 (m, 2H), 7,11 (d, *J* = 7,8 Hz, 2H), 6,97 (dt, *J* = 15,48, 1,6 Hz, 1H), 6,73 (dt, *J* = 15,42, 5,6 Hz, 1H), 3,74 (dd, *J* = 5,57, 1,6 Hz, 2H), 3,05 (s, 3H), 2,28 (s, 3H).

[00208] Los **Compuestos 36-45** fueron sintetizados de manera análoga al **Compuesto 1** comenzando a partir de la anilina adecuada en el Paso 1, el ácido borónico adecuado en el Paso 3 y usando (*E*)-3-metilsulfonilprop-2-en-1-amina en el Paso 5. Se usó metil 4-fluoropiperidina-4-carboxilato o etil 4-fluoropiperidina-4-carboxilato en el Paso 2.

[00209] El **Intermedio 3-((metilsulfonil)metileno)azetidina** fue sintetizado de manera análoga a (*E*)-3-(metilsulfonil)prop-2-en-1-amina, Pasos 2-3, comenzando con *terc*-butil 3-oxoazetidina-1-carboxilato en el Paso 2.

Esquema 6. Síntesis de 1-[4-bromo-2-(2-clorofenil)fenil]sulfonil-4-fluoro-*N*-[(*Z*,1*R*)-1-metil-3-metilsulfonil-alil]piperidina-4-carboxamida (Compuesto 47)



[00210] ***Paso 1.*** A una solución de 4-bromo-2-yodo-anilina (1 g, 3,36 mmol, 1 eq) en HCl concentrado (15 mL)/ácido acético (5 mL, 0,09 M) se agregó $NaNO_2$ (254 mg, 3,70 mmol, 1,1 eq) a 0°C. Esta **mezcla 1** fue agitada a 0°C durante 1 hora. En un matraz separado, se burbujeó SO_2 a través de ácido acético (33 mL, 0,09 M) durante aproximadamente 10 min a 0°C antes de agregar CuCl (99 mg, 1,01 mmol, 0,3 eq). Se burbujeó SO_2 a través de la **mezcla 2** durante aproximadamente 10 min. La **Mezcla 1** se agregó a la **mezcla 2** a 0°C. La mezcla resultante fue agitada a 0°C~20°C durante 1 hora. La mezcla de reacción fue inactivada con agua (30 mL) y extraída con MTBE (30 mL × 2). Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con bicarbonato de sodio saturado acuoso (30 mL × 2) y 30 mL de solución salina. La capa orgánica luego fue separada y secada (Na_2SO_4) antes de evaporar *in vacuo*. El material crudo fue purificado por FCC (PE:EtOAc 50:1) para obtener 4-bromo-2-yodo-bencenosulfonil cloruro (4 g, 10,5 mmol, 62% de rendimiento) como un aceite amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,72 (dd, *J* = 8,6, 1,9 Hz, 1H), 8,07 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 8,37 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H).

[00211] ***Paso 2.*** A una solución de 4-bromo-2-yodo-bencenosulfonil cloruro (3,6 g, 9,44 mmol, 1 eq) y etil 4-fluoropiperidina-4-carboxilato clorhidrato (2,0 g, 9,44 mmol, 1 eq) en DCM (10 mL, 0,9 M) se agregó trietilamina (2,9 g, 28,3 mmol, 3 eq) por goteo a 0°C. La mezcla resultante fue agitada a 20°C durante 1 hora. La mezcla de reacción fue inactivada con agua (15 mL) y extraída con DCM (15 mL × 2). Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con 20 mL de solución salina. La capa orgánica luego fue separada y secada (Na_2SO_4) antes de evaporar *in vacuo*. El material crudo luego fue purificado por FCC para obtener etil 1-(4-bromo-2-yodo-fenil)sulfonil-4-fluoro-piperidina-4-carboxilato (4,3 g, 8,3 mmol, 87% de rendimiento) como un sólido amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8,28 (d, *J* = 1,88 Hz, 1H), 7,99 (d, *J* = 8,50 Hz, 1H), 7,64 (dd, *J* = 8,44, 1,94 Hz, 1H), 4,27 (q, *J* = 7,13 Hz, 2H), 3,75 (dt, *J* = 13,01, 2,56 Hz, 2H), 3,18 (td, *J* = 12,76, 2,75 Hz, 2H), 2,12 - 2,31 (m, 2H), 1,99 - 2,08 (m, 2H), 1,32 (t, *J* = 7,13 Hz, 3H).

[00212] ***Paso 3.*** A una solución de etil 1-(4-bromo-2-yodo-fenil)sulfonil-4-fluoro-piperidina-4-carboxilato (878 mg, 1,69 mmol, 1 eq) en 1,4-dioxano (9 mL, 0,2 M) y 1 M K_3PO_4 acuoso (2,7 mL) se agregó ácido 2-clorofenilborónico (290 mg, 1,86 mmol, 1,1 eq) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (195 mg, 0,169 mmol, 0,1 eq). La mezcla fue agitada a 80°C bajo nitrógeno durante 16 horas. La mezcla fue diluida con agua (100 mL) y extraída con EtOAc (150 mL × 3). Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con solución salina (100 mL × 2), secadas sobre Na_2SO_4, filtradas y concentradas bajo presión

reducida. El residuo fue purificado por TLC Prep (PE:EtOAc 3:1) para obtener etil 1-[4-bromo-2-(2-clorofenil)fenil]sulfonil-4-fluoro-piperidina-4-carboxilato (400 mg, 0,79 mmol, 47% de rendimiento) como un aceite amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8,01 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,67 (dd, *J* = 1,9, 8,5 Hz, 1H), 7,55 - 7,44 (m, 2H), 7,43 - 7,27 (m, 3H), 4,22 (q, *J* = 7,0 Hz, 2H), 3,24 (br d, *J* = 13,4 Hz, 1H), 3,07 (br d, *J* = 13,3 Hz, 1H), 2,98 - 2,85 (m, 1H), 2,72 - 2,58 (m, 1H), 2,04 - 1,79 (m, 4H), 1,34 - 1,27 (m, 3H). [M+H] calculado para $C_{20}H_{20}BrClFNO_4S$, 505; encontrado 506.

[00213] ***Paso 4.*** Etil 1-[4-bromo-2-(2-clorofenil)fenil]sulfonil-4-fluoro-piperidina-4-carboxilato (460 mg, 0,911 mmol, 1 eq) e hidróxido de litio monohidrato (115 mg, 2,73 mmol, 3 eq) se absorbieron en THF (6 mL, 0,11 M) y agua (2 mL, 0,11 M). La mezcla fue agitada a 25°C durante 2 h. La mezcla fue concentrada para eliminar el disolvente orgánico y se acidificó con 6 M HCl para ajustar el pH a 2~4. El precipitado fue filtrado para obtener ácido 1-[4-bromo-2-(2-clorofenil)fenil]sulfonil-4-fluoro-piperidina-4-carboxílico (400 mg, 0,84 mmol, 92% de rendimiento) como un sólido blanco.

[00214] ***Paso 5.*** ácido 1-[4-Bromo-2-(2-clorofenil)fenil]sulfonil-4-fluoro-piperidina-4-carboxílico (500 mg, 1,05 mmol, 1 eq), (*R*,*Z*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-amina (sal de TsOH, 438 mg, 1,36 mmol, 1,3 eq), 2,4,6-tripropil-1,3,5,2,4,6-trioxatrifosforinano-2,4,6-trióxido (1,7 g, 2,62 mmol, 2,5 eq) y DIPEA (407 mg, 3,15 mmol, 3 eq) se combinaron en DCM (5 mL, 0,21 M). La mezcla fue agitada a 25°C durante 2 h. La mezcla fue diluida con agua (10 mL) y extraída con EtOAc (20 mL). El extracto fue lavado con solución salina (20 mL), secado sobre Na_2SO_4, y filtrado. El filtrado fue concentrado *in vacuo* y purificado por cromatografía en columna (PE:EtOAc 10:1~1:1) para obtener 1-[4-bromo-2-(2-clorofenil)fenil]sulfonil-4-fluoro-*N*-[(*Z*,1*R*)-1-metil-3-metilsulfonil-alil]piperidina-4-carboxamida **(Compuesto 47)** como un sólido blanco (428 mg, 0,70 mmol, 66,5% de rendimiento). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,37 (br d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 7,99 - 7,92 (m, 1H), 7,92 - 7,86 (m, 1H), 7,60 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,58 - 7,51 (m, 1H), 7,49 - 7,41 (m, 1H), 7,39 (d, *J* = 4,1 Hz, 2H), 6,45 (d, *J* = 11,3 Hz, 1H), 6,28 (dd, *J* = 9,5, 11,1 Hz, 1H), 5,44 - 5,27 (m, 1H), 3,21 - 3,05 (m, 5H), 2,79 - 2,69 (m, 1H), 2,65 - 2,56 (m, 1H), 2,02 - 1,61 (m, 4H), 1,20 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H). [M+H] calculado para $C_{23}H_{25}BrClFN_2O_5S_2$, 606; encontrado 607.

[00215] Los **Compuestos 20-35** fueron sintetizados de manera análoga al **Compuesto 47** usando la anilina adecuada en el Paso 1 y el ácido borónico adecuado en el Paso 3. Se usó metil 4-fluoropiperidina-4-carboxilato o etil 4-fluoropiperidina-4-carboxilato en el Paso 2.

[00216] Los **Compuestos 48-58** fueron sintetizados de manera análoga al **Compuesto 47** usando el ácido borónico adecuado en el Paso 3. Se usó metil 4-fluoropiperidina-4-carboxilato o etil 4-fluoropiperidina-4-carboxilato en el Paso 2.

[00217] Los **Compuestos 59-60** fueron sintetizados de manera análoga al **Compuesto 47** usando el éster de boronato de pinacol adecuado en el Paso 3 en lugar del ácido borónico. Se usó metil 4-fluoropiperidina-4-carboxilato o etil 4-fluoropiperidina-4-carboxilato en el Paso 2.

[00218] Los **Compuestos 61-62** fueron sintetizados de manera análoga al **Compuesto 47** usando el ácido borónico adecuado en el Paso 3 y (*S*,*Z*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-amina, sal de TsOH en el Paso 5. Se usó metil 4-fluoropiperidina-4-carboxilato o etil 4-fluoropiperidina-4-carboxilato en el Paso 2.

[00219] Los **Compuestos 63-64** fueron sintetizados de manera análoga al **Compuesto 47** usando el ácido borónico adecuado en el Paso 3 y (*E*)-3-(metilsulfonil)prop-2-en-1-amina, sal de TsOH en el Paso 5. Se usó metil 4-fluoropiperidina-4-carboxilato o etil 4-fluoropiperidina-4-carboxilato en el Paso 2.

[00220] El **Compuesto 65** fue sintetizado de manera análoga al **Compuesto 47** usando 3-amino-2,3-dihidrotiofeno 1,1-dióxido en el Paso 5.

[00221] El **Compuesto 66** fue sintetizado de manera análoga al **Compuesto 47** usando (*R*)-3-amino-2,3-dihidrotiofeno 1,1-dióxido en el Paso 5.

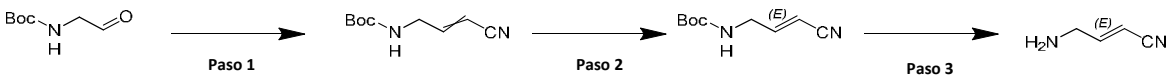
[00222] El **Compuesto 67** fue sintetizado de manera análoga al **Compuesto 47** usando (*S*)-3-amino-2,3-dihidrotiofeno 1,1-dióxido en el Paso 5.

[00223] El **Compuesto 202** fue sintetizado de manera análoga al **Compuesto 47** comenzando con 2-bromo-4,5-dimetoxibencenosulfonil cloruro en el Paso 2.

[00224] El **Compuesto 204** fue sintetizado de manera análoga al **Compuesto 47** usando 3-cloro-2-(tributilestanil)piridina en el Paso 3 y mediante una reacción bajo irradiación con microondas a 140°C durante 1 h.

[00225] El **Compuesto 273** fue sintetizado de manera análoga al **Compuesto 47** usando 3-((metilsulfonil)metileno)azetidina en el Paso 5.

Esquema 7. Síntesis del Intermedio (*E*)-4-aminobut-2-enonitrilo



[00226] ***Paso 1.*** A una solución de *N*-boc-2-aminoacetaldehído (11 g, 69,1 mmol, 1,0 eq) en THF (130 mL, 0,53 M) se agregó dietil cianometilfosfonato (12,2 g, 69,1 mmol, 1 eq) y K_2CO_3 (19,1 g, 138 mmol, 2 eq) a 0°C. La mezcla fue agitada a 25°C durante 12 h. La mezcla de reacción fue vertida en agua (100 mL) y extraída con EtOAc (100 mL × 3). La fase orgánica combinada fue lavada con solución salina (80 mL), secada mediante Na_2SO_4, filtrada y concentrada bajo presión reducida. El residuo fue purificado por cromatografía en columna para obtener *terc*-butil (3-cianoalil)carbamato (8 g, 43,9 mmol, 63%) como un aceite amarillo.

[00227] ***Paso 2.*** Terc-butil N-(3-cianoalil)carbamato crudo (4 g, 22 mmol, 1 eq) fue purificado por HPLC Prep para obtener *terc*-butil *N*-[(*E*)-3-cianoalil]carbamato (1 g, 5,5 mmol, 25%) y *terc*-butil *N*-[(*Z*)-3-cianoalil]carbamato (300 mg, 1,64 mmol, 7,5%).

[00228] ***Paso 3.*** A una solución de *terc*-butil *N*-[(*E*)-3-cianoalil]carbamato (100 mg, 0,55 mmol, 1 eq) en DCM (3 mL, 0,15 M) se agregó TFA (0,5 mL) bajo N_2. La reacción fue agitada a 25°C durante 2 h. La mezcla de reacción fue concentrada bajo presión reducida para obtener ácido (E)-4-aminobut-2-enonitrilo; 2,2,2-trifluoroacético (80 mg, 0,408 mmol, 74%) como un aceite amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d_4) δ ppm 6,77 (dt, J = 16,4, 6,2 Hz, 1H), 5,92 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 3,77 (d, J = 6,1 Hz, 2H).

[00229] El **Intermedio (*Z*)-4-aminobut-2-enonitrilo** fue sintetizado de manera análoga a (*E*)-4-aminobut-2-enonitrilo, Paso 3, usando *terc*-butil *N*-[(*Z*)-3-cianoalil]carbamato.

[00230] El **Compuesto 68** fue sintetizado de manera análoga al **Compuesto 47** usando (*E*)-4-aminobut-2-enonitrilo en el Paso 5.

[00231] El **Compuesto 69** fue sintetizado de manera análoga al **Compuesto 68** comenzando a partir de la anilina adecuada en el Paso 1.

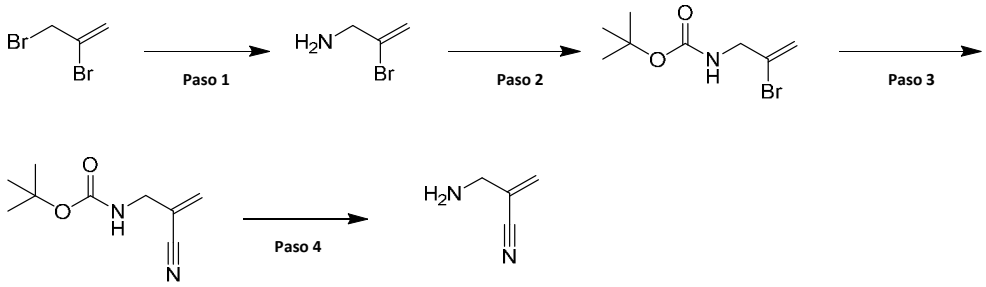
[00232] El **Compuesto 70** fue sintetizado de manera análoga al **Compuesto 47** usando (*Z*)-4-aminobut-2-enonitrilo en el Paso 5.

[00233] El **Compuesto 71** fue sintetizado de manera análoga al **Compuesto 1** usando (*Z*)-4-aminobut-2-enonitrilo en el Paso 5.

[00234] El **Intermedio (*R*,*E*)-4-aminopent-2-enonitrilo** fue sintetizado de manera análoga al (*E*)-4-aminobut-2-enonitrilo comenzando a partir de 1,1-dimetiletil *N*-[(1*R*)-1-metil-2-oxoetil]carbamato en el Paso 1.

[00235] El **Compuesto 229** fue sintetizado de manera análoga al **Compuesto 1**, Paso 5, usando (*R*,*E*)-4-aminopent-2-enonitrilo y ácido 1-((2'-cloro-5-metoxi-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-4-fluoropiperidina-4-carboxílico en el Paso 5.

Esquema 8. Síntesis del Intermedio 2-(aminometil)acrilonitrilo



[00236] ***Paso 1.*** A una solución de hexametilenotetramina (7 g, 49,9 mmol, 1 eq) en cloroformo (50 mL, 1,0 M) se agregó 2,3-dibromopropeno (10,2 g, 50,9 mmol, 1,02 eq) a 70°C. La mezcla fue agitada a 70°C durante 3 horas. La mezcla fue enfriada en un baño de hielo y la sal fue recolectada por filtración para obtener el sólido crudo. El sólido fue disuelto en una solución tibia de 40 mL de agua, 200 mL de EtOH y 45 mL de HCl concentrado. Se formó un precipitado blanco de NH_4Cl y la mezcla de reacción se dejó reposar a 25°C durante 16 h. El sólido blanco fue removido nuevamente por filtración y el licor madre fue concentrado y secado para obtener 2-bromoprop-2-en-1-amina; clorhidrato (13,5 g, 78,3 mmol) como un sólido blanco.

[00237] ***Paso 2.*** 2-Bromoprop-2-en-1-amina; clorhidrato (1 g, 5,80 mmol, 1 eq) y di-*terc*-butil dicarbonato (1,5 g, 6,95 mmol, 1,2 eq) fueron absorbidos en DCM (20 mL, 0,29 M). La mezcla fue agitada a 20°C durante 10 h. La mezcla fue diluida con H_2O (15 mL) y extraída con DCM (80 mL). El extracto fue lavado con solución salina (30 mL), secado sobre Na_2SO_4 y filtrado. El filtrado fue concentrado in *vacuo* y purificado por cromatografía en columna para obtener *terc*-butil *N*-(2-bromoalil)carbamato (600 mg, 2,54 mmol, 44% de rendimiento) como un sólido blanco.

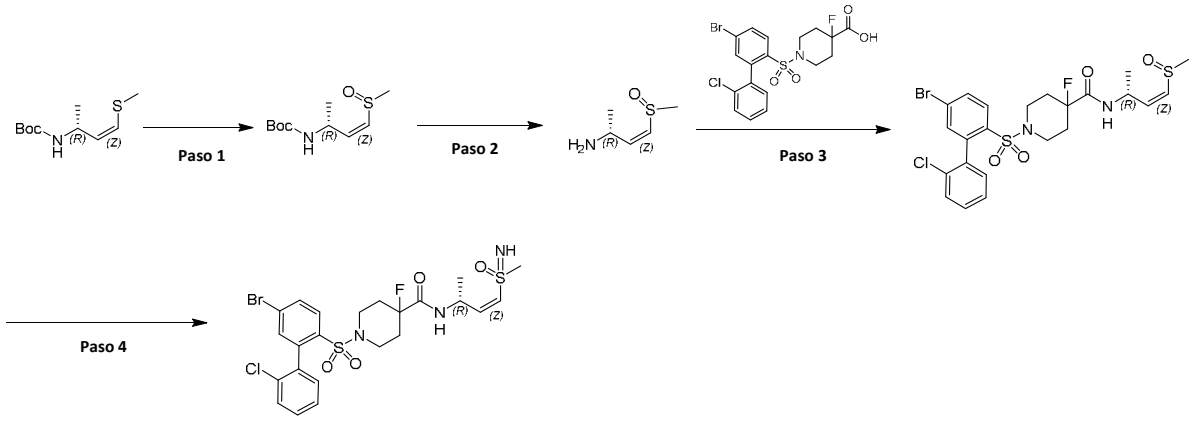
[00238] ***Paso 3.*** A una mezcla de *terc*-butil *N*-(2-bromoalil)carbamato (200 mg, 0,85 mmol, 1 eq) en DMF (2 mL, 0,42 M) se agregó $Zn(CN)_2$ (149 mg, 1,27 mmol, 1,5 eq) y $Pd(PPh_3)_4$ (98 mg, 0,085 mmol,

0,1 eq). La mezcla fue agitada a 110°C durante 12 horas. Luego de enfriar a rt, la mezcla de reacción fue vertida en agua (5 mL) y extraída con EtOAc (20 mL × 3). Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con solución salina (10 mL), secadas sobre Na_2SO_4, filtradas y concentradas bajo presión reducida. El residuo fue purificado por cromatografía en columna para obtener terc-butil *N*-(2-cianoalil)carbamato (80 mg, 0,44 mmol, 52% de rendimiento) como un sólido blanco.

[00239] ***Paso 4.*** A una solución de *terc*-butil *N*-(2-cianoalil)carbamato (80 mg, 0,44 mmol, 1 eq) en DCM (0,3 mL, 1,5 M) se agregó TFA (0,1 mL). La mezcla fue agitada a 20°C durante 2 horas. El disolvente fue removido por vacío para obtener 2-(aminometil)prop-2-enonitrilo (23 mg, 0,28 mmol, 64% de rendimiento) como un aceite amarillo, que se usó en el siguiente paso directamente. ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD-d_4) δ ppm 6,37 (s, 1H), 6,28 (s, 1H), 3,82 (s, 2H).

[00240] El **Compuesto 72** fue sintetizado de manera análoga al **Compuesto 47** usando 2-(aminometil)prop-2-enonitrilo en el Paso 5.

Esquema 9. Síntesis de 1-((5-bromo-2'-cloro-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-4-fluoro-*N*-((2*R*,*Z*)-4-(*S*-metilsulfonimidoil)but-3-en-2-il)piperidina-4-carboxamida (Compuesto 73)



[00241] ***Paso 1.*** A una solución de *terc*-butil (*R*,*Z*)-(4-(metiltio)but-3-en-2-il)carbamato (0,8 g, 3,68 mmol, 1 eq) en EtOAc (10 mL, 0,37 M) se agregó *m*-CPBA (667 mg, 3,68 mmol, 1 eq) a 0°C y la reacción fue agitada a 20°C durante 4 h. La solución fue diluida con Na_2SO_3 acuoso (20 mL) y extraída con EtOAc (20 mL × 3). Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con solución salina (10 mL × 3), secadas sobre Na_2SO_4, filtradas y concentradas bajo presión reducida. El residuo fue purificado por cromatografía en columna (PE:EtOAc = 0:1) para obtener *terc*-butil ((2*R*,*Z*)-4-(metilsulfinil)but-3-en-2-il)carbamato (0,65 g, 2,8 mmol, 76%).

[00242] ***Paso 2.*** A una solución de *terc*-butil ((2*R*,*Z*)-4-(metilsulfinil)but-3-en-2-il)carbamato (300 mg, 1,29 mmol, 1 eq) en MeCN (3 mL, 0,43 M) se agregó ácido 4-metilbencenosulfónico (332 mg, 1,93 mmol, 1,5 eq) a 15°C y la reacción fue agitada a 50°C durante 18 h. La solución fue evaporada para obtener el crudo (2*R*,*Z*)-4-(metilsulfinil)but-3-en-2-amina (350 mg, 1,1 mmol, 89%).

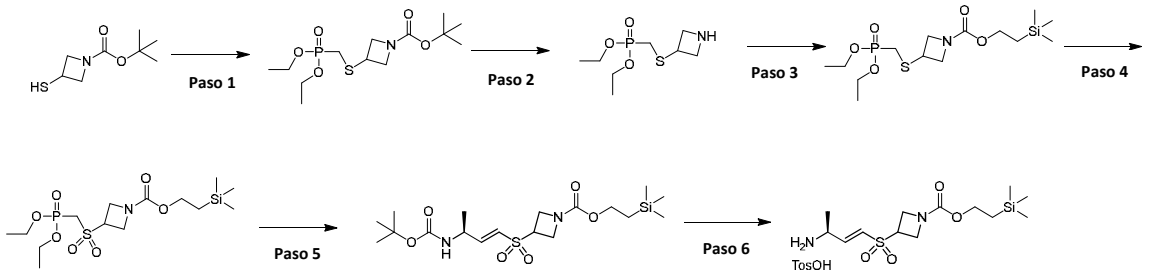
[00243] ***Paso 3.*** A una solución de ácido 1-[4-bromo-2-(2-clorofenil)fenil]sulfonil-4-fluoro-piperidina-4-carboxílico (100 mg, 0,21 mmol, 1 eq) y (2*R*,*Z*)-4-(metilsulfinil)but-3-en-2-amina (28 mg, 0,21 mmol, 1 eq) en DCM (3 mL, 0,07 M) se agregó DIPEA (81,3 mg, 0,63 mmol, 3 eq) y T_3P (0,2 mL, 1,5 eq, 60%)

a 15°C. La reacción fue agitada a 15°C durante 1 h. La solución fue diluida con H_2O (10 mL) y extraída con DCM (10 mL × 3). Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con solución salina (20 mL), secadas sobre Na_2SO_4, filtradas y concentradas bajo presión reducida. El residuo fue purificado por TLC Prep (DCM:MeOH = 10:1). El producto 1-((5-bromo-2'-cloro-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-4-fluoro-*N*-((2*R*,*Z*)-4-(metilsulfinil)but-3-en-2-il)piperidina-4-carboxamida (60 mg, 0,11 mmol, 48%) se obtuvo como un aceite amarillo.

[00244] ***Paso 4.*** A una solución de 1-((5-bromo-2'-cloro-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-4-fluoro-*N*-((2*R*,*Z*)-4-(metilsulfinil)but-3-en-2-il)piperidina-4-carboxamida (60 mg, 0,10 mmol, 1 eq) en metanol (3 mL, 0,03 M) se agregó $PhI(OAc)_2$ (163 mg, 0,30 mmol, 3 eq) y NH_4COONH_2 (131 mg, 1,00 mmol, 10 eq). La reacción fue agitada a 15°C durante 16 h. La mezcla fue filtrada, y el filtrado fue concentrado bajo presión reducida. El residuo fue purificado por HPLC Prep para obtener 1-((5-bromo-2'-cloro-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-4-fluoro-*N*-((2*R*,*Z*)-4-(*S*-metilsulfonimidoil)but-3-en-2-il)piperidina-4-carboxamida **(Compuesto 73)** (32,6 mg, 0,05 mmol, 53%) como un aceite amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8,56 (br t, *J* = 6,7 Hz, 1H), 8,01 - 7,92 (m, 1H), 7,92 - 7,86 (m, 1H), 7,61 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 7,55 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,49 - 7,42 (m, 1H), 7,39 (d, *J* = 4,4 Hz, 2H), 6,85 - 6,62 (m, 2H), 5,39 - 5,20 (m, 1H), 3,79 - 3,61 (m, 3H), 3,15 (br s, 2H), 2,76 - 2,56 (m, 4H), 2,01 - 1,63 (m, 4H), 1,25 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H). [M+H] calculado para $C_{23}H_{26}BrClFN_3O_4S_2$, 605; encontrado 606.

[00245] El **Compuesto 74** se sintetizó de manera análoga a **Compuesto 73** comenzando con el sulfóxido quiral en el Paso 3.

Esquema 10. Síntesis del Intermedio 2-trimetilsililetil 3-[(*E*,3*S*)-3-aminobut-1-enil]sulfonilazetidina-1-carboxilato



[00246] ***Paso 1.*** A una solución de *terc*-butil 3-sulfanilazetidina-1-carboxilato (6 g, 31,7 mmol, 1 eq) en THF (60 mL) a 0°C se agregó NaH (1,4 g, 34,87 mmol, 1,1 eq). La mezcla fue agitada a 0°C durante 1 h. Se agregó dietil yodometilfosfonato (9,7 g, 34,9 mmol, 1,1 eq) y la reacción fue agitada a 25°C durante 1 hora. La mezcla de reacción fue vertida en NH_4Cl saturado acuoso (50 mL) y extraída con EtOAc (30 mL × 3). Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con solución salina (10 mL × 2), secadas sobre Na_2SO_4, filtradas y concentradas bajo presión reducida. El crudo *terc*-butil 3-(dietoxifosforilmetilsulfanil)azetidina-1-carboxilato (11,1 g, 32,7 mmol) se obtuvo como un aceite amarillo, que se usó en el siguiente paso sin purificación adicional.

[00247] ***Paso 2.*** A *terc*-butil 3-(dietoxifosforilmetilsulfanil) azetidina-1-carboxilato (11,1 g, 32,7 mmol, 1 eq) en DCM (30 mL, 0,55 M) se agregó TFA (30 mL, 0,55 M). La mezcla fue agitada a 20°C durante 8

horas. La mezcla fue concentrada bajo vacío para obtener 3-(dietoxifosforilmetilsulfanil) azetidin-1-io; 2,2,2-trifluoroacetato (11,6 g, 34,0 mmol, 100%) como un aceite amarillo, que se usó en el siguiente paso sin purificación adicional.

[00248] ***Paso 3.*** A una solución de 3-(dietoxifosforilmetilsulfanil) azetidin-1-io; 2,2,2-trifluoroacetato (11,6 g, 34,0 mmol, 1,0 eq) en metanol (50 mL) y DCM (50 mL) se agregó (2,5-dioxopirrolidin-1-il) 2-trimetilsililetil carbonato (9,7 g, 37,5 mmol, 1,1 eq) y trietilamina (10,3 g, 102 mmol, 3 eq). La mezcla fue agitada a 30°C durante 5 h. La mezcla de reacción fue vertida en agua (45 mL) y extraída con EtOAc (45 mL × 3). Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con solución salina (50 mL), secadas sobre Na_2SO_4, filtradas y concentradas bajo presión reducida. El crudo 2-trimetilsililetil 3-(dietoxifosforilmetilsulfanil) azetidina-1-carboxilato (12,7 g, 33,11 mmol, 97%) se obtuvo como un aceite amarillo, que se usó en el siguiente paso sin purificación adicional.

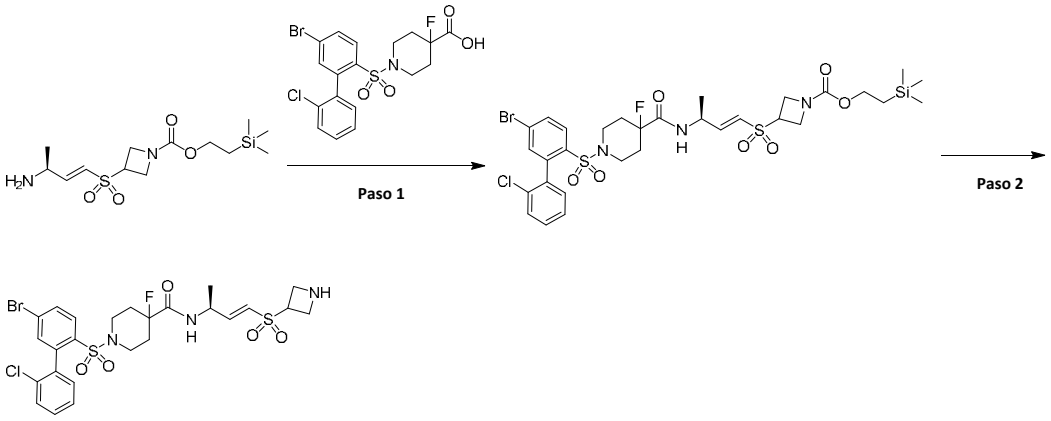
[00249] ***Paso 4.*** A una solución de 2-trimetilsililetil 3-(dietoxifosforilmetilsulfanil) azetidina-1-carboxilato (16,7 g, 43,5 mmol, 1 eq) en DCM (100 mL, 0,44 M) se agregó ácido 3-cloroperbenzoico (19,4 g, 95,8 mmol, 2,2 eq) a 0°C. La mezcla fue agitada a 20 °C durante 12 horas. La mezcla de reacción fue vertida en Na_2SO_3 saturado acuoso (100 mL) y extraída con DCM (50 mL × 3). Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con solución salina (100 mL), secadas sobre Na_2SO_4, filtradas y concentradas bajo presión reducida. El crudo fue purificado por cromatografía en columna para obtener 2-trimetilsililetil 3-(dietoxifosforilmetilsulfonil) azetidina-1-carboxilato (7,7 g, 18,5 mmol, 43%).

[00250] ***Paso 5.*** Una solución de 2-trimetilsililetil 3-(dietoxifosforilmetilsulfonil) azetidina-1-carboxilato (1 g, 2,41 mmol, 1 eq) en THF (20 mL, 0,12 M) fue enfriada a -78°C. Luego se agregó bis(trimetilsilil)amida de litio (2,6 mL, 2,64 mmol, 1,1 eq). La mezcla fue agitada a -78°C durante 1 hora. Se agregó *terc*-Butil (*S*)-(1-oxopropan-2-il)carbamato (458 mg, 2,65 mmol, 1,1 eq). Luego de 10 minutos, la mezcla fue calentada a 20°C y agitada durante 1 hora. La mezcla de reacción fue vertida en NH_4Cl saturado acuoso (100 mL) y extraída con EtOAc (30 mL × 3). Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con solución salina (10 mL × 2), secadas sobre Na_2SO_4, filtradas y concentradas bajo presión reducida. El crudo fue purificado por cromatografía en columna para obtener 2-trimetilsililetil 3-[(*E*,3*S*)-3-(*terc*-butoxicarbonilamino) but-1-enil] sulfonilazetidina-1-carboxilato (0,8 g, 1,84 mmol, 76%) como un aceite amarillo.

[00251] ***Paso 6.*** A 2-trimetilsililetil 3-[(*E*,3*S*)-3-(*terc*-butoxicarbonilamino)but-1-enil] sulfonilazetidina-1-carboxilato (0,8 g, 1,84 mmol, 1 eq) en MeCN (5 mL, 0,37 M) se agregó ácido p-toluensulfónico monohidrato (350 mg, 1,84 mmol, 1 eq). La mezcla fue agitada a 20°C durante 2 horas. La mezcla fue filtrada para obtener 4-metilbencenosulfonato; 2-trimetilsililetil 3-[(*E*,3S)-3-aminobut-1-enil]sulfonilazetidina-1-carboxilato (500 mg, 0,99 mmol, 54%) como un sólido blanco.

[00252] **Intermedios 2-trimetilsililetil 3-[(*E*,3*R*)-3-aminobut-1-enil]sulfonilazetidina-1-carboxilato, 2-(trimetilsilil)etil (*S*,*E*)-3-((3-aminopent-1-en-1-il)sulfonil)azetidina-1-carboxilato,** y **2-(trimetilsilil)etil (*R*,*E*)-3-((3-aminopent-1-en-1-il)sulfonil)azetidina-1-carboxilato** fueron sintetizados de manera análoga al 2-trimetilsililetil 3-[(*E*,3*S*)-3-aminobut-1-enil]sulfonilazetidina-1-carboxilato comenzando con el aldehído apropiado en el Paso 5.

Esquema 11. Síntesis de (*S,E*)-*N*-(4-(azetidin-3-il-sulfonil)but-3-en-2-il)-1-((5-bromo-2'-cloro-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-4-fluoropiperidina-4-carboxamida (Compuesto 75)

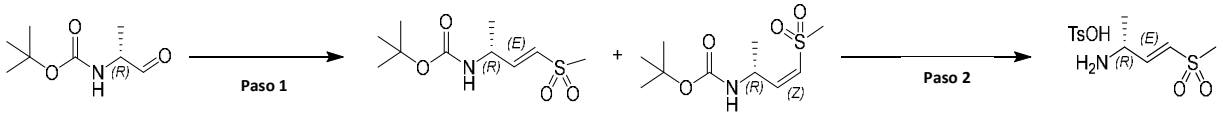


[00253] ***Paso 1.*** A una solución de ácido 1-[4-bromo-2-(2-clorofenil)fenil]sulfonil-4-fluoro-piperidina-4-carboxílico (150 mg, 0,315 mmol, 1 eq) y 4-metilbencenosulfonato; 2-trimetilsililetil 3-[(*E*,3*S*)-3-aminobut-1-enil]sulfonilazetidina-1-carboxilato (239 mg, 0,472 mmol, 1,5 eq) en MeCN (1 mL, 0,31 M) se agregó 1-metilimidazol (77,5 mg, 0,94 mmol, 3 eq) y *N*-[cloro(dimetilamino)metilideno]-*N*-metilmetanaminio hexafluorofosfato (132 mg, 0,472 mmol, 1,5 eq). La mezcla fue agitada a 25°C durante 1 hora. La mezcla fue purificada por cromatografía en columna para obtener 2-(trimetilsilil)etil (*S,E*)-3-((3-(1-((5-bromo-2'-cloro-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-4-fluoropiperidina-4-carboxamido)but-1-en-1-il)sulfonil)azetidina-1-carboxilato (200 mg, 0,25 mmol, 80%).

[00254] ***Paso 2.*** A 2-(trimetilsilil)etil (*S,E*)-3-((3-(1-((5-bromo-2'-cloro-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-4-fluoropiperidina-4-carboxamido)but-1-en-1-il)sulfonil)azetidina-1-carboxilato (200 mg, 0,252 mmol, 1 eq) en DCM (1 mL) se agregó TFA (0,3 mL). La mezcla fue agitada a 20°C durante 1 hora. La mezcla fue concentrada bajo vacío y purificada por HPLC Prep para obtener (*S,E*)-*N*-(4-(azetidin-3-il-sulfonil)but-3-en-2-il)-1-((5-bromo-2'-cloro-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-4-fluoropiperidina-4-carboxamida (Compuesto **75**) (117,9 mg, 0,18 mmol, 72%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9,18 - 8,98 (m, 2H), 8,52 - 8,42 (m, 1H), 7,97 - 7,85 (m, 2H), 7,59 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,53 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,48 - 7,35 (m, 3H), 6,85 (dd, *J* = 5,0, 15,2 Hz, 1H), 6,65 (dd, *J* = 1,2, 15,3 Hz, 1H), 4,65 - 4,54 (m, 1H), 4,49 - 4,37 (m, 1H), 4,29 - 4,18 (m, 2H), 4,12 - 4,00 (m, 2H), 3,19 - 3,09 (m, 2H), 2,78 - 2,67 (m, 1H), 2,63 - 2,52 (m, 1H), 1,97 - 1,67 (m, 4H), 1,22 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H). [M+H] calculado para $C_{25}H_{28}BrClFN_3O_5S_2$, 647; encontrado 648.

[00255] Los **Compuestos 76-78** fueron sintetizados a partir del intermedio apropiado de manera análoga al **Compuesto 75**.

Esquema 12. Síntesis del Intermedio (*R,E*)-4-metilsulfonilbut-3-en-2-amina



[00256] ***Paso 1.*** A una solución de dietil ((metilsulfonil)metil)fosfonato (2,7 g, 11,5 mmol, 1,0 eq) en THF (60 mL) se agregó NaH (462 mg, 1 eq, 11,5 mmol, 60%) a 0°C. La mezcla fue agitada a 0°C durante 0,5 h antes de agregar (*R*)-*terc*-butil (1-oxopropan-2-il)carbamato (2 g, 11,5 mmol, 1,0 eq) en THF (10 mL) a la mezcla. La reacción fue agitada a 0°C durante 1 h. La reacción fue inactivada con agua (50 mL) y extraída con EtOAc (30 mL × 3). Las capas orgánicas fueron combinadas y secadas sobre Na_2SO_4, filtradas y concentradas para obtener a crude mezcla. El residuo fue purificado por HPLC Prep para obtener el *terc*-butil (*R,E*)-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)carbamato (950 mg, 3,81 mmol, 33%) como un sólido blanco y *terc*-butil (*R,Z*)-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)carbamato (160 mg, 0,64 mmol, 5,6%) como un sólido blanco.

[00257] ***Paso 2.*** A una solución de *terc*-butil (*R,E*)-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)carbamato (200 mg, 0,8 mmol, 1 eq) en MeCN (3 mL) se agregó ácido 4-metilbencenosulfónico (138 mg, 0,8 mmol, 1 eq). La mezcla fue agitada a 60°C durante 12 h. La reacción fue concentrada para obtener ácido 4-metilbencenosulfónico; (*R*,*E*)-4-metilsulfonilbut-3-en-2-amina (200 mg, 0,62 mmol, 78%) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d_4) δ ppm 7,71 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 7,24 (d, *J* = 8 Hz, 2H), 6,92 - 7,01 (m, 1H), 6,81 – 6,89 (m, 1H), 4,18 (q, *J* = 6,5 Hz, 1H), 3,02 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 1,47 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H).

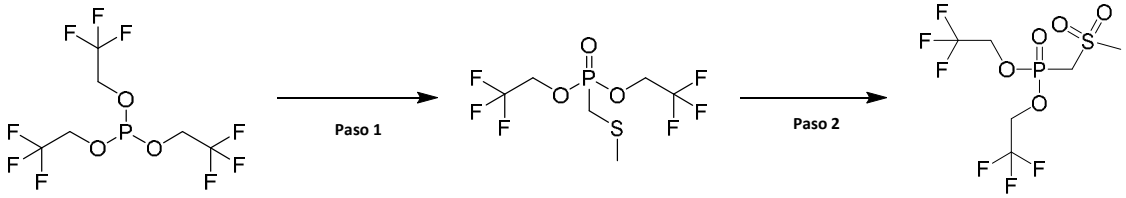
[00258] El **Intermedio (*S*,*E*)-4-metilsulfonilbut-3-en-2-amina** fue sintetizado de manera análoga al (*R*,*E*)-4-metilsulfonilbut-3-en-2-amina.

[00259] El **Compuesto 79** fue sintetizado de manera análoga al **Compuesto 47** usando (*R*,*E*)-4-metilsulfonilbut-3-en-2-amina en el Paso 5.

[00260] El **Compuesto 80** fue sintetizado de manera análoga al **Compuesto 1** usando (*R*,*E*)-4-metilsulfonilbut-3-en-2-amina en el Paso 5.

[00261] El **Compuesto 81** fue sintetizado de manera análoga al **Compuesto 47** usando (*S*,*E*)-4-metilsulfonilbut-3-en-2-amina en el Paso 5.

Esquema 13. Síntesis del Intermedio bis(2,2,2-trifluoroetil) ((metilsulfonil)metil)fosfonato

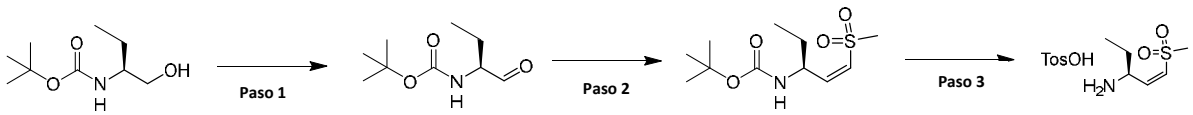


[00262] ***Paso 1.*** Una mezcla de clorometil metil sulfuro (1,5 mg, 15,2 mmol, 1 eq) y tris (2,2,2-trifluoroetil)fosfito (5 g, 15,2 mmol, 1 eq) se calentó a 160°C durante 7 h y luego 140°C durante 16 h. La reacción fue concentrada directamente para obtener 1,1,1-trifluoro-2-[metilsulfanilmetil(2,2,2-trifluoroetoxi)fosforil]oxi-etano (4 g, 13,1 mmol, 86%) como un aceite incoloro, que se usó directamente en el siguiente paso.

[00263] ***Paso 2.*** A una solución de 1,1,1-trifluoro-2-[metilsulfanilmetil(2,2,2-trifluoroetoxi)fosforil]oxi-etano (4 g, 13,1 mmol, 1 eq) en DCM (100 mL, 0,13 M) se agregó *m*-CPBA (6,6 g, 32,7 mmol, 2,2 eq) en porciones a 0°C, luego la mezcla fue agitada a 20°C durante 15 h. La reacción fue inactivada con 10% de

$Na_2S_2O_3$ acuoso (100 mL) y $NaHCO_3$ saturado acuoso (100 mL). Luego la mezcla fue extraída con DCM (100 mL × 2). Las capas orgánicas fueron combinadas, secadas sobre Na_2SO_4 y concentradas para obtener un producto crudo, que fue purificado por cromatografía en columna para obtener bis(2,2,2-trifluoroetil) ((metilsulfonil)metil)fosfonato (3,5 g, 10,3 mmol, 79%) como un sólido blanco.

Esquema 14. Síntesis del Intermedio (*S,Z*)-1-(metilsulfonil)pent-1-en-3-amina



[00264] ***Paso 1.*** A una solución de *terc*-butil *N*-[(1*S*)-1-(hidroximetil)propil]carbamato (0,5 g, 2,64 mmol, 1 eq) en DCM (10 mL, 0,26 M) se agregó peryodinano Dess-Martin (1,2 g, 2,77 mmol, 1,1 eq) a 0°C y la mezcla fue agitada durante 10 minutos. Luego la mezcla fue entibiada hasta 20°C y agitada durante 16 h. La mezcla de reacción fue inactivada mediante 10% $Na_2S_2O_4$ acuoso (20 mL). La capa orgánica fue lavada con $NaHCO_3$ saturado acuoso (20 mL), secada sobre Na_2SO_4, filtrada y concentrada a sequedad. El crudo luego fue purificado por cromatografía en columna para obtener el producto *terc*-butil *N*-[(1*S*)-1-formilpropil]carbamato (360 mg, 1,92 mmol, 73%) como un aceite incoloro.

[00265] ***Paso 2.*** A una solución de bis(2,2,2-trifluoroetil) ((metilsulfonil)metil)fosfonato (650 mg, 1,92 mmol, 1 eq) en THF (8 mL, 0,16 M) se agregó NaH (76,9 mg, 1,92 mmol, 1 eq) en porciones a 0°C y se agitó durante 0,5 h. Luego *terc*-butil *N*-[(1*S*)-1-formilpropil]carbamato (360 mg, 1,92 mmol, 1 eq) en THF (4 mL, 0,16 M) se agregó por goteo a 0°C y se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción fue inactivada mediante adición de NH_4Cl saturado acuoso (10 mL) a 0°C, y luego extraída con EtOAc (10 mL × 2). Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con solución salina (10 mL), secadas sobre Na_2SO_4, filtradas y concentradas bajo presión reducida. El residuo fue purificado por cromatografía en columna para obtener *terc*-butil *N*-[(*Z*,1*S*)-1-etil-3-metilsulfonil-alil]carbamato (210 mg, 0,80 mmol, 41%) como un aceite amarillo y *terc*-butil *N*-[(*E*,1*S*)-1-etil-3-metilsulfonil-alil]carbamato (190 mg, 0,72 mmol, 37%) como un aceite amarillo.

[00266] ***Paso 3.*** A una solución de *terc*-butil *N*-[(*Z*, 1*S*)-1-etil-3-metilsulfonil-alil]carbamato (210 mg, 0,80 mmol, 1 eq) en MeCN (6 mL, 0,13 M) se agregó ácido p-toluensulfónico monohidrato (152 mg, 0,80 mmol, 1 eq). La mezcla fue agitada a 65°C durante 16 h. La mezcla de reacción fue concentrada para obtener el producto ácido 4-metilbencenosulfónico; (*S,Z*)-1-(metilsulfonil)pent-1-en-3-amina (267 mg, 0,80 mmol, 100%) como un sólido amarillo.

[00267] El **Intermedio (*R,Z*)-1-(metilsulfonil)pent-1-en-3-amina** fue sintetizado de manera análoga al (*S,Z*)-1-(metilsulfonil)pent-1-en-3-amina.

[00268] El **Compuesto 82** fue sintetizado de manera análoga al **Compuesto 47** usando (*S,Z*)-1-(metilsulfonil)pent-1-en-3-amina en el Paso 5.

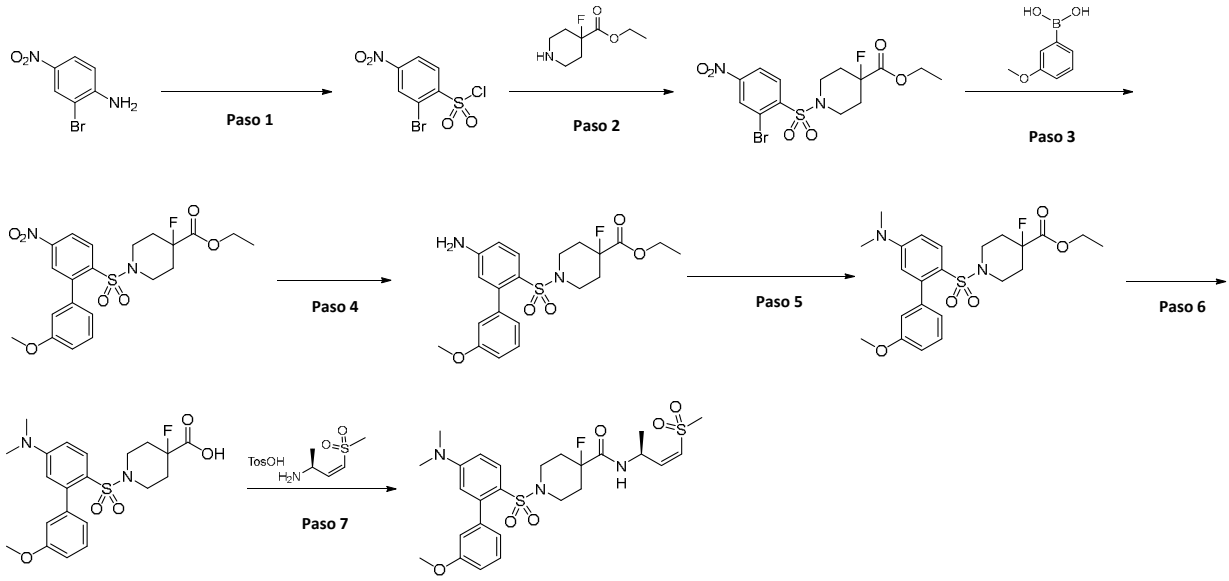
[00269] El **Compuesto 83** fue sintetizado de manera análoga al **Compuesto 1** usando (*S,Z*)-1-(metilsulfonil)pent-1-en-3-amina en el Paso 5.

[00270] El **Compuesto 84** fue sintetizado de manera análoga al **Compuesto 83** usando el ácido borónico adecuado en el Paso 3.

[00271] El **Intermedio (*Z*)-3-(2-(metilsulfonil)vinil)azetidina** fue sintetizado de manera análoga al (*S,Z*)-1-(metilsulfonil)pent-1-en-3-amina comenzando con terc-butil 3-formilazetidina-1-carboxilato en el Paso 2.

[00272] El **Compuesto 230** fue sintetizado de manera análoga al **Compuesto 1**, Paso 5, usando (*Z*)-3-(2-(metilsulfonil)vinil)azetidina y ácido 1-((2'-cloro-5-metoxi-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-4-fluoropiperidina-4-carboxílico en el Paso 5.

Esquema 15. Síntesis de 1-[4-(dimetilamino)-2-(3-metoxifenil)fenil]sulfonil-4-fluoro-*N*-[*rac*-(*Z*,1*S*)-1-metil-3-metilsulfonil-alil]piperidina-4-carboxamida (Compuesto 86)



[00273] ***Paso 1.*** 2-Bromo-4-nitro-anilina (1 g, 4,61 mmol, 1,0 eq) se agregó a la mezcla de HCl (2,4 mL) y ácido acético (0,7 mL, 0,47 M). Una vez que precipitó un sólido blanco, el vaso de precipitados se colocó en un baño de hielo y etanol. A -10°C, se agregó una solución de $NaNO_2$ (350 mg, 5,07 mmol, 1,1 eq) en agua (1 mL, 0,47 M). Esta mezcla fue agitada a -10°C durante otra hora. Al mismo tiempo, se burbujeó SO_2 a través de ácido acético (8 mL, 0,47 M) por separado y se agregó CuCl (150 mg, 1,52 mmol, 0,3 eq). Se continuó el burbujeo con SO_2 hasta que el color de la suspensión cambia de amarillo verdoso a azul verdoso. El proceso completo tomó aproximadamente 30 minutos hasta su finalización. Cuando la temperatura alcanzó 10°C, la mezcla de reacción de diazotización precedente se agregó durante 30 minutos con cuidado. La mezcla fue vertida en agua helada. Se usó EtOAc (50 mL) para la extracción. La capa orgánica fue lavada con $NaHCO_3$ (60 mL), secada sobre Na_2SO_4, filtrada y concentrada. Se obtuvo 2-Bromo-4-nitro-bencenosulfonil cloruro como un aceite amarillo (1 g, 3,32 mmol, 72% de rendimiento). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8,71 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 8,42 - 8,38 (m, 2H).

[00274] ***Paso 2.*** A 0°C, 2-bromo-4-nitro-bencenosulfonil cloruro (772 mg, 2,57 mmol, 1,7 eq) se agregó a una mezcla de etil 4-fluoropiperidina-4-carboxilato clorhidrato (320 mg, 1,51 mmol, 1 eq) y

TEA (306 mg, 3,02 mmol, 2 eq) en DCM (5 mL, 0,30 M). La mezcla resultante fue agitada a 25°C durante 2 horas. La mezcla de reacción fue vertida en agua (15 mL) y extraída con DCM (15 mL × 3). Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con solución salina (10 mL × 2), secadas sobre Na_2SO_4, filtradas y concentradas bajo presión reducida. El residuo fue purificado por cromatografía en columna (PE:EtOAc = 10:0 - 8:2). Etil 1-(2-bromo-4-nitro-fenil)sulfonil-4-fluoro-piperidina-4-carboxilato se obtuvo como un aceite amarillo (450 mg, 1,02 mmol, 68% de rendimiento). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8,60 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 8,35 – 8,25 (m, 2H), 4,27 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,91 – 3,79 (m, 2H), 3,23 (dt, *J* = 2,7, 12,8 Hz, 2H), 2,31 – 2,01 (m, 4H), 1,33 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H).

[00275] ***Paso 3.*** Una solución de etil 1-(2-bromo-4-nitro-fenil)sulfonil-4-fluoro-piperidina-4-carboxilato (400 mg, 0,91 mmol, 1,0 eq), ácido 3-metoxifenilborónico (415 mg, 2,73 mmol, 3,0 eq) y K_2CO_3 (483 mg, 4,55 mmol, 5 eq) en tolueno (9 mL, 0,08 M) y agua (3 mL, 0,08 M) se colocó bajo N_2. Se agregó $Pd(PPh_3)_4$ (105 mg, 0,09 mmol, 0,1 eq) y la mezcla fue agitada a 80°C durante 16 horas. La reacción fue inactivada con agua (30 mL) y extraída con EtOAc (30 mL × 3). Las capas orgánicas fueron combinadas y lavadas con solución salina (50 mL). La capa orgánica fue secada sobre Na_2SO_4, filtrada, y el filtrado fue concentrado para obtener el producto crudo. El residuo fue purificado por cromatografía en columna (PE:EtOAc = 10:0 - 7:3). Etil 4-fluoro-1-[2-(3-metoxifenil)-4-nitro-fenil]sulfonil-piperidina-4-carboxilato se obtuvo como un aceite incoloro (320 mg, 0,69 mmol, 75%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8,39 - 8,28 (m, 2H), 8,20 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,39 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,04 - 6,97 (m, 3H), 4,23 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,22 (br d, *J* = 13,1 Hz, 2H), 2,70 - 2,57 (m, 2H), 1,98 - 1,75 (m, 4H), 1,30 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H). [M+H] calculado para $C_{21}H_{23}FN_2O_7S$, 466; encontrado 467.

[00276] ***Paso 4.*** Se agregó Fe (240 mg, 4,29 mmol, 5 eq) a una mezcla de etil 4-fluoro-1-[2-(3-metoxifenil)-4-nitro-fenil] sulfonil-piperidina-4-carboxilato (400 mg, 0,86 mmol, 1 eq) y NH_4Cl (229 mg, 4,29 mmol, 5 eq) en etanol (10 mL, 0,07 M) y agua (2 mL, 0,07 M). La mezcla resultante fue agitada a 80°C durante 3 horas. Luego de la filtración, el filtrado fue concentrado. El residuo fue purificado por cromatografía en columna (PE:EtOAc = 10:0 - 7:3). Etil 1-[4-amino-2-(3-metoxifenil) fenil]sulfonil-4-fluoro-piperidina-4-carboxilato se obtuvo como un aceite amarillo (320 mg, 0,73 mmol, 85%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,92 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,33 - 7,28 (m, 1H), 7,05 - 7,00 (m, 1H), 6,98 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 6,91 (dd, *J* = 1,9, 8,2 Hz, 1H), 6,67 (dd, *J* = 2,5, 8,6 Hz, 1H), 6,55 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 4,21 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 4,14 (s, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,19 (br d, *J* = 12,6 Hz, 2H), 2,65 - 2,53 (m, 2H), 1,89 - 1,70 (m, 4H), 1,29 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). [M+H] calculado para $C_{21}H_{25}FN_2O_5S$, 436; encontrado 437.

[00277] ***Paso 5.*** $NaBH_3CN$ (63 mg, 1,01 mmol, 2,2 eq) se agregó a una mezcla de etil 1-[4-amino-2-(3-metoxifenil)fenil]sulfonil-4-fluoro-piperidina-4-carboxilato (200 mg, 0,46 mmol, 1 eq) y paraformaldehído (27,5 mg, 0,92 mmol, 2 eq) en ácido acético (1,8 mL, 0,25 M). La mezcla resultante fue agitada a 25°C durante 0,5 horas, luego la mezcla fue calentada a 65°C y agitada durante 2 horas. El pH se ajustó a alrededor de 10 con NaOH acuoso (5 M), y luego se diluyó con EtOAc (80 mL). Las capas fueron separadas y la capa acuosa fue extraída con EtOAc (50 mL × 2). Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con solución salina (50 mL × 2), secadas sobre Na_2SO_4, filtradas y concentradas bajo presión reducida. El residuo fue purificado por cromatografía en columna (PE:EtOAc = 100:0 - 85:15).

Etil 1-[4-(dimetilamino)-2-(3-metoxifenil) fenil] sulfonil-4-fluoro-piperidina-4-carboxilato se obtuvo como un sólido amarillo (170 mg, 0,37 mmol, 79%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,97 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 7,33 - 7,28 (m, 1H), 7,05 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,01 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 6,92 (dd, *J* = 1,8, 8,3 Hz, 1H), 6,66 (dd, *J* = 2,8, 9,0 Hz, 1H), 6,52 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 4,22 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,20 (br d, *J* = 13,0 Hz, 2H), 3,06 (s, 6H), 2,67 - 2,53 (m,2H), 1,91 - 1,69 (m, 4H), 1,29 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H).

[00278] ***Paso 6.*** A una solución de etil 1-[4-(dimetilamino)-2-(3-metoxifenil)fenil]sulfonil-4-fluoro-piperidina-4-carboxilato (170 mg, 0,37 mmol, 1,0 eq) en THF (6 mL, 0,05 M) y agua (2 mL, 0,05 M) se agregó $LiOH.H_2O$ (123 mg, 2,93 mmol, 8 eq). La mezcla fue agitada a 50°C durante 3 horas. La mezcla fue acidificada con 1N HCl a pH = 4, vertida en agua (10 mL) y extraída con EtOAc (10 mL × 3). Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con solución salina (10 mL × 2), secadas sobre Na_2SO_4, filtradas y concentradas bajo presión reducida para obtener ácido 1-[4-(dimetilamino)-2-(3-metoxifenil)fenil]sulfonil-4-fluoro-piperidina-4-carboxílico como un aceite amarillo (160 mg, 0,37 mmol, 100%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,97 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 7,31 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,07 - 7,00 (m, 2H), 6,92 (dd, *J* = 2,1, 8,3 Hz, 1H), 6,67 (dd, *J* = 2,6, 9,0 Hz, 1H), 6,53 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,22 (br d, *J* = 12,9 Hz, 2H), 3,06 (s, 6H), 2,69 - 2,58 (m, 2H), 1,90 - 1,72 (m, 4H).

[00279] ***Paso 7.*** HATU (78 mg, 0,21 mmol, 1,5 eq) se agregó a una mezcla de ácido 1-[4-(dimetilamino)-2-(3-metoxifenil)fenil]sulfonil-4-fluoro-piperidina-4-carboxílico (60 mg, 0,14 mmol, 1 eq), (*S*,*Z*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-amina (44 mg, 0,14 mmol, 1 eq) y DIPEA (44 mg, 0,34 mmol, 2,5 eq) en DCM (3 mL, 0,05 M). La mezcla resultante fue agitada a 25°C durante 2 horas. La mezcla de reacción fue vertida en H_2O (10 mL) y extraída con DCM (10 mL × 3). Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con solución salina (10 mL), secadas sobre Na_2SO_4, filtradas y concentradas bajo presión reducida. El residuo fue purificado por HPLC Prep. 1-[4-(Dimetilamino)-2-(3-metoxifenil)fenil] sulfonil-4-fluoro-*N*-[*rac*-(*Z*, 1*S*)-1-metil-3-metilsulfonil-alil]piperidina-4-carboxamida **(Compuesto 86)** se obtuvo como un sólido blanco (21,6 mg, 0,04 mmol, 27% de rendimiento). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,32 (br d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,78 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 7,31 - 7,24 (m, 1H), 6,96 - 6,89 (m, 3H), 6,78 (dd, *J* = 2,8, 9,2 Hz, 1H), 6,50 - 6,41 (m, 2H), 6,26 (dd, *J* = 9,6, 11,1 Hz, 1H), 5,40 - 5,26 (m, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,12 (s, 3H), 3,06 (br d, *J* = 12,7 Hz, 2H), 3,01 (s, 6H), 2,43 (br d, *J* = 12,7 Hz, 2H), 1,75 - 1,56 (m, 4H), 1,19 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H). [M+H] calculado para $C_{26}H_{34}FN_3O_6S_2$, 567; encontrado 568.

[00280] Los **Compuestos 87-90** fueron sintetizados de manera análoga al **Compuesto 86** usando el ácido borónico adecuado en el Paso 3. Se usó metil 4-fluoropiperidina-4-carboxilato o etil 4-fluoropiperidina-4-carboxilato en el Paso 2.

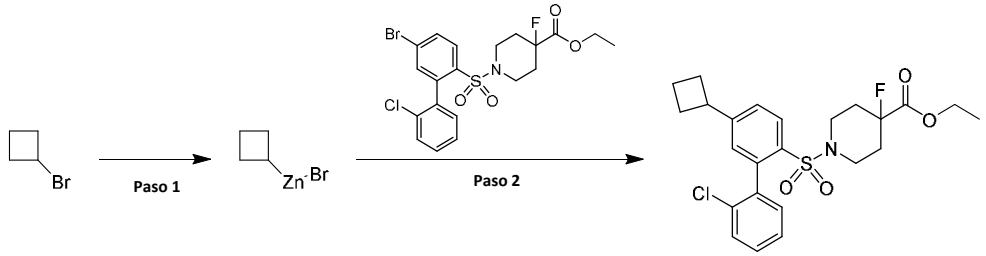
[00281] El **Compuesto 85** fue sintetizado de manera análoga al **Compuesto 86** usando el ácido borónico adecuado en el Paso 3 y (*R,Z*)-1-(metilsulfonil)pent-1-en-3-amina en el Paso 7.

[00282] Los **Compuestos 91-93** fueron sintetizados de manera análoga al **Compuesto 86** usando el ácido borónico adecuado en el Paso 3 y (*R*,*Z*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-amina en el Paso 7. Se usó metil 4-fluoropiperidina-4-carboxilato o etil 4-fluoropiperidina-4-carboxilato en el Paso 2.

[00283] Los **Compuestos 94-96** fueron sintetizados de manera análoga al **Compuesto 86** usando el ácido borónico adecuado en el Paso 3 y (*E*)-3-metilsulfonilprop-2-en-1-amina en el Paso 7. Se usó metil 4-fluoropiperidina-4-carboxilato o etil 4-fluoropiperidina-4-carboxilato en el Paso 2.

[00284] El **Compuesto 97** fue sintetizado de manera análoga al **Compuesto 86** usando el ácido borónico adecuado en el Paso 3 y (*E*)-4-aminobut-2-enonitrilo en el Paso 7.

Esquema 16. Síntesis del Intermedio etil 1-[2-(2-clorofenil)-4-ciclobutil-fenil]sulfonil-4-fluoro-piperidina-4-carboxilato

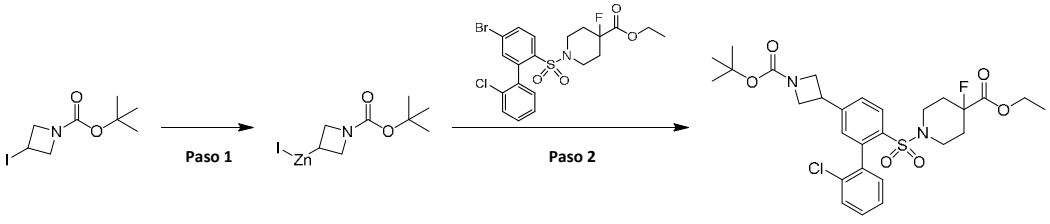


[00285] ***Paso 1.*** A una solución de magnesio (88 mg, 3,33 mmol, 1,5 eq) en THF (10 mL, 0,22 M) se agregó bromociclobutano (300 mg, 2,22 mmol, 1 eq). La mezcla de reacción fue agitada durante 1 h a 25°C. A la mezcla de reacción se agregó diclorozinc (909 mg, 6,67 mmol, 3 eq) y se agitó durante otra hora. El reactivo de zinc se usó en el siguiente paso directamente sin purificación.

[00286] ***Paso 2.*** A una solución de bromo(ciclobutil)zinc (300 mg, 1,5 mmol, 1 eq) en THF (10 mL) se agregó etil 1-[4-bromo-2-(2-clorofenil)fenil]sulfonil-4-fluoro-piperidina-4-carboxilato (100 mg, 0,20 mmol, 0,13 eq), CuI (100 mg), y $Pd(dppf)Cl_2$ (100 mg) bajo N_2. La mezcla de reacción fue agitada durante 16 h a 25°C. La reacción fue inactivada con 20 mL de NH_4Cl saturado acuoso y extraída con EtOAc (20 mL). El producto crudo fue purificado por TLC Prep (PE:EtOAc = 3:1) para obtener etil 1-[2-(2-clorofenil)-4-ciclobutil-fenil]sulfonil-4-fluoro-piperidina-4-carboxilato (40 mg, 0,08 mmol, 40% de rendimiento) como un sólido amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8,05 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,40 - 7,53 (m, 2H), 7,28 - 7,36 (m, 3H), 7,13 (s, 1H), 4,14 - 4,29 (m, 2H), 3,62 (q, *J* = 8,8 Hz, 1H), 3,26 (br d, *J* = 13,2 Hz, 1H), 3,12 (br d, *J* = 15,8 Hz, 1H), 2,84 - 2,96 (m, 1H), 2,58 - 2,70 (m, 1H), 2,31 - 2,44 (m, 3H), 1,95 - 2,24 (m, 7H), 1,76 - 1,91 (m, 4H), 1,24 - 1,31 (m, 4H).

[00287] Etil 1-[4-bromo-2-(2-clorofenil)fenil]sulfonil-4-fluoro-piperidina-4-carboxilato fue convertido en el **Compuesto 98** de manera análoga a los Pasos 4 y 5 del **Compuesto 47**.

Esquema 17. Síntesis del Intermedio etil 1-[4-(1-*terc*-butoxicarbonilazetidin-3-il)-2-(2-clorofenil)fenil]sulfonil-4-fluoro-piperidina-4-carboxilato

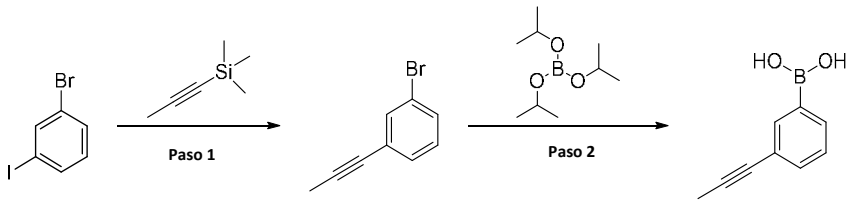


[00288] ***Paso 1.*** A una solución de Zn (289 mg, 6,62 mmol, 2,5 eq) en DMA (8 mL, 0,33 M) se agregó 1,2-dibromoetano (299 mg, 1,59 mmol, 0,6 eq) y TMSCl (0,14 ml, 1,06 mmol, 0,4 eq) a 50°C y la reacción fue agitada a 50°C durante 30 min. Luego se agregó 1-boc-3-yodoazetidina (750 mg, 2,65 mmol, 1 eq) a 50°C y se agitó a 50°C durante 30 min. La mezcla de reacción de (1-*terc*-butoxicarbonilazetidin-3-il)-yodo-zinc (923 mg, 2,65 mmol, 100%) se usó para el siguiente paso directamente.

[00289] ***Paso 2.*** A una solución de etil 1-[4-bromo-2-(2-clorofenil)fenil]sulfonil-4-fluoro-piperidina-4-carboxilato (400 mg, 0,79 mmol, 1 eq) en DMA (5 mL, 0,16 M) se agregó CuI (15 mg, 0,047 mmol, 0,06 eq), $Pd(dppf)Cl_2$ (78 mg, 0,039 mmol, 0,05 eq) y (1-*terc*-butoxicarbonilazetidin-3-il)-yodo-zinc (828 mg, 2,38 mmol, 3 eq, en DMA) a 15°C. La mezcla fue agitada a 80°C durante 2 h bajo N_2. La solución fue diluida con agua (15 mL) y extraída con EtOAc (10 mL × 3). Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con solución salina (30 mL × 2), secadas sobre Na_2SO_4, filtradas y concentradas. El producto crudo fue purificado por cromatografía en columna (PE:EtOAc = 1:0 a 10:1) para obtener etil 1-[4-(1-*terc*-butoxicarbonilazetidin-3-il)-2-(2-clorofenil)fenil]sulfonil-4-fluoro-piperidina-4-carboxilato (500 mg, 0,8 mmol, 100%) como un sólido marrón. ^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8,13 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,52 - 7,42 (m, 3H), 7,39 - 7,32 (m, 2H), 7,26 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 4,37 (dt, *J* = 2,4, 8,7 Hz, 2H), 4,18 - 4,09 (m, 1H), 4,04 - 3,95 (m, 2H), 3,87 - 3,70 (m, 1H), 3,32 - 3,07 (m, 2H), 2,94 - 2,86 (m, 1H), 2,66 (dt, *J* = 2,7, 12,9 Hz, 1H), 2,04 - 1,76 (m, 4H), 1,46 (s, 9H), 1,33 - 1,28 (m, 3H).

[00290] Etil 1-[4-(1-*terc*-butoxicarbonilazetidin-3-il)-2-(2-clorofenil)fenil]sulfonil-4-fluoro-piperidina-4-carboxilato fue convertido en el **Compuesto 99** de manera análoga a los Pasos 4 y 5 del **Compuesto 47**.

Esquema 18. Síntesis del Intermedio ácido (3-prop-1-inilfenil)borónico



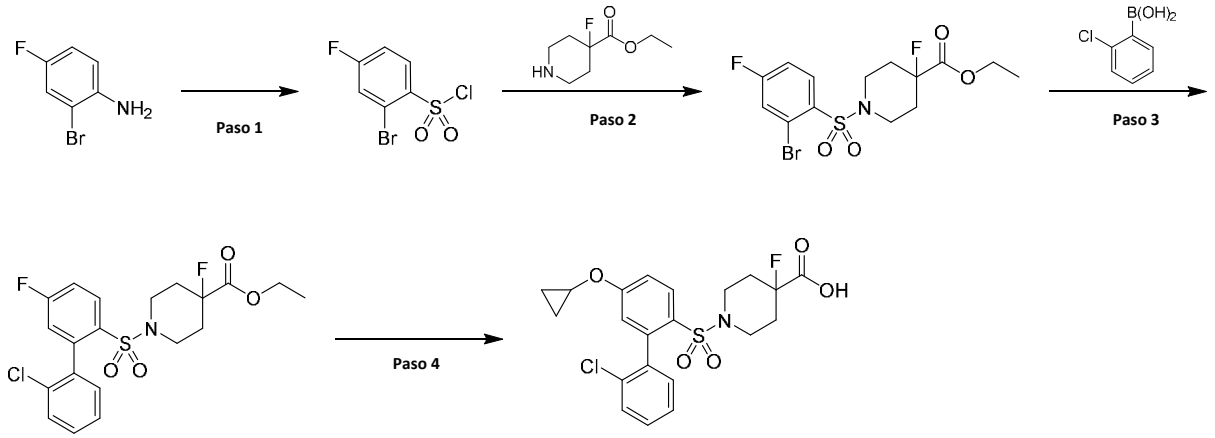
[00291] ***Paso 1.*** A una solución de 1-bromo-3-yodobenceno (3 g, 10,6 mmol, 1 eq) en tolueno (30 mL, 0,35 M) se agregó CuI (604 mg, 3,18 mmol, 0,3 eq) y $Pd(PPh_3)_4$ (300 mg). Se agitó durante 5 min. Luego a la mezcla se agregó 1-(trimetilsilil)-1-propina (1,2 g, 10,6 mmol, 1 eq), TEA (3,5 g, 35,0 mmol, 3,3 eq) y TBAF (1 M, 10,6 mL, 1,0 eq) a rt. La mezcla resultante fue agitada a 20°C durante 5 h. La mezcla de reacción fue inactivada con agua (50 mL), extraída con MTBE (20 mL × 3) y las capas orgánicas fueron combinadas. La fase orgánica fue lavada con solución salina (50 mL), secada sobre Na_2SO_4, filtrada y concentrada para obtener el producto crudo. El producto crudo fue purificado por cromatografía en columna (PE = 100%) para obtener 1-bromo-3-prop-1-inil-benceno (2 g, 10,2 mmol, 96%) como un aceite incoloro. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,54 (t, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,40 (dt, *J* = 8,0, 1,3 Hz, 1H), 7,31 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,08 - 7,19 (m, 1H), 2,05 (s, 3H).

[00292] ***Paso 2.*** A una solución de 1-bromo-3-(prop-1-in-1-il)benceno (500 mg, 2,56 mmol, 1 eq) y triisopropil borato (530 mg, 2,82 mmol, 1,1 eq) en THF (3 mL, 0,85 M) y tolueno (9 mL) se agregó *n*-BuLi (1,1 mL, 1,1 eq, 1M) a -78°C. La reacción fue agitada a -78°C durante 30 min. La mezcla fue entibiada a 15°C y agitada a 15°C durante 1 h. La mezcla de reacción fue enfriada a -78°C y se agregaron 3 M de HCl para ajustar el pH a 2 y se agitó a 15°C durante 15 min. Se agregó hidróxido de potasio para ajustar el pH a 8. Se agregó 2-metil-tetrahidrofurano y la solución fue filtrada. El producto ácido (3-prop-1-inilfenil)borónico (350 mg, 2,18 mmol, 85%) se obtuvo como un sólido blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,55 - 7,82 (m, 2H), 6,95 - 7,23 (m, 2H), 2,01 (s, 3H).

[00293] El **Compuesto 100** fue sintetizado de manera análoga al **Compuesto 1** usando ácido (3-prop-1-inilfenil)borónico en el Paso 3.

[00294] El **Compuesto 46** fue sintetizado de manera análoga al **Compuesto 100** usando (*E*)-3-(metilsulfonil)prop-2-en-1-amina en el Paso 5.

Esquema 19. Síntesis del Intermedio ácido 1-((2'-cloro-5-ciclopropoxi-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-4-fluoropiperidina-4-carboxílico



[00295] ***Paso 1.*** A una solución de 2-bromo-4-fluoroanilina (15 g, 78,9 mmol, 1 eq) en HCl/ácido acético (v/v 3:1, 44 mL, 1,3 M) se agregó $NaNO_2$ (6 g, 86,8 mmol, 1,1 eq) a 0°C. Esta mezcla **1** fue agitada a 0°C durante 1 h. En un matraz separado, se burbujeó SO_2 a través de ácido acético (50 mL, 1,3 M) durante aproximadamente 10 min a 0°C antes de agregar CuCl (2,3 g, 23,7 mmol, 0,3 eq). Se burbujeó SO_2 a través de **mezcla 2** durante aproximadamente 10 min. Se agregó la **mezcla 1** a la **mezcla 2** a 0°C. La mezcla resultante fue agitada a 0~20°C durante 1 h. La mezcla de reacción fue inactivada mediante agua (300 mL) y extraída con MTBE (300 mL × 2). Las capas orgánicas fueron lavadas con bicarbonato de sodio saturado acuoso (300 mL × 2) y 300 mL de solución salina. Luego la capa orgánica fue separada, secada sobre Na_2SO_4, filtrada y concentrada a sequedad. El crudo luego fue purificado por cromatografía en columna (PE:EtOAc = 50:1) para obtener 2-bromo-4-fluoro-bencenosulfonil cloruro (10 g, 36,6 mmol, 46%) como un aceite amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8,24 (dd, *J* = 9,1, 5,4 Hz, 1H), 7,61 (dd, *J* = 7,8, 2,6 Hz, 1H), 7,27 (s, 1H).

[00296] ***Paso 2.*** A una solución de 2-bromo-4-fluoro-bencenosulfonil cloruro (5 g, 18,3 mmol, 1 eq) y etil 4-fluoropiperidina-4-carboxilato clorhidrato (3,9 g, 18,3 mmol, 1 eq) en DCM (100 mL, 0,18 M) se

agregó TEA (5,5 g, 54,8 mmol, 3 eq) por goteo a 0°C. La mezcla resultante fue agitada a 0°C durante 1 h. La mezcla fue inactivada con H_2O (80 mL) y extraída con DCM (100 mL × 2). Las capas orgánicas fueron lavadas con 120 mL de solución salina. Luego la capa orgánica fue separada, secada sobre Na_2SO_4, filtrada y concentrada a sequedad. El producto crudo luego fue purificado por cromatografía en columna (PE:EtOAc = 3:1) para obtener el producto etil 1-(2-bromo-4-fluoro-fenil)sulfonil-4-fluoro-piperidina-4-carboxilato como un sólido amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8,14 (dd, *J* = 8,9, 5,8 Hz, 1H), 7,51 (dd, *J* = 8,0, 2,5 Hz, 1H), 7,17 (ddd, *J* = 8,9, 7,4, 2,6 Hz, 1H), 4,27 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,80 (dt, *J* = 12,9, 2,6 Hz, 2H), 3,16 (td, *J* = 12,7, 2,8 Hz, 2H), 2,10 - 2,29 (m, 2H), 2,06 (br s, 1H), 1,99 - 2,05 (m, 1H), 1,32 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H).

[00297] ***Paso 3.*** A una solución de etil 1-(2-bromo-4-fluoro-fenil)sulfonil-4-fluoro-piperidina-4-carboxilato (1,5 g, 3,64 mmol, 1 eq) en 1,4-dioxano/agua (v/v 10:1, 22 mL, 0,18 M) se agregó ácido 2-clorofenilborónico (1,1 g, 7,28 mmol, 2 eq) y K_2CO_3 (1 g, 7,28 mmol, 2,0 eq). La mezcla se colocó bajo N_2 y se agregó $Pd(dppf)Cl_2$ (500 mg). La mezcla resultante fue agitada a 90°C durante 12 h. Luego de enfriar a rt, la mezcla de reacción fue inactivada mediante H_2O (30 mL) y extraída con EtOAc (20 mL × 2). Las capas orgánicas fueron lavadas con 30 mL de solución salina. Las capas orgánicas luego fueron separadas secadas sobre Na_2SO_4, filtradas y concentradas a sequedad. El crudo luego fue purificado por cromatografía en columna para obtener el producto etil 1-[2-(2-clorofenil)-4-fluoro-fenil]sulfonil-4-fluoro-piperidina-4-carboxilato (1 g, 2,25 mmol, 62%) como un aceite amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8,18 (dd, *J* = 5,6, 8,8 Hz, 1H), 7,52 - 7,47 (m, 1H), 7,46 - 7,41 (m, 1H), 7,40 - 7,31 (m, 2H), 7,25 - 7,19 (m, 1H), 7,04 (dd, *J* = 2,6, 8,8 Hz, 1H), 4,28 - 4,16 (m, 2H), 3,25 (br dd, *J* = 2,1, 13,4 Hz, 1H), 3,08 (td, *J* = 2,3, 13,3 Hz, 1H), 2,98 - 2,87 (m, 1H), 2,73 - 2,58 (m, 1H), 2,16 - 1,76 (m, 5H), 1,31 - 1,27 (m, 3H).

[00298] ***Paso 4.*** A una solución de etil 1-[2-(2-clorofenil)-4-fluoro-fenil]sulfonil-4-fluoro-piperidina-4-carboxilato (150 mg, 0,34 mmol, 1 eq) en DMF (2 mL, 0,17 M) se agregó NaH (27 mg, 0,68 mmol, 2,0 eq, 60%) a 0°C. La mezcla de reacción fue agitada durante 30 minutos, luego se agregó ciclopropanol (196 mg, 3,38 mmol, 10 eq) por goteo a 0°C. La mezcla resultante fue agitada a 25°C durante 1 h. La mezcla de reacción fue inactivada con H_2O (10 mL) y extraída con MTBE (10 mL). La fase acuosa fue ajustada con HCl acuoso hasta pH = 4 y extraída con EtOAc (5 mL × 2). Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con 10 mL de solución salina, secadas sobre Na_2SO_4 y filtradas. El filtrado fue concentrado para obtener ácido 1-((2'-cloro-5-ciclopropoxi-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-4-fluoropiperidina-4-carboxílico (100 mg, 0,22 mmol, 65% de rendimiento) como un aceite amarillo.

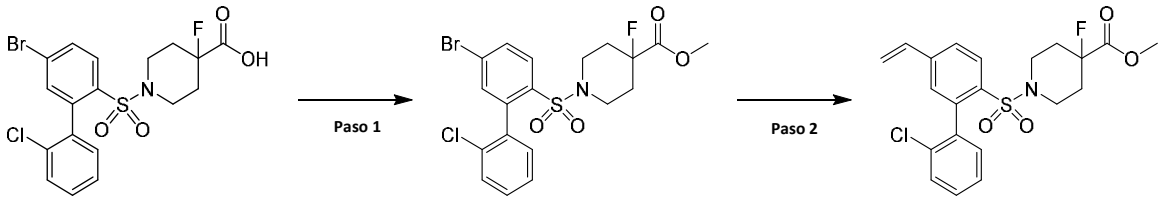
[00299] El **Compuesto 101** fue sintetizado a partir de 1-((2'-cloro-5-ciclopropoxi-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-4-fluoropiperidina-4-carboxílico de manera análoga al Paso 5 del **Compuesto 47**.

[00300] Los **Compuestos 102-103** fueron sintetizados de manera análoga al **Compuesto 101** usando el ácido borónico adecuado en el Paso 3 y el alcohol apropiado en el Paso 4.

[00301] Los **Compuestos 104-105** fue sintetizado de manera análoga al **Compuesto 101** usando el alcohol adecuado en el Paso 4.

[00302] El **Compuesto 106** fue sintetizado de manera análoga al **Compuesto 101** usando el ácido borónico adecuado en el Paso 3.

Esquema 20. Síntesis del Intermedio metil 1-[2-(2-clorofenil)-4-vinil-fenil]sulfonil-4-fluoro-piperidina-4-carboxilato



[00303] ***Paso 1.*** A una solución de ácido 1-[4-bromo-2-(2-clorofenil)fenil]sulfonil-4-fluoro-piperidina-4-carboxílico (200 mg, 0,42 mmol, 1 eq) en metanol (6 mL, 0,07 M) se agregó $SOCl_2$ (0,1 mL, 0,84 mmol, 2 eq) a 0°C. La mezcla fue agitada a 60°C durante 3 h. Luego de enfriar a rt, la mezcla de reacción fue vertida en agua helada (15 mL) y extraída con EtOAc (15 mL × 3). Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con solución salina (10 mL × 2), secadas sobre Na_2SO_4, filtradas y concentradas bajo presión reducida. El producto crudo fue purificado por cromatografía en columna (PE: EtOAc = 1:0 a 10:1) y metil 1-[4-bromo-2-(2-clorofenil)fenil]sulfonil-4-fluoro-piperidina-4-carboxilato (140 mg, 0,29 mmol, 68%) se obtuvo como un sólido amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,98 - 8,04 (m, 1H), 7,62 - 7,70 (m, 1H), 7,47 - 7,51 (m, 2H), 7,40 - 7,43 (m, 1H), 7,31 - 7,39 (m, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,26 (dt, *J* = 13,5, 2,4 Hz, 1H), 3,04 - 3,12 (m, 1H), 2,93 (td, *J* = 12,8, 3,1 Hz, 1H), 2,59 - 2,69 (m, 1H), 1,75 - 2,10 (m, 4H).

[00304] ***Paso 2.*** A una solución de metil 1-[4-bromo-2-(2-clorofenil)fenil]sulfonil-4-fluoro-piperidina-4-carboxilato (100 mg, 0,21 mmol, 1 eq) en etanol (5 mL, 0,04 M) se agregó viniltrifluoroborato de potasio (33 mg, 0,25 mmol, 1,2 eq) y TEA (41 mg, 0,41 mmol, 2 eq). La mezcla fue agitada a 20°C durante 10 min. Luego $Pd(dppf)Cl_2.CH_2Cl_2$ (50 mg, 0,021 mmol, 0,1 eq) se agregó a la mezcla. La mezcla fue agitada a 85°C durante 12 h. Luego de enfriar a rt, la mezcla fue diluida con agua (5 mL) y extraída con EtOAc (5 mL × 3). Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con solución salina (5 mL × 2), secadas sobre Na_2SO_4, filtradas y concentradas bajo presión reducida. El residuo fue purificado por TLC Prep (PE:EtOAc = 3:1, R_f(producto) = 0,6). Se obtuvo metil 1-[2-(2-clorofenil)-4-vinil-fenil]sulfonil-4-fluoro-piperidina-4-carboxilato (75 mg, 0,17 mmol, 84%) como un aceite incoloro. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8,10 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,52 - 7,63 (m, 1H), 7,41 - 7,51 (m, 2H), 7,30 - 7,38 (m, 3H), 6,76 (dd, *J* = 17,5, 10,9 Hz, 1H), 5,86 - 5,95 (m, 1H), 5,86 - 5,95 (m, 1H), 5,42 - 5,50 (m, 1H), 3,64 - 3,83 (m, 3H), 3,28 (br d, *J* = 14,9 Hz, 1H), 3,12 (br d, *J* = 10,8 Hz, 1H), 2,83 - 2,98 (m, 2H), 2,60 - 2,73 (m, 1H), 2,60 - 2,73 (m, 1H), 1,91 - 2,04 (m, 2H), 1,75 - 1,90 (m, 2H). [M+H] calculado para $C_{21}H_{21}ClFNO_4S$, 437, encontrado 438.

[00305] El **Compuesto 107** fue sintetizado de manera análoga al **Compuesto 47**, Pasos 4-5, usando metil 1-[2-(2-clorofenil)-4-vinil-fenil]sulfonil-4-fluoro-piperidina-4-carboxilato.

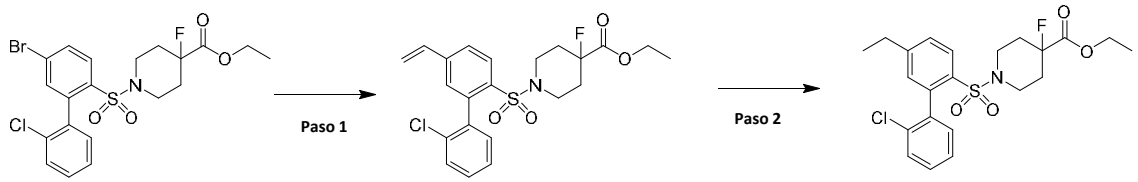
[00306] El **Intermedio metil 4-fluoro-1-((2'-metil-5-vinil-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)piperidina-4-carboxilato** fue preparado de manera análoga al metil 1-[2-(2-clorofenil)-4-vinil-fenil]sulfonil-4-fluoro-

piperidina-4-carboxilato comenzando a partir de ácido 1-((5-bromo-2'-metil-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-4-fluoropiperidina-4-carboxílico.

[00307] El **Compuesto 108** fue sintetizado de manera análoga al **Compuesto 47**, Pasos 4-5, usando metil 4-fluoro-1-((2'-metil-5-vinil-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)piperidina-4-carboxilato.

[00308] Los **Compuestos 109-110** fueron sintetizados de manera análoga al **Compuesto 107** usando el ácido carboxílico adecuado en el Paso 1 y trifluoro(isopropenil)borato de potasio en el Paso 2.

Esquema 21. Síntesis del Intermedio etil 1-[2-(2-clorofenil)-4-etil-fenil]sulfonil-4-fluoro-piperidina-4-carboxilato



[00309] ***Paso 1.*** A una solución de etil 1-[4-bromo-2-(2-clorofenil)fenil]sulfonil-4-fluoro-piperidina-4-carboxilato (100 mg, 0,19 mmol, 1 eq) en etanol (5 mL, 0,04 M) se agregó viniltrifluoroborato de potasio (32 mg, 0,24 mmol, 1,2 eq) y TEA (40 mg, 0,40 mmol, 2 eq). La mezcla fue agitada a 20°C durante 10 min. Luego $Pd(dppf)Cl_2.CH_2Cl_2$ (50 mg, 0,019 mol, 0,1 eq) se agregó a la mezcla. La mezcla fue agitada a 85°C durante 12 h. Luego de enfriar a rt, la mezcla fue diluida con agua (5 mL) y extraída con EtOAc (5 mL × 3). Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con solución salina (5 mL × 2), secadas sobre Na_2SO_4, filtradas y concentradas bajo presión reducida. El residuo fue purificado por TLC Prep (PE:EtOAc = 3:1). Etil 1-[2-(2-clorofenil)-4-vinil-fenil]sulfonil-4-fluoro-piperidina-4-carboxilato (70 mg, 0,15 mmol, 79%) se obtuvo como un aceite incoloro. ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8,09 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,54 (dd, *J* = 1,8, 8,3 Hz, 1H), 7,50 - 7,46 (m, 1H), 7,45 - 7,42 (m, 1H), 7,38 - 7,30 (m, 3H), 6,75 (dd, *J* = 10,9, 17,6 Hz, 1H), 5,89 (d, *J* = 17,6 Hz, 1H), 5,47 - 5,42 (m, 1H), 4,26 - 4,17 (m, 2H), 3,27 (td, *J* = 2,2, 13,3 Hz, 1H), 3,12 (td, *J* = 2,2, 13,3 Hz, 1H), 2,91 (dt, *J* = 2,9, 12,7 Hz, 1H), 2,66 (dt, *J* = 2,8, 12,8 Hz, 1H), 2,14 - 1,77 (m, 4H), 1,29 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H).

[00310] ***Paso 2.*** A una solución de etil 1-[2-(2-clorofenil)-4-vinil-fenil]sulfonil-4-fluoro-piperidina-4-carboxilato (60 mg, 0,13 mmol, 1 eq) en metanol (5 mL, 0,03 M) se agregó Pd/C (100 mg, 5%, humedecido con ca. 55% agua). La mezcla fue agitada a 20°C bajo H_2 durante 30 minutos. La mezcla fue filtrada y concentrada bajo presión reducida para obtener etil 1-[2-(2-clorofenil)-4-etil-fenil]sulfonil-4-fluoro-piperidina-4-carboxilato (50 mg, 0,11 mmol, 83%) como un aceite incoloro.

[00311] El **Compuesto 111** fue sintetizado de manera análoga al **Compuesto 47**, Pasos 4-5, usando etil 1-[2-(2-clorofenil)-4-etil-fenil]sulfonil-4-fluoro-piperidina-4-carboxilato.

[00312] Los **Intermedios etil 1-((5-etil-2'-metil-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-4-fluoropiperidina-4-carboxilato** y etil **1-((5-etil-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-4-fluoropiperidina-4-carboxilato** fueron preparados de manera análoga a etil 1-[2-(2-clorofenil)-4-etil-fenil]sulfonil-4-fluoro-piperidina-4-carboxilato comenzando a partir de la bifenil sulfonamida adecuadamente sustituida.

[00313] Los **Compuestos 112-113** fueron sintetizados de manera análoga al **Compuesto 111** usando el intermedio adecuado en el Paso 1.

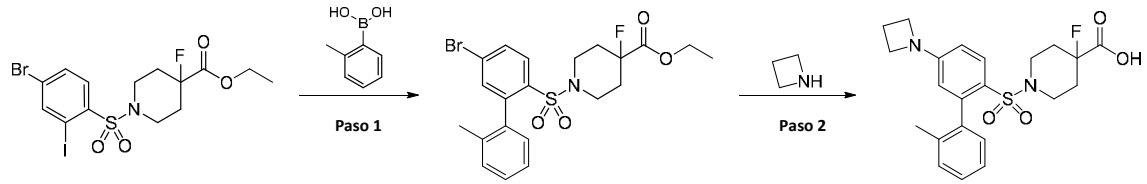
[00314] El **Intermedio etil 1-((2'-cloro-5-isopropil-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-4-fluoropiperidina-4-carboxilato** fue preparado de manera análoga a etil 1-[2-(2-clorofenil)-4-etil-fenil]sulfonil-4-fluoro-piperidina-4-carboxilato usando trifluoro(isopropenil)borato de potasio en el Paso 1.

[00315] El **Compuesto 114** fue sintetizado de manera análoga al **Compuesto 47**, Pasos 4-5, usando etil 1-((2'-cloro-5-isopropil-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-4-fluoropiperidina-4-carboxilato.

[00316] El **Intermedio etil 4-fluoro-1-((5-isopropil-2'-metil-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)piperidina-4-carboxilato** fue preparado de manera análoga al etil 1-((2'-cloro-5-isopropil-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-4-fluoropiperidina-4-carboxilato usando la bifenil sulfonamida adecuadamente sustituida.

[00317] El **Compuesto 115** fue sintetizado de manera análoga al **Compuesto 47**, Pasos 4-5, usando etil 4-fluoro-1-((5-isopropil-2'-metil-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)piperidina-4-carboxilato.

Esquema 22. Síntesis del Intermedio ácido 1-[4-(azetidin-1-il)-2-(o-tolil)fenil]sulfonil-4-fluoro-piperidina-4-carboxílico



[00318] ***Paso 1.*** A una solución de etil 1-(4-bromo-2-yodo-fenil)sulfonil-4-fluoro-piperidina-4-carboxilato (200 mg, 0,38 mmol, 1 eq) en 1,4-dioxano (3 mL, 0,12 M) se agregó ácido *o*-tolilborónico (78 mg, 0,58 mmol, 1,5 eq), Na_2CO_3 (140 mg, 0,96 mmol, 2,5 eq) en agua (0,38 mL, 0,17 M), y $Pd(dppf)Cl_2$ (0,15 eq, 0,058 mmol, 59 mg). La reacción fue calentada a 90°C y agitada durante 16 h. Luego de enfriar a rt, la mezcla de reacción fue inactivada con agua (10 mL) y extraída con EtOAc (10 mL × 2). La fase orgánica fue secada sobre Na_2SO_4, filtrada, y evaporada bajo vacío. El producto crudo fue purificado por TLC Prep (PE: EtOAc = 3:1) para obtener etil 1-[4-bromo-2-(*o*-tolil)fenil]sulfonil-4-fluoro-piperidina-4-carboxilato (154 mg, 0,32 mmol, 83%) como un aceite incoloro. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8,00 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,64 (dd, *J* = 8,6, 2,2 Hz, 1H), 7,40 - 7,50 (m, 1H), 7,28 (br d, *J* = 3,1 Hz, 2H), 7,19 - 7,25 (m, 2H), 4,19 - 4,25 (m, 2H), 3,16 (br d, *J* = 12,5 Hz, 2H), 2,61 - 2,75 (m, 2H), 2,07 - 2,12 (m, 3H), 1,82 - 2,05 (m, 4H), 1,25 - 1,30 (m, 3H).

[00319] ***Paso 2.*** A una solución de etil 1-[4-bromo-2-(*o*-tolil)fenil]sulfonil-4-fluoro-piperidina-4-carboxilato (154 mg, 0,32 mmol, 1 eq) en 1,4-dioxano (3 mL, 0,1 M) se agregó azetidina (22 mg, 0,38 mmol, 1,2 eq), *t*-BuONa (91 mg, 0,95 mmol, 3 eq), $Pd_2(dba)_3$ (14 mg, 0,016 mmol, 0,05 eq) y XantPhos (18 mg, 0,03 mmol, 0,1 eq). La reacción fue calentada a 100°C y agitada durante 16 h. Luego de enfriar a rt, la mezcla fue inactivada con agua (10 mL) y se ajustó a pH 3 con 1N HCl. La fase acuosa fue extraída con acetato de etilo (10 mL × 3). Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con solución salina (20 mL), secadas sobre Na_2SO_4, filtradas y concentradas bajo presión reducida para obtener ácido 1-[4-(azetidin-1-il)-2-(o-tolil)fenil]sulfonil-4-fluoro-piperidina-4-carboxílico (120 mg, 0,27 mmol, 87%)

como un sólido amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,84 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,31 - 7,58 (m, 4H), 7,06 - 7,13 (m, 2H), 3,90 (br t, *J* = 7,3 Hz, 4H), 3,06 - 3,23 (m, 4H), 2,46 - 2,74 (m, 4H), 2,31 - 2,41 (m, 2H), 2,05 (s, 3H). [M+H] calculado para $C_{22}H_{25}FN_2O_4S$ 432, encontrado 433.

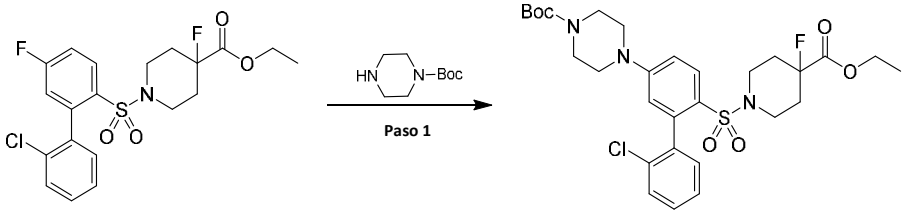
[00320] El **Compuesto 116** fue sintetizado de manera análoga al **Compuesto 47**, Paso 5, usando ácido 1-[4-(azetidin-1-il)-2-(o-tolil)fenil]sulfonil-4-fluoro-piperidina-4-carboxílico.

[00321] El **Compuesto 117** fue sintetizado de manera análoga al **Compuesto 116** comenzando a partir de metil 1-(4-bromo-2-fenil-fenil)sulfonil-4-fluoro-piperidina-4-carboxilato y usando pirrolidina y BINAP en lugar de XantPhos como reactivo.

[00322] El **Intermedio etil 1-((2'-cloro-5-(2-oxopirrolidin-1-il)-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-4-fluoropiperidina-4-carboxilato** fue sintetizado de manera análoga al ácido 1-[4-(azetidin-1-il)-2-(o-tolil)fenil]sulfonil-4-fluoro-piperidina-4-carboxílico usando ácido 2-clorofenilborónico en el Paso 1 y 2-pirrolidona en el Paso 2.

[00323] El **Compuesto 205** fue sintetizado de manera análoga al **Compuesto 47**, Pasos 4-5, a partir de etil 1-((2'-cloro-5-(2-oxopirrolidin-1-il)-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-4-fluoropiperidina-4-carboxilato.

Esquema 23. Síntesis del Intermedio *terc*-butil 4-[3-(2-clorofenil)-4-[(4-etoxicarbonil-4-fluoro-1-piperidil)sulfonil]fenil] piperazina-1-carboxilato



[00324] ***Paso 1.*** A una solución de etil 1-[2-(2-clorofenil)-4-fluoro-fenil]sulfonil-4-fluoro-piperidina-4-carboxilato (100 mg, 0,23 mmol, 1 eq) en MeCN (2 mL, 0,11 M) se agregó *terc*-butil piperazin-4-io-1-carboxilato (50 mg, 0,27 mmol, 1,2 eq) y DIPEA (58 mg, 0,46 mmol, 2 eq) a rt. La reacción fue lentamente calentada a 100°C y agitada durante 36 h. Luego la mezcla se calentó a 130°C durante 16 h. Finalizada la reacción y enfriada a rt, la reacción fue inactivada con agua (10 mL), y la solución acuosa fue extraída con EtOAc (10 mL × 3). Las capas orgánicas combinadas fueron secadas sobre Na_2SO_4, filtradas, y evaporadas bajo presión reducida. El producto crudo fue purificado por TLC Prep para obtener *terc*-butil 4-[3-(2-clorofenil)-4-[(4-etoxicarbonil-4-fluoro-1-piperidil)sulfonil]fenil] piperazina-1-carboxilato (50 mg, 0,08 mmol, 36%) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,99 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 7,40 - 7,51 (m, 2H), 7,30 - 7,35 (m, 2H), 6,90 (dd, *J* = 9,0, 2,6 Hz, 1H), 6,70 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 4,23 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,58 (br d, *J* = 5,3 Hz, 4H), 3,34 (br d, *J* = 5,1 Hz, 4H), 3,25 (br d, *J* = 13,0 Hz, 1H), 3,13 (br d, *J* = 11,5 Hz, 1H), 2,82 - 2,94 (m, 1H), 2,62 – 2,71 (m, 1H), 1,76 - 2,03 (m, 4H), 1,56 - 1,58 (m, 9H), 1,29 - 1,32 (m, 3H).

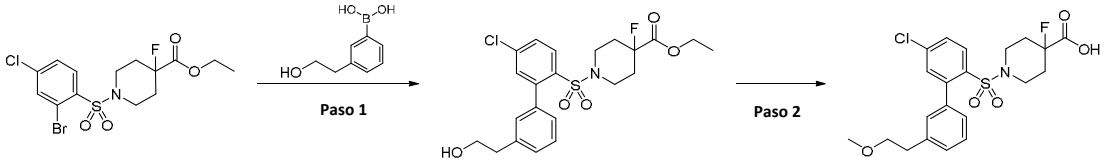
[00325] El **Compuesto 118** fue sintetizado de manera análoga al **Compuesto 47**, Pasos 4-5, usando *terc*-butil 4-[3-(2-clorofenil)-4-[(4-etoxicarbonil-4-fluoro-1-piperidil)sulfonil]fenil] piperazina-1-carboxilato.

[00326] Los **Compuestos 119 y 121** fueron sintetizados de manera análoga al **Compuesto 118** usando la amina adecuada en el Paso 4.

[00327] Los **Compuestos 120, 122, y 123** fueron sintetizados de manera análoga al **Compuesto 118** usando el ácido borónico adecuado en el Paso 3 y amina en el Paso 4.

[00328] El **Compuesto 124** fue sintetizado combinando etil 1-(2-bromo-4-fluoro-fenil)sulfonil-4-fluoro-piperidina-4-carboxilato y azetidina de manera análoga al Paso 4 de *terc*-butil 4-[3-(2-clorofenil)-4-[(4-etoxicarbonil-4-fluoro-1-piperidil)sulfonil]fenil]piperazina-1-carboxilato seguido por un acoplamiento con ácido 2-clorofenilborónico de manera análoga al Paso 3 de *terc*-butil 4-[3-(2-clorofenil)-4-[(4-etoxicarbonil-4-fluoro-1-piperidil)sulfonil]fenil] piperazina-1-carboxilato seguido de hidrólisis y acoplamiento con (*R*,*Z*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-amina.

Esquema 24. Síntesis del Intermedio ácido 1-[4-cloro-2-[3-(2-metoxietil)fenil]fenil] sulfonil-4-fluoro-piperidina-4-carboxílico



[00329] ***Paso 1.*** A una solución de etil 1-(2-bromo-4-cloro-fenil)sulfonil-4-fluoro-piperidina-4-carboxilato (150 mg, 0,35 mmol, 1 eq) en 1,4-dioxano (2 mL, 0,16 M) se agregó ácido [3-(2-hidroxietil)fenil]borónico (70 mg, 0,420 mmol, 1,2 eq), K_2CO_3 (96 mg, 0,70 mmol, 2 eq) en agua (0,2 mL, 0,16 M), y $Pd(dppf)Cl_2$ (45 mg, 0,035 mmol, 0,1 eq). La mezcla de reacción fue calentada a 90°C y agitada durante 2 h. Luego de enfriar a rt, la mezcla fue inactivada con agua (5 mL) y extraída con EtOAc (5 mL × 3). La fase orgánica fue secada sobre Na_2SO_4, filtrada y evaporada bajo vacío. El producto crudo fue purificado por TLC Prep para obtener etil 1-[4-cloro-2-[3-(2-hidroxietil)fenil]fenil]sulfonil-4-fluoro-piperidina-4-carboxilato (100 mg, 0,21 mmol, 61%) como un aceite amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8,08 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,48 (dd, *J* = 8,6, 2,2 Hz, 1H), 7,37 - 7,42 (m, 1H), 7,35 - 7,37 (m, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,29 (s, 2H), 4,22 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,15 (br d, *J* = 12,9 Hz, 2H), 2,93 (t, *J* = 6,2 Hz, 2H), 2,52 - 2,63 (m, 2H), 1,74 - 1,94 (m, 4H), 1,29 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H).

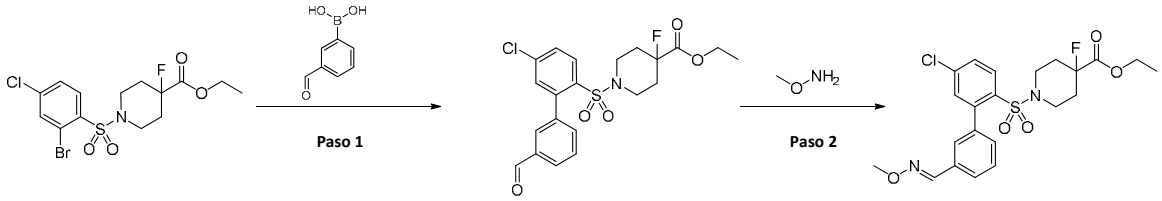
[00330] ***Paso 2.*** Etil 1-[4-cloro-2-[3-(2-hidroxietil)fenil]fenil]sulfonil-4-fluoro-piperidina-4-carboxilato (100 mg, 0,21 mmol, 1 eq) fue absorbido en THF (2 mL, 1,2 M) y colocado bajo N_2. NaH (10 mg, 0,43 mmol, 2,0 eq) se agregó en porciones a 0°C. Luego de 5 minutos, se agregó CH_3I (90 mg, 0,64 mmol, 3 eq) y la solución resultante fue agitada durante 1 h a 0°C. La mezcla de reacción fue entibiada a rt. Luego la reacción fue inactivada mediante la adición de agua (5 mL) y acidificada con 1N HCl hasta pH = 3. La fase acuosa fue extraída con acetato de etilo (5 mL × 3). La fase orgánica separada fue secada sobre Na_2SO_4, filtrada, y evaporada a sequedad para obtener ácido 1-[4-cloro-2-[3-(2-metoxietil)fenil]fenil] sulfonil-4-fluoro-piperidina-4-carboxílico (100 mg, 0,22 mmol, 100%) como un aceite amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8,11 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,47 (dd, *J* = 8,6, 2,2 Hz, 1H), 7,33 - 7,40 (m, 2H),

7,29 (s, 3H), 3,69 (t, *J* = 6,7 Hz, 2H), 3,38 (s, 3H), 3,10 (br d, *J* = 12,9 Hz, 2H), 2,95 (t, *J* = 6,7 Hz, 2H), 2,54 - 2,66 (m, 2H), 1,73 - 1,93 (m, 5H). [M+H] calculado para $C_{21}H_{23}ClFNO_5S$, 455, encontrado 456.

[00331] El **Compuesto 125** fue sintetizado a partir de ácido 1-[4-cloro-2-[3-(2-metoxietil)fenil]fenil] sulfonil-4-fluoro-piperidina-4-carboxílico de manera análoga al Paso 5 del **Compuesto 1**.

[00332] El **Compuesto 126** fue sintetizado de manera análoga al **Compuesto 125** comenzando con ácido [3-(hidroximetil)fenil]borónico.

Esquema 25. Síntesis del Intermedio etil 1-[4-cloro-2-[3-[(*E*)-metoxiiminometil]fenil]fenil]sulfonil-4-fluoro-piperidina-4-carboxilato

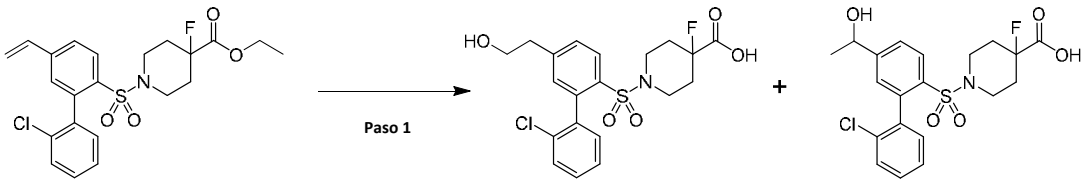


[00333] ***Paso 1.*** A una solución de etil 1-(2-bromo-4-cloro-fenil)sulfonil-4-fluoro-piperidina-4-carboxilato (0,1 g, 0,23 mmol, 1 eq) en 1,4-dioxano/agua (v/v 3:1. 2,0 mL, 0,15 M) se agregó ácido 3-formilfenilborónico (0,04 g, 0,30 mmol, 1,3 eq), K_2CO_3 (1,9 g, 0,69 mmol, 3 eq), y $Pd(dppf)Cl_2$ (500 mg, 0,023 mmol, 0,1 eq). La reacción fue agitada durante 16 h a 90°C bajo N_2. Luego de enfriar a rt, la mezcla de reacción fue diluida con agua (30 mL) y extraída con EtOAc (30 mL × 3). La capa acuosa combinada fue acidificada con 1N HCl a pH = 5 luego concentrada. Se obtuvo etil 1-[4-cloro-2-(3-formilfenil) fenil]sulfonil-4-fluoro-piperidina-4-carboxilato (0,1 g, 0,26 mmol) como un sólido amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 10,08 (s, 1H), 8,09 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,89 - 7,99 (m, 2H), 7,73 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,59 - 7,65 (m, 1H), 7,54 (dd, *J* = 8,5, 2,1 Hz, 1H), 7,37 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 4,22 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,18 (br d, *J* = 13,3 Hz, 2H), 2,59 - 2,73 (m, 2H), 1,70 - 1,91 (m, 4H), 1,28 - 1,31 (m, 2H).

[00334] ***Paso 2.*** A una solución de etil 1-[4-cloro-2-(3-formilfenil)fenil]sulfonil-4-fluoro-piperidina-4-carboxilato (50 mg, 0,11 mmol, 1 eq) y *O*-metilhidroxilamina clorhidrato (11 mg, 0,13 mmol, 1,2 eq) en metanol/DCM (v/v 1:1, 2 mL, 0,05 M) se agregó Na_2CO_3 (11 mg, 0,11 mmol, 1 eq) hasta pH 7~8. A la solución se agregó AcOH (una gota) y la mezcla fue agitada a 20°C durante 15 min. La mezcla de reacción fue inactivada con agua (5 mL) y extraída con DCM (5 mL × 3). Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con solución salina (12 mL), secadas sobre Na_2SO_4, filtradas, concentradas y purificadas por TLC Prep (PE: EtOAc = 3:1) para obtener etil 1-[4-cloro-2-[3-[(*E*)-metoxiiminometil]fenil]fenil]sulfonil-4-fluoro-piperidina-4-carboxilato (36 mg, 0,07 mmol, 68%) como un aceite incoloro. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8,07 - 8,11 (m, 2H), 7,60 - 7,65 (m, 2H), 7,49 (dd, *J* = 8,5, 2,0 Hz, 1H), 7,42 - 7,45 (m, 2H), 7,36 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 4,22 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,98 (s, 3H), 3,18 (br d, *J* = 12,9 Hz, 2H), 2,59 - 2,70 (m, 2H), 1,74 - 1,93 (m, 4H), 1,29 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H).

[00335] El **Compuesto 127** fue sintetizado a partir de etil 1-[4-cloro-2-[3-[(*E*)-metoxiiminometil]fenil]fenil]sulfonil-4-fluoro-piperidina-4-carboxilato de manera análoga a los Pasos 4 y 5 del **Compuesto 1**.

Esquema 26. Síntesis de los Intermedios ácido 1-[2-(2-clorofenil)-4-(2-hidroxietil)fenil]sulfonil-4-fluoro-piperidina-4-carboxílico y ácido 1-[2-(2-clorofenil)-4-(1-hidroxietil)fenil]sulfonil-4-fluoro-piperidina-4-carboxílico

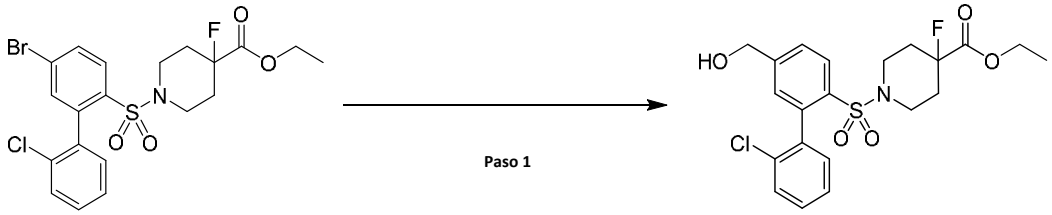


[00336] ***Paso 1.*** A una solución de BH_3.THF (0,93 mL, 0,93 mmol, 1 M, 1,5 eq) se agregó una solución de etil 1-[2-(2-clorofenil)-4-vinil-fenil]sulfonil-4-fluoro-piperidina-4-carboxilato (280 mg, 0,62 mmol, 1,0 eq) en THF (5 mL, 0,12 M) por goteo a 0°C. La mezcla fue agitada a 25°C durante 1 h. Una solución de NaOH (1 M, 4 mL) se agregó a la mezcla a 0°C seguida por H_2O_2 (0,53 mL, 6,2 mmol, 10 eq). La mezcla fue agitada a 0°C durante 30 min luego a 25°C durante 30 min. La mezcla fue diluida con Na_2SO_3 acuoso (40 mL) y extraída con DCM (20 mL). La fase orgánica fue lavada con $NaHCO_3$ saturado acuoso (20 mL × 2), luego lavada con solución salina (20 mL), secada sobre Na_2SO_4, filtrada y concentrada. La purificación por HPLC Prep dio como resultado ácido 1-[2-(2-clorofenil)-4-(2-hidroxietil)fenil]sulfonil-4-fluoro-piperidina-4-carboxílico (50 mg, 0,12 mmol, 18%) como un sólido blanco y ácido 1-[2-(2-clorofenil)-4-(1-hidroxietil)fenil]sulfonil-4-fluoro-piperidina-4-carboxílico (25 mg, 0,06 mmol, 9%) como un sólido blanco.

[00337] El **Compuesto 128** fue sintetizado a partir de ácido 1-[2-(2-clorofenil)-4-(2-hidroxietil)fenil]sulfonil-4-fluoro-piperidina-4-carboxílico de manera análoga al Paso 5 del **Compuesto 47**.

[00338] El **Compuesto 129** fue sintetizado a partir de ácido 1-[2-(2-clorofenil)-4-(1-hidroxietil)fenil]sulfonil-4-fluoro-piperidina-4-carboxílico de manera análoga al Paso 5 del **Compuesto 47**.

Esquema 27. Síntesis del Intermedio etil 1-[2-(2-clorofenil)-4-(hidroximetil)fenil]sulfonil-4-fluoro-piperidina-4-carboxilato

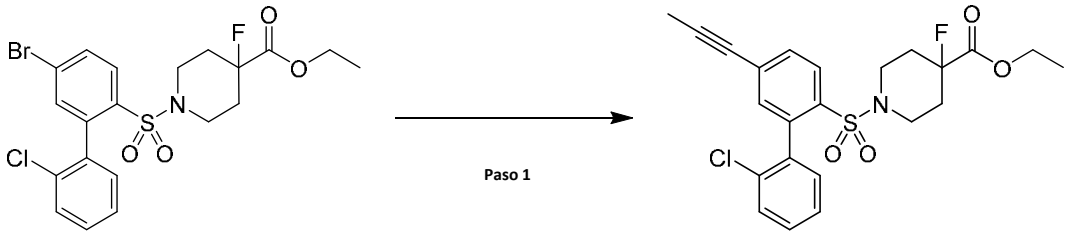


[00339] ***Paso 1.*** A una solución de etil 1-[4-bromo-2-(2-clorofenil)fenil]sulfonil-4-fluoro-piperidina-4-carboxilato (50 mg, 0,099 mmol, 1 eq) en DMF (5 mL, 0,12 M) se agregó $Pd(PPh_3)_4$ (69 mg, 0,059 mmol, 0,1 eq) y tributilestanilmetanol (191 mg, 0,59 mmol, 1 eq). La solución fue purgada con N_2 y agitada a 100°C durante 12 h. Luego de enfriar a rt, la mezcla de reacción fue inactivada con agua (10 mL), extraída con EtOAc (20 mL × 2). Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con solución

salina (10 mL), secadas sobre Na_2SO_4, filtradas y concentradas bajo presión reducida. El producto crudo fue purificado por TLC Prep (PE:EtOAc = 3:1) para obtener etil 1-[2-(2-clorofenil)-4-(hidroximetil)fenil]sulfonil-4-fluoro-piperidina-4-carboxilato (70 mg, 0,15 mmol, 26%) como un aceite incoloro.

[00340] El **Compuesto 130** fue sintetizado a partir de etil 1-[2-(2-clorofenil)-4-(hidroximetil)fenil]sulfonil-4-fluoro-piperidina-4-carboxilato de manera análoga a los Pasos 4 y 5 del **Compuesto 47**.

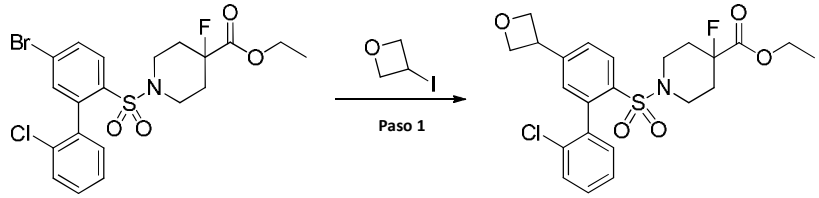
Esquema 28. Síntesis del Intermedio etil 1-((2'-cloro-5-(prop-1-in-1-il)-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-4-fluoropiperidina-4-carboxilato



[00341] ***Paso 1.*** A una solución de etil 1-[4-bromo-2-(2-clorofenil)fenil]sulfonil-4-fluoro-piperidina-4-carboxilato (150 mg, 0,30 mmol, 1 eq) y propargiltrimetilsilano (67 mg, 0,59 mmol, 2 eq) en TEA (1 mL) se agregó $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (21 mg, 0,03 mmol, 0,1 eq). La mezcla fue agitada a 70°C durante 16 h. Luego de enfriar a rt, la mezcla de reacción fue concentrada. El residuo fue inactivado con NH_4Cl (10 mL) y extraído con EtOAc (3 mL × 2). Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con 10 mL de solución salina, secadas sobre Na_2SO_4 y filtrado. El filtrado fue concentrado bajo presión reducida. El producto crudo fue purificado por HPLC Prep (condiciones neutras) para obtener etil 1-((2'-cloro-5-(prop-1-in-1-il)-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-4-fluoropiperidina-4-carboxilato (60 mg, 0,11 mmol, 95% de rendimiento) como un sólido blanco.

[00342] El **Compuesto 131** fue sintetizado a partir de etil 1-((2'-cloro-5-(prop-1-in-1-il)-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-4-fluoropiperidina-4-carboxilato de manera análoga a los Pasos 4 y 5 del **Compuesto 47**.

Esquema 29. Síntesis del Intermedio etil 1-((2'-cloro-5-(oxetan-3-il)-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-4-fluoropiperidina-4-carboxilato

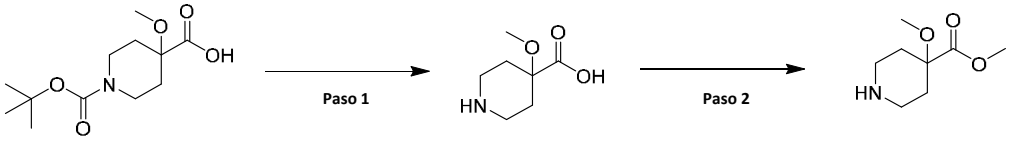


[00343] ***Paso 1.*** Una mezcla de etil 1-[4-bromo-2-(2-clorofenil)fenil]sulfonil-4-fluoro-piperidina-4-carboxilato (200 mg, 0,39 mmol, 1 eq), 3-yodo oxetano (146 mg, 0,79 mmol, 2 eq), (4,4'-di-*terc*-butil-2,2'-bipiridina)bis[3,5-difluoro-2-[5-(trifluorometil)-2-piridinil]fenil]iridio(III) hexafluorofosfato (4,4 mg, 0,004 mmol, 0,01 eq), dicloro(dimetoxietano)níquel (0,4 mg, 0,002 mmol, 0,005 eq), carbonato de

sodio (84 mg, 0,79 mmol, 2 eq), tris(trimetilsilil)silano (98 mg, 0,39 mmol, 1 eq) y 4,4-di-*terc*-*butil*-2,2-dipiridil (0,5 mg, 0,002 mmol, 0,005 eq) en dimetoxietano (10 mL, 0,04 M) fue agitada a 25°C bajo irradiación con LED azul de 34 vatios durante 16 h. La reacción fue inactivada con agua (30 mL) y extraída con EtOAc (20 mL × 2). Las fases orgánicas combinadas fueron lavadas con (40 mL), secadas sobre Na_2SO_4, filtradas, concentradas y purificadas por cromatografía en columna (PE:EtOAc = 5:1 a 3:1) para obtener etil 1-((2'-cloro-5-(oxetan-3-il)-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-4-fluoropiperidina-4-carboxilato (125 mg, 0,42 mmol, 52% de rendimiento) como un aceite incoloro. ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8,07 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,48 (dd, *J* = 1,8, 8,2 Hz, 1H), 7,44 - 7,40 (m, 1H), 7,39 - 7,35 (m, 1H), 7,29 - 7,27 (m, 2H), 7,19 (s, 1H), 5,05 (ddd, *J* = 2,3, 6,1, 8,3 Hz, 2H), 4,70 (dt, *J* = 1,9, 6,3 Hz, 2H), 4,26 - 4,12 (m, 3H), 3,20 (td, *J* = 2,2, 13,2 Hz, 1H), 3,04 (td, *J* = 2,3, 13,3 Hz, 1H), 2,85 (s, 1H), 2,59 (dt, *J* = 2,8, 12,8 Hz, 1H), 1,96 - 1,67 (m, 4H), 1,22 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H).

[00344] El **Compuesto 132** fue sintetizado a partir de etil 1-((2'-cloro-5-(oxetan-3-il)-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-4-fluoropiperidina-4-carboxilato de manera análoga a los Pasos 4 y 5 del **Compuesto 47**.

Esquema 30. Síntesis del Intermedio metil 4-metoxipiperidina-4-carboxilato

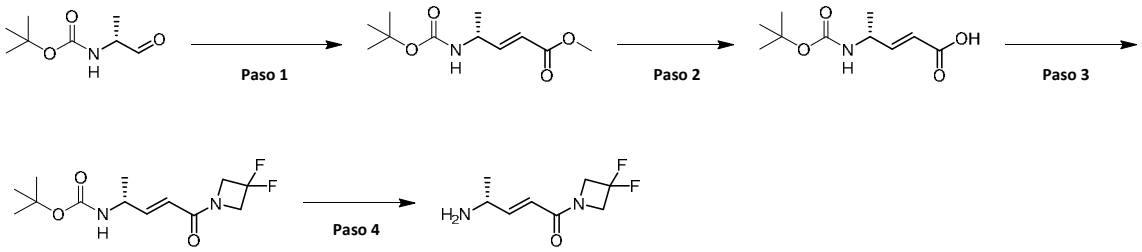


[00345] ***Paso 1.*** A una solución de ácido 1-*terc*-butoxicarbonil-4-metoxi-piperidina-4-carboxílico (500 mg, 1,93 mmol, 1 eq) se agregó HCl/1,4-dioxano (4 M, 5 mL) y la reacción fue agitada a 25°C durante 2 horas. La solución de reacción fue concentrada *in vacuo* para obtener ácido 4-metoxipiperidina-4-carboxílico (300 mg, 98% de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d_4) δ ppm 2,96 (s, 3H), 2,95 (br s, 4H), 1,70 - 1,94 (m, 4H).

[00346] ***Paso 2.*** A una solución de ácido 4-metoxipiperidina-4-carboxílico (300 mg, 1,88 mmol, 1 eq) en metanol (3 mL, 0,6 M) se agregó cloruro de tionilo (404 mg, 3,39 mmol) y la reacción fue agitada a 25°C durante 2 h. El disolvente fue evaporado para obtener metil 4-metoxipiperidina-4-carboxilato (310 mg, 1,79 mmol, 95%) como un sólido amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d_4) δ ppm 2,05 - 2,25 (m, 4H), 3,09 - 3,28 (m, 4H), 3,28 (s, 3H), 3,79 (s, 3H).

[00347] El **Compuesto 133** fue sintetizado de manera análoga al **Compuesto 47** usando metil 4-metoxipiperidina-4-carboxilato en lugar de etil 4-fluoropiperidina-4-carboxilato en el Paso 2.

Esquema 31. Síntesis del Intermedio (*E*,4*R*)-4-amino-1-(3,3-difluoroazetidin-1-il)pent-2-en-1-ona



[00348] ***Paso 1.*** A una solución de trimetil fosfonoacetato (18,9 g, 104 mmol, 1,2 eq) en THF (40 mL, 2,2 M) se agregó LiHMDS (40 ml, 1,4 eq, 1 M) a -70°C y se agitó a -70°C durante 1 h. A esta mezcla se agregó *terc*-butil (*R*)-(1-oxopropan-2-il)carbamato (15 g, 86,6 mmol, 1,0 eq) en THF (20 mL) y la reacción fue agitada a -70°C durante 1 h. La mezcla de reacción fue inactivada con NH_4Cl saturado acuoso (80 mL) y extraída con EtOAc (50 mL × 3). Luego las capas orgánicas fueron combinadas, secadas sobre Na_2SO_4, filtradas y concentradas bajo presión reducida. El producto crudo fue purificado por FCC en sílice (PE:EtOAc = 1:0 - 5:1) luego por HPLC Prep para obtener metil (*E*,4*R*)-4-(*terc*-butoxicarbonilamino) pent-2-enoato (2,5 g, 10,9 mmol, 13%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 6,88 (dd, *J* = 5,0, 15,7 Hz, 1H), 5,91 (dd, *J* = 1,6, 15,7 Hz, 1H), 4,61 - 4,33 (m, 2H), 3,74 (s, 3H), 1,44 (s, 9H), 1,27 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H).

[00349] ***Paso 2.*** A una solución de metil (*E*,4*R*)-4-(*terc*-butoxicarbonilamino)pent-2-enoato (200 mg, 0,87 mmol, 1,0 eq) en THF (3 mL, 0,22 M) y agua (1 mL, 0,22 M) se agregó hidróxido de litio hidrato (110 mg, 2,62 mmol, 3,0 eq). La solución de reacción fue agitada a 25°C durante 12 h. La solución de reacción fue ajustada a pH 4 y extraída con EtOAc (10 mL × 3). Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con solución salina (20 mL), secadas sobre Na_2SO_4, y filtradas. El filtrado fue concentrado para obtener ácido (E,4R)-4-(terc-butoxicarbonilamino)pent-2-enoico (190 mg, 0,88 mmol, rendimiento cuantitativo) como un aceite incoloro, que se usó en el siguiente paso directamente sin purificación. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 6,98 (br dd, *J* = 4,4, 15,8 Hz, 1H), 5,92 (dd, *J* = 1,4, 15,7 Hz, 1H), 4,64 - 4,37 (m, 1H), 1,46 (s, 9H), 1,29 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H).

[00350] ***Paso 3.*** A una solución de ácido (E,4R)-4-(terc-butoxicarbonilamino)pent-2-enoico (1,5 g, 6,97 mmol, 1 eq), 3,3-difluoroazetidina HCl (1,1 g, 8,36 mmol, 1,2 eq), y T_3P (3,3 g, 10,4 mmol, 1,5 eq) en DCM (5 mL, 1,4 M) se agregó DIPEA (2,3 g, 17,4 mmol, 2,5 eq). La solución de reacción fue agitada a 25°C durante 2 h. La mezcla de reacción fue purificada por cromatografía en columna (PE:EtOAc = 5:1) para obtener *terc*-butil *N*-[(*E*,1*R*)-4-(3,3-difluoroazetidin-1-il)-1-metil-4-oxo-but-2-enil]carbamato (1,4 g, 4,82 mmol, 69%) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 6,82 (br dd, *J* = 5,4, 15,1 Hz, 1H), 5,93 (dd, *J* = 1,2, 15,3 Hz, 1H), 4,59 - 4,30 (m, 6H), 1,45 (s, 9H), 1,28 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H). [M+H] calculado para $C_{13}H_{20}F_2N_2O_3$, 290, encontrado 291.

[00351] ***Paso 4.*** A una solución de *terc*-butil *N*-[(*E*,1*R*)-4-(3,3-difluoroazetidin-1-il)-1-metil-4-oxo-but-2-enil]carbamato (300 mg, 1,03 mmol, 1 eq) en MeCN (5 mL, 0,21 M) se agregó ácido 4-metilbencenosulfónico (890 mg, 5,17 mmol, 5,0 eq). La solución de reacción fue agitada a 65°C durante 12 h. La solución de reacción fue concentrada para obtener la sal de ácido 4-metilbencensulfónico de (*E*,4*R*)-4-amino-1-(3,3-difluoroazetidin-1-il)pent-2-en-1-ona (300 mg, 0,83 mmol, 80%).

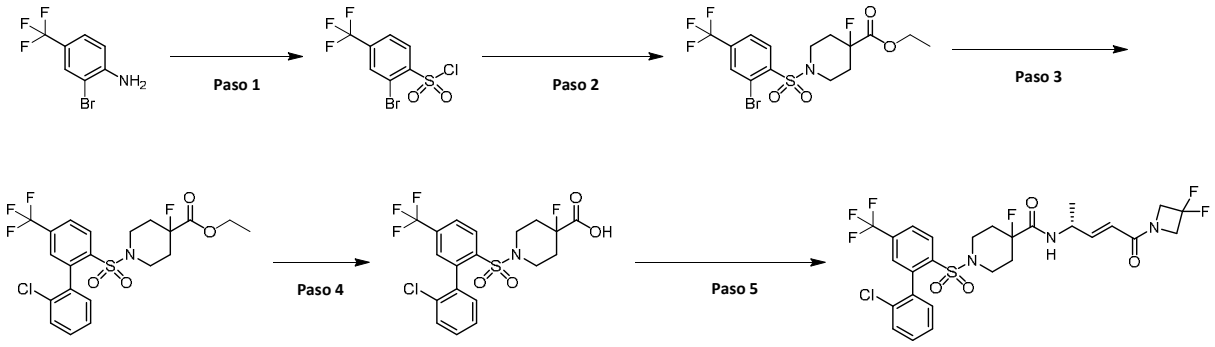
[00352] El **Intermedio (*R*,*E*)-4-amino-1-(3-fluoroazetidin-1-il)pent-2-en-1-ona** fue sintetizado de manera análoga al (*E*,4*R*)-4-amino-1-(3,3-difluoroazetidin-1-il)pent-2-en-1-ona usando 3-fluoroazetidina HCl en el Paso 3.

[00353] El **Intermedio (*E*)-4-amino-1-(3,3-difluoroazetidin-1-il)-4-metilpent-2-en-1-ona** fue sintetizado de manera análoga al (*E*,4*R*)-4-amino-1-(3,3-difluoroazetidin-1-il)pent-2-en-1-ona usando 1,1-dimetiletil *N*-(1,1-dimetil-2-oxoetil)carbamato en el Paso 1.

[00354] El **Intermedio (*E*)-4-amino-1-(3,3-difluoroazetidin-1-il)but-2-en-1-ona** fue sintetizado de manera análoga al (*E*,4*R*)-4-amino-1-(3,3-difluoroazetidin-1-il)pent-2-en-1-ona usando *terc*-butil (2-oxoetil)carbamato en el Paso 1.

[00355] El **Compuesto 282** fue sintetizado de manera análoga al **Compuesto 47** usando (*E*)-4-amino-1-(3,3-difluoroazetidin-1-il)but-2-en-1-ona en el Paso 5.

Esquema 32. Síntesis de 1-[2-(2-clorofenil)-4-(trifluorometil)fenil]sulfonil-4-fluoro-*N*-[(*E*,1*R*)-4-(3,3-difluoroazetidin-1-il)-1-metil-4-oxo-but-2-enil]piperidina-4-carboxamida (Compuesto 134)



[00356] ***Paso 1.*** A una solución de 2-bromo-4-(trifluorometil) anilina (10 g, 41,7 mmol, 1 eq) en HCl/ácido acético (v/v 3:1, 20 mL, 0,48 M) se agregó nitrito de sodio (3,2 g, 45,8 mmol, 1,1 eq) a 0°C. El **mezcla 1** fue agitada a 0°C durante 1 h. Se burbujeó SO_2 a través de ácido acético (60 mL, 0,69 M) durante 10 min a 0°C antes de agregar cloruro cuproso (1,2 g, 12,5 mmol, 0,3 eq). Se burbujeó SO_2 a través de la **mezcla 2** durante 10 min. Luego, la **mezcla 1** se agregó a la **mezcla 2** a 0°C. La mezcla resultante fue agitada a 0-20°C durante 1 h. La mezcla de reacción fue inactivada con H_2O (100 mL) y extraída con MTBE (60 mL × 3). Las capas orgánicas fueron lavadas con $NaHCO_3$ (50 mL × 2) y solución salina (30 mL). Las capas orgánicas combinadas fueron separadas, secadas sobre Na_2SO_4, filtradas y concentradas a sequedad. El residuo fue purificado por cromatografía en columna (PE) para obtener 2-bromo-4-(trifluorometil)bencenosulfonil cloruro (3,8 g, 11,7 mmol, 28%) como un sólido amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,07 - 8,11 (m, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,70 - 7,75 (m, 1H).

[00357] ***Paso 2.*** A una solución de etil 4-fluoropiperidina-4-carboxilato clorhidrato (2,2 g, 10,5 mmol, 1 eq) en DCM (40 mL, 0,26 M) se agregó TEA (3,2 g, 31,5 mmol, 3 eq) y 2-bromo-4-(trifluorometil)bencenosulfonil cloruro (3,4 g, 10,5 mmol, 1 eq). La mezcla fue agitada a 20°C durante 2 h. La mezcla de reacción fue vertida en NH_4Cl saturado acuoso (20 mL) y extraída con DCM (20 mL × 3). Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con solución salina (20 mL × 2), secadas sobre Na_2SO_4, filtradas y concentradas bajo presión reducida. El residuo fue purificado por cromatografía en columna (PE:EtOAc = 1:0 - 3:1) para obtener etil 1-[2-bromo-4-(trifluorometil)fenil]sulfonil-4-fluoro-piperidina-4-carboxilato (4,8 g, 10,4 mmol, 99%) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8,21 - 8,27 (m, 1H), 7,99 - 8,04 (m, 1H), 7,72 (dd, *J* = 8,3, 1,0 Hz, 1H), 4,24 - 4,30 (m, 2H), 3,80 - 3,87 (m, 2H), 3,21 (td, *J* = 12,8, 2,8 Hz, 2H), 2,12 - 2,30 (m, 2H), 2,07 - 2,10 (m, 1H), 2,02 (br s, 1H), 1,32 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H).

[00358] ***Paso 3.*** A una solución de etil 1-[2-bromo-4-(trifluorometil)fenil]sulfonil-4-fluoro-piperidina-4-carboxilato (3,5 g, 7,57 mmol, 1 eq) en 1,4-dioxano/agua (v/v 10:1, 44 mL, 0,17 M) se agregó ácido 2-clorofenilborónico (1,8 g, 11,4 mmol, 1,5 eq), carbonato de sodio (2 g, 18,9 mmol, 2,5 eq) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (0,88 g, 0,76 mmol, 0,1 eq) bajo N_2. La mezcla fue agitada a 90°C durante 16 h. Luego de enfriar a rt, la mezcla de reacción fue vertida en NH_4Cl saturado acuoso (30 mL) y extraída con EtOAc (40 mL × 3). Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con solución salina (50 mL × 2), secadas sobre Na_2SO_4, filtradas y concentradas bajo presión reducida. El residuo fue purificado por cromatografía en columna (PE:EtOAc = 10:0 - 9:1) para obtener etil 1-[2-(2-clorofenil)-4-(trifluorometil)fenil]sulfonil-4-fluoro-piperidina-4-carboxilato como un sólido blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8,30 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,80 (dd, *J* = 8,3, 1,2 Hz, 1H), 7,59 (d, *J* = 1,3 Hz, 1H), 7,50 - 7,54 (m, 1H), 7,43 - 7,47 (m, 1H), 7,34 - 7,42 (m, 2H), 4,24 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,22 3,35 (m, 1H), 3,03 - 3,15 (m, 1H), 2,96 (td, *J* = 12,8, 2,9 Hz, 1H), 2,59 - 2,72 (m, 1H), 1,93 - 2,13 (m, 2H), 1,78 - 1,91 (m, 2H), 1,30 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). [M+H] calculado para $C_{21}H_{20}ClF_4NO_4S$, 493, encontrado 494.

[00359] ***Paso 4.*** A una solución de etil 1-[2-(2-clorofenil)-4-(trifluorometil)fenil]sulfonil-4-fluoro-piperidina-4-carboxilato (3,5 g, 6,51 mmol, 1 eq) en THF/agua (v/v 3:1, 40 mL, 0,16 M) se agregó $LiOH.H_2O$ (820 mg, 19,5 mmol, 3 eq). La mezcla fue agitada a 20°C durante 3 h. El pH se ajustó a alrededor de 4 con HCl. La mezcla fue extraída con EtOAc (20 mL × 3). Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con solución salina (30 mL × 2), secadas sobre Na_2SO_4, filtradas y concentradas bajo presión reducida para obtener ácido 1-[2-(2-clorofenil)-4-(trifluorometil)fenil]sulfonil-4-fluoro-piperidina-4-carboxílico (3 g, 6,44 mmol, 99%) como un sólido amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,26 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 8,06 (dd, *J* = 8,4, 1,4 Hz, 1H), 7,74 (d, *J* = 1,1 Hz, 1H), 7,54 - 7,61 (m, 1H), 7,38 - 7,51 (m, 3H), 3,16 (br dd, *J* = 12,2, 1,8 Hz, 2H), 2,59 - 2,83 (m, 2H), 1,75 - 1,97 (m, 4H).

[00360] ***Paso 5.*** A una solución de ácido 1-[2-(2-clorofenil)-4-(trifluorometil)fenil]sulfonil-4-fluoro-piperidina-4-carboxílico (100 mg, 0,21 mmol, 1 eq) en DCM (2 mL, 0,11 M) se agregó sal de ácido 4-metilbencensulfónico de (*E*,4*R*)-4-amino-1-(3,3-difluoroazetidin-1-il)pent-2-en-1-ona (156 mg, 0,43 mmol, 2 eq), T_3P (205 mg, 0,32 mmol, 1,5 eq), y DIPEA (69 mg, 0,54 mmol, 2,5 eq). La mezcla fue agitada a 25°C durante 1 h. La reacción fue purificada por TLC Prep (PE:EtOAc = 1:2) para obtener 1-[2-(2-clorofenil)-4-(trifluorometil)fenil]sulfonil-4-fluoro-*N*-[(*E*,1*R*)-4-(3,3-difluoroazetidin-1-il)-1-metil-4-oxo-but-2-enil]piperidina-4-carboxamida **(Compuesto 134)** (27 mg, 0,04 mmol, 19%) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,34 (dd, *J* = 1,7, 8,2 Hz, 1H), 8,26 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 8,06 (dd, *J* = 1,4, 8,4 Hz, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,58 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,52 - 7,39 (m, 3H), 6,66 (dd, *J* = 5,9, 15,5 Hz, 1H), 5,93 (dd, *J* = 1,2, 15,4 Hz, 1H), 4,62 (br t, *J* = 10,9 Hz, 2H), 4,56 - 4,48 (m, 1H), 4,31 (br t, *J* = 11,4 Hz, 2H), 3,24 - 3,18 (m, 2H), 2,78 (dt, *J* = 2,6, 12,6 Hz, 1H), 2,69 - 2,58 (m, 1H), 2,06 - 1,75 (m, 4H), 1,19 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H). [M+H] calculado para $C_{27}H_{26}ClF_6N_3O_4S$, 637; encontrado 638.

[00361] Los **Compuestos 135-138** fueron sintetizados de manera análoga al **Compuesto 134** usando la anilina inicial adecuada.

[00362] El **Compuesto 139** fue sintetizado de manera análoga al **Compuesto 134** usando metil 4-metoxipiperidina-4-carboxilato en lugar de etil 4-fluoropiperidina-4-carboxilato en el Paso 2 y usando (*R*,*Z*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-amina en el Paso 5.

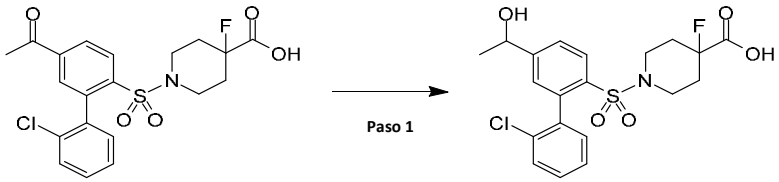
[00363] El **Compuesto 216** fue sintetizado de manera análoga al **Compuesto 134** usando (*R*,*E*)-4-amino-1-(3-fluoroazetidin-1-il)pent-2-en-1-ona en el Paso 5.

[00364] El **Compuesto 249** fue sintetizado de manera análoga al **Compuesto 134** usando (*E*)-4-amino-1-(3,3-difluoroazetidin-1-il)-4-metilpent-2-en-1-ona en el Paso 5.

[00365] El **Compuesto 283** fue sintetizado de manera análoga al **Compuesto 134** usando (*E*)-4-amino-1-(3,3-difluoroazetidin-1-il)but-2-en-1-ona en el Paso 5.

[00366] El **Intermedio ácido 1-[4-acetil-2-(2-clorofenil)fenil]sulfonil-4-fluoro-piperidina-4-carboxílico** fue sintetizado de manera análoga al ácido 1-[2-(2-clorofenil)-4-(trifluorometil)fenil]sulfonil-4-fluoro-piperidina-4-carboxílico.

Esquema 33. Síntesis del Intermedio ácido 1-[2-(2-clorofenil)-4-(1-hidroxietil)fenil]sulfonil-4-fluoro-piperidina-4-carboxílico



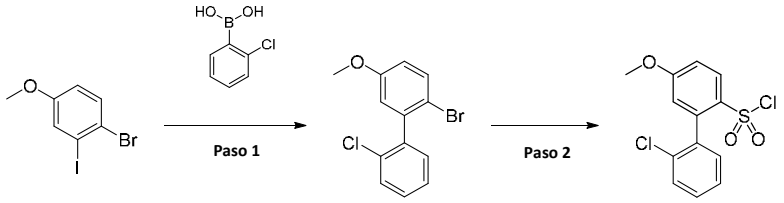
[00367] ***Paso 1.*** A una solución de ácido 1-[4-acetil-2-(2-clorofenil)fenil]sulfonil-4-fluoro-piperidina-4-carboxílico (120 mg, 0,27 mmol, 1 eq) en metanol (2 mL, 0,14 M) se agregó borohidruro de sodio (50 mg, 1,32 mmol, 4,8 eq) y esta fue agitada a 25°C durante 16 h. La mezcla de reacción fue filtrada y el filtrado fue concentrado bajo presión reducida para obtener un residuo, que fue purificado por HPLC Prep para obtener ácido 1-[2-(2-clorofenil)-4-(1-hidroxietil)fenil]sulfonil-4-fluoro-piperidina-4-carboxílico (70 mg, 0,16 mmol, 58%) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,94 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,61 (dd, J = 8,2, 1,3 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,31 - 7,46 (m, 3H), 7,26 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 5,33 - 5,53 (m, 1H), 4,76 - 4,89 (m, 1H), 3,99 - 4,22 (m, 1H), 3,03 - 3,13 (m, 2H), 2,61 - 2,72 (m, 1H), 2,53 - 2,59 (m, 1H), 1,59 - 1,99 (m, 4H), 1,35 (dd, J = 6,5, 2,1 Hz, 3H).

[00368] El **Compuesto 140** fue sintetizado de manera análoga al **Compuesto 134**, Paso 5, usando ácido 1-[2-(2-clorofenil)-4-(1-hidroxietil)fenil]sulfonil-4-fluoro-piperidina-4-carboxílico.

[00369] El **Intermedio ácido (2R,4S)-1-((2'-cloro-5-(1-hidroxietil)-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-4-fluoro-2-metilpiperidina-4-carboxílico** fue sintetizado de manera análoga al ácido 1-[2-(2-clorofenil)-4-(1-hidroxietil)fenil]sulfonil-4-fluoro-piperidina-4-carboxílico usando ácido (2R,4S)-1-((5-acetil-2'-cloro-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-4-fluoro-2-metilpiperidina-4-carboxílico.

[00370] El **Compuesto 252** fue sintetizado de manera análoga al **Compuesto 134**, Paso 5, usando ácido (2R,4S)-1-((2'-cloro-5-(1-hidroxietil)-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-4-fluoro-2-metilpiperidina-4-carboxílico.

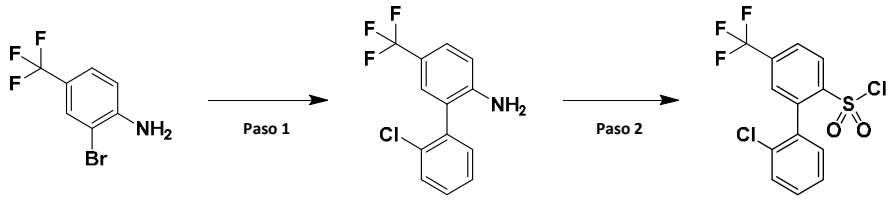
Esquema 34. Síntesis del Intermedio 2'-cloro-5-metoxi-[1,1'-bifenil]-2-sulfonil cloruro



[00371] ***Paso 1.*** A una mezcla de 1-bromo-2-yodo-4-metoxi-benceno (45 g, 144 mmol, 1 eq) en 1,4-dioxano/agua (v/v 10:1, 550 mL, 0,26 M) se agregó ácido 2-clorofenilborónico (2,7 g, 173 mmol, 1,2 eq), K_2CO_3 (50 g, 364 mmol, 2,5 eq) y $Pd(dppf)Cl_2$ (3,6 g, 12,2 mmol, 0,08 eq). La mezcla fue agitada a 90°C durante 12 h bajo N_2. Luego de enfriar a rt, la mezcla de reacción fue diluida con agua (300 mL) y extraída con EtOAc (300 mL × 2). Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con solución salina (300 mL), secadas sobre Na_2SO_4, filtradas y concentradas bajo presión reducida. El residuo fue purificado por cromatografía en columna (PE:EtOAc = 1:0 - 10:1) para obtener 1-bromo-2-(2-clorofenil)-4-metoxi-benceno (40 g, 269 mmol, 94%) como un aceite amarillo.

[00372] ***Paso 2.*** A una solución de 1-bromo-2-(2-clorofenil)-4-metoxi-benceno (40 g, 134 mmol, 1,0 eq) en THF (400 mL, 0,34 M) a -78°C se agregó *n*-BuLi (100 mL, 252 mmol, 1,9 eq) y se agitó durante 30 minutos. A la solución se agregó una solución de SO_2 en THF (sat. 400 mL). La reacción fue agitada a 25°C durante 16 h. La mezcla de reacción fue concentrada para eliminar el disolvente. Se agregó *n*-hexano al residuo y la mezcla fue agitada durante 10 min. La mezcla fue filtrada y la torta de filtrado fue disuelta en AcOH (150 mL) antes de agregar NCS (20 g, 151 mmol, 1,2 eq). La reacción resultante fue agitada a 25°C durante 1 h. La mezcla de reacción fue vertida en agua (600 mL) y extraída con EtOAc (600 mL × 3). Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con solución salina (200 mL), secadas sobre Na_2SO_4, filtradas y concentradas bajo presión reducida. El residuo fue purificado por cromatografía en columna (PE:EtOAc = 1:0 - 95:5). 2'-Cloro-5-metoxi-[1,1'-bifenil]-2-sulfonil cloruro (35 g, 110,34 mmol, 41% de rendimiento) se obtuvo como un aceite amarillo.

Esquema 35. Síntesis del Intermedio 2-(2-clorofenil)-4-(trifluorometil)bencenosulfonil cloruro



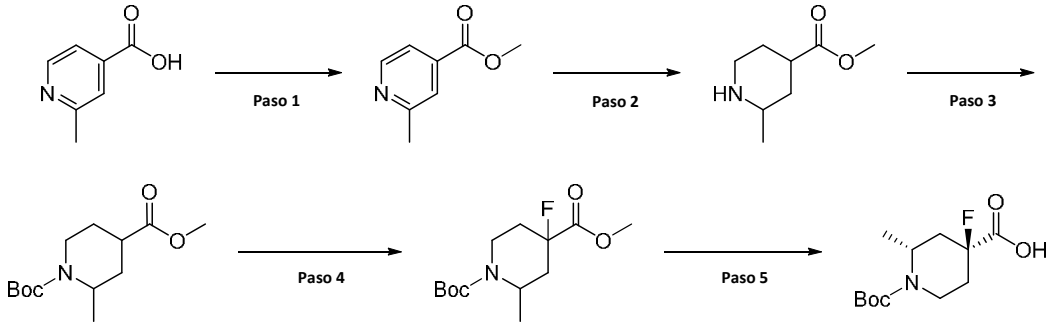
[00373] ***Paso 1.*** A una solución de 2-bromo-4-(trifluorometil) anilina (1,0 g, 4,17 mmol, 1,0 eq) en dimetoxietano/agua (v/v 1:1, 20 mL, 0,21 M) se agregó ácido 2-clorofenilborónico (0,80 g, 4,99 mmol, 1,2 eq), carbonato de sodio (1,3 g, 12,5 mmol, 3,0 eq), y $Pd(PPh_3)_4$ (481 mg, 0,417 mmol, 0,1 eq). La reacción se colocó bajo N_2 y se agitó a 80°C durante 16 h. Luego de enfriar a rt, la reacción fue inactivada con agua (20 mL) y extraída con EtOAc (30 mL × 3). Las fases orgánicas combinadas fueron lavadas con (20 mL), secadas sobre Na_2SO_4, filtradas y concentradas bajo presión reducida. El residuo resultante fue purificado por FCC en sílice (PE:EtOAc = 1:0 a 10:1) para obtener 2-(2-clorofenil)-4-

(trifluorometil)anilina (670 mg, 2,47 mmol, 59% de rendimiento) como un aceite amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,56 - 7,50 (m, 1H), 7,44 (dd, *J* = 8,5, 1,7 Hz, 1H), 7,40 - 7,30 (m, 4H), 6,81 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H).

[00374] ***Paso 2.*** A una solución de 2-(2-clorofenil)-4-(trifluorometil) anilina (300 mg, 1,10 mmol, 1,0 eq) en HCl/ácido acético (v/v 3:1, 1,3 mL, 2,8 M) se agregó una solución de nitrito de sodio (84 mg, 1,21 mmol, 1,1 eq) en agua (0,10 mL, 2,8 M) por goteo a 0°C. Esta mezcla 1 se agitó durante 1 h a 0°C. En un matraz separado, se burbujeó gas de dióxido de azufre a través de ácido acético glacial (3,0 mL) bajo agitación vigorosa durante 20 minutos. Se agregó cloruro cuproso (32,8 mg, 0,331 mmol, 0,3 eq) y se continuó burbujeando gas dióxido de azufre hasta que la suspensión de color amarillo verdoso se volvió casi negra y la mayoría de los sólidos se disolvieron (aproximadamente 30 minutos). La mezcla 1 se agregó a esta solución y la reacción se dejó entibiar a 20°C. La reacción fue agitada durante 2 h antes de ser vertida en agua (20 mL) y extraída con MTBE (10 mL × 2). Las fases orgánicas combinadas fueron lavadas con $NaHCO_3$ saturado acuoso (50 mL), secadas sobre Na_2SO_4, y filtradas. El filtrado fue concentrado bajo presión reducida para obtener 2-(2-clorofenil)-4-(trifluorometil)bencenosulfonil cloruro (200 mg, 0,563 mmol, 51% de rendimiento) como un aceite amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8,39 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,93 (dd, *J* = 1,4, 8,5 Hz, 1H), 7,76 - 7,66 (m, 2H), 7,61 - 7,50 (m, 3H).

[00375] Los **Intermedios 2-(2-clorofenil)-4-ciano-bencenosulfonil cloruro, 5-bromo-2'-cloro-[1,1'-bifenil]-2-sulfonil cloruro, y 5-bromo-3'-cloro-[1,1'-bifenil]-2-sulfonil cloruro** fueron sintetizados de manera análoga al 2-(2-clorofenil)-4-(trifluorometil)bencenosulfonil cloruro usando la anilina adecuada y ácido borónico en el Paso 1.

Esquema 36. Síntesis del Intermedio ácido *rac*-(2R,4S)-1-*terc*-butoxicarbonil-4-fluoro-2-metil-piperidina-4-carboxílico



[00376] ***Paso 1.*** A una solución de ácido 2-metilpiridina-4-carboxílico (50 g, 365 mmol, 1,0 eq) en metanol (500 mL, 0,73 M) se agregó $SOCl_2$ (50 mL) a 0°C. La solución de reacción fue agitada a 60°C durante 6 h. La solución de reacción fue concentrada para obtener metil 2-metilpiridina-4-carboxilato (55 g, 364 mmol, 100%) como un sólido blanco. El material crudo se usó directamente en el siguiente paso.

[00377] ***Paso 2.*** A una solución de metil 2-metilpiridina-4-carboxilato (50 g, 331 mmol, 1 eq) en metanol (400 mL, 0,83 M) se agregó di-*terc*-butil dicarbonato (145 g, 663 mmol. 2,0 eq) y PtO_2 (3,5 g) bajo Ar. La solución de reacción fue agitada a 25°C durante 12 h bajo H_2 (45 psi). La solución de

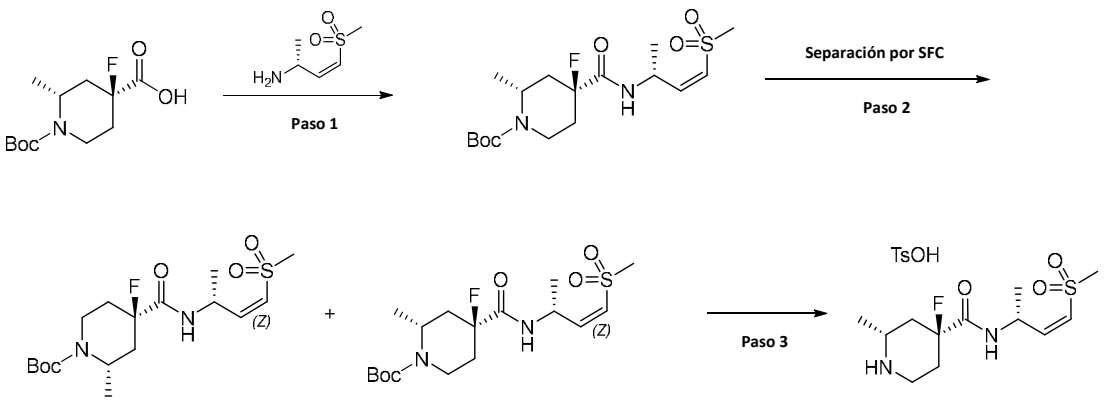
reacción fue filtrada y el filtrado fue concentrado para obtener metil 2-metilpiperidina-4-carboxilato (50 g, 318 mmol, 96%) como un sólido blanco.

[00378] ***Paso 3.*** A una solución de metil 2-metilpiperidina-4-carboxilato (50 g, 318 mmol, 1 eq) en THF (300 mL, 1,1 M) se agregó di-*terc*-butil dicarbonato (69 g, 318 mmol, 1,0 eq) y TEA (133 mL, 954 mmol, 3 eq) a 0°C. La solución de reacción fue agitada a 0-25°C durante 12 h. La solución de reacción fue concentrada. El producto crudo fue purificado por cromatografía en columna (PE:EtOAc = 1:0 - 5:1) para obtener 1-(*terc*-butil) 4-metil 2-metilpiperidina-1,4-dicarboxilato (52 g, 202 mmol, 64%) como un aceite incoloro. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, 298 K) δ ppm 4,21 - 4,15 (m, 1H), 3,87 - 3,79 (m, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,10 (ddd, *J* = 4,1, 12,0, 13,9 Hz, 1H), 2,59 (t, *J* = 5,7 Hz, 1H), 2,03 - 1,87 (m, 3H), 1,81 - 1,69 (m, 1H), 1,46 (s, 9H), 1,08 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H).

[00379] ***Paso 4.*** A una solución de 1-*terc*-butil 4-metil 2-metilpiperidina-1,4-dicarboxilato (10 g, 38,9 mmol, 1 eq) en THF (300 mL) se agregó LDA (39 mL, 77,7 mmol, 2 eq) por goteo a -30°C y la mezcla fue agitada a -30°C durante 1,5 h. A la mezcla se agregó *N*-fluorobencenosulfonimida (18,4 g, 58,3 mmol, 1,5 eq) en THF (10 mL) por goteo a -30°C y la solución resultante fue agitada a -30-15°C durante 2 h. La reacción fue inactivada con NH_4Cl saturado acuoso (200 mL) y extraída con EtOAc (200 mL × 2). Las fases orgánicas combinadas fueron lavadas con (40 mL × 2), secadas sobre Na_2SO_4, filtradas, concentradas y purificadas por cromatografía en columna (PE:EtOAc = 1:0 - 3:1) luego por HPLC Prep para obtener 1-*terc*-butil 4-metil 4-fluoro-2-metil-piperidina-1,4-dicarboxilato (8 g, 29,10 mmol, 75% de rendimiento) como un sólido blanco.

[00380] ***Paso 5.*** Una solución de 1-*terc*-butil 4-metil 4-fluoro-2-metil-piperidina-1,4-dicarboxilato (20 g, 72,6 mmol, 1,0 eq) y $LiOH.H_2O$ (9,1 g, 218 mmol, 3,0 eq) en THF (200 mL, 0,27 M) y agua (70 mL, 0,27 M) fue agitada a 25°C durante 2 h. La mezcla fue extraída con EtOAc (20 mL). La fase acuosa fue ajustada a pH 2 mediante 1M HCl, diluída con agua (50 mL), y extraída con EtOAc (70 mL × 4). Las fases orgánicas combinadas fueron concentradas para obtener ácido *rac*-(2R,4S)-1-*terc*-butoxicarbonil-4-fluoro-2-metil-piperidina-4-carboxílico (19 g, 72,7 mmol, 100%) como un aceite incoloro, que se usó en el siguiente paso directamente. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, 298 K) δ ppm 4,26 - 4,17 (m, 1H), 4,01 - 3,91 (m, 1H), 3,24 - 3,14 (m, 1H), 2,33 - 2,21 (m, 1H), 2,16 - 2,13 (m, 1H), 2,04 -1,88 (m, 2H), 1,47 (s, 9H), 1,20 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H).

Esquema 37. Síntesis del Intermedio (2*R*,4*S*)-4-fluoro-2-metil-*N*-((*R*,*Z*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)piperidina-4-carboxamida



[00381] ***Paso 1.*** A una solución de ácido *rac*-(2R,4S)-1-*terc*-butoxicarbonil-4-fluoro-2-metil-piperidina-4-carboxílico (42 g, 161 mmol, 1,0 eq) y (*R*,*Z*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-amina, sal de TsOH (56,8 g, 177 mmol, 1,1 eq) en DMF (420 mL, 0,38 M) se agregó HATU (73,3 g, 193 mmol, 1,2 eq) y DIPEA (62,3 g, 482 mmol, 3 eq) por goteo a 25°C. La solución de reacción fue agitada a 25°C durante 0,5 h. La solución de reacción fue inactivada con agua (500 mL) y extraída con EtOAc (100 mLx4). Las fases orgánicas combinadas fueron lavadas con (300 mL), secadas sobre Na_2SO_4, filtradas y concentradas. El producto crudo fue purificado por cromatografía en columna para obtener *terc*-butil (*rac*-2*R*,4*S*)-4-fluoro-2-metil-4-(((*R*,*Z*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)carbamoil)piperidina-1-carboxilato (75 g).

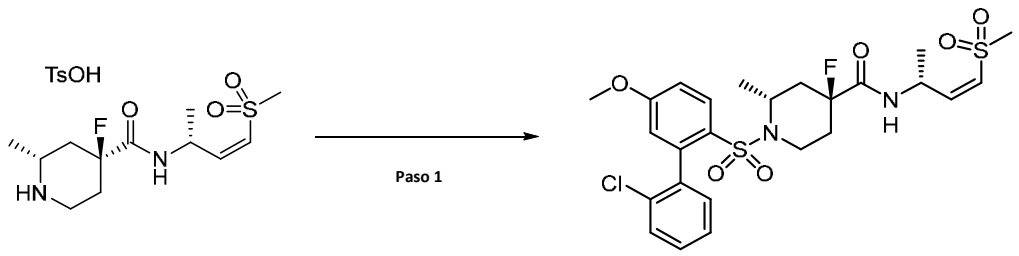
[00382] ***Paso 2.*** *terc*-Butil (*rac*-2*R*,4*S*)-4-fluoro-2-metil-4-(((*R*,*Z*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)carbamoil)piperidina-1-carboxilato fue separado por SFC (Fase estacionaria: IC (25x5cm); Fase móvil: 35% *i*PrOH/CO_2 con 0,1% NH_4OH) para obtener *terc*-butil (2*S*,4*R*)-4-fluoro-2-metil-4-[[(*Z*,1*R*)-1-metil-3-metilsulfonil-alil]carbamoil]piperidina-1-carboxilato (Rt = 8,85 min, 33 g, 84,1 mmol) como un aceite incoloro y *terc*-butil (2*R*,4*S*)-4-fluoro-2-metil-4-[[(*Z*,1*R*)-1-metil-3-metilsulfonil-alil]carbamoil]piperidina-1-carboxilato (Rt = 9,95 min, 33 g, 84,1 mmol) como un aceite incoloro. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,43 (dd, *J* = 1,9, 7,7 Hz, 1H), 6,47 (d, *J* = 11,1 Hz, 1H), 6,30 (dd, *J* = 9,6, 11,1 Hz, 1H), 5,45 - 5,30 (m, 1H), 3,97 (td, *J* = 6,5, 9,2 Hz, 1H), 3,80 - 3,66 (m, 1H), 3,16 - 3,05 (m, 4H), 2,21 - 2,05 (m, 1H), 2,02 - 1,94 (m, 1H), 1,89 - 1,69 (m, 2H), 1,23 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H), 1,11 (d, *J* = 6,5 Hz, 3H).

[00383] ***Paso 3.*** A una solución de *terc*-butil (2*R*,4*S*)-4-fluoro-2-metil-4-[[(*Z*,1*R*)-1-metil-3-metilsulfonil-alil]carbamoil]piperidina-1-carboxilato (33 g, 84,1 mmol, 1 eq) en MeCN (330 mL, 0,25 M) se agregó ácido p-toluensulfónico monohidrato (17,6 g, 92,5 mmol, 1,1 eq) y se agitó a 60°C durante 12 h. La mezcla fue concentrada para obtener el crudo sal de ácido 4-metilbencensulfónico de (2*R*,4*S*)-4-fluoro-2-metil-*N*-((*R*,*Z*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)piperidina-4-carboxamida (35,5 g, 76,4 mmol, 91% de rendimiento) como un aceite incoloro, que se usó en el siguiente paso directamente.

[00384] El **Intermedio (2*R*,4*S*)-*N*-((*R*,*E*)-5-(3,3-difluoroazetidin-1-il)-5-oxopent-3-en-2-il)-4-fluoro-2-metilpiperidina-4-carboxamida** fue sintetizado de manera análoga al (2*R*,4*S*)-4-fluoro-2-metil-*N*-((*R*,*Z*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)piperidina-4-carboxamida comenzando con la separación de ácido *rac*-(2R,4S)-1-*terc*-butoxicarbonil-4-fluoro-2-metil-piperidina-4-carboxílico por SFC quiral para obtener

ácido (2R,4S)-1-*terc*-butoxicarbonil-4-fluoro-2-metil-piperidina-4-carboxílico y ácido (2S,4R)-1-*terc*-butoxicarbonil-4-fluoro-2-metil-piperidina-4-carboxílico. El acoplamiento con (*E*,4*R*)-4-amino-1-(3,3-difluoroazetidin-1-il)pent-2-en-1-ona y la eliminación del *terc*-butil carbamato proporcionó el compuesto del título.

Esquema 38. Síntesis de (2*R*,4*S*)-1-((2'-cloro-5-metoxi-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-4-fluoro-2-metil-*N*-((*R*,*Z*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)piperidina-4-carboxamida (Compuesto 141)

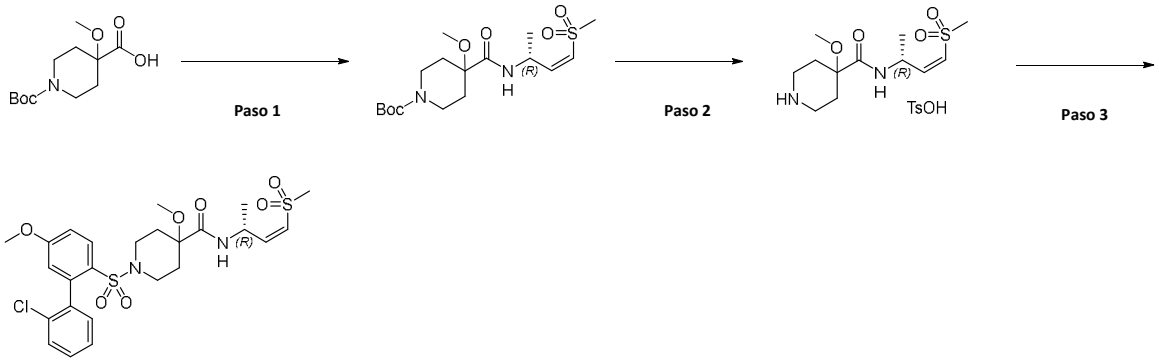


[00385] ***Paso 1.*** A una solución de sal de ácido 4-metilbencensulfónico de (2*R*,4*S*)-4-fluoro-2-metil-*N*-((*R*,*Z*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)piperidina-4-carboxamida (35,5 g, 76,4 mmol, 1 eq) en DCM (500 mL, 0,15 M) se agregó DIPEA (29,6 g, 229 mmol, 3 eq). Una solución de 2-(2-clorofenil)-4-metoxi-bencenosulfonil cloruro (29 g, 91,7 mmol, 1,2 eq) en DCM (15 mL) se agregó por goteo a 0°C. La mezcla fue agitada a 30°C durante 12 h. La mezcla de reacción fue vertida en agua (300 mL) y extraída con DCM (100 mL × 3). Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con solución salina (100 mL × 2), secadas sobre Na_2SO_4, filtradas y concentradas bajo presión reducida. El residuo fue purificado por cromatografía en columna (PE:EtOAc = 10:0 - 3:7) luego se suspendió con MTBE (60 mL) para obtener (2*R*,4*S*)-1-[2-(2-clorofenil)-4-metoxi-fenil]sulfonil-4-fluoro-2-metil-*N*-[(*Z*,1*R*)-1-metil-3-metilsulfonil-alil]piperidina-4-carboxamida **(Compuesto 141)** (20,9 g, 36,1 mmol, 47%) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, 298 K) δ ppm 8,41 - 8,30 (m, 1H), 7,98 (dd, *J* = 2,2, 8,9 Hz, 1H), 7,61 - 7,51 (m, 1H), 7,45 - 7,30 (m, 3H), 7,16 (td, *J* = 3,2, 8,9 Hz, 1H), 6,88 - 6,80 (m, 1H), 6,44 (d, *J* = 11,1 Hz, 1H), 6,26 (dd, *J* = 9,6, 11,0 Hz, 1H), 5,34 (td, *J* = 7,8, 15,7 Hz, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,43 - 3,33 (m, 1H), 3,12 (d, *J* = 2,5 Hz, 3H), 2,96 - 2,74 (m, 1H), 2,66 - 2,58 (m, 1H), 2,36 - 2,23 (m, 1H), 2,13 - 1,52 (m, 4H), 1,20 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H), 1,09 - 0,99 (m, 3H). [M+H] calculado para $C_{25}H_{30}ClFN_2O_6S_2$, 572; encontrado 573.

[00386] Los **Compuestos 142-145** fueron sintetizados de manera análoga al **Compuesto 141** comenzando con el cloruro de sulfonilo adecuado.

[00387] Los **Compuestos 151-155** fueron sintetizados a partir de (2*R*,4*S*)-*N*-((*R*,*E*)-5-(3,3-difluoroazetidin-1-il)-5-oxopent-3-en-2-il)-4-fluoro-2-metilpiperidina-4-carboxamida y el cloruro de sulfonilo adecuado de forma análoga al **Compuesto 141.**

Esquema 39. Síntesis de 1-[2-(2-clorofenil)-4-metoxi-fenil]sulfonil-4-metoxi-*N*-[(*Z*,1*R*)-1-metil-3-metilsulfonil-alil]piperidina-4-carboxamida (Compuesto 146)



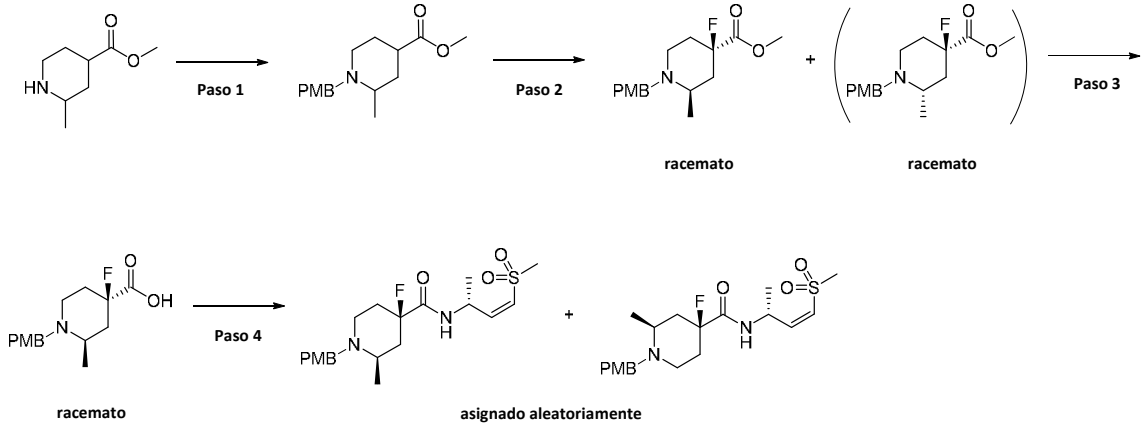
[00388] ***Paso 1.*** A una solución de ácido 1-*terc*-butoxicarbonil-4-metoxi-piperidina-4-carboxílico (400 mg, 1,54 mmol, 1 eq) y (*R*,*Z*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-amina, sal de TsOH (545 mg, 1,7 mmol, 1,1 eq) en DCM (2 mL, 0,77 M) se agregó DIPEA (598 mg, 4,6 mmol, 3 eq) y 2,4,6-tripropil-1,3,5,2,4,6-trioxatrifosforinano-2,4,6-trióxido (1,5 g, 2,3 mmol, 1,5 eq). La mezcla fue agitada a 25°C durante 2 h. La mezcla de reacción fue diluida con agua (5 mL) y extraída con DCM (5 mL × 2), secada sobre Na_2SO_4 y filtrada. El filtrado fue concentrado bajo presión reducida. El residuo fue purificado por cromatografía en columna (PE:EtOAc = 1:0 - 1:1) para obtener *terc*-butil 4-metoxi-4-[[(*Z*,1*R*)-1-metil-3-metilsulfonil-alil]carbamoil]piperidina-1-carboxilato (420 mg, 1,1 mmol, 70% de rendimiento) como un aceite incoloro. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,16 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,44 (d, *J* = 11,4 Hz, 1H), 6,29 (dd, *J* = 9,5, 11,1 Hz, 1H), 5,42 - 5,30 (m, 1H), 3,69 (br d, *J* = 9,3 Hz, 2H), 3,11 (d, *J* = 6,0 Hz, 3H), 3,04 - 2,90 (m, 2H), 1,99 (s, 3H), 1,75 - 1,62 (m, 4H), 1,39 (s, 9H), 1,22 - 1,19 (m, 3H).

[00389] ***Paso 2.*** A una solución de *terc*-butil 4-metoxi-4-[[(*Z*,1*R*)-1-metil-3-metilsulfonil-alil]carbamoil]piperidina-1-carboxilato (420 mg, 1,1 mmol, 1 eq) en MeCN (5 mL, 0,22 M) se agregó ácido p-toluensulfónico monohidrato (225 mg, 1,2 mmol, 1,1 eq). La mezcla fue agitada a 65°C durante 4 h. La mezcla de reacción fue concentrada bajo presión reducida para obtener 4-metoxi-*N*-[(*Z*,1*R*)-1-metil-3-metilsulfonil-alil]piperidina-4-carboxamida sal de ácido 4-metilbencensulfónico (180 mg, 1,04 mmol, 96% de rendimiento) como un sólido amarillo.

[00390] ***Paso 3.*** A una solución de 4-metoxi-*N*-[(*Z*,1*R*)-1-metil-3-metilsulfonil-alil]piperidina-4-carboxamida, ácido 4-metilbencenosulfónico (200 mg, 0,43 mmol, 1 eq) en DCM (1 mL, 0,43 M) se agregó 2-(2-clorofenil)-4-metoxi-bencenosulfonil cloruro (205 mg, 0,65 mmol, 1,5 eq) y DIPEA (167 mg, 1,3 mmol, 3 eq). La mezcla fue agitada a 25°C durante 2 h. La mezcla de reacción fue concentrada bajo presión reducida para obtener un residuo, que fue purificado por HPLC Prep para obtener 1-[2-(2-clorofenil)-4-metoxi-fenil]sulfonil-4-metoxi-*N*-[(*Z*,1*R*)-1-metil-3-metilsulfonil-alil]piperidina-4-carboxamida **(Compuesto 146)** (47 mg, 0,08 mmol, 19% de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,11 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,93 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 7,50 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,44 - 7,31 (m, 3H), 7,18 (dd, *J* = 2,7, 9,0 Hz, 1H), 6,83 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H), 6,43 (d, *J* = 11,2 Hz, 1H), 6,30 - 6,23 (m, 1H), 5,40 - 5,28 (m, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,11 (s, 3H), 3,02 (s, 3H), 3,00 - 2,92 (m, 2H), 2,65 - 2,52 (m, 2H), 1,74 - 1,56 (m, 4H), 1,19 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H). [M+H] calculado para $C_{25}H_{31}ClN_2O_7S_2$, 570; encontrado 571.

[00391] El **Intermedio 4-fluoro-*N*-[(*Z*,1*R*)-1-metil-3-metilsulfonil-alil]piperidina-4-carboxamida, sal de ácido 4-metilbencensulfónico** fue sintetizado de manera análoga a 4-metoxi-*N*-[(*Z*,1*R*)-1-metil-3-metilsulfonil-alil]piperidina-4-carboxamida, sal de ácido 4-metilbencensulfónico.

Esquema 40. Síntesis de los Intermedios (2*R,4R*)-4-fluoro-1-[(4-metoxifenil)metil]-2-metil-*N*-[(*Z*,1*R*)-1-metil-3-metilsulfonil-alil]piperidina-4-carboxamida y (2**S*,4**S*)-4-fluoro-1-[(4-metoxifenil)metil]-2-metil-*N*-[(*Z*,1*R*)-1-metil-3-metilsulfonil-alil]piperidina-4-carboxamida**



[00392] ***Paso 1.*** A una solución de metil 2-metilpiperidina-4-carboxilato (2,6 g, 13,4 mmol, 1 eq) en DMF (260 mL, 0,06 M) se agregó K_2CO_3 (5,6 g, 40,3 mmol, 3 eq) y 4-metoxibencil cloruro (2,5 g, 16,1 mmol, 1,2 eq). La mezcla de reacción fue agitada a 25°C durante 12 h. La mezcla fue vertida en H_2O (100 mL) y extraída con EtOAc (70 mL × 3). Las fases orgánicas combinadas fueron lavadas con (100 mL), secadas sobre Na_2SO_4, filtradas y concentradas. El crudo fue purificado por cromatografía en columna para obtener metil 1-[(4-metoxifenil)metil]-2-metil-piperidina-4-carboxilato (3,5 g, 12,6 mmol, 94% de rendimiento) como un aceite incoloro. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,26 - 7,19 (m, 2H), 6,88 - 6,82 (m, 2H), 4,04 (d, *J* = 13,3 Hz, 1H), 3,82 - 3,79 (m, 3H), 3,71 - 3,64 (m, 3H), 3,08(d, *J* = 13,3 Hz, 1H), 2,91 - 2,80 (m, 1H), 2,66 - 2,48 (m, 1H), 2,40 - 2,18 (m, 2H), 1,93 - 1,73 (m, 2H), 1,71 - 1,47 (m, 2H), 1,32 - 1,18 (m, 3H).

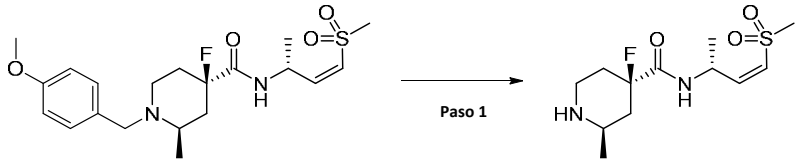
[00393] ***Paso 2.*** A una solución de metil 1-[(4-metoxifenil)metil]-2-metil-piperidina-4-carboxilato (1,5 g, 5,41 mmol, 1 eq) en THF (15 mL) se agregó LiHMDS (4,1 mL, 8,11 mmol, 1,5 eq) por goteo a -45°C y la mezcla fue agitada a -45°C durante 0,5 h. Luego una solución de *N*-fluorobencenosulfonimida (2,1 g, 6,76 mmol, 1,3 eq) en THF (15 mL) se agregó por goteo y la solución resultante fue agitada a -45°C durante 0,5 h y a -45 a 15°C durante 1 h. La reacción fue inactivada con NH_4Cl saturado acuoso (30 mL) y extraída con EtOAc (80 mL × 2). Las fases orgánicas combinadas fueron lavadas con (50 mL × 2), secadas sobre Na_2SO_4, filtradas, concentradas y purificadas por cromatografía en columna (PE:EtOAc = 9:1 - 7:3) para obtener metil *rac*-(2*R*,4*R*)-4-fluoro-1-[(4-metoxifenil)metil]-2-metil-piperidina-4-carboxilato como un aceite amarillo y metil *rac*-(2*S*,4*R*)-4-fluoro-1-[(4-metoxifenil)metil]-2-metil-piperidina-4-carboxilato como un aceite marrón.

[00394] ***Paso 3.*** Una solución de metil *rac*-(2*R*,4*R*)-4-fluoro-1-[(4-metoxifenil)metil]-2-metil-piperidina-4-carboxilato (1,7 g, 5,76 mmol, 1 eq) y $LiOH·H_2O$ (724 mg, 17,3 mmol, 3 eq) en THF (18

mL, 0,24 M) y H_2O (6 mL, 0,24 M) fue agitada a 25°C durante 2 h. La mezcla fue extraída con EtOAc (20 mL). La fase acuosa fue ajustada con HCl (1 M) a pH = 2. La fase acuosa resultante fue extraída con EtOAc (30 mL × 2). Las fases orgánicas combinadas fueron secadas sobre Na_2SO_4 y filtradas. El filtrado fue concentrado. El producto crudo fue purificado por HPLC Prep para obtener ácido rac-(2R,4R)-4-fluoro-1-[(4-metoxifenil)metil]-2-metil-piperidina-4-carboxílico (830 mg, 2,95 mmol, 51%) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9,70 - 9,39 (m, 1H), 7,55 - 7,36 (m, 2H), 7,03 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 4,66 - 4,47 (m, 1H), 4,36 - 4,08 (m, 2H), 3,83 - 3,58 (m, 4H), 3,08 - 2,88 (m, 1H), 2,43 - 2,34 (m, 1H), 2,32 - 1,86 (m, 3H), 1,57 - 1,29 (m, 3H). [M+H] calculado para $C_{15}H_{20}FNO_3$, 281; encontrado 282.

[00395] ***Paso 4.*** A una solución de ácido rac-(2R,4R)-4-fluoro-1-[(4-metoxifenil)metil]-2-metil-piperidina-4-carboxílico (830 mg, 2,95 mmol, 1 eq) y (*Z*,2*R*)-4-metilsulfonilbut-3-en-2-amina, 4-metilbencenosulfonato (1,0 g, 3,25 mmol, 1,1 eq) en DCM (10 mL, 0,3 M) se agregó DIPEA (1,1 g, 8,85 mmol, 3 eq) y 2,4,6-tripropil-1,3,5,2,4,6-trioxatrifosforinano-2,4,6-trióxido (4,7 mg, 7,38 mmol, 2,5 eq). La mezcla fue agitada a 25°C durante 2 h. La reacción fue vertida en H_2O (10 mL) y extraída con DCM (10 mL × 3). Las capas orgánicas combinadas fueron secadas sobre Na_2SO_4 y filtradas. El filtrado fue concentrado *in vacuo* para obtener un producto crudo, que fue separado por SFC para obtener (2*R,4**R*)-4-fluoro-1-[(4-metoxifenil)metil]-2-metil-*N*-[(*Z*,1*R*)-1-metil-3-metilsulfonil-alil]piperidina-4-carboxamida (410 mg, 0,99 mmol, 34%) como un aceite incoloro ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,77 (br d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,41 (br s, 1H), 7,22 - 7,19 (m, 1H), 6,85 (br d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 6,33 - 6,07 (m, 2H), 5,51 - 5,25 (m, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,76 - 3,67 (m, 1H), 3,34 - 3,18 (m, 2H), 3,10 (br s, 3H), 2,41 - 2,35 (m, 3H), 2,22 (br s, 4H), 1,72 - 1,42 (m, 3H), 1,40 - 1,28 (m, 3H) y (2**S*,4**S*)-4-fluoro-1-[(4-metoxifenil)metil]-2-metil-*N*-[(*Z*,1*R*)-1-metil-3-metilsulfonil-alil]piperidina-4-carboxamida (430 mg, 1,04 mmol, 35%) como un aceite incoloro ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,47 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,11 (d, *J* = 7,9 Hz, 2H), 6,52 - 6,43 (m, 1H), 6,31 (br t, *J* = 10,3 Hz, 1H), 5,46 - 5,32 (m, 1H), 4,69 - 3,99 (m, 2H), 3,79 - 3,74 (m, 3H), 3,69 - 3,52 (m, 1H), 3,14 - 3,07 (m, 3H), 2,29 (s, 3H), 2,12 - 2,03 (m, 3H), 1,65 - 1,28 (m, 4H), 1,25 - 1,19 (m, 3H). [M+H] calculado para $C_{20}H_{29}FN_2O_4S$, 412; encontrado 413.

Esquema 41. Síntesis del Intermedio (2*R,4R*)-4-fluoro-2-metil-*N*-[(*Z*,1*R*)-1-metil-3-metilsulfonil-alil]piperidina-4-carboxamida**



[00396] ***Paso 1.*** Se agregó nitrato de amonio y cerio (IV) (817 mg, 1,75 mmol, 3 eq) a una solución de (2*R,4**R*)-4-fluoro-1-[(4-metoxifenil)metil]-2-metil-*N*-[(*Z*,1*R*)-1-metil-3-metilsulfonil-alil]piperidina-4-carboxamida (240 mg, 0,58 mmol, 1 eq) en MeCN/agua (v/v 3:1, 3,2 mL, 0,18 M) a 0°C y la mezcla fue agitada a 25°C durante 2 h. La mezcla de reacción fue purificada directamente por HPLC Prep para

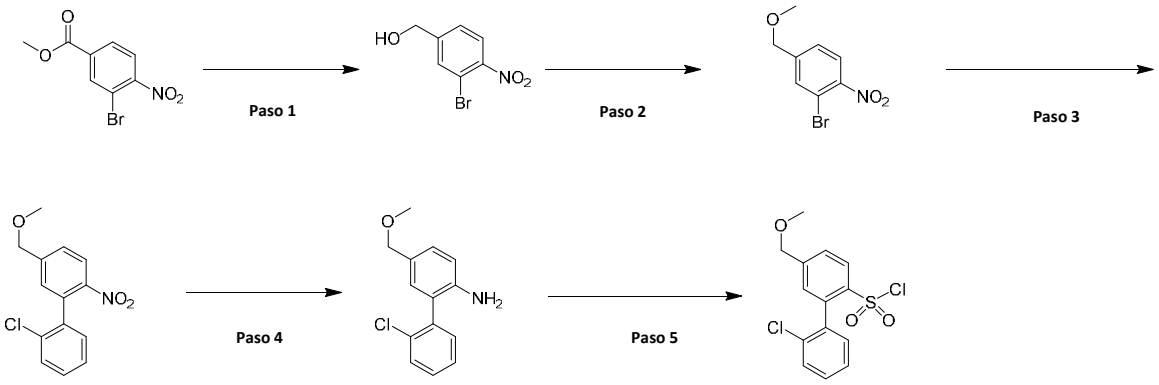
obtener (2*R,4**R*)-4-fluoro-2-metil-*N*-[(*Z*,1*R*)-1-metil-3-metilsulfonil-alil]piperidina-4-carboxamida (120 mg, 0,41 mmol, 70%) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,66 - 8,52 (m, 1H), 8,50 - 8,33 (m, 1H), 6,49 (d, *J* = 11,3 Hz, 1H), 6,33 (dd, *J* = 9,4, 11,1 Hz, 1H), 5,49 - 5,32 (m, 1H), 3,67 - 3,53 (m, 1H), 3,34 - 3,15 (m, 2H), 3,11 (s, 3H), 2,33 - 2,24 (m, 5H), 2,00 - 1,86 (m, 1H), 1,83 - 1,70 (m, 1H), 1,24 (s, 3H). [M+H] calculado para $C_{12}H_{21}FN_2O_3S$, 292; encontrado 293.

[00397] El **Intermedio (2**S*,4**S*)-4-fluoro-2-metil-*N*-[(*Z*,1*R*)-1-metil-3-metilsulfonil-alil]piperidina-4-carboxamida** fue sintetizado de manera análoga usando (2**S*,4**S*)-4-fluoro-1-[(4-metoxifenil)metil]-2-metil-*N*-[(*Z*,1*R*)-1-metil-3-metilsulfonil-alil]piperidina-4-carboxamida.

[00398] El **Compuesto 147** fue sintetizado a partir de (2*R,4**R*)-4-fluoro-2-metil-*N*-[(*Z*,1*R*)-1-metil-3-metilsulfonil-alil]piperidina-4-carboxamida de forma análoga al **Compuesto 141**.

[00399] El **Compuesto 148** fue sintetizado a partir de (2**S*,4**S*)-4-fluoro-2-metil-*N*-[(*Z*,1*R*)-1-metil-3-metilsulfonil-alil]piperidina-4-carboxamida de forma análoga al **Compuesto 141**.

Esquema 42. Síntesis del Intermedio 2-(2-clorofenil)-4-(metoximetil)bencenosulfonil cloruro



[00400] ***Paso 1.*** A una solución de metil 3-bromo-4-nitro-benzoato (5 g, 19,2 mmol, 1,0 eq) en metanol (80 mL, 0,24 M) se agregó borohidruro de sodio (7,5 g, 198 mmol, 10 eq) a 0°C. La mezcla fue agitada a 25°C durante 6 h. La mezcla de reacción fue inactivada con agua (100 mL) y extraída con EtOAc (60 mL × 3). Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con solución salina (100 mL), secadas sobre Na_2SO_4, filtradas y concentradas bajo presión reducida para obtener el producto crudo, que fue purificado por cromatografía en columna (PE:EtOAc = 100:1 a 0:1) para obtener (3-bromo-4-nitro-fenil)metanol (3,8 g, 16,4 mmol, 85%) como un sólido amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,87 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,78 (d, *J* = 0,8 Hz, 1H), 7,44 (dt, *J* = 8,3, 0,8 Hz, 1H), 4,80 (s, 2H).

[00401] ***Paso 2.*** A una solución de (3-bromo-4-nitro-fenil)metanol (2,6 g, 11,2 mmol, 1,0 eq) en DMSO (20 mL, 0,6 M) se agregó yodometano (6,4 g, 44,8 mmol, 4 eq) a 0°C y la mezcla fue agitada durante 1 h. Se agregó hidróxido de potasio (2,5 g, 44,8 mmol, 4 eq) y la mezcla fue agitada a 20°C durante 2 h. La mezcla de reacción fue inactivada con agua (200 mL) y extraída con EtOAc (100 mL × 2). Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con solución salina (100 mL), secadas sobre Na_2SO_4, filtradas y concentradas bajo presión reducida para obtener el producto crudo, que fue purificado por cromatografía en columna (PE:EtOAc = 100:1 a 1:1) para obtener 2-bromo-4-(metoximetil)-1-nitro-

benceno (2,1 g, 8,5 mmol, 76%) como un sólido amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,86 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,41 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 4,51 (s, 2H), 3,45 (s, 3H).

[00402] ***Paso 3.*** A una solución de metil 2-bromo-4-(metoximetil)-1-nitro-benceno (2,1 g, 8,5 mmol, 1 eq), ácido 2-clorofenilborónico (2 g, 12,8 mmol, 1,5 eq) y carbonato de potasio (2,4 g, 17 mmol, 2 eq) en tolueno/agua/etanol (v/v/v 3:1:1, 40 mL, 0,2 M) se agregó tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (986 mg, 0,85 mmol, 0,1 eq) a 25°C. La suspensión fue purgada con N_2 y agitada a 115°C durante 16 h. Luego de enfriar a rt, la mezcla de reacción fue inactivada con agua (50 mL) y extraída con EtOAc (30 mL × 3). Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con solución salina (50 mL), secadas sobre Na_2SO_4, filtradas y concentradas bajo presión reducida para obtener el producto crudo, que fue purificado por cromatografía en columna (PE:EtOAc = 100:1 a 5:1) para obtener 2-(2-clorofenil)-4-(metoximetil)-1-nitro-benceno (2,20 g, 7,92 mmol, 93%) como un aceite amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8,11 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,52 (dd, *J* = 8,4, 1,3 Hz, 1H), 7,43 - 7,49 (m, 1H), 7,32 - 7,39 (m, 3H), 7,28 - 7,31 (m, 1H), 4,58 (s, 2H), 3,47 (s, 3H).

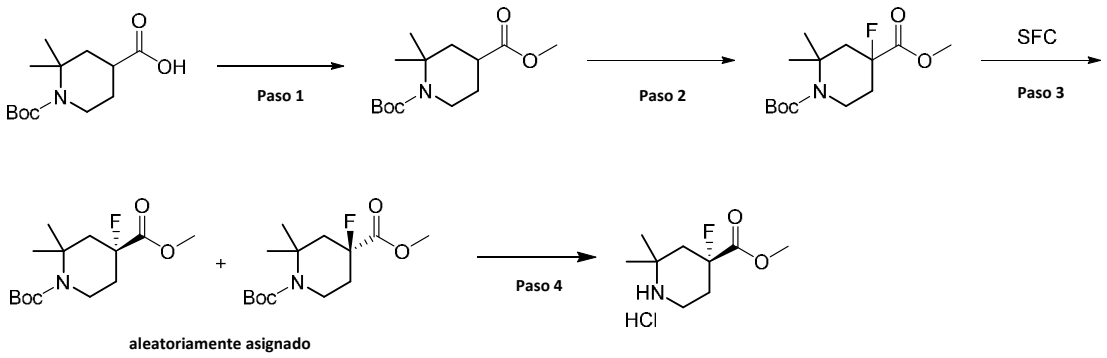
[00403] ***Paso 4.*** A una solución de 2-(2-clorofenil)-4-(metoximetil)-1-nitro-benceno (2,2 g, 7,9 mmol, 1 eq) en etanol/agua (v/v 3:1, 40 mL, 0,2 M) se agregó cloruro de amonio (2,1 g, 39,6 mmol, 5 eq) y polvo de hierro (2,2 g, 39,6 mmol, 5 eq). La suspensión fue purgada con N_2 y agitada a 80°C durante 2 h. Luego de enfriar a rt, la mezcla de reacción fue filtrada y el filtrado fue concentrado bajo presión reducida para eliminar el EtOH. El crudo fue extraído con EtOAc (30 mL × 3) y las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con solución salina (50 mL), secadas sobre Na_2SO_4, filtradas y concentradas bajo presión reducida. El residuo resultante fue purificado por cromatografía en columna (PE:EtOAc = 100:1 a 1:1) para obtener 2-(2-clorofenil)-4-(metoximetil)anilina (2 g, 7,27 mmol, 92%) como un aceite amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,48 - 7,53 (m, 1H), 7,30 - 7,36 (m, 3H), 7,20 (dd, *J* = 8,1, 1,8 Hz, 1H), 7,05 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 6,79 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 4,38 (s, 2H), 3,38 (s, 3H).

[00404] ***Paso 5.*** A una mezcla de 2-(2-clorofenil)-4-(metoximetil)anilina (320 mg, 1,29 mmol, 1,0 eq) en HCl (6 N, 4 mL) y ácido acético (8 mL, 0,15 M) a 0°C se agregó una solución de nitrito de sodio (107 mg, 1,5 mmol, 1,2 eq) en agua (0,5 mL, 0,15 M) por goteo a 0°C. La mezcla de reacción (mezcla 1) se agitó durante 1,5 h a 0°C. En un matraz separado (mezcla 2), se burbujeó gas de dióxido de azufre a través de 10 mL de ácido acético glacial bajo agitación vigorosa durante 30 min. Se agregó CuCl (76,7 mg, 0,77 mmol, 0,6 eq) y se continuó burbujeando gas dióxido de azufre hasta que la suspensión de color amarillo verdoso se volvió azul verdosa y la mayoría de los sólidos se disolvieron (aproximadamente 1 h). La mezcla 1 se agregó a la mezcla 2 a 0°C y la reacción mezcla fue entibiada a 20°C y agitada durante 1 h. La reacción fue vertida en agua helada (50 mL) y el sólido gomoso precipitado fue extraído con MTBE (3 × 30 mL). La fase orgánica combinada fue lavada con agua (50 mL × 3) y $NaHCO_3$ saturado (80 mL), secada sobre Na_2SO_4, filtrada y concentrada para obtener un producto crudo, que fue purificado por TLC Prep (PE:EtOAc = 5:1) para obtener 2-(2-clorofenil)-4-(metoximetil)bencenosulfonil cloruro (25 mg, 0,075 mmol, 5,8%) como un aceite amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8,22 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,58 - 7,63 (m, 1H), 7,47 7,52 (m, 1H), 7,33 - 7,42 (m, 4H), 4,60 (s, 2H), 3,47 (s, 3H).

[00405] El **Compuesto 149** fue sintetizado a partir de 2-(2-clorofenil)-4-(metoximetil)bencenosulfonil cloruro de forma análoga al **Compuesto 141**.

[00406] El **Compuesto 156** fue sintetizado a partir de 2-(2-clorofenil)-4-(metoximetil)bencenosulfonil cloruro y (2*R*,4*S*)-*N*-((*R*,*E*)-5-(3,3-difluoroazetidin-1-il)-5-oxopent-3-en-2-il)-4-fluoro-2-metilpiperidina-4-carboxamida de forma análoga al **Compuesto 141.**

Esquema 43. Síntesis del Intermedio metil (4**R***)-4-fluoro-2,2-dimetil-piperidina-4-carboxilato** clorhidrato



[00407] ***Paso 1.*** A una solución de ácido 1-*terc*-butoxicarbonil-2,2-dimetil-piperidina-4-carboxílico (150 mg, 0,58 mmol, 1 eq) en DCM (2 mL, 0,29 M) se agregó carbonato de potasio (161 mg, 1,17 mmol, 2 eq) y yodometano (165 mg, 1,17 mmol, 2 eq) y la mezcla fue agitada a 25°C durante 16 horas. La mezcla de reacción fue concentrada bajo presión reducida. El residuo fue purificado por TLC Prep (PE:EA = 5:1) para obtener 1-(*terc*-butil) 4-metil 2,2-dimetilpiperidina-1,4-dicarboxilato (60 mg, 0,22 mmol, 38%) como un aceite incoloro. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 3,70 (s, 3H), 3,63 - 3,69 (m, 1H), 3,30 (ddd, *J* = 13,5, 8,9, 4,2 Hz, 1H), 2,58 - 2,69 (m, 1H), 1,90 - 2,00 (m, 1H), 1,66 - 1,85 (m, 3H), 1,51 (s, 3H), 1,43 - 1,49 (m, 9H), 1,34 (s, 3H).

[00408] ***Paso 2.*** A una solución de 1-(*terc*-butil) 4-metil 2,2-dimetilpiperidina-1,4-dicarboxilato (100 mg, 0,37 mmol, 1 eq) en THF (1,5 mL, 0,25 M) se agregó LDA (2 M, 0,4 mL, 0,74 mmol, 2,0 eq) a -30 °C y se agitó a -30°C durante 1,5 horas. A la mezcla se agregó *N*-fluorobencenosulfonimida (174 mg, 0,55 mmol, 1,5 eq) en THF (0,1 mL) por goteo a -30°C y la reacción fue agitada a 15°C durante 2 horas. La solución fue diluida con NH_4Cl saturado acuoso (1 mL) y extraída con EtOAc (1 mL × 3). Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con solución salina (1 mL × 3), secadas sobre Na_2SO_4, filtradas y concentradas bajo presión reducida. El residuo fue purificado por TLC Prep (PE:EtOAc = 5:1) para obtener 1-(*terc*-butil) 4-metil 4-fluoro-2,2-dimetilpiperidina-1,4-dicarboxilato (20 mg, 0,07 mmol, 19%) como un aceite incoloro. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 3,61 - 3,76 (m, 3H), 3,35 - 3,54 (m, 2H), 1,80 - 2,24 (m, 4H), 1,34 - 1,40 (m, 15H).

[00409] ***Paso 3.*** 1-(*terc*-Butil) 4-metil 4-fluoro-2,2-dimetilpiperidina-1,4-dicarboxilato (800 mg, 2,76 mmol) fue separado por SFC quiral para obtener 1-*terc*-butil 4-metil (4**R*)-4-fluoro-2,2-dimetil-piperidina-1,4-dicarboxilato (400 mg, 1,38 mmol, 40% de rendimiento) como un aceite amarillo y 1-*terc*-

butil 4-metil (4*_S_)-4-fluoro-2,2-dimetil-piperidina-1,4-dicarboxilato (250 mg, 0,86 mmol, 25% de rendimiento) como un aceite amarillo.

[00410] ***Paso 4.*** A una solución de 1-*terc*-butil 4-metil (4*_R_)-4-fluoro-2,2-dimetil-piperidina-1,4-dicarboxilato (250 mg, 0,86 mmol, 1 eq) en metanol (2,5 mL, 0,35 M) se agregó HCl/MeOH (4 M, 1 mL) y la reacción fue agitada a 25°C durante 2 horas. La reacción fue concentrada bajo presión reducida para obtener metil (4*_R_)-4-fluoro-2,2-dimetil-piperidina-4-carboxilato clorhidrato (190 mg, 0,84 mmol, 97%) como un aceite amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9,48 (br s, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,28 - 3,18 (m, 2H), 2,42 - 2,08 (m, 4H), 1,38 (d, J = 2,6 Hz, 6H).

[00411] El **Compuesto 150** fue sintetizado acoplando 2'-cloro-5-metoxi-[1,1'-bifenil]-2-sulfonil cloruro y metil (4*_R_)-4-fluoro-2,2-dimetil-piperidina-4-carboxilato clorhidrato de manera análoga al Paso 2, 4, y 5 de la síntesis de **Compuesto 47**.

[00412] El **Intermedio metil (2*R*,4*S*)-4-fluoro-2-metilpiperidina-4-carboxilato** fue sintetizado de manera análoga a metil (4*_R_)-4-fluoro-2,2-dimetil-piperidina-4-carboxilato clorhidrato comenzando con 1-*terc*-butil 4-metil 4-fluoro-2-metil-piperidina-1,4-dicarboxilato en el Paso 3.

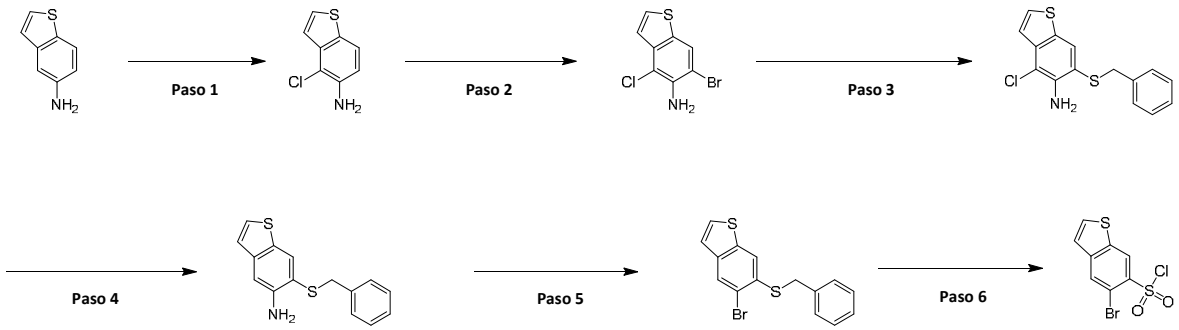
[00413] El **Compuesto 250** fue sintetizado de manera análoga al **Compuesto 47** comenzando a partir de metil (2*R*,4*S*)-4-fluoro-2-metilpiperidina-4-carboxilato y 2-bromo-4-(trifluorometoxi)bencenosulfonil cloruro en el Paso 2.

[00414] El **Compuesto 251** fue sintetizado de manera análoga al **Compuesto 134** comenzando a partir de 2-bromo-4-(difluorometoxi)bencenamina en el Paso 1 y usando metil (2*R*,4*S*)-4-fluoro-2-metilpiperidina-4-carboxilato en el Paso 2.

[00415] El **Intermedio ácido (2R,4S)-1-((5-acetil-2'-cloro-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-4-fluoro-2-metilpiperidina-4-carboxílico** fue sintetizado de manera análoga al ácido 1-[2-(2-clorofenil)-4-(trifluorometil)fenil]sulfonil-4-fluoro-piperidina-4-carboxílico comenzando a partir de 1-(4-amino-3-bromofenil)etanona en el Paso 1 y usando metil (2*R*,4*S*)-4-fluoro-2-metilpiperidina-4-carboxilato en el Paso 2.

[00416] El **Intermedio ácido (2R,4S)-1-((2'-cloro-5-formil-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-4-fluoro-2-metilpiperidina-4-carboxílico** fue sintetizado de manera análoga al ácido 1-[2-(2-clorofenil)-4-(trifluorometil)fenil]sulfonil-4-fluoro-piperidina-4-carboxílico, Pasos 1-3, comenzando a partir de 4-amino-3-bromobenzaldehído en el Paso 1 y usando metil (2*R*,4*S*)-4-fluoro-2-metilpiperidina-4-carboxilato en el Paso 2.

Esquema 44. Síntesis del Intermedio 5-bromobenzo[*b*]tiofeno-6-sulfonil cloruro



[00417] ***Paso 1.*** Una solución de benzotiofeno-5-amina (11 g, 73,7 mmol, 1 eq) y NCS (9,8 g, 73,7 mmol, 1 eq) en acetonitrilo (110 mL, 0,67 M) fue agitada a 25°C durante 16 h. La mezcla fue diluida con H_2O (10 mL) y extraída con EtOAc (20 mL × 3). El extracto fue lavado con solución salina (20 mL), secado sobre Na_2SO_4 y filtrado. El filtrado fue concentrado *in vacuo*. El residuo fue purificado por cromatografía en columna (PE:EtOAc = 10:1 - 1:1) para obtener 4-clorobenzotiofeno-5-amina (6,3 g, 34,3 mmol, 46%) como un aceite amarillo.

[00418] ***Paso 2.*** Una solución de 4-clorobenzotiofeno-5-amina (6,3 g, 34,3 mmol, 1 eq) y NBS (6,1 g, 34,3 mmol, 1 eq) en ACN (70 mL, 0,49 M) fue agitada a 20°C durante 16 h bajo N_2. La mezcla fue diluida con H_2O (10 mL) y extraída con EtOAc (20 mL). El extracto fue lavado con solución salina (20 mL), secado sobre Na_2SO_4 y filtrado. El filtrado fue concentrado *in vacuo*. El residuo fue purificado por cromatografía en columna (PE:EtOAc = 1:1) para obtener 6-bromo-4-cloro-benzotiofeno-5-amina (5,8 g, 22,1 mmol, 64%) como un aceite amarillo.

[00419] ***Paso 3.*** Una solución de 6-bromo-4-cloro-benzotiofeno-5-amina (5,8 g, 22,1 mmol, 1 eq), bencil mercaptano (3,6 g, 28,7 mmol, 1,3 eq), DIPEA (5,7 g, 44,2 mmol, 2 eq), 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (1,3 g, 2,21 mmol, 0,1 eq) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio (1 g, 1,1 mmol, 0,05 eq) en tolueno (60 mL, 0,37 M) se agitó a 130°C durante 16 h bajo N_2. Luego de enfriar a rt, la mezcla de reacción fue vertida en agua (500 mL) y extraída con EtOAc (500 mL × 3). Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con solución salina (200 mL × 2), secadas sobre Na_2SO_4, filtradas y concentradas bajo presión reducida. El residuo fue purificado por cromatografía en columna (PE:EtOAc = 10:1) para obtener 6-bencilsulfanil-4-cloro-benzotiofeno-5-amina (6,6 g, 21,6 mmol, 98%) como un aceite amarillo.

[00420] ***Paso 4.*** A una solución de 6-bencilsulfanil-4-cloro-benzotiofeno-5-amina (4 g, 13,1 mmol, 1 eq) en 1,4-dioxano (40 mL, 0,33 M) se agregó trietilamina (2,6 g, 26,2 mmol, 2 eq), trietilsilano (7,6 g, 65,4 mmol, 5 eq), $Pd_2(dba)_3$ (0,6 g, 0,654 mmol, 0,05 eq) y XPhos (0,6 g, 1,31 mmol, 0,1 eq) bajo N_2. La reacción fue agitada a 100°C durante 16 h bajo N_2. Luego de enfriar a rt, la mezcla de reacción fue vertida en agua (300 mL) y extraída con EtOAc (200 mL × 3). Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con solución salina (200 mL × 2), secadas sobre Na_2SO_4 y filtradas. El filtrado fue concentrado bajo presión reducida. El residuo fue purificado por cromatografía en columna (PE:EtOAc = 3:1) para obtener 6-bencilsulfanilbenzotiofeno-5-amina (3 g, 11,1 mmol, 84%) como un sólido amarillo.

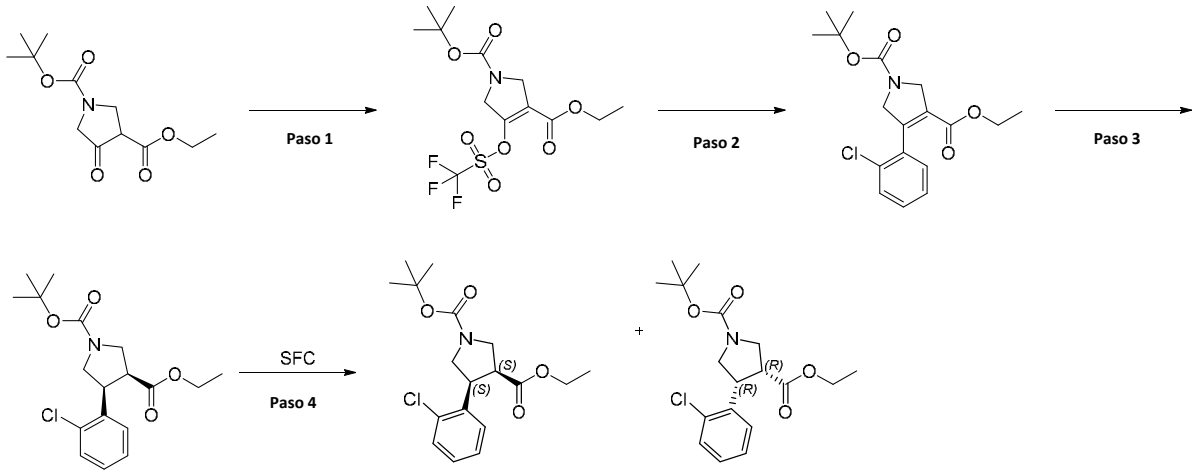
[00421] ***Paso 5.*** Una solución de 6-bencilsulfanilbenzotiofeno-5-amina (1,5 g, 5,53 mmol, 1 eq), *terc*-butil nitrito (855 mg, 8,29 mmol, 1,5 eq) y bromuro cuproso (951 mg, 6,63 mmol, 1,2 eq) en ACN (30

mL, 0,18 M) se agitó a 65°C durante 2 h bajo N_2. La mezcla fue diluida con H_2O (10 mL) y extraída con EtOAc (20 mL). El extracto fue lavado con solución salina (20 mL), secado sobre Na_2SO_4 y filtrado. El filtrado fue concentrado *in vacuo*. El residuo fue purificado por TLC Prep (PE:EtOAc = 10:1) para obtener 6-bencilsulfanil-5-bromo-benzotiofeno (120 mg, 0,36 mmol, 6,5%) como un sólido amarillo.

[00422] ***Paso 6.*** A 6-bencilsulfanil-5-bromo-benzotiofeno (30 mg, 0,09 mmol, 1 eq) en ácido acético (1 mL) y agua (0,3 mL) se agregó *N*-clorosuccinimida (48 mg, 0,36 mmol, 4 eq). La mezcla fue agitada a 25°C durante 1 h. La mezcla fue diluida con agua (20 mL) y extraída con EtOAc (20 mL). El extracto fue lavado con solución salina (20 mL), secado sobre Na_2SO_4 y filtrado. El filtrado fue concentrado *in vacuo* para obtener el crudo 5-bromobenzo[*b*]tiofeno-6-sulfonil cloruro (20 mg, 0,064 mmol, 72% de rendimiento).

[00423] El **Compuesto 157** fue sintetizado de manera análoga al **Compuesto 47**, Pasos 2-5, usando 5-bromobenzo[*b*]tiofeno-6-sulfonil cloruro en el Paso 2.

Esquema 45. Síntesis del Intermedio 1-(*terc*-butil) 3-etil (3*R*,4*R*)-4-(2-clorofenil)pirrolidina-1,3-dicarboxilato



[00424] ***Paso 1.*** A una solución de 1-(*terc*-butil) 3-etil 4-oxopirrolidina-1,3-dicarboxilato (100 g, 389 mmol, 1 eq) en tolueno (2 L, 0,19 M) se agregó DIPEA (75,4 g, 583 mmol, 1,5 eq) y anhídrido trifluorometanosulfónico (132 g, 466 mmol, 1,2 eq) a 0°C. La reacción fue agitada a 20°C durante 16 h. La solución fue evaporada para obtener el producto crudo 1-(*terc*-butil) 3-etil 4-(trifluorometilsulfoniloxi)-2,5-dihidropirrol-1,3-dicarboxilato (150 g, 385 mmol, 99%) como un aceite marrón.

[00425] ***Paso 2.*** A una solución de 1-(*terc*-butil) 3-etil 4-(trifluorometilsulfoniloxi)-2,5-dihidropirrol-1,3-dicarboxilato (22 g, 56,5 mmol, 1 eq) en THF (360 mL, 0,16 M) se agregó ácido 2-clorofenilborónico (9,7 g, 62,2 mmol, 1,1 eq), fosfato de potasio tribásico (164 g, 771 mmol, 2 eq) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (22,3 g, 19,3 mmol, 0,05 eq). La reacción fue agitada a 70°C durante 12 h bajo N_2. Luego de enfriar a rt, la solución fue diluida con agua (350 mL) y extraída con EtOAc (400 mL × 3). Las fases orgánicas combinadas fueron lavadas con (150 mL × 3), secadas sobre Na_2SO_4, filtradas y concentradas. El producto crudo fue purificado por cromatografía en columna (PE:EtOAc =

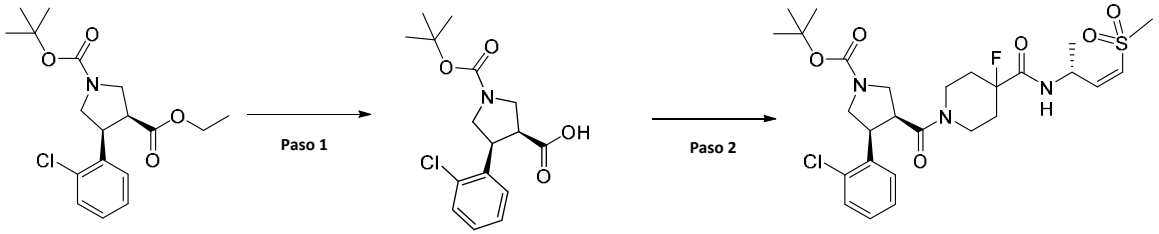
1:0 - 1:1) para obtener 1-(*terc*-butil) 3-etil 4-(2-clorofenil)-2,5-dihidro-1*H*-pirrol-1,3-dicarboxilato (105 g, 298 mmol, 77%) como un sólido amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,40 - 7,44 (m, 1H), 7,27 - 7,32 (m, 2H), 7,19 (br s, 1H), 4,43 - 4,62 (m, 4H), 4,05 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 1,51 (br d, *J* = 11,3 Hz, 9H), 0,99 - 1,08 (m, 3H).

[00426] ***Paso 3.*** A una solución de 1-(*terc*-butil) 3-etil 4-(2-clorofenil)-2,5-dihidro-1*H*-pirrol-1,3-dicarboxilato (25 g, 71,1 mmol, 1,0 eq) en etanol (80 mL, 0,04 M) y acetato de etilo (240 mL, 0,04 M) se agregó PtO_2 (5 g, 35,5 mmol, 0,5 eq) y se agitó a 20°C durante 16 h bajo H_2 (15 psi). La solución fue filtrada y evaporada. El residuo fue purificado por HPLC Prep para obtener *rac*-1-(*terc*-butil) 3-etil (3*S*,4*S*)-4-(2-clorofenil)pirrolidina-1,3-dicarboxilato (7 g, 42,4 mmol, 30%) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,36 - 7,42 (m, 1H), 7,18 - 7,25 (m, 3H), 3,54 - 3,90 (m, 8H), 1,50 (s, 9H), 0,89 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H).

[00427] ***Paso 4.*** *Rac*-1-(*terc*-butil) 3-etil (3*S*,4*S*)-4-(2-clorofenil)pirrolidina-1,3-dicarboxilato (17 g, 48,0 mmol, 1 eq) fue separado por SFC para obtener 1-(*terc*-butil) 3-etil (3*R*,4*R*)-4-(2-clorofenil)pirrolidina-1,3-dicarboxilato (8 g, 22,6 mmol, 47%) como un sólido blanco ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,36 - 7,41 (m, 1H), 7,18 - 7,24 (m, 3H), 3,56 - 3,88 (m, 8H), 1,51 (s, 9H), 0,89 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H) y 1-(*terc*-butil) 3-etil (3*S*,4*S*)-4-(2-clorofenil)pirrolidina-1,3-dicarboxilato (8 g, 22,6 mmol, 47%) como un sólido blanco ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,36 - 7,41 (m, 1H), 7,16 - 7,24 (m, 3H), 4,04 - 4,19 (m, 1H), 3,58 - 3,87 (m, 7H), 1,50 (s, 9H), 0,88 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H).

[00428] Los **Intermedios *rac*-1-(*terc*-butil) 3-etil (3*S*,4*S*)-4-(2-cloro-6-fluorofenil)pirrolidina-1,3-dicarboxilato, *rac*-1-(*terc*-butil) 3-etil (3*S*,4*S*)-4-(2-cloro-5-fluorofenil)pirrolidina-1,3-dicarboxilato, *rac*-1-(*terc*-butil) 3-etil (3*S*,4*S*)-4-(2-cloro-4-fluorofenil)pirrolidina-1,3-dicarboxilato, *rac*-1-(*terc*-butil) 3-etil (3*S*,4*S*)-4-(2-cloro-3-fluorofenil)pirrolidina-1,3-dicarboxilato, *rac*-1-(*terc*-butil) 3-etil (3*S*,4*S*)-4-(2-cloro-5-metilfenil)pirrolidina-1,3-dicarboxilato, *rac*-1-(*terc*-butil) 3-etil (3*S*,4*S*)-4-(2-cloro-4-metilfenil)pirrolidina-1,3-dicarboxilato, *rac*-1-(*terc*-butil) 3-etil (3*S*,4*S*)-4-(2-cloro-3-metilfenil)pirrolidina-1,3-dicarboxilato, y *rac*-1-(*terc*-butil) 3-etil (3*S*,4*S*)-4-(2-fluoro-3-fluorofenil)pirrolidina-1,3-dicarboxilato** fueron sintetizados de manera similar a *rac*-1-(*terc*-butil) 3-etil (3*S*,4*S*)-4-(2-clorofenil)pirrolidina-1,3-dicarboxilato.

Esquema 46. Síntesis de *terc*-butil *cis*-(3*RS*,4*RS*)-3-(2-clorofenil)-4-(4-fluoro-4-(((*R,Z*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)carbamoil)piperidina-1-carbonil)pirrolidina-1-carboxilato (Compuesto 158)

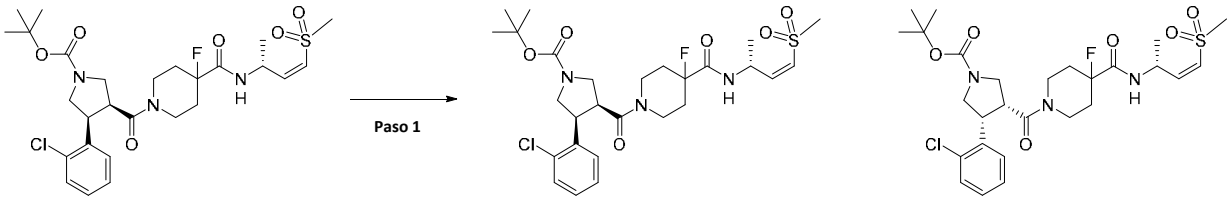


[00429] ***Paso 1.*** A una solución de *rac*-1-(*terc*-butil) 3-etil (3*S*,4*S*)-4-(2-clorofenil)pirrolidina-1,3-dicarboxilato (250 mg, 0,71 mmol, 1 eq) en DCE (20 mL) se agregó hidróxido de trimetilestaño (650 mg,

2,13 mmol, 3 eq). La reacción fue agitada a 70°C durante 72 h. La solución fue filtrada, diluída con agua (20 mL) y extraída con EtOAc (30 mL × 3). Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con solución salina (10 mL × 3), secadas sobre Na_2SO_4, filtradas y concentradas bajo presión reducida para obtener ácido rac-(3S,4S)-1-(terc-butoxicarbonil)-4-(2-clorofenil)pirrolidina-3-carboxílico (230 mg, 0,71 mmol, 100% de rendimiento).

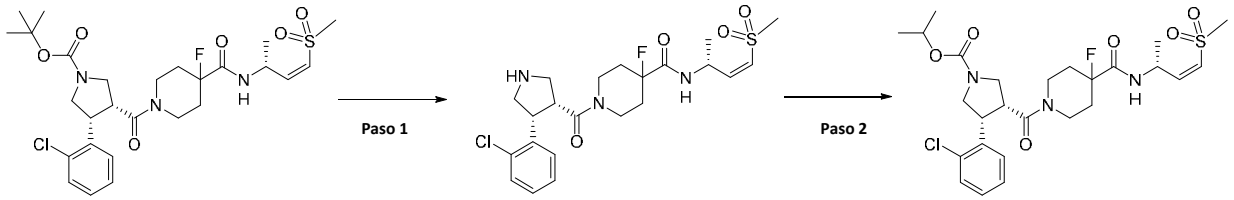
[00430] ***Paso 2.*** A una solución de ácido *rac*-(3S,4S)-1-(terc-butoxicarbonil)-4-(2-clorofenil)pirrolidina-3-carboxílico (230 mg, 0,71 mmol, 1 eq) en DMF (5 mL, 0,14 M) se agregó HATU (350 mg, 1,06 mmol, 1,5 eq), DIPEA (0,3 mL, 2,13 mmol, 3 eq) y 4-fluoro-*N*-[(*Z*,1*R*)-1-metil-3-metilsulfonil-alil]piperidina-4-carboxamida sal de ácido 4-metilbencensulfónico (318 mg, 0,71 mmol, 1 eq). La reacción fue agitada a 20°C durante 2 h. La solución fue diluida con agua (10 mL) y extraída con EtOAc (20 mL × 3). Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con solución salina (10 mL × 3), secadas sobre Na_2SO_4, filtradas y concentradas bajo presión reducida. El residuo fue purificado por HPLC Prep para obtener *terc*-butil (3*RS*,4*RS*)-3-(2-clorofenil)-4-(4-fluoro-4-(((*R,Z*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)carbamoil)piperidina-1-carbonil)pirrolidina-1-carboxilato (Compuesto **158**) (23 mg, 0,039 mmol, 5,6% de rendimiento). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,39 - 8,17 (m, 1H), 7,50 - 7,40 (m, 1H), 7,20 - 7,14 (m, 1H), 7,36 - 7,13 (m, 2H), 6,50 - 6,40 (m, 1H), 6,31 - 6,20 (m, 1H), 5,32 (br d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 4,14 - 3,95 (m, 2H), 3,90 (br s, 1H), 3,74 - 3,45 (m, 5H), 3,29 (br s, 1H), 3,18 - 3,03 (m, 3H), 2,69 - 2,56 (m, 1H), 2,42 - 2,30 (m, 1H), 2,03 - 1,72 (m, 2H), 1,70 - 1,49 (m, 2H), 1,47 - 1,38 (m, 9H), 1,26 - 1,14 (m, 3H). [M+H] calculado para $C_{27}H_{37}ClFN_3O_6S$, 585,2; encontrado 586,3.

Esquema 47. Síntesis de los Intermedios *terc*-butil (3*S,4*S)-3-(2-clorofenil)-4-(4-fluoro-4-(((*R,Z*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)carbamoil)piperidina-1-carbonil)pirrolidina-1-carboxilato y *terc*-butil (3*R,4*R)-3-(2-clorofenil)-4-(4-fluoro-4-(((*R,Z*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)carbamoil)piperidina-1-carbonil)pirrolidina-1-carboxilato



[00431] ***Paso 1.*** *terc*-Butil (3*RS*,4*RS*)-3-(2-clorofenil)-4-(4-fluoro-4-(((*R,Z*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)carbamoil)piperidina-1-carbonil)pirrolidina-1-carboxilato fue separado por SFC quiral para obtener *terc*-butil (3**S*,4**S*)-3-(2-clorofenil)-4-(4-fluoro-4-(((*R,Z*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)carbamoil)piperidina-1-carbonil)pirrolidina-1-carboxilato y *terc*-butil (3*R,4**R*)-3-(2-clorofenil)-4-(4-fluoro-4-(((*R,Z*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)carbamoil)piperidina-1-carbonil)pirrolidina-1-carboxilato.

Esquema 48. Síntesis de isopropil (3*R*,4*R*)-3-(2-clorofenil)-4-(4-fluoro-4-(((*R,Z*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)carbamoil)piperidina-1-carbonil)pirrolidina-1-carboxilato (Compuesto 159)



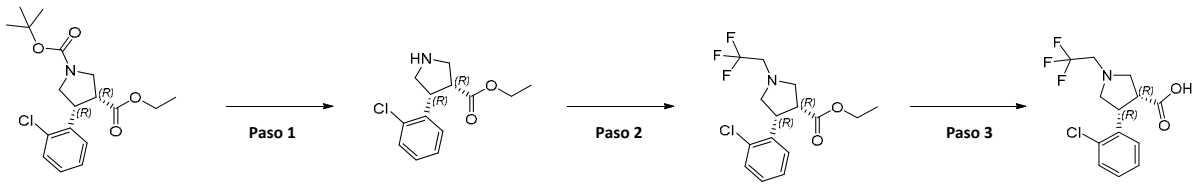
[00432] ***Paso 1.*** A una solución de *terc*-butil (3*R*,4*R*)-3-(2-clorofenil)-4-(4-fluoro-4-(((*R,Z*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)carbamoil)piperidina-1-carbonil)pirrolidina-1-carboxilato (600 mg, 1,02 mmol, 1 eq) en DCM (5 mL) se agregó TFA (3 mL). La mezcla fue agitada a 25°C durante 1 hora. La mezcla de reacción fue concentrada bajo presión reducida para obtener 1-((3*R*,4*R*)-4-(2-clorofenil)pirrolidina-3-carbonil)-4-fluoro-*N*-((*R,Z*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)piperidina-4-carboxamida (480 mg, 0,988 mmol, 96% de rendimiento).

[00433] ***Paso 2.*** A una solución de 1-((3*R*,4*R*)-4-(2-clorofenil)pirrolidina-3-carbonil)-4-fluoro-*N*-((*R,Z*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)piperidina-4-carboxamida (120 mg, 0,25 mmol, 1 eq) en DCM (5 mL) se agregó isopropil cloroformiato (36 mg, 0,3 mmol, 1,2 eq) a 0°C. Luego de 10 minutos, se agregó DIPEA (96 mg, 0,74 mmol, 3 eq). La reacción fue agitada a 25°C durante 1 hora. La mezcla fue concentrada y purificada por HPLC Prep para obtener isopropil (3*R*,4*R*)-3-(2-clorofenil)-4-(4-fluoro-4-(((*R,Z*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)carbamoil)piperidina-1-carbonil)pirrolidina-1-carboxilato **(Compuesto 159)** (88 mg, 0,15 mmol, 62% de rendimiento). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,37 - 8,20 (m, 1H), 7,45 (br d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,34 - 7,13 (m, 3H), 6,45 (d, *J* = 11,2 Hz, 1H), 6,31 - 6,21 (m, 1H), 5,33 (br s, 1H), 4,85 - 4,74 (m, 1H), 4,15 - 3,99 (m, 3H), 3,78 - 3,59 (m, 4H), 3,58 - 3,53 (m, 1H), 3,12 (d, *J* = 17,9 Hz, 3H), 2,69 - 2,54 (m, 1H), 2,40 - 2,31 (m, 1H), 2,01 - 1,72 (m, 1H), 1,69 - 1,44 (m, 2H), 1,28 - 1,23 (m, 1H), 1,20 (t, *J* = 7,3 Hz, 9H). [M+H] calculado para $C_{26}H_{35}ClFN_3O_6S$, 571; encontrado 572.

[00434] Los **Compuestos 160-162** fueron sintetizados de manera análoga al **Compuesto 159** usando el cloroformiato o cloruro ácido adecuado en el paso final.

[00435] El **Compuesto 199** se sintetizó de manera análoga al **Compuesto 159** usando *terc*-butil (3*S*,4*S*)-3-(2-clorofenil)-4-(4-fluoro-4-(((*R,Z*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)carbamoil)piperidina-1-carbonil)pirrolidina-1-carboxilato en el Paso 1.

Esquema 49. Síntesis del Intermedio ácido (3R,4R)-4-(2-clorofenil)-1-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidina-3-carboxílico



[00436] ***Paso 1.*** A una solución de 1-(*terc*-butil) 3-etil (3*R*,4*R*)-4-(2-clorofenil)pirrolidina-1,3-dicarboxilato (7 g, 19,8 mmol, 1 eq) en DCM (70 mL, 0,28 M) se agregó TFA (20 ml) y la reacción fue agitada a 25°C durante 3 h. La solución fue inactivada con bicarbonato de sodio saturado acuoso (5 mL)

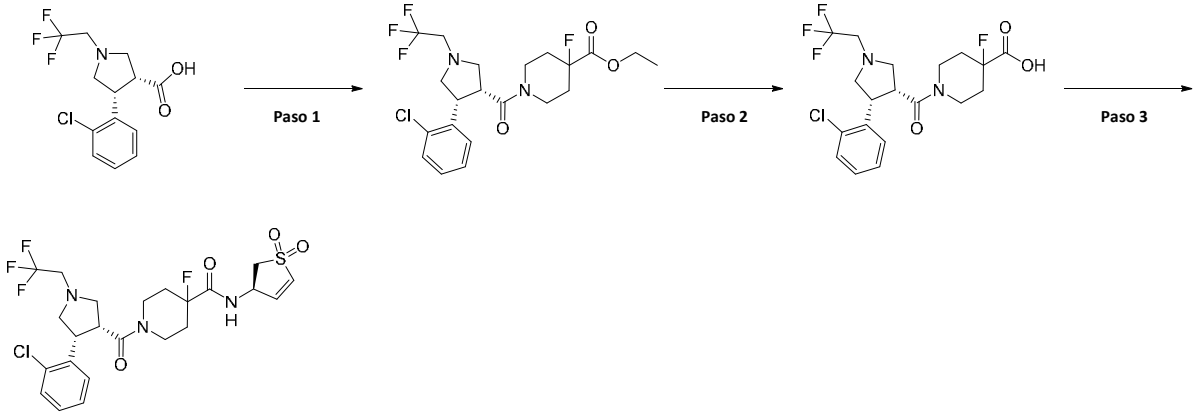
y extraída con EtOAc (5 mL × 3). Las fases orgánicas combinadas fueron lavadas con (5 mL × 3), secadas sobre Na_2SO_4, y filtradas. El filtrado fue evaporado para obtener el producto crudo etil (3*R*,4*R*)-4-(2-clorofenil)pirrolidina-3-carboxilato (5 g, 19,7 mmol, 100%) como un aceite amarillo, que se usó en el siguiente paso directamente.

[00437] ***Paso 2.*** A una solución de etil (3*R*,4*R*)-4-(2-clorofenil)pirrolidina-3-carboxilato (10 g, 39,4 mmol, 1 eq) en tolueno (100 mL, 0,39 M) se agregó DIPEA (12 g, 118 mmol, 3 eq). La mezcla fue agitada a 20°C durante 5 min, enfriada a 0 °C, y se agregó 2,2,2-trifluoroetil trifluorometanosulfonato (18,3 g, 78,8 mmol, 2 eq). La mezcla fue agitada a 0°C durante 0,5 h, luego agitada a 80°C durante 16 h. Luego de enfriar a rt, la mezcla fue particionada entre EtOAc (30 mL) y agua (30 mL). La capa orgánica fue concentrada bajo vacío. El residuo fue purificado por cromatografía en columna (PE:EtOAc = 1:0 - 5:1) para obtener etil (3*R*,4*R*)-4-(2-clorofenil)-1-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidina-3-carboxilato (10 g, 29,8 mmol, 76%) como un aceite incoloro. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,27 - 7,31 (m, 1H), 7,21 - 7,24 (m, 1H), 7,02 - 7,16 (m, 2H), 4,15 (td, *J* = 9,5, 6,5 Hz, 1H), 3,62 (dq, *J* = 10,7, 7,2 Hz, 1H), 3,44 - 3,56 (m, 2H), 3,31 (br t, *J* = 8,9 Hz, 1H), 2,99 - 3,25 (m, 5H), 0,71 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H).

[00438] ***Paso 3.*** Etil (3*R*,4*R*)-4-(2-clorofenil)-1-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidina-3-carboxilato (2,3 g, 7,0 mmol, 1 eq) e hidróxido de trimetilestaño (6,3 g, 35,0 mmol, 5 eq) se combinaron en DCE (30 mL, 0,23 M). La mezcla fue calentada a 110°C durante 24 h. Luego de enfriar a rt, la mezcla fue filtrada y el filtrado fue concentrado *in vacuo* para obtener un producto crudo. La purificación por HPLC Prep dio como resultado ácido (3R,4R)-4-(2-clorofenil)-1-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidina-3-carboxílico (2,1 g, 6,82 mmol, 97% de rendimiento).

[00439] El **Compuesto 163** fue sintetizado de manera análoga al Paso 2 del **Compuesto 158** usando ácido (3R,4R)-4-(2-clorofenil)-1-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidina-3-carboxílico.

Esquema 50. Síntesis de 1-((3*R*,4*R*)-4-(2-clorofenil)-1-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidina-3-carbonil)-*N*-((*R*)-1,1-dioxido-2,3-dihidrotiofen-3-il)-4-fluoropiperidina-4-carboxamida (Compuesto 164)



[00440] ***Paso 1.*** A una solución de ácido (3R,4R)-4-(2-clorofenil)-1-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidina-3-carboxílico (300 mg, 0,975 mmol, 1 eq) y etil 4-fluoropiperidina-4-carboxilato (171 mg, 0,975 mmol, 1 eq) en DCM (5 mL, 0,2 M) se agregó DIPEA (504 mg, 3,9 mmol, 4 eq) y 2,4,6-tripropil-1,3,5,2,4,6-trioxatrifosfinano 2,4,6-trióxido (775 mg, 2,43 mmol, 2,5 eq). La reacción fue agitada a 25°C durante 2

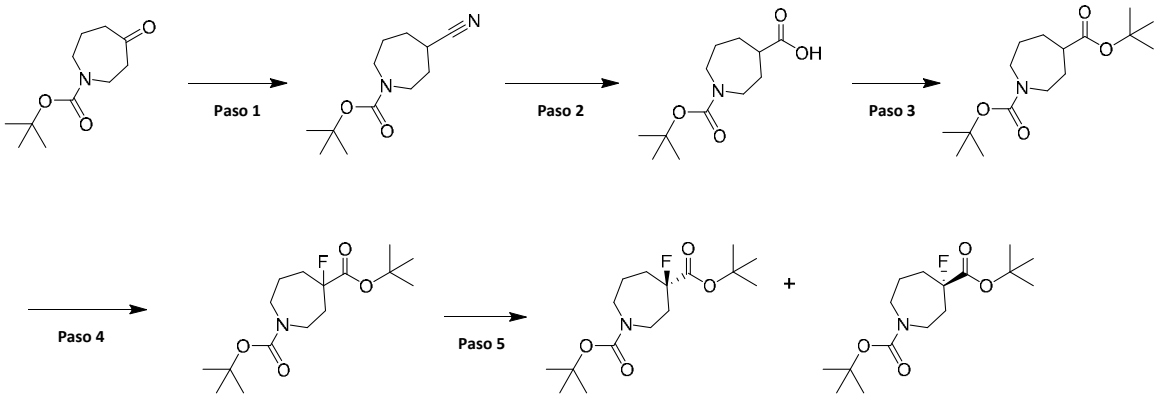
h. La mezcla de reacción fue vertida en agua (5 mL) y extraída con DCM (15 mL × 3). Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con solución salina (10 mL × 2), secadas sobre Na_2SO_4, filtradas y concentradas bajo presión reducida. El compuesto fue purificado por TLC Prep para obtener el producto etil 1-((3*R*,4*R*)-4-(2-clorofenil)-1-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidina-3-carbonil)-4-fluoropiperidina-4-carboxilato (150 mg, 0,323 mmol, 33% de rendimiento).

[00441] ***Paso 2.*** A una solución de etil 1-((3*R*,4*R*)-4-(2-clorofenil)-1-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidina-3-carbonil)-4-fluoropiperidina-4-carboxilato (150 mg, 0,323 mmol, 1 eq) en DCE (4 mL, 0,08 M) se agregó hidroxi(trimetil)estanano (233 mg, 1,29 mmol, 4 eq). La reacción fue agitada a 110°C durante 48 h. Luego de enfriar a rt, la mezcla de reacción fue vertida en agua (1 mL) y extraída con DCM (10 mL × 3). Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con solución salina (10 mL × 2), secadas sobre Na_2SO_4, filtradas y concentradas bajo presión reducida para obtener ácido 1-((3R,4R)-4-(2-clorofenil)-1-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidina-3-carbonil)-4-fluoropiperidina-4-carboxílico (330 mg, 0,302 mmol, 94% de rendimiento).

[00442] ***Paso 3.*** A una solución de ácido 1-((3R,4R)-4-(2-clorofenil)-1-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidina-3-carbonil)-4-fluoropiperidina-4-carboxílico (90 mg, 0,206 mmol, 1 eq) en DCM (3 mL, 0,07 M) se agregó (*R*)-3-amino-2,3-dihidrotiofeno 1,1-dióxido (33 mg, 0,25 mmol, 1,2 eq), DIPEA (80 mg, 0,618 mmol, 3 eq), y 2,4,6-tripropil-1,3,5,2,4,6-trioxatrifosforinano-2,4,6-trióxido (131 mg, 0,412 mmol, 2 eq). La reacción fue agitada a 25°C durante 2 h. La solución fue diluida con agua (10 mL) y extraída con DCM (10 mL × 3). Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con solución salina (10 mL × 3), secadas sobre Na_2SO_4, y filtradas. La solución fue evaporada para obtener el producto crudo que fue purificado por HPLC Prep para obtener 1-((3*R*,4*R*)-4-(2-clorofenil)-1-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidina-3-carbonil)-*N*-((*R*)-1,1-dioxido-2,3-dihidrotiofen-3-il)-4-fluoropiperidina-4-carboxamida **(Compuesto 164)** (40 mg, 0,072 mmol, 35% de rendimiento). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,68 - 8,88 (m, 1H), 7,38 - 7,44 (m, 1H), 7,29 - 7,34 (m, 1H), 7,22 - 7,28 (m, 2H), 7,18 (dt, *J* = 6,7, 2,3 Hz, 1H), 6,76 (td, *J* = 6,4, 2,5 Hz, 1H), 5,05 - 5,22 (m, 1H), 3,96 - 4,24 (m, 2H), 3,53 - 3,93 (m, 3H), 3,41 (q, *J* = 10,0 Hz, 2H), 3,06 - 3,25 (m, 4H), 2,80 - 2,98 (m, 1H), 2,56 - 2,66 (m, 1H), 2,12 - 2,25 (m, 1H), 1,67 - 2,07 (m, 1H), 1,49 - 1,64 (m, 2H), 0,98 - 1,17 (m, 1H). [M+H] calculado para $C_{23}H_{26}ClF_4N_3O_4S$, 551,1; encontrado 552,1.

[00443] El **Compuesto 314** fue sintetizado de manera análoga al **Compuesto 164** usando metil 3-fluoro-3-pirrolidinacarboxilato clorhidrato en el Paso 1 y (*R*,*Z*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-amina TsOH en el Paso 3.

Esquema 51. Síntesis del Intermedio di-*terc*-butil (*R*)-4-fluoroazepano-1,4-dicarboxilato



[00444] ***Paso 1.*** A una solución de *terc*-butil 4-oxoazepano-1-carboxilato (5,0 g, 23,4 mmol, 1,0 eq, disponible de una fuente comercial) en DME (60 mL, 0,39 M) se agregó 1-(isocianometano)sulfonil-4-metilbenceno (5,7 g, 29,3 mmol, 1,25 eq) y etanol (1,8 g, 39,9 mmol, 1,7 eq) a 15°C. La mezcla fue enfriada a 0°C y 1M de terc-butóxido de potasio acuoso (23,4 mL, 23,4 mmol, 1 eq) se agregó por goteo. La reacción fue agitada a 40°C durante 16 h. Luego de enfriar a rt, la mezcla de reacción fue filtrada por celite, lavada con MTBE (30 mL), y concentrada bajo presión reducida. El residuo resultante fue purificado por FCC para obtener *terc*-butil 4-cianoazepano-1-carboxilato (3,4 g, 15,2 mmol, 65% de rendimiento).

[00445] ***Paso 2.*** Una solución de *terc*-butil 4-cianoazepano-1-carboxilato (7,5 g, 33,4 mmol, 1,0 eq) en 10% NaOH acuoso (112,5 mL) se agitó a 100°C durante 16 h. Luego de enfriar a rt, la mezcla de reacción fue concentrada in *vacuo* y el residuo fue disuelto en agua (5 mL). La solución fue ajustada a pH 2 y extraída con EtOAc (30 mL × 2). Las capas orgánicas combinadas fueron secadas sobre Na_2SO_4, filtradas y concentradas bajo presión reducida para obtener ácido 1-*terc*-butoxicarbonilazepano-4-carboxílico (6,5 g, 26,7 mmol, 80% de rendimiento).

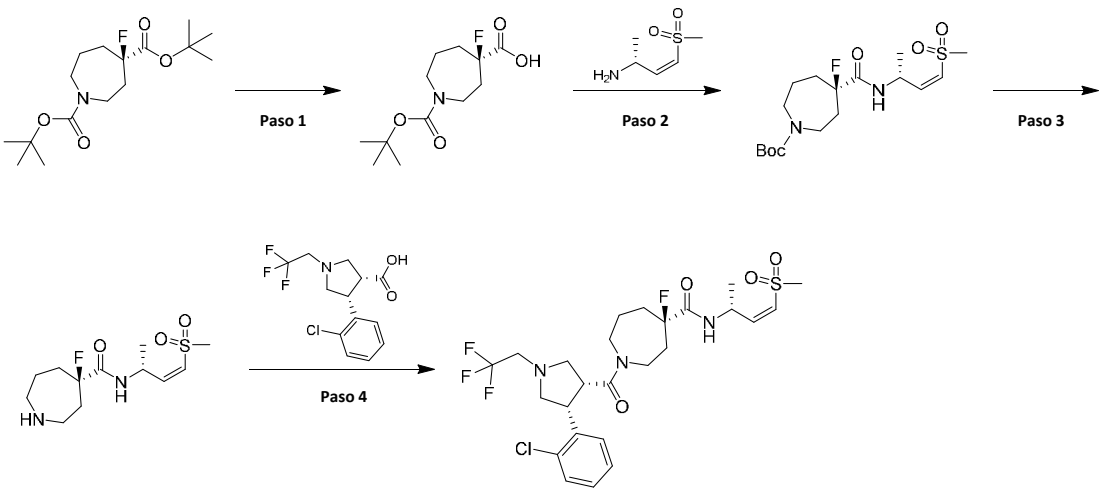
[00446] ***Paso 3.*** A una solución de ácido 1-*terc*-butoxicarbonilazepano-4-carboxílico (2,0 g, 8,22 mmol, 1,0 eq) en *terc*-butanol (25 mL) se agregó di-*terc*-butil dicarbonato (5,4 g, 24,7 mmol, 3,0 eq) y 4-(dimetilamino)piridina (1,2 g, 9,86 mmol, 1,2 eq) lentamente. La reacción fue agitada a 15°C durante 8 h antes de ser vertida en agua (30 mL) y extraída con EtOAc (20 mL × 3). Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con solución salina (10 mL ×2), secadas sobre Na_2SO_4, filtradas y concentradas bajo presión reducida. El residuo resultante fue purificado por FCC para obtener di-*terc*-butil azepano-1,4-dicarboxilato (1,2 g, 4,01 mmol, 76% de rendimiento).

[00447] ***Paso 4.*** A una solución de di-*terc*-butil azepano-1,4-dicarboxilato (23 g, 76,8 mmol, 1,0 eq) en THF (260 mL, 0,19 M) se agregó LDA (76,8 mL, 154 mmol, 2,0 eq) por goteo a -60°C y la mezcla fue agitada a -45°C durante 1,5 h. A la mezcla se agregó *N*-fluorobencenosulfonimida (421 mg, 1,34 mmol, 2,0 eq) en THF (100 mL, 0,21 M) por goteo y la solución resultante fue agitada a -45°C durante 1 h luego se dejó entibiar a rt durante 1 h. La reacción fue inactivada con cloruro de amonio saturado acuoso (200 mL) y extraída con EtOAc (150 mL × 2). Las fases orgánicas combinadas fueron lavadas con (50 mL × 2), secadas sobre Na_2SO_4, filtradas y concentradas. El residuo resultante fue purificado por FCC en sílice

(PE:EtOAc = 1:0 - 95:5) para obtener di-*terc*-butil 4-fluoroazepano-1,4-dicarboxilato (16 g, 50,4 mmol, 66% de rendimiento) como un aceite incoloro.

[00448] ***Paso 5.*** Di-*terc*-butil 4-fluoroazepano-1,4-dicarboxilato (30 g, 94,5 mmol, 1,0 eq) fue separado por SFC quiral (Fase estacionaria: WHELK-O1 (25x5cm); Fase móvil: 11% *i*PrOH/CO_2)para obtener di-*terc*-butil (*R*)-4-fluoroazepano-1,4-dicarboxilato (Rt = 5,9 min, 14 g, 44,1 mmol, 47% de rendimiento) como un aceite incoloro ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 3,81 (br d, *J* = 14,2 Hz, 0,5H), 3,64 (br d, *J* = 14,1 Hz, 1H), 3,54 (br d, *J* = 1,1 Hz, 0,5H), 3,30 (br s, 1H), 3,12 - 3,22 (m, 1H), 1,84 - 2,17 (m, 5H), 1,77 (br s, 1H), 1,48 (d, *J* = 4,2 Hz, 18H) y di-*terc*-butil (*S*)-4-fluoroazepano-1,4-dicarboxilato (Rt = 6,9 min, 14 g, 44,1 mmol, 47% de rendimiento) como un aceite incoloro.

Esquema 52. Síntesis de (*R*)-1-((3*R*,4*R*)-4-(2-clorofenil)-1-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidina-3-carbonil)-4-fluoro-*N*-((*R,Z*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)azepano-4-carboxamida (Compuesto 165)



[00449] ***Paso 1.*** A una solución de di-*terc*-butil (*R*)-4-fluoroazepano-1,4-dicarboxilato (5,0 g, 15,7 mmol, 1,0 eq) en metanol (15 mL, 0,88 M) y agua (3 mL, 0,88 M) se agregó hidróxido de potasio (1,3 g, 23,6 mmol, 1,5 eq) a 15°C. La reacción se colocó bajo N_2 y fue agitada a 65°C durante 10 h. Luego de enfriar a rt, la mezcla fue concentrada bajo presión reducida. El residuo resultante fue disuelto en agua (5 mL) y acidificado con 1N HCl a pH = 2. La mezcla fue extraída con EtOAc (25 mL × 2). Las fases orgánicas combinadas fueron secadas sobre Na_2SO_4, filtradas y concentradas in *vacuo* para obtener ácido (R)-1-terc-butoxicarbonil-4-fluoro-azepano-4-carboxílico (4,0 g, 15,3 mmol, 97% de rendimiento). MS (ESI): masa calculada para $C_{12}H_{20}FNO_4$, 261,1; m/z encontrada, 206,1 $[M+2H\text{-}tBu]^+$.

[00450] ***Paso 2.*** A una solución de ácido (R)-1-terc-butoxicarbonil-4-fluoro-azepano-4-carboxílico (4,0 g, 15,3 mmol, 1,0 eq) en DCM (40 mL, 0,38 M) se agregó HATU (8,7 g, 23,0 mmol, 1,5 eq), DIPEA (5,0 g, 38,3 mmol, 2,5 eq) y (*R,Z*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-amina (sal de TsOH, 3,0 g, 19,9 mmol, 1,3 eq) a 15°C. La reacción fue agitada a 15°C durante 4 h antes de ser vertida en agua (15 mL) y extraída con DCM (20 mL × 3). Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con solución salina (15 mL × 2), secadas sobre Na_2SO_4, filtradas y concentradas bajo presión reducida. El residuo resultante fue purificado por FCC en sílice (PE:EtOAc = 1:1 - 1:2) para obtener *terc*-butil (*R*)-4-fluoro-4-(((*R,Z*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)carbamoil)azepano-1-carboxilato (5,0 g, 12,7 mmol, 83% de rendimiento)

como un sólido blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 6,46 (br s, 1H), 6,30 (d, *J* = 11,1 Hz, 1H), 6,09 (t, *J* = 10,3 Hz, 1H), 5,29 - 5,44 (m, 1H), 3,56 - 3,81 (m, 2H), 3,26 - 3,47 (m, 3H), 3,20 (s, 3H), 2,14 - 2,33 (m, 2H), 1,99 (br d, *J* = 7,9 Hz, 3H), 1,46 (s, 9H), 1,41 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H).

[00451] ***Paso 3.*** A una solución de *terc*-butil (*R*)-4-fluoro-4-(((*R,Z*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)carbamoil)azepano-1-carboxilato (1,2 g, 3,06 mmol, 1,0 eq) en ACN (12 mL, 0,25 M) se agregó ácido p-toluenosulfónico monohidrato (697 mg, 3,67 mmol, 1,2 eq). La mezcla fue agitada a 60°C durante 4 h. Luego de enfriar a rt, la mezcla de reacción fue concentrada a sequedad bajo presión reducida. El residuo resultante fue lavado con EtOAc (10 mL) para obtener la sal 4-metilbencenosulfonato de (*R*)-4-fluoro-*N*-((*R,Z*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)azepano-4-carboxamida (1,0 g, 2,26 mmol, 74% de rendimiento).

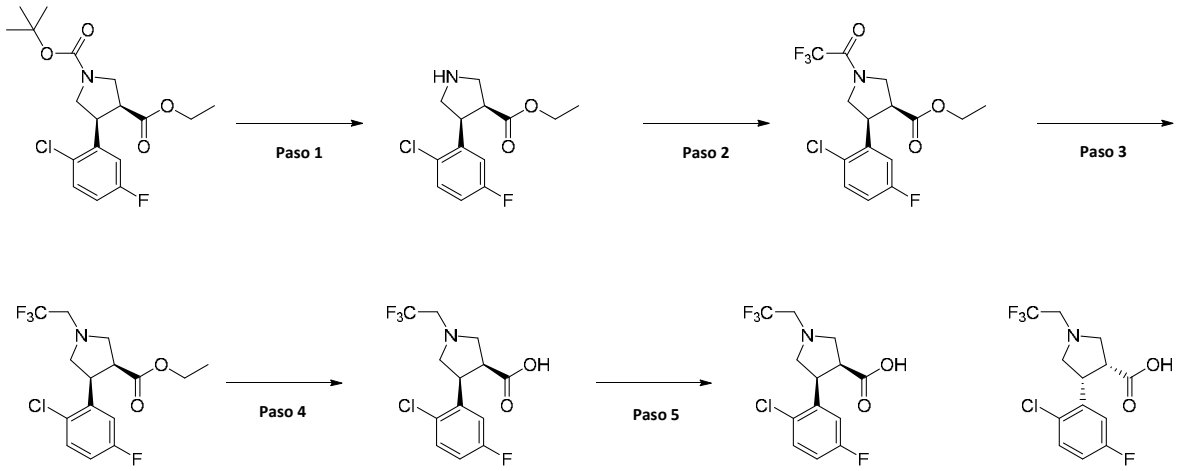
[00452] ***Paso 4.*** A una solución de ácido (3R,4R)-4-(2-clorofenil)-1-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidina-3-carboxílico (800 mg, 2,60 mmol, 1 eq) en DCM (3 mL, 0,87 M) se agregó HATU (1,5 g, 3,9 mmol, 1,5 eq), DIPEA (840 mg, 6,5 mmol, 2,5 eq) y (*R*)-4-fluoro-*N*-((*R,Z*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)azepano-4-carboxamida (988 mg, 3,39 mmol, 1,3 eq). La mezcla fue agitada a 15°C durante 4 horas. La mezcla de reacción fue vertida en agua (5 mL) y extraída con DCM (10 mL × 3). Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con solución salina (10 mL × 2), secadas sobre Na_2SO_4, filtradas y concentradas bajo presión reducida. El residuo fue purificado por HPLC Prep para obtener (*R*)-1-((3*R*,4*R*)-4-(2-clorofenil)-1-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidina-3-carbonil)-4-fluoro-*N*-((*R,Z*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)azepano-4-carboxamida (Compuesto **165**) (648 mg, 1,11 mmol, 43%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,25 (br dd, *J* = 7,6, 2,5 Hz, 1H), 7,30 - 7,44 (m, 2H), 7,18 - 7,29 (m, 2H), 6,40 - 6,52 (m, 1H), 6,21 - 6,33 (m, 1H), 5,24 - 5,37 (m, 1H), 4,00 - 4,16 (m, 1H), 3,70 - 3,90 (m, 1H), 3,48 - 3,61 (m, 1H), 3,34 - 3,48 (m, 3H), 3,18 - 3,28 (m, 3H), 3,08 - 3,15 (m, 3H), 2,82 - 3,05 (m, 2H), 2,68 (br dd, *J* = 12,9, 11,7 Hz, 1H), 1,45 - 2,02 (m, 6H), 1,16 - 1,24 (m, 3H). [M+H] calculado para $C_{25}H_{32}ClF_4N_3O_4S$, 581; encontrado 582.

[00453] El **Compuesto 198** fue sintetizado de manera similar al **Compuesto 165** usando (*R,Z*)-1-(metilsulfonil)pent-1-en-3-amina en el Paso 2.

[00454] El **Intermedio (*R*)-*N*-((*R*,*E*)-5-(3,3-difluoroazetidin-1-il)-5-oxopent-3-en-2-il)-4-fluoroazepano-4-carboxamida** fue sintetizado de manera análoga al (*R*)-4-fluoro-*N*-((*R,Z*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)azepano-4-carboxamida usando (*E*,4*R*)-4-amino-1-(3,3-difluoroazetidin-1-il)pent-2-en-1-ona en el Paso 3.

[00455] El **Compuesto 302** fue sintetizado de manera análoga al **Compuesto 165**, Paso 4, usando (2*S*,4*S*)-4-fluoro-2-metil-*N*-[(*Z*,1*R*)-1-metil-3-metilsulfonil-alil]piperidina-4-carboxamida.

Esquema 53. Síntesis del Intermedio ácido (3*R,4*R)-4-(2-cloro-5-fluorofenil)-1-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidina-3-carboxílico



[00456] ***Paso 1.*** A una solución de *rac*-1-(*terc*-butil) 3-etil (3*S*,4*S*)-4-(2-cloro-5-fluorofenil)pirrolidina-1,3-dicarboxilato (2,0 g, 5,38 mmol, 1 eq) en DCM (20 mL) se agregó TFA (4 mL) bajo nitrógeno. La reacción fue agitada a 25°C durante 2 h. La mezcla de reacción fue concentrada bajo presión reducida para obtener el producto crudo *rac*-etil (3*S*,4*S*)-4-(2-cloro-5-fluorofenil)pirrolidin-1-io-3-carboxilato 2,2,2-trifluoroacetato (2,0 g, 5,18 mmol, 96% de rendimiento).

[00457] ***Paso 2.*** A una solución de *rac*-etil (3*S*,4*S*)-4-(2-cloro-5-fluorofenil)pirrolidin-1-io-3-carboxilato 2,2,2-trifluoroacetato (2,0 g, 5,18 mmol, 1 eq) en DCM (20 mL) se agregó trietilamina (2,17 mL, 15,6 mmol, 3 eq) y anhídrido trifluoroacético (0,95 mL, 6,74 mmol, 1,3 eq) a 0°C bajo nitrógeno. La reacción fue agitada a 25°C durante 2 h. La mezcla de reacción fue vertida en agua (20 mL) y extraída con DCM (20 mL × 3). Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con solución salina (50 mL), secadas sobre Na_2SO_4, filtradas y concentradas bajo presión reducida. El residuo fue purificado por FCC para obtener *rac*-etil (3*S*,4*S*)-4-(2-cloro-5-fluorofenil)-1-(2,2,2-trifluoroacetil)pirrolidina-3-carboxilato (1,8 g, 4,90 mmol, 94% de rendimiento).

[00458] ***Paso 3.*** A una solución de *rac*-etil (3*S*,4*S*)-4-(2-cloro-5-fluorofenil)-1-(2,2,2-trifluoroacetil)pirrolidina-3-carboxilato (1,8 g, 4,90 mmol, 1 eq) en THF (12 mL) se agregó 1 M de solución de complejo de borano tetrahidrofurano (7,34 mL, 7,34 mmol, 1,5 eq) a 0°C bajo nitrógeno. La reacción fue agitada a 65 °C durante 3,5 h. La mezcla de reacción fue inactivada con MeOH (7 mL) a 0 °C y concentrada bajo presión reducida. El residuo fue purificado por FCC para obtener *rac*-etil (3*S*,4*S*)-4-(2-cloro-5-fluoro-fenil)-1-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidina-3-carboxilato (1,25 g, 3,53 mmol, 72% de rendimiento).

[00459] ***Paso 4.*** A una solución de *rac*-etil (3*S*,4*S*)-4-(2-cloro-5-fluoro-fenil)-1-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidina-3-carboxilato (1,25 g, 3,53 mmol, 1 eq) en DCE (15 mL) se agregó hidróxido de trimetilestaño (3,19 g, 17,7 mmol, 5 eq). La reacción fue agitada a 110°C durante 16 h. Luego de enfriar a rt, la reacción fue filtrada, y el filtrado fue concentrado. El residuo fue purificado por HPLC Prep para obtener ácido *rac*-(3S,4S)-4-(2-cloro-5-fluoro-fenil)-1-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidina-3-carboxílico (850 mg, 2,61 mmol, 74% de rendimiento).

[00460] ***Paso 5.*** Se separó ácido *rac*-(3*S*,4*S*)-4-(2-cloro-5-fluoro-fenil)-1-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidina-3-carboxílico por SFC quiral para obtener ácido (3*S,4*S)-4-(2-cloro-5-fluoro-fenil)-1-(2,2,2-

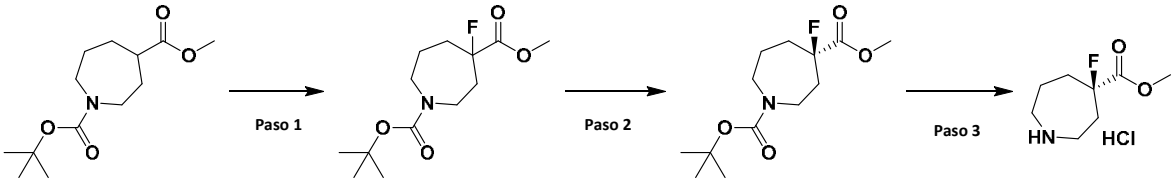
trifluoroetil)pirrolidina-3-carboxílico (170 mg) y ácido (3*R,4*R)-4-(2-cloro-5-fluorofenil)-1-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidina-3-carboxílico (170 mg).

[00461] El **Intermedio ácido (3*R,4*R)-4-(2-cloro-4-fluorofenil)-1-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidina-3-carboxílico** fue sintetizado de manera similar al ácido (3*R,4*R)-4-(2-cloro-5-fluorofenil)-1-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidina-3-carboxílico.

[00462] El **Intermedio ácido (3R,4R)-1-(2-cloro-2,2-difluoroetil)-4-(2-clorofenil)pirrolidina-3-carboxílico** fue sintetizado de manera similar al ácido (3*R,4*R)-4-(2-cloro-5-fluorofenil)-1-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidina-3-carboxílico usando 1-(*terc*-butil) 3-etil (3*R*,4*R*)-4-(2-clorofenil)pirrolidina-1,3-dicarboxilato en el Paso 1 y anhídrido 2-cloro-2,2-difluoroacético en el Paso 2.

[00463] El **Compuesto 195** fue sintetizado de manera análoga al **Compuesto 165** usando ácido (3R,4R)-1-(2-cloro-2,2-difluoroetil)-4-(2-clorofenil)pirrolidina-3-carboxílico en el Paso 4.

Esquema 54. Síntesis del Intermedio metil (*R*)-4-fluoroazepano-4-carboxilato



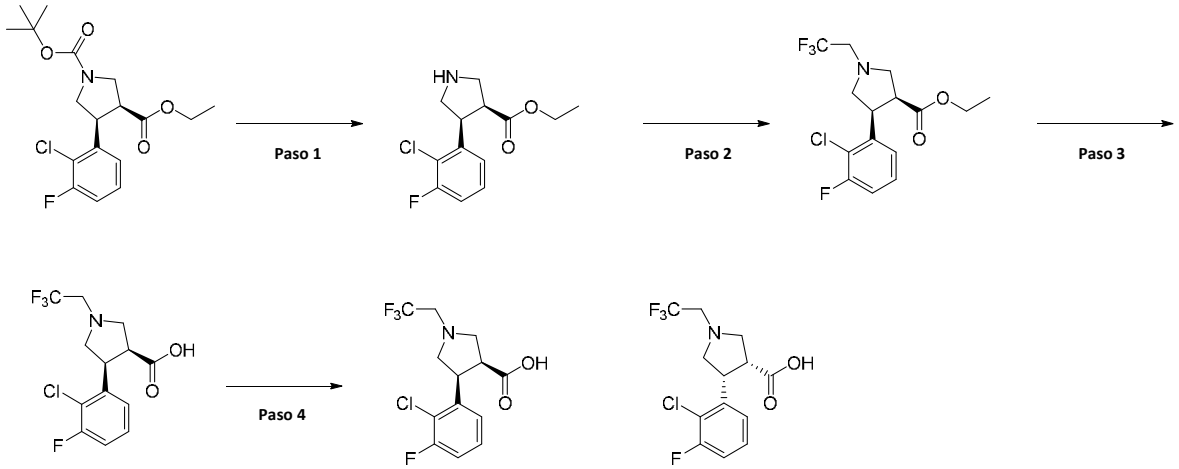
[00464] ***Paso 1.*** A una solución de 1-(*terc*-butil) 4-metil azepano-1,4-dicarboxilato (9,0 g, 35,0 mmol, 1,0 eq) en THF (90 mL) se agregó LDA (26 mL, 52,5 mmol, 1,5 eq) por goteo a -45°C. La mezcla fue agitada a -45°C durante 0,5 h antes de agregar *N*-fluorobencenosulfonimida (13,8 g, 43,7 mmol, 1,3 eq) en THF (90 mL) por goteo. La reacción fue agitada a -45°C durante 1 h luego se dejó entibiar a temperatura ambiente durante 1 h. La reacción fue inactivada con NH_4Cl saturado acuoso (180 mL) y extraída con EtOAc (150 mL × 2). Las fases orgánicas combinadas fueron lavadas con (300 mL × 2), secadas sobre Na_2SO_4, filtradas y concentradas bajo presión reducida. El residuo resultante fue purificado por FCC en sílice (PE:EtOAc = 100:0 a 87:13) para obtener 1-(*terc*-butil) 4-metil 4-fluoroazepano-1,4-dicarboxilato (5,0 g, 18,1 mmol, 52%) como un aceite amarillo. MS (ESI): masa calculada para $C_{13}H_{22}FNO_4$, 275,2; m/z encontrada, 220,2 $[M+2H\text{-}tBu]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 3,79 (d, *J* = 3,0 Hz, 3H), 3,73 - 3,47 (m, 2H), 3,40 - 3,14 (m, 2H), 2,27 - 1,86 (m, 5H), 1,77 (br d, *J* = 10,9 Hz, 1H), 1,47 (s, 9H).

[00465] ***Paso 2.*** 1-(*terc*-Butil) 4-metil 4-fluoroazepano-1,4-dicarboxilato (3,9 g, 14,2 mmol, 1,0 eq) fue separado por SFC quiral para obtener 1-(*terc*-butil) 4-metil-(4*R*)-4-fluoroazepano-1,4-dicarboxilato (1,6 g, 5,81 mmol, 41% de rendimiento) como un aceite incoloro. MS (ESI): masa calculada para $C_{13}H_{22}FNO_4$, 275,2; m/z encontrada, 220,1 $[M+2H\text{-}tBu]^+$.

[00466] ***Paso 3.*** Una solución de 1-(*terc*-butil) 4-metil-(4*R*)-4-fluoroazepano-1,4-dicarboxilato (500 mg, 1,82 mmol, 1,0 eq) en HCl (10 mL, 4M en EtOAC) fue agitada a 25°C durante 0,5 h. La reacción fue concentrada bajo presión reducida para obtener metil (*R*)-4-fluoroazepano-4-carboxilato, clorhidrato (380 mg, 1,80 mmol, rendimiento cuantitativo) como un sólido blanco, que se usó en el siguiente paso directamente.

[00467] El **Intermedio metil (*S*)-4-fluoroazepano-4-carboxilato** fue sintetizado de manera análoga al metil (*R*)-4-fluoroazepano-4-carboxilato usando el enantiómero opuesto aislado del Paso 2 en el Paso 3.

Esquema 55. Síntesis del Intermedio ácido (3*R,4*R)-4-(2-cloro-3-fluorofenil)-1-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidina-3-carboxílico



[00468] ***Paso 1.*** **Sintetizado** de manera análoga al Paso 1 del ácido (3*R,4*R)-4-(2-cloro-5-fluorofenil)-1-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidina-3-carboxílico.

[00469] ***Paso 2.*** A una solución de *rac*-etil (3*S*,4*S*)-4-(2-cloro-3-fluorofenil)pirrolidina-3-carboxilato (1 g, 3,68 mmol, 1 eq) en tolueno (30 mL) se agregó 2,2,2-trifluoroetil trifluorometanosulfonato (1,7 g, 7,36 mmol, 2 eq) y trietilamina (1,54 mL, 11,0 mmol, 3 eq). La mezcla fue agitada a 80 °C durante 16 horas. Luego de enfriar a rt, la mezcla de reacción fue vertida en agua (50 mL) y extraída con EtOAc (30 mL × 3). Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con solución salina (100 mL × 2), secadas sobre Na_2SO_4, filtradas y concentradas bajo presión reducida. El residuo fue purificado por cromatografía en columna para obtener *rac*-etil (3*S*,4*S*)-4-(2-cloro-3-fluorofenil)-1-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidina-3-carboxilato (1,1 g, 3,11 mmol, 84% de rendimiento).

[00470] ***Paso 3.*** Una solución de *rac*-etil (3*S*,4*S*)-4-(2-cloro-3-fluorofenil)-1-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidina-3-carboxilato (1,1 g, 3,11 mmol, 1 eq) en HBr/H_2O (10 mL) se agitó a 110°C durante 16 horas. Luego de enfriar a rt, la mezcla de reacción fue filtrada y concentrada bajo presión reducida para obtener ácido *rac*-(3S,4S)-4-(2-cloro-3-fluorofenil)-1-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidina-3-carboxílico (900 mg, 2,76 mmol, 89% de rendimiento).

[00471] ***Paso 4.*** Se separó ácido *rac*-(3*S*,4*S*)-4-(2-cloro-3-fluorofenil)-1-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidina-3-carboxílico por SFC quiral para obtener ácido (3*S,4*S)-4-(2-cloro-3-fluorofenil)-1-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidina-3-carboxílico y ácido (3*R,4*R)-4-(2-cloro-3-fluorofenil)-1-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidina-3-carboxílico.

[00472] Los **Intermedios ácido (3*R,4*R)-4-(2-cloro-3-metilfenil)-1-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidina-3-carboxílico, ácido (3*R,4*R)-4-(2-cloro-4-metilfenil)-1-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidina-3-carboxílico, ácido (3*R,4*R)-4-(2-cloro-5-metilfenil)-1-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidina-3-carboxílico, ácido (3*R,4*R)-4-(2-fluoro-6-fluorofenil)-1-(2,2,2-**

trifluoroetil)pirrolidina-3-carboxílico, ácido (3*R,4*R)-4-(2,3-difluorofenil)-1-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidina-3-carboxílico, y **ácido (3*R,4*R)-4-(2-fluoro-3-fluorofenil)-1-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidina-3-carboxílico** fueron sintetizados de manera similar al ácido (3*R,4*R)-4-(2-cloro-3-fluorofenil)-1-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidina-3-carboxílico usando HBr o hidróxido de trimetilestaño para la hidrólisis del éster en el Paso 3.

[00473] Los **Compuestos 166-168, 170, y 172-173** fueron sintetizados a partir del ácido carboxílico adecuado de manera similar al **Compuesto 165**.

[00474] Los **Compuestos 174-176** fueron sintetizados de manera análoga al **Compuesto 164** usando los intermedios adecuados.

[00475] El **Compuesto 177** fue sintetizado de manera análoga al **Compuesto 165** usando (*R*,*E*)-4-metilsulfonilbut-3-en-2-amina en el Paso 2.

[00476] El **Intermedio ácido (3R,4R)-4-(2-clorofenil)-1-(3,3,3-trifluoropropil)pirrolidina-3-carboxílico** fue sintetizado de manera análoga al ácido (3*R,4*R)-4-(2-cloro-3-fluorofenil)-1-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidina-3-carboxílico usando 1-(*terc*-butil) 3-etil (3*R*,4*R*)-4-(2-clorofenil)pirrolidina-1,3-dicarboxilato en el Paso 1 y 3,3,3-trifluoropropil 1,1,1-trifluorometanosulfonato en el Paso 2.

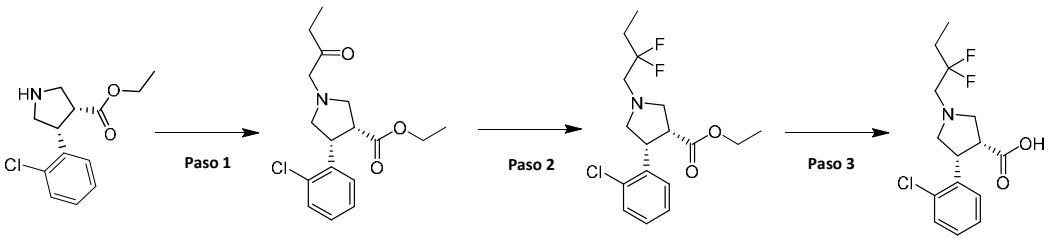
[00477] El **Compuesto 196** fue sintetizado de manera análoga al **Compuesto 165** usando ácido (3R,4R)-4-(2-clorofenil)-1-(3,3,3-trifluoropropil)pirrolidina-3-carboxílico en el Paso 4.

[00478] El **Intermedio ácido (3R,4R)-4-(2-clorofenil)-1-(2,2-difluoroetil)pirrolidina-3-carboxílico** fue sintetizado de manera análoga al ácido (3*R,4*R)-4-(2-cloro-3-fluorofenil)-1-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidina-3-carboxílico usando 1-(*terc*-butil) 3-etil (3*R*,4*R*)-4-(2-clorofenil)pirrolidina-1,3-dicarboxilato en el Paso 1, 2,2-difluoroetil 1,1,1-trifluorometanosulfonato en el Paso 2, e hidróxido de trimetilestaño para la hidrólisis del éster en el Paso 3.

[00479] El **Compuesto 197** fue sintetizado de manera análoga al **Compuesto 165** usando ácido (3R,4R)-4-(2-clorofenil)-1-(2,2-difluoroetil)pirrolidina-3-carboxílico en el Paso 4.

[00480] El **Compuesto 206** fue sintetizado de manera similar al **Compuesto 165** comenzando a partir de 4-fluoro-*N*-[(*Z*,1*R*)-1-metil-3-metilsulfonil-alil]piperidina-4-carboxamida, sal de ácido 4-metilbencensulfónico y ácido (3R,4R)-4-(2-clorofenil)-1-(2,2-difluoroetil)pirrolidina-3-carboxílico en el Paso 4.

Esquema 56. Síntesis del Intermedio ácido (3R,4R)-4-(2-clorofenil)-1-(2,2-difluorobutil)pirrolidina-3-carboxílico



[00481] ***Paso 1.*** A una solución de etil (3*R*,4*R*)-4-(2-clorofenil)pirrolidina-3-carboxilato (350 mg, 1,38 mmol, 1 eq) en DCM (5 mL, 0,28 M) se agregó TEA (419 mg, 4,14 mmol, 3 eq) y 1-bromo-2-butanona

(250 mg, 1,66 mmol, 1,2 eq) a 0°C. La reacción fue agitada a 25°C durante 30 min. La solución fue diluida con agua (15 mL) y extraída con DCM (20 mL × 3). Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con solución salina (10 mL × 3), secadas sobre Na_2SO_4, filtradas y concentradas in *vacuo* para obtener un residuo, que fue purificado por TLC Prep para obtener etil (3*R*,4*R*)-4-(2-clorofenil)-1-(2-oxobutil)pirrolidina-3-carboxilato (300 mg, 0,93 mmol, 67%) como un aceite amarillo.

[00482] ***Paso 2.*** A una solución de etil (3*R*,4*R*)-4-(2-clorofenil)-1-(2-oxobutil)pirrolidina-3-carboxilato (200 mg, 0,62 mmol, 1 eq) en DCM (3 mL, 0,2 M) se agregó DAST (1,5 g, 9,26 mmol, 15 eq) a 0 °C y fue agitada a 25°C durante 16 h. La solución fue diluida con agua (10 mL) y extraída con DCM (10 mL × 3). Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con solución salina (10 mL × 3), secadas sobre Na_2SO_4, filtradas y concentradas in *vacuo* para obtener un residuo, que fue purificado por TLC Prep para obtener etil (3*R*,4*R*)-4-(2-clorofenil)-1-(2,2-difluorobutil)pirrolidina-3-carboxilato (100 mg, 0,29 mmol, 47% de rendimiento) como un aceite amarillo.

[00483] ***Paso 3.*** A una solución de etil (3*R*,4*R*)-4-(2-clorofenil)-1-(2,2-difluorobutil)pirrolidina-3-carboxilato (100 mg, 0,29 mmol, 1,0 eq) en DCE (5 mL, 0,06 M) se agregó Me_3SnOH (261 mg, 1,44 mmol, 5 eq) a 15°C. La reacción fue agitada a 110 °C durante 48 h. Luego de enfriar a rt, la solución fue filtrada y concentrada in *vacuo* para obtener un residuo, que fue diluido con agua (10 mL) y extraído con DCM (15 mL × 3). Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con solución salina (10 mL × 3), secadas sobre Na_2SO_4, filtradas y concentradas in *vacuo* para obtener ácido (3R,4R)-4-(2-clorofenil)-1-(2,2-difluorobutil)pirrolidina-3-carboxílico (120 mg, 0,26 mmol, 91%) como un aceite amarillo. ^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,44 (dd, *J* = 1,8, 7,6 Hz, 1H), 7,33 (dd, *J* = 1,7, 7,6 Hz, 1H), 7,21 - 7,10 (m, 2H), 4,16 (td, *J* = 7,3, 9,9 Hz, 1H), 3,67- 3,56 (m, 1H), 3,24 - 3,08 (m, 3H), 3,06 - 2,88 (m, 3H), 2,08 - 1,90 (m, 2H), 1,10 - 1,00 (m, 3H). [M+H] calculado para $C_{15}H_{18}ClF_2NO_2$, 317, encontrado 318.

[00484] El **Compuesto 178** fue sintetizado a partir de ácido (3R,4R)-4-(2-clorofenil)-1-(2,2-difluorobutil)pirrolidina-3-carboxílico de forma análoga al **Compuesto 158**, Paso 2.

[00485] Los **Intermedios ácido (3R,4R)-4-(2-clorofenil)-1-(2,2-difluoropropil)pirrolidina-3-carboxílico, ácido (3R,4R)-4-(2-clorofenil)-1-(2,2-difluoro-2-fenil-etil)pirrolidina-3-carboxílico,** y **ácido (3R,4R)-4-(2-cloro-6-fluoro-fenil)-1-(2,2-difluoropropil)pirrolidina-3-carboxílico** fueron sintetizados de manera análoga al ácido (3R,4R)-4-(2-clorofenil)-1-(2,2-difluorobutil)pirrolidina-3-carboxílico.

[00486] El **Compuesto 179** fue sintetizado a partir de ácido (3R,4R)-4-(2-clorofenil)-1-(2,2-difluoropropil)pirrolidina-3-carboxílico de forma análoga al **Compuesto 158**, Paso 2.

[00487] El **Compuesto 180** fue sintetizado de manera análoga al **Compuesto 165** usando ácido (3R,4R)-4-(2-clorofenil)-1-(2,2-difluoropropil)pirrolidina-3-carboxílico.

[00488] El **Compuesto 181** fue sintetizado a partir de ácido (3R,4R)-4-(2-clorofenil)-1-(2,2-difluoro-2-fenil-etil)pirrolidina-3-carboxílico de forma análoga al **Compuesto 158**, Paso 2.

[00489] El **Intermedio ácido (3R,4R)-4-(2-clorofenil)-1-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)pirrolidina-3-carboxílico** fue sintetizado de manera similar al ácido (3*R,4*R)-4-(2-cloro-5-fluorofenil)-1-(2,2,2-

trifluoroetil)pirrolidina-3-carboxílico comenzando con etil (3*R*,4*R*)-4-(2-clorofenil)pirrolidina-3-carboxilato y anhídrido pentafluoropropiónico.

[00490] El **Compuesto 182** fue sintetizado a partir de ácido (3R,4R)-4-(2-clorofenil)-1-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)pirrolidina-3-carboxílico de forma análoga al **Compuesto 158**, Paso 2.

[00491] El **Compuesto 183** fue sintetizado a partir de ácido (3*R,4*R)-4-(2-cloro-6-fluorofenil)-1-(2,2-difluoropropil)pirrolidina-3-carboxílico de forma análoga al **Compuesto 165**.

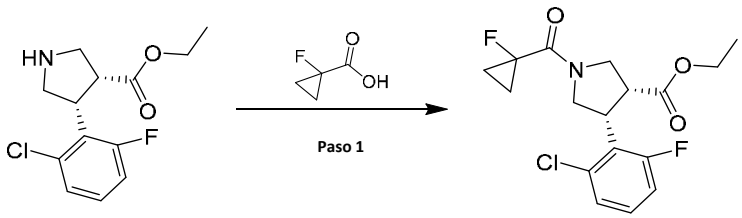
[00492] El **Compuesto 221** fue sintetizado de manera análoga al **Compuesto 164** usando metil (2*R,4**S*)-4-fluoro-2-metilpiperidina-4-carboxilato y ácido (3R,4R)-4-(2-clorofenil)-1-(2,2-difluoropropil)pirrolidina-3-carboxílico en el Paso 1.

[00493] El **Intermedio ácido (3*R,4*R)-4-(2-cloro-3-fluorofenil)-1-(2,2-difluoropropil)pirrolidina-3-carboxílico** fue sintetizado de manera análoga al ácido (3R,4R)-4-(2-clorofenil)-1-(2,2-difluorobutil)pirrolidina-3-carboxílico comenzando a partir de *rac*-etil (3*S*,4*S*)-4-(2-cloro-3-fluorofenil)-1-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidina-3-carboxilato y cloroacetona en el Paso 1.

[00494] El **Compuesto 222** fue sintetizado de manera análoga al **Compuesto 165** usando ácido (3*R,4*R)-4-(2-cloro-3-fluorofenil)-1-(2,2-difluoropropil)pirrolidina-3-carboxílico en el Paso 4.

[00495] El **Compuesto 225** fue sintetizado de manera análoga al **Compuesto 164** usando ácido (3*R,4*R)-4-(2-cloro-3-fluorofenil)-1-(2,2-difluoropropil)pirrolidina-3-carboxílico y metil (2*R,4**S*)-4-fluoro-2-metilpiperidina-4-carboxilato en el Paso 1.

Esquema 57. Síntesis del Intermedio etil (3*R,4R*)-4-(2-cloro-6-fluorofenil)-1-(1-fluorociclopropanocarbonil) pirrolidina-3-carboxilato**



[00496] ***Paso 1.*** A una solución de ácido 1-fluorociclopropano-1-carboxílico (129 mg, 1,24 mmol, 1,0 eq) en DCM (4 mL, 0,3 M) se agregó DIPEA (268 mg, 2,07 mmol, 2 eq) y HATU (591 mg, 1,56 mmol, 1,5 eq). La solución de reacción fue agitada a 20°C durante 10 min. Luego a la solución se agregó etil (3*R,4**R*)-4-(2-cloro-6-fluoro-fenil)pirrolidina-3-carboxilato; ácido 2,2,2-trifluoroacético (400 mg, 1,04 mmol, 1,2 eq). La solución de reacción fue agitada a 20°C durante 2 h. La reacción fue inactivada con agua (10 mL) y extraída con DCM (5 mL × 3). Las fases orgánicas combinadas fueron lavadas con (10 mL × 2), secadas sobre Na_2SO_4, y filtradas. El filtrado fue concentrado. El producto crudo fue purificado por cromatografía en columna para obtener etil (3*R,4**R*)-4-(2-cloro-6-fluorofenil)-1-(1-fluorociclopropanocarbonil)pirrolidina-3-carboxilato (300 mg, 0,84 mmol, 81%) como un sólido amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,15 - 7,26 (m, 2H), 6,86 - 7,06 (m, 1H), 4,25 - 4,42 (m, 3H), 4,05 - 4,18 (m, 2H), 3,88 - 4,00 (m, 2H), 3,44 - 3,68 (m, 1H), 1,39 - 1,47 (m, 2H), 1,21 - 1,27 (m, 2H), 1,01 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H).

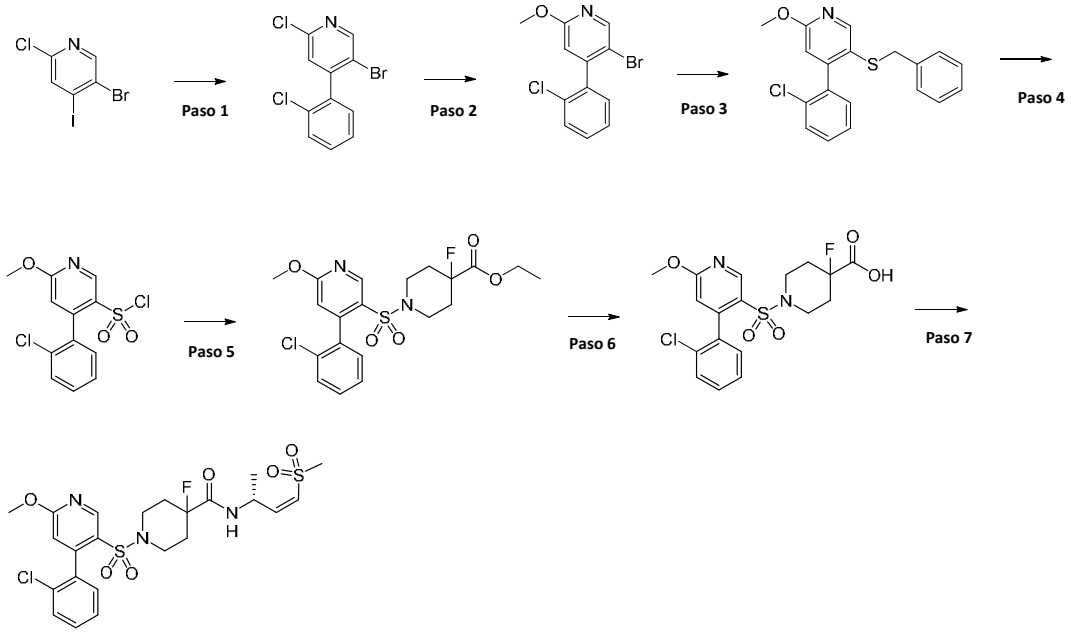
[00497] El **Intermedio ácido (3*R,4*R)-4-(2-cloro-6-fluorofenil)-1-((1-fluorociclopropil)metil)pirrolidina-3-carboxílico** fue sintetizado a partir de etil (3*R,4**R*)-4-(2-cloro-6-fluorofenil)-1-(1-fluorociclopropanocarbonil)pirrolidina-3-carboxilato de manera similar al Pasos 3-5 de la síntesis de ácido (3*R,4*R)-4-(2-cloro-5-fluorofenil)-1-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidina-3-carboxílico.

[00498] El **Compuesto 184** fue sintetizado a partir de ácido (3*R,4*R)-4-(2-cloro-6-fluorofenil)-1-((1-fluorociclopropil)metil)pirrolidina-3-carboxílico de manera similar al **Compuesto 165.**

[00499] El **Intermedio ácido (3R,4R)-4-(2-clorofenil)-1-((1-fluorociclopropil)metil)pirrolidina-3-carboxílico** fue sintetizado de manera similar al ácido (3*R,4*R)-4-(2-cloro-6-fluorofenil)-1-((1-fluorociclopropil)metil)pirrolidina-3-carboxílico.

[00500] El **Compuesto 185** fue sintetizado a partir de ácido (3R,4R)-4-(2-clorofenil)-1-((1-fluorociclopropil)metil)pirrolidina-3-carboxílico de manera similar al **Compuesto 165.**

Esquema 58. Síntesis de (*R*,*Z*)-1-((4-(2-clorofenil)-6-metoxipiridin-3-il)sulfonil)-4-fluoro-*N*-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)piperidina-4-carboxamida (Compuesto 186)



[00501] ***Paso 1.*** A una solución de 5-bromo-2-cloro-4-yodopiridina (5 g, 15,7 mmol, 1 eq), ácido (2-clorofenil)borónico (2,7 g, 17,3 mmol, 1,1 eq), PPh_3 (412 mg, 1,57 mmol, 0,1 eq) y $Pd(OAc)_2$ (176 mg, 0,79 mmol, 0,05 eq) en DME (100 mL, 0,16 M) se agregó 2 M Na_2CO_3 aq. (25 mL) y la mezcla fue agitada a 90°C durante 16 h. Luego de enfriar a rt, la mezcla fue diluida con agua (300 mL) y extraída con EtOAc (200 mL × 2). Las fases orgánicas combinadas fueron lavadas con (400 mL), secadas sobre Na_2SO_4, filtradas, concentradas y purificadas por cromatografía en columna para obtener 5-bromo-2-cloro-4-(2-clorofenil)piridina como un sólido blanco (4 g, 13,2 mmol, 84% de rendimiento).

[00502] ***Paso 2.*** A una solución de NaOMe (1,1 g, 19,8 mmol, 3,0 eq) en metanol (25 mL, 0,26 M) se agregó 5-bromo-2-cloro-4-(2-clorofenil)piridina (2 g, 6,6 mmol, 1 eq) a 20°C y la mezcla fue agitada a 120°C durante 24 h. Luego de enfriar a rt, la mezcla fue concentrada. El residuo fue disuelto con agua (100 mL) y extraído con EtOAc (100 mL × 2). Las fases orgánicas combinadas fueron lavadas con (100

mL × 2), secadas sobre Na_2SO_4, filtradas, concentradas y purificadas por cromatografía en columna (PE:EtOAc = 98:2) para obtener 5-bromo-4-(2-clorofenil)-2-metoxi-piridina como un sólido blanco (1,9 g, 6,36 mmol, 96%).

[00503] ***Paso 3.*** A una solución de 5-bromo-4-(2-clorofenil)-2-metoxi-piridina (0,1 g, 0,33 mmol, 1 eq), DIPEA (130 mg, 1,01 mmol, 3 eq), $Pd_2(dba)_3$ (61 mg, 0,07 mmol, 0,2 eq) y XantPhos (77 mg, 0,13 mmol, 0,4 eq) en tolueno (1 mL, 0,33 M) se agregó bencil mercaptano (0,05 g, 0,37 mmol, 1,1 eq). La mezcla fue agitada a 140°C bajo irradiación con microondas durante 1 h. Luego de enfriar a rt, la reacción fue filtrada. El filtrado fue diluido con agua (100 mL) y extraído con MTBE (100 mL × 2). Las fases orgánicas combinadas fueron lavadas con (200 mL × 2), secadas sobre Na_2SO_4, filtradas, concentradas y purificadas por FCC para obtener 5-bencilsulfanil-4-(2-clorofenil)-2-metoxi-piridina como un aceite amarillo (62 mg, 0,11 mmol, 54%).

[00504] ***Paso 4.*** A una solución de 5-bencilsulfanil-4-(2-clorofenil)-2-metoxi-piridina (0,62 g, 1,81 mmol, 1 eq) en ácido acético (9 mL, 0,15 M) y agua (3 mL, 0,15 M) se agregó NCS (969 mg, 7,25 mmol, 4 eq) a 0°C y la mezcla fue agitada a 20°C durante 2 h. La mezcla fue diluida con agua (60 mL) y extraída con acetato de etilo (30 mL × 2). El extracto fue lavado con solución salina (60 mL), secado sobre Na_2SO_4 y filtrado. El filtrado fue concentrado *in vacuo*. El residuo fue purificado por cromatografía en columna para obtener 4-(2-clorofenil)-6-metoxi-piridina-3-sulfonil cloruro (540 mg, 1,7 mmol, 94%) como un aceite incoloro, que se usó en el siguiente paso directamente.

[00505] ***Paso 5.*** A una solución de etil 4-fluoropiperidina-4-carboxilato clorhidrato (467 mg, 2,21 mmol, 1,3 eq) en DCM (10 mL, 0,17 M) se agregó Et_3N (515 mg, 5,09 mmol, 3 eq) y 4-(2-clorofenil)-6-metoxi-piridina-3-sulfonil cloruro (540 mg, 1,7 mmol, 1 eq) en DCM (10 mL) a 0°C. La mezcla fue agitada a 20°C durante 1 h. La mezcla de reacción fue vertida en agua (30 mL) y extraída con EtOAc (20 mL × 2). Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con solución salina (40 mL × 2), secadas sobre Na_2SO_4, filtradas y concentradas bajo presión reducida. El residuo fue purificado por cromatografía en columna para obtener etil 1-[[4-(2-clorofenil)-6-metoxi-3-piridil]sulfonil]-4-fluoro-piperidina-4-carboxilato como un aceite amarillo (700 mg, 1,53 mmol, 90%).

[00506] ***Paso 6.*** A una solución de etil 1-[[4-(2-clorofenil)-6-metoxi-3-piridil]sulfonil]-4-fluoro-piperidina-4-carboxilato (0,7 g, 1,53 mmol, 1 eq) en THF/agua (v/v 3:1, 8 mL, 0,19 M) se agregó $LiOH/H_2O$ (88 mg, 2,1 mmol, 1,2 eq) y la mezcla fue agitada a 20°C durante 3 h. La mezcla fue concentrada *in vacuo* para obtener litio 1-[[4-(2-clorofenil)-6-metoxi-3-piridil]sulfonil]-4-fluoro-piperidina-4-carboxilato (660 mg, 1,52 mmol, 99%) como un sólido amarillo claro, que se usó en el siguiente paso directamente.

[00507] ***Paso 7.*** A una solución de litio-1-[[4-(2-clorofenil)-6-metoxi-3-piridil]sulfonil]-4-fluoro-piperidina-4-carboxilato (660 mg, 1,52 mmol, 1 eq) y (*R*,*Z*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-amina, sal de TsOH (585 mg, 1,82 mmol, 1,2 eq) en DCM (8 mL, 0,19 M) se agregó DIPEA (588 mg, 4,55 mmol, 3 eq) y T_3P (2,4 g, 3,79 mmol, 2,5 eq) y la mezcla fue agitada a 25°C durante 0,5 h. La mezcla fue inactivada con agua (20 mL) y extraída con DCM (10 mL × 2). Las fases orgánicas combinadas fueron lavadas con (20 mL), secadas sobre Na_2SO_4, filtradas, concentradas y purificadas por cromatografía en

columna (PE:EtOAc = 1:2) para obtener 1-[[4-(2-clorofenil)-6-metoxi-3-piridil]sulfonil]-4-fluoro-*N*-[(*Z*,1*R*)-1-metil-3-metilsulfonil-alil]piperidina-4-carboxamida **(Compuesto 186)** (700 mg, 1,25 mmol, 82%) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,78 (s, 1H), 8,38 (br d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,56 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,51 - 7,32 (m, 3H), 6,86 (s, 1H), 6,45 (d, *J* = 11,3 Hz, 1H), 6,36 - 6,20 (m, 1H), 5,46 - 5,26 (m, 1H), 3,99 (s, 3H), 3,26 - 2,97 (m, 5H), 2,79 - 2,66 (m, 1H), 2,59 (br t, *J* = 12,3 Hz, 1H), 2,02 - 1,63 (m, 4H), 1,21 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H). [M+H] calculado para $C_{24}H_{28}ClFN_2O_6S_2$, 559; encontrado 560.

[00508] Los **Compuestos 187-194** fueron sintetizados de manera análoga al **Compuesto 186** usando el material de partida adecuado ácido borónico y el acoplamiento con la amina apropiada en el paso final.

[00509] El **Intermedio 4-(2-clorofenil)-6-(trifluorometil)piridina-3-sulfonil cloruro** fue sintetizado de manera análoga al 4-(2-clorofenil)-6-metoxi-piridina-3-sulfonil cloruro usando 5-bromo-4-yodo-2-(trifluorometil)piridina en el Paso 1 y excluyendo el Paso 2.

[00510] El **Compuesto 207** fue sintetizado de manera análoga al **Compuesto 186** usando 5-bromo-4-yodo-2-(trifluorometil)piridina en el Paso 1 y excluyendo el Paso 2.

[00511] El **Compuesto 208** fue sintetizado de manera análoga al **Compuesto 207** usando (*S,Z*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-amina, sal de ácido 4-metilbencensulfónico en el Paso 7.

[00512] El **Compuesto 209** fue sintetizado de manera análoga al **Compuesto 207** usando ácido 2-cloro-3-fluorofenilborónico en el Paso 1.

[00513] El **Compuesto 210** fue sintetizado de manera análoga al **Compuesto 209** usando (*S,Z*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-amina, sal de ácido 4-metilbencensulfónico en el Paso 7.

[00514] El **Compuesto 211** fue sintetizado de manera análoga al **Compuesto 207** usando ácido 2-cloro-4-fluorofenilborónico en el Paso 1.

[00515] El **Compuesto 212** fue sintetizado de manera análoga al **Compuesto 211** usando (*S,Z*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-amina, sal de ácido 4-metilbencensulfónico en el Paso 7.

[00516] El **Compuesto 213** fue sintetizado de manera análoga al **Compuesto 207** usando (*E*,4*R*)-4-amino-1-(3,3-difluoroazetidin-1-il)pent-2-en-1-ona en el Paso 7.

[00517] El **Compuesto 214** fue sintetizado de manera análoga al **Compuesto 141** a partir de 4-(2-clorofenil)-6-(trifluorometil)piridina-3-sulfonil cloruro.

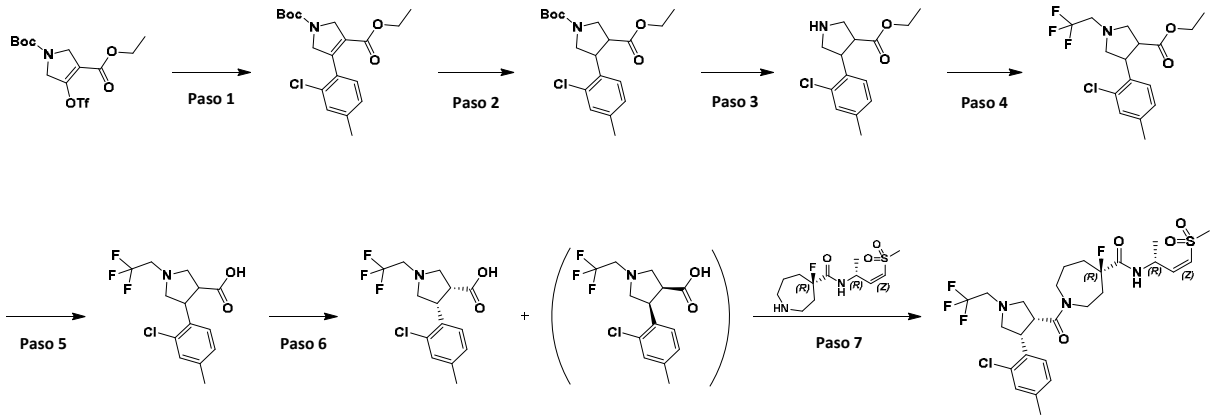
[00518] El **Compuesto 215** fue sintetizado a partir de 4-(2-clorofenil)-6-(trifluorometil)piridina-3-sulfonil cloruro y (2*R*,4*S*)-*N*-((*R*,*E*)-5-(3,3-difluoroazetidin-1-il)-5-oxopent-3-en-2-il)-4-fluoro-2-metilpiperidina-4-carboxamida de forma análoga al **Compuesto 141.**

[00519] Los **Compuestos 217-218** fueron sintetizados de manera análoga al **Compuesto 186** usando el material de partida adecuado en el Paso 1 y excluyendo el Paso 2.

[00520] El **Compuesto 231** fue sintetizado de manera análoga al **Compuesto 186** excluyendo el Paso 2.

[00521] El **Compuesto 232** fue sintetizado de manera análoga al **Compuesto 231** usando (*E*)-4-aminobut-2-enonitrilo en el Paso 7.

Esquema 59. Síntesis de (*R*)-1-((3*R,4R*)-4-(2-cloro-4-metilfenil)-1-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidina-3-carbonil)-4-fluoro-*N*-((*R*,*Z*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)azepano-4-carboxamida (Compuesto 169)**



[00522] ***Paso 1.*** A una solución de 1-*terc*-butil 3-etil 4-(((trifluorometil)sulfonil)oxi)-1*H*-pirrol-1,3(2*H*,5*H*)-dicarboxilato (2,0 g, 5,30 mmol, 1,0 eq) en THF (20 mL, 0,26 M) se agregó ácido (2-cloro-4-metil-fenil)borónico (993 mg, 5,83 mmol, 1,1 eq), K_3PO_4 (2,2 g, 10,6 mmol, 2,0 eq), y $Pd(PPh_3)_4$ (306 mg, 0,265 mmol, 0,05 eq). La reacción se colocó bajo N_2 y fue agitada a 70°C durante 12 h. Luego de enfriar a rt, la solución fue diluida con H_2O (20 mL) y extraída con EtOAc (20 mL × 3). Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con solución salina (20 mL × 3), secadas sobre Na_2SO_4, filtradas y concentradas bajo presión reducida. El residuo resultante fue purificado por FCC en sílice (PE:EtOAc = 1:0 - 5:1) para obtener 1-*terc*-butil 3-etil 4-(2-cloro-4-metilfenil)-1*H*-pirrol-1,3(2*H*,5*H*)-dicarboxilato (1,6 g, 4,37 mmol, 83% de rendimiento) como un aceite amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,26 - 7,22 (m, 1H), 7,14 - 6,97 (m, 2H), 4,61 - 4,40 (m, 4H), 4,11 - 4,01 (m, 2H), 2,38 - 2,32 (m, 3H), 1,50 (d, *J* = 12,4 Hz, 9H), 1,13 - 1,03 (m, 3H).

[00523] ***Paso 2.*** A una solución de 1-*terc*-butil 3-etil 4-(2-cloro-4-metilfenil)-1*H*-pirrol-1,3(2*H*,5*H*)-dicarboxilato (500 mg, 1,37 mmol, 1,0 eq) en EtOAc:etanol (3:1 v/v, 20 mL, 0,068 M) se agregó PtO_2 (155 mg, 0,683 mmol, 0,5 eq). La reacción se colocó bajo H_2 (15 psi) y fue agitada a 20°C durante 16 h antes de ser filtrada. El filtrado fue concentrado y el residuo resultante fue purificado por TLC Prep para obtener 1-*terc*-butil 3-etil 4-(2-cloro-4-metilfenil)pirrolidina-1,3-dicarboxilato como un racemato cis (400 mg, 1,09 mmol, 80% de rendimiento) como un aceite incoloro. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,24 - 7,18 (m, 1H), 7,15 - 7,08 (m, 1H), 7,05 - 6,97 (m, 1H), 4,13 - 4,02 (m, 1H), 3,91 - 3,73 (m, 5H), 3,72 - 3,62 (m, 1H), 3,60 - 3,49 (m, 1H), 2,35 - 2,26 (m, 3H), 1,50 (s, 9H), 0,92 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H).

[00524] ***Paso 3.*** A una solución de 1-*terc*-butil 3-etil 4-(2-cloro-4-metilfenil)pirrolidina-1,3-dicarboxilato (racemato cis) (400 mg, 1,09 mmol, 1,0 eq) en DCM (4,5 mL, 0,24 M) se agregó TFA (1,5 mL) y la reacción fue agitada a 25°C durante 2 h. La mezcla de reacción fue concentrada para obtener etil 4-(2-cloro-4-metilfenil)pirrolidina-3-carboxilato (racemato cis) (290 mg, 1,08 mmol, rendimiento cuantitativo) como un aceite incoloro, que se usó directamente en el siguiente paso. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,18 - 6,93 (m, 3H), 4,35 - 4,25 (m, 1H), 3,90 - 3,79 (m, 4H), 3,77 - 3,70 (m, 3H), 2,35 - 2,32 (m, 3H), 0,86 - 0,79 (m, 3H).

[00525] ***Paso 4.*** A etil 4-(2-cloro-4-metilfenil)pirrolidina-3-carboxilato (racemato cis) (290 mg, 1,08 mmol, 1,0 eq) en tolueno (5,0 mL, 0,22 M) se agregó TEA (329 mg, 3,25 mmol, 3,0 eq) y 2,2,2-trifluoroetil trifluorometanosulfonato (502 mg, 2,17 mmol, 2,0 eq). La mezcla fue agitada a 80°C durante 16 h. Luego de enfriar a rt, la mezcla fue diluida con agua (1,0 mL) y extraída con EtOAc (1,0 mL × 3). Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con solución salina (2,0 mL), secadas sobre Na_2SO_4, filtradas y concentradas bajo presión reducida para obtener etil 4-(2-cloro-4-metilfenil)-1-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidina-3-carboxilato (racemato cis) (300 mg, 0,858 mmol, 79% de rendimiento). Este se usó directamente en el siguiente paso. MS (ESI): masa calculada para $C_{16}H_{19}ClF_3NO_2$, 349,1; m/z encontrada, 350,1 $[M+H]^+$.

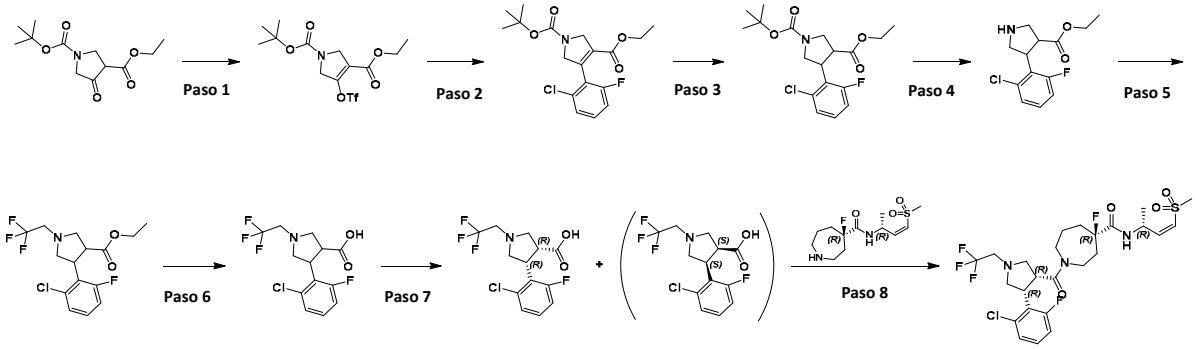
[00526] ***Paso 5.*** A etil 4-(2-cloro-4-metilfenil)-1-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidina-3-carboxilato (racemato cis) (300 mg, 0,858 mmol, 1,0 eq) se agregó HBr (3,0 mL, solución al 48%). La mezcla fue agitada a 110°C durante 3 h. Luego de enfriar a rt, la mezcla fue concentrada bajo presión reducida. El residuo resultante fue purificado por HPLC Prep (15-45% ACN en 10 mM de NH_4HCO_3 acuoso) para obtener ácido 4-(2-cloro-4-metilfenil)-1-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidina-3-carboxílico (racemato cis) (140 mg, 0,435 mmol, 51% de rendimiento) como un sólido blanco. MS (ESI): masa calculada para $C_{14}H_{15}ClF_3NO_2$, 321,1; m/z encontrada, 322,2 $[M+H]^+$.

[00527] ***Paso 6.*** Ácido 4-(2-Cloro-4-metilfenil)-1-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidina-3-carboxílico (racemato cis) (140 mg, 0,435 mmol, 1,0 eq) fue separado por SFC quiral (Fase estacionaria: AD (250x30 mm), Fase móvil: 5-15% IPA/CO_2; Rt (P1) = 8,37 min, Rt (P2) = 9,37 min) para obtener dos productos. P1: ácido (3*R,4*R)-4-(2-cloro-4-metilfenil)-1-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidina-3-carboxílico (50 mg, 0,155 mmol, 36% de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ ppm 7,23 - 7,16 (m, 2H), 7,06 - 6,98 (m, 1H), 4,29 - 4,17 (m, 1H), 3,62 - 3,47 (m, 1H), 3,33 - 3,12 (m, 6H), 2,30 (s, 3H).

[00528] ***Paso 7.*** A una solución de ácido (3*R,4*R)-4-(2-cloro-4-metilfenil)-1-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidina-3-carboxílico (50 mg, 0,155 mmol, 1,0 eq) y (*R*)-4-fluoro-*N*-((*R*,*Z*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)azepano-4-carboxamida (59 mg, 0,202 mmol, 1,3 eq) en DCM (1,0 mL, 0,16 M) se agregó DIPEA (60 mg, 0,466 mmol, 3,0 eq) y HATU (89 mg, 0,233 mmol, 1,5 eq). La mezcla de reacción fue agitada bajo N_2 a 25°C durante 12 h. La mezcla fue inactivada con agua (1,0 mL) y extraída con DCM (1,0 mL × 3). Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con solución salina (3,0 mL), secadas sobre Na_2SO_4, filtradas y concentradas bajo presión reducida. El residuo resultante fue purificado por HPLC Prep (20-50% ACN en 0,075% TFA acuoso) para obtener (*R*)-1-((3*R,4**R*)-4-(2-cloro-4-metilfenil)-1-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidina-3-carbonil)-4-fluoro-*N*-((*R*,*Z*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)azepano-4-carboxamida (como sal de TFA, 80 mg, 0,135 mmol, 87% de rendimiento) como un sólido blanco. MS (ESI): masa calculada para $C_{26}H_{34}ClF_4N_3O_4S$, 595,2; m/z encontrada, 596,4 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ ppm 8,33 - 8,17 (m, 1H), 7,29 - 7,13 (m, 2H), 7,11 - 7,01 (m, 1H), 6,51 - 6,38 (m, 1H), 6,33 - 6,21 (m, 1H), 5,36 - 5,26 (m, 1H), 4,10 (br d, *J* = 9,1 Hz, 2H), 3,86 - 3,81 (m, 2H), 3,73 - 3,61 (m, 3H), 3,49 (br d, *J* = 10,6 Hz, 1H), 3,26 - 3,17 (m, 1H), 3,14 - 3,07 (m, 3H), 2,90 - 2,68 (m, 3H), 2,29 - 2,22 (m, 3H), 2,00 - 1,78 (m, 2H), 1,67 - 1,45 (m, 4H), 1,25 - 1,16 (m, 3H).

[00529] El **Compuesto 224** fue sintetizado de manera análoga al **Compuesto 169** usando ácido 2-metilfenilborónico en el Paso 1.

Esquema 60. Síntesis de (*R*)-1-((3*R*,4*R*)-4-(2-cloro-6-fluorofenil)-1-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidina-3-carbonil)-4-fluoro-N-((*R*,*Z*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)azepano-4-carboxamida (Compuesto 171)



[00530] ***Paso 1.*** A una solución de 1-*terc*-butil 3-etil 4-oxopirrolidina-1,3-dicarboxilato (5,0 g, 19,4 mmol, 1,0 eq) en tolueno (100 mL, 0,19 M) se agregó DIPEA (3,8 g, 29,2 mmol, 1,5 eq) y anhídrido trifluorometanosulfónico (6,6 g, 23,3 mmol, 1,2 eq) a 0°C. La reacción se dejó entibiar a 20°C y fue agitada durante 16 h. La solución fue evaporada para obtener 1-*terc*-butil 3-etil 4-(((trifluorometil)sulfonil)oxi)-1*H*-pirrol-1,3(2*H*,5*H*)-dicarboxilato (7,5 g, 19,3 mmol, rendimiento cuantitativo) como un sólido marrón, que se usó en el siguiente paso directamente.

[00531] ***Paso 2.*** A una solución de 1-*terc*-butil 3-etil 4-(((trifluorometil)sulfonil)oxi)-1*H*-pirrol-1,3(2*H*,5*H*)-dicarboxilato (7,5 g, 19,3 mmol, 1,0 eq) en THF (80 mL, 0,24 M) se agregó ácido (2-cloro-6-fluoro-fenil)borónco (3,7 g, 21,2 mmol, 1,1 eq), K_3PO_4 (8,3 g, 38,5 mmol, 2,0 eq), y $Pd(PPh_3)_4$ (1,1 g, 0,960 mmol, 0,05 eq). La reacción se colocó bajo N_2 y se calentó a 80°C durante 12 h. Luego de enfriar a rt, la solución fue diluida con H_2O (100 mL) y extraída con EtOAc (100 mL × 3). Las fases orgánicas combinadas fueron lavadas con (50 mL × 3), secadas sobre Na_2SO_4, filtradas y concentradas bajo presión reducida. El residuo resultante fue purificado por FCC en sílice (PE:EtOAc = 1:0 - 9:1) para proporcionar 1-*terc*-butil 3-etil 4-(2-cloro-6-fluorofenil)-1*H*-pirrol-1,3(2*H*,5*H*)-dicarboxilato (6,0 g, 16,2 mmol, 84% de rendimiento) como un sólido amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,33 - 7,27 (m, 1H), 7,26 - 7,21 (m, 1H), 7,07 - 7,01 (m, 1H), 4,60 - 4,42 (m, 4H), 4,11 - 4,03 (m, 2H), 1,51 (d, *J* = 11,8 Hz, 9H), 1,06 (dt, *J* = 10,5, 7,1 Hz, 3H).

[00532] ***Paso 3.*** A una solución de 1-*terc*-butil 3-etil 4-(2-cloro-6-fluorofenil)-1*H*-pirrol-1,3(2*H*,5*H*)-dicarboxilato (1,0 g, 2,70 mmol, 1,0 eq) en etanol (10 mL, 0,27 M) se agregó Rh/C húmedo (0,40 g, 1,35 mmol, 0,5 eq). La reacción se colocó bajo H_2 (50 psi) y fue agitada a 25°C durante 16 h. La solución fue filtrada, luego evaporada bajo presión reducida. El residuo resultante fue purificado por HPLC Prep (40-75% ACN en 10 mM NH_4HCO_3 acuoso) para proporcionar 1-*terc*-butil 3-etil 4-(2-cloro-6-fluorofenil)pirrolidina-1,3-dicarboxilato como un racemato cis (900 mg, 2,42 mmol, 89% de rendimiento) como un aceite incoloro. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,23 - 7,14 (m, 2H), 6,96 (ddd, *J* = 11,1, 7,9, 1,5 Hz, 1H), 4,27 (q, *J* = 8,1 Hz, 1H), 3,99 - 3,82 (m, 5H), 3,75 - 3,64 (m, 1H), 3,56 - 3,47 (m, 1H), 1,50 (s, 9H), 0,99 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H).

[00533] ***Paso 4.*** A una solución de 1-*terc*-butil 3-etil 4-(2-cloro-6-fluorofenil)pirrolidina-1,3-dicarboxilato (racemato cis) (900 mg, 2,42 mmol, 1,0 eq) en DCM (10 mL, 0,24 M) se agregó TFA (3,0 mL, 39,2 mmol, 16 eq). La reacción fue agitada a 25°C durante 3 h antes de ser lentamente vertida en $NaHCO_3$ saturado acuoso (50 mL) y extraída con EtOAc (50 mL × 3). Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con solución salina (30 mL × 2), secadas sobre Na_2SO_4, y filtradas. El filtrado fue concentrado bajo presión reducida para obtener etil 4-(2-cloro-6-fluorofenil)pirrolidina-3-carboxilato (racemato cis) (650 mg, 2,39 mmol, 98% de rendimiento) como un aceite amarillo. Este se usó en el siguiente paso directamente sin purificación.

[00534] ***Paso 5.*** A etil 4-(2-cloro-6-fluorofenil)pirrolidina-3-carboxilato (racemato cis) (650 mg, 2,39 mmol, 1,0 eq) en tolueno (10 mL, 0,24 M) se agregó TEA (730 mg, 7,18 mmol, 3,0 eq) y 2,2,2-trifluoroetil trifluorometanosulfonato (1,1 g, 4,78 mmol, 2,0 eq) a 0°C. La reacción fue agitada a 80°C durante 16 h. Luego de enfriar a rt, la mezcla fue concentrada para eliminar el disolvente, luego diluída con agua (30 mL) y extraída con DCM (20 mL × 3). Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con solución salina (10 mL), secadas sobre Na_2SO_4, filtradas y concentradas bajo presión reducida. El residuo resultante fue purificado por FCC en sílice (PE:EtOAc = 10:1 - 1:1) para obtener etil 4-(2-cloro-6-fluorofenil)-1-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidina-3-carboxilato (racemato cis) (700 mg, 1,98 mmol, 83% de rendimiento) como un aceite incoloro. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,22 - 7,19 (m, 1H), 7,18 - 7,12 (m, 1H), 6,94 (ddd, *J* = 10,9, 8,1, 1,3 Hz, 1H), 4,42 - 4,33 (m, 1H), 3,86 - 3,73 (m, 2H), 3,57 (dt, *J* = 11,0, 8,3 Hz, 1H), 3,49 - 3,41 (m, 2H), 3,31 - 3,19 (m, 2H), 3,18 - 3,12 (m, 1H), 3,06 (td, *J* = 9,5, 3,1 Hz, 1H), 0,86 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H).

[00535] ***Paso 6.*** A una solución de etil 4-(2-cloro-6-fluorofenil)-1-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidina-3-carboxilato (racemato cis) (700 mg, 1,98 mmol, 1,0 eq) en DCE (10 mL, 0,19 M) se agregó Me_3SnOH (1,8 g, 9,89 mmol, 5,0 eq). La mezcla fue agitada a 110°C durante 48 h. Luego de enfriar a rt, la solución fue filtrada y evaporada bajo presión reducida. El residuo resultante fue purificado por HPLC Prep (25-70% ACN en 10 mM TFA acuoso) para proporcionar ácido 4-(2-cloro-6-fluorofenil)-1-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidina-3-carboxílico (racemato cis) (400 mg, 1,23 mmol, 62% de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,25 - 7,15 (m, 2H), 7,00 - 6,93 (m, 1H), 4,46 - 4,37 (m, 1H), 3,65 - 3,57 (m, 1H), 3,45 - 3,27 (m, 6H).

[00536] ***Paso 7.*** Ácido 4-(2-Cloro-6-fluorofenil)-1-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidina-3-carboxílico (racemato cis) (400 mg, 1,23 mmol, 1,0 eq) fue separado por SFC quiral (Fase estacionaria: AD (250x30 mm); Fase móvil: 15% MeOH/CO_2, Rt (P1) = 23,6 min, Rt (P2) = 27,5 min) para obtener dos productos. P1: (3*R*,4*R*)-ácido 4-(2-cloro-6-fluorofenil)-1-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidina-3-carboxílico (100 mg, 0,307 mmol, 25% de rendimiento) se obtuvo como un sólido blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,26 - 7,19 (m, 2H), 7,03 - 6,94 (m, 1H), 4,62 (q, *J* = 9,0 Hz, 1H), 4,13 (q, *J* = 7,1 Hz, 1H), 3,86 (br s, 2H), 3,79 - 3,51 (m, 4H). P2: (3*S*,4*S*)-ácido 4-(2-cloro-6-fluorofenil)-1-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidina-3-carboxílico (100 mg, 0,307 mmol, 25% de rendimiento) se obtuvo como un sólido blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,24 - 7,14 (m, 2H), 6,99 - 6,91 (m, 1H), 4,43 (q, *J* = 9,2 Hz, 1H), 3,69 - 3,55 (m, 1H), 3,46 (br s, 2H), 3,40 - 3,20 (m, 4H).

[00537] ***Paso 8.*** A una mezcla de (3*R*,4*R*)-ácido 4-(2-cloro-6-fluorofenil)-1-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidina-3-carboxílico (100 mg, 0,307 mmol, 1,0 eq) en DCM (3,0 mL, 0,10 M) se agregó DIPEA (119 mg, 0,920 mmol, 3,0 eq), HATU (175 mg, 0,461 mmol, 1,5 eq), y (*R*)-4-fluoro-*N*-((*R,Z*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)azepano-4-carboxamida, sal de TsOH (90 mg, 0,307 mmol, 1,0 eq). La reacción fue agitada a 20°C durante 2 h antes de diluirse con agua (10 mL) y ser extraída con EtOAc (10 mL × 3). Las fases orgánicas combinadas fueron lavadas con (5,0 mL), secadas sobre Na_2SO_4, filtradas y concentradas bajo presión reducida. El residuo resultante fue purificado por HPLC Prep (10-55% ACN en 10 mM TFA acuoso) para proporcionar (*R*)-1-((3*R*,4*R*)-4-(2-cloro-6-fluorofenil)-1-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidina-3-carbonil)-4-fluoro-*N*-((*R*,*Z*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)azepano-4-carboxamida (como sal de TFA, 78 mg, 0,125 mmol, 40% de rendimiento) como un sólido blanco. MS (ESI): masa calculada para $C_{25}H_{31}ClF_5N_3O_4S$, 599,2; m/z encontrada, 600,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,17 - 8,36 (m, 1H), 7,24 - 7,34 (m, 2H), 7,06 - 7,17 (m, 1H), 6,40 - 6,48 (m, 1H), 6,21 - 6,32 (m, 1H), 5,25 - 5,37 (m, 1H), 4,08 - 4,22 (m, 1H), 3,79 - 3,92 (m, 1H), 3,54 - 3,62 (m, 3H), 3,30 - 3,34 (m, 1H), 3,17 - 3,27 (m, 2H), 3,09 - 3,12 (m, 3H), 2,75 - 2,85 (m, 1H), 2,68 (br d, *J* = 12,8 Hz, 1H), 2,54 - 2,61 (m, 1H), 1,69 - 2,09 (m, 4H), 1,42 - 1,69 (m, 3H), 1,16 - 1,24 (m, 3H).

[00538] El **Compuesto 223** fue sintetizado de manera análoga al **Compuesto 171** usando ácido 2-fluorofenilborónico en el Paso 2.

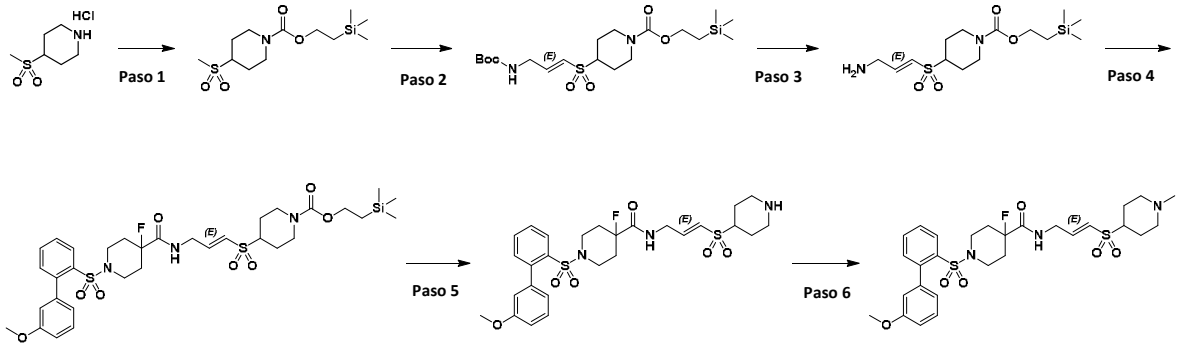
[00539] El **Compuesto 226** fue sintetizado de manera análoga al **Compuesto 171** usando ácido (2-cloro-3,6-difluorofenil)borónico en el Paso 2.

[00540] El **Compuesto 227** fue sintetizado de manera análoga al **Compuesto 171** usando 2-(2-cloro-4,6-difluorofenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolane en el Paso 2.

[00541] El **Compuesto 296** fue sintetizado de manera análoga al **Compuesto 164** usando metil (*R*)-4-fluoroazepano-4-carboxilato y (3*R*,4*R*)-ácido 4-(2-cloro-6-fluorofenil)-1-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidina-3-carboxílico en el Paso 1 y (*R*,*E*)-4-metilsulfonilbut-3-en-2-amina en el Paso 3.

[00542] El **Compuesto 297** fue sintetizado de manera análoga al **Compuesto 296** usando (*S,Z*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-amina en el Paso 3.

Esquema 61. Síntesis de (*E*)-4-fluoro-1-((3'-metoxi-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-*N*-(3-((1-metilpiperidin-4-il)sulfonil)alil)piperidina-4-carboxamida (Compuesto 228)



[00543] ***Paso 1.*** A 0°C, (2,5-dioxopirrolidin-1-il) 2-trimetilsililetil carbonato (2,7 g, 10,5 mmol, 1,05 eq) se agregó a la mezcla de 4-metilsulfonilpiperidina clorhidrato (2,0 g, 10,0 mmol, 1 eq) y Et_3N (1,2 g,

12,0 mmol, 1,2 eq) en DCM/MeOH (1:1 v/v, 20 mL). La mezcla resultante fue agitada a 25°C durante 16 h antes de ser concentrada bajo presión reducida. El residuo resultante fue purificado por FCC en sílice (PE:EtOAc = 1:0 - 1:1) para proporcionar 2-(trimetilsilil)etil-4-(metilsulfonil)piperidina-1-carboxilato (3,2 g, 10,4 mmol, rendimiento cuantitativo) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 4,37 (br s, 2H), 4,24 - 4,16 (m, 2H), 2,99 (tt, *J* = 3,6, 12,1 Hz, 1H), 2,85 (s, 3H), 2,84 - 2,73 (m, 2H), 2,15 (br d, *J* = 13,6 Hz, 2H), 1,74 (dq, *J* = 4,5, 12,4 Hz, 2H), 1,05 - 0,97 (m, 2H), 0,05 (s, 9H).

[00544] ***Paso 2.*** A una solución de 2-trimetilsililetil 4-metilsulfonilpiperidina-1-carboxilato (1,4 g, 4,55 mmol) en THF (19 mL) se agregó LiHMDS (11 mL, 1 M) por goteo a -78°C. La mezcla fue agitada a -78°C durante 40 min antes de agregar difenil clorhidrato de fosforo (1,3 g, 5 mmol) por goteo a -78°C. La mezcla fue agitada a -78°C durante 40 min antes de agregar una solución de *N*-boc-2-aminoacetaldehído (797 mg, 5 mmol) en THF (2 mL) por goteo a -78°C. La mezcla resultante fue agitada a -78°C durante 1h. La mezcla de reacción fue inactivada con NH_4Cl (100 mL) y extraída con EtOAc (80 mL × 3). Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con solución salina (80 mL × 2), secadas sobre Na_2SO_4, filtradas y concentradas bajo presión reducida. El residuo resultante fue agitado en DCM (20 mL) durante 30 minutos y filtradas. El residuo fue purificado por FCC en sílice (PE:EtOAc = 1:0 - 7:3) para proporcionar (*E*)-2-(trimetilsilil)etil 4-((3-((terc-butoxicarbonil)amino)prop-1-en-1-il)sulfonil)piperidina-1-carboxilato (400 mg, 0,890 mmol, 20% de rendimiento) como un aceite incoloro. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 6,84 (br d, *J* = 15,4 Hz, 1H), 6,30 (br d, *J* = 14,5 Hz, 1H), 4,76 (br s, 1H), 4,21 - 4,35 (m, 2H), 4,10 - 4,16 (m, 2H), 3,96 (br d, *J* = 9,2 Hz, 2H), 2,89 (br t, *J* = 12,0 Hz, 1H), 2,72 (br s, 2H), 1,99 - 2,10 (m, 2H), 1,55 - 1,79 (m, 2H), 1,41 (s, 9H), 0,96 (br t, *J* = 8,19 Hz, 2H), 0,00 (s, 9H).

[00545] ***Paso 3.*** A una solución de 2-trimetilsililetil 4-[(*E*)-3-(*terc*-butoxicarbonilamino)prop-1-enil]sulfonilpiperidina-1-carboxilato (200 mg, 0,440 mmol, 1 eq) en MeCN (5 mL) se agregó ácido 4-metilbencenosulfónico (84 mg, 0,490 mmol, 1,1 eq). La mezcla de reacción fue agitada durante 12 h a 50°C. Luego de enfriar a rt, la mezcla de reacción fue concentrada para obtener (*E*)-2-(trimetilsilil)etil 4-((3-aminoprop-1-en-1-il)sulfonil)piperidina-1-carboxilato (sal de TsOH, 200 mg) como un sólido amarillo, que se usó en el siguiente paso sin purificación.

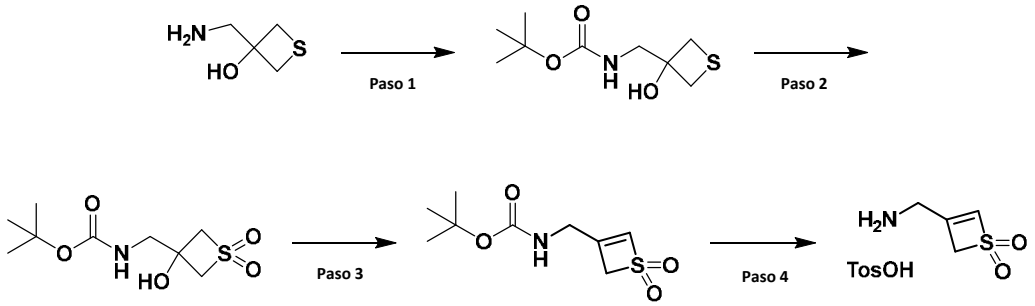
[00546] ***Paso 4.*** A una solución de 4-metilbencenosulfonato [(*E*)-3-[[1-(2-trimetilsililetoxicarbonil)-4-piperidil]sulfonil]alil]amonio (150 mg, 0,290 mmol, 1,0 eq) en DCM (5 mL) se agregó DIPEA (0,860 mmol, 3,0 eq) y ácido 4-fluoro-1-((3'-metoxi-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)piperidina-4-carboxílico (113 mg, 0,290 mmol, 1,0 eq). Se agregó HATU (165 mg, 0,430 mmol, 1,5 eq) y la reacción mezcla se agitó durante 2 h a 25°C. La mezcla de reacción fue inactivada con agua y extraída con DCM para obtener el producto crudo, que fue purificado por TLC Prep (PE:EtOAc = 1:1) para obtener 2-trimetilsililetil 4-[(*E*)-3-[[4-fluoro-1-[2-(3-metoxifenil)fenil]sulfonil-piperidina-4-carbonil]amino]prop-1-enil]sulfonilpiperidina-1-carboxilato (60 mg, 29% de rendimiento) como un sólido amarillo.

[00547] ***Paso 5.*** A una solución de 2-trimetilsililetil 4-[(*E*)-3-[[4-fluoro-1-[2-(3-metoxifenil)fenil]sulfonil-piperidina-4-carbonil]amino]prop-1-enil] sulfonilpiperidina -1-carboxilato (60

mg, 0,086 mmol, 1,0 eq) en DCM (2 mL) se agregó TFA (1 mL). La mezcla de reacción fue agitada durante 12 h a 25°C antes de ser concentrada bajo presión reducida. El residuo resultante fue purificado por HPLC Prep para obtener 4-fluoro-1-[2-(3-metoxifenil)fenil]sulfonil-*N*-[(*E*)-3-(4-piperidilsulfonil)alil]piperidina-4-carboxamida (50 mg, 0,086 mmol, rendimiento cuantitativo) como un sólido amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,99 (br s, 1H), 8,59 (br s, 2H), 8,04 (dd, *J* = 7,8, 1,1 Hz, 1H), 7,59 - 7,79 (m, 2H), 7,28 - 7,43 (m, 2H), 6,88 - 7,03 (m, 3H), 6,75 (dt, *J* = 15,3, 4,5 Hz, 1H), 6,50 (br d, *J* = 15,3 Hz, 1H), 3,97 (br s, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,27 - 3,34 (m, 1H), 3,16 (br d, *J* = 13,0 Hz, 2H), 2,89 (q, *J* = 11,7 Hz, 2H), 2,57 - 2,58 (m, 1H), 2,40 - 2,45 (m, 2H), 2,34 (br d, *J* = 1,9 Hz, 4H), 2,06 (br d, *J* = 11,6 Hz, 2H), 1,65 - 1,83 (m, 6H).

[00548] ***Paso 6.*** A una solución de 4-fluoro-1-[2-(3-metoxifenil)fenil]sulfonil-*N*-[(*E*)-3-(4-piperidilsulfonil)alil]piperidina-4-carboxamida (60 mg, 0,10 mmol, 1,0 eq) en metanol (5 mL) se agregó HCHO (37% en agua, 0,5 mL) y $NaBH_3CN$ (60 mg, 1,0 mmol, 10 eq). La mezcla de reacción fue agitada durante 16 h a 25°C antes de ser concentrada. El producto crudo fue purificado por HPLC Prep para proporcionar 4-fluoro-1-[2-(3-metoxifenil)fenil]sulfonil-*N*-[(*E*)-3-[(1-metil-4piperidil)sulfonil]alil] piperidina -4-carboxamida (27 mg, 0,045 mmol, 44% de rendimiento) como un sólido blanco. MS (ESI): masa calculada para $C_{28}H_{36}FN_3O_6S_2$, 593; m/z encontrada, 594 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10,35 (br s, 1H), 8,61 (br s, 1H), 8,05 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,57 - 7,80 (m, 2H), 7,27 - 7,46 (m, 2H), 6,84 - 7,03 (m, 3H), 6,66 - 6,81 (m, 1H), 6,53 (br d, *J* = 15,3 Hz, 1H), 3,98 (br s, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,53 (br d, *J* = 11,9 Hz, 2H), 3,10 - 3,35 (m, 3H), 2,86 - 3,02 (m, 2H), 2,68 - 2,78 (m, 3H), 2,53 - 2,56 (m, 2H), 2,46 - 2,49 (m, 1H), 2,11 (br d, *J* = 12,8 Hz, 2H), 1,65 - 1,93 (m, 6H).

Esquema 62. Síntesis del Intermedio 3-(aminometil)-2*H*-tiete 1,1-dióxido



[00549] ***Paso 1.*** A una solución de 3-(aminometil)tietan-3-ol (9,0 g, 75,5 mmol, 1,0 eq) y trietilamina (7,6 g, 75,5 mmol, 1,0 eq) en DCM (100 mL) se agregó di-*terc*-butil dicarbonato (1,9 g, 86,8 mmol, 1,2 eq) a 0 °C. La reacción fue agitada a 25°C durante 12 h antes de ser concentrada bajo vacío. El residuo fue purificado por FCC en sílice (PE:EtOAc = 3:1 - 1:1) para obtener *terc*-butil *N*-[(3-hidroxitietan-3-il)metil]carbamato (10 g, 45,6 mmol, 60% de rendimiento) como un sólido amarillo claro. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 5,21 (br s, 1H), 4,88 (s, 1H), 3,60 (d, *J* = 6,0 Hz, 2H), 3,42 (br d, *J* = 9,8 Hz, 2H), 2,98 (br d, *J* = 10,0 Hz, 2H), 1,39 - 1,49 (m, 9H).

[00550] ***Paso 2.*** A una solución de *terc*-butil *N*-[(3-hidroxitietan-3-il)metil]carbamato (10 g, 45,6 mmol, 1,0 eq) en EtOAc (150 mL, 0,3 M) se agregó ácido 3-cloroperbenzoico (23 g, 114 mmol, 2,5 eq)

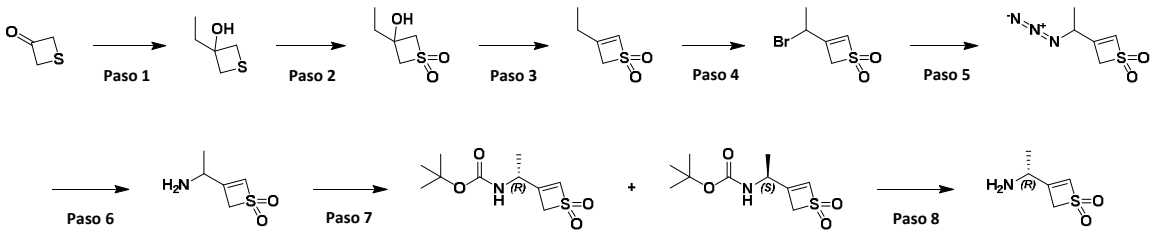
en porciones a 0°C. La reacción fue agitada a 20°C durante 2 h antes de ser filtrada. El filtrado fue lavado con una solución de sulfito disódico (8,6 g, 68,4 mmol, 1,5 eq) en H_2O (150 mL) a 0°C. La capa de EtOAc fue lavada con $NaHCO_3$ saturado acuoso (100 mL × 2) y solución salina (150 mL), secada sobre Na_2SO_4, filtrada y concentrada bajo presión reducida para obtener *terc*-butil *N*-[(3-hidroxi-1,1-dioxo-tietan-3-il)metil]carbamato (8,0 g, 31,8 mmol, 70% de rendimiento).

[00551] ***Paso 3.*** A una solución de *terc*-butil *N*-[(3-hidroxi-1,1-dioxo-tietan-3-il)metil]carbamato (2,0 g, 7,96 mmol, 1,0 eq) en DCM (20 mL, 0,42 M) se agregó trietilamina (4,8 g, 47,7 mmol, 6,0 eq) a 0°C seguida por la adición por goteo de metanosulfonil cloruro (3,2 mg, 27,5 mmol, 3,5 eq) en DCM (10 mL). La reacción fue agitada a 20°C durante 4 h antes de ser inactivada con bicarbonato de sodio saturado acuoso (20 mL). La fase acuosa fue extraída con DCM (20 mL × 2) y las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con solución salina (30 mL), secadas sobre Na_2SO_4, filtradas y concentradas para obtener *terc*-butil *N*-[(1,1-dioxo-2*H*-tiet-3-il)metil]carbamato (1,9 g, 8,20 mmol). Este se usó directamente en el siguiente paso.

[00552] ***Paso 4.*** A una solución de *terc*-butil *N*-[(1,1-dioxo-2*H*-tiet-3-il)metil]carbamato (4,5 g, 19,3 mmol, 1,0 eq) en MeCN (8,0 mL, 2,4 M) se agregó ácido p-toluensulfónico monohidrato (4,4 g, 23,1 mmol, 1,2 eq). La reacción fue agitada a 60°C durante 2 h antes de ser enfriada a 0°C y filtrada. La torta de filtrado fue concentrada bajo presión reducida para obtener 3-(aminometil)-2*H*-tiete 1,1-dióxido; 4-metilbencenosulfonato (4,3 g, 14,1 mmol, 73% de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,25 (br s, 3H), 7,48 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,12 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,08 (t, J = 1,8 Hz, 1H), 4,62 (s, 2H), 3,95 (br s, 2H), 2,29 (s, 3H).

[00553] El **Compuesto 233** fue sintetizado de manera análoga al **Compuesto 47** usando 3-(aminometil)-2*H*-tiete 1,1-dióxido en el Paso 5.

Esquema 63. Síntesis del Intermedio (*R*)-3-(1-aminoetil)-2*H*-tiete 1,1-dióxido



[00554] ***Paso 1.*** A una solución de tietan-3-ona (20 g, 227 mmol, 1,0 eq) en THF (150 mL) se agregó EtMgBr (76 mL, 227 mmol, 1,0 eq) por goteo a 0°C bajo N_2. La reacción fue agitada a 25°C durante 2 h antes de ser inactivada mediante NH_4Cl saturado acuoso (200 mL) y extraída con EtOAc (100 mL × 2). Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con solución salina (100 mL), secadas sobre Na_2SO_4, filtradas y concentradas bajo presión reducida. El residuo resultante fue purificado por FCC en sílice (PE:EtOAc = 1:0 - 5:1) para obtener 3-etiltietan-3-ol (7,0 g, 59,2 mmol, 26% de rendimiento) como un aceite incoloro.

[00555] ***Paso 2.*** A una solución de 3-etiltietan-3-ol (7,0 g, 59,2 mmol, 1,0 eq) en acetato de etilo (140 mL) a 0°C se agregó *m*-CPBA (28 g, 130 mmol, 2,2 eq) en porciones bajo N_2. La reacción fue agitada a

25°C durante 2 h antes de ser filtrada. El filtrado fue lavado con Na_2SO_3 (80 mL) y extraído con acetato de etilo (80 mL). Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con solución salina (50 mL), secadas sobre Na_2SO_4, filtradas y concentradas. El residuo resultante fue purificado por FCC en sílice (PE:EtOAc = 9:1 - 7:3) para proporcionar 3-etil-1,1-dioxo-tietan-3-ol (3,2 g, 21,3 mmol, 36% de rendimiento) como un aceite amarillo.

[00556] ***Paso 3.*** A una solución de 3-etil-1,1-dioxo-tietan-3-ol (3,5 g, 23,3 mmol, 1,0 eq) en DCM (25 mL) a 0 °C se agregó Et_3N (14 g, 140 mmol, 6,0 eq) seguido por una solución de metanosulfonil cloruro (4,9 g, 43,3 mmol) en DCM (5 mL) por goteo bajo N_2. La reacción fue agitada durante a 25°C durante 2 h antes de ser lavada con $NaHCO_3$ (25 mL) y solución salina (25 mL). La capa orgánica fue secada sobre Na_2SO_4, filtrada y concentrada bajo presión reducida. El residuo resultante fue purificado por FCC en sílice (PE:EtOAc = 1:1) para obtener 3-etil-2*H*-tiete 1,1-dióxido (2,7 g, 20,8 mmol, 89% de rendimiento) como un aceite incoloro.

[00557] ***Paso 4.*** A una solución de 3-etil-2*H*-tiete 1,1-dióxido (2,7 g, 20,8 mmol, 1,0 eq) en MeCN (20 mL) se agregó una solución de *N*-bromosuccinimida (3,7 g, 20,8 mmol, 1,0 eq) y 2,2′-azobis(2-metilpropionitrilo) (1,0 g, 6,24 mmol, 0,3 eq) en MeCN (20 mL). La reacción fue agitada a 70°C durante 2 h. Luego de enfriar a rt, la mezcla fue concentrada bajo presión reducida. El residuo fue purificado por FCC en sílice (PE:EtOAc = 20:1 a 5:1) para obtener 3-(1-bromoetil)-2*H*-tiete 1,1-dióxido (4,3 g, 20,4 mmol, 98% de rendimiento) como un aceite incoloro.

[00558] ***Paso 5.*** Una solución de 3-(1-bromoetil)-2*H*-tiete 1,1-dióxido (4,3 g, 20,4 mmol, 1,0 eq) en THF (40 mL) fue enfriada a 0°C y una solución de azida de sodio (1,7 g, 25,7 mmol, 1,3 eq) en agua (40 mL) se agregó por goteo bajo N_2. La mezcla fue agitada a 0°C durante 2 h antes de ser vertida en agua (50 mL) y extraída con EtOAc (50 mL × 2). Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con solución salina (50 mL), secadas sobre Na_2SO_4, filtradas y concentradas para obtener 3-(1-azidoetil)-2*H*-tiete 1,1-dióxido (2,0 g, 11,5 mmol, 57% de rendimiento) como un aceite amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 6,71 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 4,44 - 4,53 (m, 2H), 4,41 (q, *J* = 6,9 Hz, 1H), 1,52 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H)

[00559] ***Paso 6.*** A una mezcla de 3-(1-azidoetil)-2*H*-tiete 1,1-dióxido (1,0 g, 5,77 mmol, 1,0 eq) en etanol (25 mL) se agregaron zinc, granular (1,1 g, 17,3 mmol, 3,0 eq) y NH_4Cl (1,5 g, 28,9 mmol, 1,3 eq) bajo N_2. La reacción fue agitada a 20°C durante 20 h antes de ser filtrada. El filtrado fue concentrado bajo presión reducida para obtener 1-(1,1-dioxo-2*H*-tiet-3-il)etanamina (1,0 g, 7,13 mmol) como un aceite amarillo, que se usó en el siguiente paso directamente.

[00560] ***Paso 7.*** A una solución de 1-(1,1-dioxo-2*H*-tiet-3-il)etanamina (800 mg, 5,43 mmol, 1,0 eq) y DIPEA (1,4 g, 10,9 mmol, 2,0 eq) en DCM (2 mL) se agregó di-*terc*-butil dicarbonato (1,4 g, 6,52 mmol, 1,2 eq). La reacción fue agitada a 18°C durante 6 h antes de ser concentrada y purificada por FCC en sílice (PE: EtOAc = 5:1 a 1:2). El producto racémico resultante fue separado por SFC quiral para obtener *terc*-butil *N*-[(1*R*)-1-(1,1-dioxo-2*H*-tiet-3-il)etil]carbamato (50 mg, 0,20 mmol, 4% de rendimiento) como un sólido blanco, y *terc*-butil *N*-[(1*S*)-1-(1,1-dioxo-2*H*-tiet-3-il)etil]carbamato (50 mg, 0,20 mmol, 4% de

rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 6,58 (s, 1H), 4,60 - 4,61 (m, 1H), 4,46 (s, 2H), 1,46 (s, 9H), 1,39 - 1,42 (m, 3H).

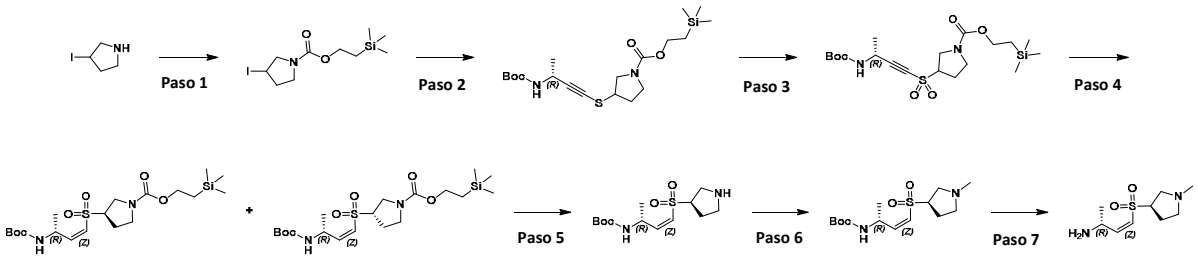
[00561] ***Paso 8.*** Una solución de *terc*-butil *N*-[(1*R*)-1-(1,1-dioxo-2*H*-tiet-3-il)etil]carbamato (50 mg, 0,200 mmol, 1,0 eq) y ácido p-toluensulfónico monohidrato (77 mg, 0,400 mmol, 2,0 eq) en acetato de etilo (2,0 mL) se agitó a 80°C durante 24 h. La mezcla fue concentrada bajo presión reducida para proporcionar (*R*)-3-(1-aminoetil)-2*H*-tiete 1,1-dióxido (90 mg, 0,280 mmol, sal de TsOH) como un sólido blanco, que se usó en el siguiente paso directamente.

[00562] El **Compuesto 234** fue sintetizado de manera análoga al **Compuesto 47** usando (**R*)-3-(aminoetil)-2*H*-tiete 1,1-dióxido en el Paso 5.

[00563] El **Compuesto 235** fue sintetizado de manera análoga al **Compuesto 1** usando ácido 1-((2'-cloro-5-metoxi-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-4-fluoropiperidina-4-carboxílico y (*R*)-3-(aminoetil)-2*H*-tiete 1,1-dióxido en el Paso 5.

[00564] El **Compuesto 236** fue sintetizado de manera análoga al **Compuesto 134** usando (*R*)-3-(aminoetil)-2*H*-tiete 1,1-dióxido en el Paso 5.

Esquema 64. Síntesis del Intermedio (*R*,*Z*)-4-(((R*)-1-metilpirrolidin-3-il)sulfonil)but-3-en-2-amina**



[00565] ***Paso 1.*** A una solución de 3-yodopirrolidina (4,0 g, 20,3 mmol, 1,0 eq) y (2,5-dioxopirrolidin-1-il)2-trimetilsililetil carbonato (5,3 g, 20,3 mmol, 1,0 eq) en DCM (50 mL) se agregó trietilamina (5,1 g, 50,8 mmol, 2,5 eq). La reacción fue agitada a 25°C durante 2 h antes de ser inactivada con H_2O (10 mL) y extraída con DCM (10 mL × 2). Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con solución salina, secadas sobre Na_2SO_4, filtradas y concentradas bajo presión reducida. El crudo fue purificado por FCC en sílice (PE:EtOAc = 4:1 - 1:0) para obtener 2-trimetilsililetil 3-yodopirrolidina-1-carboxilato (5,3 g, 15,5 mmol, 76% de rendimiento) como un aceite incoloro. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 4,38 (br s, 1 H), 4,20 (br d, *J* = 2,9 Hz, 2H), 3,83 - 3,91 (m, 1H), 3,40 - 3,81 (m, 3H), 2,21 - 2,29 (m, 2H), 0,96 - 1,07 (m, 2H), 0,04 (s, 9H).

[00566] ***Paso 2.*** *n*-BuLi (10,4 mL, 26,0 mmol, 2,2 eq) se agregó lentamente a una solución de *terc*-butil (*R*)-but-3-in-2-il carbamato (2,0 g, 11,8 mmol, 1,0 eq) en THF (20 mL, 0,59 M) bajo N_2 a -70°C. La reacción fue agitada durante 1 h antes de agregar S_8 (380 mg, 1,48 mmol, 0,13 eq) en lotes. La solución se volvió roja y la mezcla fue agitada durante 0,5 h a -70 °C luego 0,5 h a 0°C hasta el consumo completo del azufre (solución de color rojo oscuro). Se agregó 2-trimetilsililetil-3-yodopirrolidina-1-carboxilato (4,0 g, 11,8 mmol, 1,0 eq) en THF (10 mL) y la reacción mezcla fue agitada a 0°C durante 2 h. Se agregó NH_4Cl acuoso saturado (30 mL) y la fase acuosa fue extraída con EtOAc (30 mL × 3). Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con solución salina (10 mL), secadas sobre Na_2SO_4, filtradas

y concentradas *in vacuo*. El residuo fue purificado por cromatografía en columna (PE:EtOAc = 95:5 - 9:1) para obtener 2-(trimetilsilil)etil-3-(((*R*)-3-((*terc*-butoxicarbonil)amino)but-1-in-1-il)tio)pirrolidina-1-carboxilato (2,3 g, 5,55 mmol, 47% de rendimiento) como un aceite amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 4,44 - 4,83 (m, 2H), 4,15 - 4,22 (m, 2H), 3,37 - 3,77 (m, 5H), 2,06 - 2,32 (m, 2H), 1,45 (s, 9H), 1,39 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H), 0,96 - 1,04 (m, 2H), 0,02 - 0,06 (m, 9H).

[00567] ***Paso 3.*** A una solución de 2-(trimetilsilil)etil-3-(((*R*)-3-((*terc*-butoxicarbonil)amino)but-1-in-1-il)tio)pirrolidina-1-carboxilato (2,0 g, 4,82 mmol, 1,0 eq) en DCM (20 mL, 0,24 M) se agregó ácido 3-cloroperbenzoico (2,1 g, 12,1 mmol, 2,5 eq). La mezcla fue agitada a 25°C durante 2 h antes de ser vertida en Na_2SO_3 saturado acuoso (10 mL) y extraída con DCM (10 mL × 3). Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con $NaHCO_3$ saturado acuoso (30 mL) y solución salina (30 mL), secadas sobre Na_2SO_4, filtradas y concentradas bajo presión reducida para obtener 2-(trimetilsilil)etil 3-(((*R*)-3-((terc-butoxicarbonil)amino)but-1-in-1-il)sulfonil)pirrolidina-1-carboxilato (2,0 g, 4,48 mmol, 93% de rendimiento) como un sólido blanco. Este se usó en el siguiente paso directamente.

[00568] ***Paso 4.*** Una mezcla de 2-(trimetilsilil)etil 3-(((*R*)-3-((terc-butoxicarbonil)amino)but-1-in-1-il)sulfonil)pirrolidina-1-carboxilato (2,0 g, 4,48 mmol, 1,0 eq) y 5% Pd/C (2,0 g, con ~55% de agua) en THF (20 mL, 0,22 M) fue agitada a 25°C durante 2 h bajo H_2 (15 psi). Luego de la filtración, el filtrado fue concentrado bajo presión reducida. El residuo resultante fue purificado por FCC en sílice (PE:EtOAc = 4:1 - 1:0) para obtener 2-(trimetilsilil)etil (**R*)-3-(((*R*,*Z*)-3-((terc-butoxicarbonil)amino)but-1-en-1-il)sulfonil)pirrolidina-1-carboxilato (420 mg, 0,94 mmol, 21% de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 6,10 - 6,38 (m, 2H), 5,07 (br s, 1H), 4,62 (br s, 1H), 4,15 - 4,21 (m, 2H), 3,43 - 4,02 (m, 4H), 2,32 (br d, *J* = 13,9 Hz, 2H), 1,39 - 1,46 (m, 9H), 1,32 (dd, *J* = 6,8, 2,6 Hz, 3H), 0,95 - 1,04 (m, 2H), 0,04 (d, *J* = 0,8 Hz, 9H).

[00569] ***Paso 5.*** A una solución de 2-(trimetilsilil)etil (**R*)-3-(((*R*,*Z*)-3-((terc-butoxicarbonil)amino)but-1-en-1-il)sulfonil)pirrolidina-1-carboxilato (200 mg, 0,450 mmol, 1,0 eq) en THF (2,0 mL, 0,22 M) se agregó fluoruro de tetrabutilamonio (0,9 mL, 0,890 mmol, 2,0 eq). La mezcla fue agitada a 25°C durante 1 h antes de ser concentrada bajo presión reducida para obtener *terc*-butil ((*R*,*Z*)-4-(((**R*)-pirrolidin-3-il)sulfonil)but-3-en-2-il)carbamato (140 mg, 0,460 mmol) como un sólido blanco. Este se usó en forma directa.

[00570] ***Paso 6.*** Una solución de *terc*-butil ((*R*,*Z*)-4-(((**R*)-pirrolidin-3-il)sulfonil)but-3-en-2-il)carbamato (140 mg, 0,460 mmol, 1,0 eq) en metanol (2,0 mL, 0,23 M) se agregó formaldehído (373 mg, 4,60 mmol, 10 eq) y cianoborohidruro de sodio (116 mg, 1,84 mmol, 4,0 eq). La mezcla fue agitada a 25°C durante 1 h antes de ser purificada por HPLC Prep para obtener *terc*-butil ((*R*,*Z*)-4-(((**R*)-1-metilpirrolidin-3-il)sulfonil)but-3-en-2-il)carbamato (100 mg, 0,314 mmol, 68% de rendimiento) como un aceite incoloro. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 6,30 - 6,40 (m, 1H), 6,11 - 6,19 (m, 1H), 5,01 - 5,13 (m, 1H), 4,59 - 4,69 (m, 1H), 4,09 - 4,43 (m, 2H), 3,65 - 3,88 (m, 1H), 3,02 - 3,50 (m, 3H), 2,95 (s, 3H), 2,54 - 2,68 (m, 1H), 1,41 (s, 9H), 1,32 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H).

[00571] ***Paso 7.*** A una solución de *terc*-butil ((*R*,*Z*)-4-(((**R*)-1-metilpirrolidin-3-il)sulfonil)but-3-en-2-il)carbamato (100 mg, 0,310 mmol, 1,0 eq) en DCM (0,8 mL, 0,26 M) se agregó ácido trifluoroacético

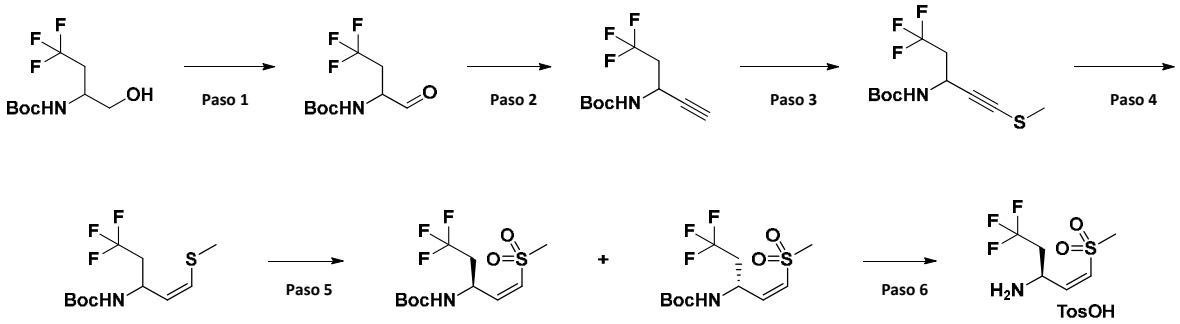
(0,4 mL, 0,26 M). La mezcla fue agitada a 25°C durante 1 h antes de ser concentrada bajo presión reducida para obtener (*R*,*Z*)-4-(((**R*)-1-metilpirrolidin-3-il)sulfonil)but-3-en-2-amina (70 mg, 0,320 mmol) como un aceite incoloro. Este se usó directamente en el siguiente paso.

[00572] El **Compuesto 237** fue sintetizado de manera análoga al **Compuesto 47** usando (*R*,*Z*)-4-(((**R*)-1-metilpirrolidin-3-il)sulfonil)but-3-en-2-amina en el Paso 5.

[00573] El **Intermedio (*R*,*Z*)-4-(((**S*)-1-metilpirrolidin-3-il)sulfonil)but-3-en-2-amina** fue sintetizado de manera análoga al (*R*,*Z*)-4-(((**R*)-1-metilpirrolidin-3-il)sulfonil)but-3-en-2-amina, elaborando el otro diaestereómero obtenido en el Paso 4.

[00574] El **Compuesto 238** fue sintetizado de manera análoga al **Compuesto 47** usando (*R*,*Z*)-4-(((**S*)-1-metilpirrolidin-3-il)sulfonil)but-3-en-2-amina en el Paso 5.

Esquema 65. Síntesis del Intermedio (S*,*Z*)-5,5,5-trifluoro-1-(metilsulfonil)pent-1-en-3-amina**



[00575] ***Paso 1.*** A una solución de *terc-butil N*-[3,3,3-trifluoro-1-(hidroximetil)propil]carbamato (3,0 g, 12,3 mmol, 1,0 eq) en MeCN (60 mL) se agregó 1-hidroxi-1-oxo-1λ5,2-benziodoxol-3-ona (8,6 g, 30,8 mmol, 2,5 eq). La reacción fue agitada a 65°C durante 6 h. Luego de enfriar a rt, la mezcla fue filtrada y concentrada bajo presión reducida para obtener *terc*-butil *N*-(3,3,3-trifluoro-1-formil-propil)carbamato (2,4 g, 9,95 mmol, 81% de rendimiento) como un aceite amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 9,60 (s, 1H), 5,30 (br s, 1H), 4,22 - 4,14 (m, 1H), 2,91 - 2,77 (m, 1H), 2,66 - 2,53 (m, 1H), 1,47 (s, 9H).

[00576] ***Paso 2.*** A una solución de *terc*-butil *N*-(3,3,3-trifluoro-1-formil-propil)carbamato (2,0 g, 8,29 mmol, 1,0 eq) en metanol (16 mL, 0,52 M) se agregó dimetil (1-diazo-2-oxopropil)fosfonato (2,1 g, 10,8 mmol, 1,3 eq) y carbonato de potasio (2,6 g, 19,1 mmol, 2,3 eq) a 0°C. La reacción fue agitada a 0-25°C durante 2 h antes de diluirse con MTBE (160 mL) y filtradas. El filtrado fue concentrado bajo presión reducida. El residuo resultante fue purificado por FCC en sílice (PE:EtOAc = 10:1 – 5:1) para obtener *terc*-butil *N*-[1-(2,2,2-trifluoroetil)prop-2-inil]carbamato (1,4 g, 5,9 mmol, 71% de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 4,91 - 4,72 (m, 2H), 2,65 - 2,50 (m, 2H), 2,39 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 1,46 (s, 9H).

[00577] ***Paso 3.*** Una solución de yoduro cuproso (122 mg, 0,640 mmol, 0,2 eq) y 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (370 mg, 0,640 mmol, 0,2 eq) en DMSO (25 mL) se agitó durante 0,5 h. Se agregaron *terc*-Butil *N*-[1-(2,2,2-trifluoroetil)prop-2-inil]carbamato (760 mg, 3,20 mmol, 1,0 eq), 1-metil-4-metilsulfanilsulfonil-benceno (972 mg, 4,81 mmol, 1,5 eq), y carbonato de potasio (1,1 g, 8,00 mmol, 2,5 eq) a 25°C bajo O_2 (15 psi). La reacción fue agitada durante 48 h antes de ser vertida en

agua (100 mL) y extraída con EtOAc (50 mL × 3). Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con solución salina (200 mL), secadas sobre Na_2SO_4, filtradas y concentradas bajo presión reducida. El residuo fue purificado por cromatografía en columna (PE:EtOAc = 10:1 - 5:1) para obtener *terc*-butil *N*-[3-metilsulfanil-1-(2,2,2-trifluoroetil)prop-2-inil]carbamato (500 mg, 1,76 mmol, 55% de rendimiento) como un aceite amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 4,85 (br s, 2H), 2,65 - 2,47 (m, 2H), 2,38 (s, 3H), 1,46 (s, 9H).

[00578] ***Paso 4.*** *terc*-Butil *N*-[3-metilsulfanil-1-(2,2,2-trifluoroetil)prop-2-inil]carbamato (300 mg, 1,06 mmol, 1,0 eq), quinolina (41 mg, 0,320 mmol, 0,3 eq), hexeno (0,5 mL), y catalizador Lindlar (100 mg) se combinaron en metanol (20 mL). La mezcla fue agitada bajo H_2 (35 psi) a 25°C durante 2 h. La reacción fue filtrada para proporcionar *terc*-butil *N*-[(*Z*)-3-metilsulfanil-1-(2,2,2-trifluoroetil)alil]carbamato (300 mg, 1,05 mmol, rendimiento cuantitativo) como un aceite amarillo, que se usó directamente en el siguiente paso. ^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3) δ ppm 6,12 (d, *J* = 9,5 Hz, 1H), 5,58 (br d, *J* = 6,5 Hz, 1H), 4,66 - 4,60 (m, 1H), 2,61 - 2,51 (m, 2H), 2,31 (s, 3H), 1,45 (s, 9H).

[00579] ***Paso 5.*** A una solución de *terc*-butil *N*-[(*Z*)-3-metilsulfanil-1-(2,2,2-trifluoroetil)alil]carbamato (400 mg, 1,33 mmol, 1,0 eq) en DCM (5 mL) se agregó ácido 3-cloroperbenzoico (676 mg, 3,33 mmol, 2,5 eq) a 0°C. La mezcla fue agitada a 25°C durante 2 h antes de ser inactivada con 10% $Na_2S_2O_3$ acuoso (5 mL) y $NaHCO_3$ saturado acuoso (5 mL). La reacción fue extraída con DCM (5 mL × 3) y las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con solución salina (10 mL), secadas sobre Na_2SO_4, filtradas y concentradas bajo presión reducida. El residuo fue purificado por cromatografía en columna (PE:EtOAc = 10:1 - 5:3) para obtener un producto racémico (400 mg). Este fue separado por SFC quiral para obtener *terc*-butil *N*-[*rac*-(*Z*,1**S*)-3-metilsulfonil-1-(2,2,2-trifluoroetil)alil]carbamato (150 mg, 0,470 mmol, 35% de rendimiento) y *terc*-butil *N*-[*rac*-(*Z*,1**R*)-3-metilsulfonil-1-(2,2,2-trifluoroetil)alil]carbamato (150 mg, 0,470 mmol, 35% de rendimiento). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 6,43 - 6,32 (m, 2H), 5,47 - 5,37 (m, 1H), 5,10 (br s, 1H), 3,13 (s, 3H), 2,73 - 2,56 (m, 2H), 1,44 (s, 9H). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 6,43 - 6,32 (m, 2H), 5,46 - 5,36 (m, 1H), 5,10 (br s, 1H), 3,13 (s, 3H), 2,73 - 2,55 (m, 2H), 1,44 (s, 9H).

[00580] ***Paso 6.*** A una solución de *terc*-butil *N*-[*rac*-(*Z*,1**S*)-3-metilsulfonil-1-(2,2,2-trifluoroetil)alil]carbamato (0,15 g, 0,470 mmol, 1,0 eq) en MeCN (3 mL) se agregó ácido p-toluensulfónico monohidrato (117 mg, 0,610 mmol, 1,3 eq). La mezcla fue agitada a 60°C durante 6 h. Luego de enfriar a rt, la mezcla fue concentrada bajo presión reducida para obtener (**S*,*Z*)-5,5,5-trifluoro-1-(metilsulfonil)pent-1-en-3-amina, 4-metilbencenosulfonato (180 mg, 0,460 mmol, 98% de rendimiento) como un sólido amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,36 (br s, 2H), 7,47 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 7,12 (d, *J* = 7,8 Hz, 2H), 6,95 (d, *J* = 11,2 Hz, 1H), 6,34 (t, *J* = 10,8 Hz, 1H), 5,28 (br d, *J* = 2,6 Hz, 1H), 3,14 (s, 3H), 2,80 (dq, *J* = 7,3, 10,8 Hz, 3H), 2,29 (s, 3H).

[00581] El **Compuesto 239** fue sintetizado de manera análoga al **Compuesto 1** usando ácido 1-((2'-cloro-5-metoxi-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-4-fluoropiperidina-4-carboxílico y (**S*,*Z*)-5,5,5-trifluoro-1-(metilsulfonil)pent-1-en-3-amina en el Paso 5.

[00582] El **Compuesto 240** fue sintetizado de manera análoga al **Compuesto 47** usando (**S*,*Z*)-5,5,5-trifluoro-1-(metilsulfonil)pent-1-en-3-amina en el Paso 5.

[00583] El **Intermedio (*R*,*Z*)-1-metoxi-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-amina** fue sintetizado de manera análoga al (**S*,*Z*)-5,5,5-trifluoro-1-(metilsulfonil)pent-1-en-3-amina usando 1,1-dimetiletil *N*-[(1*S*)-2-hidroxi-1-(metoximetil)etil]carbamato en el Paso 1.

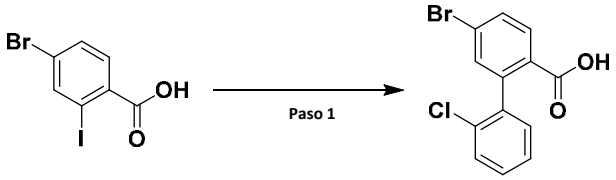
[00584] El **Compuesto 246** fue sintetizado de manera análoga al **Compuesto 47** usando (*R*,*Z*)-1-metoxi-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-amina en el Paso 5.

[00585] El **Compuesto 248** fue sintetizado de manera análoga al **Compuesto 1** usando (*R*,*Z*)-1-metoxi-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-amina y ácido 1-((2'-cloro-5-metoxi-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-4-fluoropiperidina-4-carboxílico en el Paso 5.

[00586] El **Intermedio (*S*,*Z*)-1-metoxi-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-amina** fue sintetizado de manera análoga al (**S*,*Z*)-5,5,5-trifluoro-1-(metilsulfonil)pent-1-en-3-amina usando 1,1-dimetiletil *N*-[(1*R*)-2-hidroxi-1-(metoximetil)etil]carbamato en el Paso 1.

[00587] El **Compuesto 247** fue sintetizado de manera análoga al **Compuesto 47** usando (*S*,*Z*)-1-metoxi-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-amina en el Paso 5.

Esquema 66. Síntesis del Intermedio ácido 5-bromo-2'-cloro-[1,1'-bifenil]-2-carboxílico

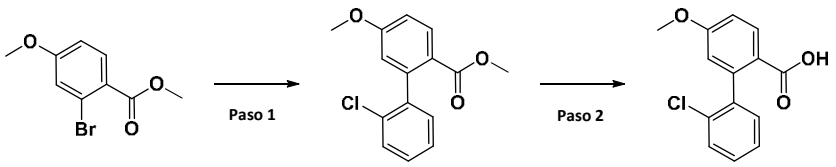


[00588] ***Paso 1.*** A una solución de ácido 4-bromo-2-yodo-benzoico (5,0 g, 15,3 mmol, 1,0 eq) en NMP/agua (1:1 v/v, 50 mL, 0,31 M) se agregó ácido 2-clorofenilborónico (2,6 g, 16,8 mmol), $LiOH.H_2O$ (1,4 g, 33,6 mmol), y $Pd_2(dba)_3$ (140 mg, 0,150 mmol) bajo N_2. La mezcla fue agitada a 70°C durante 16 h. Luego de enfriar a rt, la reacción fue vertida en agua (300 mL) y acidificada con 2N HCl hasta pH = 2. La mezcla fue extraída con EtOAc (200 mL × 2) y las fases orgánicas combinadas fueron secadas sobre Na_2SO_4, filtradas, concentradas bajo presión reducida. La purificación en columna (PE:EtOAc = 5:1 - 4:1) proporcionó ácido 5-bromo-2'-cloro-[1,1'-bifenil]-2-carboxílico (3,5 g, 9,55 mmol, 62% de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,96 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,63 (dd, *J* = 2,1, 8,4 Hz, 1H), 7,46 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,35 - 7,29 (m, 2H), 7,24 (s, 1H). [M+H] calculado para $C_{13}H_8BrClO_2$, 310; encontrado 311.

[00589] El **Compuesto 241** fue sintetizado de manera análoga al **Compuesto 165** usando ácido 5-bromo-2'-cloro-[1,1'-bifenil]-2-carboxílico en el Paso 4.

[00590] El **Compuesto 243** fue sintetizado de manera análoga al **Compuesto 241** usando (*R*)-*N*-((*R*,*E*)-5-(3,3-difluoroazetidin-1-il)-5-oxopent-3-en-2-il)-4-fluoroazepano-4-carboxamida en el Paso 4.

Esquema 67. Síntesis del Intermedio ácido 2-(2-clorofenil)-4-metoxi-benzoico



[00591] ***Paso 1.*** A una solución de metil 2-bromo-4-metoxi-benzoato (20 g, 81,6 mmol, 1,0 eq) en agua (15 mL, 0,38 M) y 1,4-dioxano (200 mL, 0,38 M) se agregó ácido 2-clorofenilborónico (15 g, 97,9 mmol, 1,2 eq), carbonato de potasio (23 g, 163 mmol, 2,0 eq), y $Pd(dppf)Cl_2$ (5,9 g, 8,16 mmol, 0,1 eq). La reacción fue agitada a 80°C durante 16 h bajo N_2. Luego de enfriar a rt, la reacción fue inactivada con agua (150 mL) y extraída con EtOAc (150 mL × 2). Las fases orgánicas combinadas fueron lavadas con (300 mL × 2), secadas sobre Na_2SO_4, filtradas y concentradas bajo presión reducida. El residuo resultante fue purificado por FCC en sílice (PE:EtOAc = 5:1) para obtener metil 2-(2-clorofenil)-4-metoxi-benzoato (18,5 g, 67,0 mmol, 82% de rendimiento) como un aceite incoloro. MS (ESI): masa calculada para $C_{15}H_{13}ClO_3$, 276,1; m/z encontrada, 276,9 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,96 - 7,89 (m, 1H), 7,49 - 7,43 (m, 1H), 7,40 - 7,34 (m, 2H), 7,31 - 7,25 (m, 1H), 7,11 - 7,01 (m, 1H), 6,80 - 6,75 (m, 1H), 3,86 - 3,79 (m, 3H), 3,58 - 3,51 (m, 3H).

[00592] ***Paso 2.*** A una solución de metil 2-(2-clorofenil)-4-metoxi-benzoato (20,6 g, 67,0 mmol, 1,0 eq) en THF/agua/MeOH (v/v 2:1:1, 240 mL, 0,28 M) se agregó $LiOH.H_2O$ (8,4 g, 201 mmol, 3,0 eq). La reacción fue agitada a 50°C durante 16 h. La reacción fue concentrada bajo presión reducida y el pH fue ajustado a ~3-5 con 2M HCl. La mezcla fue filtrada y purificada por HPLC Prep para obtener ácido 2-(2-clorofenil)-4-metoxi-benzoico (17 g, 65,2 mmol, 97% de rendimiento) como un sólido amarillo pálido. MS (ESI): masa calculada para $C_{14}H_{13}ClO_3$, 262,0; m/z encontrada, 262,9 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,38 - 12,18 (m, 1H), 7,94 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,48 - 7,42 (m, 1H), 7,38 - 7,32 (m, 2H), 7,30 - 7,25 (m, 1H), 7,06 (dd, J = 2,6, 8,7 Hz, 1H), 6,72 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 3,83 (s, 3H).

[00593] El **Compuesto 294** fue sintetizado de manera análoga al **Compuesto 164** usando metil (*R*)-4-fluoroazepano-4-carboxilato y ácido 2-(2-clorofenil)-4-metoxi-benzoico en el Paso 1.

[00594] El **Compuesto 295** fue sintetizado de manera análoga al **Compuesto 164** usando metil (*S*)-4-fluoroazepano-4-carboxilato y ácido 2-(2-clorofenil)-4-metoxi-benzoico en el Paso 1 **y** (*R,Z*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-amina en el Paso 3.

[00595] El **Intermedio ácido 2'-cloro-5-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-2-carboxílico** fue sintetizado de manera análoga al ácido 2-(2-clorofenil)-4-metoxi-benzoico usando metil 2-bromo-4-(trifluorometil)benzoato.

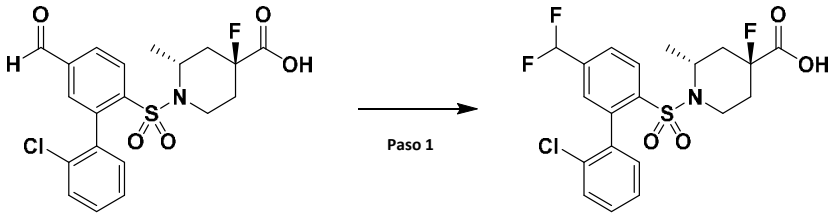
[00596] El **Compuesto 242** fue sintetizado de manera análoga al **Compuesto 165** usando ácido 2'-cloro-5-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-2-carboxílico en el Paso 4.

[00597] El **Compuesto 244** fue sintetizado de manera análoga al **Compuesto 242** usando (*R*)-*N*-((*R*,*E*)-5-(3,3-difluoroazetidin-1-il)-5-oxopent-3-en-2-il)-4-fluoroazepano-4-carboxamida en el Paso 4.

[00598] El **Intermedio ácido 2'-cloro-6'-fluoro-5-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-2-carboxílico** fue sintetizado de manera análoga al ácido 2'-cloro-5-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-2-carboxílico usando ácido 2-cloro-6-fluorofenilborónico en el Paso 1.

[00599] El **Compuesto 245** fue sintetizado de manera análoga al **Compuesto 165** usando ácido 2'-cloro-6'-fluoro-5-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-2-carboxílico y (*R*)-*N*-((*R*,*E*)-5-(3,3-difluoroazetidin-1-il)-5-oxopent-3-en-2-il)-4-fluoroazepano-4-carboxamida en el Paso 4.

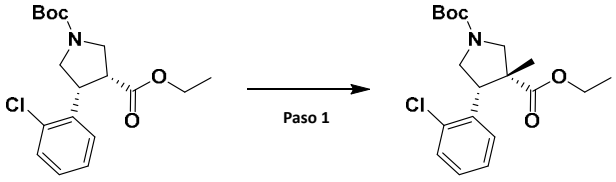
Esquema 68. Síntesis del Intermedio ácido (2R,4S)-1-((2'-cloro-5-(difluorometil)-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-4-fluoro-2-metilpiperidina-4-carboxílico



[00600] ***Paso 1.*** A una solución de ácido (2R,4S)-1-((2'-cloro-5-formil-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-4-fluoro-2-metilpiperidina-4-carboxílico (150 mg, 0,340 mmol, 1,0 eq) en DCM (2,0 mL, 0,17 M) se agregó trifluoruro de dietilaminoazufre (549 mg, 3,40 mmol, 10 eq) y la solución se agitó a 25°C durante 16 h. La reacción fue inactivada con $NaHCO_3$ saturado acuoso (3 mL) y extraída con DCM (1 mL × 3). Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con solución salina (1 mL × 2), secadas sobre Na_2SO_4, filtradas y concentradas bajo presión reducida. El residuo resultante fue purificado por TLC Prep (PE:EtOAc = 0:1) para obtener ácido (2R,4S)-1-((2'-cloro-5-(difluorometil)-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-4-fluoro-2-metilpiperidina-4-carboxílico (110 mg, 0,240 mmol, 70% de rendimiento) como un aceite amarillo pálido.

[00601] El **Compuesto 253** fue sintetizado de manera análoga al **Compuesto 134**, Paso 5, usando ácido (2R,4S)-1-((2'-cloro-5-(difluorometil)-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-4-fluoro-2-metilpiperidina-4-carboxílico.

Esquema 69. Síntesis del Intermedio 1-(*terc*-butil) 3-etil (3*R*,4*R*)-4-(2-clorofenil)-3-metilpirrolidina-1,3-dicarboxilato



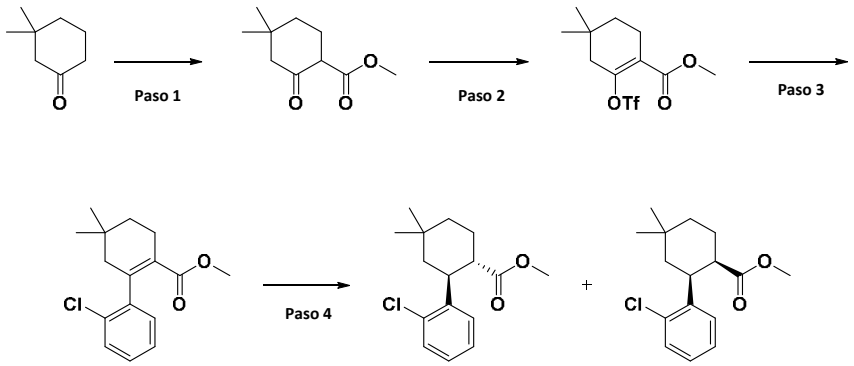
[00602] ***Paso 1.*** A una solución de 1-(*terc*-butil) 3-etil (3*R*,4*R*)-4-(2-clorofenil)pirrolidina-1,3-dicarboxilato (300 mg, 0,880 mmol, 1,0 eq) y HMPA (506 mg, 2,83 mmol, 3,2 eq) en THF (10 mL, 0,09 M) se agregó LDA (2,2 mL, 4,41 mmol, 3,0 eq) a -78°C. La solución se agitó a -78°C durante 1 h antes de agregar MeI (250 mg, 1,77 mmol, 2,0 eq). La reacción fue agitada a 20°C durante 2 h antes de ser vertida en agua (10 mL) y extraída con DCM (15 mL × 3). Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con solución salina (10 mL), secadas sobre Na_2SO_4, filtradas y concentradas bajo presión reducida. El residuo resultante fue purificado por HPLC Prep para obtener 1-(*terc*-butil) 3-etil (3*R*,4*R*)-4-(2-clorofenil)-3-metilpirrolidina-1,3-dicarboxilato (60 mg, 0,170 mmol, 19% de rendimiento) como un

aceite amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,38 (br d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,16 - 7,22 (m, 3H), 4,01 - 4,09 (m, 2H), 3,85 - 3,97 (m, 3H), 3,70 (br d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 3,38 (br s, 1H), 1,51 (br s, 9H), 1,45 (s, 3H), 1,03 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H).

[00603] El **Intermedio ácido (3R,4R)-4-(2-clorofenil)-3-metil-1-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidina-3-carboxílico** fue sintetizado de manera análoga al ácido (3R,4R)-4-(2-clorofenil)-1-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidina-3-carboxílico comenzando a partir de 1-(*terc*-butil) 3-etil (3*R*,4*R*)-4-(2-clorofenil)-3-metilpirrolidina-1,3-dicarboxilato.

[00604] El **Compuesto 254** fue sintetizado de manera análoga al **Compuesto 165** usando ácido (3R,4R)-4-(2-clorofenil)-3-metil-1-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidina-3-carboxílico en el Paso 4.

Esquema 70. Síntesis del Intermedio *rac*-metil (1*S*,2*S*)-2-(2-clorofenil)-4,4-dimetilciclohexano-1-carboxilato



[00605] ***Paso 1.*** A una solución de dimetil carbonato (4,9 g, 547 mmol, 4,6 eq) en THF (112 mL, 1,0 M) se agregó NaH (9,6 g, 396 mmol, 2,0 eq, 60%) y 3,3-dimetilciclohexanona (15 g, 119 mmol, 1,0 eq) a 0°C. La reacción fue agitada a 80°C durante 4 h. Luego de enfriar a rt, la solución fue diluida con NH_4Cl (100 mL) y extraída con EtOAc (80 mL × 3). Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con solución salina (50 mL × 3), secadas sobre Na_2SO_4, filtradas y concentradas bajo presión reducida. El residuo resultante fue purificado por FCC en sílice (PE:EtOAc = 0:1 a 5:1) para proporcionar metil 4,4-dimetil-2-oxo-ciclohexanocarboxilato (14 g, 76,0 mmol, 64% de rendimiento) como un aceite amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 3,73 - 3,80 (m, 3H), 2,16 - 2,32 (m, 2H), 2,05 (d, *J* = 2,8 Hz, 2H), 1,34 - 1,43 (m, 2H), 1,18 - 1,27 (m, 1H), 0,92 - 0,98 (m, 6H).

[00606] ***Paso 2.*** A una solución de NaH (2,7 g, 68,4 mmol, 1,8 eq, 60%) en DCM (140 mL, 0,27 M) se agregó metil 4,4-dimetil-2-oxo-ciclohexanocarboxilato (7,0 g, 38,0 mmol, 1,0 eq) a 0°C bajo N_2. La mezcla fue agitada a 0°C durante 1,5 h antes de ser enfriada a -65°C y agregando Tf_2O (1,2 g, 42,2 mmol, 1,1 eq) por goteo. La reacción fue agitada a -65°C durante 30 min luego a 25°C durante 16 h. La reacción fue inactivada con NH_4Cl saturado acuoso (150 mL) y extraída con EtOAc (300 mL × 3). Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con solución salina (50 mL), secadas sobre Na_2SO_4, filtradas y concentradas *in vacuo* para obtener metil 4,4-dimetil-2-(trifluorometilsulfoniloxi)ciclohexeno-1-carboxilato (12 g, 37,9 mmol, rendimiento cuantitativo) como un aceite amarillo.

[00607] ***Paso 3.*** A una solución de metil 4,4-dimetil-2-(trifluorometilsulfoniloxi)ciclohexeno-1-carboxilato (12 g, 37,9 mmol, 1,0 eq), ácido 2-clorofenilborónico (7,1 g, 45,5 mmol, 1,2 eq), y K_2CO_3 (15,7 g, 114 mmol, 3,0 eq) en 1,4-dioxano (250 mL) y agua (25 mL) se agregó $Pd(dppf)Cl_2$ (2,7 g, 3,79 mmol, 0,1 eq) bajo N_2. La reacción fue agitada a 90°C durante 16 h. Luego de enfriar a rt, la reacción fue filtrada y concentrada *in vacuo*. El residuo resultante fue purificado por FCC en sílice (PE:EtOAc = 100:1 a 10:1) para obtener metil 2-(2-clorofenil)-4,4-dimetil-ciclohexeno-1-carboxilato (15 g, 53,8 mmol) como un aceite amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,36 (dd, *J* = 1,6, 7,6 Hz, 1H), 7,20 (dq, *J* = 1,8, 7,3 Hz, 2H), 7,01 (dd, *J* = 2,1, 7,2 Hz, 1H), 3,46 (s, 3H), 2,56 -2,48 (m, 2H), 2,28 - 2,19 (m, 1H), 2,04 - 1,96 (m, 1H), 1,55 - 1,44 (m, 2H), 1,03 (d, *J* = 11,6 Hz, 6H).

[00608] ***Paso 4.*** A una solución de metil 2-(2-clorofenil)-4,4-dimetil-ciclohexeno-1-carboxilato (6,0 g, 21,5 mmol, 1,0 eq) en metanol (120 mL, 0,18 M) se agregó Mg (5,2 g, 215 mmol, 10 eq) a 0°C bajo N_2. La mezcla fue agitada a 25°C durante 3 h antes de ser inactivada con 2M HCl (500 mL) y extraída con EtOAc (300 mL × 3). Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con solución salina (100 mL), secadas sobre Na_2SO_4, filtradas y concentradas *in vacuo*. El residuo resultante fue purificado por HPLC Prep para obtener *rac*-metil (1*S*,2*S*)-2-(2-clorofenil)-4,4-dimetilciclohexano-1-carboxilato (5,0 g, 17,8 mmol, 83% de rendimiento) como un aceite amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,33 (dd, *J* = 0,9, 7,9 Hz, 1H), 7,25 - 7,16 (m, 2H), 7,13 - 7,07 (m, 1H), 3,74 - 3,60 (m, 1H), 3,48 (s, 3H), 2,67 (br s, 1H), 1,99 - 1,79 (m, 2H), 1,68 - 1,50 (m, 2H), 1,40 - 1,31 (m, 1H), 1,12 (s, 4H), 0,95 (s, 3H).

[00609] El **Compuesto 255** fue sintetizado de manera análoga al **Compuesto 158** comenzando a partir de *rac*-metil (1*S*,2*S*)-2-(2-clorofenil)-4,4-dimetilciclohexano-1-carboxilato.

[00610] El **Intermedio *rac*-metil (3*R*,4*S*)-4-(2-clorofenil)-6,6-dimetiltetrahidro-2*H*-piran-3-carboxilato** fue sintetizado de manera análoga al *rac*-metil (1*S*,2*S*)-2-(2-clorofenil)-4,4-dimetilciclohexano-1-carboxilato comenzando a partir de 2,2-dimetiltetrahidropiran-4-ona.

[00611] El **Compuesto 256** fue sintetizado de manera análoga al **Compuesto 158** comenzando a partir de *rac*-metil (3*R*,4*S*)-4-(2-clorofenil)-6,6-dimetiltetrahidro-2*H*-piran-3-carboxilato.

[00612] El **Intermedio *rac*-metil (6*R*,7*R*)-6-(2-clorofenil)espiro[3,5]nonano-7-carboxilato** fue sintetizado de manera análoga al *rac*-metil (1*S*,2*S*)-2-(2-clorofenil)-4,4-dimetilciclohexano-1-carboxilato comenzando a partir de espiro[3,5]nonan-6-ona.

[00613] El **Compuesto 257** fue sintetizado de manera análoga al **Compuesto 158** comenzando a partir de *rac*-metil (6*R*,7*R*)-6-(2-clorofenil)espiro[3,5]nonano-7-carboxilato.

[00614] El **Intermedio 1-(*terc*-butil) 4-etil 5-(2-clorofenil)-3,4-dihidropiridina-1,4(2*H*)-dicarboxilato** fue sintetizado de manera análoga al *rac*-metil (1*S*,2*S*)-2-(2-clorofenil)-4,4-dimetilciclohexano-1-carboxilato, Pasos 2-3, comenzando con 1-(1,1-dimetiletil) 4-etil 3-oxo-1,4-piperidinadicarboxilato en el Paso 2.

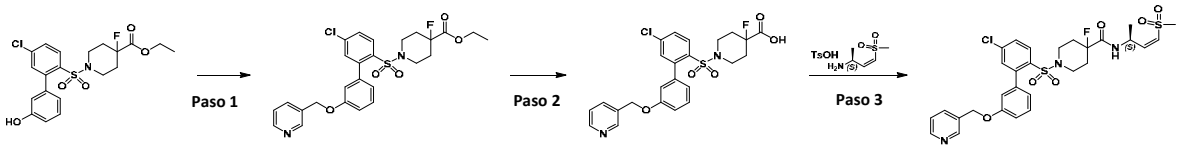
[00615] El **Compuesto 258** fue sintetizado de manera análoga al **Compuesto 158** comenzando a partir de 1-(*terc*-butil) 4-etil 5-(2-clorofenil)-3,4-dihidropiridina-1,4(2*H*)-dicarboxilato.

[00616] El **Intermedio *rac*-1-(*terc*-butil) 4-etil (3*R*,4*S*)-3-(2-clorofenil)piperidina-1,4-dicarboxilato** fue sintetizado de manera análoga al *rac*-metil (1*S*,2*S*)-2-(2-clorofenil)-4,4-dimetilciclohexano-1-

carboxilato, Pasos 2-4, comenzando con 1-(1,1-dimetiletil) 4-etil 3-oxo-1,4-piperidinadicarboxilato en el Paso 2.

[00617] El **Compuesto 259** fue sintetizado de manera análoga al **Compuesto 158** comenzando a partir de *rac*-1-(*terc*-butil) 4-etil (3*R*,4*S*)-3-(2-clorofenil)piperidina-1,4-dicarboxilato.

Esquema 71. Síntesis de (*S*,*Z*)-1-((5-cloro-3'-(piridin-3-ilmetoxi)-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-4-fluoro-*N*-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)piperidina-4-carboxamida (Compuesto 260)



[00618] ***Paso 1.*** A una solución de etil 1-((5-cloro-3'-hidroxi-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-4-fluoropiperidina-4-carboxilato (100 mg, 0,219 mmol, 1,0 eq) en DMF (1,5 mL, 0,15 M) se agregó 3-(bromometil)piridina (45 mg, 0,263 mmol, 1,2 eq) y carbonato de potasio (64 mg, 0,461 mmol, 2,1 eq). La mezcla fue agitada a 25°C durante 16 h antes de diluirse con H_2O (5,0 mL) y extraída con EtOAc (5,0 mL × 3). Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con solución salina (10 mL), secadas sobre Na_2SO_4, filtradas y concentradas bajo vacío. El residuo resultante fue purificado por TLC Prep (PE:EtOAc = 3:1, R_f = 0,2) para obtener etil 1-((5-cloro-3'-(piridin-3-ilmetoxi)-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-4-fluoropiperidina-4-carboxilato (60 mg, 0,113 mmol, 51% de rendimiento) como un aceite incoloro. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8,70 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 8,59 (dd, *J* = 1,4, 4,8 Hz, 1H), 8,08 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,80 (td, *J* = 1,9, 7,9 Hz, 1H), 7,47 (dd, *J* = 2,3, 8,6 Hz, 1H), 7,39 - 7,29 (m, 3H), 7,12 - 7,06 (m, 1H), 7,05 - 6,97 (m, 2H), 5,13 (s, 2H), 4,20 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,17 (br d, *J* = 13,2 Hz, 2H), 2,68 - 2,53 (m, 2H), 1,94 - 1,83 (m, 1H), 1,82 - 1,69 (m, 3H), 1,30 - 1,25 (m, 3H).

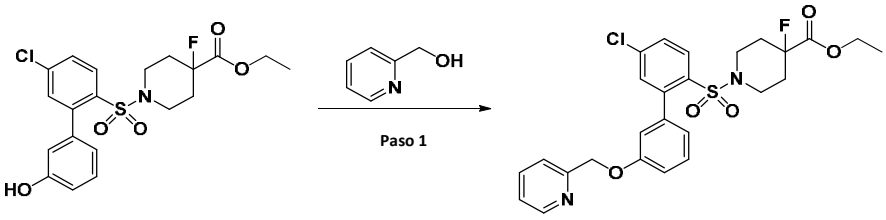
[00619] ***Paso 2.*** A una solución de etil 1-((5-cloro-3'-(piridin-3-ilmetoxi)-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-4-fluoropiperidina-4-carboxilato (60 mg, 0,113 mmol, 1,0 eq) en THF (1,5 mL, 0,063 M) y agua (0,30 mL, 0,063 M) se agregó LiOH.H_2O (14 mg, 0,338 mmol, 3,0 eq). La mezcla fue agitada a 25°C durante 2 h antes de ser concentrada bajo presión reducida. El residuo resultante fue acidificado con 1N HCl hasta pH ~3-5. El precipitado resultante fue recolectado por filtración y lavado con agua (5,0 mL) para obtener ácido 1-((5-cloro-3'-(piridin-3-ilmetoxi)-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-4-fluoropiperidina-4-carboxílico (40 mg, 0,079 mmol, 57% de rendimiento) como un sólido blanco.

[00620] ***Paso 3.*** A una solución de ácido 1-((5-cloro-3'-(piridin-3-ilmetoxi)-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-4-fluoropiperidina-4-carboxílico (40 mg, 0,079 mmol, 1,0 eq) en DCM (2,0 mL, 0,04 M) se agregó (*S*,*Z*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-amina (sal de TsOH, 31 mg, 0,095 mmol, 1,2 eq), T_3P (126 mg, 0,198 mmol, 2,5 eq), y DIPEA (31 mg, 0,238 mmol, 3,0 eq). La mezcla fue agitada a 25°C durante 1 h antes de diluirse con agua (10 mL) y extraída con EtOAc (10 mL × 3). Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con solución salina (10 mL × 2), secadas sobre Na_2SO_4, filtradas y concentradas *in vacuo*. El residuo resultante fue purificado por TLC Prep (PE:EtOAc = 1:2) para obtener (*S*,*Z*)-1-((5-cloro-3'-(piridin-3-ilmetoxi)-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-4-fluoro-*N*-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)piperidina-4-carboxamida (33 mg, 0,050 mmol, 63% de rendimiento) como un sólido blanco. MS (ESI): masa

calculada para $C_{29}H_{31}ClFN_3O_6S_2$, 635,1; m/z encontrada, 636,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,68 (s, 1H), 8,56 (d, *J* =3,6 Hz, 1H), 8,41 - 8,33 (m, 1H), 8,04 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,91 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,71 (dd, *J* = 2,2, 8,6 Hz, 1H), 7,50 - 7,41 (m, 2H), 7,39 - 7,31 (m, 1H), 7,13 - 7,05 (m, 2H), 7,00 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 6,45 (d, *J* =10,9 Hz, 1H), 6,27 (dd, *J* = 9,4, 11,1 Hz, 1H), 5,42 - 5,28 (m, 1H), 5,19 (s, 2H), 3,12 (br s, 2H), 3,09 (s, 3H), 2,58 - 2,52 (m, 1H), 2,48 - 2,45 (m, 1H), 1,82 - 1,69 (m, 1H), 1,68 - 1,55 (m, 3H), 1,19 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H).

[00621] Los **Compuestos 261-266** fueron sintetizados de manera análoga al **Compuesto 260** usando el bromuro o cloruro de bencilo adecuado en el Paso 1.

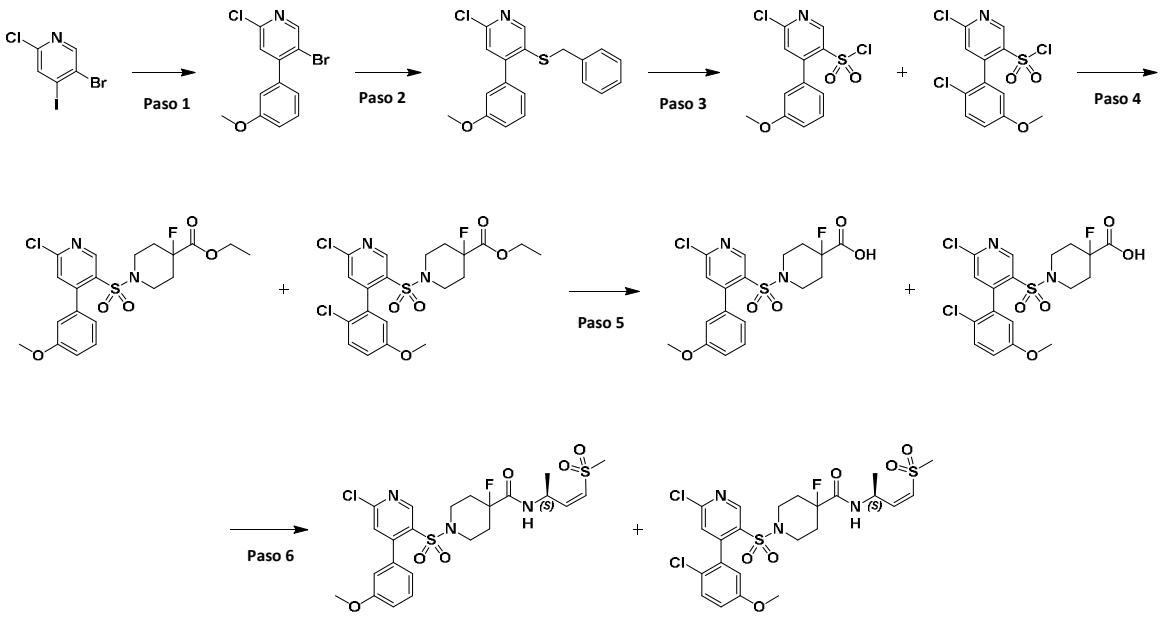
Esquema 72. Síntesis del Intermedio etil 1-((5-cloro-3'-(piridin-2-ilmetoxi)-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-4-fluoropiperidina-4-carboxilato



[00622] ***Paso 1.*** A una solución de etil 1-((5-cloro-3'-hidroxi-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-4-fluoropiperidina-4-carboxilato (4,5 g, 10,2 mmol, 1,0 eq) en THF (60 mL, 0,17 M) se agregó 2-piridinametanol (1,0 mL, 10,2 mmol, 1,0 eq), trifenilfosfina (3,2 g, 12,2 mmol, 1,2 eq), y diisopropil azodiccarboxilato (2,4 mL, 12,2 mmol, 1,2 eq) a 0°C. La mezcla fue agitada a 25°C durante 3 h antes de diluirse con H_2O (50 mL) y extraída con EtOAc (40 mL). Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con solución salina (20 mL), secadas sobre Na_2SO_4, filtradas y concentradas *in vacuo*. El residuo resultante fue purificado por FCC en sílice (PE:EtOAc = 40:60) para proporcionar etil 1-((5-cloro-3'-(piridin-2-ilmetoxi)-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-4-fluoropiperidina-4-carboxilato (4,1 g, 7,69 mmol, 75% de rendimiento) como un aceite incoloro. [M+H] calculado para $C_{26}H_{26}ClFN_2O_5S$, 532; encontrado 533.

[00623] El **Compuesto 269** fue sintetizado de manera análoga al **Compuesto 260**, Pasos 2-3, usando etil 1-((5-cloro-3'-(piridin-2-ilmetoxi)-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-4-fluoropiperidina-4-carboxilato en el Paso 2.

Esquema 73. Síntesis de (*S*, *Z*)-1-((6-cloro-4-(3-metoxifenil)piridin-3-il)sulfonil)-4-fluoro-*N*-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)piperidina-4-carboxamida (Compuesto 270) y (*S*, *Z*)-1-((6-cloro-4-(2-cloro-5-metoxifenil)piridin-3-il)sulfonil)-4-fluoro-*N*-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)piperidina-4-carboxamida (Compuesto 271)



[00624] ***Paso 1.*** A una solución de 5-bromo-2-cloro-4-yodo-piridina (3,5 g, 11,0 mmol, 1,0 eq) y ácido 3-metoxifenilborónico (1,8 g, 12,1 mmol, 1,1 eq) en tolueno/agua (v/v 1:1, 42 mL, 0,26 M) se agregó K_2CO_3 (4,6 g, 33,0 mmol, 3,0 eq) y $Pd(PPh_3)_4$ (1,3 g, 1,10 mmol, 0,1 eq) bajo N_2. La reacción fue agitada a 90°C durante 16 h bajo N_2. Luego de enfriar a rt, la reacción fue inactivada con agua (30 mL) y extraída con EtOAc (30 mL × 3). Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con solución salina (30 mL), secadas sobre Na_2SO_4, filtradas y concentradas bajo presión reducida. El residuo resultante fue purificado por cromatografía en columna (PE:EtOAc = 10:1) para obtener 5-bromo-2-cloro-4-(3-metoxifenil)piridina (2,0 g, 6,70 mmol, 61% de rendimiento) como un aceite amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8,59 (s, 1H), 7,40 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,04 - 6,97 (m, 2H), 6,96 - 6,92 (m, 1H), 3,87 (s, 3H).

[00625] ***Paso 2.*** A una solución de 5-bromo-2-cloro-4-(3-metoxifenil)piridina (1,0 g, 3,35 mmol, 1,0 eq) en 1,4-dioxano (15 mL, 0,22 M) se agregó bencil mercaptano (624 mg, 5,02 mmol, 1,5 eq), DIPEA (866 mg, 6,70 mmol, 2,0 eq), y XantPhos (194 mg, 0,335 mmol, 0,1 eq). La reacción fue purgada con N_2 antes de agregar $Pd_2(dba)_3$ (307 mg, 0,335 mmol, 0,1 eq). La mezcla fue agitada a 80°C durante 15 h. Luego de enfriar a rt, la mezcla fue vertida en agua (50 mL) y extraída con EtOAc (50 mL × 3). Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con solución salina (50 mL × 2), secadas sobre Na_2SO_4, filtradas y concentradas bajo presión reducida. El residuo resultante fue purificado por TLC Prep (SiO_2, PE:EtOAc = 8:1) para obtener 5-(benciltio)-2-cloro-4-(3-metoxifenil)piridina (500 mg, 1,46 mmol, 44% de rendimiento) como un sólido amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8,31 (s, 1H), 7,37 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,26 - 7,20 (m, 4H), 7,18 - 7,11 (m, 2H), 7,02 - 6,90 (m, 3H), 3,91 (s, 2H), 3,85 (s, 3H).

[00626] ***Paso 3.*** A una solución de 5-bencilsulfanil-2-cloro-4-(3-metoxifenil)piridina (500 mg, 1,46 mmol, 1,0 eq) disuelta en CCl_4 (12 mL) se agregó agua (4,0 mL) a 0°C. Se pasó cloro gaseoso a través de la solución agitada durante 30 minutos a 0°C antes de purgar con N_2 y eliminar el exceso de gas de cloro. La capa acuosa fue extraída con DCM (30 mL × 2) y las capas orgánicas combinadas fueron secadas con Na_2SO_4 anhidro y filtradas. El filtrado fue concentrado bajo presión reducida para obtener

una mezcla de 6-cloro-4-(3-metoxifenil)piridina-3-sulfonil cloruro y 6-cloro-4-(2-cloro-5-metoxifenil)piridina-3-sulfonil cloruro a una relación 1:5 (350 mg, 1,10 mmol, 75% de rendimiento).

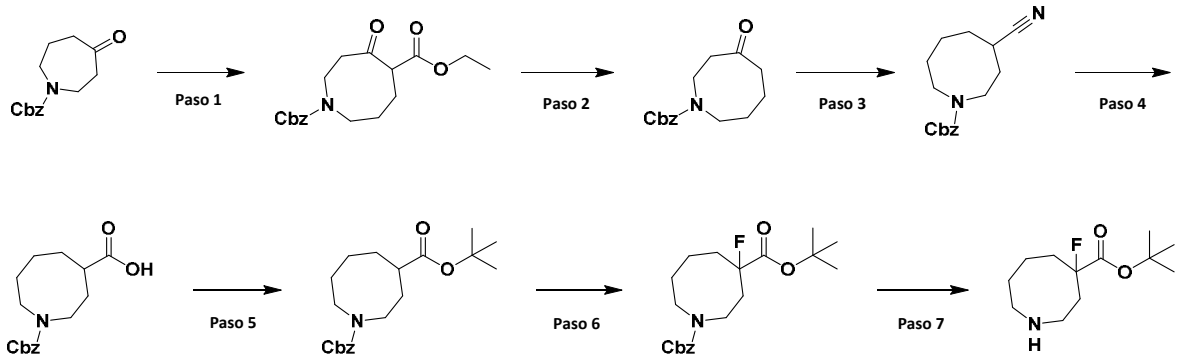
[00627] ***Paso 4.*** A 0°C, una mezcla de 6-cloro-4-(3-metoxifenil)piridina-3-sulfonil cloruro y 6-cloro-4-(2-cloro-5-metoxifenil)piridina-3-sulfonil cloruro (338 mg, 1,06 mmol, 1,5 eq) se agregó a etil 4-fluoropiperidina-4-carboxilato clorhidrato (150 mg, 0,709 mmol, 1,0 eq) y TEA (143 mg, 1,42 mmol, 2,0 eq) en DCM (5,0 mL, 0,14 M). La mezcla resultante fue agitada a 25°C durante 2 h antes de ser vertida en agua (15 mL) y extraída con DCM (15 mL × 3). Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con solución salina (10 mL × 2), secadas sobre Na_2SO_4, filtradas y concentradas bajo presión reducida. El residuo resultante fue purificado por TLC Prep (SiO_2, PE:EtOAc= 3:1) para obtener una mezcla de etil 1-((6-cloro-4-(3-metoxifenil)piridin-3-il)sulfonil)-4-fluoropiperidina-4-carboxilato y etil 1-((6-cloro-4-(2-cloro-5-metoxifenil)piridin-3-il)sulfonil)-4-fluoropiperidina-4-carboxilato a una relación 1:5 (80 mg, 0,175 mmol, 25% de rendimiento).

[00628] ***Paso 5.*** A una solución de etil 1-((6-cloro-4-(3-metoxifenil)piridin-3-il)sulfonil)-4-fluoropiperidina-4-carboxilato y etil 1-((6-cloro-4-(2-cloro-5-metoxifenil)piridin-3-il)sulfonil)-4-fluoropiperidina-4-carboxilato (80 mg, 0,175 mmol, 1,0 eq) en THF (3,2 mL, 0,041 M) y agua (1,1 mL, 0,041 M) se agregó $LiOH.H_2O$ (59 mg, 1,40 mmol, 8,0 eq). La mezcla fue agitada a 50°C durante 3 h. Luego de enfriar a rt, la mezcla fue acidificada con 1N HCl a pH ~4, luego vertida en agua (10 mL) y extraída con EtOAc (10 mL × 3). Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con solución salina (10 mL × 2), secadas sobre Na_2SO_4, y filtradas. El filtrado fue concentrado bajo presión reducida para obtener una mezcla de ácido 1-((6-cloro-4-(3-metoxifenil)piridin-3-il)sulfonil)-4-fluoropiperidina-4-carboxílico y ácido 1-((6-cloro-4-(2-cloro-5-metoxifenil)piridin-3-il)sulfonil)-4-fluoropiperidina-4-carboxílico a una relación 1:5 (75 mg, 0,187 mmol, rendimiento cuantitativo).

[00629] ***Paso 6.*** HATU (106 mg, 0,280 mmol, 1,5 eq) se agregó a una mezcla de ácido 1-((6-cloro-4-(3-metoxifenil)piridin-3-il)sulfonil)-4-fluoropiperidina-4-carboxílico y ácido 1-((6-cloro-4-(2-cloro-5-metoxifenil)piridin-3-il)sulfonil)-4-fluoropiperidina-4-carboxílico (80 mg, 0,187 mmol, 1,0 eq), (*S*,*Z*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-amina (como sal de TsOH, 60 mg, 0,187 mmol, 1,0 eq), y DIPEA (60 mg, 0,466 mmol, 2,5 eq) en DCM (3,0 mL, 0,062 M). La reacción fue agitada a 25°C durante 2 h antes de ser vertida en H_2O (10 mL) y extraída con DCM (10 mL × 3). Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con solución salina (10 mL), secadas sobre Na_2SO_4, filtradas y concentradas bajo presión reducida. El residuo resultante fue purificado por HPLC Prep (32-62% ACN en 10 mM NH_4HCO_3 acuoso) para obtener dos productos: (*S*, *Z*)-1-((6-cloro-4-(3-metoxifenil)piridin-3-il)sulfonil)-4-fluoro-*N*-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)piperidina-4-carboxamida (4,9 mg, 0,008 mmol, 4% de rendimiento) como un sólido blanco. MS (ESI): masa calculada para $C_{23}H_{27}ClFN_3O_6S_2$, 559,1; m/z encontrada, 560,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9,06 - 8,83 (m, 1H), 8,35 (br s, 1H), 7,63 (br d, J = 11,9 Hz, 1H), 7,37 (br s, 1H), 7,03 (br s, 3H), 6,54 - 6,37 (m, 1H), 6,25 (br s, 1H), 5,33 (br s, 1H), 3,86 - 3,71 (m, 3H), 3,30 (br s, 3H), 3,20 - 3,07 (m, 4H), 1,64 (br s, 4H), 1,18 (br d, J = 6,8 Hz, 3H) y (*S*, *Z*)-1-((6-cloro-4-(2-cloro-5-metoxifenil)piridin-3-il)sulfonil)-4-fluoro-*N*-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)piperidina-4-carboxamida (25 mg, 0,041 mmol, 22% de rendimiento) como un sólido blanco. MS

(ESI): masa calculada para $C_{23}H_{26}Cl_2FN_3O_6S_2$, 593,1; m/z encontrada, 594,1 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d_4) δ ppm 9,01 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,45 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,07 - 7,02 (m, 1H), 7,02 - 6,99 (m, 1H), 6,39 (d, *J* = 11,0 Hz, 1H), 6,28 - 6,18 (m, 1H), 5,49 - 5,38 (m, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,37 (br s, 1H), 3,24 - 3,15 (m, 2H), 3,13 (s, 3H), 2,92 (br t, *J* = 13,0 Hz, 1H), 2,70 (br t, *J* = 12,9 Hz, 1H), 2,15 - 1,89 (m, 2H), 1,83 - 1,65 (m, 2H), 1,31 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H).

Esquema 74. Síntesis del Intermedio *terc*-butil 4-fluoroazocano-4-carboxilato



[00630] ***Paso 1.*** Una solución de bencil 4-oxoazepano-1-carboxilato (6,0 g, 24,3 mmol, 1,0 eq) en THF (120 mL, 0,2 M) se colocó bajo N_2 y fue enfriada a -60°C. A esto se agregó etil diazoacetato (4,1 g, 34,0 mmol, 1,4 eq) y trifluoroborano (4,0 g, 27,9 mmol, 1,2 eq). La reacción fue agitada a -60°C durante 1 hora, luego a 25°C durante 16 horas. La mezcla fue diluida con H_2O (150 mL) y extraída con EtOAc (200 mL × 3). Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con solución salina (500 mL), secadas sobre Na_2SO_4, filtradas y concentradas bajo presión reducida. El residuo resultante fue purificado por FCC en sílice (PE:EtOAc = 1:0 - 7:3) para obtener 1-bencil 5-etil 4-oxoazocano-1,5-dicarboxilato (1,1 g, 3,30 mmol, 14% de rendimiento) como un aceite amarillo.

[00631] ***Paso 2.*** A una solución de 1-bencil 5-etil 4-oxoazocano-1,5-dicarboxilato (2,5 g, 7,50 mmol, 1,0 eq) en etanol (25 mL, 0,3 M) se agregó hidróxido de potasio (24 mL, 24 mmol, 3,2 eq). La reacción fue agitada a 80°C durante 3 h. Luego de enfriar a rt, la mezcla fue evaporada, diluida con H_2O (20 mL), y extraída con EtOAc (30 mL × 3). Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con solución salina (80 mL), secadas sobre Na_2SO_4, filtradas y concentradas bajo presión reducida para obtener bencil 4-oxoazocano-1-carboxilato (1,8 g, 6,89 mmol, 91% de rendimiento) como un aceite incoloro. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,29 - 7,43 (m, 5H), 5,17 (s, 2H), 3,63 - 3,74 (m, 2H), 3,22 (dt, *J* = 16,2, 6,2 Hz, 2H), 2,56 - 2,68 (m, 2H), 2,38 - 2,44 (m, 2H), 1,59 - 1,96 (m, 4H).

[00632] ***Paso 3.*** A una solución de bencil 4-oxoazocano-1-carboxilato (1,8 g, 6,89 mmol, 1,0 eq) en DME (18 mL) se agregó 1-(isocianometano)sulfonil-4-metilbenceno (1,7 g, 8,61 mmol, 1,3 eq) y etanol (0,5 g, 11,7 mmol, 1,7 eq) a 15°C. La mezcla luego fue enfriada a 0°C y se agregó lentamente terc-butóxido de potasio (7,6 mL, 7,58 mmol, 1,1 eq). Luego de agitar a 40°C durante 16 horas, la reacción fue filtrada por celite y lavada con EtOAc (40 mL). La fase orgánica fue concentrada bajo presión reducida y el residuo resultante fue purificado por FCC en sílice (PE:EtOAc = 1:0 - 7:3) para obtener bencil 4-cianoazocano-1-carboxilato (1,5 g, 5,51 mmol, 80% de rendimiento) como un aceite amarillo.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,22 - 7,35 (m, 5H), 5,01 - 5,16 (m, 2H), 3,27 - 3,63 (m, 3H), 3,07 - 3,25 (m, 1H), 2,61 - 2,82 (m, 1H), 1,61 - 2,12 (m, 8H).

[00633] ***Paso 4.*** A una solución de bencil 4-cianoazocano-1-carboxilato (0,5 g, 1,84 mmol, 1,0 eq) en glicol/agua (v/v 1:1, 10 mL, 0,22 M) se agregó hidróxido de potasio (515 mg, 9,18 mmol, 5,0 eq) y la mezcla fue agitada a 120°C durante 16 horas bajo N_2. Luego de enfriar a rt, la reacción fue diluida con agua (10 mL) y acidificada con 1N HCl hasta pH ~2. La mezcla fue extraída con EtOAc (30 mL × 3) y las fases orgánicas combinadas fueron secadas sobre Na_2SO_4, filtradas y concentradas para obtener ácido 1-((benciloxi)carbonil)azocano-4-carboxílico (0,2 g, 0,690 mmol, 37% de rendimiento) como un aceite incoloro. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,21 - 7,33 (m, 5H), 4,99 - 5,27 (m, 2H), 3,48 - 3,59 (m, 1H), 3,28 - 3,38 (m, 3H), 2,37 - 2,53 (m, 1H), 1,52 - 2,05 (m, 8H).

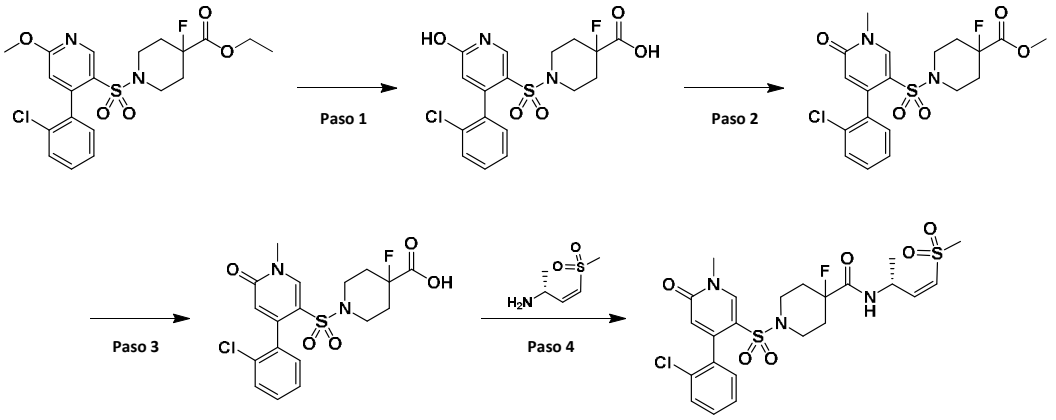
[00634] ***Paso 5.*** A una solución de ácido 1-((benciloxi)carbonil)azocano-4-carboxílico (1,2 g, 4,12 mmol, 1,0 eq) y 4-(dimetilamino)piridina (302 mg, 2,47 mmol, 0,6 eq) en *terc*-butanol (20 mL, 0,21 M) se agregó di-*terc*-butil dicarbonato (0,9 g, 4,12 mmol, 1,0 eq) en *t*-BuOH (200 mL) a 10-15°C. La solución fue agitada a 15°C durante 12 horas antes de ser vertida en agua (50 mL) y extraída con EtOAc (50 mL × 3). Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con solución salina (100 mL), secadas sobre Na_2SO_4, filtradas y concentradas bajo presión reducida. El residuo resultante fue purificado por FCC en sílice (PE:EtOAc = 100:1 - 5:1) para obtener 1-bencil 4-(*terc*-butil) azocano-1,4-dicarboxilato (500 mg, 1,44 mmol, 35% de rendimiento) como un aceite amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,30 - 7,49 (m, 5H), 5,10 - 5,24 (m, 2H), 3,52 - 3,70 (m, 1H), 3,32 - 3,51 (m, 3H), 2,34 - 2,47 (m, 1H), 1,60 -2,05 (m, 8H), 1,43 (br d, *J* = 5,8 Hz, 9H).

[00635] ***Paso 6.*** A una solución de 1-bencil 4-(*terc*-butil) azocano-1,4-dicarboxilato (500 mg, 1,44 mmol, 1,0 eq) en THF (5 mL, 0,02 M) se agregó diisopropilazanida de litio (1,4 mL, 2,88 mmol, 2,0 eq) por goteo a -60°C y la mezcla fue agitada a -45°C durante 1 hora. A la mezcla se agregó *N*-fluorobencenosulfonimida (681 mg, 2,16 mmol, 1,5 eq) en THF (3 mL, 0,21 M) por goteo y la solución resultante fue agitada a -45°C durante 1 hora, luego a 15°C durante 1 hora. La reacción fue inactivada con NH_4Cl saturado acuoso (20 mL) y extraída con EtOAc (20 mL × 3). Las fases orgánicas combinadas fueron lavadas con (50 mL × 2), secadas sobre Na_2SO_4, filtradas y concentradas bajo presión reducida. El residuo resultante fue purificado por FCC en sílice (PE:EtOAc = 100:0 - 19:1) para obtener 1-bencil 4-(*terc*-butil) 4-fluoroazocano-1,4-dicarboxilato (150 mg, 0,410 mmol, 28% de rendimiento) como un aceite incoloro. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,19 - 7,47 (m, 5H), 5,04 - 5,28 (m, 2H), 3,51 - 3,80 (m, 4H), 2,13 - 2,44 (m, 1H), 1,90 - 2,09 (m, 3H), 1,52 -1,73 (m, 4H), 1,33 - 1,47 (m, 9H).

[00636] ***Paso 7.*** A una solución de 1-bencil 4-(*terc*-butil) 4-fluoroazocano-1,4-dicarboxilato (150 mg, 0,410 mmol, 1,0 eq) en metanol (20 mL, 0,02 M) se agregó 5% Pd/C (80 mg, con ca. 55% de agua). La reacción fue agitada a 25°C bajo H_2 (15 psi) durante 16 horas. La mezcla fue filtrada y el filtrado evaporado para obtener *terc*-butil 4-fluoroazocano-4-carboxilato (80 mg, 0,350 mmol, 84% de rendimiento) como un aceite amarillo pálido. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 3,67 (dt, *J* = 13,6, 6,8 Hz, 2H), 2,83 - 3,13 (m, 2H), 2,06 - 2,32 (m, 3H), 1,53 - 2,01 (m, 5H), 1,20 (d, *J* = 6,8 Hz, 9H).

[00637] El **Compuesto 272** fue sintetizado de manera análoga al **Compuesto 164** usando *terc*-butil 4-fluoroazocano-4-carboxilato en el Paso 1 y (*R,Z*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-amina en el Paso 3.

Esquema 75. Síntesis de (*R,Z*)-1-((4-(2-clorofenil)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)sulfonil)-4-fluoro-*N*-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)piperidina-4-carboxamida (Compuesto 274)



[00638] ***Paso 1.*** A una solución de etil 1-[[4-(2-clorofenil)-6-metoxi-3-piridil]sulfonil]-4-fluoro-piperidina-4-carboxilato (350 mg, 0,766 mmol, 1,0 eq) en ácido acético (4,0 mL, 0,19 M) se agregó HCl (4,0 mL, 0,19 M). La mezcla fue agitada a 80°C durante 3 h. Luego de enfriar a rt, la mezcla fue concentrada bajo presión reducida para obtener ácido 1-((4-(2-clorofenil)-6-hidroxipiridin-3-il)sulfonil)-4-fluoropiperidina-4-carboxílico (300 mg, 0,723 mmol, 94% de rendimiento) como un sólido amarillo. MS (ESI): masa calculada para $C_{18}H_{18}ClFN_2O_5S$, 428,1; m/z encontrada, 429,1.

[00639] ***Paso 2.*** Una solución de ácido 1-((4-(2-clorofenil)-6-hidroxipiridin-3-il)sulfonil)-4-fluoropiperidina-4-carboxílico (100 mg, 0,241 mmol, 1,0 eq) en DMF (2,0 mL, 0,12 M) fue desgasificada y purgada con N_2 e veces. NaH (29 mg, 0,723 mmol, 3,0 eq) se agregó a la mezcla a 0°C y fue agitada a 0°C durante 0,5 h. Se agregó yodometano (171 mg, 1,20 mmol, 5,0 eq) por goteo y la mezcla fue agitada a 0°C durante 16 h. La mezcla fue diluida con H_2O (10 mL) y extraída con EtOAc (20 mL). El extracto fue lavado con solución salina (20 mL), secado sobre Na_2SO_4, filtrado y concentrado bajo presión reducida. El residuo resultante fue purificado por TLC Prep (PE:EtOAc = 1:1) para obtener metil 1-((4-(2-clorofenil)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)sulfonil)-4-fluoropiperidina-4-carboxilato (80 mg, 0,180 mmol, 75% de rendimiento) como un aceite incoloro. MS (ESI): masa calculada para $C_{19}H_{20}ClFN_2O_5S$, 442,1; m/z encontrada, 443,1. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8,25 (s, 1H), 7,51 - 7,44 (m, 1H), 7,41 - 7,29 (m, 3H), 6,42 (s, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,66 (s, 3H), 3,27 - 3,12 (m, 1H), 3,03 - 2,96 (m, 2H), 2,72 - 2,53 (m, 1H), 2,04 - 1,72 (m, 4H).

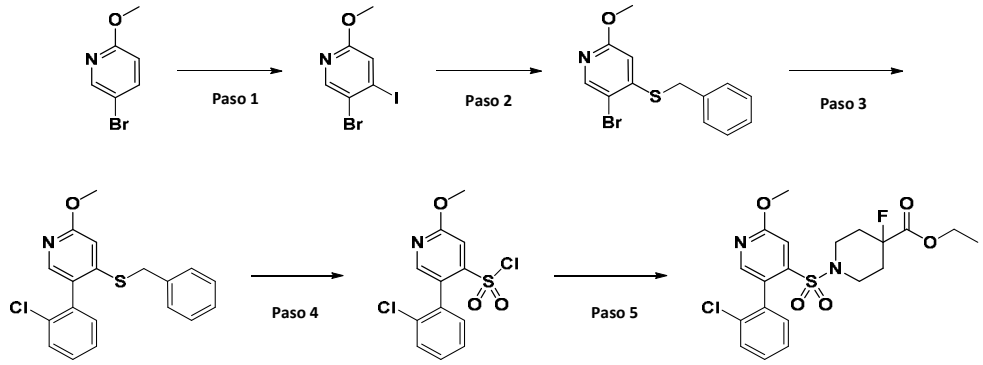
[00640] ***Paso 3.*** A una solución de metil 1-((4-(2-clorofenil)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)sulfonil)-4-fluoropiperidina-4-carboxilato (80 mg, 0,181 mmol, 1,0 eq) en THF (2,0 mL, 0,067 M) y agua (0,70 mL, 0,067 M) se agregó $LiOH.H_2O$ (23 mg, 0,542 mmol, 3,0 eq). La mezcla de reacción fue agitada a 25°C durante 2 h antes de ser concentrada para eliminar el THF. El residuo resultante fue acidificado con 1N HCl hasta pH ~3-5. El precipitado resultante fue recolectado por filtración para

obtener ácido 1-((4-(2-clorofenil)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)sulfonil)-4-fluoropiperidina-4-carboxílico (60 mg, 0,140 mmol, 77% de rendimiento) como un sólido blanco.

[00641] ***Paso 4.*** A una solución de ácido 1-((4-(2-clorofenil)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)sulfonil)-4-fluoropiperidina-4-carboxílico (60 mg, 0,140 mmol, 1,0 eq) en DCM (3,0 mL, 0,046 M) se agregó (*R*,*Z*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-amina (54 mg, 0,168 mmol, 1,2 eq), T_3P (223 mg, 0,349 mmol, 2,5 eq), y DIPEA (541 mg, 0,419 mmol, 3,0 eq). La reacción fue agitada a 25°C durante 1 h antes de ser fue diluida con H_2O (10 mL) y extraída con EtOAc (10 mL × 2). Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con solución salina (10 mL), secadas sobre Na_2SO_4, filtradas y concentradas bajo vacío. El residuo resultante fue purificado por TLC Prep (PE:EtOAc = 0:1) para obtener (*R*,*Z*)-1-((4-(2-clorofenil)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)sulfonil)-4-fluoro-*N*-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)piperidina-4-carboxamida (44 mg, 0,078 mmol, 56% de rendimiento) como un sólido blanco. MS (ESI): masa calculada para $C_{23}H_{27}ClFN_3O_6S_2$, 559,1; m/z encontrada, 560,0. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,53 (s, 1H), 8,36 (br d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 7,53 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,48 - 7,31 (m, 3H), 6,46 (d, *J* = 11,3 Hz, 1H), 6,35 - 6,22 (m, 2H), 5,49 - 5,23 (m, 1H), 3,58 (s, 3H), 3,18 - 2,96 (m, 5H), 2,73 - 2,55 (m, 2H), 1,98 - 1,66 (m, 4H), 1,21 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H).

[00642] El **Compuesto 276** fue sintetizado de manera análoga al **Compuesto 274**, Paso 5 usando ácido 1-((4-(2-clorofenil)-6-hidroxipiridin-3-il)sulfonil)-4-fluoropiperidina-4-carboxílico.

Esquema 76. Síntesis del Intermedio etil 1-((5-(2-clorofenil)-2-metoxipiridin-4-il)sulfonil)-4-fluoropiperidina-4-carboxilato



[00643] **Paso 1.** Una solución de 5-bromo-2-metoxipiridina (5,0 g, 26,6 mmol, 1,0 eq) en THF anhidro (100 mL, 0,27 M) fue desgasificada y purgada con N_2. LDA (10,5 mL, 29,3 mmol, 1,1 eq, 2 M en THF) se agregó por goteo a -78°C. La mezcla fue agitada durante 1 h a -78°C antes de agregar una solución de yodo (6,7 g, 26,6 mmol, 1,0 eq) en THF anhidro (30 mL) por goteo durante 30 min. La reacción se dejó entibiar a rt y se agitó durante 16 h. La reacción fue inactivada con $Na_2S_2O_3$ saturado acuoso (60 mL) y extraída con MTBE (50 mL × 3). Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con solución salina (60 mL), secadas sobre Na_2SO_4, filtradas y concentradas bajo presión reducida. El residuo resultante fue purificado por FCC en sílice (PE:EtOAc = 0:1) para obtener 5-bromo-4-yodo-2-metoxipiridina (7,7 g, 12,3 mmol, 46% de rendimiento) como un sólido amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8,28 - 8,22 (m, 1 H), 7,36 - 7,29 (m, 1 H), 3,90 - 3,89 (m, 3 H).

[00644] ***Paso 2.*** A una solución agitada de 5-bromo-4-yodo-2-metoxipiridina (4,7 g, 9,73 mmol, 1,0 eq) en DMSO (47 mL, 0,20 M) se agregó feniltio alcohol (1,2 g, 9,73 mmol, 1,0 eq) y K_2CO_3 (2,0 g, 14,6 mmol, 1,5 eq) a 0°C. La reacción fue agitada a 55°C durante 3 h. Luego de enfriar a rt, la mezcla fue vertida en agua (300 mL) y extraída con EtOAc (200 mL × 3). Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con solución salina (600 mL × 3), secadas sobre Na_2SO_4, filtradas y concentradas bajo presión reducida. El producto crudo fue purificado por FCC en sílice (PE:EtOAc = 1:0 a 20:1) para obtener 4-(benciltio)-5-bromo-2-metoxipiridina (2,2 g, 7,22 mmol, 74% de rendimiento) como un sólido amarillo. MS (ESI): masa calculada para $C_{13}H_{12}BrNOS$, 309,0; m/z encontrada, 310,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8,10 (s, 1 H), 7,50 - 7,40 (m, 2 H), 7,40 - 7,28 (m, 3 H), 6,55 (s, 1 H), 4,16 (s, 2 H), 3,89 (s, 3 H).

[00645] ***Paso 3.*** Una mezcla de 4-(benciltio)-5-bromo-2-metoxipiridina (400 mg, 1,29 mmol, 1,0 eq), ácido (2-clorofenil)borónico (242 mg, 1,55 mmol, 1,2 eq), $Pd(OAc)_2$ (29 mg, 0,129 mmol, 0,10 eq), PPh_3 (68 mg, 0,258 mmol, 0,20 eq), y K_2CO_3 (356 mg, 2,58 mmol, 2,0 eq) en tolueno/agua (v/v 10:1, 2,2 mL, 0,59 M) se colocó bajo N_2. La reacción fue agitada a 100°C durante 16 h. Luego de enfriar a rt, la mezcla fue filtrada y el filtrado fue concentrado bajo presión reducida. El residuo resultante fue purificado por FCC en sílice (PE:EtOAc = 1:0 a 49:1) para obtener 4-(benciltio)-5-(2-clorofenil)-2-metoxipiridina (250 mg, 0,731 mmol, 57% de rendimiento) como un aceite incoloro. MS (ESI): masa calculada para $C_{19}H_{16}ClNOS$, 341,1; m/z encontrada, 342,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,84 (s, 1H), 7,48 (d, J = 7,3 Hz, 1 H), 7,40 - 7,27 (m, 7 H), 7,26 (d, J = 3,8 Hz, 1 H), 6,66 (s, 1 H), 4,13 - 4,10 (m, 2 H), 3,96 (s, 3 H).

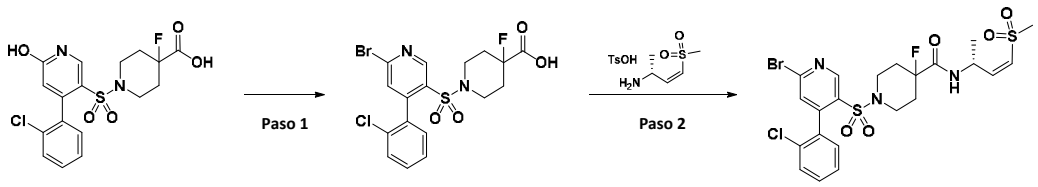
[00646] ***Paso 4.*** A una solución de 4-(benciltio)-5-(2-clorofenil)-2-metoxipiridina (250 mg, 0,731 mmol, 1,0 eq) en ácido acético/agua (v/v 3:1, 4,0 mL, 0,18 M) se agregó NCS (391 mg, 2,93 mmol, 4,0 eq) a 0°C. La reacción fue agitada a 25°C durante 2 h antes de diluirse con H_2O (60 mL) y ser extraída con acetato de etilo (30 mL × 2). Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con solución salina (60 mL), secadas sobre Na_2SO_4, filtradas y concentradas bajo presión reducida. El residuo resultante fue purificado por FCC en sílice (PE:EtOAc = 1:0 a 49:1) para obtener 5-(2-clorofenil)-2-metoxipiridina-4-sulfonil cloruro (218 mg, 0,685 mmol, 94% de rendimiento) como un aceite incoloro. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8,14 (s, 1 H), 7,44 - 7,41 (m, 1 H), 7,36 - 7,28 (m, 3 H), 7,17 (s, 1 H), 3,99 (s, 3 H).

[00647] ***Paso 5.*** A una solución de etil 4-fluoropiperidina-4-carboxilato HCl (160 mg, 0,754 mmol, 1,1 eq) en DCM (5,0 mL, 0,14 M) se agregó TEA (208 mg, 2,06 mmol, 3,0 eq) y 5-(2-clorofenil)-2-metoxipiridina-4-sulfonil cloruro (218 mg, 0,685 mmol, 1,0 eq) en DCM (5,0 mL, 0,14 M) a 0°C. La reacción fue agitada a 25°C durante 1 h antes de ser vertida en agua (30 mL) y extraída con EtOAc (20 mL × 2). Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con solución salina (40 mL × 2), secadas sobre Na_2SO_4, filtradas y concentradas bajo presión reducida. El residuo resultante fue purificado por FCC en sílice (PE:EtOAc = 1:0 a 5:1) para obtener etil 1-((5-(2-clorofenil)-2-metoxipiridin-4-il)sulfonil)-4-fluoropiperidina-4-carboxilato (230 mg, 0,503 mmol, 73% de rendimiento) como un aceite incoloro. MS (ESI): masa calculada para $C_{20}H_{22}ClFN_2O_5S$, 456,1; m/z encontrada, 457,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8,11 (s, 1 H), 7,50 (dd, J = 1,7, 7,6 Hz, 1 H), 7,47 - 7,42 (m, 2 H), 7,39 - 7,32 (m, 2

H), 4,23 (q, *J* = 7,1 Hz, 2 H), 4,05 (s, 3 H), 3,30 (td, *J* = 2,3, 13,3 Hz, 1 H), 3,09 (td, *J* = 2,4, 13,4 Hz, 1 H), 2,95 (dt, *J* = 2,9, 12,7 Hz, 1 H), 2,66 (dt, *J* = 2,8, 12,9 Hz, 1 H), 2,05 - 1,77 (m, 4 H), 1,32 - 1,28 (m, 3 H).

[00648] El **Compuesto 275** fue sintetizado de manera análoga al **Compuesto 274** comenzando con etil 1-((5-(2-clorofenil)-2-metoxipiridin-4-il)sulfonil)-4-fluoropiperidina-4-carboxilato en el Paso 1.

Esquema 77. Síntesis de (*R*,*Z*)-1-((6-bromo-4-(2-clorofenil)piridin-3-il)sulfonil)-4-fluoro-*N*-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2il)piperidina-4-carboxamida (Compuesto 277)

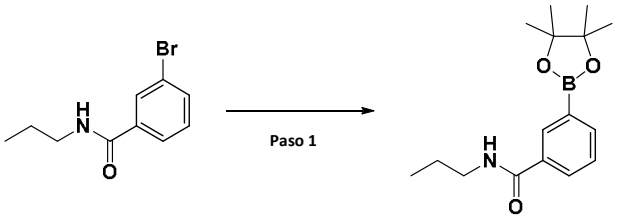


[00649] ***Paso 1.*** A una solución de ácido 1-((4-(2-clorofenil)-6-hidroxipiridin-3-il)sulfonil)-4-fluoropiperidina-4-carboxílico (100 mg, 0,241 mmol, 1,0 eq) en MeCN (1,0 mL, 0,24 M) se agregó $POBr_3$ (138 mg, 0,482 mmol, 2,0 eq). La reacción fue agitada a 85°C durante 3 h bajo N_2. Luego de enfriar a rt, la mezcla fue inactivada con H_2O (5,0 mL) y extraída con EtOAc (5,0 mL × 2). Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con solución salina (5,0 mL), secadas sobre Na_2SO_4, filtradas y concentradas bajo presión reducida. El residuo resultante fue purificado por TLC Prep (SiO_2, PE:EtOAc = 3:1) para obtener ácido 1-((6-bromo-4-(2-clorofenil)piridin-3-il)sulfonil)-4-fluoropiperidina-4-carboxílico (60 mg, 0,126 mmol, 52% de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 9,07 (s, 1H), 7,56 - 7,47 (m, 2H), 7,47 - 7,37 (m, 3H), 3,33 (br d, *J* = 12,0 Hz, 1H), 3,12 (br d, *J* = 14,3 Hz, 1H), 3,03 - 2,90 (m, 1H), 2,68 (br t, *J* = 12,9 Hz, 1H), 2,02 - 1,80 (m, 4H).

[00650] ***Paso 2.*** A una solución de ácido 1-((6-bromo-4-(2-clorofenil)piridin-3-il)sulfonil)-4-fluoropiperidina-4-carboxílico (60 mg, 0,126 mmol, 1,0 eq) en DCM (1,0 mL, 0,13 M) se agregó (*R*,*Z*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-amina (sal de TsOH, 48 mg, 0,151 mmol, 1,2 eq), DIPEA (65 mg, 0,502 mmol, 4,0 eq), y T_3P (80 mg, 0,251 mmol, 2,0 eq). La reacción fue agitada a 25°C durante 1 h antes de ser inactivada con H_2O (5,0 mL) y extraída con DCM (5,0 mL × 2). Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con solución salina (5,0 mL), secadas sobre Na_2SO_4, filtradas y concentradas bajo presión reducida. El residuo resultante fue purificado por TLC Prep (100% EtOAc) para obtener (*R*,*Z*)-1-((6-bromo-4-(2-clorofenil)piridin-3-il)sulfonil)-4-fluoro-*N*-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2il)piperidina-4-carboxamida (85 mg, 0,136 mmol, 97% de rendimiento) como un sólido blanco. MS (ESI): masa calculada para $C_{22}H_{24}BrClFN_3O_5S_2$, 607,0; m/z encontrada, 608,0 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,95 (s, 1H), 8,44 - 8,35 (m, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,61 - 7,57 (m, 1H), 7,53 - 7,47 (m, 1H), 7,44 (d, *J* = 4,1 Hz, 2H), 6,45 (d, *J* = 11,1 Hz, 1H), 6,28 (dd, *J* = 9,4, 11,2 Hz, 1H), 5,38 - 5,29 (m, 1H), 3,20 (br d, *J* = 13,0 Hz, 2H), 3,11 (s, 3H), 2,84 - 2,73 (m, 1H), 2,65 (br t, *J* = 11,2 Hz, 1H), 1,95 - 1,67 (m, 4H), 1,20 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H).

[00651] El **Compuesto 278** fue sintetizado de manera análoga al **Compuesto 277** usando (*E*)-4-aminobut-2-enonitrilo en el Paso 2.

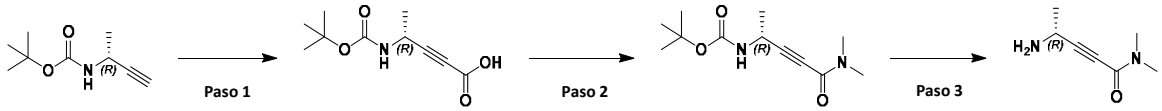
Esquema 78. Síntesis del Intermedio *N*-propil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzamida



[00652] ***Paso 1.*** A una solución de 3-bromo-*N*-propil-benzamida (400 mg, 1,65 mmol, 1,0 eq) en 1,4-dioxano (10 mL, 0,17 M) se agregó bis(pinacolato)diboro (503 mg, 1,98 mmol, 1,2 eq), acetato de potasio (515 mg, 4,95 mmol, 3,0 eq), y $Pd(dppf)Cl_2$ (100 mg, 0,165 mmol, 0,1 eq). La reacción fue agitada a 100°C bajo N_2 durante 12 h. Luego de enfriar a rt, la mezcla fue diluida con agua (10 mL) y extraída con EtOAc (15 mL × 3). Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con solución salina (10 mL × 2), secadas sobre Na_2SO_4, filtradas y concentradas bajo presión reducida. El residuo resultante fue purificado por FCC en sílice (PE:EtOAc = 9:1 - 7:3) para obtener *N*-propil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzamida (430 mg, 1,48 mmol, 90% de rendimiento) como un aceite amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8,07 (s, 1H), 8,01 - 7,89 (m, 2H), 7,46 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 6,25 (br s, 1H), 3,46 - 3,39 (m, 2H), 1,65 (dq, *J* = 14,6, 7,4 Hz, 2H), 1,36 (s, 12H), 0,99 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H).

[00653] El **Compuesto 279** fue sintetizado de manera análoga al **Compuesto 1** usando *N*-propil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzamida en el Paso 3.

Esquema 79. Síntesis del Intermedio (*R*)-4-amino-*N*,*N*-dimetilpent-2-inamida



[00654] ***Paso 1.*** Una solución de *terc*-butil *N*-[(1*R*)-1-metilprop-2-inil]carbamato (500 mg, 2,95 mmol, 1,0 eq) en THF anhidro (8,0 mL, 0,37 M) fue purgada con N_2 y enfriada a -60°C. A la solución se agregó *n*-BuLi (2,6 mL, 5,9 mmol, 2,0 eq) y la mezcla fue agitada a -60°C durante 0,5 h. CO_2 (hielo seco, ~5 g) se agregó y la mezcla fue agitada a 20°C durante 2 h. La mezcla de reacción fue inactivada con 1N HCl para ajustar el pH a 2-3, luego de ser extraída con acetato de etilo (50 mL × 3). Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con solución salina (100 mL), secadas sobre Na2SO4 anhidro, filtradas y concentradas para obtener ácido (4*R*)-4-(*terc*-butoxicarbonilamino)pent-2-inoico (400 mg, 1,88 mmol, 63% de rendimiento) como un aceite amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 9,88 (br s, 1H), 4,97 - 4,54 (m, 1H), 1,65 - 1,49 (m, 3H), 1,48 - 1,44 (m, 9H).

[00655] ***Paso 2.*** A una solución de ácido (4*R*)-4-(*terc*-butoxicarbonilamino)pent-2-inoico (200 mg, 0,938 mmol, 1,0 eq) en DMF (2,5 mL, 0,38 M) se agregó HATU (535 mg, 1,41 mmol, 1,5 eq), DIPEA (0,39 mL, 2,34 mmol, 2,5 eq), y dimetilamina (42 mg, 0,938 mmol, 1,0 eq). La reacción fue agitada a 20°C durante 1h antes de diluirse con H_2O (40 mL) y extraída con EtOAc (80 mL). Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con solución salina (50 mL), secadas sobre Na_2SO_4, filtradas y concentradas

bajo presión reducida. El residuo resultante fue purificado por TLC Prep (DCM:MeOH = 10:1) para obtener *terc*-butil *N*-[(1*R*)-4-(dimetilamino)-1-metil-4-oxo-but-2-inil]carbamato (130 mg, 0,541 mmol, 58% de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 4,82 - 4,61 (m, 1H), 2,81 (s, 6H), 1,72 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H), 1,48 - 1,46 (m, 9 H).

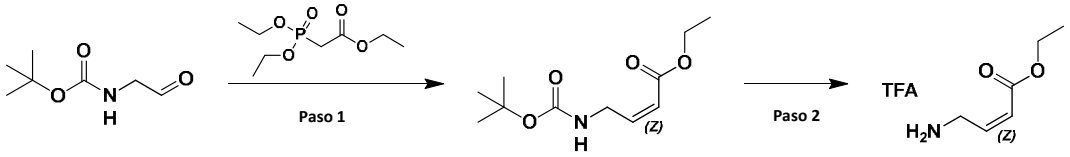
[00656] ***Paso 3.*** A una solución de *terc*-butil *N*-[(1*R*)-4-(dimetilamino)-1-metil-4-oxo-but-2-inil]carbamato (130 mg, 0,541 mmol, 1,0 eq) en DCM (3,0 mL, 0,21 M) se agregó ácido trifluoroacético (1,0 mL, 0,21 M). La reacción fue agitada a 20°C durante 1 h antes de ser concentrada *in vacuo* para obtener (*R*)-4-amino-*N*,*N*-dimetilpent-2-inamida (65 mg, 0,460 mmol, 86% de rendimiento) como un aceite amarillo. Este se usó en el siguiente paso directamente. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 4,50 - 4,42 (m, 1H), 2,92 (s, 3H), 2,81 (s, 3H), 1,82 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H).

[00657] El **Intermedio (*S*)-4-amino-*N*,*N*-dimetilpent-2-inamida** fue sintetizado de manera análoga al (*R*)-4-amino-*N*,*N*-dimetilpent-2-inamida comenzando con *terc*-butil *N*-[(1*S*)-1-metilprop-2-inil]carbamato.

[00658] El **Compuesto 280** fue sintetizado de manera análoga al **Compuesto 47** usando (*R*)-4-amino-*N*,*N*-dimetilpent-2-inamida en el Paso 5.

[00659] El **Compuesto 281** fue sintetizado de manera análoga al **Compuesto 47** usando (*S*)-4-amino-*N*,*N*-dimetilpent-2-inamida en el Paso 5.

Esquema 80. Síntesis del Intermedio etil (Z)-4-aminobut-2-enoato

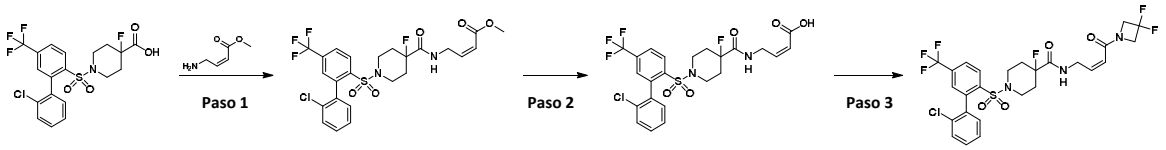


[00660] ***Paso 1.*** A una solución de etil 2-(dietoxifosforil)acetato (6,0 g, 26,8 mmol, 1,2 eq) en THF (40 mL, 0,56 M) se agregó LiHMDS (19 mL, 1,4 eq) a -70°C. Se agitó 1 h antes adición de *terc*-butil (2-oxoetil)carbamato (3,5 g, 22,0 mmol, 1,0 eq). La reacción fue agitada a -70°C durante 1 h antes de ser inactivada con NH_4Cl (40 mL) y extraída con EtOAc (100 mL × 3). Las capas orgánicas combinadas fueron secadas sobre Na_2SO_4, filtradas y concentradas bajo presión reducida. El residuo resultante fue purificado por FCC en sílice (PE:EtOAc = 1:0 a 5:1) para obtener (*Z*)-etil 4-((*terc*-butoxicarbonil)amino)but-2-enoato (3,0 g, 13,1 mmol, 59% de rendimiento) como un aceite incoloro. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 6,28 (dt, *J* = 11,3, 5,8 Hz, 1H), 5,83 (dt, *J* = 11,5, 1,8 Hz, 1H), 4,99 (br s, 1H), 4,25 (br t, *J* = 4,9 Hz, 2H), 4,18 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 1,45 (s, 9H), 1,29 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H).

[00661] ***Paso 2.*** Una solución de (*Z*)-etil 4-((*terc*-butoxicarbonil)amino)but-2-enoato (0,30 g, 1,31 mmol, 1,0 eq) en DCM (7,5 mL, 0,13 M) y ácido trifluoroacético (2,5 mL, 0,13 M) fue agitada a 15°C durante 2 h. La solución fue concentrada bajo presión reducida para obtener (*Z*)-etil 4-aminobut-2-enoato (como sal de TFA, 150 mg, 1,16 mmol, 89% de rendimiento). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8,24 (br s, 2H), 6,41 - 6,28 (m, 1H), 6,07 (br d, *J* = 11,4 Hz, 1H), 4,19 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 4,12 - 4,04 (m, 2H), 1,29 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H).

[00662] El **Intermedio metil (*Z*)-4-aminobut-2-enoato** fue sintetizado de manera análoga al etil (Z)-4-aminobut-2-enoato.

Esquema 81. Síntesis de (*Z*)-1-((2'-cloro-5-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-*N*-(4-(3,3-difluoroazetidin-1-il)-4-oxobut-2-en-1-il)-4-fluoropiperidina-4-carboxamida (Compuesto 284)



[00663] ***Paso 1.*** A una solución de ácido 1-[2-(2-clorofenil)-4-(trifluorometil)fenil]sulfonil-4-fluoro-piperidina-4-carboxílico (350 mg, 0,750 mmol, 1,0 eq) en DCM (5,0 mL, 0,15 M) se agregó metil (*Z*)-4-aminobut-2-enoato (103 mg, 0,900 mmol, 1,2 eq), 2,4,6-tripropil-1,3,5,2,4,6-trioxatrifosforinano-2,4,6-trióxido (358 mg, 1,13 mmol, 1,5 eq), y DIPEA (243 mg, 1,88 mmol, 2,5 eq). La reacción fue agitada a 25°C durante 1 h antes de ser vertida en agua (5 mL) y extraída con DCM (15 mL × 3). Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con solución salina (15 mL × 2), secadas sobre Na_2SO_4, filtradas y concentradas bajo presión reducida. El residuo resultante fue purificado por TLC Prep (PE:EtOAc = 1:1) para obtener metil (*Z*)-4-[[1-[2-(2-clorofenil)-4-(trifluorometil)fenil]sulfonil-4-fluoro-piperidina-4-carbonil]amino]but-2-enoato (240 mg, 0,430 mmol, 57% de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8,30 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,80 (dd, *J* = 8,4, 1,3 Hz, 1H), 7,59 (d, *J* = 1,1 Hz, 1H), 7,54 (dd, *J* = 7,6, 1,6 Hz, 1H), 7,43 - 7,47 (m, 1H), 7,33 - 7,42 (m, 2H), 6,85 - 6,95 (t, 1H), 6,23 (dt, *J* = 11,4, 6,5 Hz, 1H), 5,91 (d, *J* = 11,5 Hz, 1H), 4,37 (td, *J* = 6,3, 1,1 Hz, 2H), 3,74 (s, 3H), 3,28 (dt, *J* = 13,2, 2,1 Hz, 1H), 3,12 (dt, *J* = 13,2, 2,1 Hz, 1H), 2,92 (td, *J* = 12,7, 2,9 Hz, 1H), 2,69 (td, *J* = 12,8, 2,9 Hz, 1H), 1,93 - 2,30 (m, 2H), 1,70 (br s, 2H).

[00664] ***Paso 2.*** A una solución de metil (*Z*)-4-[[1-[2-(2-clorofenil)-4-(trifluorometil)fenil]sulfonil-4-fluoro-piperidina-4-carbonil]amino]but-2-enoato (240 mg, 0,430 mmol, 1,0 eq) en DCE (10 mL, 0,04 M) se agregó hidroxi(trimetil)estanano (385 mg, 2,13 mmol, 5,0 eq). La reacción fue agitada a 110°C bajo N_2 durante 24 h. Luego de enfriar a rt, la mezcla fue vertida en agua (5 mL) y extraída con DCM (15 mL × 3). Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con solución salina (15 mL × 2), secadas sobre Na_2SO_4, filtradas y concentradas bajo presión reducida para obtener el producto crudo ácido (Z)-4-[[1-[2-(2-clorofenil)-4-(trifluorometil)fenil]sulfonil-4-fluoro-piperidina-4-carbonil]amino]but-2-enoico (220 mg, 0,401 mmol, 94% de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8,30 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,53 - 7,56 (m, 1H), 7,44 - 7,46 (m, 1H), 7,37 - 7,40 (m, 2H), 6,97 - 7,07 (m, 1H), 6,09 - 6,18 (m, 1H), 5,93 (d, *J* = 11,4 Hz, 1H), 4,31 (t, *J* = 6,13 Hz, 2H), 3,04 (dd, *J* = 18,0, 7,3 Hz, 1H), 2,93 (br d, *J* = 12,5 Hz, 1H), 2,66 - 2,74 (m, 2H), 2,10 - 2,31 (m, 2H), 1,89 - 2,03 (m, 1H), 1,68 - 1,73 (m, 2H).

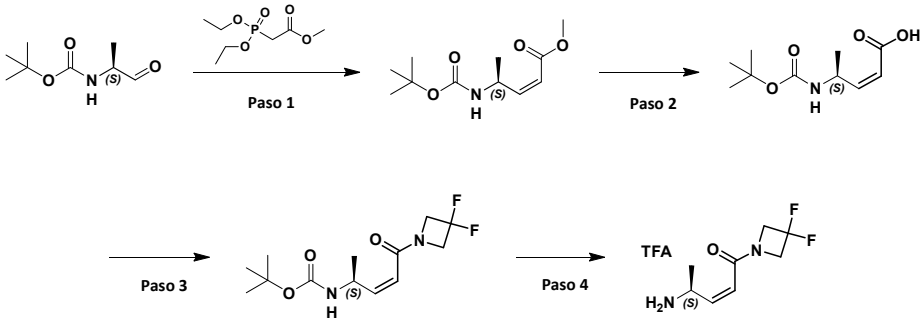
[00665] ***Paso 3.*** A una solución de ácido (Z)-4-[[1-[2-(2-clorofenil)-4-(trifluorometil)fenil]sulfonil-4-fluoro-piperidina-4-carbonil]amino]but-2-enoico (220 mg, 0,400 mmol, 1,0 eq) en DCM (5,0 mL, 0,08 M) se agregó 3,3-difluoroazetidina clorhidrato (62 mg, 0,480 mmol, 1,2 eq), 2,4,6-tripropil-1,3,5,2,4,6-trioxatrifosforinano-2,4,6-trióxido (191 mg, 0,600 mmol, 1,5 eq), y DIPEA (129 mg, 1,00 mmol, 2,5 eq).

La reacción fue agitada a 25°C durante 1 h antes de ser vertida en agua (5 mL) y extraída con DCM (15 mL × 3). Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con solución salina (15 mL × 2), secadas sobre Na_2SO_4, filtradas y concentradas bajo presión reducida. El residuo resultante fue purificado por TLC Prep (PE:EtOAc = 2:1) para obtener (*Z*)-1-((2'-cloro-5-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-*N*-(4-(3,3-difluoroazetidin-1-il)-4-oxobut-2-en-1-il)-4-fluoropiperidina-4-carboxamida (63 mg, 0,100 mmol, 25% de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,47 - 8,52 (m, 1H), 8,26 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 8,06 (dd, *J* = 8,5, 1,6 Hz, 1H), 7,74 (d, *J* = 1,3 Hz, 1H), 7,58 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,45 - 7,51 (m, 1H), 7,40 - 7,44 (m, 2H), 5,96 - 6,05 (m, 1H), 5,86 - 5,93 (m, 1H), 4,61 (br t, *J* = 12,5 Hz, 2H), 4,31 (br t, *J* = 12,8 Hz, 2H), 4,19 - 4,25 (m, 2H), 3,13 - 3,22 (m, 2H), 2,64 - 2,84 (m, 2H), 1,68 - 2,00 (m, 4H). [M+H] calculado para $C_{26}H_{24}ClF_6N_3O_4S$, 623; encontrado 624.

[00666] El **Compuesto 285** fue sintetizado de manera análoga al **Compuesto 284** comenzando con ácido 1-[4-bromo-2-(2-clorofenil)fenil]sulfonil-4-fluoro-piperidina-4-carboxílico y etil (Z)-4-aminobut-2-enoato.

[00667] El **Compuesto 286** fue sintetizado de manera análoga al **Compuesto 285** usando azetidina en el Paso 3.

Esquema 82. Síntesis del Intermedio (*S,Z*)-4-amino-1-(3,3-difluoroazetidin-1-il)pent-2-en-1-ona



[00668] ***Paso 1.*** Una solución de trimetil fosfonoacetato (6,2 g, 33,9 mmol, 1,2 eq) en THF (40 mL, 0,71 M) se colocó bajo N_2 y fue enfriada a -70°C. Se agregó LiHMDS (40 mL, 39,6 mmol, 1,4 eq, 1,0 M) y la solución se agitó a -70°C durante 1 h. Se agregó *terc*-Butil (*S*)-(1-oxopropan-2-il)carbamato (4,9 g, 28,3 mmol, 1,0 eq) en THF (20 mL) y la reacción fue agitada a -70°C durante 1 h. La mezcla de reacción fue inactivada con NH_4Cl (40 mL) y extraída con EtOAc (50 mL × 3). Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con solución salina (100 mL), secadas sobre Na_2SO_4, filtradas y concentradas bajo presión reducida. El residuo resultante fue purificado por FCC en sílice (PE:EtOAc = 1:0 a 5:1) para obtener metil (*S,Z*)-4-((*terc*-butoxicarbonil)amino)pent-2-enoato (2,0 g, 8,72 mmol, 31% de rendimiento) como un aceite amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 6,19 - 6,06 (m, 1H), 5,76 (dd, *J* = 11,6, 1,1 Hz, 1H), 5,22 - 5,11 (m, 1H), 4,77 (br s, 1H), 3,72 (s, 3H), 1,43 (s, 9H), 1,27 (br d, *J* = 6,8 Hz, 3H).

[00669] ***Paso 2.*** A una solución de metil (*S,Z*)-4-((*terc*-butoxicarbonil)amino)pent-2-enoato (1,5 g, 6,54 mmol, 1,0 eq) en DCE (20 mL, 0,33 M) bajo N_2 se agregó Me_3SnOH (4,7 g, 26,2 mmol, 4,0 eq). La reacción fue agitada a 85°C durante 96 h. Luego de enfriar a rt, la mezcla fue vertida en agua (50 mL) y

extraída con DCM (35 mL × 3). Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con solución salina (15 mL × 2), secadas sobre Na_2SO_4, filtradas y concentradas bajo presión reducida para obtener el producto crudo ácido (S,Z)-4-((terc-butoxicarbonil)amino)pent-2-enoico (1,2 g, 5,57 mmol, 85% de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 6,02 (br s, 1H), 5,78 (d, *J* = 11,7 Hz, 1H), 5,18 - 4,83 (m, 2H), 1,43 (s, 9H), 1,26 (br d, *J* = 6,7 Hz, 3H).

[00670] ***Paso 3.*** A una solución de ácido (S,Z)-4-((terc-butoxicarbonil)amino)pent-2-enoico (1,2 g, 5,57 mmol, 1,0 eq) en DCM (20 mL, 0,28 M) se agregó 2,4,6-tripropil-1,3,5,2,4,6-trioxatrifosforinano-2,4,6-trióxido (2,7 g, 8,36 mmol, 1,5 eq), DIPEA (1,8 g, 13,9 mmol, 2,5 eq), y 3,3-difluoroazetidina (sal de HCl, 867 mg, 6,69 mmol, 1,2 eq). La reacción fue agitada a 25°C durante 1 h antes de ser vertida en agua (50 mL) y extraída con DCM (20 mL × 3). Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con solución salina (15 mL × 2), secadas sobre Na_2SO_4, filtradas y concentradas bajo presión reducida. El residuo resultante fue purificado por FCC en sílice (PE:EtOAc = 1: 1) para obtener *terc*-butil (*S*,*Z*)-(5-(3,3-difluoroazetidin-1-il)-5-oxopent-3-en-2-il)carbamato (650 mg, 2,24 mmol, 40% de rendimiento) como un sólido blanco. MS (ESI): masa calculada para $C_{13}H_{20}F_2N_2O_3$, 290,1; m/z encontrada, 235,1 $[M+2H\text{-}tBu]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 6,06 (br dd, *J* = 11,1, 8,3 Hz, 1H), 5,72 (d, *J* = 11,6 Hz, 1H), 5,04 (br s, 1H), 4,53 - 4,30 (m, 4H), 1,43 (s, 9H), 1,31 - 1,26 (m, 3H).

[00671] ***Paso 4.*** A una solución de *terc*-butil (*S*,*Z*)-(5-(3,3-difluoroazetidin-1-il)-5-oxopent-3-en-2-il)carbamato (450 mg, 1,55 mmol, 1,0 eq) en DCM (3,0 mL, 0,52 M) se agregó ácido 2,2,2-trifluoroacético (353 mg, 3,10 mmol, 2,0 eq) a 0°C. La reacción fue agitada a 25°C durante 1 h bajo N_2 antes de ser concentrada para obtener (*S*,*Z*)-4-amino-1-(3,3-difluoroazetidin-1-il)pent-2-en-1-ona (sal de TFA, 285 mg, 1,50 mmol, 97% de rendimiento) como un aceite amarillo. MS (ESI): masa calculada para $C_8H_{12}F_2N_2O$, 190,1; m/z encontrada, 191,1 $[M+H]^+$.

[00672] El **Compuesto 287** fue sintetizado de manera análoga al **Compuesto 47** usando (*S*,*Z*)-4-amino-1-(3,3-difluoroazetidin-1-il)pent-2-en-1-ona en el Paso 5.

[00673] El **Intermedio (*Z*)-4-amino-1-(3,3-difluoroazetidin-1-il)but-2-en-1-ona** fue sintetizado de manera análoga al éster terc-butílico de ácido (*S*,*Z*)-4-amino-1-(3,3-difluoroazetidin-1-il)pent-2-en-1-ona comenzando con (2-oxoetil)carbámico.

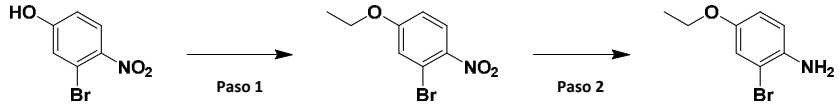
[00674] El **Intermedio (2*R*,4*S*)-*N*-((*Z*)-4-(3,3-difluoroazetidin-1-il)-4-oxobut-2-en-1-il)-4-fluoro-2-metilpiperidina-4-carboxamida** fue sintetizado de manera análoga al (2*R*,4*S*)-4-fluoro-2-metil-*N*-((*R*,*Z*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)piperidina-4-carboxamida usando (*Z*)-4-amino-1-(3,3-difluoroazetidin-1-il)but-2-en-1-ona y omitiendo la separación quiral.

[00675] El **Compuesto 288** fue sintetizado de manera análoga al **Compuesto 141** usando (2*R*,4*S*)-*N*-((*Z*)-4-(3,3-difluoroazetidin-1-il)-4-oxobut-2-en-1-il)-4-fluoro-2-metilpiperidina-4-carboxamida.

[00676] Los **Compuestos 289-292** fueron sintetizados de manera análoga al **Compuesto 288** usando el cloruro de sulfonilo adecuado.

[00677] El **Compuesto 293** fue sintetizado de manera análoga al **Compuesto 158** usando metil (3*R*,4*S*)-4-(2-clorofenil)-6,6-dimetiltetrahidro-2*H*-piran-3-carboxilato en el Paso 1 y (2*R*,4*S*)-*N*-((*Z*)-4-(3,3-difluoroazetidin-1-il)-4-oxobut-2-en-1-il)-4-fluoro-2-metilpiperidina-4-carboxamida en el Paso 2.

Esquema 83. Síntesis del Intermedio 2-bromo-4-etoxianilina



[00678] ***Paso 1.*** A una solución de 3-bromo-4-nitrofenol (5,0 g, 22,9 mmol, 1,0 eq) en DMF (50 mL, 0,46 M) se agregó yodoetano (5,3 mL, 68,8 mmol, 3,0 eq) y K_2CO_3 (9,5 g, 68,8 mmol, 3,0 eq). La reacción fue agitada a 20°C durante 16 h antes de ser vertida en agua (200 mL) y extraída con EtOAc (50 mL × 3). Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con solución salina (100 mL × 2), secadas sobre Na_2SO_4, filtradas y concentradas bajo presión reducida. El residuo resultante fue purificado por FCC en sílice (PE:EtOAc = 1:0 a 4:1) para obtener 2-bromo-4-etoxi-1-nitrobenceno (5,7 g, 23,2 mmol, rendimiento cuantitativo) como un sólido amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8,00 - 7,93 (m, 1H), 7,19 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 6,89 (dd, *J* = 9,1, 2,6 Hz, 1H), 4,10 (q, *J* = 6,9 Hz, 2H), 1,49 - 1,41 (m, 3H).

[00679] ***Paso 2.*** A una solución de 2-bromo-4-etoxi-1-nitrobenceno (5,7 g, 23,2 mmol, 1,0 eq) en etanol/agua (v/v 1:1, 50 mL, 0,46 M) se agregó NH_4Cl (6,2 g, 116 mmol, 5,0 eq) y polvo de hierro (6,5 g, 116 mmol, 5,0 eq). La reacción fue agitada a 80°C durante 1 h. Luego de enfriar a rt, la suspensión fue filtrada a través de gel de sílice y lavada con EtOH (50 mL). El filtrado fue concentrado a sequedad para obtener 2-bromo-4-etoxianilina (2,4 g, 11,1 mmol, 48% de rendimiento) como un sólido amarillo.

[00680] El **Compuesto 298** fue sintetizado de manera análoga al **Compuesto 134** usando 2-bromo-4-etoxianilina en el Paso 1 y metil (2*R*,4*S*)-4-fluoro-2-metilpiperidina-4-carboxilato en el Paso 2.

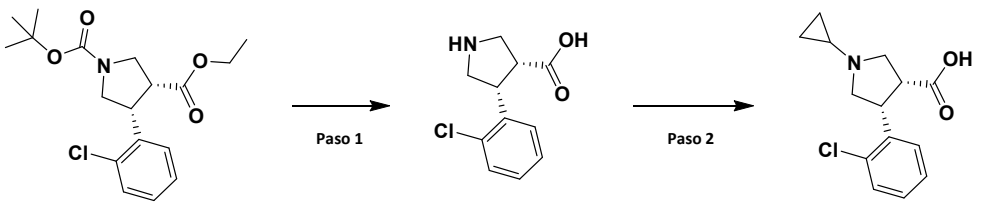
[00681] El **Compuesto 299** fue sintetizado de manera análoga al **Compuesto 298** usando (*R,Z*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-amina en el Paso 5.

[00682] El **Intermedio 2-bromo-4-(metoxi-d_3)anilina** fue sintetizado de manera análoga al 2-bromo-4-etoxianilina usando yodometano deuterado en el Paso 1.

[00683] El **Compuesto 300** fue sintetizado de manera análoga al **Compuesto 134** usando 2-bromo-4-(metoxi-d_3)anilina en el Paso 1 y metil (2*R*,4*S*)-4-fluoro-2-metilpiperidina-4-carboxilato en el Paso 2.

[00684] El **Compuesto 301** fue sintetizado de manera análoga al **Compuesto 300** usando (*R,Z*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-amina en el Paso 5.

Esquema 84. Síntesis del Intermedio ácido (3*R*,4*R*)-4-(2-clorofenil)-1-ciclopropilpirrolidina-3-carboxílico



[00685] ***Paso 1.*** Una solución de 1-(*terc*-butil) 3-etil (3*R*,4*R*)-4-(2-clorofenil)pirrolidina-1,3-dicarboxilato (400 mg, 1,13 mmol, 1,0 eq) en HBr (3,0 mL, aq. en agua) se agitó a 110°C durante 6 h.

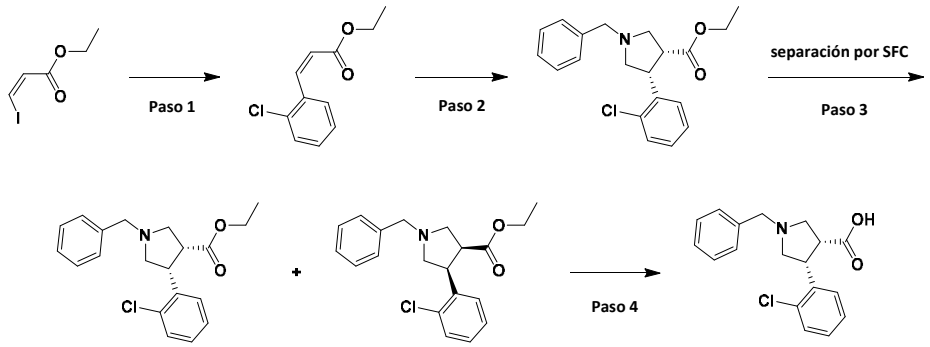
Luego de enfriar a rt, la mezcla fue concentrada *in vacuo* para obtener ácido (3R,4R)-4-(2-clorofenil)pirrolidina-3-carboxílico (250 mg, 1,11 mmol, 98% de rendimiento) como un sólido rosado. ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d_4) δ ppm 7,52 - 7,46 (m, 1H), 7,37 - 7,28 (m, 3H), 4,28 (dt, J = 12,2, 7,5 Hz, 1H), 3,91 - 3,63 (m, 5H).

[00686] ***Paso 2.*** A una solución de ácido (3R,4R)-4-(2-clorofenil)pirrolidina-3-carboxílico (250 mg, 1,11 mmol, 1,0 eq) y (1-etoxiciclopropoxi)trimetilsilano (772 mg, 4,43 mmol, 4,0 eq) en metanol (5,0 mL, 0,22 M) se agregó ácido acético (1,3 mL, 22,2 mmol, 20 eq) y $NaBH_3CN$ (209 mg, 3,32 mmol, 3,0 eq) bajo N_2. La reacción fue agitada a 60°C durante 4 h. Luego de enfriar a rt, la mezcla fue concentrada bajo presión reducida. El residuo resultante fue purificado por HPLC Prep (1-40% ACN en 0,1% TFA acuoso) para obtener ácido (3*R*,4*R*)-4-(2-clorofenil)-1-ciclopropilpirrolidina-3-carboxílico (200 mg, 0,753 mmol, 68% de rendimiento) como un sólido blanco. MS (ESI): masa calculada para $C_{14}H_{16}ClNO_2$, 265,1; m/z encontrada, 266,2 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d_4) δ ppm 7,51 - 7,45 (m, 1H), 7,35 - 7,29 (m, 3H), 4,41 - 4,26 (m, 1H), 4,14 - 3,89 (m, 4H), 3,85 - 3,76 (m, 1 H), 3,20 (tt, J = 7,3, 3,8 Hz, 1H), 1,13 - 0,98 (m, 4H).

[00687] El **Compuesto 303** fue sintetizado de manera análoga al **Compuesto 165** usando ácido (3*R*,4*R*)-4-(2-clorofenil)-1-ciclopropilpirrolidina-3-carboxílico en el Paso 4.

[00688] El **Compuesto 304** fue sintetizado de manera similar al **Compuesto 165** comenzando a partir de 4-fluoro-*N*-[(*Z*,1*R*)-1-metil-3-metilsulfonil-alil]piperidina-4-carboxamida, sal de ácido 4-metilbencensulfónico y ácido (3*R*,4*R*)-4-(2-clorofenil)-1-ciclopropilpirrolidina-3-carboxílico en el Paso 4.

Esquema 85. Síntesis del Intermedio ácido (3*R,4*_R_)-1-bencil-4-(2-clorofenil)pirrolidina-3-carboxílico



[00689] ***Paso 1.*** Una solución de etil (*Z*)-3-yodoprop-2-enoato (2,0 kg, 8,85 mol, 1,0 eq), ácido 2-clorofenilborónico (1,5 kg, 9,73 mol, 1,1 eq), y K_3PO_4 (5,6 kg, 26,5 mol, 3,0 eq) en tolueno (3,5 L, 1,8 M) y agua (1,5 L, 1,8 M) fue purgada con N_2. $Pd(dppf)Cl_2 \cdot DCM$ (7,2 g, 8,85 mmol, 0,001 eq) se agregó y la reacción fue calentada a 60°C durante 16 h bajo N_2. Luego de enfriar a rt, la mezcla fue extraída con EtOAc (1,0 L × 2). Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con solución salina (1,5 L), secadas sobre Na2SO4 anhidro, y filtradas. El filtrado fue concentrado *in vacuo* para obtener etil (*Z*)-3-(2-clorofenil)prop-2-enoato (1,7 kg, 7,91 mol, 89% de rendimiento) como un aceite incoloro. ^{1}H NMR (400

MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,45 (dd, *J* = 2,0, 7,3 Hz, 1H), 7,33 (dd, *J* = 1,6, 7,7 Hz, 1H), 7,25 - 7,14 (m, 2H), 7,08 (d, *J* = 12,3 Hz, 1H), 6,03 (d, *J* = 12,3 Hz, 1H), 4,06 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 1,13 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H).

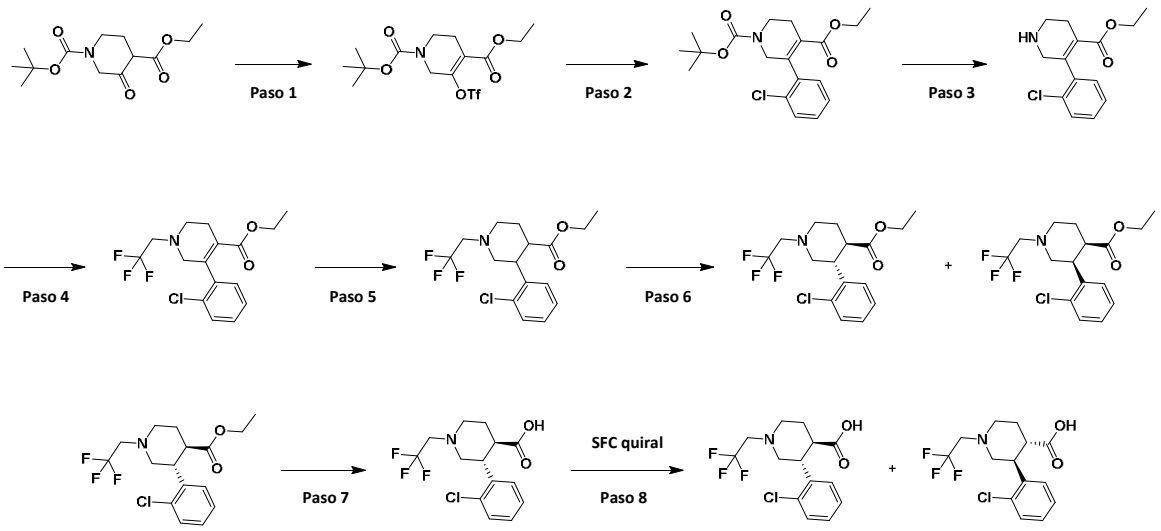
[00690] ***Paso 2.*** A una solución de etil (*Z*)-3-(2-clorofenil)prop-2-enoato (23 g, 109 mmol, 1,0 eq) y ácido 2,2,2-trifluoroacético (1,25 g, 10,9 mmol, 0,1 eq) en tolueno (300 mL, 0,36 M) se agregó *N*-(metoximetil)-*N*-(trimetilsililmetil)bencilamina (34,6 g, 131 mmol, 1,2 eq) por goteo a 50°C. La reacción fue agitada a 70°C durante 2 h. Luego de enfriar a rt, la mezcla fue inactivada con agua (200 mL) y extraída con tolueno (200 mL × 2). Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con solución salina (200 mL), secadas sobre Na2SO4 anhidro, filtradas y concentradas bajo presión reducida. El residuo resultante fue purificado por FCC en sílice (PE:EtOAc = 1:0 - 3:1) para obtener etil *rac*-(3*R*,4*R*)-1-bencil-4-(2-clorofenil)pirrolidina-3-carboxilato (30 g, 87,2 mmol, 80% de rendimiento) como un aceite incoloro. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,47 - 7,41 (m, 3H), 7,34 - 7,27 (m, 6H), 4,26 (dt, *J* = 6,6, 9,7 Hz, 1H), 3,82 (s, 2H), 3,75 - 3,51 (m, 3H), 3,22 - 3,13 (m, 1H), 3,12 - 3,05 (m, 2H), 2,91 (t, *J* = 9,0 Hz, 1H), 0,82 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H).

[00691] ***Paso 3.*** Etil *rac*-(3*R*,4*R*)-1-bencil-4-(2-clorofenil)pirrolidina-3-carboxilato (400 mg, 1,16 mmol, 1,0 eq) fue separado por SFC (Fase estacionaria: OJ (250x30mm); Fase móvil: 15% EtOH/CO_2) para obtener dos enantiómeros: P1, Rt = 4,5 min: etil (3*R,4**R*)-1-bencil-4-(2-clorofenil)pirrolidina-3-carboxilato (150 mg, 0,436 mmol, 38% de rendimiento) se obtuvo como un aceite incoloro. ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d_4) δ ppm 7,42 - 7,07 (m, 9H), 4,22 - 4,04 (m, 1H), 3,79 - 3,66 (m, 2H), 3,62 - 3,37 (m, 3H), 3,10 - 2,72 (m, 4H), 0,79 - 0,63 (m, 3H). P2, Rt = 5,9 min: etil (3**S*,4**S*)-1-bencil-4-(2-clorofenil)pirrolidina-3-carboxilato (120 mg, 0,349 mmol, 30% de rendimiento) se obtuvo como un aceite incoloro. ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d_4) δ ppm 7,53 - 7,16 (m, 9H), 4,27 - 4,14 (m, 1H), 3,89 - 3,75 (m, 2H), 3,71 - 3,42 (m, 3H), 3,18 - 2,81 (m, 4 H), 0,92 - 0,63 (m, 3H).

[00692] ***Paso 4.*** A una solución de etil (3*R,4**R*)-1-bencil-4-(2-clorofenil)pirrolidina-3-carboxilato (100 mg, 0,291 mmol, 1,0 eq) en DCE (5,0 mL, 0,058 M) se agregó hidróxido de trimetilestaño (263 mg, 1,45 mmol, 5,0 eq). La reacción fue agitada a 110°C durante 48 h. Luego de enfriar a rt, la mezcla fue concentrada para obtener ácido (3*R,4**R*)-1-bencil-4-(2-clorofenil)pirrolidina-3-carboxílico (90 mg, 0,285 mmol, 98% de rendimiento) como un sólido blanco. Este se usó en el siguiente paso sin purificación.

[00693] El **Compuesto 305** fue sintetizado de manera análoga al **Compuesto 165** usando ácido (3*R,4**R*)-1-bencil-4-(2-clorofenil)pirrolidina-3-carboxílico en el Paso 4.

Esquema 86. Síntesis del Intermedio ácido (3*R,4*R)-3-(2-clorofenil)-1-(2,2,2-trifluoroetil)piperidina-4-carboxílico



[00694] ***Paso 1.*** A una solución de 1-(*terc*-butil) 4-etil 3-oxopiperidina-1,4-dicarboxilato (10 g, 36,9 mmol, 1,0 eq) en tolueno (120 mL, 0,31 M) se agregó DIPEA (7,1 g, 55,3 mmol, 1,5 eq) y Tf_2O (12,5 g, 44,2 mmol, 1,2 eq) a 0°C. La reacción fue agitada a 20°C durante 16 h antes de ser evaporada para obtener 1-(*terc*-butil) 4-etil 5-(((trifluorometil)sulfonil)oxi)-3,6-dihidropiridina-1,4(2*H*)-dicarboxilato (14,8 g, 36,7 mmol, 98% de rendimiento) como un aceite marrón.

[00695] ***Paso 2.*** A una solución de 1-(*terc*-butil) 4-etil 5-(((trifluorometil)sulfonil)oxi)-3,6-dihidropiridina-1,4(2*H*)-dicarboxilato (30 g, 37,2 mmol, 1,0 eq) en THF (360 mL, 0,16 M) se agregó ácido (2-clorofenil)borónico (6,4 g, 40,9 mmol, 1,1 eq), K_3PO_4 (15,8 g, 74,4 mmol, 2,0 eq), y $Pd(PPh_3)_4$ (1,3 g, 1,12 mmol, 0,03 eq). La reacción se colocó bajo N_2 y fue agitada a 70°C durante 12 h. Luego de enfriar a rt, la solución fue diluida con H_2O (300 mL) y extraída con EtOAc (100 mL × 3). Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con solución salina (150 mL), secadas sobre Na_2SO_4, filtradas y concentradas bajo presión reducida. El producto crudo fue purificado por FCC en sílice (PE:EtOAc = 1:0 - 5:1) para obtener 1-(*terc*-butil) 4-etil 5-(2-clorofenil)-3,6-dihidropiridina-1,4(2*H*)-dicarboxilato (9,0 g, 24,6 mmol, 66% de rendimiento) como un sólido amarillo. MS (ESI): masa calculada para $C_{19}H_{24}ClNO_4$, 365,1; m/z encontrada, 310,0 $[M+2H\text{-}tBu]^+$.

[00696] ***Paso 3.*** A una solución de 1-(*terc*-butil) 4-etil 5-(2-clorofenil)-3,6-dihidropiridina-1,4(2*H*)-dicarboxilato (6,0 g, 16,3 mmol, 1,0 eq) en DCM (30 mL, 0,54 M) se agregó TFA (10 mL). La reacción fue agitada a 20°C durante 1 h. La mezcla fue filtrada y concentrada bajo presión reducida para obtener etil 5-(2-clorofenil)-1,2,3,6-tetrahidropiridina-4-carboxilato (como sal de TFA, 5,6 g, 14,7 mmol, 98% de rendimiento) como un sólido blanco. El producto se usó directamente sin purificación adicional.

[00697] ***Paso 4.*** A una solución de etil 5-(2-clorofenil)-1,2,3,6-tetrahidropiridina-4-carboxilato (5,6 g, 14,7 mmol, 1,0 eq) en MeCN (30 mL, 0,49 M) se agregó 2,2,2-trifluoroetil trifluorometanosulfonato (6,8 g, 29,5 mmol, 2,0 eq) y TEA (7,5 g, 73,7 mmol, 5,0 eq). La reacción fue agitada a 80°C durante 12 h. Luego de enfriar a rt, la mezcla fue vertida en agua (100 mL) y extraída con EtOAc (100 mL × 3). Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con solución salina (100 mL × 2), secadas sobre Na_2SO_4, filtradas y concentradas bajo presión reducida. El residuo resultante fue purificado por FCC en sílice (PE:EtOAc = 1:0 - 20:1) para obtener etil 5-(2-clorofenil)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1,2,3,6-

tetrahidropiridina-4-carboxilato (5,6 g, 16,1 mmol, 87% de rendimiento) como un aceite amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,54 - 7,41 (m, 1H), 7,35 - 7,30 (m, 2H), 7,20 - 7,16 (m, 1H), 3,83 - 3,78 (m, 2H), 3,32 - 3,25 (m, 2H), 2,89 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 2,58 - 2,51 (m, 2H), 2,49 - 2,38 (m, 2H), 0,77 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

[00698] ***Paso 5.*** A una solución de etil 5-(2-clorofenil)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1,2,3,6-tetrahidropiridina-4-carboxilato (5,6 g, 16,1 mmol, 1,0 eq) en metanol (50 mL, 0,32 M) se agregó magnesio (3,9 g, 161 mmol, 10 eq) en porciones y la reacción fue agitada a 20°C durante 12 h. La mezcla fue filtrada y concentrada bajo vacío. El residuo resultante fue diluido con agua (50 mL) y extraído con acetato de etilo (50 mL × 3). Las capas orgánicas combinadas fueron secadas sobre sulfato de sodio, filtradas y concentradas *in vacuo*. El residuo resultante fue purificado por FCC en sílice (PE:EtOAc = 1:0 - 50:1) para obtener etil 3-(2-clorofenil)-1-(2,2,2-trifluoroetil)piperidina-4-carboxilato (2,0 g, 5,72 mmol, 35% de rendimiento) como un aceite incoloro. MS (ESI): masa calculada para $C_{16}H_{19}ClF_3NO_2$, 349,1; m/z encontrada, 350,1 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,53 - 7,40 (m, 2H), 7,31 - 7,18 (m, 2H), 3,91 - 3,69 (m, 2H), 3,60 - 3,44 (m, 1H), 3,29 - 3,15 (m, 3H), 3,03 - 2,63 (m, 4H), 2,02 - 1,61 (m, 2H), 0,93 - 0,85 (m, 3H).

[00699] ***Paso 6.*** Etil 3-(2-clorofenil)-1-(2,2,2-trifluoroetil)piperidina-4-carboxilato (2,0 g, 5,72 mmol) fue separado por HPLC Prep (40-70% ACN en 10 mM NH_4HCO_3 acuoso) para obtener dos productos:

[00700] P1: etil (3*R,4*R)-3-(2-clorofenil)-1-(2,2,2-trifluoroetil)piperidina-4-carboxilato (racemato trans, 330 mg, 0,943 mmol, 17% de rendimiento) se obtuvo como un sólido blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,44 - 7,39 (m, 1H), 7,36 (dd, J = 7,3, 1,9 Hz, 1H), 7,22 - 7,13 (m, 2H), 3,96 - 3,78 (m, 2H), 3,74 - 3,65 (m, 1H), 3,37 (t, J = 10,4 Hz, 1H), 3,15 - 2,96 (m, 4H), 2,89 (dd, J = 10,9, 3,6 Hz, 1H), 2,86 - 2,76 (m, 1H), 2,09 - 2,00 (m, 2H), 0,97 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

[00701] P2: etil (3*S,4*R)-3-(2-clorofenil)-1-(2,2,2-trifluoroetil)piperidina-4-carboxilato (racemato cis, 1,50 g, 4,29 mmol, 75% de rendimiento) se obtuvo como un sólido blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,36 (dd, J = 7,9, 1,2 Hz, 1H), 7,29 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,27 - 7,12 (m, 2H), 3,95 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,73 (td, J = 10,9, 3,2 Hz, 1H), 3,16 - 3,01 (m, 4H), 2,75 (br d, J = 3,3 Hz, 1H), 2,59 (td, J = 11,3, 3,7 Hz, 1H), 2,39 (br t, J = 9,8 Hz, 1H), 2,07 - 1,92 (m, 2H), 1,04 - 0,98 (m, 3H).

[00702] ***Paso 7.*** A una solución de etil (3*R,4*R)-3-(2-clorofenil)-1-(2,2,2-trifluoroetil)piperidina-4-carboxilato (racemato trans, 330 mg, 0,945 mmol, 1,0 eq) en THF/agua (v/v 3:1, 4,0 mL, 0,24 M) se agregó $LiOH·H_2O$ (59 mg, 1,42 mmol, 1,5 eq). La reacción fue agitada a 20°C durante 16 h antes de ser acidificada con 2N HCl a pH ~2. El precipitado blanco fue recolectado por filtración para obtener ácido (3*R,4*R)-3-(2-clorofenil)-1-(2,2,2-trifluoroetil)piperidina-4-carboxílico (200 mg, 0,622 mmol, 66% de rendimiento) como un sólido blanco.

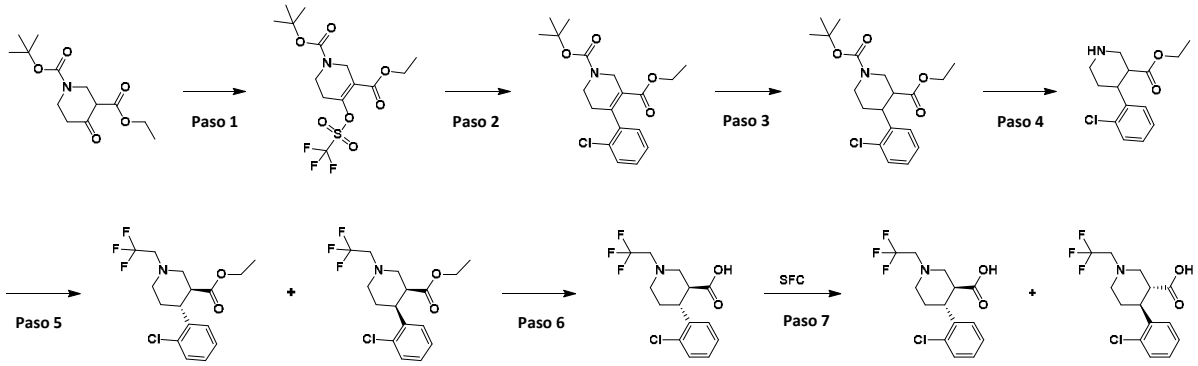
[00703] ***Paso 8.*** Ácido (3*R,4*R)-3-(2-Clorofenil)-1-(2,2,2-trifluoroetil)piperidina-4-carboxílico (200 mg, 0,622 mmol, 1,0 eq) fue separado por SFC quiral (Fase estacionaria: OZ (250x25mm); Fase móvil: 10% EtOH/CO_2; Rt(P1) = 4,26 min, Rt(P2) = 6,75 min) para obtener P1: ácido (3*R,4*R)-3-(2-clorofenil)-1-(2,2,2-trifluoroetil)piperidina-4-carboxílico (65 mg, 0,202 mmol, 33% de rendimiento)

como un sólido blanco. MS (ESI): masa calculada para $C_{14}H_{15}ClF_3NO_2$, 321,1; m/z encontrada, 322,1 $[M+H]^+$.

[00704] El **Compuesto 306** fue sintetizado de manera análoga al **Compuesto 165** usando ácido (3*R,4*R)-3-(2-clorofenil)-1-(2,2,2-trifluoroetil)piperidina-4-carboxílico en el Paso 4.

[00705] El **Compuesto 307** fue sintetizado de manera similar al **Compuesto 165** comenzando a partir de 4-fluoro-*N*-[(*Z*,1*R*)-1-metil-3-metilsulfonil-alil]piperidina-4-carboxamida, sal de ácido 4-metilbencensulfónico y ácido (3*R,4*R)-3-(2-clorofenil)-1-(2,2,2-trifluoroetil)piperidina-4-carboxílico en el Paso 4.

Esquema 87. Síntesis del Intermedio (3*R,4S*)-ácido 4-(2-clorofenil)-1-(2,2,2-trifluoroetil)piperidina-3-carboxílico**



[00706] ***Paso 1.*** Una solución de 1-*terc*-butil 3-etil 4-oxopiperidina-1,3-dicarboxilato (5,0 g, 18,4 mmol, 1,0 eq) y DIPEA (5,9 g, 46,1 mmol, 2,5 eq) en DCM (50 mL, 0,37 M) se colocó bajo N_2. A esto se agregó anhídrido trifluorometanosulfónico (6,8 g, 23,9 mmol, 1,3 eq) a -78°C bajo N_2. La reacción fue agitada a -78°C durante 0,5 h antes de ser extraída con agua (50 mL) y DCM (50 mL × 3). Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con solución salina (50 mL), secadas sobre Na_2SO_4, filtradas y concentradas bajo presión reducida. 1-*terc*-Butil 3-etil 4-(((trifluorometil)sulfonil)oxi)-5,6-dihidropiridina-1,3(2*H*)-dicarboxilato (7,4 g, 18,3 mmol, cuant.) se obtuvo como un sólido amarillo.

[00707] ***Paso 2.*** Una mezcla de 1-*terc*-butil 3-etil 4-(((trifluorometil)sulfonil)oxi)-5,6-dihidropiridina-1,3(2*H*)-dicarboxilato (7,4 g, 18,3 mmol, 1,0 eq) y ácido (2-clorofenil)borónico (3,2 g, 20,2 mmol, 1,1 eq) en THF (75 mL, 0,24 M) se colocó bajo N_2. A la mezcla se agregó K_3PO_4 (7,8 g, 36,7 mmol, 2,0 eq) y $Pd(PPh_3)_4$ (1,1 g, 0,917 mmol, 0,05 eq) y la reacción fue calentada a 65°C durante 12 h. Luego de enfriar a rt, la mezcla fue extraída con agua (50 mL) y EtOAc (50 mL × 3). Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con solución salina (50 mL), secadas sobre Na_2SO_4, filtradas y concentradas bajo presión reducida. El residuo fue purificado por FCC en sílice (PE:EtOAc = 1:0 - 5:1) para obtener 1-*terc*-butil 3-etil 4-(2-clorofenil)-5,6-dihidropiridina-1,3(2*H*)-dicarboxilato (6,5 g, 17,8 mmol, 97% de rendimiento) como un sólido amarillo. MS (ESI): masa calculada para $C_{19}H_{24}ClNO_4$, 365,1; m/z encontrada, 309,9 $[M+2H\text{-}tBu]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,34 - 7,27 (m, 1H), 7,16 (br dd, *J* = 3,6, 5,5 Hz, 2H), 7,01 - 6,94 (m, 1H), 4,43 - 4,30 (m, 1H), 4,07 - 4,01 (m, 1H), 3,90 - 3,82 (m, 2H), 3,80 -

3,72 (m, 1H), 3,34 (td, *J* = 4,4, 8,5 Hz, 1H), 2,43 (br s, 1H), 2,32 (br d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 1,44 (s, 9H), 0,83 (br s, 3H).

[00708] ***Paso 3.*** A una solución de 1-*terc*-butil 3-etil 4-(2-clorofenil)-5,6-dihidropiridina-1,3(2*H*)-dicarboxilato (4,5 g, 12,3 mmol, 1,0 eq) en metanol (45 mL, 0,27 M) se agregó magnesio (3,0 g, 123 mmol, 10 eq) a 0°C. La reacción fue agitada bajo N_2 a 25°C durante 3 h. La mezcla fue inactivada con 1M HCl (50 mL) y extraída con EtOAc (50 mL × 3). Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con solución salina (70 mL), secadas sobre Na_2SO_4, filtradas y concentradas bajo presión reducida. 1-*terc*-Butil 3-etil 4-(2-clorofenil)piperidina-1,3-dicarboxilato (4,3 g, 11,7 mmol, 95% de rendimiento) se obtuvo como un sólido amarillo. MS (ESI): masa calculada para $C_{19}H_{26}ClNO_4$, 367,1; m/z encontrada, 312,2 $[M+2H-tBu]^+$.

[00709] ***Paso 4.*** A una solución de 1-*terc*-butil 3-etil 4-(2-clorofenil)piperidina-1,3-dicarboxilato (2,5 g, 6,83 mmol, 1,0 eq) en DCM (25 mL, 0,27 M) se agregó TFA (2,3 g, 20,5 mmol, 3,0 eq) bajo N_2. La reacción fue agitada a 25°C durante 2 h antes de ser concentrada bajo presión reducida. La mezcla fue extraída con H_2O (20 mL) y DCM (20 mL × 3). Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con solución salina (50 mL), secadas sobre Na_2SO_4, filtradas y concentradas bajo reducida. Etil 4-(2-clorofenil)piperidina-3-carboxilato (2,5 g, 6,71 mmol, 98% de rendimiento) se obtuvo como un sólido blanco.

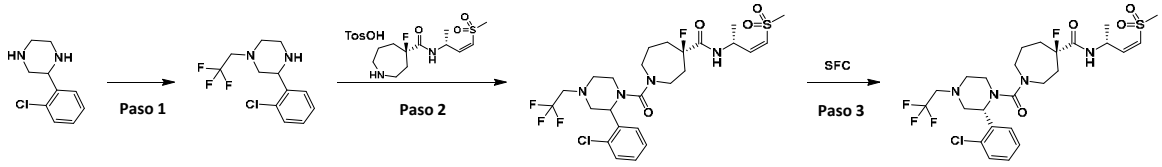
[00710] ***Paso 5.*** A etil 4-(2-clorofenil)piperidina-3-carboxilato (2,5 g, 6,58 mmol, 1,0 eq) en tolueno (25 mL, 0,26 M) se agregó DIPEA (2,0 g, 19,7 mmol, 3,0 eq) y 2,2,2-trifluoroetil trifluorometanosulfonato (3,1 g, 13,2 mmol, 2,0 eq). La reacción fue agitada a 80°C durante 16 h. Luego de enfriar a rt, la mezcla fue vertida en H_2O (30 mL) y extraída con EtOAc (30 mL × 3). Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con solución salina (90 mL), secadas sobre Na_2SO_4, filtradas y concentradas bajo presión reducida. El residuo resultante fue purificado por FCC en sílice (PE:EtOAc = 1:0 - 3:1) para obtener etil 4-(2-clorofenil)-1-(2,2,2-trifluoroetil)piperidina-3-carboxilato (racemato trans, 300 mg, 0,863 mmol, 13% de rendimiento) como un sólido blanco y etil 4-(2-clorofenil)-1-(2,2,2-trifluoroetil)piperidina-3-carboxilato (racemato cis, 1,5 g, 4,31 mmol, 65% de rendimiento) como un aceite incoloro. MS (ESI): masa calculada para $C_{16}H_{19}ClF_3NO_2$, 349,1; m/z encontrada, 350,1 $[M+H]^+$.

[00711] ***Paso 6.*** Una solución de etil 4-(2-clorofenil)-1-(2,2,2-trifluoroetil)piperidina-3-carboxilato (racemato trans, 300 mg, 0,858 mmol, 1,0 eq) en HBr (7,0 mL, 48% en agua) se agitó a 110°C durante 2 h. Luego de enfriar a rt, la mezcla fue extraída con H_2O (5,0 mL) y EtOAc (5,0 mL × 3). Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con solución salina (15 mL), secadas sobre Na_2SO_4, filtradas y concentradas bajo presión reducida. El residuo resultante fue purificado por HPLC Prep (15-55% ACN en 10 mM NH_4HCO_3 acuoso) para obtener ácido 4-(2-clorofenil)-1-(2,2,2-trifluoroetil)piperidina-3-carboxílico (racemato trans, 150 mg, 0,466 mmol, 54% de rendimiento) como un sólido blanco. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,38 - 7,30 (m, 1H), 7,26 (br s, 2H), 7,17 - 7,11 (m, 1H), 3,42 - 3,33 (m, 1H), 3,33 - 3,27 (m, 1H), 3,14 - 3,01(m, 4H), 2,72 - 2,65 (m, 1H), 2,64 - 2,56 (m, 1H), 1,94 - 1,86 (m, 1H), 1,68 - 1,55 (m, 1H).

[00712] ***Paso 7.*** Ácido 4-(2-Clorofenil)-1-(2,2,2-trifluoroetil)piperidina-3-carboxílico (racemato trans, 150 mg, 0,466 mmol) fue purificado por SFC (Fase estacionaria: AD (250x30mm); Fase móvil: 11% MeOH/CO_2, 7 min) para obtener dos productos. P2: (3*R,4**S*)-ácido 4-(2-clorofenil)-1-(2,2,2-trifluoroetil)piperidina-3-carboxílico (40 mg, 0,124 mmol, 26% de rendimiento) como un aceite amarillo pálido. MS (ESI): masa calculada para $C_{14}H_{15}ClF_3NO_2$, 321,1; m/z encontrada, 322,1 $[M+H]^+$.

[00713] El **Compuesto 308** fue sintetizado de manera análoga al **Compuesto 165** usando (3*R,4**S*)-ácido 4-(2-clorofenil)-1-(2,2,2-trifluoroetil)piperidina-3-carboxílico en el Paso 4.

Esquema 88. Síntesis de (*R*)-1-((R*)-2-(2-clorofenil)-4-(2,2,2-trifluoroetil)piperazina-1-carbonil)-4-fluoro-*N*-((*R*,*Z*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)azepano-4-carboxamida (Compuesto 309)**



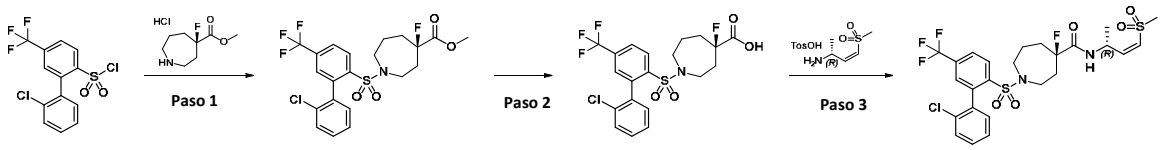
[00714] ***Paso 1.*** A una solución de 2-(2-clorofenil)piperazina (1,4 g, 7,12 mmol, 1,0 eq) en tolueno (15 mL, 0,47 M) se agregó TEA (3,0 mL, 21,4 mmol, 3,0 eq) y 2,2,2-trifluoroetil trifluorometanosulfonato (1,6 g, 7,12 mmol, 1,0 eq) a 15 °C. La reacción fue agitada a 80 °C durante 16 h. Luego de enfriar a rt, la mezcla fue vertida en agua (30 mL) y extraída con EtOAc (30 mL × 3). Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con solución salina (30 mL × 2), secadas sobre Na_2SO_4, filtradas y concentradas bajo presión reducida. El residuo resultante fue purificado por cromatografía en columna para obtener 3-(2-clorofenil)-1-(2,2,2-trifluoroetil) piperazina (500 mg, 1,79 mmol, 25% de rendimiento) como un aceite amarillo.

[00715] ***Paso 2.*** A una solución de 3-(2-clorofenil)-1-(2,2,2-trifluoroetil)piperazina (200 mg, 0,718 mmol, 1,0 eq) en DCM (2,0 mL, 0,36 M) se agregó trifosgeno (74,5 mg, 0,251 mmol, 0,4 eq) y DIPEA (0,4 mL, 2,15 mmol, 3,0 eq). La reacción fue agitada a 25°C durante 0,5 h antes de agregar (4*R*)-4-fluoro-*N*-[(*Z*,1*R*)-1-metil-3-metilsulfonil-alil]azepano-4-carboxamida (sal de TsOH, 333 mg, 0,718 mmol, 1,0 eq). La reacción fue agitada a 25°C durante 16 h antes de ser vertida en agua (20 mL) y extraída con EtOAc (20 mL × 3). Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con solución salina (20 mL × 2), secadas sobre Na_2SO_4, filtradas y concentradas bajo presión reducida. El residuo resultante fue purificado por HPLC Prep (35-65% ACN en 0,1% TFA acuoso) para obtener (4*R*)-1-[2-(2-clorofenil)-4-(2,2,2-trifluoroetil)piperazina-1-carbonil]-4-fluoro-*N*-[(*Z*,1*R*)-1-metil-3-metilsulfonil-alil]azepano-4-carboxamida (200 mg, 0,335 mmol, 47% de rendimiento) como un aceite incoloro. MS (ESI): masa calculada para $C_{25}H_{33}ClF_4N_4O_4S$, 596,2; m/z encontrada, 597,1 $[M+H]^+$.

[00716] ***Paso 3.*** (4*R*)-1-[2-(2-clorofenil)-4-(2,2,2-trifluoroetil)piperazina-1-carbonil]-4-fluoro-*N*-[(*Z*,1*R*)-1-metil-3-metilsulfonil-alil]azepano-4-carboxamida (200 mg, 0,335 mmol) fue separado por SFC (Fase estacionaria: WHELK-O1 (250x30mm); Fase móvil: 50% IPA/CO_2; Rt (P1) = 7,6 min, Rt (P2) = 10,7 min) para obtener dos productos. P2: (*R*)-1-((**R*)-2-(2-clorofenil)-4-(2,2,2-trifluoroetil)piperazina-1-carbonil)-4-fluoro-*N*-((*R*,*Z*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)azepano-4-carboxamida (105 mg, 0,175

mmol, 52% de rendimiento) como un sólido blanco. MS (ESI): masa calculada para $C_{25}H_{33}ClF_4N_4O_4S$, 596,2; m/z encontrada, 597,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,32 (dd, J = 7,7, 2,1 Hz, 1H), 7,52 (dd, J = 7,2, 2,0 Hz, 1H), 7,43 - 7,34 (m, 1H), 7,30 - 7,18 (m, 2H), 6,47 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 6,36 - 6,24 (m, 1H), 5,44 - 5,30 (m, 1H), 4,60 (dd, J = 8,7, 3,2 Hz, 1H), 3,68 - 3,50 (m, 2H), 3,39 - 3,34 (m, 1H), 3,33 - 3,30 (m, 1H), 3,30 - 3,19 (m, 3H), 3,13 (s, 3H), 2,96 - 2,80 (m, 3H), 2,74 - 2,65 (m, 1H), 2,46 (br d, J = 10,9 Hz, 1H), 2,13 - 1,83 (m, 4H), 1,75 (br s, 2H), 1,22 (d, J = 6,8 Hz, 3H).

Esquema 89. Síntesis de (*R*)-1-((2'-cloro-5-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-4-fluoro-*N*-((*R*,*Z*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)azepano-4-carboxamida (Compuesto 310)



[00717] ***Paso 1.*** A una solución de metil (*R*)-4-fluoroazepano-4-carboxilato (sal de HCl, 149 mg, 0,704 mmol, 1,0 eq) en DCM (5,0 mL, 0,14 M) se agregó DIPEA (273 mg, 2,11 mmol, 3,0 eq). 2-(2-Clorofenil)-4-(trifluorometil)bencenosulfonil cloruro (250 mg, 0,704 mmol, 1,0 eq) en DCM (2,0 mL) se agregó a la solución a 0°C. La reacción fue agitada a 20°C durante 2 h antes de ser vertida en agua (10 mL) y extraída con DCM (10 mL × 3). Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con solución salina (20 mL), secadas sobre Na_2SO_4, filtradas y concentradas bajo presión reducida. El residuo resultante fue purificado por FCC en sílice (PE:EtOAc = 10:1) para obtener metil (*R*)-1-((2'-cloro-5-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-4-fluoroazepano-4-carboxilato (320 mg, 0,648 mmol, 92% de rendimiento) como un aceite amarillo. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8,33 - 8,25 (m, 1H), 7,79 (br d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,54 - 7,36 (m, 4H), 3,77 (d, J = 5,2 Hz, 3H), 3,30 - 2,56 (m, 4H), 2,30 - 2,11 (m, 2H), 2,03 - 1,52 (m, 4H).

[00718] ***Paso 2.*** A una solución de metil (*R*)-1-((2'-cloro-5-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-4-fluoroazepano-4-carboxilato (320 mg, 0,648 mmol, 1,0 eq) en THF/agua (v/v 3:1, 4,0 mL, 0,16 M) se agregó $LiOH.H_2O$ (33 mg, 0,778 mmol, 1,2 eq). La reacción fue agitada a 20°C durante 3 h antes de diluirse con agua (5 mL) y acidificada con 1M HCl acuoso hasta pH 3-4. La mezcla fue extraída con EtOAc (10 mL × 3) y las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con solución salina (10 mL), secadas sobre Na_2SO_4, y filtradas. El filtrado fue concentrado bajo presión reducida para obtener ácido (*R*)-1-((2'-cloro-5-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-4-fluoroazepano-4-carboxílico (300 mg, 0,625 mmol, 96% de rendimiento) como un aceite amarillo. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8,34 - 8,24 (m, 1H), 7,80 (br d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,55 - 7,35 (m, 4H), 3,28 - 2,65 (m, 4H), 2,32 - 2,09 (m, 3H), 2,05 - 1,65 (m, 3H).

[00719] ***Paso 3.*** A una solución de (*R*)-1-((2'-cloro-5-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-4-fluoro-*N*-((*R*,*Z*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)azepano-4-carboxamida (200 mg, 0,417 mmol, 1,0 eq) en DMF (3,0 mL, 0,14 M) se agregó K_2CO_3 (288 mg, 2,08 mmol, 5,0 eq) y HATU (476 mg, 1,25 mmol, 3,0 eq). La mezcla fue agitada a 20°C durante 10 minutos antes de agregar (*R*,*Z*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-amina (sal de TsOH, 174 mg, 0,542 mmol, 1,3 eq). La reacción fue agitada a 20°C durante 1 h antes

de ser vertida en agua (20 mL) y extraída con EtOAc (10 mL × 3). Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con solución salina (20 mL × 3), secadas sobre Na_2SO_4, filtradas y concentradas bajo presión reducida. El producto crudo fue purificado por HPLC Prep (40-70% ACN en 10 mM NH_4HCO_3 acuoso) para obtener (*R*)-1-((2'-cloro-5-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-4-fluoro-*N*-((*R*,*Z*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)azepano-4-carboxamida (154 mg, 0,252 mmol, 62% de rendimiento) como un sólido blanco. MS (ESI): masa calculada para $C_{25}H_{27}ClF_4N_2O_5S_2$, 610,1; m/z encontrada, 611,3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,35 - 8,20 (m, 2H), 8,03 (br d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,63 - 7,56 (m, 1H), 7,52 - 7,39 (m, 3H), 6,44 (d, *J* = 11,1 Hz, 1H), 6,33 - 6,23 (m, 1H), 5,39 - 5,26 (m, 1H), 3,11 (s, 3H), 3,09 - 2,83 (m, 4H), 2,12 - 1,82 (m, 4H), 1,79 - 1,60 (m, 2H), 1,20 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H).

[00720] El **Compuesto 311** fue sintetizado de manera análoga al **Compuesto 310** usando metil (*S*)-4-fluoroazepano-4-carboxilato en el Paso 1.

[00721] El **Compuesto 312** fue sintetizado de manera análoga al **Compuesto 310** usando 2'-cloro-5-metoxi-[1,1'-bifenil]-2-sulfonil cloruro en el Paso 1.

[00722] El **Compuesto 313** fue sintetizado de manera análoga al **Compuesto 312** usando metil (*S*)-4-fluoroazepano-4-carboxilato en el Paso 1.

Ejemplo 2. Métodos analíticos generales

[00723] Los compuestos fueron analizados por LCMS usando los siguientes métodos:

[00724] ***Método 1:*** Shimadzu LC-30AD MSD:LCMS-2020 con una columna Kinetex EVO C18 5µm 2,1*30mm configurado a 40°C con una fase móvil A de 0,04 % TFA en agua y fase móvil B de 0,02 % TFA en ACN con una velocidad de flujo de 0. 8 mL/min usó el siguiente gradiente:

Tiempo (min)	**%B**
0,01	5
1,6	95
2,5	100
2,52	5
3	5

[00725] ***Método 2:*** Agilent 1200 HPLC MSD:6120 cuadrupolo simple con una columna Luna C18, 2,0*50 mm 5µm configurado a 40°C con una fase móvil A de 0,037 % TFA en agua y fase móvil B de 0,018 % TFA en ACN con una velocidad de flujo de 1 mL/min usó el siguiente gradiente:

Tiempo (min)	**%B**
0,01	5
0,4	5
3	95
4	95
4,01	5
4,5	5

[00726] ***Método 3:*** Agilent 1200 HPLC MSD:1956A cuadrupolo simple MSD con una columna Luna C18, 2,0*50 mm 5µm configurado a 40°C con una fase móvil A de 0,04 % TFA en agua y fase móvil B de 0,02 % TFA en ACN con una velocidad de flujo de 1 mL/min usó el siguiente gradiente:

Tiempo (min)	**%B**
0,01	5
0,4	5
3	95
4	95
4,01	5
4,5	5

[00727] ***Método 4:*** **Agilent** 1260 HPLC MSD:6125B cuadrupolo simple MSD con una columna Xbridge C18, 2,1*50 mm 5µm configurado a 40°C con una fase móvil A de 10 nM NH_4HCO_3 en agua y fase móvil B de ACN con una velocidad de flujo de 0,8 mL/min usó el siguiente gradiente:

Tiempo (min)	**%B**
0,01	5
0,4	5
3,4	95
3,85	95
3,86	5
4,5	5

[00728] ***Método 5:*** Agilent 1260 HPLC MSD:6125B cuadrupolo simple MSD con una columna Luna C18, 2,0*50 mm 5µm configurado a 40°C con una fase móvil A de 0,04 % TFA en agua y fase móvil B de 0,02 % TFA en ACN con una velocidad de flujo de 1 mL/min usó el siguiente gradiente:

Tiempo (min)	**%B**
0,01	5
0,4	5
3	95
4	95
4,01	5
4,5	5

[00729] ***Método 6:*** Agilent 1260 HPLC MSD:6120 cuadrupolo simple MSD con una columna Xbridge C18, 2,1*50 mm 5µm configurado a 40°C con una fase móvil A de 10 nM NH_4HCO_3 en agua y fase móvil B de ACN con una velocidad de flujo de 0,8 mL/min usó el siguiente gradiente:

Tiempo (min)	**%B**
0,01	5
3,4	95
3,85	95
3,86	5

Tiempo (min)	%B
4,5	5

[00730] ***Método 8:*** 1260 HPLC MSD:6135B cuadrupolo simple MSD con una columna Luna C18, 2,0*50 mm 5µm configurado a 40°C con una fase móvil A de 0,04 % TFA en agua y fase móvil B de 0,02 % TFA en ACN con una velocidad de flujo de 0,8 mL/min usó el siguiente gradiente:

Tiempo (min)	%B
0,01	5
0,4	5
3	95
4	95
4,01	5
4,5	5

[00731] ***Método 9:*** **Agilent** 1200 HPLC MSD:6130 cuadrupolo simple MSD con una columna Xbridge C18, 2,1*50 mm 5µm configurado a 40°C con una fase móvil A de 10 nM NH_4HCO_3 en agua y fase móvil B de ACN con una velocidad de flujo de 0,8 mL/min usó el siguiente gradiente:

Tiempo (min)	%B
0,01	5
0,4	5
3,4	95
3,85	95
3,86	5
4,5	5

[00732] ***Método 11:*** Shimadzu LC-20AD MSD:LCMS-2020 con una columna Xbridge C18, 2,1*50 mm 5µm configurado a 40°C con una fase móvil A de 10 nM NH_4HCO_3 en agua y fase móvil B de ACN con una velocidad de flujo de 1 mL/min usó el siguiente gradiente:

Tiempo (min)	%B
0,01	5
3,0	95
3,50	95
3,51	5
4,3	5

[00733] ***Método 12:*** Shimadzu LC-20ADXR MSD:LCMS-2020 configurado a 40°C con una fase móvil A de 0,04 % TFA en agua y fase móvil B de 0,02 % TFA en ACN con una velocidad de flujo de 1 mL/min usó el siguiente gradiente:

Tiempo (min)	%B
0,00	5

3,5	95
4,5	95

[00734] ***Método 13:*** Agilent 1200 & 6125B con una columna Ascentis Express C18 100*4,6 mm 2,7µm configurado a 40°C con una fase móvil A de 0,037 % TFA en agua y fase móvil B de 0,018 % TFA en ACN con una velocidad de flujo de 1 mL/min usó el siguiente gradiente:

Tiempo (min)	**%B**
0,00	60
0,4	60
6,0	70
8,0	100
8,01	60
10	60

[00735] ***Método 14:*** HPLC Agilent 1260 (con bomba cuádruple 1290) y MSD cuadripolo simple 6120B. Equipado con una columna Infinity Lab Poroshell 120 EC-C18, 4,6X150mm 4 µm usando agua con ácido fórmico al 0,1% como la fase móvil A, y acetonitrilo con ácido fórmico al 0,1% como la fase móvil B. El gradiente fue del 5 al 100 % con la fase móvil B durante 10,5 minutos y luego se mantuvo al 100 % durante 3,35 minutos. La velocidad de flujo fue de 1 mL/min.

[00736] ***Método 15:*** Shimadzu LC-20AD configurado a 40°C con una fase móvil A de 0,04 % TFA en agua y fase móvil B de 0,02 % TFA en ACN usó el siguiente gradiente:

Tiempo (min)	**%B**	**Flujo (mL/min)**
0,00	30	0,5
3,0	90	0,5
3,9	90	0,5
3,91	30	1
4,5	30	1

[00737] ***Método 16*****: Agilent** 1200+6110MS con una columna HALO 90A C18 5µm 3*30mm configurado a 40°C con una fase móvil A de 0,04 % TFA en agua y fase móvil B de 0,02 % TFA en ACN usó el siguiente gradiente:

Tiempo (min)	**%B**	**Flujo (mL/min)**
0,00	5	1,5
0,70	95	1,5
i1,16	95	1,5
1,50	5	1,5

Tabla 3. Datos analíticos representativos para los compuestos de la Invención.

Compuesto Nro.	Método de LCMS	Tiempo de retención en LCMS (min)	LCMS M+H	^{1}H NMR
1	Método 1	1,735	559,1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,36 (br d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 8,04 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,70 (dd, *J* = 8,6, 2,2 Hz, 1H), 7,47 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 7,34 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,93 - 7,03 (m, 3H), 6,45 (d, *J* = 11,2 Hz, 1H), 6,26 (dd, *J* = 11,1, 9,6 Hz, 1H), 5,25 - 5,41 (m, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,12 (s, 5H), 2,52 - 2,56 (m, 2H), 1,58 - 1,84 (m, 4H), 1,20 (d, *J* = 6,78 Hz, 3H)
2	Método 1	1,728	529,1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,34 (br d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 8,04 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,71 (dd, *J* = 8,6, 2,2 Hz, 1H), 7,36 - 7,47 (m, 6H), 6,45 (d, *J* = 11,2 Hz, 1H), 6,21 - 6,31 (m, 1H), 5,23 - 5,44 (m, 1H), 3,30 (br s, 2H), 3,11 (s, 5H), 1,59 - 1,78 (m, 4H), 1,19 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H)
3	Método 14	11,36	563	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,30 (dd, *J* = 7,8, 2,4 Hz, 1H), 7,97 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,67 (dd, *J* = 8,6, 2,3 Hz, 1H), 7,50 – 7,36 (m, 4H), 7,28 (dt, *J* = 7,3, 1,6 Hz, 1H), 6,38 (dd, *J* = 11,2, 1,0 Hz, 1H), 6,20 (dd, *J* = 11,2, 9,5 Hz, 1H), 5,27 (q, *J* = 7,7 Hz, 1H), 3,08 (d, *J* = 14,5 Hz, 2H), 3,04 (s, 3H), 2,53 (m, 2H), 1,78 – 1,56 (m, 4H), 1,13 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H)
4	Método 1	1,621	525,1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,32 (dd, *J* = 2,2, 7,5 Hz, 1H), 7,97 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,46 - 7,32 (m, 5H), 7,14 (dd, *J* = 2,6, 8,8 Hz, 1H), 6,84 (d, *J* = 3,1 Hz, 1H), 6,44 (d, *J* = 11,4 Hz, 1H), 6,26 (dd, *J* = 9,4, 11,2 Hz, 1H), 5,39 - 5,27 (m, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,11 (s, 3H), 3,05 (br d, *J* = 12,7 Hz, 2H), 2,47 - 2,36 (m, 2H), 1,81 - 1,56 (m, 4H), 1,19 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H)
5	Método 1	1,625	555,1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,33 (br d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,96 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 7,30 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,13 (dd, *J* = 2,7, 9,0 Hz, 1H), 6,98 - 6,91 (m, 3H), 6,86 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H), 6,44 (d, *J* = 11,2 Hz, 1H), 6,29 - 6,21 (m, 1H), 5,38 - 5,26 (m, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,77 (s, 3H), 3,11 (s, 3H), 3,07 (br d, *J* = 12,7 Hz, 2H), 2,46 - 2,40 (m, 2H), 1,77 - 1,54 (m, 4H), 1,18 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H)
6	Método 15	2,844		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,37 (br d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 8,04 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,75 (dd, *J* = 8,6, 2,2 Hz, 1H), 7,55 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,47 - 7,50 (m, 1H), 7,42 - 7,46 (m, 1H), 7,39 (d, *J* = 4,3 Hz, 2H), 6,45 (d, *J* = 11,3 Hz, 1H), 6,27 (dd, *J* = 11,0, 9,5 Hz, 1H), 5,29 - 5,40 (m, 1H), 3,12 - 3,19 (m, 2H), 3,10 (s, 3H), 2,58 - 2,76 (m, 2H), 1,64 - 1,99 (m, 4H), 1,20 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H)
7	Método 1	1,692	559	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,36 (br d, *J* = 5,9 Hz, 1H), 7,96 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 7,39 - 7,52 (m, 3H), 7,32 (d, *J* = 7,1 Hz, 1H), 7,17 (dd, *J* = 8,9, 2,6 Hz, 1H), 6,90 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H), 6,45 (d, *J* = 11,2 Hz, 1H), 6,21 - 6,31 (m, 1H), 5,25 - 5,41 (m, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,11 (s, 5H), 2,52 - 2,58 (m, 2H), 1,61 - 1,88 (m, 4H), 1,19 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H)
8	Método 13	2,28	554	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,37 (br d, *J* = 6,3 Hz, 1H), 8,04 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,86 - 7,93 (m, 2H), 7,71 - 7,79 (m, 2H), 7,60 - 7,68 (m, 1H), 7,57 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 6,44 (d, *J* = 10,7 Hz, 1H), 6,22 - 6,31 (m, 1H), 5,33 (br d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 3,11 (s, 5H), 2,58 (br s, 2H), 1,64 - 1,84 (m, 4H), 1,19 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H)

Compuesto Nro.	Método de LCMS	Tiempo de retención en LCMS (min)	LCMS M+H	^{1}H NMR
9	Método 2	2,535	543,2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,33 (br d, *J* = 5,9 Hz, 1H), 8,10 (dd, *J* = 5,7, 8,9 Hz, 1H), 7,47 (dt, *J* = 2,8, 8,5 Hz, 1H), 7,37 - 7,24 (m, 2H), 7,02 - 6,92 (m, 3H), 6,45 (d, *J* = 11,1 Hz, 1H), 6,26 (dd, *J* = 9,5, 11,1 Hz, 1H), 5,39 - 5,27 (m, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,11 (s, 5H), 2,59 - 2,51 (m, 2H), 1,82 - 1,57 (m, 4H), 1,19 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H)
10	Método 2	2,739	573,2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,36 (dd, *J* = 7,8, 1,6 Hz, 1H), 8,03 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,70 (dd, *J* = 8,6, 2,2 Hz, 1H), 7,46 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,32 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 6,90 - 7,00 (m, 3H), 6,45 (d, *J* = 11,1 Hz, 1H), 6,26 (dd, *J* = 10,9, 9,6 Hz, 1H), 5,25 - 5,41 (m, 1H), 4,05 (q, *J* = 7,0 Hz, 2H), 3,34 - 3,40 (m, 1H), 3,25 - 3,32 (m, 1H), 3,11 (s, 5H), 1,56 - 1,87 (m, 4H), 1,33 (t, *J* = 6,9 Hz, 3H), 1,19 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H)
11	Método 3	2,519	559,1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,39 (br d, *J* = 6,3 Hz, 1H), 7,96 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 7,52 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,45 - 7,34 (m, 3H), 7,19 (dd, *J* = 2,6, 8,9 Hz, 1H), 6,85 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 6,45 (d, *J* = 11,2 Hz, 1H), 6,32 - 6,24 (m, 1H), 5,40 - 5,30 (m, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,11 (s, 5H), 2,66 (br d, *J* = 12,0 Hz, 2H), 1,95 - 1,67 (m, 4H), 1,20 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H)
12	Método 3	2,539	539,2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,38 (dd, *J* = 2,1, 7,8 Hz, 1H), 7,96 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 7,31 - 7,10 (m, 5H), 6,77 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H), 6,45 (d, *J* = 11,2 Hz, 1H), 6,32 - 6,23 (m, 1H), 5,41 - 5,29 (m, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,11 (s, 3H), 3,10 - 2,98 (m, 2H), 2,56 (br d, *J* = 2,6 Hz, 2H), 2,01 (s, 3H), 1,91 - 1,62 (m, 4H), 1,20 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H)
13	Método 2	2,958	601,2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,34 (dd, *J* = 7,8, 2,0 Hz, 1H), 8,03 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,69 (dd, *J* = 8,6, 2,3 Hz, 1H), 7,46 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,31 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 6,90 - 7,00 (m, 3H), 6,45 (dd, *J* = 11,1, 0,7 Hz, 1H), 6,27 (dd, *J* = 11,1, 9,4 Hz, 1H), 5,23 - 5,42 (m, 1H), 3,99 (t, *J* = 6,5 Hz, 2H), 3,11 (s, 5H), 2,55 (br s, 2H), 1,57 - 1,86 (m, 6H), 1,43 (dq, *J* = 14,9, 7,4 Hz, 2H), 1,19 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H), 0,93 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H)
14	Método 2	2,854	587,2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,34 (dd, *J* = 7,9, 2,0 Hz, 1H), 8,03 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,70 (dd, *J* = 8,6, 2,2 Hz, 1H), 7,46 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,32 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 6,89 - 7,00 (m, 3H), 6,45 (d, *J* = 11,2 Hz, 1H), 6,26 (dd, *J* = 11,0, 9,5 Hz, 1H), 5,25 - 5,40 (m, 1H), 3,95 (t, *J* = 6,5 Hz, 2H), 3,05 - 3,31 (m, 6H), 1,54 - 1,88 (m, 7H), 1,19 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H), 0,97 (t, *J* = 7,5 Hz, 3H)
15	Método 1	1,81	585,1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,35 (dd, *J* = 7,6, 1,9 Hz, 1H), 8,05 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,70 (dd, *J* = 8,6, 2,2 Hz, 1H), 7,47 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,35 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,05 - 7,15 (m, 2H), 6,98 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 6,45 (d, *J* = 11,1 Hz, 1H), 6,26 (dd, *J* = 11,0, 9,5 Hz, 1H), 5,33 (sxt, *J* = 7,6 Hz, 1H), 3,86 (tt, *J* = 5,9, 2,9 Hz, 1H), 3,06 - 3,17 (m, 5H), 2,45 (br s, 2H), 1,55 - 1,84 (m, 4H), 1,20 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H), 0,61 - 0,84 (m, 4H)
16	Método 1	1,744	593,1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,37 (br d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 8,03 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,75 (dd, *J* = 8,6, 2,2 Hz, 1H), 7,38 - 7,51 (m, 2H), 6,95 - 7,08 (m,

Compuesto Nro.	Método de LCMS	Tiempo de retención en LCMS (min)	LCMS M+H	^{1}H NMR
				2H), 6,45 (d, *J* = 11,1 Hz, 1H), 6,22 - 6,33 (m, 1H), 5,26 - 5,43 (m, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,20 (br d, *J* = 11,8 Hz, 2H), 3,11 (s, 3H), 2,57 - 2,80 (m, 2H), 1,65 - 2,05 (m, 4H), 1,20 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H)
17	Método 1	1,773	587,2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,36 (dd, *J* = 7,7, 1,7 Hz, 1H), 8,04 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,71 (dd, *J* = 8,6, 2,2 Hz, 1H), 7,24 - 7,48 (m, 5H), 6,45 (d, *J* = 11,1 Hz, 1H), 6,21 - 6,31 (m, 1H), 5,23 - 5,45 (m, 1H), 4,51 (s, 2H), 3,50 (q, *J* = 6,9 Hz, 2H), 3,34 (s, 3H), 3,12 (s, 4H), 1,56 - 1,79 (m, 4H), 1,11 - 1,25 (m, 6H)
18	Método 1	1,715	597	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,38 (dd, *J* = 7,8, 1,9 Hz, 1H), 8,27 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 8,06 (dd, *J* = 8,4, 1,5 Hz, 1H), 7,74 (d, *J* = 1,4 Hz, 1H), 7,58 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,48 (td, *J* = 5,4, 3,0 Hz, 1H), 7,39 - 7,45 (m, 2H), 6,45 (d, *J* = 11,1 Hz, 1H), 6,28 (dd, *J* = 11,1, 9,5 Hz, 1H), 5,28 - 5,41 (m, 1H), 3,15 - 3,24 (m, 2H), 3,11 (s, 3H), 2,78 (td, *J* = 12,6, 2,9 Hz, 1H), 2,62 - 2,68 (m, 1H), 1,81 - 2,02 (m, 2H), 1,67 - 1,80 (m, 2H), 1,21 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H)
19	Método 14	9,798	525	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,35 (dd, *J* = 7,9, 2,5 Hz, 1H), 8,04 (dd, *J* = 8,1, 1,4 Hz, 1H), 7,73 (td, *J* = 7,5, 1,4 Hz, 1H), 7,63 (td, *J* = 7,7, 1,4 Hz, 1H), 7,40 (dd, *J* = 7,6, 1,4 Hz, 1H), 7,33 (t, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,04 – 6,86 (m, 3H), 6,45 (d, *J* = 11,2 Hz, 1H), 6,27 (dd, *J* = 11,2, 9,4 Hz, 1H), 5,42 – 5,24 (m, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,12 (s, 5H), 1,83 – 1,56 (m, 4H), 1,20 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H)
20	Método 1	1,727	529,1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,34 (br d, *J* = 6,4 Hz, 1H), 8,04 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,71 (dd, *J* = 8,6, 2,2 Hz, 1H), 7,35 - 7,49 (m, 6H), 6,45 (d, *J* = 11,2 Hz, 1H), 6,21 - 6,33 (m, 1H), 5,23 - 5,44 (m, 1H), 3,27 - 3,32 (m, 2H), 3,11 (s, 5H), 1,59 - 1,80 (m, 4H), 1,19 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H)
21	Método 1	1,62	525,1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,33 (dd, *J* = 1,7, 7,6 Hz, 1H), 7,97 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 7,44 - 7,34 (m, 5H), 7,14 (dd, *J* = 2,7, 9,0 Hz, 1H), 6,84 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H), 6,45 (d, *J* = 11,3 Hz, 1H), 6,26 (dd, *J* = 9,6, 11,1 Hz, 1H), 5,40 - 5,28 (m, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,11 (s, 3H), 3,05 (br d, *J* = 12,5 Hz, 2H), 2,46 - 2,38 (m, 2H), 1,79 - 1,56 (m, 4H), 1,19 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H)
22	Método 1	1,697	559	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,36 (br d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,96 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 7,39 - 7,50 (m, 3H), 7,32 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 7,17 (dd, *J* = 8,9, 2,6 Hz, 1H), 6,90 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H), 6,45 (d, *J* = 11,2 Hz, 1H), 6,22 - 6,33 (m, 1H), 5,27 - 5,41 (m, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,06 - 3,17 (m, 5H), 2,55 (br s, 2H), 1,60 - 1,87 (m, 4H), 1,19 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H)
23	Método 1	1,736	563	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,38 (br d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 8,04 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,75 (dd, *J* = 2,0, 8,5 Hz, 1H), 7,55 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,51 - 7,42 (m, 2H), 7,40 (d, *J* = 4,1 Hz, 2H), 6,45 (d, *J* = 11,2 Hz, 1H), 6,31 - 6,23 (m, 1H), 5,35 (br d, *J* = 6,9 Hz, 1H), 3,11 (s, 5H), 2,76 - 2,58 (m, 2H), 1,72 (br d, *J* = 13,6 Hz, 4H), 1,20 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H)
24	Método 1	1,645	539,2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,35 (br d, *J* = 5,9 Hz, 1H), 7,96 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 7,32 - 7,08 (m, 5H), 6,77 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 6,45 (d, *J* = 11,3 Hz,

Compuesto Nro.	Método de LCMS	Tiempo de retención en LCMS (min)	LCMS M+H	^{1}H NMR
				1H), 6,33 - 6,22 (m, 1H), 5,44 - 5,26 (m, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,11 (s, 3H), 3,03 (br d, *J* = 12,4 Hz, 2H), 2,61 - 2,53 (m, 2H), 2,02 (s, 3H), 1,94 - 1,73 (m, 2H), 1,68 (br d, J = 11,0 Hz, 2H), 1,20 (d, J = 6,8 Hz, 3H)
25	Método 1	1,635	559,1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ ppm 8,37 (br d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,97 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 7,58 - 7,48 (m, 1H), 7,46 - 7,31 (m, 3H), 7,19 (dd, *J* = 2,7, 8,9 Hz, 1H), 6,85 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H), 6,45 (d, *J* = 11,1 Hz, 1H), 6,28 (dd, *J* = 9,5, 11,0 Hz, 1H), 5,43 - 5,27 (m, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,11 (s, 5H), 2,60 - 2,52 (m, 2H), 2,01 - 1,79 (m, 2H), 1,78 - 1,68 (m, 2H), 1,21 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H)
26	Método 1	1,655	577,1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ ppm 8,28 - 8,43 (m, 1H), 7,96 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 7,32 - 7,51 (m, 2H), 7,17 - 7,28 (m, 2H), 6,91 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 6,45 (d, *J* = 11,3 Hz, 1H), 6,18 - 6,34 (m, 1H), 5,35 (sxt, *J* = 7,5 Hz, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,12 - 3,25 (m, 2H), 3,11 (s, 3H), 2,53 - 2,73 (m, 2H), 1,64 - 2,03 (m, 4H), 1,18 - 1,25 (m, 3H)
27	Método 1	1,677	577,2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ ppm 8,38 (br d, *J* = 6,5 Hz, 1H), 7,96 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 7,53 (dd, *J* = 8,9, 2,5 Hz, 1H), 7,41 (dd, *J* = 8,5, 6,3 Hz, 1H), 7,15 - 7,30 (m, 2H), 6,88 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H), 6,46 (d, *J* = 11,3 Hz, 1H), 6,29 (dd, *J* = 11,1, 9,5 Hz, 1H), 5,26 - 5,42 (m, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,12 -3,22 (m, 2H), 3,12 (s, 3H), 2,54 - 2,73 (m, 2H), 1,59 - 2,03 (m, 4H), 1,21 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H)
28	Método 1	1,661	576,9	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ ppm 8,37 (dd, *J* = 7,8, 2,1 Hz, 1H), 7,96 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 7,56 (dd, *J* = 8,8, 5,1 Hz, 1H), 7,19 - 7,35 (m, 3H), 6,90 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H), 6,45 (d, *J* = 11,3 Hz, 1H), 6,28 (dd, *J* = 11,1, 9,5 Hz, 1H), 5,30 - 5,40 (m, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,14 - 3,22 (m, 2H), 3,11 (s, 3H), 2,57 - 2,74 (m, 2H), 1,70 - 2,00 (m, 4H), 1,21 (d, J = 6,9 Hz, 3H)
29	Método 1	1,709	593,1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ ppm 8,15 (s, 1H), 7,50 (br d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 7,46 - 7,41 (m, 1H), 7,40 - 7,30 (m, 2H), 6,81 (s, 1H), 6,41 (br s, 1H), 6,29 (d, *J* = 11,0 Hz, 1H), 6,07 (ddd, *J* = 3,4, 9,5, 11,0 Hz, 1H), 5,41 - 5,27 (m, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,29 (br s, 1H), 3,19 (s, 3H), 3,16 - 3,09 (m, 1H), 2,92 - 2,54 (m, 2H), 2,23 - 1,94 (m, 2H), 1,76 - 1,59 (m, 2H), 1,38 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H)
30	Método 1	1,633	577,2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ ppm 8,38 (br d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 7,98 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 7,44 - 7,51 (m, 1H), 7,40 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,20 - 7,31 (m, 2H), 6,96 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H), 6,45 (d, *J* = 11,3 Hz, 1H), 6,24 - 6,32 (m, 1H), 5,35 (br d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,11 (s, 3H), 2,63 - 2,71 (m, 1H), 1,79 - 2,05 (m, 4H), 1,73 (s, 1H), 1,23 (s, 3H)
31	Método 1	1,672	547,1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ ppm 8,36 (br d, *J* = 5,9 Hz, 1H), 8,11 (dd, *J* = 8,9, 5,7 Hz, 1H), 7,28 - 7,60 (m, 6H), 6,45 (d, *J* = 11,3 Hz, 1H), 6,28 (dd, *J* = 11,1, 9,5 Hz, 1H), 5,26 - 5,44 (m, 1H), 3,04 - 3,19 (m, 5H), 2,67 - 2,77 (m, 1H), 2,55 - 2,64 (m, 1H), 1,68 - 2,05 (m, 4H), 1,20 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H)
32	Método 1	1,712	593	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ ppm 8,35 (br d, *J* = 5,9 Hz, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,50 - 7,60 (m, 1H), 7,34 - 7,47 (m, 3H), 7,10 (s, 1H), 6,45 (d, *J* = 11,3 Hz, 1H),

Compuesto Nro.	Método de LCMS	Tiempo de retención en LCMS (min)	LCMS M+H	^{1}H NMR
				6,27 (dd, *J* = 11,1, 9,5 Hz, 1H), 5,24 - 5,45 (m, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,10 (s, 5H), 2,64 - 2,74 (m, 2H), 1,66 - 1,97 (m, 4H), 1,20 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H)
33	Método 1	1,655	597	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,35 - 8,41 (m, 1H), 8,26 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 8,06 (dd, *J* = 8,4, 1,4 Hz, 1H), 7,75 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 7,58 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,45 - 7,51 (m, 1H), 7,40 - 7,45 (m, 2H), 6,45 (d, *J* = 11,3 Hz, 1H), 6,28 (dd, *J* = 11,1, 9,4 Hz, 1H), 5,28 - 5,41 (m, 1H), 3,13 - 3,24 (m, 2H), 3,11 (s, 3H), 2,78 (td, *J* = 12,6, 2,5 Hz, 1H), 2,58 - 2,65 (m, 1H), 1,79 - 2,02 (m, 2H), 1,65 - 1,78 (m, 2H), 1,20 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H)
34	Método 1	1,674	613	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,38 (br d, *J* = 6,1 Hz, 1H), 8,18 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,68 (br d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,57 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,44 - 7,49 (m, 1H), 7,35 - 7,43 (m, 3H), 6,45 (d, *J* = 11,3 Hz, 1H), 6,23 - 6,32 (m, 1H), 5,29 - 5,41 (m, 1H), 3,04 - 3,23 (m, 5H), 2,69 - 2,84 (m, 1H), 2,55 - 2,64 (m, 1H), 1,64 - 2,05 (m, 4H), 1,20 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H)
35	Método 1	1,545	554,1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,34 - 8,41 (m, 1H), 8,12 - 8,22 (m, 2H), 7,94 - 7,97 (m, 1H), 7,55 - 7,59 (m, 1H), 7,37 - 7,50 (m, 3H), 6,42 - 6,47 (m, 1H), 6,23 - 6,31 (m, 1H), 5,29 - 5,38 (m, 1H), 3,13 - 3,19 (m, 2H), 3,10 (s, 3H), 2,72 - 2,83 (m, 2H), 2,62 - 2,68 (m, 2H), 1,68 - 1,78 (m, 2H), 1,20 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H)
36	Método 1	1,678	545	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,56 (br s, 1H), 8,04 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,70 (dd, *J* = 8,5, 2,3 Hz, 1H), 7,46 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,30 - 7,38 (m, 1H), 6,94 - 7,02 (m, 3H), 6,64 - 6,73 (m, 1H), 6,55 - 6,62 (m, 1H), 3,91 (br s, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,13 (br d, *J* = 13,2 Hz, 2H), 2,99 (s, 3H), 2,54 (br s, 2H), 1,65 - 1,86 (m, 4H)
37	Método 1	1,67	515,1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,55 (br s, 1H), 7,99 - 8,11 (m, 1H), 7,71 (dd, *J* = 8,6, 2,2 Hz, 1H), 7,33 - 7,52 (m, 6H), 6,65 - 6,73 (m, 1H), 6,54 - 6,63 (m, 1H), 3,92 (br s, 2H), 3,30 (br s, 2H), 3,10 (br d, *J* = 13,2 Hz, 2H), 2,99 (s, 3H), 1,62 - 1,85 (m, 4H)
38	Método 1	1,554	511,1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,54 (br t, *J* = 5,3 Hz, 1H), 7,98 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,43 - 7,36 (m, 5H), 7,15 (dd, *J* = 2,6, 8,8 Hz, 1H), 6,85 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H), 6,74 - 6,65 (m, 1H), 6,62 - 6,54 (m, 1H), 3,91 (br t, *J* = 4,4 Hz, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,07 (br d, *J* = 12,7 Hz, 2H), 2,99 (s, 3H), 2,47 - 2,41 (m, 2H), 1,79 - 1,62 (m, 4H)
39	Método 1	1,568	541,1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,54 (br s, 1H), 7,97 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 7,35 - 7,28 (m, 1H), 7,14 (dd, *J* = 2,6, 8,9 Hz, 1H), 6,98 - 6,92 (m, 3H), 6,87 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H), 6,73 - 6,65 (m, 1H), 6,62 - 6,55 (m, 1H), 3,92 (br s, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,78 (s, 3H), 3,10 (br d, *J* = 12,9 Hz, 2H), 2,99 (s, 3H), 2,45 (br s, 2H),1,71 (br d, *J* = 17,6 Hz, 4H)
40	Método 14	10,593	549	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,59 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 8,05 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,76 (dd, *J* = 8,6, 2,3 Hz, 1H), 7,60 – 7,54 (m, 1H), 7,53 – 7,38 (m, 4H), 6,71 (dt, *J* = 15,3, 4,2 Hz, 1H), 6,60 (dt, *J* = 15,2, 1,7 Hz, 1H), 3,98 – 3,91 (m, 2H), 3,18 (d, *J* =

Compuesto Nro.	Método de LCMS	Tiempo de retención en LCMS (min)	LCMS M+H	^{1}H NMR
				12,8 Hz, 2H), 3,00 (s, 3H), 2,78 – 2,59 (m, 2H), 2,00 – 1,78 (m, 4H)
41	Método 1	1,628	545	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,57 (br s, 1H), 7,97 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,39 - 7,52 (m, 3H), 7,33 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 7,17 (dd, J = 8,9, 2,6 Hz, 1H), 6,91 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 6,65 - 6,76 (m, 1H), 6,55 -6,64 (m, 1H), 3,92 (br s, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,13 (br d, J = 12,9 Hz, 2H), 2,99 (s, 3H), 2,52 - 2,58 (m, 2H), 1,68 - 1,89 (m, 4H)
42	Método 1	1,608	525,1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,56 (br s, 1H), 7,92 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,32 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,21 (s, 1H), 6,88 - 7,02 (m, 3H), 6,64 - 6,76 (m, 1H), 6,54 - 6,62 (m, 1H), 3,91 (br s, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,31 (br s, 2H), 3,12 (br d, J = 12,7 Hz, 2H), 2,99 (s, 3H), 2,41 (s, 3H), 1,59 - 1,86 (m, 4H)
43	Método 3	2,42	545,1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,62 - 8,57 (m, 1H), 7,97 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,45 - 7,35 (m, 3H), 7,19 (dd, J = 2,6, 8,9 Hz, 1H), 6,85 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 6,74 - 6,66 (m, 1H), 6,63 - 6,56 (m, 1H), 3,93 (br t, J = 4,1 Hz, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,13 (br d, J = 12,3 Hz, 2H), 3,00 (s, 3H), 2,70 - 2,60 (m, 2H), 1,98 - 1,77 (m, 4H)
44	Método 1	1,596	525,1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,62 - 8,55 (m, 1H), 7,97 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,29 - 7,23 (m, 2H), 7,20 (dt, J = 1,9, 7,1 Hz, 1H), 7,17 - 7,11 (m, 2H), 6,77 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 6,74 - 6,66 (m, 1H), 6,62 - 6,55 (m, 1H), 3,93 (br t, J = 4,1 Hz, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,15 - 3,01 (m, 2H), 2,99 (s, 3H), 2,61 - 2,53 (m, 2H), 2,02 (s, 3H), 1,96 - 1,73 (m, 4H)
45	Método 1	1,721	549	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,59 (br s, 1H), 8,04 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,73 (dd, J = 8,6, 2,2 Hz, 1H), 7,43 - 7,54 (m, 4H), 7,35 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 6,66 - 6,74 (m, 1H), 6,56 - 6,62 (m, 1H), 3,92 (br s, 2H), 3,16 (br d, J = 12,8 Hz, 2H), 2,99 (s, 3H), 2,57 (br d, J = 12,6 Hz, 2H), 1,72 - 1,90 (m, 4H)
46	Método 1	1,741	553,1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,57 (br s, 1H), 8,03 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,93 - 7,98 (m, 1H), 7,72 (dd, J = 8,5, 2,2 Hz, 1H), 7,27 - 7,52 (m, 5H), 6,65 - 6,75 (m, 1H), 6,54 - 6,63 (m, 1H), 3,92 (br s, 2H), 3,14 (br d, J = 12,8 Hz, 2H), 2,99 (s, 3H), 2,53 - 2,62 (m, 1H), 2,04 (s, 3H), 1,69 - 1,93 (m, 4H)
47	Método 1	1,592	607	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,37 (br d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,99 - 7,92 (m, 1H), 7,92 - 7,86 (m, 1H), 7,60 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,58 - 7,51 (m, 1H), 7,49 - 7,41 (m, 1H), 7,39 (d, J = 4,1 Hz, 2H), 6,45 (d, J = 11,3 Hz, 1H), 6,28 (dd, J = 9,5, 11,1 Hz, 1H), 5,44 - 5,27 (m, 1H), 3,21 - 3,05 (m, 5H), 2,79 - 2,69 (m, 1H), 2,65 - 2,56 (m, 1H), 2,02 - 1,61 (m, 4H), 1,20 (d, J = 6,9 Hz, 3H)
48	Método 2	2,791	624,9	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,39 (br d, J = 6,4 Hz, 1H), 7,89 - 7,96 (m, 2H), 7,67 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,55 - 7,63 (m, 1H), 7,30 - 7,38 (m, 2H), 6,45 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 6,23 - 6,32 (m, 1H), 5,28 - 5,40 (m, 1H), 3,21 (br s, 2H), 3,11 (s, 3H), 2,72 - 2,81 (m, 1H), 2,70 (br s, 1H), 1,70 - 1,96 (m, 4H), 1,20 - 1,26 (m, 3H)

Compuesto Nro.	Método de LCMS	Tiempo de retención en LCMS (min)	LCMS M+H	^{1}H NMR
49	Método 2	2,799	587	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,37 (br d, J = 6,6 Hz, 1H), 7,96 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,84 (dd, J = 8,5, 1,9 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,09 - 7,34 (m, 4H), 6,45 (d, J = 11,1 Hz, 1H), 6,21 - 6,33 (m, 1H), 5,27 - 5,40 (m, 1H), 3,43 (br s, 3H), 3,14 (br s, 1H), 3,06 (br d, J = 12,8 Hz, 1H), 2,61 - 2,67 (m, 2H), 2,01 (s, 3H), 1,66 - 1,95 (m, 4H), 1,20 (d, J = 6,9 Hz, 3H)
50	Método 1	1,678	625	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,39 (br d, J = 6,5 Hz, 1H), 7,87 - 8,00 (m, 2H), 7,64 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,56 (dd, J = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 7,46 (dd, J = 8,7, 6,3 Hz, 1H), 7,25 - 7,34 (m, 1H), 6,46 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 6,23 - 6,34 (m, 1H), 5,36 (br d, J = 8,4 Hz, 1H), 3,19 (br d, J = 5,1 Hz, 2H), 3,11 (s, 3H), 2,65 - 2,82 (m, 2H), 1,74 - 1,95 (m, 4H), 1,21 (d, J = 6,9 Hz, 3H)
51	Método 1	1,723	601	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,38 (br d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,96 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,83 - 7,89 (m, 1H), 7,53 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,29 - 7,42 (m, 2H), 7,23 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,14 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,46 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 6,23 - 6,34 (m, 1H), 5,28 - 5,43 (m, 1H), 3,05 - 3,18 (m, 4H), 2,58 (br s, 3H), 2,22 (dq, J = 14,9, 7,5 Hz, 2H), 1,65 - 1,89 (m, 4H), 1,21 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,06 (t, J = 7,5 Hz, 3H)
52	Método 1	1,669	625	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,38 (dd, J = 7,9, 1,9 Hz, 1H), 7,88 - 8,00 (m, 2H), 7,69 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,39 - 7,51 (m, 2H), 7,25 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 6,45 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 6,28 (dd, J = 11,1, 9,5 Hz, 1H), 5,29 - 5,40 (m, 1H), 3,14 - 3,27 (m, 2H), 3,11 (s, 3H), 2,69 - 2,80 (m, 1H), 2,57 - 2,66 (m, 1H), 1,70 - 2,02 (m, 4H), 1,21 (d, J = 6,9 Hz, 3H)
53	Método 1	1,732	621	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,40 (br d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,79 - 8,02 (m, 2H), 7,58 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,19 - 7,31 (m, 2H), 6,47 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 6,25 - 6,35 (m, 1H), 5,26 - 5,50 (m, 1H), 3,13 (s, 4H), 2,56 - 2,81 (m, 2H), 2,34 - 2,41 (m, 3H), 1,70 - 1,99 (m, 4H), 1,22 (d, J = 6,9 Hz, 3H)
54	Método 1	1,681	641	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,39 (dd, J = 1,8, 7,8 Hz, 1H), 7,95 - 7,84 (m, 2H), 7,81 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,74 - 7,61 (m, 2H), 7,59 (s, 1H), 7,44 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 6,45 (d, J = 11,3 Hz, 1H), 6,28 (dd, J = 9,6, 11,1 Hz, 1H), 5,43 - 5,26 (m, 1H), 3,27 (br s, 1H), 3,16 (br d, J = 12,5 Hz, 1H), 3,12 - 3,06 (m, 3H), 2,80 - 2,61 (m, 2H), 2,02 - 1,67 (m, 4H), 1,21 (d, J = 6,8 Hz, 3H)
55	Método 1	1,725	607	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,37 (dd, J = 7,8, 2,1 Hz, 1H), 7,93 - 7,96 (m, 1H), 7,85 - 7,89 (m, 1H), 7,64 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,48 - 7,52 (m, 1H), 7,43 - 7,48 (m, 2H), 7,33 - 7,36 (m, 1H), 6,45 (dd, J = 11,1, 0,8 Hz, 1H), 6,27 (dd, J = 11,1, 9,5 Hz, 1H), 5,29 -5,39 (m, 1H), 3,15 (br d, J = 13,0 Hz, 2H), 3,11 (s, 3H), 2,53 - 2,63 (m, 2H), 1,65 - 1,87 (m, 4H), 1,20 (d, J = 6,9 Hz, 3H)
56	Método 1	1,716	605,1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,38 (br d, J = 6,2 Hz, 1H), 7,83 - 8,00 (m, 2H), 7,57 (s, 1H), 7,16 - 7,32 (m, 2H), 7,02 (br d, J = 6,7 Hz, 1H), 6,45 (br d, J = 11,6 Hz, 1H), 6,28 (br t, J = 10,5 Hz, 1H), 5,34 (br d, J = 8,2 Hz, 1H), 3,20 (br d, J = 12,5 Hz, 4H),

Compuesto Nro.	Método de LCMS	Tiempo de retención en LCMS (min)	LCMS M+H	^{1}H NMR
				3,11 (s, 3H), 1,90 (br s, 3H), 1,67 - 1,84 (m, 4H), 1,20 (br d, *J* = 6,7 Hz, 3H)
57	Método 1	1,658	573,1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,34 (br d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,97 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,85 (dd, *J* = 8,6, 2,1 Hz, 1H), 7,58 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,42 -7,47 (m, 3H), 7,38 - 7,41 (m, 2H), 6,45 (d, *J* = 11,3 Hz, 1H), 6,27 (dd, *J* = 10,9, 9,6 Hz, 1H), 5,29 - 5,41 (m, 1H), 3,30 (br s, 2H), 3,12 (s, 3H), 3,08 (br s, 2H), 1,59 - 1,81 (m, 4H), 1,20 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H)
58	Método 1	1,865	650,9	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,37 (dd, *J* = 7,7, 1,9 Hz, 1H), 7,91 - 7,99 (m, 1H), 7,83 - 7,89 (m, 1H), 7,57 - 7,70 (m, 3H), 7,34 - 7,45 (m, 2H), 6,45 (d, *J* = 11,5 Hz, 1H), 6,27 (dd, *J* = 11,7, 9,6 Hz, 1H), 5,25 - 5,42 (m, 1H), 3,09 - 3,19 (m, 5H), 2,58 (br t, *J* = 12,3 Hz, 2H), 1,58 - 1,92 (m, 4H), 1,20 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H)
59	Método 1	1,179	621,1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,38 (br d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,93 - 8,02 (m, 1H), 7,85 - 7,90 (m, 1H), 7,59 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,41 (br d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,29 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,19 - 7,24 (m, 1H), 6,45 (d, *J* = 11,3 Hz, 1H), 6,22 - 6,33 (m, 1H), 5,27 - 5,40 (m, 1H), 3,11 (s, 3H), 2,65 - 2,75 (m, 4H), 2,39 (s, 3H), 1,65 - 1,93 (m, 4H), 1,20 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H)
60	Método 1	1,769	621	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,37 (br d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,82 - 8,02 (m, 2H), 7,56 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,15 - 7,29 (m, 2H), 6,45 (d, *J* = 11,1 Hz, 1H), 6,23 - 6,32 (m, 1H), 5,27 - 5,41 (m, 1H), 3,15 (br d, *J* = 11,5 Hz, 2H), 3,11 (s, 3H), 2,65 - 2,78 (m, 2H), 2,36 (s, 3H), 1,69 - 1,94 (m, 4H), 1,20 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H)
61	Método 1	1,746	603	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,37 - 8,33 (m, 1H), 7,95 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,84 (dd, *J* = 2,1, 8,6 Hz, 1H), 7,59 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,33 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,01 - 6,93 (m, 3H), 6,45 (d, *J* = 11,1 Hz, 1H), 6,26 (dd, *J* = 9,6, 11,1 Hz, 1H), 5,38 - 5,28 (m, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,14 - 3,12 (m, 1H), 3,11 (s, 3H), 3,11 - 3,08 (m, 1H), 2,53 - 2,52 (m, 2H), 1,80 - 1,59 (m, 4H), 1,19 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H)
62	Método 1	1,568	607	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,38 (dd, *J* = 7,9, 1,7 Hz, 1H), 7,93 - 7,99 (m, 1H), 7,86 - 7,92 (m, 1H), 7,61 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,52 - 7,57 (m, 1H), 7,41 - 7,48 (m, 1H), 7,39 (d, *J* = 4,1 Hz, 2H), 6,45 (d, *J* = 11,1 Hz, 1H), 6,27 (dd, *J* = 11,1, 9,5 Hz, 1H), 5,28 - 5,40 (m, 1H), 3,06 - 3,21 (m, 5H), 2,72 (td, *J* = 12,6, 2,9 Hz, 1H), 2,59 (br t, *J* = 12,3 Hz, 1H), 1,80 - 2,01 (m, 2H), 1,66 - 1,78 (m, 2H), 1,20 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H)
63	Método 1	1,68	589	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,57 (br s, 1H), 7,76 - 8,04 (m, 2H), 7,59 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 7,34 (t, *J* = 8,1 Hz, 1H), 6,89 - 7,08 (m, 3H), 6,65 - 6,77 (m, 1H), 6,54 - 6,63 (m, 1H), 3,84 - 3,98 (m, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,13 (br d, *J* = 12,9 Hz, 2H), 2,99 (s, 3H), 2,54 (br d, *J* = 3,6 Hz, 2H), 1,63 - 1,84 (m, 4H)
64	Método 3	2,736	592,9	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,63 - 8,55 (m, 1H), 7,98 - 7,95 (m, 1H), 7,92 - 7,87 (m, 1H), 7,61 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,56 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,48 - 7,42 (m, 1H), 7,42 - 7,39 (m, 2H), 6,74 - 6,67

Compuesto Nro.	Método de LCMS	Tiempo de retención en LCMS (min)	LCMS M+H	^{1}H NMR
				(m, 1H), 6,63 - 6,56 (m, 1H), 3,93 (br t, *J* = 4,2 Hz, 2H), 3,20 - 3,12 (m, 2H), 2,79 - 2,69 (m, 1H), 2,65 - 2,56 (m, 1H), 2,04 - 1,76 (m, 4H)
65	Método 2	2,713	590,9	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,86 (br d, *J* = 6,6 Hz, 1H), 7,84 - 8,00 (m, 2H), 7,51 - 7,64 (m, 2H), 7,37 - 7,48 (m, 3H), 7,18 (dd, *J* = 6,6, 2,2 Hz, 1H), 6,78 (dd, *J* = 6,7, 2,3 Hz, 1H), 5,07 - 5,19 (m, 1H), 3,67 - 3,76 (m, 2H), 3,16 (br dd, *J* = 13,5, 5,6 Hz, 2H), 2,60 - 2,77 (m, 2H), 1,82 - 2,02 (m, 2H), 1,78 (br d, *J* = 12,1 Hz, 2H)
66	Método 1	1,657	591	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,81 - 8,88 (m, 1H), 7,87 - 7,98 (m, 2H), 7,51 - 7,63 (m, 2H), 7,37 - 7,49 (m, 3H), 7,18 (dd, *J* = 6,7, 2,3 Hz, 1H), 6,78 (dd, *J* = 6,6, 2,4 Hz, 1H), 5,07 - 5,22 (m, 1H), 3,69 (dd, *J* = 13,6, 8,0 Hz, 1H), 3,16 (br dd, *J* = 13,5, 5,4 Hz, 3H), 2,69 - 2,78 (m, 1H), 2,55 - 2,65 (m, 1H), 1,71 - 2,02 (m, 4H)
67	Método 1	1,653	591	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,85 (br d, *J* = 7,1 Hz, 1H), 7,85 - 8,00 (m, 2H), 7,52 - 7,63 (m, 2H), 7,37 - 7,48 (m, 3H), 7,18 (dd, *J* = 6,6, 2,2 Hz, 1H), 6,78 (dd, *J* = 6,7, 2,3 Hz, 1H), 5,14 (br d, *J* = 6,1 Hz, 1H), 3,69 (dd, *J* = 13,6, 8,0 Hz, 1H), 3,16 (br dd, *J* = 13,4, 5,6 Hz, 3H), 2,69 - 2,79 (m, 1H), 2,60 - 2,65 (m, 1H), 1,85 - 2,01 (m, 2H), 1,73 (br d, *J* = 1,0 Hz, 2H)
68	Método 1	1,588	542	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,53 (br d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,94 - 7,98 (m, 1H), 7,87 - 7,91 (m, 1H), 7,60 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,53 - 7,57 (m, 1H), 7,42 - 7,48 (m, 1H), 7,37 - 7,42 (m, 2H), 6,83 (dt, *J* = 16,4, 4,6 Hz, 1H), 5,60 (dt, *J* = 16,5, 1,9 Hz, 1H), 3,82 - 3,91 (m, 2H), 3,10 - 3,21 (m, 2H), 2,61 - 2,80 (m, 2H), 1,75 - 2,01 (m, 4H)
69	Método 1	1,645	496	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,54 (br d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,04 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,76 (dd, *J* = 8,6, 2,2 Hz, 1H), 7,54 - 7,57 (m, 1H), 7,49 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 7,42 - 7,48 (m, 1H), 7,40 (d, *J* = 4,1 Hz, 2H), 6,83 (dt, *J* = 16,4, 4,5 Hz, 1H), 5,60 (dt, *J* = 16,4, 1,9 Hz, 1H), 3,86 (br t, *J* = 4,0 Hz, 2H), 3,08 - 3,23 (m, 2H), 2,69 - 2,81 (m, 1H), 2,55 - 2,65 (m, 1H), 1,75 - 1,98 (m, 4H)
70	Método 1	1,584	542	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,60 - 8,66 (m, 1H), 7,93 - 7,99 (m, 1H), 7,85 - 7,92 (m, 1H), 7,60 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,53 - 7,57 (m, 1H), 7,42 - 7,48 (m, 1H), 7,40 (d, *J* = 4,2 Hz, 2H), 6,46 - 6,54 (m, 1H), 5,75 (dt, *J* = 11,2, 1,6 Hz, 1H), 3,93 - 4,00 (m, 2H), 3,11 - 3,20 (m, 2H), 2,73 (td, *J* = 12,6, 2,7 Hz, 1H), 2,60 (td, *J* = 12,8, 2,9 Hz, 1H), 1,81 - 2,03 (m, 2H), 1,71 - 1,80 (m, 2H)
71	Método 1	1,507	492	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,63 (br d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,97 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 7,53 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 7,35 - 7,45 (m, 3H), 7,20 (dd, *J* = 8,9, 2,7 Hz, 1H), 6,85 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H), 6,47 - 6,54 (m, 1H), 5,75 (dt, *J* = 11,2, 1,7 Hz, 1H), 3,95 - 4,00 (m, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,13 (br d, *J* = 11,6 Hz, 2H), 2,54 - 2,71 (m, 2H), 1,72 - 2,01 (m, 4H)
72	Método 1	1,682	540	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,70 - 8,79 (m, 1H), 7,93 - 7,99 (m, 1H), 7,86 - 7,92 (m, 1H), 7,61 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,52 - 7,57 (m, 1H), 7,43 -

Compuesto Nro.	Método de LCMS	Tiempo de retención en LCMS (min)	LCMS M+H	^{1}H NMR
				7,47 (m, 1H), 7,38 - 7,42 (m, 2H), 6,11 (s, 1H), 5,96 (t, *J* = 1,5 Hz, 1H), 3,88 (br d, *J* = 6,0 Hz, 2H), 3,15 (br d, *J* = 11,4 Hz, 2H), 2,74 (br dd, *J* = 12,4, 10,0 Hz, 2H), 1,70 - 1,97 (m, 4H)
73	Método 1	1,482	606	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ ppm 8,56 (br t, *J* = 6,7 Hz, 1H), 8,01 - 7,92 (m, 1H), 7,92 - 7,86 (m, 1H), 7,61 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 7,55 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,49 - 7,42 (m, 1H), 7,39 (d, *J* = 4,4 Hz, 2H), 6,85 - 6,62 (m, 2H), 5,39 - 5,20 (m, 1H), 3,79 - 3,61 (m, 3H), 3,15 (br s, 2H), 2,76 - 2,56 (m, 3H), 2,01 - 1,63 (m, 4H), 1,25 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H)
74	Método 1	1,486	606	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ ppm 8,47 (dd, *J* = 7,6, 1,7 Hz, 1H), 7,94 - 8,02 (m, 1H), 7,91 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,62 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,53 - 7,58 (m, 1H), 7,42 - 7,49 (m, 1H), 7,40 (d, *J* = 4,1 Hz, 2H), 6,54 - 6,59 (m, 1H), 6,51 (s, 1H), 5,28 - 5,45 (m, 1H), 3,44 (s, 3H), 3,13 - 3,21 (m, 2H), 2,53 - 2,81 (m, 2H), 1,70 - 1,96 (m, 5H), 1,23 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H)
75	Método 2	2,331	648	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ ppm 9,18 - 8,98 (m, 2H), 8,52 - 8,42 (m, 1H), 7,97 - 7,85 (m, 2H), 7,59 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,53 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,48 - 7,35 (m, 3H), 6,85 (dd, *J* = 5,0, 15,2 Hz, 1H), 6,65 (dd, *J* = 1,2, 15,3 Hz, 1H), 4,65 - 4,54 (m, 1H), 4,49 - 4,37 (m, 1H), 4,29 - 4,18 (m, 2H), 4,12 - 4,00 (m, 2H), 3,19 - 3,09 (m, 2H), 2,78 - 2,67 (m, 1H), 2,63 - 2,52 (m, 1H), 1,97 - 1,67 (m, 4H), 1,22 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H)
76	Método 2	2,327	648	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ ppm 9,19 - 9,01 (m, 1H), 8,47 (dd, *J* = 1,8, 7,9 Hz, 1H), 7,98 - 7,87 (m, 2H), 7,61 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,48 - 7,37 (m, 3H), 6,87 (dd, *J* = 5,0, 15,3 Hz, 1H), 6,67 (dd, *J* = 1,3, 15,3 Hz, 1H), 4,66 - 4,57 (m, 1H), 4,50 - 4,39 (m, 1H), 4,30 - 4,21 (m, 2H), 4,13 - 4,01 (m, 2H), 3,22 - 3,09 (m, 2H), 2,73 (dt, *J* = 2,7, 12,4 Hz, 1H), 2,64 - 2,56 (m, 1H), 2,00 - 1,72 (m, 4H), 1,24 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H)
77	Método 3	2,388	662	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ ppm 9,23 - 8,94 (m, 2H), 8,41 - 8,33 (m, 1H), 7,99 - 7,94 (m, 1H), 7,93 - 7,88 (m, 1H), 7,62 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,55 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,45 (qd, *J* = 4,1, 8,1 Hz, 1H), 7,42 - 7,37 (m, 2H), 6,89 - 6,82 (m, 1H), 6,74 - 6,66 (m, 1H), 4,49 - 4,40 (m, 2H), 4,30 - 4,21 (m, 2H), 4,13 - 4,01 (m, 2H), 3,22 - 3,11 (m, 2H), 2,81 - 2,70 (m, 1H), 2,64 - 2,57 (m, 1H), 2,02 - 1,72 (m, 4H), 1,70 - 1,51 (m, 2H), 0,81 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H)
78	Método 3	2,382	662	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ ppm 9,25 - 8,94 (m, 2H), 8,37 (dd, *J* = 2,1, 8,4 Hz, 1H), 7,98 - 7,93 (m, 1H), 7,91 - 7,87 (m, 1H), 7,61 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,54 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,48 - 7,41 (m, 1H), 7,40 - 7,37 (m, 2H), 6,88 - 6,81 (m, 1H), 6,73 - 6,66 (m, 1H), 4,49 - 4,39 (m, 2H), 4,29 - 4,21 (m, 2H), 4,06 (td, *J* = 6,1, 11,6 Hz, 2H), 3,22 - 3,10 (m, 2H), 2,79 - 2,68 (m, 1H), 2,64 - 2,55 (m, 1H), 2,00 - 1,71 (m, 4H), 1,69 - 1,51 (m, 2H), 0,80 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H)
79	Método 2	2,746	606,9	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ ppm 8,46 (dd, *J* = 1,9, 8,3 Hz, 1H), 7,99 - 7,93 (m, 1H), 7,92 - 7,87 (m, 1H), 7,61 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,55 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,48 - 7,42 (m, 1H), 7,42 - 7,38 (m, 2H), 6,76 -

Compuesto Nro.	Método de LCMS	Tiempo de retención en LCMS (min)	LCMS M+H	^{1}H NMR
				6,58 (m, 2H), 4,68 - 4,56 (m, 1H), 3,24 - 3,08 (m, 2H), 3,04 - 2,94 (m, 3H), 2,79 - 2,68 (m, 1H), 2,65 - 2,54 (m, 1H), 2,05 - 1,68 (m, 4H), 1,22 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H)
80	Método 3	2,397	559,2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ ppm 8,42 (br d, *J* = 6,1 Hz, 1H), 8,04 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,70 (dd, *J* = 8,6, 2,2 Hz, 1H), 7,47 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,31 - 7,37 (m, 1H), 6,94 - 7,01 (m, 3H), 6,66 - 6,74 (m, 1H), 6,58 - 6,65 (m, 1H), 4,51 - 4,68 (m, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,13 (br d, *J* = 12,8 Hz, 2H), 2,99 (s, 3H), 2,54 (br s, 2H), 1,62 - 1,84 (m, 4H), 1,21 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H)
81	Método 2	2,744	607	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ ppm 8,46 (br d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,98 - 7,88 (m, 2H), 7,61 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,55 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,48 - 7,37 (m, 3H), 6,74 - 6,61 (m, 2H), 4,66 - 4,57 (m, 1H), 3,21 - 3,11 (m, 2H), 3,00 (s, 3H), 2,77 - 2,67 (m, 1H), 2,64 - 2,54 (m, 1H), 1,98 - 1,71 (m, 4H), 1,22 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H)
82	Método 2	2,809	620,9	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ ppm 8,26 - 8,33 (m, 1H), 7,93 - 7,97 (m, 1H), 7,87 - 7,91 (m, 1H), 7,61 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,52 - 7,56 (m, 1H), 7,41 - 7,47 (m, 1H), 7,39 (d, *J* = 3,9 Hz, 2H), 6,49 (d, *J* = 11,2 Hz, 1H), 6,23 (dd, *J* = 11,2, 9,9 Hz, 1H), 5,21 (br dd, *J* = 8,9, 6,5 Hz, 1H), 3,11 - 3,19 (m, 2H), 3,09 (s, 3H), 2,53 - 2,78 (m, 2H), 1,80 - 2,02 (m, 2H), 1,65 - 1,78 (m, 2H), 1,45 - 1,63 (m, 2H), 0,79 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H)
83	Método 1	1,761	573,1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ ppm 8,27 (dd, *J* = 8,4, 2,0 Hz, 1H), 8,04 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,70 (dd, *J* = 8,6, 2,2 Hz, 1H), 7,46 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,25 - 7,39 (m, 1H), 6,86 - 7,07 (m, 3H), 6,49 (d, *J* = 11,1 Hz, 1H), 6,11 - 6,32 (m, 1H), 5,08 - 5,31 (m, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,03 - 3,17 (m, 5H), 2,53 (br s, 2H), 1,43 - 1,81 (m, 6H), 0,78 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H)
84	Método 1	1,755	543,2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ ppm 8,27 (dd, *J* = 8,4, 2,1 Hz, 1H), 8,05 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,71 (dd, *J* = 8,6, 2,2 Hz, 1H), 7,32 - 7,50 (m, 6H), 6,49 (d, *J* = 11,1 Hz, 1H), 6,12 - 6,31 (m, 1H), 5,12 - 5,30 (m, 1H), 2,99 - 3,16 (m, 5H), 2,45 (br s, 2H), 1,45 - 1,80 (m, 6H), 0,78 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H)
85	Método 1	1,701	586,1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ ppm 8,26 (dd, *J* = 8,3, 1,7 Hz, 1H), 7,76 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 7,46 - 7,50 (m, 1H), 7,35 - 7,41 (m, 1H), 7,31 - 7,35 (m, 2H), 6,82 (dd, *J* = 9,1, 2,6 Hz, 1H), 6,49 (d, *J* = 11,1 Hz, 1H), 6,43 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H), 6,24 (dd, *J* = 11,0, 10,0 Hz, 1H), 5,17 - 5,27 (m, 1H), 3,09 (s, 5H), 3,00 (s, 6H), 2,52 - 2,67 (m, 2H), 1,67 - 2,04 (m, 4H), 1,46 - 1,65 (m, 2H), 0,79 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H)
86	Método 2	2,506	568,3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ ppm 8,32 (br d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,78 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 7,31 - 7,24 (m, 1H), 6,96 - 6,89 (m, 3H), 6,78 (dd, *J* = 2,8, 9,2 Hz, 1H), 6,50 - 6,41 (m, 2H), 6,26 (dd, *J* = 9,6, 11,1 Hz, 1H), 5,40 - 5,26 (m, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,12 (s, 3H), 3,06 (br d, *J* = 12,7 Hz, 2H), 3,01 (s, 6H), 2,43 (br d, *J* = 12,7 Hz, 2H), 1,75 - 1,56 (m, 4H), 1,19 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H)
87	Método 1	1,67	602,2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ ppm 8,36 (br d, *J* = 6,1 Hz, 1H), 7,75 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 7,36 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 6,95 (dd, *J* = 8,8, 2,9 Hz, 1H), 6,89 (d, *J* =

Compuesto Nro.	Método de LCMS	Tiempo de retención en LCMS (min)	LCMS M+H	^{1}H NMR
				3,0 Hz, 1H), 6,82 (dd, *J* = 9,1, 2,6 Hz, 1H), 6,41 - 6,49 (m, 2H), 6,23 - 6,33 (m, 1H), 5,26 - 5,42 (m, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,09 - 3,21 (m, 5H), 3,00 (s, 6H), 2,55 - 2,70 (m, 2H), 1,62 - 2,02 (m, 4H), 1,15 - 1,26 (m, 3H)
88	Método 1	1,625	538,2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,31 (br d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,78 (d, *J* = 9,01 Hz, 1H), 7,36 (s, 5H), 6,79 (dd, *J* = 9,1, 2,6 Hz, 1H), 6,40 - 6,52 (m, 2H), 6,21 - 6,30 (m, 1H), 5,26 - 5,41 (m, 1H), 3,11 (s, 3H), 3,01 (s, 8H), 2,39 (br t, *J* = 12,1 Hz, 2H), 1,54 - 1,75 (m, 4H), 1,16 - 1,24 (m, 3H)
89	Método 1	1,657	572,2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,35 (br d, *J* = 6,4 Hz, 1H), 7,76 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 7,48 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,27 - 7,42 (m, 3H), 6,82 (dd, *J* = 9,1, 2,6 Hz, 1H), 6,40 - 6,50 (m, 2H), 6,22 - 6,35 (m, 1H), 5,25 - 5,45 (m, 1H), 3,05 - 3,18 (m, 5H), 3,00 (s, 6H), 2,54 - 2,69 (m, 2H), 1,61 - 1,99 (m, 4H), 1,18 - 1,23 (m, 3H)
90	Método 1	1,637	602,1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,35 (br d, *J* = 5,9 Hz, 1H), 7,74 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 7,25 - 7,31 (m, 1H), 7,12 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 6,89 (d, *J* = 6,6 Hz, 1H), 6,81 (dd, *J* = 9,1, 2,6 Hz, 1H), 6,38 - 6,48 (m, 2H), 6,23 - 6,32 (m, 1H), 5,29 - 5,38 (m, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,12 - 3,19 (m, 2H), 3,11 (d, *J* = 1,3 Hz, 3H), 2,99 (s, 6H), 2,52 - 2,71 (m, 2H), 1,63 - 1,98 (m, 4H), 1,20 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H)
91	Método 1	1,63	538,2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,32 (br d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 7,78 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 7,36 (s, 5H), 6,79 (dd, *J* = 9,1, 2,6 Hz, 1H), 6,37 - 6,51 (m, 2H), 6,20 - 6,33 (m, 1H), 5,25 - 5,42 (m, 1H), 3,11 (s, 3H), 3,01 (s, 8H), 2,32 - 2,43 (m, 2H), 1,54 - 1,78 (m, 4H), 1,19 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H)
92	Método 1	1,655	572,1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,35 (br d, *J* = 6,2 Hz, 1H), 7,76 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 7,48 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,29 - 7,42 (m, 3H), 6,82 (dd, *J* = 9,1, 2,6 Hz, 1H), 6,41 - 6,49 (m, 2H), 6,23 - 6,32 (m, 1H), 5,24 - 5,46 (m, 1H), 3,05 - 3,19 (m, 5H), 3,00 (s, 6H), 2,53 - 2,69 (m, 2H), 1,63 - 1,99 (m, 4H), 1,17 - 1,23 (m, 3H)
93	Método 1	1,688	552	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,33 (br d, *J* = 5,9 Hz, 1H), 7,77 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 7,13 - 7,27 (m, 3H), 7,07 - 7,11 (m, 1H), 6,78 (dd, *J* = 9,1, 2,8 Hz, 1H), 6,44 (d, *J* = 11,3 Hz, 1H), 6,36 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H), 6,23 - 6,30 (m, 1H), 5,29 - 5,40 (m, 1H), 3,10 (s, 5H), 2,99 (s, 6H), 2,43 - 2,48 (m, 2H), 2,03 (s, 3H), 1,62 - 1,88 (m, 4H), 1,20 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H)
94	Método 1	1,563	524,2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,53 (br s, 1H), 7,79 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 7,37 (s, 5H), 6,79 (dd, *J* = 8,8, 2,7 Hz, 1H), 6,64 - 6,74 (m, 1H), 6,54 - 6,62 (m, 1H), 6,45 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H), 3,91 (br s, 2H), 3,06 (br s, 2H), 3,01 (s, 6H), 2,99 (s, 3H), 2,38 (br s, 2H), 1,69 (br d, *J* = 18,4 Hz, 4H)
95	Método 1	1,592	558,1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,57 (br s, 1H), 7,76 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 7,45 - 7,53 (m, 1H), 7,31 - 7,42 (m, 3H), 6,82 (dd, *J* = 9,1, 2,4 Hz, 1H), 6,65 - 6,75 (m, 1H), 6,55 - 6,63 (m, 1H), 6,44 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H), 3,93 (br s, 2H), 3,07 - 3,16 (m, 2H), 2,96 - 3,03 (m, 9H), 2,60 (br s, 2H), 1,69 - 2,02 (m, 4H)

Compuesto Nro.	Método de LCMS	Tiempo de retención en LCMS (min)	LCMS M+H	^{1}H NMR
96	Método 1	1,567	554,2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,54 (br s, 1H), 7,79 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,25 - 7,33 (m, 1H), 6,91 - 6,96 (m, 3H), 6,79 (dd, *J* = 9,1, 2,7 Hz, 1H), 6,66 - 6,74 (m, 1H), 6,54 - 6,62 (m, 1H), 6,48 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H), 3,92 (br s, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,08 (br d, *J* = 12,4 Hz, 2H), 3,02 (s, 6H), 3,00 (s, 3H), 2,37 - 2,44 (m, 2H), 1,64 - 1,77 (m, 4H)
97	Método 2	2,67	505	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,51 (br s, 1H), 7,76 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 7,41 - 7,52 (m, 1H), 7,29 - 7,40 (m, 3H), 6,77 - 6,85 (m, 2H), 6,44 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H), 5,59 (d, *J* = 16,5 Hz, 1H), 3,86 (br s, 2H), 3,05 - 3,16 (m, 2H), 3,00 (s, 6H), 2,65 - 2,71 (m, 2H), 1,82 - 2,00 (m, 2H), 1,76 - 1,81 (m, 2H)
98	Método 1	1,848	583,2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,34 (br d, *J* = 5,7 Hz, 1H), 7,94 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,45 - 7,55 (m, 2H), 7,30 - 7,44 (m, 3H), 7,14 (s, 1H), 6,44 (d, *J* = 11,8 Hz, 1H), 6,16 - 6,30 (m, 1H), 5,34 (s, 1H), 3,56 - 3,71 (m, 1H), 3,03 - 3,18 (m, 5H), 2,61 - 2,74 (m, 1H), 2,23 - 2,38 (m, 3H), 2,11 (br s, 2H), 1,62 - 2,02 (m, 6H), 1,19 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H)
99	Método 1	1,757	584,2 (M-Boc)	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,36 (br d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 8,02 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,68 - 7,62 (m, 1H), 7,54 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,48 - 7,36 (m, 3H), 7,30 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 6,45 (d, *J* = 11,4 Hz, 1H), 6,33 - 6,23 (m, 1H), 5,43 - 5,25 (m, 1H), 4,27 (br t, *J* = 8,0 Hz, 2H), 4,02 - 3,79 (m, 3H), 3,11 (s, 5H), 2,76 - 2,54 (m, 2H), 1,80 - 1,65 (m, 2H), 2,02 - 1,64 (m, 2H), 1,39 (s, 9H), 1,21 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H)
100	Método 1	1,8	567,1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,36 (dd, *J* = 7,7, 1,9 Hz, 1H), 8,03 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,71 (dd, *J* = 8,6, 2,2 Hz, 1H), 7,45 - 7,49 (m, 1H), 7,36 - 7,45 (m, 3H), 7,30 - 7,35 (m, 1H), 6,44 (d, *J* = 11,3 Hz, 1H), 6,26 (dd, *J* = 11,1, 9,4 Hz, 1H), 5,27 - 5,39 (m, 1H), 3,11 (s, 5H), 2,51 - 2,58 (m, 2H), 2,04 (s, 3H), 1,60 - 1,90 (m, 4H), 1,18 - 1,23 (m, 3H)
101	Método 1	1,729	585,2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,35 (br d, *J* = 5,9 Hz, 1H), 7,98 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 7,47 - 7,57 (m, 1H), 7,27 - 7,46 (m, 4H), 6,93 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H), 6,45 (d, *J* = 11,1 Hz, 1H), 6,28 (dd, *J* = 11,1, 9,5 Hz, 1H), 5,25 - 5,43 (m, 1H), 3,91 - 4,05 (m, 1H), 3,11 (s, 5H), 2,55 - 2,72 (m, 2H), 1,67 - 2,01 (m, 4H), 1,20 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H), 0,78 - 0,86 (m, 2H), 0,63 - 0,77 (m, 2H)
102	Método 1	1,718	553	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,36 (dd, *J* = 7,8, 2,0 Hz, 1H), 7,94 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 7,16 - 7,30 (m, 3H), 7,09 - 7,14 (m, 2H), 6,73 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H), 6,45 (d, *J* = 11,3 Hz, 1H), 6,24 - 6,31 (m, 1H), 5,29 - 5,40 (m, 1H), 4,13 (q, *J* = 7,0 Hz, 2H), 3,11 (s, 3H), 3,03 (br d, *J* = 13,1 Hz, 2H), 2,52 - 2,59 (m, 2H), 2,01 (s, 3H), 1,62 - 1,89 (m, 4H), 1,33 (t, *J* = 6,9 Hz, 3H), 1,20 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H)
103	Método 1	1,765	567	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,36 (dd, *J* = 7,7, 1,9 Hz, 1H), 7,93 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 7,22 - 7,30 (m, 2H), 7,16 - 7,21 (m, 1H), 7,08 - 7,14 (m, 2H), 6,71 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H), 6,45 (d, *J* = 11,1 Hz, 1H), 6,24 - 6,31 (m, 1H), 5,29 - 5,40 (m, 1H), 4,76 (sept, *J* = 6,0 Hz, 1H), 3,11 (s, 3H), 2,98 - 3,10 (m, 2H), 2,52

Compuesto Nro.	Método de LCMS	Tiempo de retención en LCMS (min)	LCMS M+H	^{1}H NMR
				- 2,59 (m, 2H), 2,02 (s, 3H), 1,62 - 1,94 (m, 4H), 1,28 (t, *J* = 5,4 Hz, 6H), 1,20 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H)
104	Método 1	1,347	545	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ ppm 10,67 (br s, 1H), 8,35 (br d, *J* = 5,7 Hz, 1H), 7,85 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 7,50 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 7,30 - 7,45 (m, 3H), 6,97 (dd, *J* = 8,8, 2,6 Hz, 1H), 6,62 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 6,45 (d, *J* = 11,3 Hz, 1H), 6,28 (dd, *J* = 11,1, 9,5 Hz, 1H), 5,26 - 5,45 (m, 1H), 3,11 (s, 5H), 2,55 - 2,70 (m, 2H), 1,68 - 2,02 (m, 4H), 1,20 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H)
105	Método 1	1,759	587	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ ppm 8,36 (br d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 7,93 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 7,51 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,32 - 7,43 (m, 3H), 7,15 (dd, *J* = 9,0, 2,6 Hz, 1H), 6,79 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H), 6,45 (d, *J* = 11,1 Hz, 1H), 6,20 - 6,33 (m, 1H), 5,29 - 5,41 (m, 1H), 4,76 (dt, *J* = 12,0, 6,0 Hz, 1H), 3,11 (s, 5H), 2,61 - 2,72 (m, 2H), 1,64 - 2,03 (m, 4H), 1,29 (t, *J* = 6,1 Hz, 6H), 1,20 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H)
106	Método 1	1,619	565	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ ppm 8,37 (br d, *J* = 9,8 Hz, 1H), 7,98 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 7,24 - 7,29 (m, 3H), 7,18 - 7,23 (m, 1H), 7,12 - 7,16 (m, 1H), 6,88 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 6,46 (d, *J* = 11,2 Hz, 1H), 6,23 - 6,33 (m, 1H), 5,35 (br d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 3,99 (dt, *J* = 6,0, 3,0 Hz, 1H), 3,12 (s, 3H), 3,01 - 3,11 (m, 2H), 2,53 - 2,61 (m, 2H), 2,03 (s, 3H), 1,63 - 1,96 (m, 4H), 1,21 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H), 0,65 - 0,86 (m, 4H)
107	Método 2	2,66	555	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ ppm 8,35 (dd, *J* = 7,8, 1,9 Hz, 1H), 7,98 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,76 (dd, *J* = 8,3, 1,7 Hz, 1H), 7,49 - 7,57 (m, 1H), 7,33 - 7,48 (m, 4H), 6,84 (dd, *J* = 17,8, 11,0 Hz, 1H), 6,44 (d, *J* = 11,3 Hz, 1H), 6,27 (dd, *J* = 11,1, 9,5 Hz, 1H), 6,07 (d, *J* = 17,6 Hz, 1H), 5,48 (d, *J* = 11,1 Hz, 1H), 5,28 - 5,41 (m, 1H), 3,07 - 3,21 (m, 5H), 2,65 - 2,75 (m, 1H), 2,58 (br t, *J* = 12,6 Hz, 1H), 1,66 - 1,99 (m, 4H), 1,20 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H)
108	Método 1	1,74	535	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ ppm 8,36 (br d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 7,96 - 8,02 (m, 1H), 7,67 - 7,76 (m, 1H), 7,35 - 7,38 (m, 1H), 7,25 - 7,30 (m, 2H), 7,18 - 7,24 (m, 1H), 7,11 - 7,17 (m, 1H), 6,83 (dd, *J* = 17,6, 11,1 Hz, 1H), 6,45 (d, *J* = 11,3 Hz, 1H), 6,23 - 6,33 (m, 1H), 6,06 (d, *J* = 17,8 Hz, 1H), 5,47 (d, *J* = 11,3 Hz, 1H), 5,27 - 5,39 (m, 1H), 3,15 (br s, 1H), 3,11 (s, 3H), 3,05 (br s, 1H), 2,55 - 2,62 (m, 2H), 2,00 (s, 3H), 1,76 - 1,96 (m, 2H), 1,70 (br s, 2H), 1,20 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H)
109	Método 1	1,775	569	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ ppm 8,37 (br d, *J* = 6,5 Hz, 1H), 8,00 (br d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,77 (br d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,54 (br d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,41 (br d, *J* = 10,9 Hz, 3H), 6,45 (br d, *J* = 10,9 Hz, 1H), 6,28 (br t, *J* = 10,3 Hz, 1H), 5,63 (br s, 1H), 5,24 - 5,42 (m, 2H), 3,97 - 4,07 (m, 1H), 3,05 - 3,19 (m, 4H), 2,65 - 2,77 (m, 2H), 2,60 (br s, 1H), 2,14 (br s, 3H), 1,65 - 2,01 (m, 4H), 1,15 - 1,22 (m, 3H)
110	Método 1	1,796	549	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ ppm 8,37 (br d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 8,00 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,73 (dd, *J* = 8,4, 2,0 Hz, 1H), 7,34 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 7,24 - 7,31 (m, 2H), 7,21 (td, *J* = 6,9, 2,2 Hz, 1H), 7,13 - 7,17 (m, 1H), 6,45 (d, *J* = 11,3 Hz, 1H), 6,23 - 6,32 (m, 1H), 5,62 (s, 1H), 5,31 - 5,40 (m, 1H), 5,28 (s, 1H),

Compuesto Nro.	Método de LCMS	Tiempo de retención en LCMS (min)	LCMS M+H	^{1}H NMR
				3,02 - 3,19 (m, 5H), 2,58 (br t, *J* = 12,7 Hz, 2H), 2,13 (s, 3H), 2,00 (s, 3H), 1,62 - 1,96 (m, 4H), 1,20 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H)
111	Método 1	1,755	557,2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,34 (br d, *J* = 5,9 Hz, 1H), 7,94 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,48 - 7,55 (m, 2H), 7,31 - 7,45 (m, 3H), 7,18 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 6,45 (d, *J* = 11,3 Hz, 1H), 6,28 (dd, *J* = 11,1, 9,6 Hz, 1H), 5,29 - 5,40 (m, 1H), 3,10 (s, 5H), 2,70 - 2,76 (m, 2H), 2,64 - 2,69 (m, 1H), 2,55 - 2,60 (m, 1H), 1,79 - 2,01 (m, 2H), 1,71 (br d, *J* = 10,4 Hz, 2H), 1,17 - 1,24 (m, 6H)
112	Método 1	1,713	523,1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,34 (dd, *J* = 7,7, 1,9 Hz, 1H), 7,95 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,46 (dd, *J* = 8,2, 1,7 Hz, 1H), 7,38 - 7,43 (m, 3H), 7,34 - 7,38 (m, 2H), 7,20 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 6,45 (d, *J* = 11,1 Hz, 1H), 6,26 (dd, *J* = 11,1, 9,5 Hz, 1H), 5,27 - 5,39 (m, 1H), 3,11 (s, 3H), 3,08 (br d, *J* = 12,8 Hz, 2H), 2,66 - 2,77 (m, 2H), 2,37 - 2,46 (m, 2H), 1,57 - 1,80 (m, 4H), 1,17 - 1,24 (m, 6H)
113	Método 2	2,743	537	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,34 (br d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 7,93 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,44 (dd, *J* = 8,3, 1,6 Hz, 1H), 7,23 - 7,29 (m, 2H), 7,16 - 7,22 (m, 1H), 7,08 - 7,14 (m, 2H), 6,44 (d, *J* = 11,1 Hz, 1H), 6,23 - 6,30 (m, 1H), 5,28 - 5,38 (m, 1H), 3,03 - 3,15 (m, 5H), 2,65 - 2,74 (m, 2H), 2,54 - 2,60 (m, 2H), 1,98 (s, 3H), 1,76 - 1,95 (m, 2H), 1,67 (br d, *J* = 11,1 Hz, 2H), 1,17 - 1,23 (m, 6H)
114	Método 1	1,808	571	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,35 (br d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 7,95 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,49 - 7,56 (m, 2H), 7,34 - 7,45 (m, 3H), 7,20 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 6,45 (d, *J* = 11,3 Hz, 1H), 6,28 (dd, *J* = 11,1, 9,6 Hz, 1H), 5,28 - 5,40 (m, 1H), 3,09 - 3,21 (m, 5H), 3,02 (dt, *J* = 13,7, 6,8 Hz, 1H), 2,64 - 2,75 (m, 1H), 2,54 - 2,61 (m, 1H), 1,64 - 2,00 (m, 4H), 1,17 - 1,25 (m, 9H)
115	Método 1	1,823	551	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,30 - 8,39 (m, 1H), 7,95 (br d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,48 (br d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,10 - 7,29 (m, 5H), 6,45 (br d, *J* = 11,1 Hz, 1H), 6,20 - 6,35 (m, 1H), 5,26 - 5,41 (m, 1H), 3,11 (s, 5H), 2,95 - 3,03 (m, 1H), 2,54 - 2,63 (m, 2H), 1,99 (s, 3H), 1,64 - 1,88 (m, 4H), 1,16 - 1,27 (m, 9H)
116	Método 1	1,726	564,2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,34 (br d, *J* = 5,7 Hz, 1H), 7,76 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,04 - 7,27 (m, 4H), 6,41 - 6,53 (m, 2H), 6,22 - 6,34 (m, 1H), 6,07 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 5,27 - 5,41 (m, 1H), 3,93 (t, *J* = 7,3 Hz, 4H), 2,93 - 3,13 (m, 5H), 2,47 (br s, 2H), 2,34 (quin, *J* = 7,3 Hz, 2H), 1,96 - 2,06 (m, 3H), 1,59 - 1,95 (m, 4H), 1,20 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H)
117	Método 1	1,728	564,2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,34 (br d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,78 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 7,39 - 7,31 (m, 5H), 6,64 (dd, *J* = 2,5, 9,0 Hz, 1H), 6,46 (d, *J* = 11,1 Hz, 1H), 6,36 - 6,20 (m, 2H), 5,43 - 5,25 (m, 1H), 3,31 (br s, 4H), 3,12 (s, 3H), 3,03 (br d, *J* = 12,5 Hz, 1H), 3,08 - 2,96 (m, 1H), 2,41 (br d, *J* = 13,0 Hz, 2H), 1,99 -1,91 (m, 4H), 1,81 - 1,57 (m, 4H), 1,19 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H)
118	Método 1	1,645	713	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,34 (br d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,80 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 7,49 (d, *J* = 7,4

Compuesto Nro.	Método de LCMS	Tiempo de retención en LCMS (min)	LCMS M+H	^{1}H NMR
				Hz, 1H), 7,29 - 7,41 (m, 3H), 7,06 (dd, *J* = 9,1, 2,6 Hz, 1H), 6,73 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 6,45 (d, *J* = 11,0 Hz, 1H), 6,28 (dd, *J* = 11,1, 9,6 Hz, 1H), 5,28 - 5,42 (m, 1H), 3,43 (br d, *J* = 5,2 Hz, 4H), 3,34 - 3,38 (m, 4H), 3,11 (s, 5H), 2,54 - 2,68 (m, 2H), 1,63 - 1,87 (m, 4H), 1,41 (s, 9H), 1,20 (br d, *J* = 6,9 Hz, 3H)
119	Método 1	1,759	598,2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ ppm 8,35 (br d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,74 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 7,44 - 7,53 (m, 1H), 7,29 - 7,40 (m, 3H), 6,66 (dd, *J* = 9,0, 2,5 Hz, 1H), 6,45 (d, *J* = 11,1 Hz, 1H), 6,20 - 6,34 (m, 2H), 5,25 - 5,44 (m, 1H), 3,29 (br d, *J* = 4,5 Hz, 4H), 3,11 (s, 5H), 2,52 - 2,64 (m, 2H), 1,96 (br t, *J* = 6,4 Hz, 4H), 1,63 - 1,92 (m, 4H), 1,20 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H)
120	Método 1	1,779	578	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ ppm 8,36 (dd, *J* = 7,8, 2,1 Hz, 1H), 7,76 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 7,13 - 7,28 (m, 3H), 7,06 - 7,12 (m, 1H), 6,63 (dd, *J* = 9,0, 2,5 Hz, 1H), 6,45 (d, *J* = 11,1 Hz, 1H), 6,24 - 6,34 (m, 1H), 6,22 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 5,29 - 5,41 (m, 1H), 3,29 (br t, *J* = 6,3 Hz, 4H), 3,11 (d, *J* = 1,1 Hz, 3H), 2,99 (br d, *J* = 12,6 Hz, 1H), 2,46 (br s, 2H), 2,04 (s, 3H), 1,95 (br t, *J* = 6,4 Hz, 4H), 1,92 - 1,99 (m, 1H), 1,60 - 1,91 (m, 4H), 1,20 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H)
121	Método 1	1,6	614	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ ppm 8,36 (br d, *J* = 6,3 Hz, 1H), 7,80 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 7,54 - 7,45 (m, 1H), 7,42 - 7,28 (m, 3H), 7,08 (dd, *J* = 2,5, 9,1 Hz, 1H), 6,75 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 6,45 (d, *J* = 11,3 Hz, 1H), 6,33 - 6,22 (m, 1H), 5,44 - 5,26 (m, 1H), 3,70 (br t, *J* = 4,6 Hz, 4H), 3,29 (br d, *J* = 2,3 Hz, 5H), 3,11 (s, 4H), 2,69 - 2,52 (m, 2H), 2,01 - 1,68 (m, 4H), 1,20 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H)
122	Método 1	1,608	594	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ ppm 8,36 (dd, *J* = 7,8, 1,9 Hz, 1H), 7,82 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 7,20 - 7,27 (m, 2H), 7,14 - 7,20 (m, 1H), 7,09 - 7,12 (m, 1H), 7,05 (dd, *J* = 9,1, 2,6 Hz, 1H), 6,67 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 6,45 (d, *J* = 11,1 Hz, 1H), 6,24 - 6,31 (m, 1H), 5,29 - 5,40 (m, 1H), 3,70 (t, *J* = 4,7 Hz, 4H), 3,25 - 3,31 (m, 4H), 3,11 (s, 3H), 2,97 - 3,10 (m, 2H), 2,54 (br d, *J* = 3,0 Hz, 2H), 2,03 (s, 3H), 1,76 - 1,97 (m, 2H), 1,62 - 1,72 (m, 2H), 1,20 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H)
123	Método 1	1,655	616	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ ppm 8,35 (br d, *J* = 5,9 Hz, 1H), 7,73 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 7,45 (dd, *J* = 8,9, 2,6 Hz, 1H), 7,35 (dd, *J* = 8,5, 6,3 Hz, 1H), 7,21 (td, *J* = 8,5, 2,6 Hz, 1H), 6,67 (dd, *J* = 8,9, 2,4 Hz, 1H), 6,45 (d, *J* = 11,4 Hz, 1H), 6,22 - 6,32 (m, 2H), 5,28 - 5,40 (m, 1H), 3,29 (br d, *J* = 4,5 Hz, 4H), 3,16 (br d, *J* = 12,1 Hz, 2H), 3,10 (s, 3H), 2,53 - 2,63 (m, 2H), 1,64 - 1,99 (m, 8H), 1,20 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H)
124	Método 1	1,707	584,2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ ppm 8,32 (dd, *J* = 7,8, 2,3 Hz, 1H), 7,72 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,44 (dd, *J* = 7,9, 1,1 Hz, 1H), 7,26 - 7,37 (m, 3H), 6,39 - 6,49 (m, 2H), 6,24 (dd, *J* = 11,1, 9,5 Hz, 1H), 6,10 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 5,26 - 5,37 (m, 1H), 3,85 - 3,95 (m, 4H), 3,08 (s, 5H), 2,48 - 2,61 (m, 2H), 2,27 - 2,36 (m, 2H), 1,59 - 1,96 (m, 4H), 1,17 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H)
125	Método 3	2,451	587,2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ ppm 8,33 (br d, *J* = 5,9 Hz, 1H), 8,05 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,70 (dd, *J* = 8,5, 2,2 Hz, 1H), 7,44 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,18 -7,36 (m, 4H), 6,44 (d, *J* = 11,3 Hz, 1H), 6,26 (dd, *J* = 11,1,

Compuesto Nro.	Método de LCMS	Tiempo de retención en LCMS (min)	LCMS M+H	^{1}H NMR
				9,6 Hz, 1H), 5,27 - 5,39 (m, 1H), 3,57 (t, *J* = 6,7 Hz, 2H), 3,24 (s, 3H), 3,02 - 3,13 (m, 5H), 2,85 (t, *J* = 6,7 Hz, 2H), 2,38 - 2,46 (m, 2H), 1,53 - 1,78 (m, 4H), 1,19 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H)
126	Método 1	1,709	573,1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ ppm 8,36 (br d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 8,05 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,71 (dd, *J* = 8,6, 2,1 Hz, 1H), 7,30 - 7,47 (m, 5H), 6,45 (d, *J* = 11,1 Hz, 1H), 6,19 - 6,32 (m, 1H), 5,25 - 5,41 (m, 1H), 4,47 (s, 2H), 3,30 (s, 3H), 3,05 - 3,13 (m, 5H), 2,36 - 2,46 (m, 2H), 1,58 - 1,75 (m, 4H), 1,19 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H)
127	Método 2	2,722	586,2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ ppm 8,35 (dd, *J* = 7,8, 2,1 Hz, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,05 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,73 (dd, *J* = 8,5, 2,3 Hz, 1H), 7,64 - 7,68 (m, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,40 - 7,51 (m, 3H), 6,44 (dd, *J* = 11,1, 0,8 Hz, 1H), 6,26 (dd, *J* = 11,2, 9,5 Hz, 1H), 5,26 - 5,38 (m, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,11 (s, 5H), 2,52 - 2,60 (m, 2H), 1,60 - 1,86 (m, 4H), 1,19 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H)
128	Método 1	1,423	573,2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ ppm 8,39 - 8,49 (m, 1H), 7,99 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,54 - 7,63 (m, 2H), 7,38 - 7,52 (m, 3H), 7,26 (d, *J* = 1,4 Hz, 1H), 6,52 (d, *J* = 11,1 Hz, 1H), 6,34 (dd, *J* = 11,1, 9,5 Hz, 1H), 5,33 - 5,50 (m, 1H), 4,78 (t, *J* = 5,1 Hz, 1H), 3,67 - 3,78 (m, 2H), 3,15 - 3,27 (m, 5H), 2,90 (t, *J* = 6,6 Hz, 2H), 2,61 - 2,75 (m, 2H), 1,67 - 2,10 (m, 4H), 1,27 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H)
129	Método 1	1,444	573,1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ ppm 8,34 - 8,44 (m, 1H), 7,98 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,62 (dd, *J* = 8,2, 1,6 Hz, 1H), 7,54 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,33 - 7,48 (m, 3H), 7,29 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 6,46 (d, *J* = 11,1 Hz, 1H), 6,28 (dd, *J* = 11,0, 9,6 Hz, 1H), 5,45 (dd, *J* = 4,4, 2,9 Hz, 1H), 5,28 - 5,41 (m, 1H), 4,79 (s, 1H), 3,07 - 3,19 (m, 5H), 2,58 - 2,70 (m, 2H), 1,63 - 2,04 (m, 4H), 1,35 (dd, *J* = 6,4, 2,1 Hz, 3H), 1,21 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H)
130	Método 1	1,405	559,1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ ppm 8,34 - 8,39 (m, 1H), 7,96 - 8,01 (m, 1H), 7,57 - 7,61 (m, 1H), 7,53 (dd, *J* = 7,8, 1,2 Hz, 1H), 7,32 - 7,45 (m, 3H), 7,24 - 7,27 (m, 1H), 6,41 - 6,49 (m, 1H), 6,23 - 6,32 (m, 1H), 5,44 - 5,51 (m, 1H), 5,27 - 5,38 (m, 1H), 4,58 - 4,66 (m, 2H), 3,12 - 3,19 (m, 2H), 3,09 - 3,12 (m, 3H), 2,63 - 2,73 (m, 1H), 2,54 - 2,61 (m, 1H), 1,68 - 2,00 (m, 4H), 1,20 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H)
131	Método 1	1,619	567	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ ppm 8,36 (br d, *J* = 7,0 Hz, 1H), 7,93 - 8,01 (m, 1H), 7,62 - 7,92 (m, 1H), 7,38 - 7,62 (m, 4H), 7,28 - 7,37 (m, 1H), 6,45 (d, *J* = 11,1 Hz, 1H), 6,20 - 6,34 (m, 1H), 5,27 - 5,42 (m, 1H), 3,11 (s, 5H), 2,69 (br d, *J* = 16,6 Hz, 1H), 2,58 - 2,64 (m, 1H), 1,54 - 2,19 (m, 7H), 1,20 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H)
132	Método 1	1,408	585	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ ppm 8,42 - 8,29 (m, 1H), 8,04 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,79 - 7,67 (m, 1H), 7,54 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,46 - 7,29 (m, 4H), 6,45 (d, *J* = 11,4 Hz, 1H), 6,32 - 6,23 (m, 1H), 5,39 - 5,29 (m, 1H), 4,96 (ddd, *J* = 1,6, 6,2, 8,1 Hz, 2H), 4,63 (td, *J* = 6,3, 14,4 Hz, 2H), 4,43 - 4,33 (m, 1H), 3,28 - 3,25 (m, 1H), 3,20 - 3,02 (m, 4H), 2,74 - 2,65

Compuesto Nro.	Método de LCMS	Tiempo de retención en LCMS (min)	LCMS M+H	^{1}H NMR
				(m, 1H), 2,61 - 2,57 (m, 1H), 1,98 - 1,68 (m, 4H), 1,23 (s, 3H)
133	Método 1	1,649	619	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,11 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,81 - 7,94 (m, 2H), 7,56 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 7,48 - 7,53 (m, 1H), 7,37 - 7,44 (m, 1H), 7,32 - 7,36 (m, 2H), 6,40 (d, *J* = 11,0 Hz, 1H), 6,24 (d, *J* = 9,4 Hz, 1H), 5,25 - 5,35 (m, 1H), 3,08 (s, 3H), 2,99 (s, 3H), 2,92 - 2,98 (m, 2H), 2,50 - 2,54 (m, 2H), 1,61 - 1,71 (m, 4H), 1,15 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H)
134	Método 1	1,71	638,2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,34 (dd, *J* = 1,7, 8,2 Hz, 1H), 8,26 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 8,06 (dd, *J* = 1,4, 8,4 Hz, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,58 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,52 - 7,39 (m, 3H), 6,66 (dd, *J* = 5,9, 15,5 Hz, 1H), 5,93 (dd, *J* = 1,2, 15,4 Hz, 1H), 4,62 (br t, *J* = 10,9 Hz, 2H), 4,56 - 4,48 (m, 1H), 4,31 (br t, *J* = 11,4 Hz, 2H), 3,24 - 3,18 (m, 2H), 2,78 (dt, *J* = 2,6, 12,6 Hz, 1H), 2,69 - 2,58 (m, 1H), 2,06 - 1,75 (m, 4H), 1,19 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H)
135	Método 1	1,698	648	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ ppm 8,35 (br d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,98 - 7,94 (m, 1H), 7,91 - 7,87 (m, 1H), 7,61 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,55 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,48 - 7,42 (m, 1H), 7,40 (d, *J* = 4,6 Hz, 2H), 6,66 (dd, *J* = 6,0, 15,2 Hz, 1H), 5,94 (d, *J* = 15,3 Hz, 1H), 4,66 - 4,59 (m, 2H), 4,56 - 4,49 (m, 1H), 4,36 - 4,28 (m, 2H), 3,19 - 3,13 (m, 2H), 2,77 - 2,69 (m, 1H), 2,64 - 2,56 (m, 1H), 2,02 - 1,81 (m, 2H), 1,80 - 1,72 (m, 2H), 1,19 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H)
136	Método 1	1,549	595,2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,33 - 8,40 (m, 1H), 8,19 - 8,24 (m, 1H), 8,13 - 8,17 (m, 1H), 7,97 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 7,55 - 7,61 (m, 1H), 7,41 - 7,50 (m, 3H), 6,66 (dd, *J* = 15,4, 5,8 Hz, 1H), 5,93 (dd, *J* = 15,4, 0,9 Hz, 1H), 4,57 - 4,68 (m, 2H), 4,49 - 4,56 (m, 1H), 4,25 - 4,37 (m, 2H), 3,14 - 3,22 (m, 2H), 2,73 - 2,84 (m, 1H), 2,57 - 2,68 (m, 1H), 1,71 - 1,95 (m, 4H), 1,19 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H)
137	Método 1	1,571	600,2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,30 - 8,38 (m, 1H), 7,92 - 8,01 (m, 1H), 7,52 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,39 - 7,45 (m, 1H), 7,34 - 7,38 (m, 2H), 7,19 (dd, *J* = 8,9, 2,6 Hz, 1H), 6,85 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H), 6,66 (dd, *J* = 15,4, 5,9 Hz, 1H), 5,93 (d, *J* = 15,4 Hz, 1H), 4,56 - 4,70 (m, 2H), 4,47 - 4,56 (m, 1H), 4,31 (br t, *J* = 12,0 Hz, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,13 (br d, *J* = 12,0 Hz, 2H), 2,53 - 2,73 (m, 2H), 1,81 - 2,03 (m, 2H), 1,68 - 1,78 (m, 2H), 1,19 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H)
138	Método 4	2,949	612,2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,34 (br d, *J* = 6,6 Hz, 1H), 8,14 - 8,23 (m, 2H), 7,82 (s, 1H), 7,57 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,37 - 7,51 (m, 3H), 6,66 (dd, *J* = 15,4, 5,9 Hz, 1H), 5,94 (dd, *J* = 15,4, 1,1 Hz, 1H), 4,45 - 4,74 (m, 3H), 4,31 (br t, *J* = 11,8 Hz, 2H), 3,20 (br d, *J* = 11,5 Hz, 2H), 2,75 (br t, *J* = 11,5 Hz, 1H), 2,55 - 2,67 (m, 4H), 1,69 - 2,06 (m, 4H), 1,19 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H)
139	Método 3	2,884	609	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,23 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 8,14 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 8,02 - 8,07 (m, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,56 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,43 - 7,50 (m, 1H), 7,40 - 7,42 (m, 2H), 6,40 - 6,45 (m, 1H), 6,21 - 6,29 (m, 1H), 5,28 - 5,38 (m, 1H), 3,10 (s, 3H), 2,97 - 3,06 (m, 5H), 2,68 - 2,79 (m, 1H), 2,57 -

Compuesto Nro.	Método de LCMS	Tiempo de retención en LCMS (min)	LCMS M+H	^{1}H NMR
				2,62 (m, 1H), 1,60 - 1,76 (m, 4H), 1,18 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H)
140	Método 4	2,789	614,2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,28 - 8,36 (m, 1H), 7,98 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,62 (dd, *J* = 8,3, 1,5 Hz, 1H), 7,53 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,34 - 7,45 (m, 3H), 7,29 (d, *J* = 1,4 Hz, 1H), 6,66 (dd, *J* = 15,4, 5,9 Hz, 1H), 5,93 (dd, *J* = 15,5, 1,3 Hz, 1H), 5,43 (dd, *J* = 4,4, 2,9 Hz, 1H), 4,78 - 4,90 (m, 1H), 4,46 - 4,68 (m, 3H), 4,24 - 4,40 (m, 2H), 3,16 (br s, 2H), 2,69 (br t, *J* = 11,4 Hz, 1H), 2,56 (br t, *J* = 12,5 Hz, 1H), 1,68 - 2,03 (m, 4H), 1,35 (dd, *J* = 6,5, 2,1 Hz, 3H), 1,19 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H)
141	Método 3	2,734,2,781	573	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,35 (br dd, *J* = 2,6, 7,6 Hz, 1H), 8,05 - 7,92 (m, 1H), 7,62 - 7,49 (m, 1H), 7,46 - 7,31 (m, 3H), 7,19 - 7,11 (m, 1H), 6,89 -6,75 (m, 1H), 6,44 (d, *J* = 11,1 Hz, 1H), 6,26 (dd, *J* = 9,6, 11,1 Hz, 1H), 5,41 - 5,25 (m, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,15 - 3,07 (m, 3H), 2,95 - 2,72 (m, 1H), 2,31 - 2,23 (m, 1H), 2,13 - 1,74 (m, 2H), 1,74 - 1,44 (m, 3H), 1,24 - 1,15 (m, 3H), 1,08 - 0,97 (m, 3H)
142	Método 1	1,714	611,1	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3SOCD_3, 298 K) δ ppm 8,43 (br d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 8,35 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 8,10 (dd, *J* = 1,3, 8,4 Hz, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,72 - 7,61 (m, 1H), 7,59 - 7,44 (m, 3H), 6,51 (d, *J* = 11,1 Hz, 1H), 6,32 (dd, *J* = 9,6, 11,0 Hz, 1H), 5,40 (td, *J* = 7,5, 15,5 Hz, 1H), 3,57 - 3,45 (m, 1H), 3,18 (d, *J* = 1,5 Hz, 3H), 3,08 - 2,82 (m, 1H), 2,47 - 2,35 (m, 1H), 2,21 - 2,02 (m, 1H), 2,01 - 1,83 (m, 1H), 1,82 - 1,74 (m, 1H), 1,72 - 1,62 (m, 1H), 1,27 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H), 1,15 - 1,06 (m, 3H)
143	Método 1	1,704	621	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,37 (br d, *J* = 5,4 Hz, 1H), 7,98 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,86 (br d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,51 - 7,64 (m, 2H), 7,32 - 7,50 (m, 3H), 6,45 (d, *J* = 11,2 Hz, 1H), 6,26 (t, *J* = 10,3 Hz, 1H), 5,26 - 5,42 (m, 1H), 3,40 (br dd, *J* = 10,4, 7,3 Hz, 1H), 3,11 (d, *J* = 2,0 Hz, 3H), 2,60 - 2,99 (m, 1H), 2,33 (br s, 1H), 1,76 - 2,16 (m, 2H), 1,50 - 1,72 (m, 2H), 1,20 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H), 1,00 - 1,09 (m, 3H)
144	Método 1	1,566	568,1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,36 - 8,41 (m, 1H), 8,23 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 8,13 (dd, *J* = 8,3, 1,8 Hz, 1H), 7,95 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 7,56 - 7,67 (m, 1H), 7,35 - 7,52 (m, 3H), 6,45 (d, *J* = 11,2 Hz, 1H), 6,26 (dd, *J* = 11,1, 9,6 Hz, 1H), 5,28 - 5,39 (m, 1H), 3,38 - 3,52 (m, 1H), 3,10 - 3,13 (m, 3H), 2,65 - 2,99 (m, 1H), 2,31 - 2,41 (m, 1H), 1,57 - 2,11 (m, 4H), 1,20 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H), 1,00 - 1,06 (m, 3H)
145	Método 1	1,903	621,2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,38 (br d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,96 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,85 (dd, *J* = 8,8, 2,0 Hz, 1H), 7,62 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,41 - 7,55 (m, 3H), 7,35 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 6,44 (d, *J* = 11,2 Hz, 1H), 6,20 - 6,29 (m, 1H), 5,26 - 5,41 (m, 1H), 3,32 - 3,40 (m, 1H), 3,11 (s, 3H), 3,05 - 3,11 (m, 1H), 2,55 (br d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 1,52 - 1,98 (m, 4H), 1,12 - 1,26 (m, 3H), 0,93 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H)
146	Método 1	1,567	571	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,11 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,93 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 7,50 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,44 - 7,31 (m, 3H), 7,18 (dd, *J* = 2,7, 9,0 Hz, 1H), 6,83 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H), 6,43 (d, *J* = 11,2

Compuesto Nro.	Método de LCMS	Tiempo de retención en LCMS (min)	LCMS M+H	^{1}H NMR
				Hz, 1H), 6,30 - 6,23 (m, 1H), 5,40 - 5,28 (m, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,11 (s, 3H), 3,02 (s, 3H), 3,00 - 2,92 (m, 2H), 2,65 - 2,52 (m, 2H), 1,74 - 1,56 (m, 4H), 1,19 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H)
147	Método 12	2,592	573	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ ppm 8,37 (ddd, *J* = 2,4, 7,7, 15,0 Hz, 1H), 7,99 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 7,54 - 7,46 (m, 1H), 7,45 - 7,23 (m, 3H), 7,21 - 7,14 (m, 1H), 6,83 (dd, *J* = 2,7, 9,8 Hz, 1H), 6,45 (d, *J* = 11,1 Hz, 1H), 6,28 (ddd, *J* = 4,0, 9,5, 11,1 Hz, 1H), 5,42 - 5,27 (m, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,77 - 3,59 (m, 1H), 3,16 - 3,10 (m, 3H), 3,06 - 2,91 (m, 2H), 2,09 - 1,57 (m, 4H), 1,23 - 1,16 (m, 3H), 1,14 - 1,00 (m, 3H)
148	Método 2	2,652	573	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ ppm 8,38 (ddd, *J* = 2,3, 8,0, 16,0 Hz, 1H), 7,99 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 7,51 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,45 - 7,23 (m, 3H), 7,17 (td, *J* = 2,1, 9,0 Hz, 1H), 6,83 (dd, *J* = 2,6, 9,3 Hz, 1H), 6,45 (d, *J* = 11,1 Hz, 1H), 6,28 (ddd, *J* = 2,4, 9,3, 11,3 Hz, 1H), 5,44 - 5,27 (m, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,75 - 3,61 (m, 1H), 3,15 - 3,07 (m, 3H), 3,06 - 2,94 (m, 2H), 2,13 - 1,58 (m, 4H), 1,24 - 1,16 (m, 3H), 1,15 - 0,99 (m, 3H)
149	Método 1	1,72	587,3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ ppm 8,35 (br dd, *J* = 7,5, 2,5 Hz, 1H), 8,03 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,52 - 7,63 (m, 2H), 7,33 - 7,47 (m, 3H), 7,22 - 7,27 (m, 1H), 6,44 (d, *J* = 11,1 Hz, 1H), 6,26 (dd, *J* = 11,1, 9,6 Hz, 1H), 5,34 (dt, *J* = 15,6, 7,6 Hz, 1H), 4,53 (s, 2H), 3,33 (s, 2H), 3,11 (d, *J* = 2,1 Hz, 3H), 2,65 - 3,00 (m, 2H), 2,25 - 2,37 (m, 1H), 1,94 - 2,13 (m, 1H), 1,49 - 1,90 (m, 4H), 1,20 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H), 1,04 (br d, *J* = 7,1 Hz, 3H)
150	Método 1	1,741	587,3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ ppm 8,45 - 8,26 (m, 1H), 8,08 - 7,95 (m, 1H), 7,58 - 7,33 (m, 4H), 7,25 - 7,11 (m, 1H), 6,85 - 6,78 (m, 1H), 6,46 (d, *J* = 11,2 Hz, 1H), 6,32 - 6,18 (m, 1H), 5,44 - 5,30 (m, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,19 - 3,11 (m, 3H), 3,11 - 2,84 (m, 2H), 2,10 - 1,50 (m, 3H), 1,48 - 1,39 (m, 1H), 1,36 - 1,28 (m, 3H), 1,23 - 1,18 (m, 3H), 1,14 - 1,03 (m, 3H)
151	Método 1	1,624	614,2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ ppm 8,32 (br d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,98 (dd, *J* = 8,8, 1,8 Hz, 1H), 7,31 - 7,64 (m, 4H), 7,16 (dt, *J* = 8,8, 3,3 Hz, 1H), 6,83 (t, *J* = 3,1 Hz, 1H), 6,56 - 6,72 (m, 1H), 5,82 - 6,03 (m, 1H), 4,62 (br t, *J* = 11,6 Hz, 2H), 4,44 - 4,55 (m, 1H), 4,31 (br t, *J* = 11,6 Hz, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,34 - 3,39 (m, 1H), 2,73 - 2,94 (m, 1H), 2,22 - 2,35 (m, 1H), 1,66 - 2,16 (m, 3H), 1,51 - 1,61 (m, 1H), 1,19 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H), 0,96 - 1,09 (m, 3H)
152	Método 5	2,948,2,83	652,2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ ppm 8,26 - 8,37 (m, 2 H) 8,04 (br d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,55 - 7,67 (m, 1H), 7,38 - 7,52 (m, 3H), 6,66 (dd, *J* = 15,4, 6,1 Hz, 1H), 5,96 (d, *J* = 15,4 Hz, 1H), 4,47 - 4,71 (m, 3H), 4,24 - 4,39 (m, 2H), 3,37 - 3,51 (m, 1H), 2,67 - 3,01 (m, 1H), 2,29 - 2,40 (m, 1H), 1,56 - 1,67 (m, 1H), 1,55 - 2,17 (m, 3H), 1,19 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H), 1,01 - 1,09 (m, 3H)
153	Método 1	1,733	662,1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ ppm 8,29 - 8,36 (m, 1H), 7,99 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,84 - 7,90 (m, 1H), 7,52 - 7,64 (m, 2H), 7,32 - 7,51 (m, 3H), 6,65

Compuesto Nro.	Método de LCMS	Tiempo de retención en LCMS (min)	LCMS M+H	^{1}H NMR
				(ddd, *J* = 15,4, 6,1, 1,2 Hz, 1H), 5,96 (dd, *J* = 15,4, 1,0 Hz, 1H), 4,44 - 4,71 (m, 3H), 4,31 (br t, *J* = 11,5 Hz, 2H), 3,41 (td, *J* = 7,3, 3,7 Hz, 1H), 2,94 (dt, *J* = 13,4, 4,2 Hz, 1H), 2,78 (dt, *J* = 13,8, 3,8 Hz, 1H), 2,33 (br t, *J* = 11,8 Hz, 1H), 1,83 - 2,18 (m, 1H), 1,69 - 1,79 (m, 1H), 1,49 - 1,66 (m, 1H), 1,19 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H), 0,99 - 1,10 (m, 3H)
154	Método 1	1,596	609,2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ ppm 8,29 - 8,39 (m, 1H), 8,24 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 8,13 (dd, *J* = 8,2, 1,2 Hz, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,55 - 7,66 (m, 1H), 7,35 - 7,52 (m, 3H), 6,65 (dd, *J* = 15,5, 6,1 Hz, 1H), 5,96 (d, *J* = 15,4 Hz, 1H), 4,58 - 4,68 (m, 2H), 4,48 - 4,54 (m, 1H), 4,33 (br d, *J* = 11,1 Hz, 2H), 3,38 - 3,53 (m, 1H), 2,64 - 3,03 (m, 2H), 2,36 (br t, *J* = 11,6 Hz, 1H), 1,85 - 2,12 (m, 1H), 1,70 - 1,82 (m, 1H), 1,54 - 1,66 (m, 1H), 1,19 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H), 0,97 - 1,09 (m, 3H)
155	Método 4	3,428	661,9	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ ppm 8,34 (br d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,97 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,85 (br d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,43 - 7,57 (m, 3H), 7,35 (br d, *J* = 7,0 Hz, 1H), 6,65 (dd, *J* = 15,4, 6,1 Hz, 1H), 5,95 (br d, *J* = 15,3 Hz, 1H), 4,44 - 4,72 (m, 3H), 4,22 - 4,42 (m, 2H), 3,35 (br dd, *J* = 6,8, 3,6 Hz, 1H), 3,05 - 3,15 (m, 1H), 2,54 (br s, 1H), 1,79 - 2,00 (m, 1H), 1,50 - 1,77 (m, 3H), 1,14 - 1,24 (m, 3H), 0,95 (br d, *J* = 6,7 Hz, 3H)
156	Método 1	1,74	628,3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ ppm 8,24 - 8,38 (m, 1H), 8,04 (br d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,50 - 7,64 (m, 2H), 7,31 - 7,48 (m, 3H), 7,24 (br d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 6,65 (br dd, *J* = 15,3, 5,9 Hz, 1H), 5,95 (br d, *J* = 15,3 Hz, 1H), 4,57 - 4,73 (m, 2H), 4,45 - 4,56 (m, 3H), 4,21 - 4,41 (m, 2H), 3,38 - 3,46 (m, 2H), 2,66 - 3,05 (m, 2H), 2,27 - 2,44 (m, 1H), 1,82 - 2,17 (m, 2H), 1,47 - 1,79 (m, 3H), 1,19 (br d, *J* = 6,6 Hz, 3H) 0,97 - 1,08 (m, 3H)
157	Método 1	1,637	585,1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ ppm 8,80 (s, 1H), 8,37 (dd, *J* = 7,9, 2,3 Hz, 1H), 8,15 (d, *J* = 5,4 Hz, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,52 - 7,64 (m, 2H), 7,35 - 7,48 (m, 3H), 6,45 (dd, *J* = 11,2, 0,7 Hz, 1H), 6,27 (dd, *J* = 11,1, 9,5 Hz, 1H), 5,25 - 5,41 (m, 1H), 3,06 - 3,20 (m, 5H), 2,68 - 2,79 (m, 1H), 2,56 - 2,65 (m, 1H), 1,78 - 2,07 (m, 2H), 1,64 - 1,77 (m, 2H), 1,20 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H)
158	Método 1	1,536	586,3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ ppm 8,39 - 8,17 (m, 1H), 7,50 - 7,40 (m, 1H), 7,20 - 7,14 (m, 1H), 7,36 - 7,13 (m, 2H), 6,50 - 6,40 (m, 1H), 6,31 - 6,20 (m, 1H), 5,32 (br d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 4,14 - 3,95 (m, 2H), 3,90 (br s, 1H), 3,74 - 3,45 (m, 5H), 3,29 (br s, 1H), 3,18 - 3,03 (m, 3H), 2,69 - 2,56 (m, 1H), 2,42 - 2,30 (m, 1H), 2,03 - 1,72 (m, 2H), 1,70 - 1,49 (m, 2H), 1,47 - 1,38 (m, 9H), 1,26 - 1,14 (m, 3H)
159	Método 1	1,478	572	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ ppm 8,37 - 8,20 (m, 1H), 7,45 (br d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,34 - 7,13 (m, 3H), 6,45 (d, *J* = 11,2 Hz, 1H), 6,31 - 6,21 (m, 1H), 5,33 (br s, 1H), 4,85 - 4,74 (m, 1H), 4,15 - 3,99 (m, 3H), 3,78 - 3,59 (m, 4H), 3,58 - 3,53 (m, 1H), 3,12 (d, *J* = 17,9 Hz, 3H), 2,69 - 2,54 (m, 1H), 2,40 - 2,31 (m, 1H), 2,01 - 1,72 (m, 1H), 1,69 - 1,44 (m, 2H), 1,28 - 1,23 (m, 1H), 1,20 (t, *J* = 7,3 Hz, 9H)

Compuesto Nro.	Método de LCMS	Tiempo de retención en LCMS (min)	LCMS M+H	^{1}H NMR
160	Método 1	1,429	558	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,37 - 8,21 (m, 1H), 7,47 - 7,42 (m, 1H), 7,33 - 7,15 (m, 3H), 6,45 (d, *J* = 11,2 Hz, 1H), 6,32 - 6,21 (m, 1H), 5,33 (br d, *J* = 6,3 Hz, 1H), 4,15 - 4,01 (m, 4H), 3,91 (br s, 1H), 3,80 - 3,50 (m, 5H), 3,12 (d, *J* = 18,1 Hz, 3H), 2,69 - 2,52 (m, 1H), 2,40 - 2,30 (m, 1H), 2,01 - 1,73 (m, 1H), 1,70 - 1,56 (m, 1H), 1,53 (br d, *J* = 12,2 Hz, 1H), 1,32 - 1,22 (m, 0,5H), 1,22 - 1,14 (m, 6H), 0,94 - 0,70 (m, 0,5H)
161	Método 1	1,439	570	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,38 - 8,23 (m, 1H), 7,44 (br t, *J* = 7,3 Hz, 1H), 7,35 - 7,14 (m, 3H), 6,45 (d, *J* = 11,0 Hz, 1H), 6,27 (dt, *J* = 5,5, 10,3 Hz, 1H), 5,33 (br s, 1H), 4,18 - 3,98 (m, 3H), 3,96 - 3,53 (m, 5H), 3,12 (d, *J* = 16,9 Hz, 3H), 2,62 (br s, 1H), 2,43 - 2,34 (m, 1H), 2,04 - 1,76 (m, 1H), 1,69 - 1,47 (m, 2H), 1,35 (br s, 1H), 1,24 - 1,07 (m, 12H)
162	Método 1	1,439	590	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,36 - 8,21 (m, 1H), 7,61 - 7,52 (m, 2H), 7,50 - 7,40 (m, 4H), 7,38 - 7,14 (m, 3H), 6,48 - 6,41 (m, 1H), 6,32 - 6,22 (m, 1H), 5,32 (br d, *J* = 6,7 Hz, 1H), 4,26 - 3,98 (m, 3H), 3,95 - 3,66 (m, 4H), 3,64 - 3,43 (m, 1H), 3,17 - 3,06 (m, 3H), 2,48 - 2,45 (m, 1H), 2,38 (br d, *J* = 12,4 Hz, 1H), 1,98 - 1,84 (m, 1H), 1,76 - 1,58 (m, 1H), 1,49 (br s, 2H), 1,19 (td, *J* = 3,5, 6,8 Hz, 3H)
163	Método 3	2,151	568	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,39 - 8,16 (m, 1H), 7,52 - 7,39 (m, 1H), 7,34 - 7,20 (m, 3H), 6,45 (d, *J* = 11,2 Hz, 1H), 6,26 (ddd, *J* = 4,1, 9,5, 11,1 Hz, 1H), 5,36 - 5,31 (m, 1H), 4,25 - 4,11 (m, 1H), 4,05 (br d, *J* = 13,0 Hz, 1H), 3,99 - 3,60 (m, 4H), 3,58 - 3,41 (m, 4H), 3,34 - 3,15 (m, 1H), 3,12 (d, *J* = 17,5 Hz, 3H), 2,65 - 2,56 (m, 1H), 2,39 - 2,32 (m, 1H), 2,19 (dt, *J* = 2,8, 12,7 Hz, 1H), 2,00 - 1,66 (m, 1H), 1,63 - 1,45 (m, 2H), 1,25 - 1,13 (m, 3H), 1,10 - 0,84 (m, 1H)
164	Método 1	1,249	552,1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,68 - 8,88 (m, 1H), 7,38 - 7,44 (m, 1H), 7,29 - 7,34 (m, 1H), 7,22 - 7,28 (m, 2H), 7,18 (dt, *J* = 6,7, 2,3 Hz, 1H), 6,76 (td, *J* = 6,4, 2,5 Hz, 1H), 5,05 - 5,22 (m, 1H), 3,96 - 4,24 (m, 2H), 3,53 - 3,93 (m, 3H), 3,41 (q, *J* = 10,0 Hz, 2H), 3,06 - 3,25 (m, 4H), 2,80 - 2,98 (m, 1H), 2,56 - 2,66 (m, 1H), 2,12 - 2,25 (m, 1H), 1,67 - 2,07 (m, 1H), 1,49 - 1,64 (m, 2H), 0,98 - 1,17 (m, 1H)
165	Método 1	1,326	582,2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,24 (br d, *J* = 4,8 Hz, 1H), 7,44 - 7,29 (m, 2H), 7,26 - 7,18 (m, 2H), 6,48 - 6,38 (m, 1H), 6,34 - 6,18 (m, 1H), 5,36 - 5,24 (m, 1H), 4,14 - 3,97 (m, 1H), 3,87 - 3,69 (m, 1H), 3,59 - 3,45 (m, 1H), 3,39 (br d, *J* = 10,2 Hz, 2H), 3,31 - 3,16 (m, 4H), 3,15 - 2,98 (m, 3H), 2,86 (q, *J* = 9,0 Hz, 2H), 2,74 - 2,62 (m, 1H), 2,01 - 1,45 (m, 6H), 1,26 - 1,13 (m, 3H)
166	Método 4	3,04	600,2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,22 - 8,33 (m, 1H), 7,37 - 7,47 (m, 1H), 7,16 - 7,27 (m, 1H), 7,05 - 7,14 (m, 1H), 6,39 - 6,48 (m, 1H), 6,22 - 6,31 (m, 1H), 5,31 (dt, *J* = 15,6, 7,7 Hz, 1H), 3,77 - 4,09 (m, 2H), 3,51 - 3,63 (m, 1H), 3,35 - 3,46 (m, 3H), 3,26 - 3,30 (m, 1H), 3,14 - 3,22 (m, 2H), 3,08 - 3,13

Compuesto Nro.	Método de LCMS	Tiempo de retención en LCMS (min)	LCMS M+H	^{1}H NMR
				(m, 3H), 2,97 - 3,06 (m, 1H), 2,62 - 2,88 (m, 2H), 1,55 - 2,04 (m, 6H), 1,17 - 1,23 (m, 3H)
167	Método 1	1,434	600,1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,32 - 8,21 (m, 1H), 7,45 - 7,29 (m, 2H), 7,20 - 7,08 (m, 1H), 6,50 - 6,37 (m, 1H), 6,32 - 6,20 (m, 1H), 5,38 - 5,23 (m, 1H), 4,10 - 3,93 (m, 1H), 3,88 - 3,71 (m, 1H), 3,57 - 3,50 (m, 1H), 3,43 - 3,36 (m, 3H), 3,26 (br dd, J = 6,7, 9,4 Hz, 1H), 3,22 - 3,16 (m, 2H), 3,14 - 3,08 (m, 3H), 3,02 - 2,91 (m, 1H), 2,88 - 2,64 (m, 2H), 2,01 - 1,53 (m, 6H), 1,24 - 1,15 (m, 3H)
168	Método 2	2,344	600,1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,18 - 8,30 (m, 1H), 7,14 - 7,36 (m, 3H), 6,38 - 6,50 (m, 1H), 6,21 - 6,33 (m, 1H), 5,24 - 5,39 (m, 1H), 3,97 - 4,17 (m, 1H), 3,74 - 3,91 (m, 1H), 3,48 - 3,57 (m, 1H), 3,34 - 3,47 (m, 3H), 3,17 - 3,29 (m, 3H), 3,12 (s, 1H), 3,09 (s, 2H), 2,83 - 3,06 (m, 2H), 2,64 - 2,80 (m, 1H), 1,46 - 2,02 (m, 6H), 1,14 - 1,25 (m, 3H)
169	Método 1	1,438	596,2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,17 - 8,33 (m, 1H), 7,13 - 7,29 (m, 2H), 7,01 - 7,11 (m, 1H), 6,38 - 6,51 (m, 1H), 6,21 - 6,33 (m, 1H), 5,26 - 5,36 (m, 1H), 4,10 (br d, J = 9,1 Hz, 2H), 3,81 - 3,86 (m, 2H), 3,61 - 3,73 (m, 3H), 3,49 (br d, J = 10,6 Hz, 1H), 3,17 - 3,26 (m, 1H), 3,07 - 3,14 (m, 3H), 2,68 - 2,90 (m, 3H), 2,22 - 2,29 (m, 3H), 1,78 - 2,00 (m, 2H), 1,45 - 1,67 (m, 4H), 1,16 - 1,25 (m, 3H)
170	Método 4	3,117	596,2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,20 - 8,28 (m, 1H), 7,22 - 7,30 (m, 1H), 7,12 - 7,17 (m, 1H), 6,99 - 7,08 (m, 1H), 6,39 - 6,49 (m, 1H), 6,19 - 6,32 (m, 1H), 5,24 - 5,40 (m, 1H), 3,94 - 4,09 (m, 1H), 3,69 - 3,83 (m, 1H), 3,40 - 3,54 (m, 4H), 3,17 - 3,25 (m, 3H), 3,09 - 3,14 (m, 3H), 2,70 - 2,90 (m, 2H), 2,22 (s, 3H), 1,66 - 2,11 (m, 3H), 1,31 - 1,64 (m, 4H), 1,14 - 1,22 (m, 3H)
171	Método 5	2,224	600,1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,17 - 8,36 (m, 1H), 7,24 - 7,34 (m, 2H), 7,06 - 7,17 (m, 1H), 6,40 - 6,48 (m, 1H), 6,21 - 6,32 (m, 1H), 5,25 - 5,37 (m, 1H), 4,08 - 4,22 (m, 1H), 3,79 - 3,92 (m, 1H), 3,54 - 3,62 (m, 3H), 3,30 - 3,34 (m, 1H), 3,17 - 3,27 (m, 2H), 3,09 - 3,12 (m, 3H), 2,75 - 2,85 (m, 1H), 2,68 (br d, J = 12,8 Hz, 1H), 2,54 - 2,61 (m, 1H), 1,69 - 2,09 (m, 4H), 1,42 - 1,69 (m, 3H), 1,16 - 1,24 (m, 3H)
172	Método 5	2,283	596,2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,25 (br d, J = 7,1 Hz, 1H), 7,10 - 7,29 (m, 3H), 6,40 - 6,49 (m, 1H), 6,20 - 6,30 (m, 1H), 5,27 - 5,36 (m, 1H), 4,17 (br dd, J = 9,1, 7,5 Hz, 1H), 3,83 - 3,91 (m, 1H), 3,64 - 3,79 (m, 2H), 3,33 - 3,50 (m, 4H), 3,22 - 3,31 (m, 1H), 3,13 (s, 1H), 3,09 (s, 2H), 2,71 - 2,86 (m, 2H), 2,28 - 2,40 (m, 3H), 1,69 - 2,07 (m, 3H), 1,35 - 1,67 (m, 4H), 1,14 - 1,26 (m, 3H)
173	Método 1	1,415	584,1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,13 - 8,40 (m, 1H), 7,04 - 7,29 (m, 3H), 6,40 - 6,48 (m, 1H), 6,23 - 6,32 (m, 1H), 5,22 - 5,40 (m, 1H), 3,90 - 4,03 (m, 1H), 3,70 - 3,85 (m, 1H), 3,49 - 3,65 (m, 1H), 3,34 - 3,46 (m, 3H), 3,21 - 3,30 (m, 2H), 3,08 - 3,20 (m, 4H), 2,96 - 3,08 (m, 1H), 2,81 - 2,92 (m, 1H), 2,58 - 2,78 (m, 1H), 1,82 - 2,04 (m, 2H), 1,43 - 1,81 (m, 4H), 1,11 - 1,28 (m, 3H)

Compuesto Nro.	Método de LCMS	Tiempo de retención en LCMS (min)	LCMS M+H	^{1}H NMR
174	Método 8	2,061	566,2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,69 - 8,84 (m, 1H), 7,27 - 7,45 (m, 2H), 7,20 - 7,26 (m, 2H), 7,14 - 7,19 (m, 1H), 6,70 - 6,82 (m, 1H), 5,10 (br d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 4,53 (br t, *J* = 6,9 Hz, 0,5H), 3,95 - 4,23 (m, 2H), 3,78 - 3,93 (m, 1,5H), 3,65 - 3,72 (m, 1H), 3,39 - 3,49 (m, 2H), 3,20 - 3,27 (m, 2H), 3,09 - 3,18 (m, 2H), 2,64 - 2,90 (m, 2H), 1,50 - 2,06 (m, 4H), 1,14 - 1,24 (m, 1H), 0,40 (dd, *J* = 7,1, 1,5 Hz, 2H)
175	Método 8	2,167	584,2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,72 - 8,86 (m, 1H), 7,20 - 7,34 (m, 3H), 7,11 - 7,18 (m, 1H), 6,67 - 6,83 (m, 1H), 5,11 (br d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 4,54 (br t, *J* = 7,0 Hz, 0,5H), 4,06 - 4,27 (m, 2H), 3,86 - 4,02 (m, 2H), 3,77 - 3,85 (m, 1,5H), 3,38 - 3,44 (m, 2H), 3,34 (br s, 1H), 3,11 - 3,20 (m, 2H), 2,92 (br d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 2,65 - 2,74 (m, 1H), 1,61 - 2,00 (m, 4H), 1,17 (br d, *J* = 6,5 Hz, 1H), 0,45 (br d, *J* = 7,1 Hz, 2H)
176	Método 1	1,34	566,3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,71 (br d, *J* = 6,4 Hz, 1H), 7,36 - 7,44 (m, 1H), 7,20 - 7,33 (m, 3H), 7,10 - 7,18 (m, 1H), 6,69 - 6,79 (m, 1H), 5,06 (br dd, *J* = 5,3, 2,0 Hz, 1H), 4,00 - 4,15 (m, 1H), 3,75 - 3,92 (m, 1H), 3,46 - 3,72 (m, 4H), 2,75 - 3,45 (m, 7H), 2,57 - 2,69 (m, 1H), 1,49 - 1,96 (m, 6H)
177	Método 1	1,373	582,2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,31 (br dd, *J* = 7,9, 2,6 Hz, 1H), 7,29 - 7,44 (m, 2H), 7,16 - 7,27 (m, 2H), 6,66 - 6,74 (m, 1H), 6,57 - 6,65 (m, 1H), 4,48 - 4,64 (m, 1H), 3,97 - 4,14 (m, 1H), 3,72 - 3,88 (m, 1H), 3,47 - 3,62 (m, 1H), 3,40 (q, *J* = 10,3 Hz, 3H), 3,11 - 3,29 (m, 4H), 2,97 - 3,02 (m, 3H), 2,84 - 2,91 (m, 1H), 2,61 - 2,71 (m, 1H), 1,73 - 2,03 (m, 3H), 1,44 - 1,71 (m, 3H), 1,17 - 1,26 (m, 3H)
178	Método 6	3,078	578,3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,38 - 8,20 (m, 1H), 7,43 - 7,29 (m, 2H), 7,27 - 7,18 (m, 2H), 6,45 (br d, *J* = 11,4 Hz, 1H), 6,33 - 6,19 (m, 1H), 5,39 - 5,24 (m, 1H), 4,16 - 3,96 (m, 2H), 3,90 - 3,54 (m, 2H), 3,24 - 3,04 (m, 8H), 2,96 (br t, *J* = 14,5 Hz, 3H), 2,80 - 2,65 (m, 1H), 2,23 - 1,86 (m, 3H), 1,55 (br s, 2H), 1,19 (br d, *J* = 6,8 Hz, 3H), 1,03 - 0,90 (m, 3H)
179	Método 6	2,902	564,3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,35 - 8,20 (m, 1H), 7,42 - 7,17 (m, 3H), 6,44 (d, *J* = 11,1 Hz, 1H), 6,26 (dt, *J* = 6,1, 10,3 Hz, 1H), 5,40 - 5,26 (m, 1H), 4,20 - 3,97 (m, 2H), 3,88 - 3,55 (m, 2H), 3,26 - 3,03 (m, 7H), 2,96 (br t, *J* = 14,2 Hz, 2H), 2,84 - 2,63 (m, 3H), 2,21 - 1,78 (m, 2H), 1,75 - 1,58 (m, 4H), 1,47 (br s, 1H), 1,19 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H)
180	Método 1	1,224	578,2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,19 - 8,28 (m, 1H), 7,30 - 7,43 (m, 2H), 7,16 - 7,27 (m, 2H), 6,40 - 6,47 (m, 1H), 6,22 - 6,31 (m, 1H), 5,24 - 5,36 (m, 1H), 3,97 - 4,15 (m, 1H), 3,68 - 3,89 (m, 1H), 3,48 - 3,62 (m, 1H), 3,35 - 3,42 (m, 1H), 3,05 - 3,26 (m, 6H), 2,86 - 3,02 (m, 3H), 2,53 - 2,78 (m, 2H), 1,45 - 2,00 (m, 9H), 1,14 - 1,26 (m, 3H)
181	Método 6	3,204	626,3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,36 - 8,19 (m, 1H), 7,57 (br s, 2H), 7,50 (br s, 3H), 7,36 (br d, *J* = 6,6 Hz, 1H), 7,28 - 7,10 (m, 3H), 6,44 (br d, *J* = 10,8 Hz, 1H), 6,34 - 6,17 (m, 1H), 5,40 - 5,22 (m,

Compuesto Nro.	Método de LCMS	Tiempo de retención en LCMS (min)	LCMS M+H	^{1}H NMR
				1H), 4,07 - 3,90 (m, 2H), 3,85 - 3,52 (m, 2H), 3,29 - 3,17 (m, 2H), 3,16 - 3,02 (m, 6H), 2,82 - 2,58 (m, 1H), 2,14 (br t, *J* = 12,3 Hz, 1H), 1,95 - 1,62 (m, 2H), 1,61 - 1,44 (m, 2H), 1,18 (br d, *J* = 6,4 Hz, 3H), 1,12 - 0,87 (m, 1H)
182	Método 9	3,047	618,2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,40 - 8,17 (m, 1H), 7,48 - 7,36 (m, 1H), 7,34 - 7,16 (m, 3H), 6,45 (d, *J* = 11,1 Hz, 1H), 6,27 (br dd, *J* = 5,4, 9,5 Hz, 1H), 5,42 - 5,26 (m, 1H), 4,17 - 3,96 (m, 2H), 3,91 - 3,57 (m, 2H), 3,46 (br t, *J* = 16,4 Hz, 2H), 3,30 - 3,16 (m, 3H), 3,11 (d, *J* = 14,8 Hz, 3H), 2,99 - 2,81 (m, 1H), 2,59 (br d, *J* = 10,8 Hz, 1H), 2,44 - 2,11 (m, 1H), 1,98 - 1,45 (m, 3H), 1,19 (d, *J* = 6,9 Hz, 2H), 1,23 (br s, 1H), 1,15 - 0,95 (m, 1H)
183	Método 1	1,212	596	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,28 (d, *J* = 6,3 Hz, 1H), 7,32 - 7,47 (m, 2H), 7,13 - 7,26 (m, 1H), 6,40 - 6,50 (m, 1H), 6,21 - 6,34 (m, 1H), 5,26 - 5,37 (m, 1H), 4,23 (dd, *J* = 16,5, 12,9 Hz, 2H), 3,78 - 4,11 (m, 5H), 3,52 - 3,71 (m, 2H), 3,33 - 3,44 (m, 1H), 3,04 - 3,16 (m, 3H), 2,76 (t, *J* = 12,7 Hz, 1H), 2,54 (s, 1H), 1,45 - 2,15 (m, 9H), 1,12 - 1,25 (m, 3H)
184	Método 1	1,208	590	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10,07 - 10,48 (m, 1H), 8,29 (br d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,36 - 7,47 (m, 2H), 7,19 - 7,29 (m, 1H), 6,37 - 6,52 (m, 1H), 6,20 - 6,32 (m, 1H), 5,22 - 5,42 (m, 1H), 4,21 - 4,67 (m, 1H), 3,86 - 4,15 (m, 5H), 3,53 - 3,82 (m, 4H), 3,35 - 3,49 (m, 1H), 3,05 - 3,20 (m, 3H), 2,67 - 2,84 (m, 1H), 2,53 - 2,62 (m, 1H), 1,59 - 2,12 (m, 5H), 1,18 - 1,27 (m, 4H), 0,95 - 1,08 (m, 2H)
185	Método 1	1,225	572,2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,17 - 8,31 (m, 1H), 7,14 - 7,42 (m, 4H), 6,19 - 6,52 (m, 2H), 5,24 - 5,36 (m, 1H), 3,99 - 4,15 (m, 1H), 3,69 - 3,87 (m, 1H), 3,42 - 3,62 (m, 2H), 3,05 - 3,27 (m, 7H), 2,81 - 2,97 (m, 3H), 1,48 - 1,96 (m, 7H), 1,15 - 1,21 (m, 3H), 0,91 - 1,02 (m, 2H), 0,62 - 0,73 (m, 2H)
186	Método 1	1,636	560,1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,78 (s, 1H), 8,37 (dd, *J* = 1,9, 7,8 Hz, 1H), 7,60 - 7,52 (m, 1H), 7,50 - 7,35 (m, 3H), 6,86 (s, 1H), 6,45 (d, *J* = 11,2 Hz, 1H),6,28 (dd, *J* = 9,4, 11,2 Hz, 1H), 5,43 - 5,27 (m, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,20 - 3,05 (m, 5H), 2,78 - 2,66 (m, 1H), 2,64 - 2,54 (m, 1H), 2,01 - 1,65 (m, 4H), 1,20 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H)
187	Método 3	2,497	560,1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,78 (s, 1H), 8,36 (br d, *J* = 6,4 Hz, 1H), 7,53 - 7,59 (m, 1H), 7,44 - 7,49 (m, 1H), 7,36 - 7,43 (m, 2H), 6,86 (s, 1H), 6,45 (d, *J* = 11,1 Hz, 1H), 6,21 - 6,35 (m, 1H), 5,28 - 5,42 (m, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,14 (br s, 2H), 3,11 (s, 3H), 2,65 - 2,77 (m, 2H), 1,70 - 1,94 (m, 4H), 1,21 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H)
188	Método 3	2,390	546,1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,78 (s, 1H), 8,57 (br d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,53 - 7,60 (m, 1H), 7,46 (td, *J* = 7,4, 2,3 Hz, 1H), 7,35 - 7,43 (m, 2H), 6,86 (s, 1H), 6,66 - 6,76 (m, 1H), 6,53 - 6,64 (m, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,89 - 3,95 (m, 2H), 3,14 (br d, *J* = 5,1 Hz, 2H), 2,99 (s, 3H), 2,59 - 2,77 (m, 2H), 1,74 - 1,97 (m, 4H)
189	Método 1	1,571	526,1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,77 (s, 1H), 8,59 (br d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 7,11 - 7,36 (m, 4H), 6,77 (s, 1H), 6,66 - 6,74 (m, 1H), 6,54 - 6,63 (m, 1H), 3,98

Compuesto Nro.	Método de LCMS	Tiempo de retención en LCMS (min)	LCMS M+H	^{1}H NMR
				(s, 3H), 3,88 - 3,96 (m, 2H), 3,02 - 3,18 (m, 2H), 2,99 (s, 3H), 2,55 - 2,64 (m, 2H), 2,04 (s, 3H), 1,71 - 1,99 (m, 4H)
190	Método 2	2,512	540,2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,77 (s, 1H), 8,32 - 8,43 (m, 1H), 7,31 (dd, J = 7,5, 6,2 Hz, 2H), 7,24 (s, 1H), 7,11 - 7,19 (m, 1H), 6,78 (s, 1H), 6,46 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 6,24 - 6,34 (m, 1H), 5,28 - 5,43 (m, 1H), 3,99 (s, 3H), 3,01 - 3,19 (m, 5H), 2,59 (br t, J = 12,5 Hz, 2H), 2,05 (s, 3H), 1,76 - 2,00 (m, 2H), 1,53 - 1,73 (m, 2H), 1,21 (d, J = 6,9 Hz, 3H)
191	Método 2	2,310	512,2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,76 (s, 1H), 8,53 (br d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,47 - 7,41 (m, 5H), 6,81 (s, 1H), 6,69 (td, J = 4,3, 15,3 Hz, 1H), 6,63 - 6,55 (m, 1H), 3,99 (s, 3H), 3,92 (br t, J = 4,2 Hz, 2H), 3,30 (s, 2H), 3,12 (br d, J = 12,8 Hz, 2H), 2,99 (s, 3H), 1,76 - 1,65 (m, 4H)
192	Método 2	2,419	526,2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,75 (s, 1H), 8,31 (dd, J = 2,0, 7,8 Hz, 1H), 7,48 - 7,40 (m, 5H), 6,80 (s, 1H), 6,44 (d, J = 11,1 Hz, 1H), 6,26 (dd, J = 9,5, 11,2 Hz, 1H), 5,39 - 5,28 (m, 1H), 3,99 (s, 3H), 3,11 m, 7H), 1,74 - 1,57 (m, 4H), 1,19 (d, J = 6,8 Hz, 3H)
193	Método 1	1,634	540,2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,76 (s, 1H), 8,36 (br d, J = 5,8 Hz, 1H), 7,36 - 7,18 (m, 3H), 7,17 - 7,10 (m, 1H), 6,76 (s, 1H), 6,45 (d, J = 11,1 Hz, 1H), 6,34 - 6,22 (m, 1H), 5,42 - 5,27 (m, 1H), 3,98 (s, 3H), 3,17 - 2,99 (m, 5H), 2,63 - 2,55 (m, 2H), 2,03 (s, 3H), 1,93 - 1,73 (m, 2H), 1,69 (br s, 2H), 1,20 (d, J = 6,9 Hz, 3H)
194	Método 1	1,476	493	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,78 (s, 1H), 8,64 (br s, 1H), 7,56 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,50 - 7,32 (m, 3H), 6,87 (s, 1H), 6,56 - 6,45 (m, 1H), 5,75 (d, J = 11,3 Hz, 1H), 4,11 - 3,89 (m, 5H), 3,14 (br d, J = 11,1 Hz, 2H), 2,67 (br s, 2H), 2,03 - 1,84 (m, 2H), 1,81 - 1,68 (m, 2H)
195	Método 6	3,134	598	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,25 (br dd, J = 7,8, 2,1 Hz, 1H), 7,16 - 7,42 (m, 4H), 6,39 - 6,49 (m, 1H), 6,20 - 6,32 (m, 1H), 5,23 - 5,38 (m, 1H), 3,98 - 4,12 (m, 1H), 3,66 - 3,89 (m, 1H), 3,46 - 3,62 (m, 4H), 3,19 - 3,30 (m, 3H), 2,84 - 3,15 (m, 5H), 2,61 - 2,72 (m, 1H), 1,45 - 2,03 (m, 6H), 1,10 - 1,29 (m, 3H)
196	Método 1	1,227	596	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,16 - 8,30 (m, 1H), 7,29 - 7,43 (m, 2H), 7,14 - 7,26 (m, 2H), 6,37 - 6,49 (m, 1H), 6,20 - 6,31 (m, 1H), 5,21 - 5,39 (m, 1H), 3,98 - 4,14 (m, 1H), 3,68 - 3,84 (m, 1H), 3,46 - 3,61 (m, 1H), 3,34 - 3,42 (m, 1H), 3,19 - 3,29 (m, 1H), 3,00 - 3,16 (m, 5H), 2,85 - 2,96 (m, 1H), 2,60 - 2,79 (m, 3H), 2,52 - 2,55 (m, 1H), 2,42 - 2,49 (m, 2H), 1,47 - 2,05 (m, 6H), 1,14 - 1,23 (m, 3H)
197	Método 5	1,982	564	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,19 - 8,34 (m, 1H), 7,44 - 7,55 (m, 1H), 7,24 - 7,38 (m, 3H), 6,41 - 6,47 (m, 1H), 6,38 (br s, 1H), 6,22 - 6,30 (m, 1H), 5,22 - 5,42 (m, 1H), 4,20 - 4,36 (m, 2H), 4,02 - 4,10 (m, 1H), 3,87 (br d, J = 8,2 Hz, 1H), 3,77 (br s, 3H), 3,30 - 3,51 (m, 2H), 3,13 (s, 1H), 3,09 (s, 2H), 2,57 - 2,72 (m, 2H), 1,78 - 2,06 (m, 2H), 1,36 - 1,77 (m, 5H), 1,15 - 1,23 (m, 3H)

Compuesto Nro.	Método de LCMS	Tiempo de retención en LCMS (min)	LCMS M+H	^{1}H NMR
198	Método 1	1,424	596	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,16 (dd, *J* = 8,5, 2,5 Hz, 1H), 7,35 - 7,45 (m, 1H), 7,29 - 7,34 (m, 1H), 7,20 - 7,29 (m, 2H), 6,48 (d, *J* = 11,1 Hz, 1H), 6,22 (br dd, *J* = 11,1, 9,9 Hz, 1H), 5,14 - 5,23 (m, 1H), 4,05 - 4,16 (m, 1H), 3,79 - 3,95 (m, 1H), 3,55 - 3,71 (m, 2H), 3,41 (br d, *J* = 2,5 Hz, 2H), 3,37 (br d, *J* = 5,2 Hz, 2H), 3,13 - 3,30 (m, 1H), 3,09 - 3,13 (m, 1H), 3,07 (s, 3H), 2,74 - 2,88 (m, 1H), 2,67 (br t, *J* = 12,3 Hz, 1H), 1,76 - 2,08 (m, 2H), 1,42 - 1,71 (m, 6H), 0,74 - 0,85 (m, 3H)
199	Método 2	2,464	572	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,23 - 8,46 (m, 1H), 7,44 - 7,53 (m, 1H), 7,19 - 7,40 (m, 3H), 6,46 - 6,55 (m, 1H), 6,31 (t, *J* = 10,3 Hz, 1H), 5,34 - 5,44 (m, 1H), 4,82 - 4,89 (m, 1H), 3,88 - 4,24 (m, 3H), 3,47 - 3,87 (m, 5H), 3,12 - 3,24 (m, 3H), 2,58 - 2,75 (m, 1H), 2,41 (br dd, *J* = 12,9, 10,6 Hz, 1H), 1,75 - 2,10 (m, 1H), 1,46 - 1,73 (m, 2H), 1,19 - 1,34 (m, 9H), 0,63 - 1,15 (m, 1H)
200	Método 2	2,555	560	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,79 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 8,42 (br d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 8,15 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,37 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,04 - 7,11 (m, 2H), 7,02 (br d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 6,47 (d, *J* = 10,9 Hz, 1H), 6,23 - 6,37 (m, 1H), 5,31 - 5,49 (m, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,69 (br d, *J* = 12,7 Hz, 2H), 3,19 - 3,27 (m, 2H), 3,12 (s, 3H), 1,78 - 2,05 (m, 4H), 1,23 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H)
201	Método 1	1,721	555	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,99 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,59 - 7,72 (m, 2H), 7,44 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,32 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 6,87 - 7,03 (m, 3H), 6,87 - 7,03 (m, 1H), 6,42 (d, *J* = 11,0 Hz, 1H), 6,36 - 6,46 (m, 1H), 6,16 (t, *J* = 10,4 Hz, 1H), 5,18 - 5,35 (m, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,12 (s, 3H), 2,87 (br d, *J* = 12,9 Hz, 2H), 2,29 - 2,44 (m, 2H), 1,82 (br d, *J* = 13,9 Hz, 2H), 1,17 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H), 0,99 - 1,10 (m, 2H), 0,99 - 1,10 (m, 1H), 0,96 (s, 3H)
202	Método 1	1,591	589	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,37 (dd, *J* = 1,8, 7,8 Hz, 1H), 7,51 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,46 - 7,31 (m, 4H), 6,86 (s, 1H), 6,45 (d, *J* = 11,1 Hz, 1H), 6,33 - 6,22 (m, 1H), 5,42 - 5,28 (m, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,81 (s, 3H), 3,17 (br d, *J* = 12,1 Hz, 2H), 3,11 (s, 3H), 2,71 - 2,61 (m, 1H), 2,60 - 2,53 (m, 1H), 2,03 - 1,62 (m, 4H), 1,20 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H)
203	Método 1	1,717	555	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,99 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,72 - 7,60 (m, 2H), 7,44 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,32 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,02 - 6,90 (m, 3H), 6,42 (d, *J* = 11,2 Hz, 1H), 6,20 - 6,11 (m, 1H), 5,20 - 5,34 (m, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,12 (s, 3H), 2,91 - 2,81 (m, 2H), 2,31 - 2,46 (m, 2H), 1,82 (br d, *J* = 13,8 Hz, 2H), 1,17 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H), 1,10 - 0,99 (m, 2H), 0,96 (s, 3H)
204	Método 1	1,418	610	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,54 (dd, *J* = 4,7, 1,2 Hz, 1H), 8,36 - 8,41 (m, 1H), 8,02 (dd, *J* = 8,2, 1,3 Hz, 1H), 7,93 - 7,98 (m, 1H), 7,89 - 7,93 (m, 1H), 7,72 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 7,50 (dd, *J* = 8,1, 4,7 Hz, 1H), 6,45 (d, *J* = 11,8 Hz, 1H), 6,24 - 6,33 (m, 1H), 5,28 - 5,40 (m, 1H), 3,47 - 3,58 (m, 1H), 3,10 (s, 4H), 2,68 - 2,78 (m, 2H), 1,87 - 2,05 (m, 2H), 1,77 - 1,85 (m, 2H), 1,21 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H)

Compuesto Nro.	Método de LCMS	Tiempo de retención en LCMS (min)	LCMS M+H	^{1}H NMR
205	Método 1	1,481	612	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,36 (dd, J = 7,7, 1,9 Hz, 1H), 8,01 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,84 (dd, J = 8,9, 2,4 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,51 - 7,56 (m, 1H), 7,33 - 7,46 (m, 3H), 6,45 (d, J = 11,1 Hz, 1H), 6,27 (dd, J = 11,1, 9,5 Hz, 1H), 5,24 - 5,41 (m, 1H), 3,81 - 3,97 (m, 2H), 3,07 - 3,20 (m, 5H), 2,59 - 2,72 (m, 2H), 2,56 (s, 2H), 2,07 (quin, J = 7,5 Hz, 2H), 1,63 - 1,95 (m, 4H), 1,20 (d, J = 6,7 Hz, 3H)
206	Método 9	2,532	550	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,16 - 8,38 (m, 1H), 7,36 - 7,45 (m, 1H), 7,27 - 7,35 (m, 1H), 7,16 - 7,27 (m, 2H), 6,44 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 6,24 - 6,30 (m, 1H), 5,95 - 6,23 (m, 1H), 5,24 - 5,39 (m, 1H), 3,93 - 4,18 (m, 2H), 3,55 - 3,89 (m, 2H), 3,07 - 3,20 (m, 6H), 2,97 (m, 2H), 2,58 - 2,81 (m, 2H), 2,07 - 2,38 (m, 1H), 1,64 - 1,97 (m, 1H), 1,42 - 1,62 (m, 2H), 1,19 (d, J = 6,9 Hz, 3H), 0,90 - 1,14 (m, 1H)
207	Método 1	1,646	598	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9,34 (s, 1H), 8,39 (br d, J = 6,0 Hz, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,62 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,57 - 7,41 (m, 3H), 6,45 (d, J = 11,3 Hz, 1H), 6,28 (dd, J = 9,5, 11,1 Hz, 1H), 5,50 - 5,18 (m, 1H), 3,27 (br d, J = 13,7 Hz, 2H), 3,11 (s, 3H), 2,84 (br t, J = 11,4 Hz, 1H), 2,73 - 2,63 (m, 1H), 2,03 - 1,71 (m, 4H), 1,30 - 1,19 (m, 3H)
208	Método 1	1,616	598	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9,34 (s, 1H), 8,39 (br d, J = 7,0 Hz, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,62 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,57 - 7,46 (m, 3H), 6,45 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 6,34 - 6,22 (m, 1H), 5,47 - 5,24 (m, 1H), 3,27 (br d, J = 11,7 Hz, 2H), 3,11 (s, 3H), 2,89 - 2,79 (m, 1H), 2,68 (br d, J = 12,0 Hz, 1H), 1,96 - 1,70 (m, 4H), 1,21(d, J = 6,8 Hz, 3H)
209	Método 1	1,641	616	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9,31 - 9,39 (m, 1H), 8,33 - 8,47 (m, 1H), 8,14 - 8,21 (m, 1H), 7,48 - 7,61 (m, 2H), 7,30 - 7,39 (m, 1H), 6,41 - 6,51 (m, 1H), 6,24 - 6,32 (m, 1H), 5,30 - 5,43 (m, 1H), 3,24 - 3,29 (m, 2H), 3,09 - 3,13 (m, 3H), 2,72 - 2,91 (m, 2H), 1,74 - 1,99 (m, 4H), 1,20 - 1,24 (m, 3H)
210	Método 1	1,645	616	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9,30 - 9,39 (m, 1H), 8,32 - 8,46 (m, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,48 - 7,64 (m, 2H), 7,34 (br d, J = 7,2 Hz, 1H), 6,45 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 6,28 (dd, J = 11,0, 9,5 Hz, 1H), 5,30 - 5,44 (m, 1H), 3,20 - 3,24 (m, 2H), 3,10 (s, 3H), 2,90 (br s, 2H), 1,75 - 1,96 (m, 4H), 1,21 (d, J = 6,7 Hz, 3H)
211	Método 1	1,650	616	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9,33 (s, 1H), 8,40 (br d, J = 7,7 Hz, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,65 (dd, J = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 7,55 (dd, J = 8,6, 6,1 Hz, 1H), 7,38 (td, J = 8,5, 2,4 Hz, 1H), 6,45 (d, J = 11,3 Hz, 1H), 6,28 (dd, J = 11,0, 9,6 Hz, 1H), 5,30 - 5,41 (m, 1H), 3,11 (s, 3H), 2,70 - 2,92 (m, 4H), 1,85 - 2,02 (m, 2H), 1,75 - 1,84 (m, 2H), 1,21 (d, J = 6,9 Hz, 3H)
212	Método 1	1,649	616	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9,33 (s, 1H), 8,34 - 8,44 (m, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,65 (dd, J = 8,7, 2,4 Hz, 1H), 7,55 (dd, J = 8,6, 6,1 Hz, 1H), 7,38 (td, J = 8,5, 2,4 Hz, 1H), 6,46 (d, J = 11,1 Hz, 1H), 6,24 - 6,34 (m, 1H), 5,27 - 5,42 (m, 1H), 3,11 (s, 3 H), 2,82 - 2,91 (m, 2H), 2,77 (br d, J = 12,3 Hz, 2H), 1,86 - 2,03 (m, 2H), 1,76 - 1,85 (m, 2H), 1,18 - 1,25 (m, 3H)

Compuesto Nro.	Método de LCMS	Tiempo de retención en LCMS (min)	LCMS M+H	^{1}H NMR
213	Método 1	1,773	639	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9,34 (s, 1H), 8,31 - 8,40 (m, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,63 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,43 - 7,58 (m, 3H), 6,67 (dd, *J* = 15,4, 5,9 Hz, 1H), 5,94 (dd, *J* = 15,4, 1,2 Hz, 1H), 4,55 - 4,72 (m, 2H), 4,48 - 4,55 (m, 1H), 4,32 (br t, *J* = 11,1 Hz, 2H), 3,28 (br d, *J* = 12,1 Hz, 2H), 2,80 - 2,90 (m, 1H), 2,65 - 2,76 (m, 1H), 1,72 - 2,04 (m, 4H), 1,20 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H)
214	Método 1	1,638	612	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9,36 (d, *J* = 2,7 Hz, 1H), 8,34 - 8,48 (m, 1H), 8,09 (d, *J* = 3,0 Hz, 1H), 7,60 - 7,71 (m, 1H), 7,42 - 7,58 (m, 3H), 6,45 (d, *J* = 11,1 Hz, 1H), 6,21 - 6,32 (m, 1H), 5,35 (dt, *J* = 14,6, 7,5 Hz, 1H), 3,40 - 3,64 (m, 1H), 3,32 (s, 1H), 2,73 - 3,07 (m, 2H), 2,40 - 2,48 (m, 1H), 1,55 - 2,17 (m, 5H), 1,21 (br d, *J* = 6,9 Hz, 3H), 1,07 (br dd, *J* = 6,6, 3,2 Hz, 3H)
215	Método 1	1,672	653	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9,36 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H), 8,29 - 8,43 (m, 1H), 8,10 (d, *J* = 3,5 Hz, 1H), 7,60 - 7,71 (m, 1H), 7,42 - 7,58 (m, 3H), 6,66 (ddd, *J* = 15,4, 6,2, 1,8 Hz, 1H), 5,96 (dd, *J* = 15,4, 1,2 Hz, 1H), 4,46 - 4,72 (m, 3H), 4,32 (br t, *J* = 11,8 Hz, 2H), 3,41 - 3,63 (m, 1H), 2,72 - 3,10 (m, 1H), 2,39 - 2,47 (m, 1H), 1,59 - 2,17 (m, 4H), 1,19 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H), 1,08 (dd, *J* = 6,6, 3,4 Hz, 3H)
216	Método 1	1,770	620	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3SOCD_3, 298 K) δ ppm 8,34 (br d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 8,27 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 8,07 (br d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,59 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,52 - 7,41 (m, 3H), 6,62 (dd, *J* = 6,0, 15,5 Hz, 1H), 5,92 (br d, *J* = 15,2 Hz, 1H), 5,52 - 5,29 (m, 1H), 4,57 - 4,39 (m, 2H), 4,31 - 4,15 (m, 2H), 3,99 - 3,84 (m, 1H), 3,25 - 3,14 (m, 2H), 2,86 - 2,59 (m, 2H), 2,03 - 1,73 (m, 4H), 1,19 (d, *J* = 7,2 Hz, 3H)
217	Método 1	1,683	594	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,98 (s, 1H), 8,38 (br d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,52 - 7,37 (m, 1H), 7,15 - 6,94 (m, 2H), 6,45 (d, *J* = 11,3 Hz, 1H), 6,28 (t, *J* = 10,3 Hz, 1H), 5,45 - 5,24 (m, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,26 (br d, *J* = 13,0 Hz, 2H), 3,11 (s, 3H), 2,80 (br t, *J* = 11,6 Hz, 1H), 2,73 - 2,61 (m, 1H), 2,04 - 1,63 (m, 4H), 1,23 - 1,16 (m, 3H)
218	Método 1	1,519	610	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,96 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,41 (br d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 8,30 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,61 - 7,51 (m, 1H), 7,49 - 7,31 (m, 3H), 6,46 (d, *J* = 11,3 Hz, 1H), 6,30 (t, *J* = 10,2 Hz, 1H), 5,46 - 5,27 (m, 1H), 3,66 (br s, 2H), 3,26 - 3,07 (m, 5H), 2,07 - 1,92 (m, 2H), 1,90 - 1,81 (m, 2H), 1,22 (d, *J* = 6,9 Hz, 4H)
219	Método 3	2,442	555	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,38 (br d, *J* = 6,3 Hz, 1H), 7,94 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 7,36 (br t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,15 (dd, *J* = 7,5, 1,6 Hz, 1H), 7,11 (dd, *J* = 8,9, 2,7 Hz, 1H), 7,05 (dd, *J* = 8,3, 1,7 Hz, 1H), 6,95 (t, *J* = 7,4 Hz, 1 H), 6,77 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H), 6,45 (dd, *J* = 11,3, 1,9 Hz, 1H), 6,27 (dd, *J* = 11,1, 9,5 Hz, 1H), 5,29 - 5,40 (m, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,70 (d, *J* = 2,2 Hz, 3H), 3,12 (d, *J* = 3,8 Hz, 3H), 3,03 (br s, 2H), 2,43 - 2,36 (m, 2H), 1,59 - 1,77 (m, 4H), 1,19 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H)
220	Método 1	1,585	573	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,34 (br d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 8,04 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,70 (dd, *J* =

Compuesto Nro.	Método de LCMS	Tiempo de retención en LCMS (min)	LCMS M+H	^{1}H NMR
				8,6, 2,3 Hz, 1H), 7,44 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,36 - 7,19 (m, 4H), 6,44 (d, *J* = 11,1 Hz, 1H), 6,26 (dd, *J* = 11,1, 9,6 Hz, 1H), 5,38 - 5,27 (m, 1H), 4,62 (t, *J* = 5,2 Hz, 1H), 3,69 - 3,58 (m, 2H), 3,29 (s, 2H), 3,11 (s, 5H), 2,77 (t, *J* = 7,1 Hz, 2H), 1,52 - 1,82 (m, 4H), 1,19 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H)
221	Método 1	1,185	562	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ ppm 8,87 - 8,72 (m, 1H), 7,54 - 7,46 (m, 1H), 7,38 - 7,24 (m, 3H), 7,18 (dd, *J* = 6,7, 2,3 Hz, 1H), 6,74 (dt, *J* = 6,7, 2,6 Hz, 1H), 5,16 - 5,05 (m, 1H), 4,59 (dt, *J* = 14,0, 7,0 Hz, 1H), 4,32 - 4,07 (m, 4H), 3,83 - 3,54 (m, 6H), 3,18 - 3,10 (m, 1H), 2,72 - 2,52 (m, 1H), 2,13 - 1,87 (m, 1H), 1,86 - 1,59 (m, 5H), 1,18 (br d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 1,14 - 0,73 (m, 1H), 0,51 (br d, *J* = 6,8 Hz, 2H)
222	Método 1	1,237	596	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ ppm 8,33 - 8,20 (m, 1H), 7,44 - 7,26 (m, 2H), 7,13 (br s, 1H), 6,48 - 6,40 (m, 1H), 6,26 (t, *J* = 10,4 Hz, 1H), 5,37 - 5,25 (m, 1H), 4,34 - 4,19 (m, 1H), 4,11 - 3,94 (m, 2H), 3,93 - 3,59 (m, 4H), 3,55 - 3,22 (m, 3H), 3,17 - 3,06 (m, 3H), 2,83 - 2,63 (m, 2H), 2,10 - 1,39 (m, 9H), 1,25 - 1,14 (m, 3H)
223	Método 1	1,339	566	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ ppm 8,27 (br dd, *J* = 7,5, 2,1 Hz, 1H), 7,41 - 7,21 (m, 2H), 7,15 - 7,03 (m, 2H), 6,51 - 6,37 (m, 1H), 6,36 - 6,18 (m, 1H), 5,39 - 5,24 (m, 1H), 4,07 - 3,94 (m, 1H), 3,88 - 3,75 (m, 1H), 3,68 (br d, *J* = 4,3 Hz, 2H), 3,60 - 3,51 (m, 1H), 3,42 (br d, *J* = 8,3 Hz, 3H), 3,36 - 3,18 (m, 2H), 3,14 - 3,08 (m, 3H), 2,93 - 2,83 (m, 1H), 2,70 - 2,60 (m, 1H), 2,07 - 1,79 (m, 2H), 1,79 - 1,70 (m, 1H), 1,69 - 1,45 (m, 3H), 1,25 - 1,15 (m, 3H)
224	Método 1	1,283	562	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ ppm 8,31 - 8,17 (m, 1H), 7,18 - 6,99 (m, 4H), 6,48 - 6,39 (m, 1H), 6,30 - 6,17 (m, 1H), 5,42 - 5,21 (m, 1H), 4,00 - 3,87 (m, 2H), 3,85 - 3,63 (m, 3H), 3,51 - 3,24 (m, 5H), 3,14 - 3,08 (m, 3H), 3,05 - 2,88 (m, 1H), 2,71 - 2,60 (m, 1H), 2,48 - 2,41 (m, 1H), 2,37 (s, 3H), 2,05 - 1,83 (m, 1H), 1,81 - 1,67 (m, 1H), 1,67 - 1,46 (m, 3H), 1,40 - 1,29 (m, 1H), 1,26 - 1,14 (m, 3H)
225	Método 1	1,203	580	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ ppm 8,91 - 8,75 (m, 1H), 7,37 (br d, *J* = 6,0 Hz, 2H), 7,26 - 7,10 (m, 2H), 6,80 - 6,71 (m, 1H), 5,11 (br d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 4,68 - 4,54 (m, 1H), 4,39 - 4,07 (m, 3H), 3,62 - 4,00 (m, 7H), 3,09 - 3,21 (m, 1H), 2,77 - 2,56 (m, 1H), 2,00 - 1,55 (m, 6H), 1,30 - 1,14 (m, 1H), 1,10 - 0,75 (m, 1H), 0,52 (br d, *J* = 6,5 Hz, 2H)
226	Método 1	1,447	618	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ ppm 8,37 - 8,22 (m, 1H), 7,46 - 7,22 (m, 1H), 7,25 - 7,12 (m, 1H), 6,49 - 6,38 (m, 1H), 6,32 - 6,22 (m, 1H), 5,42 - 5,21 (m, 1H), 4,19 - 4,02 (m, 1H), 3,93 - 3,75 (m, 1H), 3,67 - 3,50 (m, 1H), 3,48 - 3,36 (m, 3H), 3,35 - 3,23 (m, 3H), 3,19 - 3,11 (m, 2H), 3,07 (br d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 3,04 - 2,86 (m, 2H), 2,81 - 2,62 (m, 1H), 2,09 - 1,81 (m, 2H), 1,80 - 1,44 (m, 4H), 1,25 - 1,15 (m, 3H)
227	Método 1	1,446	618	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ ppm 8,40 - 8,10 (m, 1H), 7,38 - 7,14 (m, 2H), 6,51 - 6,36 (m, 1H), 6,32 - 6,21 (m, 1H), 5,31 (dt, *J* = 15,9, 7,9 Hz, 1H), 4,18 - 3,96 (m, 1H), 3,80 (dt, *J* = 18,1, 9,0 Hz, 1H),

Compuesto Nro.	Método de LCMS	Tiempo de retención en LCMS (min)	LCMS M+H	^{1}H NMR
				3,64 - 3,43 (m, 2H), 3,42 - 3,33 (m, 2H), 3,30 - 3,22 (m, 2H), 3,16 - 3,05 (m, 4H), 3,02 - 2,85 (m, 2H), 2,82 - 2,62 (m, 1H), 2,12 - 1,81 (m, 2H), 1,80 - 1,62 (m, 3H), 1,62 - 1,45 (m, 1H), 1,26 - 1,15 (m, 3H)
228	Método 1	1,411	594	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10,35 (br s, 1H), 8,61 (br s, 1H), 8,05 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,57 - 7,80 (m, 2H), 7,27 - 7,46 (m, 2H), 6,84 - 7,03 (m, 3H), 6,66 - 6,81 (m, 1H), 6,53 (br d, J = 15,3 Hz, 1H), 3,98 (br s, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,53 (br d, J = 11,9 Hz, 2H), 3,10 - 3,35 (m, 3H), 2,86 - 3,02 (m, 2H), 2,68 - 2,78 (m, 3H), 2,53 - 2,56 (m, 2H), 2,46 - 2,49 (m, 1H), 2,11 (br d, J = 12,8 Hz, 2H), 1,65 - 1,93 (m, 6H)
229	Método 1	1,702	506	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,37 (br d, J = 6,5 Hz, 1H), 7,97 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,47 - 7,57 (m, 1H), 7,40 - 7,46 (m, 1H), 7,29 - 7,40 (m, 2H), 7,20 (dd, J = 9,0, 2,7 Hz, 1H), 6,77 - 6,89 (m, 2H), 5,63 (d, J = 16,6 Hz, 1H), 4,45 - 4,57 (m, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,13 (br d, J = 12,0 Hz, 2H), 2,52 - 2,72 (m, 2H), 1,65 - 1,98 (m, 4H), 1,19 (d, J = 7,2 Hz, 3H)
230	Método 1	1,452	571	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,95 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,55 - 7,49 (m, 1H), 7,45 - 7,33 (m, 3H), 7,18 (dd, J = 2,7, 8,9 Hz, 1H), 6,84 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 6,77 (dd, J = 8,8, 11,0 Hz, 1H), 6,57 (d, J = 11,5 Hz, 1H), 4,60 - 4,47 (m, 1H), 4,29 - 4,07 (m, 3H), 3,85 (s, 3H), 3,76 (dd, J = 5,5, 9,5 Hz, 1H), 3,18 - 2,99 (m, 5H), 2,65 - 2,54 (m, 2H), 1,95 - 1,69 (m, 4H)
231	Método 1	1,650	564	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,99 (s, 1H), 8,46 - 8,36 (m, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,60 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,54 - 7,48 (m, 1H), 7,47 (br d, J = 1,3 Hz, 2H), 6,49 - 6,41 (m, 1H), 6,28 (dd, J = 9,5, 11,1 Hz, 1H), 5,41 - 5,28 (m, 1H), 3,25 - 3,16 (m, 2H), 3,11 (s, 3H), 2,84 - 2,73 (m, 1H), 2,70 - 2,59 (m, 1H), 1,97 - 1,72 (m, 4H), 1,23 - 1,19 (m, 3H)
232	Método 1	1,568	497	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9,00 (s, 1H), 8,55 (br d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,57 - 7,63 (m, 1H), 7,49 - 7,55 (m, 1H), 7,45 (d, J = 4,1 Hz, 2H), 6,84 (dt, J = 16,5, 4,5 Hz, 1H), 5,60 (dt, J = 16,5, 2,0 Hz, 1H), 3,87 (br t, J = 4,0 Hz, 2H), 3,21 (br d, J = 12,8 Hz, 2H), 2,74 - 2,85 (m, 1H), 2,64 - 2,72 (m, 1H), 2,04 - 1,77 (m, 4H)
233	Método 3	2,763	593	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,79 - 8,70 (m, 1H), 7,99 - 7,94 (m, 1H), 7,93 - 7,88 (m, 1H), 7,62 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,49 - 7,43 (m, 1H), 7,40 (d, J = 4,2 Hz, 2H), 6,89 (s, 1H), 4,51 (s, 2H), 4,07 (br d, J = 5,3 Hz, 2H), 3,22 - 3,11 (m, 2H), 2,79 - 2,70 (m, 1H), 2,65 - 2,56 (m, 1H), 2,03 - 1,77 (m, 4H)
234	Método 1	1,681	605	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,63 (br d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,94 - 7,99 (m, 1H), 7,88 - 7,93 (m, 1H), 7,61 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,42 - 7,49 (m, 1H), 7,40 (d, J = 4,3 Hz, 2H), 6,93 (s, 1H), 4,76 (br t, J = 6,9 Hz, 1H), 4,50 (s, 2H), 3,12 - 3,20 (m, 2H), 2,72 - 2,77 (m, 2H), 1,71 - 1,94 (m, 4H), 1,28 (d, J = 7,0 Hz, 3H)
235	Método 1	1,534	557	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,62 (br dd, J = 8,1, 1,7 Hz, 1H), 7,97 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,52 (d, J

Compuesto Nro.	Método de LCMS	Tiempo de retención en LCMS (min)	LCMS M+H	^{1}H NMR
				= 7,4 Hz, 1H), 7,32 - 7,46 (m, 3H), 7,19 (dd, *J* = 8,9, 2,7 Hz, 1H), 6,93 (s, 1H), 6,85 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H), 4,76 (br t, *J* = 7,1 Hz, 1H), 4,49 (s, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,02 - 3,21 (m, 2H), 2,55 - 2,65 (m, 2H), 1,68 - 2,00 (m, 4H), 1,28 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H)
236	Método 1	1,652	595	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,61 - 8,68 (m, 1H), 8,27 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 8,06 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,58 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,38 - 7,53 (m, 3H), 6,90 - 6,96 (m, 1H), 4,76 (br t, *J* = 7,2 Hz, 1H), 4,50 (s, 2H), 3,11 - 3,25 (m, 2H), 2,73 - 2,84 (m, 1H), 2,59 - 2,68 (m, 1H), 1,72 - 2,00 (m, 4H), 1,28 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H)
237	Método 1	1,428	676	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9,70 - 10,14 (m, 1H), 8,40 - 8,51 (m, 1H), 7,92 - 7,97 (m, 1H), 7,86 - 7,91 (m, 1H), 7,61 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 7,51 - 7,57 (m, 1H), 7,41 - 7,49 (m, 1H), 7,34 - 7,41 (m, 2H), 6,40 - 6,64 (m, 2H), 5,22 - 5,37 (m, 1H), 4,18 - 4,40 (m, 1H), 3,84 - 4,04 (m, 1H), 3,55 - 3,69 (m, 1H), 3,08 - 3,26 (m, 4H), 2,81 - 2,93 (m, 3H), 2,58 - 2,80 (m, 4H), 1,80 - 2,07 (m, 2H), 1,67 - 1,79 (m, 2H), 1,20 - 1,25 (m, 3H)
238	Método 1	1,438	676	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9,81 - 10,30 (m, 1H), 8,43 - 8,53 (m, 1H), 7,94 - 7,98 (m, 1H), 7,87 - 7,91 (m, 1H), 7,59 - 7,63 (m, 1H), 7,52 - 7,57 (m, 1H), 7,44 - 7,49 (m, 1H), 7,36 - 7,42 (m, 2H), 6,45 - 6,57 (m, 2H), 5,26 - 5,42 (m, 1H), 4,25 - 4,36 (m, 1H), 3,10 - 3,22 (m, 4H), 2,87 (s, 3H), 2,61 - 2,78 (m, 6H), 1,81 (br s, 2H), 1,72 - 1,80 (m, 2H), 1,23 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H)
239	Método 6	3,159	627	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,59 (dd, *J* = 2,3, 8,5 Hz, 1H), 7,96 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 7,55 - 7,49 (m, 1H), 7,44 - 7,33 (m, 3H), 7,19 (dd, *J* = 2,7, 8,9 Hz, 1H), 6,84 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H), 6,59 (d, *J* = 11,1 Hz, 1H), 6,32 - 6,22 (m, 1H), 5,76 (dq, *J* = 3,4, 9,2 Hz, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,16 - 3,08 (m, 5H), 2,84 - 2,61 (m, 2H), 2,60 - 2,53 (m, 1H), 2,47 - 2,38 (m, 1H), 1,99 - 1,75 (m, 2H), 1,75 - 1,61 (m, 2H)
240	Método 6	3,411	675	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,61 (dd, *J* = 2,0, 8,5 Hz, 1H), 7,99 - 7,93 (m, 1H), 7,92 - 7,86 (m, 1H), 7,61 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,57 - 7,52 (m, 1H), 7,48 - 7,41 (m, 1H), 7,39 (d, *J* = 4,6 Hz, 2H), 6,60 (d, *J* = 10,9 Hz, 1H), 6,32 - 6,22 (m, 1H), 5,81 - 5,69 (m, 1H), 3,19 - 3,13 (m, 2H), 3,12 (s, 3H), 2,84 - 2,67 (m, 2H), 2,66 - 2,52 (m, 2H), 2,01 - 1,78 (m, 2H), 1,76 - 1,63 (m, 2H)
241	Método 1	1,597	587	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,28 (br s, 1H), 7,78 - 7,66 (m, 1H), 7,64 - 7,48 (m, 2H), 7,47 - 7,22 (m, 4H), 6,54 - 6,41 (m, 1H), 6,27 (t, *J* = 10,3 Hz, 1H), 5,45 - 5,21 (m, 1H), 3,68 (br s, 2H), 3,24 - 3,02 (m, 5H), 2,03 - 1,35 (m, 6H), 1,20 (br d, *J* = 6,9 Hz, 3H)
242	Método 1	1,614	575	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,27 (br s, 1H), 7,87 (br d, *J* = 7,0 Hz, 1H), 7,78 - 7,54 (m, 3H), 7,47 - 7,30 (m, 3H), 6,51 - 6,41 (m, 1H), 6,34 - 6,19 (m, 1H), 5,42 - 5,24 (m, 1H), 3,32 - 3,07 (m, 7H), 1,97 - 1,42 (m, 6H), 1,23 - 1,18 (m, 3H)
243	Método 1	1,725	626	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,15 - 8,28 (m, 1H), 7,67 - 7,75 (m, 2H), 7,48 - 7,62 (m, 2H),

Compuesto Nro.	Método de LCMS	Tiempo de retención en LCMS (min)	LCMS M+H	^{1}H NMR
				7,33 - 7,41 (m, 3H), 6,67 (br dd, *J* = 15,3, 5,9 Hz, 1H), 5,95 (br d, *J* = 15,3 Hz, 1H), 4,56 - 4,72 (m, 2H), 4,51 (br d, *J* = 4,2 Hz, 1H), 4,25 - 4,39 (m, 2H), 3,38 (br s, 3H), 3,11 - 3,26 (m, 2H), 1,56 - 1,92 (m, 5H), 1,20 (br d, *J* = 6,6 Hz, 3H)
244	Método 1	1,742	616	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ ppm 8,23 (br s, 1H), 7,88 (br d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,73 - 7,79 (m, 1H), 7,53 - 7,69 (m, 2H), 7,38 - 7,50 (m, 2H), 7,30 - 7,37 (m, 1H), 6,67 (dd, *J* = 15,4, 5,9 Hz, 1H), 5,96 (br d, *J* = 15,2 Hz, 1H), 4,63 (br s, 2H), 4,52 (br d, *J* = 5,9 Hz, 1H), 4,24 - 4,38 (m, 2H), 3,52 - 3,87 (m, 1H), 2,93 - 3,41 (m, 3H), 1,41 - 2,13 (m, 6H), 1,16 - 1,25 (m, 3H)
245	Método 2	2,725	634	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ ppm 8,19 - 8,32 (m, 1H), 7,88 - 7,96 (m, 1H), 7,79 (br d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,68 - 7,76 (m, 1H), 7,35 - 7,52 (m, 2H), 7,21 - 7,34 (m, 1H), 6,69 (ddd, *J* = 15,4, 5,9, 3,9 Hz, 1H), 5,91 - 6,01 (m, 1H), 4,49 - 4,74 (m, 3H), 4,33 (br d, *J* = 9,5 Hz, 2H), 3,65 - 3,83 (m, 1H), 3,14 - 3,31 (m, 3H), 1,66 - 2,07 (m, 6H), 1,21 (dd, *J* = 6,9, 2,9 Hz, 3H)
246	Método 2	2,801	637	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ ppm 8,29 (dd, *J* = 2,3, 8,1 Hz, 1H), 7,99 - 7,93 (m, 1H), 7,92 - 7,87 (m, 1H), 7,61 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,57 - 7,53 (m, 1H), 7,48 - 7,42 (m, 1H), 7,39 (d, *J* = 4,2 Hz, 2H), 6,59 (dd, *J* = 0,7, 11,3 Hz, 1H), 6,26 (dd, *J* = 9,5, 11,2 Hz, 1H), 5,62 - 5,52 (m, 1H), 3,47 (dd, *J* = 7,5, 10,0 Hz, 1H), 3,36 (dd, *J* = 5,1, 10,0 Hz, 1H), 3,23 (s, 3H), 3,20 - 3,12 (m, 2H), 3,09 (s, 3H), 2,78 - 2,56 (m, 2H), 2,02 - 1,78 (m, 2H), 1,78 - 1,68 (m, 2H)
247	Método 2	2,801	637	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ ppm 8,30 (dd, *J* = 2,1, 8,1 Hz, 1H), 7,99 - 7,93 (m, 1H), 7,92 - 7,87 (m, 1H), 7,61 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,58 - 7,53 (m, 1H), 7,49 - 7,42 (m, 1H), 7,39 (d, *J* = 4,2 Hz, 2H), 6,59 (d, *J* = 11,2 Hz, 1H), 6,26 (dd, *J* = 9,6, 11,2 Hz, 1H), 5,64 - 5,52 (m, 1H), 3,47 (dd, *J* = 7,5, 10,0 Hz, 1H), 3,36 (dd, *J* = 5,2, 10,0 Hz, 1H), 3,23 (s, 3H), 3,20 - 3,12 (m, 2H), 3,09 (s, 3H), 2,78 - 2,56 (m, 2H), 2,03 - 1,79 (m, 2H), 1,78 - 1,67 (m, 2H)
248	Método 6	3,007	589	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ ppm 8,29 (dd, *J* = 8,1, 2,0 Hz, 1H), 7,96 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 7,48 - 7,54 (m, 1H), 7,32 - 7,45 (m, 3H), 7,19 (dd, *J* = 8,9, 2,7 Hz, 1H), 6,84 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H), 6,58 (d, *J* = 11,3 Hz, 1H), 6,26 (dd, *J* = 11,2, 9,6 Hz, 1H), 5,50 - 5,62 (m, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,34 - 3,50 (m, 2H), 3,22 (s, 3H), 3,13 (br s, 2H), 3,09 (s, 3H), 2,52 - 2,71 (m, 2H), 1,72 (br d, *J* = 13,5 Hz, 4H)
249	Método 1	1,890	652	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ ppm 8,27 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 8,06 (dd, *J* = 8,4, 1,4 Hz, 1H), 7,74 (d, *J* = 1,9 Hz, 2H), 7,58 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,39 - 7,51 (m, 3H), 6,78 (d, *J* = 15,6 Hz, 1H), 5,82 (d, *J* = 15,6 Hz, 1H), 4,61 (br t, *J* = 11,6 Hz, 2H), 4,31 (br t, *J* = 11,9 Hz, 2H), 3,19 (br t, *J* = 12,6 Hz, 2H), 2,72 - 2,82 (m, 1H), 2,62 (td, *J* = 12,5, 2,6 Hz, 1H), 1,74 - 2,00 (m, 4H), 1,36 (s, 6H)
250	Método 1	1,900	627	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ ppm 8,31 - 8,41 (m, 1H), 8,14 - 8,23 (m, 1H), 7,62 - 7,67 (m, 1H), 7,53 - 7,62 (m, 1H), 7,46 - 7,50 (m, 1H), 7,44 (dt, *J* =

Compuesto Nro.	Método de LCMS	Tiempo de retención en LCMS (min)	LCMS M+H	^{1}H NMR
				9,0, 1,6 Hz, 1H), 7,40 (dd, *J* = 10,1, 2,3 Hz, 1H), 7,37 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 6,44 (d, *J* = 11,1 Hz, 1H), 6,25 (dd, *J* = 11,1, 9,6 Hz, 1H), 5,26 - 5,39 (m, 1H), 3,06 - 3,14 (m, 3H), 2,89 - 3,04 (m, 1H), 2,72 - 2,82 (m, 1H), 2,26 - 2,34 (m, 1H), 1,94 - 2,11 (m, 1H), 1,75 - 1,93 (m, 1H), 1,65 - 1,74 (m, 1H), 1,56 - 1,64 (m, 1H), 1,16 - 1,23 (m, 3H), 0,98 - 1,07 (m, 3H)
251	Método 1	1,767	650	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ ppm 8,26 - 8,37 (m, 1H), 8,12 (dd, *J* = 8,9, 1,4 Hz, 1H), 7,53 - 7,66 (m, 1H), 7,25 - 7,51 (m, 5H), 7,15 (t, *J* = 2,2 Hz, 1H), 6,65 (ddd, *J* = 15,5, 6,2, 1,4 Hz, 1H), 5,96 (dd, *J* = 15,4, 1,3 Hz, 1H), 4,55 - 4,69 (m, 2H), 4,48 - 4,54 (m, 1H), 4,19 - 4,40 (m, 2H), 3,37 - 3,44 (m, 1H), 2,72 - 3,00 (m, 1H), 2,61 - 2,70 (m, 0,5H), 2,23 - 2,41 (m, 1H), 1,82 - 2,16 (m, 1,5H), 1,68 - 1,77 (m, 1H), 1,55 - 1,63 (m, 1H), 1,19 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H), 0,96 - 1,10 (m, 3H)
252	Método 4	2,833	628	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ ppm 8,26 - 8,35 (m, 1H), 8,00 (dd, *J* = 8,3, 2,3 Hz, 1H), 7,49 - 7,63 (m, 2H), 7,30 - 7,47 (m, 3H), 7,23 - 7,28 (m, 1H), 6,65 (ddd, *J* = 15,4, 6,1, 1,9 Hz, 1H), 5,91 - 6,00 (m, 1H), 5,42 (t, *J* = 4,4 Hz, 1H), 4,83 (br dd, *J* = 10,2, 3,9 Hz, 1H), 4,47 - 4,69 (m, 3H), 4,24 - 4,40 (m, 2H), 3,34 - 3,44 (m, 1H), 2,59 - 3,02 (m, 2H), 1,66 - 2,38 (m, 3H), 1,46 - 1,61 (m, 1H), 1,34 (dd, *J* = 6,4, 3,1 Hz, 3H), 1,19 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H), 1,00 - 1,08 (m, 3H)
253	Método 1	1,761	634	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ ppm 8,29 - 8,39 (m, 1H), 8,17 - 8,27 (m, 1H), 7,81 - 7,90 (m, 1H), 7,34 - 7,67 (m, 5H), 7,17 (t, J = 55,3 Hz, 1H), 6,66 (dd, J = 15,5, 6,1 Hz, 1H), 5,96 (dd, J = 15,5, 1,1 Hz, 1H), 4,47 - 4,71 (m, 3H), 4,25 - 4,40 (m, 2H), 2,65 - 3,04 (m, 2H), 2,26 - 2,40 (m, 1H), 2,08 (s, 4H), 1,20 (d, J = 6,9 Hz, 3H), 1,00 - 1,09 (m, 3H)
254	Método 1	1,725	596	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ ppm 8,23 (dd, *J* = 7,8, 2,2 Hz, 1H), 7,41 (br d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,18 - 7,29 (m, 3H), 6,43 (d, *J* = 11,1 Hz, 1H), 6,25 (t, *J* = 10,3 Hz, 1H), 5,24 - 5,36 (m, 1H), 3,71 (br d, *J* = 10,3 Hz, 2H), 3,56 - 3,60 (m, 1H), 3,33 - 3,48 (m, 3H), 3,19 - 3,30 (m, 1H), 3,09 (s, 3H), 2,77 - 2,89 (m, 2H), 2,59 (br d, *J* = 13,1 Hz, 1H), 2,41 (br dd, *J* = 9,2, 5,6 Hz, 1H), 1,94 - 2,12 (m, 1H), 1,69 - 1,84 (m, 1H), 1,51 - 1,65 (m, 6H), 1,16 - 1,24 (m, 4H)
255	Método 1	1,663	527	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ ppm 8,35 - 8,46 (m, 1H), 7,12 - 7,38 (m, 4H), 6,41 - 6,52 (m, 1H), 6,23 - 6,36 (m, 1H), 5,30 - 5,45 (m, 1H), 4,13 (br d, *J* = 10,3 Hz, 2H), 3,59 (br s, 1H), 3,25 (br d, *J* = 12,9 Hz, 2H), 3,12 (s, 3H), 2,56 - 2,71 (m, 1H), 1,58 - 1,97 (m, 5H), 1,29 - 1,49 (m, 4H), 1,11 - 1,26 (m, 4H), 1,04 (s, 3H), 0,91 (s, 3H)
256	Método 1	1,473	529	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ ppm 8,39 (br s, 1H), 7,33 - 7,49 (m, 2H), 7,08 - 7,32 (m, 2H), 6,46 (br dd, *J* = 10,9, 6,6 Hz, 1H), 6,24 - 6,35 (m, 1H), 5,36 (br d, *J* = 6,7 Hz, 1H), 4,03 - 4,22 (m, 2H), 3,73 - 3,94 (m, 2H), 3,50 - 3,67 (m, 2H), 3,27 (br s, 1H), 3,12 (s, 3H), 2,58 - 2,76 (m, 1H), 1,59 - 1,82 (m, 4H), 1,41 (br d, *J* = 13,1 Hz, 2H), 1,30 (s, 3H), 1,22 (br d, *J* = 6,0 Hz, 3H), 1,17 (s, 3H)

Compuesto Nro.	Método de LCMS	Tiempo de retención en LCMS (min)	LCMS M+H	^{1}H NMR
257	Método 1	1,676	539	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,34 - 8,43 (m, 1H), 7,19 - 7,37 (m, 3H), 7,12 - 7,17 (m, 1H), 6,43 - 6,49 (m, 1H), 6,25 - 6,34 (m, 1H), 5,32 - 5,42 (m, 1H), 4,04 - 4,19 (m, 2H), 3,37 (br d, *J* = 10,5 Hz, 1H), 3,18 - 3,30 (m, 2H), 3,12 (s, 3H), 2,56 - 2,69 (m, 1H), 1,79 - 1,98 (m, 8H), 1,64 - 1,77 (m, 4H), 1,35 - 1,61 (m, 3H), 1,22 (br dd, *J* = 6,4, 3,8 Hz, 4H)
258	Método 2	2,680	498	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,41 - 8,28 (m, 1H), 7,45 - 7,38 (m, 1H), 7,30 - 7,18 (m, 3H), 6,93 - 6,80 (m, 1H), 6,45 (br d, *J* = 10,9 Hz, 1H), 6,27 (br t, *J* = 9,8 Hz, 1H), 5,43 - 5,25 (m, 1H), 4,26 - 4,12 (m, 1H), 4,11 - 3,98 (m, 1H), 3,85 - 3,50 (m, 3H), 3,29 - 3,16 (m, 1H), 3,16 - 3,09 (m, 3H), 3,08 - 2,77 (m, 1H), 2,66 - 2,54 (m, 1H), 2,03 - 1,88 (m, 3H), 1,88 - 1,51 (m, 3H), 1,45 (br d, *J* = 7,9 Hz, 9H), 1,20 (br s, 3H)
259	Método 2	2,695	[M+H-56] = 544	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,20 - 8,45 (m, 1H), 7,41 - 7,46 (m, 1H), 7,19 - 7,32 (m, 3H), 6,44 (d, J = 11,1 Hz, 1H), 6,22 - 6,30 (m, 1H), 5,24 - 5,40 (m, 1H), 3,78 - 4,25 (m, 2H), 3,43 - 3,76 (m, 5H), 3,06 - 3,19 (m, 3H), 2,37 - 2,43 (m, 2H), 1,54 - 1,92 (m, 6H), 1,29 - 1,45 (m, 9H), 1,15 - 1,22 (m, 3H), 0,67 - 1,09 (m, 1H)
260	Método 1	1,467	636,2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,68 (s, 1H), 8,56 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 8,41 - 8,33 (m, 1H), 8,04 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,91 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,71 (dd, *J* = 2,2, 8,6 Hz, 1H), 7,50 - 7,41 (m, 2H), 7,39 - 7,31 (m, 1H), 7,13 - 7,05 (m, 2H), 7,00 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 6,45 (d, *J* = 10,9 Hz, 1H), 6,27 (dd, *J* = 9,4, 11,1 Hz, 1H), 5,42 - 5,28 (m, 1H), 5,19 (s, 2H), 3,12 (br s, 2H), 3,09 (s, 3H), 2,58 - 2,52 (m, 1H), 2,48 - 2,45 (m, 1H), 1,82 - 1,69 (m, 1H), 1,68 - 1,55 (m, 3H), 1,19 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H)
261	Método 1	1,872	665	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,36 (dd, *J* = 2,2, 7,8 Hz, 1H), 8,04 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,70 (dd, *J* = 2,3, 8,5 Hz, 1H), 7,46 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 7,37 - 7,27 (m, 2H), 7,08 - 7,00 (m, 4H), 6,97 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 6,89 (dd, *J* = 1,9, 8,1 Hz, 1H), 6,45 (d, *J* = 11,8 Hz, 1H), 6,27 (dd, *J* = 9,4, 11,2 Hz, 1H), 5,41 - 5,27 (m, 1H), 5,11 (s, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,12 (br s, 2H), 3,09 (s, 3H), 2,52 (br s, 1H), 2,47 (br s, 1H), 1,83 - 1,69 (m, 1H), 1,68 - 1,55 (m, 3H), 1,19 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H)
262	Método 2	3,053	615	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,33 (br d, *J* = 6,4 Hz, 1H), 8,03 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,69 (dd, *J* = 8,6, 2,3 Hz, 1H), 7,46 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,31 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 6,89-7,01 (m, 3H), 6,45 (d, *J* = 11,2 Hz, 1H), 6,27 (dd, *J* = 11,1, 9,5 Hz, 1H), 5,24-5,40 (m, 1H), 3,99 (t, *J* = 6,5 Hz, 2H), 3,10 (s, 5H), 2,55 (br s, 2H), 1,61-1,80 (m, 6H), 1,30-1,42 (m, 4H), 1,19 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H), 0,83-0,93 (m, 3H)
263	Método 1	1,872	599	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,36 (br d, *J* = 8,2 Hz, 1 H), 8,04 (d, *J* = 8,7 Hz, 1 H), 7,70 (dd, *J* = 8,6, 2,3 Hz, 1 H), 7,45 (d, *J* = 2,2 Hz, 1 H), 7,32 (t, *J* = 8,0 Hz, 1 H), 6,83 - 6,97 (m, 3 H), 6,45 (d, *J* = 11,3 Hz, 1 H), 6,27 (dd, *J* = 11,1, 9,5 Hz, 1 H), 5,28 - 5,40 (m, 1 H), 4,72 (t, *J* = 7,0 Hz, 1 H), 3,30 (s, 2 H), 3,12 (s, 5 H), 2,41 - 2,46 (m, 2 H), 2,05 (quin, *J* = 9,8 Hz,

Compuesto Nro.	Método de LCMS	Tiempo de retención en LCMS (min)	LCMS M+H	^{1}H NMR
				2 H), 1,71 - 1,86 (m, 2 H), 1,56 - 1,70 (m, 4 H), 1,20 (d, *J* = 6,9 Hz, 3 H)
264	Método 1	1,800	597	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,35 (br d, *J* = 5,8 Hz, 1H), 8,04 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,70 (dd, *J* = 8,6, 2,2 Hz, 1H), 7,46 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 7,28 - 7,40 (m, 1H), 6,95 - 7,06 (m, 3H), 6,45 (d, *J* = 11,2 Hz, 1H), 6,26 (dd, *J* = 11,1, 9,5 Hz, 1H), 5,25 - 5,40 (m, 1H), 4,75 (d, *J* = 2,4 Hz, 2H), 3,29 - 3,32 (m, 2H), 3,11 (s, 5H), 1,58 - 1,86 (m, 7H), 1,19 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H)
265	Método 1	1,944	669	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,31 - 8,39 (m, 1H), 8,04 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,71 (dd, J = 8,6, 2,3 Hz, 1H), 7,59 - 7,66 (m, 1H), 7,46 - 7,56 (m, 2H), 7,32 - 7,44 (m, 3H), 7,05 - 7,13 (m, 2H), 7,00 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,45 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 6,27 (dd, J = 11,1, 9,5 Hz, 1H), 5,29 - 5,41 (m, 1H), 5,19 (s, 2H), 3,07 - 3,17 (m, 5H), 2,52 - 2,58 (m, 2H), 1,57 - 1,84 (m, 4H), 1,19 (d, J = 6,8 Hz, 3H)
266	Método 1	1,948	669	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,34 (br d, *J* = 5,8 Hz, 1H), 8,04 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,70 (dd, *J* = 2,1, 8,6 Hz, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,48 - 7,27 (m, 5H), 7,12 - 7,04 (m, 2H), 6,99 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 6,45 (d, *J* = 11,3 Hz, 1H), 6,33 - 6,21 (m, 1H), 5,41 - 5,27 (m, 1H), 5,16 (s, 2H), 3,08 (s, 5H), 2,54 (br s, 2H), 1,84 - 1,70 (m, 1H), 1,70 - 1,51 (m, 3H), 1,19 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H)
267	Método 14	12,064	621,0	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,39 (dd, *J* = 7,9, 2,4 Hz, 1H), 8,01 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,70 (dd, *J* = 8,6, 2,3 Hz, 1H), 7,49 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,47 – 7,37 (m, 3H), 7,20 – 7,11 (m, 2H), 7,11 – 7,03 (m, 3H), 6,99 (t, *J* = 2,1 Hz, 1H), 6,46 (d, *J* = 11,2 Hz, 1H), 6,28 (dd, *J* = 11,2, 9,4 Hz, 1H), 5,35 (h, *J* = 7,1 Hz, 1H), 3,17 (d, *J* = 13,2 Hz, 2H), 3,11 (s, 3H), 2,60 – 2,51 (m, 2H), 1,90 – 1,76 (m, 1H), 1,77 – 1,61 (m, 3H), 1,20 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H)
268	Método 14	12,076	635,0	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,37 (dd, *J* = 7,9, 2,5 Hz, 1H), 8,04 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,70 (dd, *J* = 8,6, 2,3 Hz, 1H), 7,50 – 7,44 (m, 3H), 7,44 – 7,37 (m, 2H), 7,37 – 7,29 (m, 2H), 7,10 – 7,02 (m, 2H), 6,98 (dt, *J* = 7,5, 1,2 Hz, 1H), 6,45 (dd, *J* = 11,1, 1,0 Hz, 1H), 6,27 (dd, *J* = 11,1, 9,4 Hz, 1H), 5,35 (h, *J* = 7,1 Hz, 1H), 5,13 (s, 2H), 3,15 - 3,06 (m, 5H), 2,56 - 2,45 (m, 2H), 1,81 – 1,69 (m, 1H), 1,69 – 1,56 (m, 3H), 1,19 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H)
269	Método 1	1,515	636	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,58 (d, *J* = 4,4 Hz, 1H), 8,35 (br d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 8,04 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,84 (dt, *J* = 1,8, 7,7 Hz, 1H), 7,71 (dd, *J* = 2,3, 8,6 Hz, 1H), 7,55 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,46 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,40 - 7,30 (m, 2H), 7,13 - 7,05 (m, 2H), 7,00 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 6,45 (d, *J* = 11,0 Hz, 1H), 6,32 - 6,23 (m, 1H), 5,38 - 5,30 (m, 1H), 5,22 (s, 2H), 3,09 (s, 5H), 2,60 - 2,53 (m, 2H), 1,87 - 1,71 (m, 1H), 1,69 - 1,53 (m, 3H), 1,20 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H)
270	Método 1	1,639	560,1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9,06 - 8,83 (m, 1H), 8,35 (br s, 1H), 7,63 (br d, *J* = 11,9 Hz, 1H), 7,37 (br s, 1H), 7,03 (br s, 3H), 6,54 - 6,37 (m, 1H), 6,25 (br s, 1H), 5,33 (br s, 1H), 3,86 - 3,71 (m, 3H),

Compuesto Nro.	Método de LCMS	Tiempo de retención en LCMS (min)	LCMS M+H	^{1}H NMR
				3,30 - 3,27 (m, 1H), 3,30 (br s, 3H), 3,20 - 3,07 (m, 3H), 1,64 (br s, 4H), 1,18 (br d, *J* = 6,8 Hz, 3H)
271	Método 2	2,577	594,1	^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d_4) δ ppm 9,01 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,45 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,07 - 7,02 (m, 1H), 7,02 - 6,99 (m, 1H), 6,39 (d, *J* = 11,0 Hz, 1H), 6,28 - 6,18 (m, 1H), 5,49 - 5,38 (m, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,37 (br s, 1H), 3,24 - 3,15 (m, 2H), 3,13 (s, 3H), 2,92 (br t, *J* = 13,0 Hz, 1H), 2,70 (br t, *J* = 12,9 Hz, 1H), 2,15 - 1,89 (m, 2H), 1,83 - 1,65 (m, 2H), 1,31 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H)
272	Método 4	3,112	596	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,30 - 7,45 (m, 2H), 7,10 - 7,21 (m, 2H), 6,21 - 6,44 (m, 2H), 6,07 (td, *J* = 10,2, 5,4 Hz, 1H), 5,21 - 5,39 (m, 1H), 4,19 - 4,35 (m, 1H), 3,44 - 3,81 (m, 3H), 3,24 - 3,40 (m, 3H), 3,17 (br d, *J* = 4,1 Hz, 3H), 2,90 - 3,07 (m, 1H), 2,63 - 2,81 (m, 1H), 2,16 - 2,50 (m, 2H), 1,60 - 2,05 (m, 8H), 1,39 (br dd, *J* = 10,9, 6,9 Hz, 3H), 1,26 (s, 1H)
273	Método 14	11,103	604,8	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,01 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,67 (dd, *J* = 8,5, 2,1 Hz, 1H), 7,54 – 7,45 (m, 2H), 7,42 (dd, *J* = 7,0, 2,4 Hz, 1H), 7,39 – 7,29 (m, 2H), 6,32 (d, *J* = 10,3 Hz, 1H), 5,29 (s, 1H), 5,01 (d, *J* = 11,6 Hz, 1H), 4,73 (s, 1H), 3,25 (d, *J* = 14,0 Hz, 1H), 3,09 (d, *J* = 13,5 Hz, 1H), 2,97 (s, 1H), 2,88 (t, *J* = 11,5 Hz, 1H), 2,72 – 2,57 (m, 1H), 2,25 - 1,91 (m, 3H), 1,81 – 1,64 (m, 2H)
274	Método 2	2,137	560,0	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,53 (s, 1H), 8,36 (br d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 7,53 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,48 - 7,31 (m, 3H), 6,46 (d, *J* = 11,3 Hz, 1H), 6,35 - 6,22 (m, 2H), 5,49 - 5,23 (m, 1H), 3,58 (s, 3H), 3,18 - 2,96 (m, 5H), 2,73 - 2,55 (m, 2H), 1,98 - 1,66 (m, 4H), 1,21 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H)
275	Método 1	1,263	560,1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,38 (dd, *J* = 1,9, 7,8 Hz, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,58 - 7,51 (m, 1H), 7,47 - 7,33 (m, 3H), 6,93 (s, 1H), 6,45 (d, *J* = 11,2 Hz, 1H), 6,28 (dd, *J* = 9,4, 11,2 Hz, 1H), 5,35 (br d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 3,50 (s, 3H), 3,22 - 3,05 (m, 5H), 2,87 - 2,75 (m, 1H), 2,71 - 2,60 (m, 1H), 2,02 - 1,65 (m, 4H), 1,21 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H)
276	Método 1	1,375	546	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,44 (br s, 1H), 8,37 (br d, *J* = 6,1 Hz, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,53 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,47 - 7,29 (m, 3H), 6,45 (d, *J* = 11,4 Hz, 1H), 6,28 (dd, *J* = 9,6, 11,1 Hz, 1H), 6,21 (s, 1H), 5,45 - 5,25 (m, 1H), 3,13 - 2,99 (m, 5H), 2,78 - 2,68 (m, 1H), 2,62 - 2,56 (m, 1H), 2,01 - 1,65 (m, 4H), 1,21 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H)
277	Método 1	1,488	610	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,95 (s, 1H), 8,44 - 8,35 (m, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,61 - 7,57 (m, 1H), 7,53 - 7,47 (m, 1H), 7,44 (d, *J* = 4,1 Hz, 2H), 6,45 (d, *J* = 11,1 Hz, 1H), 6,28 (dd, *J* = 9,4, 11,2 Hz, 1H), 5,38 - 5,29 (m, 1H), 3,20 (br d, *J* = 13,0 Hz, 2H), 3,11 (s, 3H), 2,84 - 2,73 (m, 1H), 2,65 (br t, *J* = 11,2 Hz, 1H), 1,95 - 1,67 (m, 4H), 1,20 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H)
278	Método 1	1,583	430	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9,73 - 9,94 (m, 1H), 7,45 - 7,53 (m, 1H), 7,29 - 7,40 (m, 2H), 7,14 - 7,24 (m, 1H), 6,17 - 6,30 (m, 1H), 6,01 - 6,11 (m, 1H), 5,64 (br d, *J* = 10,3 Hz, 1H), 4,76 (br s, 1H), 3,78 - 3,92 (m, 3H), 3,00 - 3,47 (m, 10H), 2,82 (br

Compuesto Nro.	Método de LCMS	Tiempo de retención en LCMS (min)	LCMS M+H	^{1}H NMR
				dd, *J* = 9,9, 3,1 Hz, 1H), 1,66 - 1,94 (m, 5H), 1,14 - 1,57 (m, 4H), 0,53 - 0,73 (m, 1H)
279	Método 1	1,607	614	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,46 (t, *J* = 5,7 Hz, 1H), 8,35 (br d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 8,05 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,92 - 7,84 (m, 2H), 7,74 (dd, *J* = 8,6, 2,1 Hz, 1H), 7,55 - 7,48 (m, 3H), 6,45 (d, *J* = 11,1 Hz, 1H), 6,30 - 6,23 (m, 1H), 5,39 - 5,27 (m, 1H), 3,22 (q, *J* = 6,5 Hz, 2H), 3,10 (s, 5H), 2,61 - 2,52 (m, 2H), 1,89 - 1,59 (m, 4H), 1,53 (sxt, *J* = 7,3 Hz, 2H), 1,19 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H), 0,88 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H)
280	Método 1	1,706	598	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,80 (br d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,99 - 7,94 (m, 1H), 7,92 - 7,88 (m, 1H), 7,61 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,56 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,48 - 7,43 (m, 1H), 7,40 (d, *J* = 4,1 Hz, 2H), 4,85 - 4,73 (m, 1H), 3,16 (br d, *J* = 11,8 Hz, 2H), 3,10 (s, 3H), 2,83 (s, 3H), 2,77 - 2,64 (m, 2H), 1,92 - 1,73 (m, 4H), 1,37 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H)
281	Método 1	1,687	598	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,81 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,97 - 7,94 (m, 1H), 7,91 - 7,88 (m, 1H), 7,61 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,57 - 7,54 (m, 1H), 7,48 - 7,43 (m, 1H), 7,41 - 7,39 (m, 2H), 4,81 - 4,75 (m, 1H), 3,15 (br d, *J* = 14,5 Hz, 2H), 3,10 (s, 3H), 2,83 (s, 3H), 2,52 - 2,76 (m, 3H), 1,68 - 2,08 (m, 3H), 1,36 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H)
282	Método 1	1,663	634	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,52 (br d, *J* = 5,3 Hz, 1H), 7,87 - 8,01 (m, 2H), 7,54 - 7,63 (m, 2H), 7,36 - 7,45 (m, 3H), 6,57 - 6,67 (m, 1H), 5,92 (br d, *J* = 15,4 Hz, 1H), 4,56 - 4,67 (m, 2H), 4,27 - 4,37 (m, 2H), 3,85 (br s, 2H), 2,62 - 2,74 (m, 4H), 1,79 - 1,99 (m, 4H)
283	Método 1	1,668	624	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,53 (td, *J* = 5,6, 2,4 Hz, 1H), 8,28 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 8,07 (dd, *J* = 8,4, 1,5 Hz, 1H), 7,75 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 7,59 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,41 - 7,53 (m, 3H), 6,63 (dt, *J* = 15,4, 5,0 Hz, 1H), 5,93 (dt, *J* = 15,4, 1,7 Hz, 1H), 4,51 - 4,72 (m, 2H), 4,25 - 4,42 (m, 2H), 3,87 (br t, *J* = 4,6 Hz, 2H), 3,14 - 3,26 (m, 2H), 2,75 - 2,86 (m, 1H), 2,61 - 2,70 (m, 1H), 1,74 - 2,04 (m, 4H)
284	Método 1	1,720	624	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,47 - 8,52 (m, 1H), 8,26 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 8,06 (dd, *J* = 8,5, 1,6 Hz, 1H), 7,74 (d, *J* = 1,3 Hz, 1H), 7,58 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,45 - 7,51 (m, 1H), 7,40 - 7,44 (m, 2H), 5,96 - 6,05 (m, 1H), 5,86 - 5,93 (m, 1H), 4,61 (br t, *J* = 12,5 Hz, 2H), 4,31 (br t, *J* = 12,8 Hz, 2H), 4,19 - 4,25 (m, 2H), 3,13 - 3,22 (m, 2H), 2,64 - 2,84 (m, 2H), 1,68 - 2,00 (m, 4H).
285	Método 1	1,720	634	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,50 (br d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 7,98 - 7,93 (m, 1H), 7,92 - 7,86 (m, 1H), 7,61 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,55 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,49 -7,37 (m, 3H), 6,05 - 5,95 (m, 1H), 5,94 - 5,86 (m, 1H), 4,61 (br t, *J* = 12,5 Hz, 2H), 4,31 (br t, *J* = 12,4 Hz, 2H), 4,22 (br t, *J* = 4,6 Hz, 2H), 3,15 (br d, *J* = 12,2 Hz, 2H), 2,78 - 2,68 (m, 1H), 2,62 (br s, 1H), 2,02 - 1,83 (m, 2H), 1,77 - 1,67 (m, 2H)
286	Método 1	1,657	598	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,49 (br d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,99 - 7,93 (m, 1H), 7,92 - 7,86 (m, 1H), 7,61 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,58 - 7,53 (m, 1H), 7,48 - 7,36 (m, 3H), 5,95 - 5,77 (m, 2H), 4,21 (br t, *J* = 4,7

Compuesto Nro.	Método de LCMS	Tiempo de retención en LCMS (min)	LCMS M+H	^{1}H NMR
				Hz, 2H), 4,12 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 3,87 (t, *J* = 7,7 Hz, 2H), 3,14 (br d, *J* = 11,2 Hz, 2H), 2,78 - 2,69 (m, 1H), 2,63 - 2,55 (m, 1H), 2,18 (quin, *J* = 7,7 Hz, 2H), 2,04 - 1,69 (m, 4H)
287	Método 1	1,743	648	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ ppm 8,27 (dd, *J* = 8,3, 2,3 Hz, 1H), 7,91 - 7,97 (m, 1H), 7,85 - 7,90 (m, 1H), 7,59 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,51 - 7,55 (m, 1H), 7,39 - 7,46 (m, 1H), 7,37 (d, *J* = 4,3 Hz, 2H), 6,09 (dd, *J* = 11,5, 8,5 Hz, 1H), 5,81 (dd, *J* = 11,6, 0,7 Hz, 1H), 5,25 - 5,44 (m, 1H), 4,43 - 4,71 (m, 2H), 4,30 (br t, *J* = 12,8 Hz, 2H), 3,12 (br dd, *J* = 9,6, 3,5 Hz, 2H), 2,55 - 2,75 (m, 2H), 1,64 - 1,97 (m, 4H), 1,13 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H)
288	Método 1	1,624	600	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ ppm 8,42 - 8,51 (m, 1H), 7,93 - 8,01 (m, 1H), 7,48 - 7,61 (m, 1H), 7,30 - 7,45 (m, 3H), 7,11 - 7,19 (m, 1H), 6,78 - 6,85 (m, 1H), 5,95 - 6,03 (m, 1H), 5,85 - 5,93 (m, 1H), 4,61 (br t, *J* = 12,5 Hz, 2H), 4,31 (br t, *J* = 12,3 Hz, 2H), 4,21 (br t, *J* = 4,9 Hz, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,28 - 3,42 (m, 1H), 2,72 - 2,96 (m, 1H), 2,26 - 2,35 (m, 1H), 1,97 - 2,17 (m, 1H), 1,95 (s, 1H), 1,58 - 1,72 (m, 1H), 1,43 - 1,57 (m, 1H), 0,97 - 1,10 (m, 3H)
289	Método 1	1,670	639	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ ppm 9,36 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,47 - 8,57 (m, 1H), 8,10 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,60 - 7,73 (m, 1H), 7,42 - 7,58 (m, 3H), 5,95 - 6,04 (m, 1H), 5,85 - 5,94 (m, 1H), 4,62 (br t, J = 12,4 Hz, 2H), 4,31 (br t, J = 12,6 Hz, 2H), 4,22 (br t, J = 5,1 Hz, 2H), 3,40 - 3,62 (m, 1H), 2,72 - 3,06 (m, 1H), 2,37 - 2,48 (m, 1H), 1,58 - 2,16 (m, 4H), 1,08 (br d, J = 6,9 Hz, 3H)
290	Método 1	1,743	638	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ ppm 8,49 (br s, 1H), 8,29 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,04 (br d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,55 - 7,68 (m, 1H), 7,37 - 7,54 (m, 3H), 5,95 - 6,03 (m, 1H), 5,86 - 5,93 (m, 1H), 4,61 (br t, J = 12,4 Hz, 2H), 4,31 (br t, J = 12,6 Hz, 2H), 4,17 - 4,25 (m, 2H), 3,44 (br d, J = 8,4 Hz, 1H), 2,76 - 3,04 (m, 1H), 2,33 (br t, J = 12,1 Hz, 1H), 2,01 - 2,20 (m, 1H), 1,50 - 1,79 (m, 3H), 0,98 - 1,13 (m, 3H)
291	Método 1	1,736	650	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ ppm 8,49 (br s, 1H), 7,98 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,81 - 7,90 (m, 1H), 7,52 - 7,64 (m, 2H), 7,28 - 7,50 (m, 3H), 5,93 - 6,04 (m, 1H), 5,86 - 5,92 (m, 1H), 4,61 (br t, J = 12,4 Hz, 2H), 4,31 (br t, J = 12,4 Hz, 2H), 4,21 (br t, J = 4,4 Hz, 2H), 3,35 - 3,46 (m, 1H), 2,56 - 3,00 (m, 1H), 1,48 - 2,37 (m, 5H), 0,98 - 1,10 (m, 3H)
292	Método 1	1,595	595	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ ppm 8,46 - 8,52 (m, 1H), 8,23 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,13 (dd, J = 8,3, 1,6 Hz, 1H), 7,95 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,55 - 7,67 (m, 1H), 7,42 - 7,52 (m, 2H), 7,34 - 7,42 (m, 1H), 5,95 - 6,02 (m, 1H), 5,91 (br d, J = 1,5 Hz, 1H), 4,61 (br t, J = 12,3 Hz, 2H), 4,30 (br d, J = 13,0 Hz, 2H), 4,22 (br s, 2H), 3,37 - 3,50 (m, 1H), 2,93 - 3,00 (m, 0,5H), 2,66 - 2,80 (m, 1H), 2,31 - 2,37 (m, 0,5H), 1,89 - 2,12 (m, 1H), 1,55 - 1,77 (m, 3H), 1,02 - 1,06 (m, 3H)
293	Método 1	1,515	570	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ ppm 8,50 (br s, 1H), 7,31 - 7,42 (m, 2H), 7,26 (t, *J* = 7,1 Hz, 1H), 7,14 - 7,21 (m, 1H), 6,97 - 6,05 (m, 1H), 5,87 - 5,94

Compuesto Nro.	Método de LCMS	Tiempo de retención en LCMS (min)	LCMS M+H	^{1}H NMR
				(m, 1H), 4,62 (br t, *J* = 12,5 Hz, 2H), 4,32 (br t, *J* = 12,6 Hz, 2H), 4,24 (br t, *J* = 4,8 Hz, 2H), 4,14 - 4,02 (m, 1H), 3,89 - 3,81 (m, 2H), 3,70 - 3,60 (m, 2H), 3,41 (td, *J* = 10,6, 4,2 Hz, 1H), 3,27 - 2,96 (m, 1H), 2,30 - 2,11 (m, 1H), 2,02 - 1,59 (m, 4H), 1,52 - 1,39 (m, 1H), 1,32 (s, 3H), 1,18 (s, 3H), 0,51 - 0,75 (m, 2H)
294	Método 1	1,445	521,1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,69 - 8,78 (m, 1H), 7,52 (br d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 7,24 - 7,41 (m, 4H), 7,17 (dd, *J* = 6,6, 2,2 Hz, 1H), 7,04 (dd, *J* = 8,5, 2,2 Hz, 1H), 6,88 - 6,92 (m, 1H), 6,78 (dd, *J* = 6,6, 2,2 Hz, 1H), 5,02 - 5,15 (m, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,61 - 3,73 (m, 2H), 3,07 - 3,30 (m, 4H), 1,55 - 2,07 (m, 6H)
295	Método 2	2,446	537	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,34 - 8,20 (m, 1H), 7,56 - 7,47 (m, 1H), 7,41 - 7,24 (m, 4H), 7,04 (br dd, *J* = 2,3, 8,4 Hz, 1H), 6,90 (br s, 1H), 6,46 (br d, *J* = 11,2 Hz, 1H), 6,33 - 6,23 (m, 1H), 5,38 - 5,29 (m, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,72 - 3,58 (m, 1H), 3,14 (br d, *J* = 16,1 Hz, 6H), 2,11 - 1,42 (m, 6H), 1,20 (br d, *J* = 6,7 Hz, 3H)
296	Método 16	0,798	600,2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,39 - 8,28 (m, 1H), 7,34 - 7,22 (m, 2H), 7,17 - 7,05 (m, 1H), 6,75 - 6,66 (m, 1H), 6,66 - 6,57 (m, 1H), 4,66 - 4,52 (m, 1H), 4,20 - 4,06 (m, 1H), 3,89 - 3,73 (m, 1H), 3,66 - 3,53 (m, 1H), 3,52 - 3,44 (m, 1H), 3,43 - 3,33 (m, 2H), 3,31 - 3,20 (m, 2H), 3,19 - 3,09 (m, 1H), 3,06 - 2,92 (m, 3H), 2,87 -2,81 (m, 1H), 2,75 - 2,57 (m, 1H), 2,10 - 2,00 (m, 1H), 1,96 - 1,75 (m, 3H), 1,73 - 1,45 (m, 3H), 1,26 - 1,19 (m, 3H)
297	Método 16	0,795	600,2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,33 - 8,19 (m, 1H), 7,34 - 7,20 (m, 2H), 7,16 - 7,04 (m, 1H), 6,51 - 6,38 (m, 1H), 6,35 - 6,21 (m, 1H), 5,43 - 5,23 (m, 1H), 4,20 - 3,99 (m, 1H), 3,91 - 3,68 (m, 1H), 3,64 - 3,53 (m, 1H), 3,51 - 3,43 (m, 1H), 3,43 - 3,33 (m, 2H), 3,31 - 3,20 (m, 2H), 3,18 - 3,07 (m, 4H), 3,06 - 2,90 (m, 1H), 2,87 - 2,76 (m, 1H), 2,74 - 2,57 (m, 1H), 2,07 - 1,44 (m, 6H), 1,24 - 1,16 (m, 3H)
298	Método 1	1,820	628,1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,36 - 8,27 (m, 1H), 7,96 (dd, J = 8,9, 1,8 Hz, 1H), 7,62 - 7,49 (m, 1H), 7,46 - 7,31 (m, 3H), 7,14 (dt, J = 8,9, 3,2 Hz, 1H), 6,80 (dd, J = 4,1, 2,7 Hz, 1H), 6,65 (ddd, J = 15,4, 6,1, 1,6 Hz, 1H), 5,95 (dd, J = 15,4, 1,4 Hz, 1H), 4,74 - 4,45 (m, 3H), 4,40 - 4,23 (m, 2H), 4,20 - 4,07 (m, 2H), 3,44 - 3,33 (m, 1H), 2,98 - 2,74 (m, 1H), 2,34 - 2,25 (m, 1H), 2,14 - 1,48 (m, 4H), 1,33 (t, J = 6,9 Hz, 3H), 1,19 (d, J = 6,9 Hz, 3H), 1,08 - 1,00 (m, 3H)
299	Método 1	1,810	587	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,29 - 8,40 (m, 1H), 7,91 - 8,00 (m, 1H), 7,49 - 7,63 (m, 1H), 7,30 - 7,46 (m, 3H), 7,13 (dt, *J* = 8,9, 3,0 Hz, 1H), 6,76 - 6,82 (m, 1H), 6,44 (d, *J* = 11,1 Hz, 1H), 6,26 (dd, *J* = 11,1, 9,7 Hz, 1H), 5,34 (dt, *J* = 15,8, 8,0 Hz, 1H), 4,07 - 4,19 (m, 2H), 3,33 - 3,41 (m, 1H), 3,09 - 3,13 (m, 3H), 2,72 - 2,96 (m, 1H), 2,56 - 2,67 (m, 0,5H), 2,24 - 2,36 (m, 0,5H), 1,48 - 2,13 (m, 4H), 1,33 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H), 1,20 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H), 0,98 - 1,08 (m, 3H)

Compuesto Nro.	Método de LCMS	Tiempo de retención en LCMS (min)	LCMS M+H	^{1}H NMR
300	Método 1	1,743	617	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,23 - 8,38 (m, 1H), 7,88 - 8,07 (m, 1H), 7,48 - 7,63 (m, 1H), 7,32 - 7,45 (m, 3H), 7,15 (ddd, *J* = 8,9, 3,8, 2,8 Hz, 1H), 6,78 - 6,86 (m, 1H), 6,65 (ddd, *J* = 15,4, 6,1, 1,6 Hz, 1H), 5,95 (dd, *J* = 15,4, 1,4 Hz, 1H), 4,62 (br t, *J* = 10,2 Hz, 2H), 4,52 (dq, *J* = 13,8, 6,8 Hz, 1H), 4,38 - 4,26 (m, 2H), 3,27 - 3,44 (m, 1H), 2,95 - 2,72 (m, 1H), 2,38 - 2,24 (m, 1H), 2,15 - 1,81 (m, 2H), 1,78 - 1,65 (m, 1H), 1,61 - 1,50 (m, 1H), 1,19 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H), 0,98 - 1,08 (m, 3H)
301	Método 1	1,715	576	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,33 - 8,41 (m, 1H), 7,98 (dd, *J* = 9,0, 2,1 Hz, 1H), 7,48 - 7,63 (m, 1H), 7,31 - 7,47 (m, 3H), 7,08 - 7,19 (m, 1H), 6,78 - 6,86 (m, 1H), 6,45 (d, *J* = 11,2 Hz, 1H), 6,26 (dd, *J* = 11,1, 9,6 Hz, 1H), 5,34 (dquin, *J* = 15,6, 7,6, Hz, 1H), 3,31 - 3,41 (m, 1H), 3,09 - 3,16 (m, 3H), 2,97 - 2,73 (m, 1H), 2,66 - 2,55 (m, 0,5H), 2,35 - 2,31 (m, 0,5H), 2,12 - 1,73 (m, 2H), 1,71 - 1,53 (m, 2H), 1,20 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H), 1,00 - 1,07 (m, 3H)
302	Método 1	1,571	582	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3SOCD_3, 298 K) δ ppm 8,35 - 8,21 (m, 1H), 7,64 - 7,15 (m, 4H), 6,50 - 6,41 (m, 1H), 6,34 - 6,20 (m, 1H), 5,41 - 5,25 (m, 1H), 4,83 - 4,26 (m, 1H), 4,21 - 3,50 (m, 3H), 3,45 - 3,34 (m, 3H), 3,27 - 3,07 (m, 5H), 2,91 - 2,59 (m, 2H), 1,97 - 1,49 (m, 3H), 1,26 - 0,37 (m, 7H)
303	Método 4	2,767	540	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,18 - 8,28 (m, 1H), 7,31 - 7,40 (m, 2H), 7,21 (m, 2H), 6,40 - 6,46 (m, 1H), 6,21 - 6,31 (m, 1H), 5,24 - 5,39 (m, 1H), 3,89 - 4,08 (m, 1H), 3,67 - 3,81 (m, 1H), 3,38 - 3,59 (m, 2H), 3,11 - 3,24 (m, 3H), 3,09 (s, 3H), 2,85 - 2,98 (m, 1H), 2,53 - 2,77 (m, 2H), 1,77 - 2,01 (m, 3H), 1,48 - 1,76 (m, 4H), 1,15 - 1,25 (m, 3H), 0,29 - 0,46 (m, 4H)
304	Método 6	2,717	526	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,37 - 8,21 (m, 1H), 7,42 - 7,27 (m, 2H), 7,26 - 7,17 (m, 2H), 6,44 (br d, *J* = 11,1 Hz, 1H), 6,25 (dt, *J* = 5,4, 10,3 Hz, 1H), 5,37 - 5,25 (m, 1H), 4,10 - 3,96 (m, 2H), 3,86 - 3,55 (m, 2H), 3,29 - 3,01 (m, 7H), 2,83 - 2,60 (m, 2H), 2,29 - 2,01 (m, 1H), 1,95 - 1,46 (m, 4H), 1,19 (br d, *J* = 6,8 Hz, 3H), 0,48 - 0,28 (m, 4H)
305	Método 1	1,299	590	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,17 - 8,33 (m, 1H), 7,12 - 7,45 (m, 9H), 6,36 - 6,54 (m, 1H), 6,15 - 6,33 (m, 1H), 5,19 - 5,41 (m, 1H), 4,00 - 4,18 (m, 1H), 3,43 - 3,88 (m, 5H), 2,83 - 3,17 (m, 7H), 2,56 - 2,76 (m, 2H), 1,42 - 2,03 (m, 6H), 1,09 - 1,26 (m, 3H)
306	Método 14	2,408	596,3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,39 - 8,21 (m, 1H), 7,42 - 7,31 (m, 2H), 7,29 - 7,11 (m, 2H), 6,53 - 6,40 (m, 1H), 6,36 - 6,24 (m, 1H), 5,45 - 5,24 (m, 1H), 3,77 - 3,35 (m, 4H), 3,30 - 3,07 (m, 7H), 3,01 - 2,88 (m, 2H), 2,60 (br d, J = 12,5 Hz, 1H), 2,39 - 2,27 (m, 1H), 2,22 - 1,95 (m, 1H), 1,94 - 1,45 (m, 7H), 1,29 - 1,12 (m, 3H)
307	Método 1	1,370	582	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,32 - 8,43 (m, 1H), 7,16 - 7,44 (m, 4H), 6,24 - 6,56 (m, 2H), 5,25 - 5,40 (m, 1H), 4,13 (br d, J = 12,0 Hz, 2H), 3,54 - 3,67 (m, 1H), 3,35 - 3,44 (m, 1H), 3,10 - 3,29 (m,

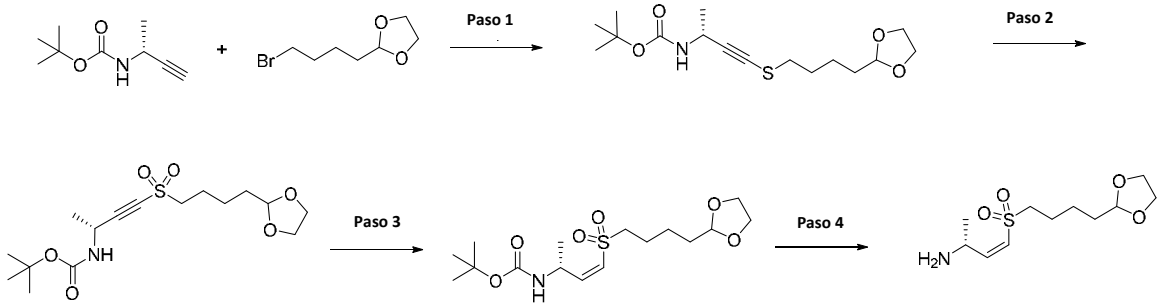
Compuesto Nro.	Método de LCMS	Tiempo de retención en LCMS (min)	LCMS M+H	^{1}H NMR
				6H), 2,86 - 3,03 (m, 2H), 2,56 - 2,65 (m, 2H), 1,29 - 2,02 (m, 7H), 1,23 (br d, J = 6,7 Hz, 3H)
308	Método 7	2,074	596,2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,34 - 8,22 (m, 1H), 7,45 - 7,38 (m, 1H), 7,37 - 7,33 (m, 1H), 7,28 - 7,21 (m, 1H), 7,19 - 7,13 (m, 1H), 6,49 - 6,42 (m, 1H), 6,34 - 6,25 (m, 1H), 5,45 - 5,25 (m, 1H), 3,73 - 3,53 (m, 2H), 3,52 - 3,46 (m, 1H), 3,37 (br s, 2H), 3,36 - 3,33 (m, 1H), 3,27 (br s, 2H), 3,23 (br d, *J* = 4,9 Hz, 1H), 3,17 - 3,09 (m, 4H), 3,06 - 2,92 (m, 2H), 2,15 - 1,92 (m, 1H), 1,92 - 1,78 (m, 3H), 1,71 (br d, *J* = 13,1 Hz, 2H), 1,67 - 1,59 (m, 1H), 1,58 - 1,47 (m, 1H), 1,26 - 1,18 (m, 3H)
309	Método 1	1,648	597,1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,32 (dd, *J* = 7,7, 2,1 Hz, 1H), 7,52 (dd, *J* = 7,2, 2,0 Hz, 1H), 7,43 - 7,34 (m, 1H), 7,30 - 7,18 (m, 2H), 6,47 (d, *J* = 11,2 Hz, 1H), 6,36 - 6,24 (m, 1H), 5,44 - 5,30 (m, 1H), 4,60 (dd, *J* = 8,7, 3,2 Hz, 1H), 3,68 - 3,50 (m, 2H), 3,39 - 3,34 (m, 1H), 3,33 - 3,30 (m, 1H), 3,30 - 3,19 (m, 3H), 3,13 (s, 3H), 2,96 - 2,80 (m, 3H), 2,74 - 2,65 (m, 1H), 2,46 (br d, *J* = 10,9 Hz, 1H), 2,13 - 1,83 (m, 4H), 1,75 (br s, 2H), 1,22 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H)
310	Método 3	2,929	611	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,20 - 8,35 (m, 2H), 8,03 (br d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,56 - 7,63 (m, 1H), 7,39 - 7,52 (m, 3H), 6,44 (d, J = 11,1 Hz, 1H), 6,23 - 6,33 (m, 1H), 5,26 - 5,39 (m, 1H), 3,11 (s, 3H), 2,83 - 3,09 (m, 4H), 1,82 - 2,12 (m, 4H), 1,60 - 1,79 (m, 2H), 1,20 (d, J = 6,7 Hz, 3H)
311	Método 3	2,929	611	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,19 - 8,35 (m, 2H), 8,03 (dd, J = 8,5, 1,3 Hz, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,55 - 7,62 (m, 1H), 7,38 - 7,52 (m, 3H), 6,44 (d, J = 11,1 Hz, 1H), 6,22 - 6,33 (m, 1H), 5,33 (sxt, J = 7,3 Hz, 1H), 3,11 (s, 3H), 2,81 - 3,09 (m, 4H), 1,80 - 2,08 (m, 4H), 1,65 - 1,79 (m, 2H), 1,20 (d, J = 6,8 Hz, 3H)
312	Método 3	2,698	573	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,27 (br d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,95 (dd, *J* = 9,0, 3,1 Hz, 1H), 7,51 - 7,60 (m, 1H), 7,31 - 7,46 (m, 3H), 7,15 (dd, *J* = 8,9, 2,6 Hz, 1H), 6,81 (t, *J* = 2,5 Hz, 1H), 6,44 (d, *J* = 11,3 Hz, 1H), 6,23 - 6,31 (m, 1H), 5,21 - 5,39 (m, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,10 (s, 3H), 2,71 - 3,03 (m, 4H), 1,63 - 2,10 (m, 6H), 1,19 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H)
313	Método 3	2,702	573	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,28 (br d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,95 (dd, *J* = 8,9, 3,4 Hz, 1H), 7,54 (ddd, *J* = 7,5, 4,3, 1,6 Hz, 1H), 7,31 - 7,49 (m, 3H), 7,16 (dd, *J* = 8,9, 2,5 Hz, 1H), 6,82 (t, *J* = 2,5 Hz, 1H), 6,44 (d, *J* = 11,3 Hz, 1H), 6,21 - 6,33 (m, 1H), 5,33 (br d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,11 (s, 3H), 2,94 - 3,05 (m, 1H), 2,70 - 2,92 (m, 3H), 1,86 - 2,11 (m, 3H), 1,61 - 1,84 (m, 3H), 1,20 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H)
314	Método 14	2,123	554,2	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,39 – 7,27 (m, 2H), 7,22 – 7,13 (m, 2H), 6,63 – 6,43 (m, 1H), 6,34 – 6,24 (m, 1H), 6,15 – 6,02 (m, 1H), 5,43 – 5,27 (m, 1H), 4,35 – 4,18 (m, 1H), 3,79 – 3,27 (m, 8H), 3,27 – 3,04 (m, 6H), 2,48 – 2,12 (m, 1H), 2,06 – 1,85 (m, 1H), 1,38 (dd, *J* = 12,5, 6,9 Hz, 3H)

Ejemplo 3. Ensayo ELISA de compromiso con la diana *in vitro* para PIK3CA

[00738] El compromiso de los compuestos en PIK3CA se evaluó en un lisado celular Jurkat mediante un ELISA sándwich.

Síntesis de la sonda de biotina PIK3CA

Esquema 90. Síntesis de (*R*,*Z*)-4-((4-(1,3-dioxolan-2-il)butil)sulfonil)but-3-en-2-amina



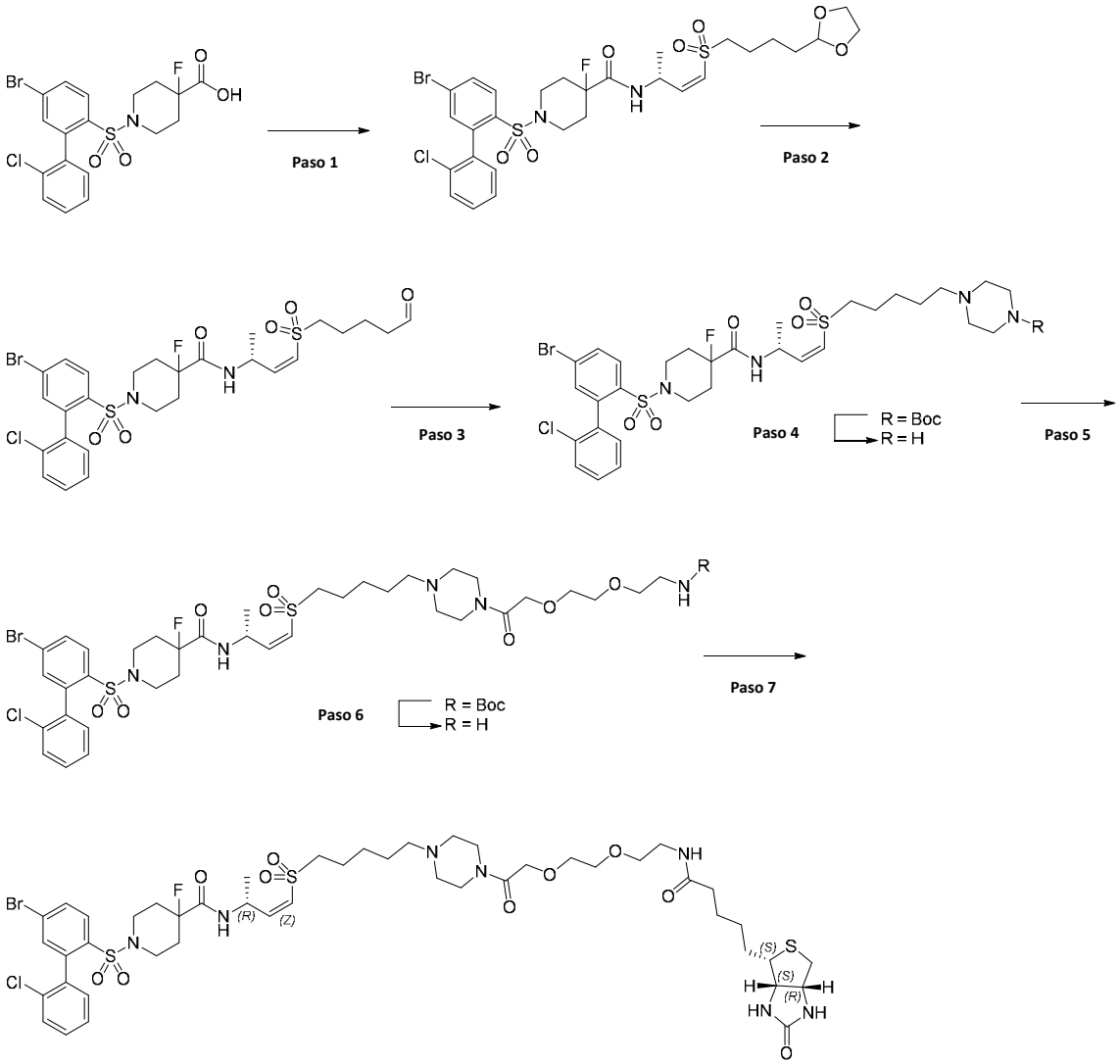
[00739] ***Paso 1.*** A una solución de *terc*-butil (*R*)-but-3-in-2-il carbamato (0,90 g, 5,32 mmol, 1,0 eq) en THF (50 mL, 0,09 M) bajo hidrógeno a -70°C se agregó lentamente 2,5M *n*-butil litio (4,7 mL, 11,7 mmol, 2,2 eq). La mezcla fue agitada durante 1 h antes de agregar azufre (171 mg, 0,660 mmol, 0,12 eq), haciendo que la solución se vuelva roja. La mezcla de reacción fue agitada 30 min a -70°C luego 30 min a 0°C hasta completar el consumo de azufre (solución rojo oscuro). Se agregó 2-(4-Bromobutil)-1,3-dioxolano (1,1 g, 5,32 mmol, 1,0 eq) en THF (10 mL) y la reacción mezcla fue agitada a 0°C durante 2 h. Se agregó cloruro de amonio saturado acuoso y la fase acuosa fue extraída con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con solución salina, secadas sobre Na_2SO_4, filtradas y concentradas bajo presión reducida. El residuo resultante fue purificado por cromatografía en columna para obtener *terc*-butil (*R*)-(4-((4-(1,3-dioxolan-2-il)butil)tio)but-3-in-2-il)carbamato (1,0 g, 57% de rendimiento).

[00740] ***Paso 2.*** A una solución de *terc*-butil (*R*)-(4-((4-(1,3-dioxolan-2-il)butil)tio)but-3-in-2-il)carbamato (200 mg, 0,610 mmol, 1,0 eq) en acetato de etilo (2,0 mL, 0,3 M) se agregó ácido 3-cloroperbenzoico (262 mg, 1,52 mmol, 2,5 eq) a 0˚C. La mezcla se dejó entibiar a rt y se agitó 16 horas. La mezcla fue vertida en Na_2SO_3 saturado acuoso y extraída con etil acetato. Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con bicarbonato de sodio saturado acuoso, secadas sobre Na_2SO_4, filtradas y concentradas bajo presión reducida. El producto crudo *terc*-butil (*R*)-(4-((4-(1,3-dioxolan-2-il)butil)sulfonil)but-3-in-2-il)carbamato (250 mg, rendimiento cuantitativo) se usó en el siguiente paso directamente sin purificación adicional.

[00741] ***Paso 3.*** A una solución de *terc*-butil (*R*)-(4-((4-(1,3-dioxolan-2-il)butil)sulfonil)but-3-in-2-il)carbamato (250 mg, 0,690 mmol, 1,0 eq) en THF (3,0 mL, 0,23 M) se agregó Pd/C (250 mg) y la reacción fue agitada a rt durante 30 min bajo H_2 (50 psi). La solución fue filtrada para obtener el producto crudo que fue purificado por FCC (0-25% EtOAc en PE) para proporcionar *terc*-butil (*R*,*Z*)-(4-((4-(1,3-dioxolan-2-il)butil)sulfonil)but-3-en-2-il)carbamato (130 mg, 52% de rendimiento) como un sólido blanco.

[00742] ***Paso 4.*** A una solución de *terc*-butil (*R*,*Z*)-(4-((4-(1,3-dioxolan-2-il)butil)sulfonil)but-3-en-2-il)carbamato (130 mg, 0,358 mmol, 1,0 eq) en acetonitrilo (2,0 mL, 0,18 M) se agregó ácido p-toluensulfónico monohidrato (82 mg, 0,430 mmol, 1,2 eq) y la reacción fue agitada a 50°C durante 2 h. La solución cruda fue evaporada para obtener la sal de ácido 4-metilbencensulfónico de (*R*,*Z*)-4-((4-(1,3-dioxolan-2-il)butil)sulfonil)but-3-en-2-amina (160 mg, rendimiento cuantitativo).

Esquema 91. Síntesis de 1-((5-bromo-2'-cloro-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-4-fluoro-*N*-((*R*,*Z*)-4-((5-(4-(2-(2-(2-(5-((*3aS*,*4S*,*6aR*)-2-oxohexahidro-1*H*-tieno[3,4-*d*]imidazol-4-il)pentanamido)etoxi)etoxi)acetil)piperazin-1-il)pentil)sulfonil)but-3-en-2-il)piperidina-4-carboxamida (Sonda de Biotina para PIK3CA)



[00743] ***Paso 1.*** A una solución de (*R*,*Z*)-4-((4-(1,3-dioxolan-2-il)butil)sulfonil)but-3-en-2-amina, ácido 4-metilbencenosulfónico (153 mg, 0,352 mmol, 1,2 eq) en DCM (5,0 mL, 0,06 M) se agregó HATU (167 mg, 0,440 mmol, 1,5 eq) y DIPEA (0,13 mL, 0,734 mmol, 2,5 eq). Luego de 5 minutos, se agregó ácido 1-[4-bromo-2-(2-clorofenil)fenil]sulfonil-4-fluoro-piperidina-4-carboxílico (140 mg, 0,294 mmol, 1,0 eq) y la reacción fue agitada a rt durante 2 h. La reacción fue inactivada con cloruro de amonio saturado

acuoso y extraída con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con solución salina, secadas sobre Na_2SO_4, filtradas y concentradas bajo vacío. El residuo resultante fue purificado por TLC Prep (SiO_2, PE:EtOAc = 1:1) para obtener (*R*,*Z*)-*N*-(4-((4-(1,3-dioxolan-2-il)butil)sulfonil)but-3-en-2-il)-1-((5-bromo-2'-cloro-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-4-fluoropiperidina-4-carboxamida (210 mg, rendimiento cuantitativo).

[00744] ***Paso 2.*** A una solución de (*R*,*Z*)-*N*-(4-((4-(1,3-dioxolan-2-il)butil)sulfonil)but-3-en-2-il)-1-((5-bromo-2'-cloro-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-4-fluoropiperidina-4-carboxamida (210 mg, 0,290 mmol, 1,0 eq) en ácido trifluoroacético (3,0 mL, 0,02 M) se agregó HCl concentrado (0,6 mL) bajo nitrógeno. La reacción fue agitada a rt durante 2 h antes de filtrarse y el filtrado fue concentrado para proporcionar (*R*,*Z*)-1-((5-bromo-2'-cloro-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-4-fluoro-*N*-(4-((5-oxopentil)sulfonil)but-3-en-2-il)piperidina-4-carboxamida (200 mg, 96% de rendimiento).

[00745] ***Paso 3.*** A una solución de (*R*,*Z*)-1-((5-bromo-2'-cloro-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-4-fluoro-*N*-(4-((5-oxopentil)sulfonil)but-3-en-2-il)piperidina-4-carboxamida (200 mg, 0,300 mmol, 1,0 eq) en THF/DCE (1:1, 4,0 mL, 0,07 M) se agregó *terc*-butil piperazina-1-carboxilato (66 mg, 0,354 mmol, 1,2 eq). Se agregó DIPEA hasta pH ~5 y la mezcla fue agitada durante 5 min a rt. Se agregó $NaBH(OAc)_3$ (248 mg, 4,0 eq) y la mezcla fue agitada a rt durante 1 hora. La reacción fue inactivada con agua y extraída con DCM. Las capas orgánicas combinadas fueron secadas sobre Na_2SO_4, filtradas y concentradas bajo vacío. El residuo resultante fue purificado por HPLC Prep para obtener *terc*-butil (*R*,*Z*)-4-(5-((3-(1-((5-bromo-2'-cloro-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-4-fluoropiperidina-4-carboxamido)but-1-en-1-il)sulfonil)pentil)piperazina-1-carboxilato (160 mg, 64% de rendimiento).

[00746] ***Paso 4.*** A una solución de *terc*-butil (*R*,*Z*)-4-(5-((3-(1-((5-bromo-2'-cloro-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-4-fluoropiperidina-4-carboxamido)but-1-en-1-il)sulfonil)pentil)piperazina-1-carboxilato (160 mg, 0,190 mmol, 1,0 eq) en acetonitrilo (2,0 mL, 0,09 M) se agregó ácido 4-metilbencenosulfónico (39 mg, 0,230 mmol, 1,2 eq). La reacción fue agitada a 50°C durante 30 min antes que la solución fuese evaporada para proporcionar (*R*,*Z*)-1-((5-bromo-2'-cloro-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-4-fluoro-*N*-(4-((5-(piperazin-1-il)pentil)sulfonil)but-3-en-2-il)piperidina-4-carboxamida (150 mg, rendimiento cuantitativo), que se usó en el siguiente paso sin purificación adicional.

[00747] ***Paso 5.*** A una solución de (*R*,*Z*)-1-((5-bromo-2'-cloro-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-4-fluoro-*N*-(4-((5-(piperazin-1-il)pentil)sulfonil)but-3-en-2-il)piperidina-4-carboxamida (142 mg, 0,190 mmol, 1 eq) en DCM (5,0 mL, 0,04 M) se agregó HATU (108 mg, 0,280 mmol, 1,5 eq) y DIPEA (83 µL, 0,470 mmol, 2,5 eq). Luego de 5 minutos, se agregó 2-[2-[2-(*terc*-butoxicarbonilamino)etoxi]etoxi]ácido acético (50 mg, 0,190 mmol, 1 eq) y la reacción mezcla fue agitada a rt durante 2 h. La reacción fue inactivada con NH_4Cl saturado acuoso, extraída con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con solución salina, secadas sobre Na_2SO_4, filtradas y concentradas bajo vacío. El residuo resultante fue purificado por TLC Prep para obtener *terc*-butil (*R*,*Z*)-(2-(2-(2-(4-(5-((3-(1-((5-bromo-2'-cloro-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-4-fluoropiperidina-4-carboxamido)but-1-en-1-il)sulfonil)pentil)piperazin-1-il)-2-oxoetoxi)etoxi)etil)carbamato (110 mg, 58% de rendimiento).

[00748] ***Paso 6.*** A una solución de *terc*-butil (*R*,*Z*)-(2-(2-(2-(4-(5-((3-(1-((5-bromo-2'-cloro-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-4-fluoropiperidina-4-carboxamido)but-1-en-1-il)sulfonil)pentil)piperazin-1-il)-2-oxoetoxi)etoxi)etil)carbamato (110 mg, 0,110 mmol, 1,0 eq) en MeCN (20 mL, 0,006 M) se agregó ácido 4-metilbencenosulfónico (23 mg, 0,130 mmol, 1,2 eq). La reacción fue agitada a 50 °C durante 2 h antes de evaporar el disolvente para proporcionar (*R*,*Z*)-*N*-(4-((5-(4-(2-(2-(2-aminoetoxi)etoxi)acetil)piperazin-1-il)pentil)sulfonil)but-3-en-2-il)-1-((5-bromo-2'-cloro-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-4-fluoropiperidina-4-carboxamida (90 mg, 91% de rendimiento), que se usó en el siguiente paso sin purificación adicional.

[00749] ***Paso 7.*** A una solución de (*R*,*Z*)-*N*-(4-((5-(4-(2-(2-(2-aminoetoxi)etoxi)acetil)piperazin-1-il)pentil)sulfonil)but-3-en-2-il)-1-((5-bromo-2'-cloro-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-4-fluoropiperidina-4-carboxamida (88 mg, 0,098 mmol, 1,2 eq) en DCM (5,0 mL, 0,02 M) se agregó HATU (47 mg, 0,120 mmol, 1,5 eq) y DIPEA (36 µL, 0,200 mmol, 2,5 eq). Luego de 5 minutos, se agregó D-Biotina (20 mg, 0,082 mmol, 1,0 eq) y la reacción fue agitada a RT durante 2 h. La reacción fue inactivada con NH_4Cl saturado acuoso y extraída con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con solución salina, secadas sobre Na_2SO_4, filtradas y concentradas bajo vacío. El residuo resultante fue purificado por TLC Prep para obtener 1-((5-bromo-2'-cloro-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-4-fluoro-*N*-((*R*,*Z*)-4-((5-(4-(2-(2-(2-(5-((3a*S*,4*S*,6a*R*)-2-oxohexahidro-1*H*-tieno[3,4-*d*]imidazol-4-il)pentanamido)etoxi)etoxi)acetil)piperazin-1-il)pentil)sulfonil)but-3-en-2-il)piperidina-4-carboxamida (**Sonda de Biotina para PIK3CA**) (10,9 mg, 12% de rendimiento). MS (ESI): masa calculada para $C_{47}H_{66}BrClFN_7O_{10}S_3$, 1119; m/z encontrada, 1120 $[M+H]^+$.

<u>Ensayo bioquímico</u>

[00750] Se generó una solución de Sonda de Biotina para PIK3CA a 10 mM y se usó en el ensayo biológico.

Tabla 4. Materiales y métodos.

Reactivos	**Soluciones de trabajo de reactivos**	**Proveedor y número de catálogo**	**Conc. solución madre**
Tampón de cultivo	1) 10 mL de 0,2M de solución de carbonato de sodio anhidro (2,2g/100mL) 2) 115 mL de 0,2M de solución de bicarbonato de sodio 3) 375 mL Agua desionizada		
Anticuerpo de captura de PIK3CA	Diluido en tampón de cultivo 1:83	Cell Signaling #4249S	
500 mL-Pierce 20X PBS Tween 20 Buffer (**PBST**)		Thermo Fisher #29352	
Tampón de bloqueo Intercept (PBS)		Fisher Scientific #NC1660556	
Tampón de dilución	1:1 mezcla de 1X **PBST** y Tampón de Bloqueo Intercept		
Conjugados HRP de proteína de alta sensibilidad Pierce NeutrAvidin (**Neutravidina HRP**)	Diluidos en Tampón de Dilución	Thermo Scientific #PI31030	1:500

Sustrato quimioluminiscente SuperSignal West Pico PLUS (**Sustrato HRP**)		Thermo Fisher #34580	1:1 A/B

[00751] ***Protocolo de tratamiento:*** El lisado celular Jurkat se generó a partir de sedimentos celulares congelados. Las células se descongelaron en hielo y se resuspendieron en solución salina tamponada con fosfato de Dulbecco (DPBS) fría (12 ml / 300e ^ 6 células) y luego se lisaron mediante sonicación con sonda (12 pulsos de 3 segundos). El lisado de Jurkat se sembró (50 µl/pocillo) en placas de PCR Armadillo de 96 pocillos (número de catálogo de Thermo Fisher AB2396). El lisado se trató con diluciones seriadas de compuestos de prueba hasta 200 µM y se incubó durante 1 hora a temperatura ambiente. Luego de la incubación del compuesto, la Sonda de Biotina para PIK3CA se agregó a una concentración final de 500 nM, y el lisado se mezcló pipeteando suavemente y se incubó durante 1 hora adicional a temperatura ambiente. Luego la mezcla se diluyó en 75 µL de tampón de dilución. La mezcla fue centrifugada durante 5 minutos a 4122 g y almacenada a -80ºC hasta la detección de TE por ELISA.

[00752] ***Detección de TE por ELISA:*** La cuantificación de PIK3CA TE se inició mediante el recubrimiento de la placa ELISA (Thermo Scientific White 384-Well Immuno plates; número de catálogo de Thermo Fisher 460372). El anticuerpo de captura se diluyó en tampón de cultivo (1:83) y se agregó a la placa ELISA, 20 µl/pocillo, durante la noche a 4°C. Luego se lavó la placa dos veces con PBST, 100 µl/pocillo, y se bloqueó con adición de tampón de bloqueo (100 µl/pocillo, 1 hora a temperatura ambiente). Durante el bloqueo, se descongeló el lisado tratado y marcado con sonda. Luego del bloqueo, se eliminó el tampón de bloqueo y el lisado descongelado se agregó a la placa ELISA, 30 µl/pocillo, durante 1,5 horas a temperatura ambiente. Después de la incubación del lisado, la placa de ensayo se lavó 3 veces con PBST, 100 µl/pocillo. Luego se diluyó Neutravidina-HRP (1:500 en tampón de dilución) y se agregó durante 1 hora a temperatura ambiente, 20 µl/pocillo. Luego de la incubación, la placa de ensayo se lavó 4 veces con PBST, 100 µl/pocillo, se agregó sustrato HRP a la placa, 20 µl/pocillo y se leyó la señal de luminiscencia (Clariostar Plate Reader). Para cada compuesto la potencia del compromiso con la diana (TE_{50}) se determinó usando Graphpad Prism.

Ejemplo 4. TE_{50} Proteómico

[00753] Los valores *in vitro* de TE_{50} para PIK3CA_C242 se obtuvieron tratando 500 µg de lisado celular generado a partir de células Jurkat con DMSO o compuesto durante 1 hora a temperatura ambiente, seguido de la adición de 200 µM de destiobiotina polietilenóxido yodoacetamida (IA-DTB) en DMSO durante una hora a temperatura ambiente. Los compuestos se diluyeron en serie 1:5 para un total de 7 puntos con el fin de generar curvas de dosis-respuesta. Luego las muestras se precipitaron mediante la adición de 8x acetona helada y se incubaron a -80°C durante dos horas. Luego se sedimentó la proteína mediante centrifugación (4,200 RPM, 45 min, 4°C). El material granulado se resuspendió en urea 9 M, bicarbonato de amonio 50 mM y las proteínas se redujeron y alquilaron mediante la adición de DTT y yodoacetamida (10 y 30 mM, respectivamente). Luego de la reducción y alquilación, las muestras se intercambiaron con urea 2 M (placas de centrifugación y desalado Zeba, Thermo Fisher) y se digirieron

con tripsina. Los péptidos marcados con IA-DTB se aislaron con resina de agarosa estreptavidina. Los péptidos enriquecidos se eluyeron mediante la adición de 50 % de acetonitrilo (ACN) y 0,1 % de ácido fórmico (FA) y se secaron en un concentrador de vacío SpeedVac.

[00754] Los péptidos secos se resuspendieron en EPPS 0,2 M, pH 8,5, y cada muestra se marcó con 6,5 µl de etiqueta de masa en tándem de 16 plex (TMT, Thermo Fisher; 8,3 µg/ µl en ACN anhidro) durante 1-2 horas a temperatura ambiente. Las reacciones se apagaron mediante la adición de 6,5 µL de hidroxilamina al 5%. Luego, las muestras se combinaron y desalinizaron en una placa Evolute express ABN (Biotage, 600-0010-PX01).

[00755] Las mediciones de TMT diana se recolectaron utilizando un espectrómetro de masas Tribrid Orbitrap Lumos (Thermo Scientific) acoplado a un sistema LC de separación rápida UltiMate serie 3000 y un muestreador automático (Thermo Scientific Dionex). Los péptidos se eluyeron en una columna analítica capilar C18 personalizada (sílice fundida de 75 µm de diámetro interior, empaquetada con resina Acclaim PepMap C18; Thermo Scientific) usando una columna de carga Acclaim PepMap 100 (Thermo 164535), y se separó a una velocidad de flujo de 1,0 µl/min. Los datos se adquirieron usando un método TMT específico basado en MS3 dirigido al péptido que contiene PIK3CA_C242 (LC[+324,2]VLEYQGK, estado de carga +2) donde la fragmentación del péptido MS2 se desencadena tras la detección del ion precursor del péptido. Luego se realizó un análisis MS3 posterior usando iones de fragmentos peptídicos preseleccionados que se aislaron para la fragmentación usando una selección de precursores sincrónicos. Los archivos RAW se convirtieron al formato MZXML y se buscaron con el algoritmo SEQUEST utilizando el paquete de software MassPike. La cuantificación de TMT se realizó con un filtro que requería una relación señal-ruido (S/N) de por lo menos diez sumada para los canales de control. Los valores de TE_{50} se calcularon a partir de curvas de respuesta a la dosis de 7 puntos creadas utilizando la S/N del ion informador para cada canal.

[00756] Los datos proteómicos representativos y el compromiso de la diana por Elisa se presentan en la **Tabla 5**.

Tabla 5. Datos bioquímicos proteómicos representativos

Compuesto No.	Ensayo de compromiso con la diana por ELISA (µM)	TE_{50} proteómico (µM)
1	0,11	0,2455
2		0,08852
3	0,09	0,11
4	0,14	0,2063
5	0,2	0,1866
6	0,05	0,026
7	0,09	0,1069
8	0,69	1,354
9	0,57	0,5074
10	0,32	0,275
11		0,07014
12		0,066
13	0,48	0,34
14	0,47	0,33
15	0,41	0,4

Compuesto No.	Ensayo de compromiso con la diana por ELISA (µM)	TE_{50} proteómico (µM)
16	0,2	0,21
17	0,76	
18	0,038	
19	0,7436	
20	0,68	0,4618
21	1	1,23
22	0,77	0,7848
23	0,091	
24	0,17	0,232
25	0,29	0,2379
26	0,3842	0,3709
27	0,45	0,4299
28		0,63
29	0,57	0,39
30	0,56	0,34
31	0,76	0,62
32	0,93	0,82
33	0,158	0,1327
34	0,55	0,7
35	0,1645	0,14
36		0,7504
37		0,2973
38		0,6437
39		0,7155
40		0,21
41		0,2904
42		0,6239
43		0,2642
44		0,313
45		0,42
46		0,46
47	0,09897	0,09829
48	0,4815	
49	0,1249	
50	0,3194	
51	0,55	
52	0,14	
53	0,96	
54	0,86	
55	0,71	
56	0,15	
57	0,58	
58	0,85	
59	0,71	
60	0,81	
61		0,06672
62	0,03453	0,028
63		0,36
64	0,075	
65	0,054	
66	0,03795	
67	0,09555	
68	0,465	0,33
69		0,52
70	0,095	0,07
71		0,16
72	0,67	
73	0,3041	

Compuesto No.	Ensayo de compromiso con la diana por ELISA (µM)	TE_{50} proteómico (µM)
74	0,41	
75	0,14	
76	0,032	
77	0,1285	
78	0,4613	
79	0,13	
80		0,51
81	0,34	
82	0,1977	
83	0,52	0,54
84	0,51	0,45
85		0,93
86	0,06	0,1066
87	0,39	0,4
88	0,079	0,086
89		0,047
90	0,25	0,33
91	0,28	0,43
92	0,13	0,139
93	0,1497	0,0755
94		0,19
95		0,1
96		0,41
97		0,37
98		0,52
99		0,83
100	0,099	0,096
101		0,86
102	0,73	0,61
103		0,83
104		0,62
105		0,78
106	0,8205	0,31
107	0,2	0,32
108		0,12
109	0,36	0,28
110	0,83	0,3633
111	0,32	0,21
112	0,78	0,66
113		0,17
114	0,61	0,68
115	0,52	0,41
116	0,34	0,2615
117	0,83	0,81
118		0,43
119	0,67	0,46
120		0,25
121	1	0,88
122	0,61	0,49
123	0,82	0,063
124	0,32	0,15
125	0,61	
126	0,43	0,8165
127	1,1	0,96
128	0,28	
129	0,44	
130	0,47	
131		0,2092

Compuesto No.	Ensayo de compromiso con la diana por ELISA (µM)	TE_{50} proteómico (µM)
132	0,5244	0,4682
133	0,22	
134	0,1767	0,15
135	0,08718	0,12
136	0,19	
137	0,38	
138	0,34	
139	0,33	
140	0,35	
141	0,07498	0,05
142	0,12	
143	0,06648	
144	0,055	
145	0,27	
146	0,61	
147	0,39	
148	0,6	
149	0,1612	
150	0,31	
151	0,2261	0,2
152	0,45	
153	0,1833	
154	0,19	
155	0,3	
156	0,52	
157	0,2	
158		0,8947
159	0,98	
160	0,67	
161	0,8	
162	0,77	
163	0,5	
164	0,37	
165	0,164	
166	0,3	
167	0,58	
168	0,2149	
169	0,21	
170	0,76	
171	0,09274	
172	0,58	
173	0,54	
174	0,2764	
175	0,62	
176	0,75	
177	0,79	
178	0,54	
179	0,39	
180	0,1272	
181	0,7	
182	0,91	
183	0,078	
184	0,085	
185	0,29	
186	0,4934	0,2256
187		0,06809
188		0,1889
189		0,2632

Compuesto No.	Ensayo de compromiso con la diana por ELISA (µM)	TE_{50} proteómico (µM)
190	0,11	0,061
191		0,95
192	0,28	0,24
193	0,29	0,2843
194		0,27
195	0,19	
196	0,53	
197	0,1342	
198	0,54	
199	0,9	
200		0,7884
201	0,35	0,31
202	0,18	0,18
203	0,98	1,11
204	0,34	0,7297
205	0,65	
206	0,8	
207	0,1844	0,15
208	0,05367	
209	0,24	
210	0,11	
211	1	
212	0,38	
213	0,23	
214	0,22	
215	0,49	
216	0,55	
217	1,449	0,98
218	0,56	0,44
219	0,97	1,09
220	0,92	1,528
221	0,21	
222	0,21	
223	0,51	
224	0,52	
225	0,64	
226	0,17	
227	0,34	
228		0,69
229	1,1	0,97
230		0,14
231	0,13	0,1137
232	0,52	
233	0,29	
234	0,14	
235	0,37	
236	0,39	
237	0,055	
238	0,025	
239	0,28	
240	0,12	
241	0,062	
242	0,072	
243	0,67	
244	0,78	
245	0,62	
246	0,042	
247	0,41	

Compuesto No.	Ensayo de compromiso con la diana por ELISA (µM)	TE_{50} proteómico (µM)
248	0,17	
249	0,62	
250	0,35	
251	0,26	
252	0,28	
253	0,16	
254	0,88	
255	0,43	
256	0,78	
257	0,42	
258	0,8832	
259	0,66	
260	0,15	0,21
261	0,48	0,73
262	0,78	0,43
263	1	0,93
264	0,48	0,51
265	0,33	0,39
266	0,75	0,6
267		0,7029
268		0,3561
269	0,09001	0,063
270		0,55
271	0,17	0,2089
272	0,88	
273	0,83	
274	1,1	0,57
275	1,3	0,91
276		0,57
277	0,097	0,082
278		0,24
279	1	1,53
280	0,15	
281	0,16	
282	0,14	
283	0,2	
284	0,061	
285	0,05411	
286	0,64	
287	0,83	
288	0,49	
289	0,46	
290	1	
291	0,32	
292	0,16	
293	0,82	
294	0,12	
295	0,35	
296	0,4	
297	0,91	
298	0,72	
299	0,21	
300	0,31	
301	0,077	
302	0,44	
303	0,5572	
304	0,74	
305	0,65	

Compuesto No.	Ensayo de compromiso con la diana por ELISA (μM)	TE_{50} proteómico (μM)
306	0,31	
307	0,8449	
308	0,85	
309	0,39	
310	0,085	
311	0,82	
312	0,08	
313	0,53	
314	1,1	

Ejemplo 5. Análisis de Fosfo-AKT(S473) *in vitro*

[00757] La actividad funcional de los compuestos para inhibir pAKT se evaluó en líneas celulares FaDu o H358 como se indica a continuación..

[00758] Materiales

- Medios completos
- FBS, Corning Nro. de Catálogo 35-010-CV
- Anti-Anti, Gibco Nro. de Catálogo 15240-062
- Placa de 96 pocillos, Corning Nro. de Catálogo 3610
- TrypLE, Gibco Nro. de Catálogo 12604013
- Kit Phospho-AKT(S473) HTRF, Cisbio Nro. de Catálogo 64AKSPET

[00759] Las células se separaron del matraz de cultivo de tejidos con TrypLE. Las células se sedimentaron a 500 xg durante 5 min, se eliminó TrypLe y luego se resuspendió en el volumen necesario de medio + 1% FBS para obtener la densidad celular adecuada (17,500 células/mL para FaDu; 20,000 células/mL para H358). Se dispensaron 100 μl de suspensión celular/pocillo en la placa de 96 pocillos mientras se mantuvieron los pocillos exteriores de la placa libres de células y se llenaron con PBS para evitar la evaporación de los pocillos interiores. La placa se incubó a 37°C y se dejó adherir durante la noche. Las células se trataron con una dosis respuesta del compuesto y se incubaron a 37°C durante 30 minutos. Luego se procesaron las células y se evaluaron los niveles de pAKT(S473) siguiendo las especificaciones del kit Cisbio HTRF.

[00760] Se usó 1-[4-Bromo-2-(2-clorofenil)fenil]sulfonil-4-fluoro-*N*-[(*Z*,1*R*)-1-metil-3-metilsulfonil-alil]piperidina-4-carboxamida (Compuesto **47**) como estándar interno para el ensayo con el fin de normalizar Imax y la inhibición absoluta de pAKT para 1-[4-bromo-2-(2-clorofenil)fenil]sulfonil-4-fluoro-*N*-[(*Z*,1*R*)-1-metil-3-metilsulfonil-alil]piperidina-4-carboxamida osciló entre 40-89% para la línea celular H358 y 43-98% para la línea celular FaDu.

[00761] Los datos bioquímicos representativos para la inhibición de pAKT se presentan en la **Tabla 6**.

Tabla 6. Datos representativos de la inhibición de pAKT

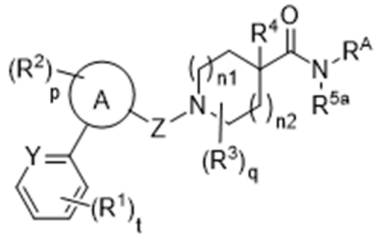
Número de Compuesto	IC_{50} de pAKT en H358 (µM)	Imax de pAKT en H358 % de control	IC_{50} de pAKT en FaDu (µM)	Imax de pAKT en % de control
33			0,4091	86,2
35			0,3301	103,1
47			0,09648	100
58			0,7433	97,55
62			0,02754	85,2
134			0,3479	96,27
138			0,2921	93,55
140			0,4271	87,65
141			0,08243	102,5
143			0,1172	111,2
145			0,1307	102,3
149			0,2478	108,8
151			0,2843	100,5
153			0,2045	103,6
155			0,3046	105,5
156			0,3475	99,2
164			0,8341	103,1
165	0,115	95,68	0,2137	96,65
166			0,1872	78,9
167			0,5181	93,6
168			0,1359	90,6
169	0,2023	106	0,1545	107,5
170			0,4838	83,2
171	0,0826	100,6	0,07892	97,8
172			0,5052	97,9
173	0,4642	85,55		
174			0,168	91,75
175	0,1508	75,6		
176			0,6789	83,3
177			0,672	69,45
179	0,1651	106,2		
180			0,1357	96,9
183	0,0566	93,2		
184	0,0646	102		
185	0,1233	95,63		
187			0,1521	70,1
195	0,123	85,05	0,1129	96,9
196	0,3288	96,3	0,4498	86,4
197	0,1026	91,4	0,1291	89
198			0,472	95,25
205			1,122	
206			0,7178	105,6
207			0,8028	75,2
208	0,08157	95,9	0,08823	
210			0,214	
213			0,2907	90,8
216			0,6883	107,6
217	0,9533	74,6		
221	0,123	85		
222	0,1465	91		
223	0,3457	87,5		
224	0,3264	81,2		
225	0,4647	78,8		
227	0,2504	101,6		
234			0,1001	
237			0,07363	

Número de Compuesto	IC_{50} de pAKT en H358 (µM)	Imax de pAKT en H358 % de control	IC_{50} de pAKT en FaDu (µM)	Imax de pAKT en % de control
238			0,02921	
240			0,4374	
241			0,2812	95,3
242			0,1376	
243			0,7608	68,7
244			1,199	76,3
245			0,9215	86,15
246			0,1632	
248			0,5574	
249			1,2	82,75
250			1,645	96,8
251			0,2488	102,5
252			0,2485	85,85
253			0,2669	77,25
254			0,9109	92,5
255	0,06705	86,65		
272	0,6944	89,85		
282			0,3673	
284			0,0674	
285			0,1238	
294			2,119	
296	0,6416	69,4		
297	1,501	87,6		
298			0,3215	101,5
299			0,1465	99,6
300			0,4177	94,25
301			0,117	99,75
302	0,4639	87,15	0,6955	100,8
303			0,243	101,8
305	0,3955	90,7	0,4281	94,35
306	0,2631	88,03	0,3336	93
308	0,4077	91,05	0,5804	93,4
309	0,2759	91,75		
310			0,07707	
312			0,1405	
314	0,622	100,4		

[00762] Se entiende que los ejemplos y formas de realización descriptas tienen un carácter meramente ilustrativo y que varias modificaciones o cambios a la luz de los mismos serán evidentes para los expertos en la técnica, todo ello dentro del espíritu y alcance de la presente solicitud y las reivindicaciones que se acompañan. Todas las publicaciones, patentes, y solicitudes de patente citadas en la presente quedan incorporadas por completo a la presente como referencia a todo efecto.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un estereoisómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de un estereoisómero del mismo, o un atropisómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de un atropisómero del mismo:



Fórmula (I),

en donde,

Z es C(=O) o $S(=O)_2$;

el Anillo A es fenilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, cicloalquilo C_3-C_8, eespirociclilo C_8-C_9 o heterocicloalquilo de 5 a 8 miembros;

Y es N, CH, o CR^1;

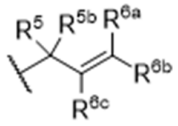
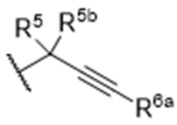
cada R^1 es independientemente halógeno, -CN, -OH, $-OR^a$, -SH, $-SR^a$, $-NO_2$, $-N(R^b)_2$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^a$, $-C(=O)NR^aR^b$, alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, deuteroalquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, alquenilo C_2-C_6 opcionalmente sustituido, alquinilo C_2-C_6 opcionalmente sustituido, haloalquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, hidroxialquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido o cicloalquilo C_3-C_6 opcionalmente sustituido;

cada R^2 es independientemente halógeno, -CN, -OH, $-OR^a$, -SH, $-SR^a$, $-NO_2$, $-N(R^b)_2$, $-S(=O)_2R^a$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^a$, $-C(=O)NR^aR^b$, oxo (=O), alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, deuteroalquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, alquenilo C_2-C_6 opcionalmente sustituido, alquinilo C_2-C_6 opcionalmente sustituido, alquilamino C_1-C_6 opcionalmente sustituido, haloalquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, hidroxialquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_3-C_6 opcionalmente sustituido, arilalquilo opcionalmente sustituido o heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros opcionalmente sustituido;

o dos R^2 junto con el o los átomos de carbono a los cuales están unidos se combinan para formar un cicloalquilo C_3-C_5, heterocicloalquilo de 4 a 5 miembros, o un anillo heteroarilo de 5 miembros;

cada R^3 es independientemente halógeno, -CN, -OH, $-OR^a$, alquilo C_1-C_6, deuteroalquilo C_1-C_6, o haloalquilo C_1-C_6;

R^4 es H, halógeno, -OH, -OR^a, o alquilo C_1-C_6;

R^A es  o  , en donde

R^5 es H, alquilo C_1-C_3 opcionalmente sustituido, haloalquilo C_1-C_3 opcionalmente sustituido, o hidroxialquilo C_1-C_3 opcionalmente sustituido;

R^{6a} y R^{6b} son respectiva e independientemente H, -CN, -C(=O)OR^7, -C(=O)$N(R^7)_2$, -S(=O)R^7, -$S(=O)_2R^7$, o -S(=O)(=NH)R^7; en donde

cada R^7 es independientemente alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_3-C_6 opcionalmente sustituido, o un anillo heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros opcionalmente sustituido;

o dos R^7 junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos se combinan para formar un anillo heterocicloalquilo de 4 a 5 miembros opcionalmente sustituido;

o R^5 y R^7 junto con los átomos a los cuales están unidos se combinan para formar un anillo heterocicloalquilo de 5 miembros;

R^{6c} es H o -CN;

o R^{6c} y R^7 junto con los átomos a los cuales están unidos se combinan para formar un anillo heterocicloalquilo de 4 miembros;

R^{5a} es H; o R^{5a} y R^{6c} junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos se combinan para formar un anillo heterocicloalquilo de 4 miembros; o R^{5a} está ausente y R^{6c} está unido directamente al nitrógeno al cual R^A está unido para formar un anillo heterocíclico de 4 miembros;

o R^{5a} y R^5 junto con los átomos de nitrógeno y carbono a los cuales están unidos forman un anillo heterocíclico de 4 miembros;

R^{5b} es H o alquilo C_1-C_3;

cada R^a es independientemente H, alquilo C_1-C_6, deuteroalquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, heteroalquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, cicloalquilo C_3-C_6, heterocicloalquilo C_3-C_6, arilo C_5-C_8, heteroarilo C_5-C_8, -alquilo C_1-C_6 (arilo), -alquilo C_1-C_6 (heteroarilo), -alquilo C_1-C_6 (cicloalquilo), o -alquilo C_1-C_6 (heterocicloalquilo); en donde cada alquilo, deuteroalquilo, haloalquilo, heteroalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, alquil(arilo), alquil(heteroarilo), alquil(cicloalquilo) y alquil(heterocicloalquilo) es independientemente opcionalmente sustituido con uno, dos, o tres halógenos, -OH, alquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6 o alcoxi C_1-C_6;

cada R^b es independientemente H, alquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, heteroalquilo C_1-C_6, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo; en donde los alquilo, heteroalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo es independientemente opcionalmente sustituido con uno, dos, o tres halógenos, -OH, alquilo C_1-C_6, o haloalquilo C_1-C_6;

o dos grupos R^b en un átomo de nitrógeno se toman junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos para formar un heterocicloalquilo que está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres alquilo C_1-C_6, o haloalquilo C_1-C_6;

n1 y n2 son respectiva e independientemente 0, 1, 2, o 3;

p es 0, 1, 2, o 3;

q es 0, 1, o 2; y

t es 0, 1, 2, o 3.

2. El compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^4 es halógeno.

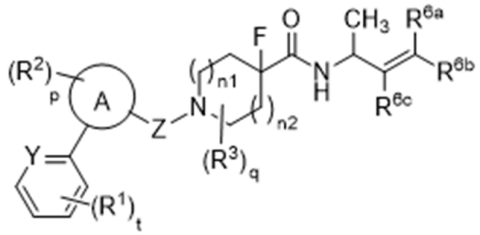
3. El compuesto de la reivindicación 1 o 2, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^{5a} y R^{5b} son respectivamente H.

4. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-3, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^5 es alquilo C_1-C_3.

5. El compuesto de la reivindicación 4, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^5 es CH_3 o CH_2CH_3.

6. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-5, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^{5a} y R^{6c} junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos se combinan para formar un anillo heterocicloalquilo de 4 miembros.

7. El compuesto de la reivindicación 1, en donde el compuesto tiene la estructura de la Fórmula (Ia), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un estereoisómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de un estereoisómero del mismo, o un atropisómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de un atropisómero del mismo:



Fórmula (Ia),

en donde,

Z es C(=O) o $S(=O)_2$;

el Anillo A es fenilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, cicloalquilo C_3-C_8, eespirociclilo C_8-C_9 o heterocicloalquilo de 5 a 8 miembros;

Y es CH o CR^1;

cada R^1 es independientemente halógeno, -CN, -OH, $-OR^a$, -SH, $-SR^a$, $-NO_2$, $-N(R^b)_2$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^a$, $-C(=O)NR^aR^b$, alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, alquenilo C_2-C_6

opcionalmente sustituido, alquinilo C_2-C_6 opcionalmente sustituido, haloalquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, hidroxialquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido o cicloalquilo C_3-C_6 opcionalmente sustituido;

cada R^2 es independientemente halógeno, -CN, -OH, -OR^a, -SH, -SR^a, -NO_2, -$N(R^b)_2$, -$S(=O)_2R^a$, -$C(=O)R^a$, -$C(=O)OR^a$, -$C(=O)NR^aR^b$, oxo (=O), alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, alquenilo C_2-C_6 opcionalmente sustituido, alquinilo C_2-C_6 opcionalmente sustituido, alquilamino C_1-C_6 opcionalmente sustituido, haloalquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, hidroxialquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_3-C_6 opcionalmente sustituido, arilalquilo opcionalmente sustituido o heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros opcionalmente sustituido;

o dos R^2 junto con el o los átomos de carbono a los cuales están unidos se combinan para formar un cicloalquilo C_3-C_5, heterocicloalquilo de 4 a 5 miembros, o un anillo heteroarilo de 5 miembros;

cada R^3 es independientemente halógeno, -CN, -OH, -OR^a, alquilo C_1-C_6, o haloalquilo C_1-C_6;

R^{6a} y R^{6b} son respectiva e independientemente H, -CN, -$C(=O)OR^7$, -$C(=O)N(R^7)_2$, -$S(=O)R^7$, -$S(=O)_2R^7$, o -$S(=O)(=NH)R^7$; en donde

cada R^7 es independientemente alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_3-C_6 opcionalmente sustituido, o un anillo heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros opcionalmente sustituido;

o dos R^7 junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos se combinan para formar un anillo heterocicloalquilo de 4 a 5 miembros opcionalmente sustituido;

o R^5 y R^7 junto con los átomos a los cuales están unidos se combinan para formar un anillo heterocicloalquilo de 5 miembros;

R^{6c} es H o -CN;

o R^{6c} y R^7 junto con los átomos a los cuales están unidos se combinan para formar un anillo heterocicloalquilo de 4 miembros;

cada R^a es independientemente H, alquilo C_1-C_6, deuteroalquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, heteroalquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, cicloalquilo C_3-C_6, heterocicloalquilo C_3-C_6, arilo C_5-C_8, heteroarilo C_5-C_8, -alquilo C_1-C_6 (arilo), -alquilo C_1-C_6 (heteroarilo), -alquilo C_1-C_6 (cicloalquilo), o -alquilo C_1-C_6 (heterocicloalquilo); en donde cada alquilo, deuteroalquilo, haloalquilo, heteroalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, alquil(arilo), alquil(heteroarilo), alquil(cicloalquilo) y alquil(heterocicloalquilo) es independientemente opcionalmente sustituido con uno, dos, o tres halógenos, -OH, alquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6 o alcoxi C_1-C_6;

cada R^b es independientemente H, alquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, heteroalquilo C_1-C_6, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo; en donde los alquilo, heteroalquilo,

cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo es independientemente opcionalmente sustituido con uno, dos, o tres halógenos, -OH, alquilo C_1-C_6, o haloalquilo C_1-C_6;

o dos grupos R^b en un átomo de nitrógeno se toman junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos para formar un heterocicloalquilo que está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres alquilo C_1-C_6, o haloalquilo C_1-C_6;

n1 y n2 son respectiva e independientemente 0, 1, 2, o 3;

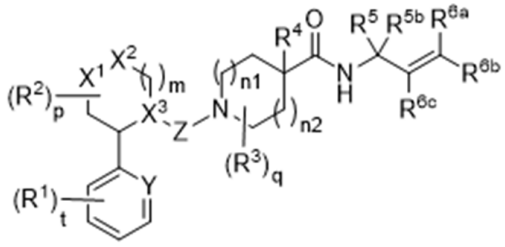
p es 0, 1, 2, o 3;

q es 0, 1, o 2; y

t es 0, 1, 2, o 3.

8. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-7, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el anillo A es un cicloalquilo C_5-C_7 o heterocicloalquilo de 5 a 7 miembros.

9. El compuesto de la reivindicación 1, en donde el compuesto tiene la estructura de la Fórmula (II), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un estereoisómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de un estereoisómero del mismo, o un atropisómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de un atropisómero del mismo:



Fórmula (II),

en donde,

X^1 y X^2 son respectiva e independientemente CH_2, CHR^2, CR^2R^2, O, o NR^{2a}; en donde por lo menos uno de X^1 o X^2 es CH_2, CHR^2, o CR^2R^2;

X^3 es CR^8 o N, con la condición que cuando X^3 es N, R^8 está ausente;

Y es N, CH, o CR^1;

Z es C(=O) o $S(=O)_2$;

cada R^1 es independientemente halógeno, -CN, -OH, $-OR^a$, alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, deuteroalquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, alquinilo C_2-C_6 opcionalmente sustituido, haloalquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, o hidroxialquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido o cicloalquilo C_3-C_6 opcionalmente sustituido;

cada R^2 es independientemente halógeno, -CN, -OH, $-OR^a$, $-N(R^b)_2$, alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, deuteroalquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, alquenilo C_2-C_6 opcionalmente sustituido, alquinilo C_2-C_6 opcionalmente sustituido, haloalquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, hidroxialquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_3-C_6 opcionalmente

sustituido, arilalquilo opcionalmente sustituido o heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros opcionalmente sustituido;

o dos R^2 junto con el o los átomos de carbono a los cuales están unidos se combinan para formar un cicloalquilo C_3-C_5;

R^{2a} es H, -$S(=O)_2R^a$, -$C(=O)R^a$, -$C(=O)OR^a$, -$C(=O)NR^aR^b$, alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, haloalquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_3-C_6 o fenilo;

cada R^3 es independientemente halógeno, -CN, -OH, -OR^a, alquilo C_1-C_6, deuteroalquilo C_1-C_6, o haloalquilo C_1-C_6;

R^4 es H, halógeno, -OH, -OR^a, o alquilo C_1-C_6;

R^5 es H, alquilo C_1-C_3, haloalquilo C_1-C_3 o hidroxialquilo C_1-C_3;

R^{5b} es H o alquilo C_1-C_3;

R^{6a} y R^{6b} son respectiva e independientemente H, -CN, -$C(=O)OR^7$, -$C(=O)N(R^7)_2$, -$S(=O)R^7$, -$S(=O)_2R^7$, o -$S(=O)(=NH)R^7$; en donde

cada R^7 es independientemente alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_3-C_6 opcionalmente sustituido, o un anillo heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros opcionalmente sustituido;

o dos R^7 junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos se combinan para formar un anillo heterocicloalquilo de 4 a 5 miembros opcionalmente sustituido;

o R^5 y R^7 junto con los átomos a los cuales están unidos se combinan para formar un anillo heterocicloalquilo de 5 miembros;

R^{6c} es H o -CN;

o R^{6c} y R^7 junto con los átomos a los cuales están unidos se combinan para formar un anillo heterocicloalquilo de 4 miembros;

R^8 es ausente, H, halógeno, -OCH_3, o -CH_3;

cada R^a es independientemente H, alquilo C_1-C_6, deuteroalquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, heteroalquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, cicloalquilo C_3-C_6, heterocicloalquilo C_3-C_6, arilo C_5-C_8, heteroarilo C_5-C_8, -alquilo C_1-C_6 (arilo), -alquilo C_1-C_6 (heteroarilo), -alquilo C_1-C_6 (cicloalquilo), o -alquilo C_1-C_6 (heterocicloalquilo); en donde cada alquilo, deuteroalquilo, haloalquilo, heteroalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, alquil(arilo), alquil(heteroarilo), alquil(cicloalquilo) y alquil(heterocicloalquilo) es independientemente opcionalmente sustituido con uno, dos, o tres halógenos, -OH, alquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6 o alcoxilo C_1-C_6;

cada R^b es independientemente H, alquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, heteroalquilo C_1-C_6, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo; en donde los alquilo, heteroalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo es independientemente opcionalmente sustituido con uno, dos, o tres halógenos, -OH, alquilo C_1-C_6, o haloalquilo C_1-C_6;

o dos grupos R^b en un átomo de nitrógeno se toman junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos para formar un heterocicloalquilo que está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres alquilo C_1-C_6, o haloalquilo C_1-C_6;

m es 0 o 1;

n1 y n2 son respectiva e independientemente 0, 1, 2, o 3;

p es 0, 1, 2, o 3;

q es 0, 1, o 2; y

t es 1, 2, o 3.

10. El compuesto de la reivindicación 9, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde X^3 es CR^8; y R^8 es H.

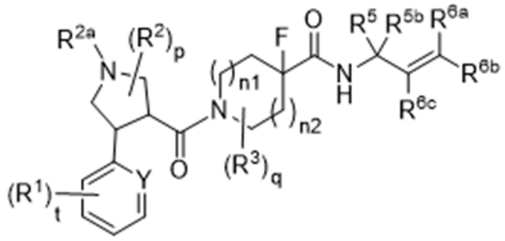
11. El compuesto de la reivindicación 9 o 10, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde X^1 es NR^{2a}; y X^2 es CH_2.

12. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 9-11, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^4 es halógeno.

13. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 9-12, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde Z es -C(=O)-.

14. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 9-13, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde m es 0.

15. El compuesto de la reivindicación 9, en donde el compuesto tiene la estructura de la Fórmula (IIb), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un estereoisómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de un estereoisómero del mismo, o un atropisómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de un atropisómero del mismo:



Fórmula (IIb),

en donde,

Y es CH o CR^1;

cada R^1 es independientemente halógeno, -CN, -OH, $-OR^a$, alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, deuteroalquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, alquinilo C_2-C_6 opcionalmente sustituido, haloalquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, o hidroxialquilo C_1-C_6;

cada R^2 es independientemente alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, deuteroalquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, haloalquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, o cicloalquilo C_3-C_6 opcionalmente sustituido;

R^{2a} es H, -C(=O)OR^a, -C(=O)NR^aR^b, alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, haloalquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, arilalquilo opcionalmente sustituido, o cicloalquilo C_3-C_6 opcionalmente sustituido;

cada R^3 es independientemente alquilo C_1-C_3 o deuteroalquilo C_1-C_3;

R^5 es H, alquilo C_1-C_3, haloalquilo C_1-C_3 o hidroxialquilo C_1-C_3;

R^{5b} es H o alquilo C_1-C_3;

R^{6a} y R^{6b} son respectiva e independientemente H, -CN, -C(=O)OR^7, -C(=O)$N(R^7)_2$, -S(=O)R^7, -$S(=O)_2R^7$, o -S(=O)(=NH)R^7; en donde

cada R^7 es independientemente alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_3-C_6 opcionalmente sustituido, o un anillo heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros opcionalmente sustituido;

o dos R^7 junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos se combinan para formar un anillo heterocicloalquilo de 4 a 5 miembros opcionalmente sustituido;

o R^5 y R^7 junto con los átomos a los cuales están unidos se combinan para formar un anillo heterocicloalquilo de 5 miembros;

R^{6c} es H o -CN;

o R^{6c} y R^7 junto con los átomos a los cuales están unidos se combinan para formar un anillo heterocicloalquilo de 4 miembros;

cada R^a es independientemente H, alquilo C_1-C_6, deuteroalquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, heteroalquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, cicloalquilo C_3-C_6, heterocicloalquilo C_3-C_6, arilo C_5-C_8, heteroarilo C_5-C_8, -alquilo C_1-C_6 (arilo), -alquilo C_1-C_6 (heteroarilo), -alquilo C_1-C_6 (cicloalquilo), o -alquilo C_1-C_6 (heterocicloalquilo); en donde cada alquilo, deuteroalquilo, haloalquilo, heteroalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, alquil(arilo), alquil(heteroarilo), alquil(cicloalquilo) y alquil(heterocicloalquilo) es independientemente opcionalmente sustituido con uno, dos, o tres halógenos, -OH, alquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6 o alcoxilo C_1-C_6;

cada R^b es independientemente H, alquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, heteroalquilo C_1-C_6, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo; en donde los alquilo, heteroalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo es independientemente opcionalmente sustituido con uno, dos, o tres halógenos, -OH, alquilo C_1-C_6, o haloalquilo C_1-C_6;

o dos grupos R^b en un átomo de nitrógeno se toman junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos para formar un heterocicloalquilo que está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres alquilo C_1-C_6, o haloalquilo C_1-C_6;

n1 y n2 son respectiva e independientemente 0, 1, 2, o 3;

p es 0, 1, 2, o 3;

q es 0, 1, o 2; y

t es 1, 2, o 3.

16. El compuesto de la reivindicación 15 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde

Y es CH o R^1;

R^1 es halógeno;

R^{2a} es haloalquilo C_1-C_6;

R^5 es alquilo C_1-C_3;

R^{5b} es H;

R^{6a} y R^{6b} son respectiva e independientemente H o -S(=O)(=NH)R^7 en donde cada R^7 es independientemente alquilo C_1-C_6, o R^5 y R^7 junto con los átomos a los cuales están unidos se combinan para formar un anillo heterocicloalquilo de 5 miembros;

R^{6c} es H;

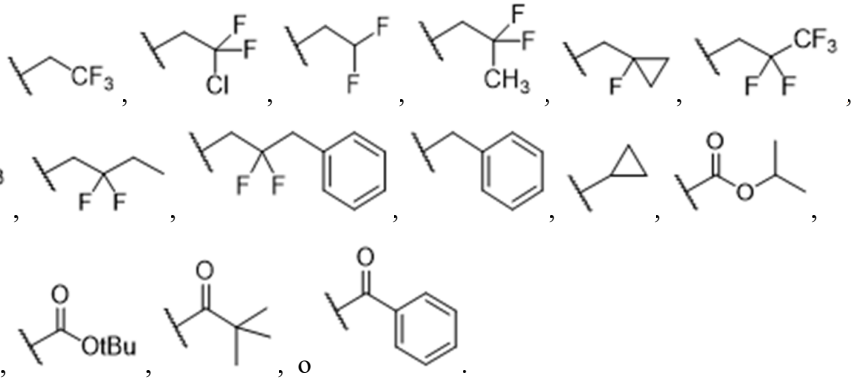
n1 y n2 son respectiva e independientemente 1 o 2;

p es 0 o 1;

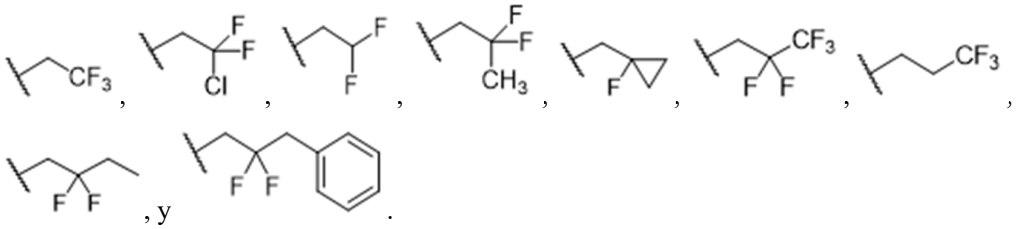
q es 0 o 1; y

t es 1 o 2.

17. El compuesto de la reivindicación 15, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^{2a} es -C(=O)R^a, -C(=O)OR^a, alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, haloalquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, o cicloalquilo C_3-C_6 opcionalmente sustituido; en donde cada R^a es independientemente alquilo o arilo C_1-C_6.

18. El compuesto de la reivindicación 15, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^{2a} es  , o .

19. El compuesto de la reivindicación 18, en donde R^{2a} se selecciona del grupo que consiste en:

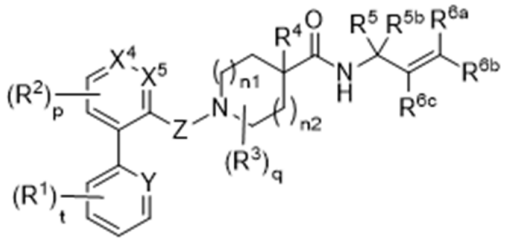

, y .

20. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 15-19, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde p es 0.

21. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-7, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el anillo A es fenilo o un heteroarilo de 5 a 10 miembros.

22. El compuesto de la reivindicación 21, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el anillo A es fenilo o piridinilo.

23. El compuesto de la reivindicación 1, en donde el compuesto tiene la estructura de la Fórmula (III), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un estereoisómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de un estereoisómero del mismo, o un atropisómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de un atropisómero del mismo:



Fórmula (III),

en donde,

Y es N, CH, o CR^1;

Z es C(=O) o $S(=O)_2$;

X^4 es CH, CR^2, o N;

X^5 es CH, CR^2, o N;

cada R^1 es independientemente halógeno, -CN, -OH, $-OR^a$, alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, deuteroalquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, alquinilo C_2-C_6 opcionalmente sustituido, haloalquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, hidroxialquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido o cicloalquilo C_3-C_6 opcionalmente sustituido;

cada R^2 es independientemente halógeno, -CN, -OH, $-OR^a$, $-N(R^b)_2$, alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, deuteroalquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, alquenilo C_2-C_6 opcionalmente sustituido, alquinilo C_2-C_6 opcionalmente sustituido, haloalquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, hidroxialquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_3-C_6 opcionalmente

sustituido, arilalquilo opcionalmente sustituido o heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros opcionalmente sustituido;

o dos R^2 junto con el o los átomos de carbono a los cuales están unidos se combinan para formar un cicloalquilo C_3-C_5, heterocicloalquilo de 4 a 5 miembros, o un anillo heteroarilo de 5 miembros;

cada R^3 es independientemente halógeno, -CN, -OH, -OR^a, alquilo C_1-C_6, deuteroalquilo C_1-C_6, o haloalquilo C_1-C_6;

R^4 es H, halógeno, -OH, -OR^a, o alquilo C_1-C_6;

R^5 es H, alquilo C_1-C_3, haloalquilo C_1-C_3 o hidroxialquilo C_1-C_3;

R^{5b} es H o alquilo C_1-C_3;

R^{6a} y R^{6b} son respectiva e independientemente H, -CN, -C(=O)OR^7, -C(=O)$N(R^7)_2$, -S(=O)R^7, -$S(=O)_2R^7$, o -S(=O)(=NH)R^7; en donde

cada R^7 es independientemente alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_3-C_6 opcionalmente sustituido, o un anillo heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros opcionalmente sustituido;

o dos R^7 junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos se combinan para formar un anillo heterocicloalquilo de 4 a 5 miembros opcionalmente sustituido;

o R^5 y R^7 junto con los átomos a los cuales están unidos se combinan para formar un anillo heterocicloalquilo de 5 miembros;

R^{6c} es H o -CN;

o R^{6c} y R^7 junto con los átomos a los cuales están unidos se combinan para formar un anillo heterocicloalquilo de 4 miembros;

cada R^a es independientemente H, alquilo C_1-C_6, deuteroalquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, heteroalquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, cicloalquilo C_3-C_6, heterocicloalquilo C_3-C_6, arilo C_5-C_8, heteroarilo C_5-C_8, -alquilo C_1-C_6 (arilo), -alquilo C_1-C_6 (heteroarilo), -alquilo C_1-C_6 (cicloalquilo), o -alquilo C_1-C_6 (heterocicloalquilo); en donde cada alquilo, deuteroalquilo, haloalquilo, heteroalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, alquil(arilo), alquil(heteroarilo), alquil(cicloalquilo) y alquil(heterocicloalquilo) es independientemente opcionalmente sustituido con uno, dos, o tres halógenos, -OH, alquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6 o alcoxilo C_1-C_6;

cada R^b es independientemente H, alquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, heteroalquilo C_1-C_6, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo; en donde los alquilo, heteroalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo es independientemente opcionalmente sustituido con uno, dos, o tres halógenos, -OH, alquilo C_1-C_6, o haloalquilo C_1-C_6;

o dos grupos R^b en un átomo de nitrógeno se toman junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos para formar un heterocicloalquilo que está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres alquilo C_1-C_6, o haloalquilo C_1-C_6;

n1 y n2 son respectiva e independientemente 0, 1, o 2;

p es 0, 1, 2, o 3;

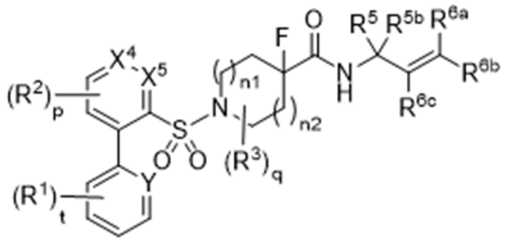
q es 0, 1, o 2; y

t es 0, 1, 2, o 3.

24. El compuesto de la reivindicación 23, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde Z es $-S(=O)_2-$.

25. El compuesto de la reivindicación 23 o 24, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^4 es halógeno.

26. El compuesto de la reivindicación 23, en donde el compuesto tiene la estructura de la Fórmula (IIIa), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un estereoisómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de un estereoisómero del mismo, o un atropisómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de un atropisómero del mismo:



Fórmula (IIIa),

en donde,

Y es CH o CR^1;

X^4 es CH, CR^2 o N;

X^5 es CH, CR^2 o N;

cada R^1 es independientemente halógeno, -CN, -OH, $-OR^a$, alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, deuteroalquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, alquinilo C_2-C_6 opcionalmente sustituido, haloalquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, hidroxialquilo C_1-C_6 o cicloalquilo C_3-C_6 opcionalmente sustituido;

cada R^2 es independientemente halógeno, -CN, -OH, $-OR^a$, $-N(R^b)_2$, alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, deuteroalquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, alquenilo C_2-C_6 opcionalmente sustituido, alquinilo C_2-C_6 opcionalmente sustituido, haloalquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, hidroxialquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_3-C_6 opcionalmente sustituido, arilalquilo opcionalmente sustituido o heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros opcionalmente sustituido;

cada R^3 es independientemente alquilo C_1-C_3 o deuteroalquilo C_1-C_3;

R^5 es H, alquilo C_1-C_3, haloalquilo C_1-C_3 o hidroxialquilo C_1-C_3;

R^{5b} es H o alquilo C_1-C_3;

R^{6a} y R^{6b} son respectiva e independientemente H, -CN, $-C(=O)N(R^7)_2$, $-S(=O)_2R^7$, o $-S(=O)(=NH)R^7$; en donde

cada R^7 es independientemente alquilo C_1-C_3, o un anillo heterocicloalquilo de 4 miembros opcionalmente sustituido con hasta dos átomos de flúor;

o dos R^7 junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos se combinan para formar un anillo heterocicloalquilo de 4 miembros opcionalmente sustituido con hasta dos átomos de flúor;

o R^5 y R^7 junto con los átomos a los cuales están unidos se combinan para formar un anillo heterocicloalquilo de 5 miembros;

R^{6c} es H o -CN;

o R^{6c} y R^7 junto con los átomos a los cuales están unidos se combinan para formar un anillo heterocicloalquilo de 4 miembros;

cada R^a es independientemente H, alquilo C_1-C_6, deuteroalquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, heteroalquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, cicloalquilo C_3-C_6, heterocicloalquilo C_3-C_6, arilo C_5-C_8, heteroarilo C_5-C_8, -alquilo C_1-C_6 (arilo), -alquilo C_1-C_6 (heteroarilo), -alquilo C_1-C_6 (cicloalquilo), o -alquilo C_1-C_6 (heterocicloalquilo); en donde cada alquilo, deuteroalquilo, haloalquilo, heteroalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, alquil(arilo), alquil(heteroarilo), alquil(cicloalquilo) y alquil(heterocicloalquilo) es independientemente opcionalmente sustituido con uno, dos, o tres halógenos, -OH, alquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6 o alcoxilo C_1-C_6;

cada R^b es independientemente H, alquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, heteroalquilo C_1-C_6, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo; en donde los alquilo, heteroalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo es independientemente opcionalmente sustituido con uno, dos, o tres halógenos, -OH, alquilo C_1-C_6, o haloalquilo C_1-C_6;

o dos grupos R^b en un átomo de nitrógeno se toman junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos para formar un heterocicloalquilo que está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres alquilo C_1-C_6, o haloalquilo C_1-C_6;

n1 y n2 son respectiva e independientemente 0, 1, o 2;

p es 0, 1, 2, o 3;

q es 0, 1, o 2; y

t es 0, 1, 2, o 3.

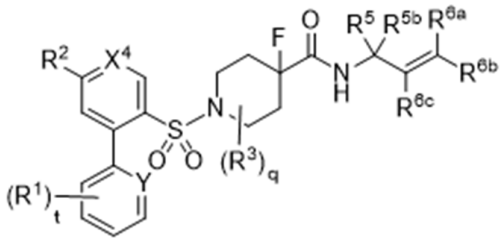
27. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 23-26, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde X^4 es CH o CR^2; y X^5 es CH o CR^2.

28. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 23-26, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde X^4 es N; y X^5 es CH o CR^2.

29. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 23-26, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde X^4 es CH o CR^2; y X^5 es N.

30. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 23-29, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde p es 1.

31. El compuesto de la reivindicación 26, en donde el compuesto tiene la estructura de la Fórmula (IIIb), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



Fórmula (IIIb),

en donde,

X^4 es CH o N;

Y es CR1 o CH;

cada R^1 es independientemente halógeno, -CN, -OR^a, alquilo C_1-C_4 opcionalmente sustituido, deuteroalquilo C_1-C_4, alquinilo C_2-C_4 o fluoroalquilo C_1-C_3;

R^2 es halógeno, -CN, -OH, -OR^a, -$N(R^b)_2$, -$C(=O)R^a$, alquilo C_1-C_4 opcionalmente sustituido, deuteroalquilo C_1-C_4, alquenilo C_2-C_4, alquinilo C_2-C_4, fluoroalquilo C_1-C_3, hidroxialquilo C_1-C_3 opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_3-C_6 opcionalmente sustituido, o heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros opcionalmente sustituido;

cada R^3 es independientemente -CH_3 o -CD_3;

R^5 es H, -CH_3, o -CH_2CH_3;

R^{5b} es H o alquilo C_1-C_3;

R^{6a} y R^{6b} son respectiva e independientemente H, -CN, -$C(=O)N(R^7)_2$, -$S(=O)_2R^7$, o -$S(=O)(=NH)R^7$; en donde

cada R^7 es independientemente alquilo C_1-C_3, o un anillo heterocicloalquilo de 4 miembros opcionalmente sustituido con hasta dos átomos de flúor;

o dos R^7 junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos se combinan para formar un anillo heterocicloalquilo de 4 miembros opcionalmente sustituido con hasta dos átomos de flúor;

o R^5 y R^7 junto con los átomos a los cuales están unidos se combinan para formar un anillo heterocicloalquilo de 5 miembros;

R^{6c} es H o -CN;

cada R^a es independientemente alquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_6 o fluoroalquilo C_1-C_3;

cada R^b es independientemente H o alquilo C_1-C_3;

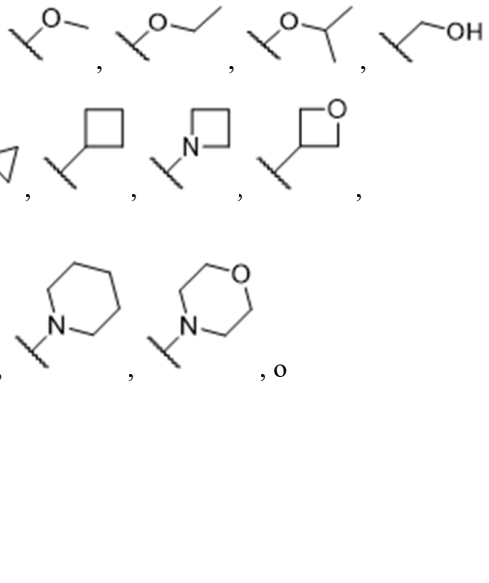
q es 0, 1, o 2; y

t es 0, 1, o 2.

32. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 23-31, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde cada R^2 es independientemente halógeno, -CN, -OH, $-OR^a$, $-N(R^b)_2$, $-C(=O)R^a$, alquilo C_1-C_4 opcionalmente sustituido, alquenilo C_2-C_4, alquinilo C_2-C_4, fluoroalquilo C_1-C_3, hidroxialquilo C_1-C_3 opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_3-C_6 opcionalmente sustituido, o heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros opcionalmente sustituido.

33. El compuesto de la reivindicación 32, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde cada R^2 es independientemente halógeno, -CN, -OH, $-OR^a$, $-N(R^b)_2$, alquilo C_1-C_3, haloalquilo C_1-C_3, hidroxialquilo C_1-C_3, o heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros.

34. El compuesto de la reivindicación 32, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde cada R^2 es independientemente Cl, Br, F, -CN, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CF_3$, $-CH_2CF_3$, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-OCH(CH_3)_2$, $-OCF_3$, $-N(CH_3)_2$, azetidina, oxetano, pirrolidina, piperazina o morfolina.

35. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 23-31, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde cada R^2 es independientemente  , o



.

36. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-35, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde cada R^1 es independientemente halógeno, -CN, -OH, $-OR^a$, $-C(=O)OR^a$, $-C(=O)NR^aR^b$, alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, alquenilo C_2-C_6 opcionalmente sustituido, alquinilo C_2-C_6 opcionalmente sustituido, o haloalquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido.

37. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-35, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde cada R^1 es independientemente halógeno, $-OR^a$, o alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido.

38. El compuesto de la reivindicación 36, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde cada R^1 es independientemente Cl, Br, F, $-OCH_3$, o CH_3.

39. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-38, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde t es 1 o 2.

40. El compuesto de la reivindicación 39, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde t es 1.

41. El compuesto de la reivindicación 39, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde t es 2.

42. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-40, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde cada R^3 es independientemente alquilo C_1-C_3.

43. El compuesto de la reivindicación 42, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde cada R^3 es -CH_3.

44. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-43, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde q es 1.

45. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-44, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde q es 0.

46. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-45, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde n1 es 1; y n2 es 1.

47. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-46, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^{6a} es $S(=O_2)R^7$; y R^{6b} y R^{6c} son respectivamente H.

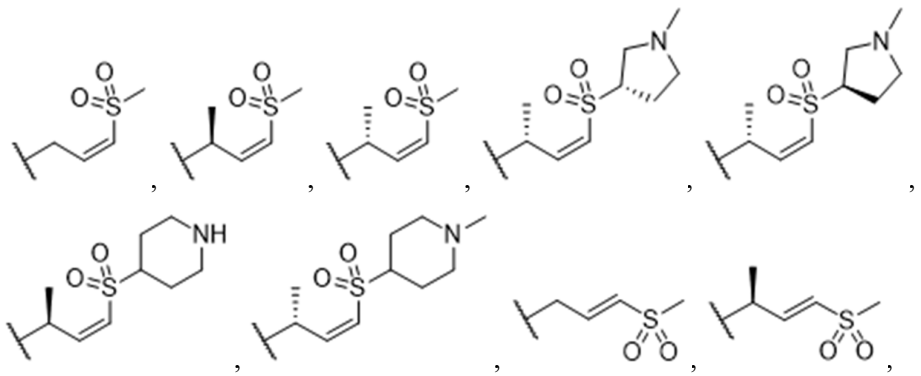
48. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-47, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^{6b} es $S(=O_2)R^7$; y R^{6a} y R^{6c} son respectivamente H.

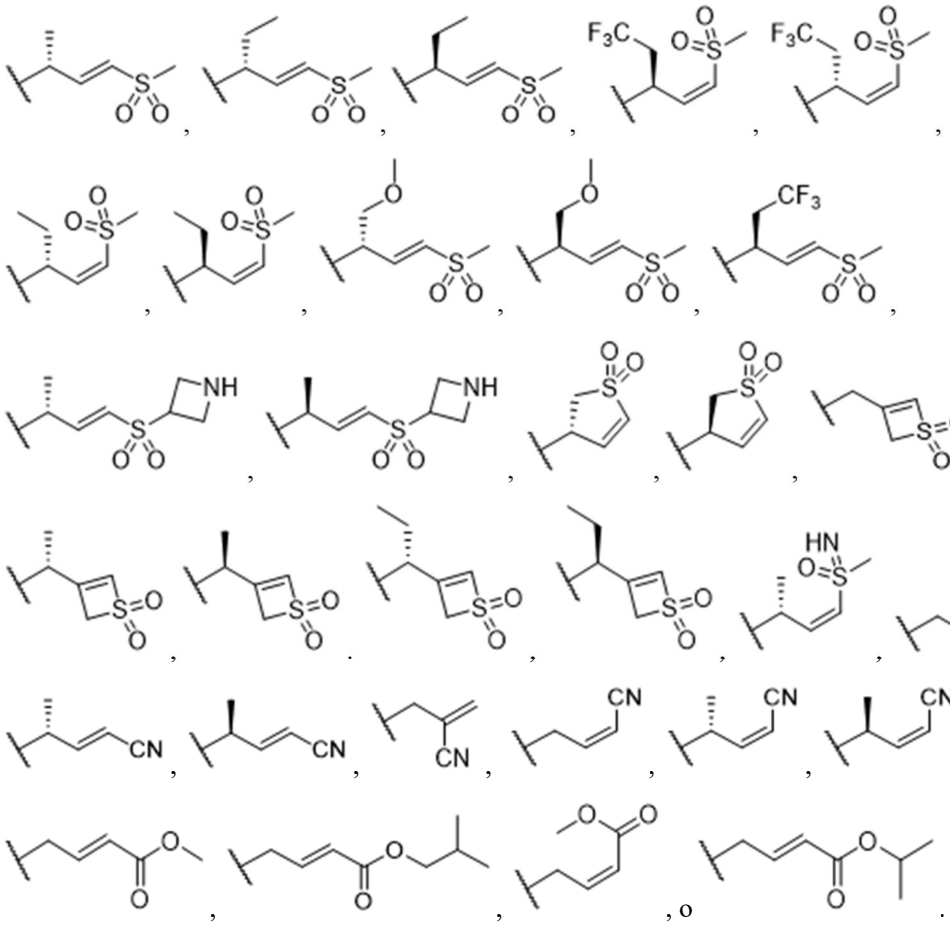
49. El compuesto de la reivindicación 47 o 48, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^7 es independientemente alquilo C_1-C_3 opcionalmente sustituido.

50. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-46, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^5 y R^7 junto con los átomos a los cuales están unidos se combinan para formar un anillo heterocicloalquilo de 5 miembros.

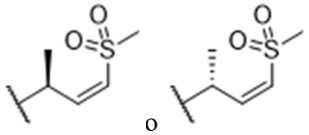
51. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-46, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^{6c} y R^7 junto con los átomos a los cuales están unidos se combinan para formar un anillo heterocicloalquilo de 4 miembros.

52. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-46, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^A es:





53. El compuesto de la reivindicación 52, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en donde R^A es:

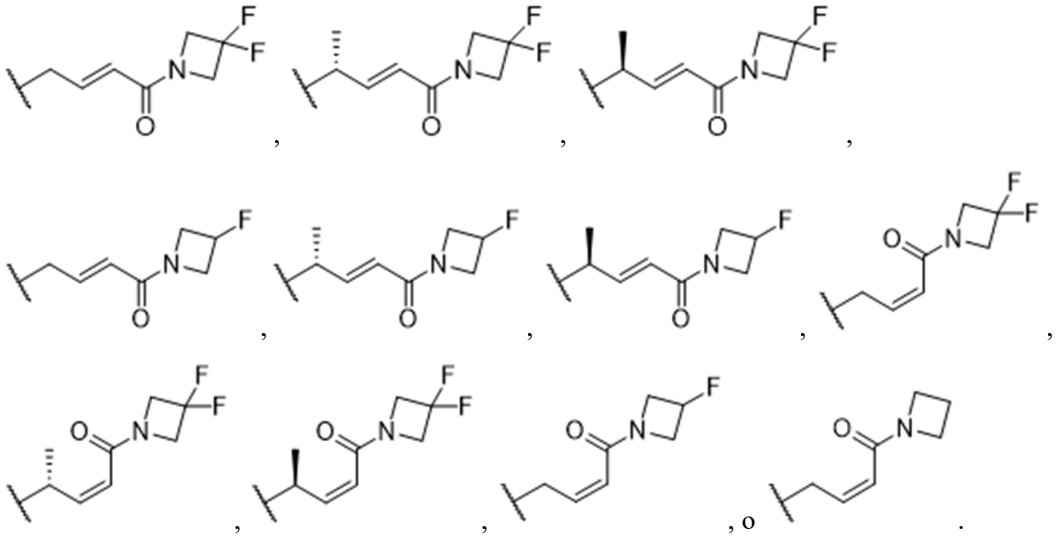


54. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-46, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

R^{6a} es -C(=O)N(R^7)$_2$, y R^{6b} y R^{6c} son respectivamente H;

o R^{6b} es -C(=O)N(R^7)$_2$, y R^{6a} y R^{6c} son respectivamente H, en donde dos R^7 junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos se combinan para formar un anillo de 4 a 5 miembros opcionalmente sustituido.

55. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-46, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^A es:



56. El compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el compuesto es:

(S,Z)-1-((5-cloro-3'-metoxi-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-4-fluoro-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)piperidina-4-carboxamida,

(S,Z)-1-((5-cloro-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-4-fluoro-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-y l)piperidina-4-carboxamida,

(S,Z)-1-((3',5-dicloro-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-4-fluoro-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)piperidina-4-carboxamida,

(S,Z)-4-fluoro-1-((5-metoxi-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)piperidina-4-carboxamida,

(S,Z)-1-((3',5-dimetoxi-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-4-fluoro-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)piperidina-4-carboxamida,

(S,Z)-1-((2',5-dicloro-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-4-fluoro-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)piperidina-4-carboxamida,

(S,Z)-1-((3'-cloro-5-metoxi-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-4-fluoro-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)piperidina-4-carboxamida,

(S,Z)-1-((5-cloro-3'-ciano-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-4-fluoro-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)piperidina-4-carboxamida,

(S,Z)-4-fluoro-1-((5-fluoro-3'-metoxi-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)piperidina-4-carboxamida,

(S,Z)-1-((5-cloro-3'-etoxi-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-4-fluoro-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)piperidina-4-carboxamida,

(S,Z)-1-((2'-cloro-5-metoxi-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-4-fluoro-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)piperidina-4-carboxamida,

(S,Z)-4-fluoro-1-((5-metoxi-2'-metil-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)piperidina-4-carboxamida,

(S,Z)-1-((5-cloro-3'-propoxi-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-4-fluoro-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)piperidina-4-carboxamida,

(S,Z)-1-((5-cloro-3'-ciclopropoxi-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-4-fluoro-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)piperidina-4-carboxamida,

(S,Z)-1-((2',5-dicloro-5'-metoxi-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-4-fluoro-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)piperidina-4-carboxamida,

(S,Z)-1-((5-cloro-3'-(etoximetil)-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-4-fluoro-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)piperidina-4-carboxamida,

(S,Z)-1-((2'-cloro-5-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-4-fluoro-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)piperidina-4-carboxamida,

(S,Z)-4-fluoro-1-((3'-metoxi-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)piperidina-4-carboxamida,

(R,Z)-1-((5-cloro-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-4-fluoro-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)piperidina-4-carboxamida,

(R,Z)-4-fluoro-1-((5-metoxi-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)piperidina-4-carboxamida,

(R,Z)-1-((3'-cloro-5-metoxi-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-4-fluoro-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)piperidina-4-carboxamida,

(R,Z)-1-((2',5-dicloro-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-4-fluoro-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)piperidina-4-carboxamida,

(R,Z)-4-fluoro-1-((5-metoxi-2'-metil-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)piperidina-4-carboxamida,

(R,Z)-1-((2'-cloro-5-metoxi-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-4-fluoro-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)piperidina-4-carboxamida,

(R,Z)-1-((2'-cloro-3'-fluoro-5-metoxi-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-4-fluoro-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)piperidina-4-carboxamida,

(R,Z)-1-((2'-cloro-4'-fluoro-5-metoxi-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-4-fluoro-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)piperidina-4-carboxamida,

(R,Z)-1-((2'-cloro-5'-fluoro-5-metoxi-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-4-fluoro-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)piperidina-4-carboxamida,

(R,Z)-1-((2',4-dicloro-5-metoxi-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-4-fluoro-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)piperidina-4-carboxamida,

1-((2'-cloro-6'-fluoro-5-metoxi-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-4-fluoro-N-((R,Z)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)piperidina-4-carboxamida,

(R,Z)-1-((2'-cloro-5-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-4-fluoro-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)piperidina-4-carboxamida,

1-((2',6-dicloro-5-metoxi-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-4-fluoro-N-((R,Z)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)piperidina-4-carboxamida,

(R,Z)-1-((2'-cloro-5-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-4-fluoro-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)piperidina-4-carboxamida,

(R,Z)-1-((2'-cloro-5-(trifluorometoxi)-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-4-fluoro-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)piperidina-4-carboxamida,

(R,Z)-1-((2'-cloro-5-ciano-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-4-fluoro-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)piperidina-4-carboxamida,

(E)-1-((5-cloro-3'-metoxi-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-4-fluoro-N-(3-(metilsulfonil)alil)piperidina-4-carboxamida,

(E)-1-((5-cloro-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-4-fluoro-N-(3-(metilsulfonil)alil)piperidina-4-carboxamida,

(E)-4-fluoro-1-((5-metoxi-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-N-(3-(metilsulfonil)alil)piperidina-4-carboxamida,

(E)-1-((3',5-dimetoxi-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-4-fluoro-N-(3-(metilsulfonil)alil)piperidina-4-carboxamida,

(E)-1-((2',5-dicloro-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-4-fluoro-N-(3-(metilsulfonil)alil)piperidina-4-carboxamida,

(E)-1-((3'-cloro-5-metoxi-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-4-fluoro-N-(3-(metilsulfonil)alil)piperidina-4-carboxamida,

(E)-4-fluoro-1-((3'-metoxi-5-metil-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-N-(3-(metilsulfonil)alil)piperidina-4-carboxamida,

(E)-1-((2'-cloro-5-metoxi-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-4-fluoro-N-(3-(metilsulfonil)alil)piperidina-4-carboxamida,

(E)-4-fluoro-1-((5-metoxi-2'-metil-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-N-(3-(metilsulfonil)alil)piperidina-4-carboxamida,

(E)-1-((3',5-dicloro-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-4-fluoro-N-(3-(metilsulfonil)alil)piperidina-4-carboxamida,

(E)-1-((5-cloro-3'-(prop-1-in-1-il)-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-4-fluoro-N-(3-(metilsulfonil)alil)piperidina-4-carboxamida,

(R,Z)-1-((5-bromo-2'-cloro-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-4-fluoro-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)piperidina-4-carboxamida,

(R,Z)-1-((5-bromo-2'-cloro-5'-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-4-fluoro-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)piperidina-4-carboxamida,

(R,Z)-1-((5-bromo-2'-metil-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-4-fluoro-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)piperidina-4-carboxamida,

(R,Z)-1-((5-bromo-2'-cloro-4'-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-4-fluoro-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)piperidina-4-carboxamida,

(R,Z)-1-((5-bromo-2'-etil-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-4-fluoro-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)piperidina-4-carboxamida,

(R,Z)-1-((5-bromo-2'-cloro-3'-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-4-fluoro-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)piperidina-4-carboxamida,

(R,Z)-1-((5-bromo-2'-cloro-4'-metil-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-4-fluoro-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)piperidina-4-carboxamida,

(R,Z)-1-((5-bromo-2'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-4-fluoro-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)piperidina-4-carboxamida,

(R,Z)-1-((5-bromo-3'-cloro-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-4-fluoro-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)piperidina-4-carboxamida,

(R,Z)-1-((5-bromo-3'-fluoro-2'-metil-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-4-fluoro-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)piperidina-4-carboxamida,

(R,Z)-1-((5-bromo-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-4-fluoro-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)piperidina-4-carboxamida,

(R,Z)-1-((3',5-dibromo-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-4-fluoro-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)piperidina-4-carboxamida,

(R,Z)-1-((5-bromo-2'-cloro-3'-metil-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-4-fluoro-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)piperidina-4-carboxamida,

1-((5-bromo-2'-cloro-6'-metil-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-4-fluoro-N-((R,Z)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)piperidina-4-carboxamida,

(S,Z)-1-((5-bromo-3'-metoxi-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-4-fluoro-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)piperidina-4-carboxamida,

(S,Z)-1-((5-bromo-2'-cloro-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-4-fluoro-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)piperidina-4-carboxamida,

(E)-1-((5-bromo-3'-metoxi-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-4-fluoro-N-(3-(metilsulfonil)alil)piperidina-4-carboxamida,

(E)-1-((5-bromo-2'-cloro-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-4-fluoro-N-(3-(metilsulfonil)alil)piperidina-4-carboxamida,

1-((5-bromo-2'-cloro-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-N-(1,1-dioxido-2,3-dihidrotiofen-3-il)-4-fluoropiperidina-4-carboxamida,

(R)-1-((5-bromo-2'-cloro-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-N-(1,1-dioxido-2,3-dihidrotiofen-3-il)-4-fluoropiperidina-4-carboxamida,

(S)-1-((5-bromo-2'-cloro-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-N-(1,1-dioxido-2,3-dihidrotiofen-3-il)-4-fluoropiperidina-4-carboxamida,

(E)-1-((5-bromo-2'-cloro-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-N-(3-cianoalil)-4-fluoropiperidina-4-carboxamida,

(E)-N-(3-cianoalil)-1-((2',5-dicloro-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-4-fluoropiperidina-4-carboxamida,

(Z)-1-((5-bromo-2'-cloro-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-N-(3-cianoalil)-4-fluoropiperidina-4-carboxamida,

(Z)-1-((2'-cloro-5-metoxi-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-N-(3-cianoalil)-4-fluoropiperidina-4-carboxamida,

1-((5-bromo-2'-cloro-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-N-(2-cianoalil)-4-fluoropiperidina-4-carboxamida,

1-((5-bromo-2'-cloro-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-4-fluoro-N-((2R,Z)-4-(S-metilsulfonimidoil)but-3-en-2-il)piperidina-4-carboxamida,

1-((5-bromo-2'-cloro-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-4-fluoro-N-((R,Z)-4-((R)-S-metilsulfonimidoil)but-3-en-2-il)piperidina-4-carboxamida,

(S,E)-N-(4-(azetidin-3-il-sulfonil)but-3-en-2-il)-1-((5-bromo-2'-cloro-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-4-fluoropiperidina-4-carboxamida,

(R,E)-N-(4-(azetidin-3-il-sulfonil)but-3-en-2-il)-1-((5-bromo-2'-cloro-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-4-fluoropiperidina-4-carboxamida,

(R,E)-N-(1-(azetidin-3-il-sulfonil)pent-1-en-3-il)-1-((5-bromo-2'-cloro-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-4-fluoropiperidina-4-carboxamida,

(S,E)-N-(1-(azetidin-3-il-sulfonil)pent-1-en-3-il)-1-((5-bromo-2'-cloro-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-4-fluoropiperidina-4-carboxamida,

(R,E)-1-((5-bromo-2'-cloro-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-4-fluoro-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)piperidina-4-carboxamida,

(R,E)-1-((5-cloro-3'-metoxi-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-4-fluoro-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)piperidina-4-carboxamida,

(S,E)-1-((5-bromo-2'-cloro-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-4-fluoro-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)piperidina-4-carboxamida,

(S,Z)-1-((5-bromo-2'-cloro-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-4-fluoro-N-(1-(metilsulfonil)pent-1-en-3-il)piperidina-4-carboxamida,

(S,Z)-1-((5-cloro-3'-metoxi-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-4-fluoro-N-(1-(metilsulfonil)pent-1-en-3-il)piperidina-4-carboxamida,

(S,Z)-1-((5-cloro-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-4-fluoro-N-(1-(metilsulfonil)pent-1-en-3-il)piperidina-4-carboxamida,

(R,Z)-1-((2'-cloro-5-(dimetilamino)-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-4-fluoro-N-(1-(metilsulfonil)pent-1-en-3-il)piperidina-4-carboxamida,

(S,Z)-1-((5-(dimetilamino)-3'-metoxi-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-4-fluoro-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)piperidina-4-carboxamida,

(S,Z)-1-((2'-cloro-5-(dimetilamino)-5'-metoxi-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-4-fluoro-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)piperidina-4-carboxamida,

(S,Z)-1-((5-(dimetilamino)-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-4-fluoro-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)piperidina-4-carboxamida,

(S,Z)-1-((2'-cloro-5-(dimetilamino)-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-4-fluoro-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)piperidina-4-carboxamida,

(S,Z)-1-((2'-cloro-5-(dimetilamino)-3'-metoxi-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-4-fluoro-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)piperidina-4-carboxamida,

(R,Z)-1-((5-(dimetilamino)-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-4-fluoro-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)piperidina-4-carboxamida,

(R,Z)-1-((2'-cloro-5-(dimetilamino)-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-4-fluoro-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)piperidina-4-carboxamida,

(R,Z)-1-((5-(dimetilamino)-2'-metil-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-4-fluoro-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)piperidina-4-carboxamida,

(E)-1-((5-(dimetilamino)-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-4-fluoro-N-(3-(metilsulfonil)alil)piperidina-4-carboxamida,

(E)-1-((2'-cloro-5-(dimetilamino)-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-4-fluoro-N-(3-(metilsulfonil)alil)piperidina-4-carboxamida,

(E)-1-((5-(dimetilamino)-3'-metoxi-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-4-fluoro-N-(3-(metilsulfonil)alil)piperidina-4-carboxamida,

(E)-1-((2'-cloro-5-(dimetilamino)-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-N-(3-cianoalil)-4-fluoropiperidina-4-carboxamida,

(R,Z)-1-((2'-cloro-5-ciclobutil-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-4-fluoro-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)piperidina-4-carboxamida,

terc-butil (R,Z)-3-(2'-cloro-6-((4-fluoro-4-((4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)carbamoil)piperidin-1-il)sulfonil)-[1,1'-bifenil]-3-il)azetidina-1-carboxilato,

(S,Z)-1-((5-cloro-3'-(prop-1-in-1-il)-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-4-fluoro-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)piperidina-4-carboxamida,

(R,Z)-1-((2'-cloro-5-ciclopropoxi-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-4-fluoro-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)piperidina-4-carboxamida,

(R,Z)-1-((5-etoxi-2'-metil-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-4-fluoro-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)piperidina-4-carboxamida,

(R,Z)-4-fluoro-1-((5-isopropoxi-2'-metil-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)piperidina-4-carboxamida,

(R,Z)-1-((2'-cloro-5-hidroxi-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-4-fluoro-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)piperidina-4-carboxamida,

(R,Z)-1-((2'-cloro-5-isopropoxi-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-4-fluoro-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)piperidina-4-carboxamida,

(R,Z)-1-((5-ciclopropoxi-2'-metil-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-4-fluoro-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)piperidina-4-carboxamida,

(R,Z)-1-((2'-cloro-5-vinil-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-4-fluoro-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)piperidina-4-carboxamida,

(R,Z)-4-fluoro-1-((2'-metil-5-vinil-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)piperidina-4-carboxamida,

(R,Z)-1-((2'-cloro-5-(prop-1-en-2-il)-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-4-fluoro-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)piperidina-4-carboxamida,

(R,Z)-4-fluoro-1-((2'-metil-5-(prop-1-en-2-il)-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)piperidina-4-carboxamida,

(R,Z)-1-((2'-cloro-5-etil-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-4-fluoro-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)piperidina-4-carboxamida,

(R,Z)-1-((5-etil-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-4-fluoro-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)piperidina-4-carboxamida,

(R,Z)-1-((5-etil-2'-metil-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-4-fluoro-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)piperidina-4-carboxamida,

(R,Z)-1-((2'-cloro-5-isopropil-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-4-fluoro-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)piperidina-4-carboxamida,

(R,Z)-4-fluoro-1-((5-isopropil-2'-metil-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)piperidina-4-carboxamida,

(R,Z)-1-((5-(azetidin-1-il)-2'-metil-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-4-fluoro-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)piperidina-4-carboxamida,

(R,Z)-4-fluoro-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)-1-((5-(pirrolidin-1-il)-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)piperidina-4-carboxamida,

terc-butil (R,Z)-4-(2'-cloro-6-((4-fluoro-4-((4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)carbamoil)piperidin-1-il)sulfonil)-[1,1'-bifenil]-3-il)piperazina-1-carboxilato,

(R,Z)-1-((2'-cloro-5-(pirrolidin-1-il)-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-4-fluoro-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)piperidina-4-carboxamida,

(R,Z)-4-fluoro-1-((2'-metil-5-(pirrolidin-1-il)-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)piperidina-4-carboxamida,

(R,Z)-1-((2'-cloro-5-morfolino-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-4-fluoro-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)piperidina-4-carboxamida,

(R,Z)-4-fluoro-1-((2'-metil-5-morfolino-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)piperidina-4-carboxamida,

(R,Z)-1-((2'-cloro-4'-fluoro-5-(pirrolidin-1-il)-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-4-fluoro-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)piperidina-4-carboxamida,

(R,Z)-1-((5-(azetidin-1-il)-2'-cloro-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-4-fluoro-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)piperidina-4-carboxamida,

(S,Z)-1-((5-cloro-3'-(2-metoxietil)-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-4-fluoro-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)piperidina-4-carboxamida,

(S,Z)-1-((5-cloro-3'-(metoximetil)-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-4-fluoro-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)piperidina-4-carboxamida,

1-((5-cloro-3'-((E)-(metoxiimino)metil)-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-4-fluoro-N-((S,Z)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)piperidina-4-carboxamida,

(R,Z)-1-((2'-cloro-5-(2-hidroxietil)-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-4-fluoro-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)piperidina-4-carboxamida,

1-((2'-cloro-5-(1-hidroxietil)-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-4-fluoro-N-((R,Z)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)piperidina-4-carboxamida,

(R,Z)-1-((2'-cloro-5-(hidroximetil)-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-4-fluoro-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)piperidina-4-carboxamida,

(R,Z)-1-((2'-cloro-5-(prop-1-in-1-il)-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-4-fluoro-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)piperidina-4-carboxamida,

(R,Z)-1-((2'-cloro-5-(oxetan-3-il)-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-4-fluoro-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)piperidina-4-carboxamida,

(R,Z)-1-((5-bromo-2'-cloro-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-4-metoxi-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)piperidina-4-carboxamida,

(R,E)-1-((2'-cloro-5-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-N-(5-(3,3-difluoroazetidin-1-il)-5-oxopent-3-en-2-il)-4-fluoropiperidina-4-carboxamida,

(R,E)-1-((5-bromo-2'-cloro-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-N-(5-(3,3-difluoroazetidin-1-il)-5-oxopent-3-en-2-il)-4-fluoropiperidina-4-carboxamida,

(R,E)-1-((2'-cloro-5-ciano-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-N-(5-(3,3-difluoroazetidin-1-il)-5-oxopent-3-en-2-il)-4-fluoropiperidina-4-carboxamida,

(R,E)-1-((2'-cloro-5-metoxi-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-N-(5-(3,3-difluoroazetidin-1-il)-5-oxopent-3-en-2-il)-4-fluoropiperidina-4-carboxamida,

(R,E)-1-((5-acetil-2'-cloro-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-N-(5-(3,3-difluoroazetidin-1-il)-5-oxopent-3-en-2-il)-4-fluoropiperidina-4-carboxamida,

(R,Z)-1-((2'-cloro-5-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-4-metoxi-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)piperidina-4-carboxamida,

1-((2'-cloro-5-(1-hidroxietil)-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-N-((R,E)-5-(3,3-difluoroazetidin-1-il)-5-oxopent-3-en-2-il)-4-fluoropiperidina-4-carboxamida,

(2R,4S)-1-((2'-cloro-5-metoxi-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-4-fluoro-2-metil-N-((R,Z)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)piperidina-4-carboxamida,

(2R,4S)-1-((2'-cloro-5-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-4-fluoro-2-metil-N-((R,Z)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)piperidina-4-carboxamida,

(2R,4S)-1-((5-bromo-2'-cloro-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-4-fluoro-2-metil-N-((R,Z)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)piperidina-4-carboxamida,

(2R,4S)-1-((2'-cloro-5-ciano-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-4-fluoro-2-metil-N-((R,Z)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)piperidina-4-carboxamida,

(2R,4S)-1-((5-bromo-3'-cloro-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-4-fluoro-2-metil-N-((R,Z)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)piperidina-4-carboxamida,

(R,Z)-1-((2'-cloro-5-metoxi-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-4-metoxi-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)piperidina-4-carboxamida,

(2R,4R)-1-((2'-cloro-5-metoxi-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-4-fluoro-2-metil-N-((R,Z)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)piperidina-4-carboxamida,

(2S,4S)-1-((2'-cloro-5-metoxi-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-4-fluoro-2-metil-N-((R,Z)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)piperidina-4-carboxamida,

(2R,4S)-1-((2'-cloro-5-(metoximetil)-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-4-fluoro-2-metil-N-((R,Z)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)piperidina-4-carboxamida,

(R)-1-((2'-cloro-5-metoxi-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-4-fluoro-2,2-dimetil-N-((R,Z)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)piperidina-4-carboxamida,

(2R,4S)-1-((2'-cloro-5-metoxi-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-N-((R,E)-5-(3,3-difluoroazetidin-1-il)-5-oxopent-3-en-2-il)-4-fluoro-2-metilpiperidina-4-carboxamida,

(2R,4S)-1-((2'-cloro-5-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-N-((R,E)-5-(3,3-difluoroazetidin-1-il)-5-oxopent-3-en-2-il)-4-fluoro-2-metilpiperidina-4-carboxamida,

(2R,4S)-1-((5-bromo-2'-cloro-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-N-((R,E)-5-(3,3-difluoroazetidin-1-il)-5-oxopent-3-en-2-il)-4-fluoro-2-metilpiperidina-4-carboxamida,

(2R,4S)-1-((2'-cloro-5-ciano-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-N-((R,E)-5-(3,3-difluoroazetidin-1-il)-5-oxopent-3-en-2-il)-4-fluoro-2-metilpiperidina-4-carboxamida,

(2R,4S)-1-((5-bromo-3'-cloro-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-N-((R,E)-5-(3,3-difluoroazetidin-1-il)-5-oxopent-3-en-2-il)-4-fluoro-2-metilpiperidina-4-carboxamida,

(2R,4S)-1-((2'-cloro-5-(metoximetil)-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-N-((R,E)-5-(3,3-difluoroazetidin-1-il)-5-oxopent-3-en-2-il)-4-fluoro-2-metilpiperidina-4-carboxamida,

(R,Z)-1-((5-(2-clorofenil)benzo[b]tiofeno-6-il)sulfonil)-4-fluoro-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)piperidina-4-carboxamida,

terc-butil cis-(3RS,4RS)-3-(2-clorofenil)-4-(4-fluoro-4-(((R,Z)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)carbamoil)piperidina-1-carbonil)pirrolidina-1-carboxilato;

isopropil (3R,4R)-3-(2-clorofenil)-4-(4-fluoro-4-(((R,Z)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)carbamoil)piperidina-1-carbonil)pirrolidina-1-carboxilato;

etil (3R,4R)-3-(2-clorofenil)-4-(4-fluoro-4-(((R,Z)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)carbamoil)piperidina-1-carbonil)pirrolidina-1-carboxilato;

1-((3R,4R)-4-(2-clorofenil)-1-pivaloilpirrolidina-3-carbonil)-4-fluoro-N-((R,Z)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)piperidina-4-carboxamida;

1-((3R,4R)-1-benzoil-4-(2-clorofenil)pirrolidina-3-carbonil)-4-fluoro-N-((R,Z)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)piperidina-4-carboxamida;

1-((3R,4R)-4-(2-clorofenil)-1-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidina-3-carbonil)-4-fluoro-N-((R,Z)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)piperidina-4-carboxamida;

1-((3R,4R)-4-(2-clorofenil)-1-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidina-3-carbonil)-N-((R)-1,1-dioxido-2,3-dihidrotiofen-3-il)-4-fluoropiperidina-4-carboxamida;

(R)-1-((3R,4R)-4-(2-clorofenil)-1-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidina-3-carbonil)-4-fluoro-N-((R,Z)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)azepano-4-carboxamida;

(R)-1-((3*R,4*R)-4-(2-cloro-5-fluorofenil)-1-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidina-3-carbonil)-4-fluoro-N-((R,Z)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)azepano-4-carboxamida;

(R)-1-((3*R,4*R)-4-(2-cloro-4-fluorofenil)-1-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidina-3-carbonil)-4-fluoro-N-((R,Z)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)azepano-4-carboxamida;

(R)-1-((3*R,4*R)-4-(2-cloro-3-fluorofenil)-1-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidina-3-carbonil)-4-fluoro-N-((R,Z)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)azepano-4-carboxamida;

(R)-1-((3*R,4*R)-4-(2-cloro-4-metilfenil)-1-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidina-3-carbonil)-4-fluoro-N-((R,Z)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)azepano-4-carboxamida;

(R)-1-((3*R,4*R)-4-(2-cloro-5-metilfenil)-1-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidina-3-carbonil)-4-fluoro-N-((R,Z)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)azepano-4-carboxamida;

(R)-1-((3R,4R)-4-(2-cloro-6-fluorofenil)-1-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidina-3-carbonil)-4-fluoro-N-((R,Z)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)azepano-4-carboxamida;

(R)-1-((3*R,4*R)-4-(2-cloro-3-metilfenil)-1-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidina-3-carbonil)-4-fluoro-N-((R,Z)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)azepano-4-carboxamida;

(R)-1-((3*R,4*R)-4-(2,3-difluorofenil)-1-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidina-3-carbonil)-4-fluoro-N-((R,Z)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)azepano-4-carboxamida;

(2*S,4*S)-1-((3R,4R)-4-(2-clorofenil)-1-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidina-3-carbonil)-N-((R)-1,1-dioxido-2,3-dihidrotiofen-3-il)-4-fluoro-2-metilpiperidina-4-carboxamida;

(2*S,4*S)-1-((3*R,4*R)-4-(2-cloro-3-fluorofenil)-1-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidina-3-carbonil)-N-((R)-1,1-dioxido-2,3-dihidrotiofen-3-il)-4-fluoro-2-metilpiperidina-4-carboxamida;

(R)-1-((3R,4R)-4-(2-clorofenil)-1-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidina-3-carbonil)-N-((R)-1,1-dioxido-2,3-dihidrotiofen-3-il)-4-fluoroazepano-4-carboxamida;

(R)-1-((3R,4R)-4-(2-clorofenil)-1-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidina-3-carbonil)-4-fluoro-N-((R,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)azepano-4-carboxamida;

1-((3R,4R)-4-(2-clorofenil)-1-(2,2-difluorobutil)pirrolidina-3-carbonil)-4-fluoro-N-((R,Z)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)piperidina-4-carboxamida;

1-((3R,4R)-4-(2-clorofenil)-1-(2,2-difluoropropil)pirrolidina-3-carbonil)-4-fluoro-N-((R,Z)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)piperidina-4-carboxamida;

(R)-1-((3R,4R)-4-(2-clorofenil)-1-(2,2-difluoropropil)pirrolidina-3-carbonil)-4-fluoro-N-((R,Z)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)azepano-4-carboxamida;

1-((3R,4R)-4-(2-clorofenil)-1-(2,2-difluoro-2-feniletil)pirrolidina-3-carbonil)-4-fluoro-N-((R,Z)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)piperidina-4-carboxamida;

1-((3R,4R)-4-(2-clorofenil)-1-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)pirrolidina-3-carbonil)-4-fluoro-N-((R,Z)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)piperidina-4-carboxamida;

(R)-1-((3R,4R)-4-(2-cloro-6-fluorofenil)-1-(2,2-difluoropropil)pirrolidina-3-carbonil)-4-fluoro-N-((R,Z)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)azepano-4-carboxamida;

(R)-1-((3*R,4*R)-4-(2-cloro-6-fluorofenil)-1-((1-fluorociclopropil)metil)pirrolidina-3-carbonil)-4-fluoro-N-((R,Z)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)azepano-4-carboxamida;

(R)-1-((3R,4R)-4-(2-clorofenil)-1-((1-fluorociclopropil)metil)pirrolidina-3-carbonil)-4-fluoro-N-((R,Z)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)azepano-4-carboxamida;

(R,Z)-1-((4-(2-clorofenil)-6-metoxipiridin-3-il)sulfonil)-4-fluoro-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)piperidina-4-carboxamida;

(S,Z)-1-((4-(2-clorofenil)-6-metoxipiridin-3-il)sulfonil)-4-fluoro-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)piperidina-4-carboxamida;

(E)-1-((4-(2-clorofenil)-6-metoxipiridin-3-il)sulfonil)-4-fluoro-N-(3-(metilsulfonil)alil)piperidina-4-carboxamida;

(E)-4-fluoro-1-((6-metoxi-4-(o-tolil)piridin-3-il)sulfonil)-N-(3-(metilsulfonil)alil)piperidina-4-carboxamida;

(S,Z)-4-fluoro-1-((6-metoxi-4-(o-tolil)piridin-3-il)sulfonil)-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)piperidina-4-carboxamida;

(E)-4-fluoro-1-((6-metoxi-4-fenilpiridin-3-il)sulfonil)-N-(3-(metilsulfonil)alil)piperidina-4-carboxamida;

(S,Z)-4-fluoro-1-((6-metoxi-4-fenilpiridin-3-il)sulfonil)-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)piperidina-4-carboxamida;

(R,Z)-4-fluoro-1-((6-metoxi-4-(o-tolil)piridin-3-il)sulfonil)-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)piperidina-4-carboxamida;

(Z)-1-((4-(2-clorofenil)-6-metoxipiridin-3-il)sulfonil)-N-(3-cianoalil)-4-fluoropiperidina-4-carboxamida;

(R)-1-((3R,4R)-1-(2-cloro-2,2-difluoroetil)-4-(2-clorofenil)pirrolidina-3-carbonil)-4-fluoro-N-((R,Z)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)azepano-4-carboxamida;

(R)-1-((3R,4R)-4-(2-clorofenil)-1-(3,3,3-trifluoropropil)pirrolidina-3-carbonil)-4-fluoro-N-((R,Z)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)azepano-4-carboxamida;

(R)-1-((3R,4R)-4-(2-clorofenil)-1-(2,2-difluoroetil)pirrolidina-3-carbonil)-4-fluoro-N-((R,Z)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)azepano-4-carboxamida;

(R)-1-((3R,4R)-4-(2-clorofenil)-1-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidina-3-carbonil)-4-fluoro-N-((R,Z)-1-(metilsulfonil)pent-1-en-3-il)azepano-4-carboxamida;

isopropil (3S,4S)-3-(2-clorofenil)-4-(4-fluoro-4-(((R,Z)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)carbamoil)piperidina-1-carbonil)pirrolidina-1-carboxilato;

(S,Z)-1-((5-cloro-3-(3-metoxifenil)piridin-2-il)sulfonil)-4-fluoro-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)piperidina-4-carboxamida;

(S,Z)-1-((5-cloro-3'-metoxi-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-4-metil-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)piperidina-4-carboxamida;

(R,Z)-1-((2'-cloro-4,5-dimetoxi-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-4-fluoro-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)piperidina-4-carboxamida;

(R,Z)-1-((5-cloro-3'-metoxi-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-4-metil-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)piperidina-4-carboxamida;

(R,Z)-1-((4-bromo-2-(3-cloropiridin-2-il)fenil)sulfonil)-4-fluoro-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)piperidina-4-carboxamida;

(R,Z)-1-((2'-cloro-5-(2-oxopirrolidin-1-il)-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-4-fluoro-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)piperidina-4-carboxamida;

1-((3R,4R)-4-(2-clorofenil)-1-(2,2-difluoroetil)pirrolidina-3-carbonil)-4-fluoro-N-((R,Z)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)piperidina-4-carboxamida;

(R,Z)-1-((4-(2-clorofenil)-6-(trifluorometil)piridin-3-il)sulfonil)-4-fluoro-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)piperidina-4-carboxamida;

(S,Z)-1-((4-(2-clorofenil)-6-(trifluorometil)piridin-3-il)sulfonil)-4-fluoro-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)piperidina-4-carboxamida;

(R,Z)-1-((4-(2-cloro-3-fluorofenil)-6-(trifluorometil)piridin-3-il)sulfonil)-4-fluoro-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)piperidina-4-carboxamida;

(S,Z)-1-((4-(2-cloro-3-fluorofenil)-6-(trifluorometil)piridin-3-il)sulfonil)-4-fluoro-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)piperidina-4-carboxamida;

(R,Z)-1-((4-(2-cloro-4-fluorofenil)-6-(trifluorometil)piridin-3-il)sulfonil)-4-fluoro-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)piperidina-4-carboxamida;

(S,Z)-1-((4-(2-cloro-4-fluorofenil)-6-(trifluorometil)piridin-3-il)sulfonil)-4-fluoro-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)piperidina-4-carboxamida;

(R,E)-1-((4-(2-clorofenil)-6-(trifluorometil)piridin-3-il)sulfonil)-N-(5-(3,3-difluoroazetidin-1-il)-5-oxopent-3-en-2-il)-4-fluoropiperidina-4-carboxamida;

(2R,4S)-1-((4-(2-clorofenil)-6-(trifluorometil)piridin-3-il)sulfonil)-4-fluoro-2-metil-N-((R,Z)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)piperidina-4-carboxamida;

(2R,4S)-1-((4-(2-clorofenil)-6-(trifluorometil)piridin-3-il)sulfonil)-N-((R,E)-5-(3,3-difluoroazetidin-1-il)-5-oxopent-3-en-2-il)-4-fluoro-2-metilpiperidina-4-carboxamida;

(R,E)-1-((2'-cloro-5-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-4-fluoro-N-(5-(3-fluoroazetidin-1-il)-5-oxopent-3-en-2-il)piperidina-4-carboxamida;

(R,Z)-1-((6-cloro-4-(2-cloro-5-metoxifenil)piridin-3-il)sulfonil)-4-fluoro-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)piperidina-4-carboxamida;

(R,Z)-1-((5-bromo-3-(2-clorofenil)piridin-2-il)sulfonil)-4-fluoro-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)piperidina-4-carboxamida;

(S,Z)-1-((2',5-dimetoxi-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-4-fluoro-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)piperidina-4-carboxamida;

(S,Z)-1-((5-cloro-3'-(2-hidroxietil)-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-4-fluoro-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)piperidina-4-carboxamida;

(2*S,4*S)-1-((3R,4R)-4-(2-clorofenil)-1-(2,2-difluoropropil)pirrolidina-3-carbonil)-N-((R)-1,1-dioxido-2,3-dihidrotiofen-3-il)-4-fluoro-2-metilpiperidina-4-carboxamida;

(R)-1-((3*S,4*S)-4-(2-cloro-3-fluorofenil)-1-(2,2-difluoropropil)pirrolidina-3-carbonil)-4-fluoro-N-((R,Z)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)azepano-4-carboxamida;

(R)-4-fluoro-1-((3*R,4*R)-4-(2-fluorofenil)-1-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidina-3-carbonil)-N-((R,Z)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)azepano-4-carboxamida;

(R)-4-fluoro-N-((R,Z)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)-1-((3*R,4*R)-4-(o-tolil)-1-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidina-3-carbonil)azepano-4-carboxamida;

(2*S,4*S)-1-((3*S,4*S)-4-(2-cloro-3-fluorofenil)-1-(2,2-difluoropropil)pirrolidina-3-carbonil)-N-((R)-1,1-dioxido-2,3-dihidrotiofen-3-il)-4-fluoro-2-metilpiperidina-4-carboxamida;

(R)-1-((3*S,4*S)-4-(2-cloro-3,6-difluorofenil)-1-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidina-3-carbonil)-4-fluoro-N-((R,Z)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)azepano-4-carboxamida;

(R)-1-((3*S,4*S)-4-(2-cloro-4,6-difluorofenil)-1-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidina-3-carbonil)-4-fluoro-N-((R,Z)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)azepano-4-carboxamida;

(E)-4-fluoro-1-((3'-metoxi-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-N-(3-((1-metilpiperidin-4-il)sulfonil)alil)piperidina-4-carboxamida;

(R,E)-1-((2'-cloro-5-metoxi-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-N-(4-cianobut-3-en-2-il)-4-fluoropiperidina-4-carboxamida;

(Z)-(1-((2'-cloro-5-metoxi-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-4-fluoropiperidin-4-il)(3-(2-(metilsulfonil)vinil)azetidin-1-il)metanona;

(R,Z)-1-((6-cloro-4-(2-clorofenil)piridin-3-il)sulfonil)-4-fluoro-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)piperidina-4-carboxamida;

(E)-1-((6-cloro-4-(2-clorofenil)piridin-3-il)sulfonil)-N-(3-cianoalil)-4-fluoropiperidina-4-carboxamida;

1-((5-bromo-2'-cloro-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-N-((1,1-dioxido-2H-tiet-3-il)metil)-4-fluoropiperidina-4-carboxamida;

(*R)-1-((5-bromo-2'-cloro-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-N-(1-(1,1-dioxido-2H-tiet-3-il)etil)-4-fluoropiperidina-4-carboxamida;

(R)-1-((2'-cloro-5-metoxi-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-N-(1-(1,1-dioxido-2H-tiet-3-il)etil)-4-fluoropiperidina-4-carboxamida;

(R)-1-((2'-cloro-5-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-N-(1-(1,1-dioxido-2H-tiet-3-il)etil)-4-fluoropiperidina-4-carboxamida;

1-((5-bromo-2'-cloro-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-4-fluoro-N-((R,Z)-4-(((*R)-1-metilpirrolidin-3-il)sulfonil)but-3-en-2-il)piperidina-4-carboxamida;

1-((5-bromo-2'-cloro-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-4-fluoro-N-((R,Z)-4-(((*S)-1-metilpirrolidin-3-il)sulfonil)but-3-en-2-il)piperidina-4-carboxamida;

(*S,Z)-1-((2'-cloro-5-metoxi-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-4-fluoro-N-(5,5,5-trifluoro-1-(metilsulfonil)pent-1-en-3-il)piperidina-4-carboxamida;

(*S,Z)-1-((5-bromo-2'-cloro-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-4-fluoro-N-(5,5,5-trifluoro-1-(metilsulfonil)pent-1-en-3-il)piperidina-4-carboxamida;

(R)-1-(5-bromo-2'-cloro-[1,1'-bifenil]-2-carbonil)-4-fluoro-N-((R,Z)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)azepano-4-carboxamida;

(R)-1-(2'-cloro-5-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-2-carbonil)-4-fluoro-N-((R,Z)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)azepano-4-carboxamida;

(R)-1-(5-bromo-2'-cloro-[1,1'-bifenil]-2-carbonil)-N-((R,E)-5-(3,3-difluoroazetidin-1-il)-5-oxopent-3-en-2-il)-4-fluoroazepano-4-carboxamida;

(R)-1-(2'-cloro-5-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-2-carbonil)-N-((R,E)-5-(3,3-difluoroazetidin-1-il)-5-oxopent-3-en-2-il)-4-fluoroazepano-4-carboxamida;

(4R)-1-(2'-cloro-6'-fluoro-5-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-2-carbonil)-N-((R,E)-5-(3,3-difluoroazetidin-1-il)-5-oxopent-3-en-2-il)-4-fluoroazepano-4-carboxamida;

(R,Z)-1-((5-bromo-2'-cloro-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-4-fluoro-N-(1-metoxi-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)piperidina-4-carboxamida;

(S,Z)-1-((5-bromo-2'-cloro-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-4-fluoro-N-(1-metoxi-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)piperidina-4-carboxamida;

(R,Z)-1-((2'-cloro-5-metoxi-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-4-fluoro-N-(1-metoxi-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)piperidina-4-carboxamida;

(E)-1-((2'-cloro-5-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-N-(5-(3,3-difluoroazetidin-1-il)-2-metil-5-oxopent-3-en-2-il)-4-fluoropiperidina-4-carboxamida;

(2R,4S)-1-((2'-cloro-5-(trifluorometoxi)-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-4-fluoro-2-metil-N-((R,Z)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)piperidina-4-carboxamida;

(2R,4S)-1-((2'-cloro-5-(difluorometoxi)-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-N-((R,E)-5-(3,3-difluoroazetidin-1-il)-5-oxopent-3-en-2-il)-4-fluoro-2-metilpiperidina-4-carboxamida;

(2R,4S)-1-((2'-cloro-5-((RS)-1-hidroxietil)-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-N-((R,E)-5-(3,3-difluoroazetidin-1-il)-5-oxopent-3-en-2-il)-4-fluoro-2-metilpiperidina-4-carboxamida;

(2R,4S)-1-((2'-cloro-5-(difluorometil)-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-N-((R,E)-5-(3,3-difluoroazetidin-1-il)-5-oxopent-3-en-2-il)-4-fluoro-2-metilpiperidina-4-carboxamida;

(R)-1-((3R,4R)-4-(2-clorofenil)-3-metil-1-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidina-3-carbonil)-4-fluoro-N-((R,Z)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)azepano-4-carboxamida;

1-((1*S,2*S)-2-(2-clorofenil)-4,4-dimetilciclohexano-1-carbonil)-4-fluoro-N-((R,Z)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)piperidina-4-carboxamida;

1-((3*R,4*S)-4-(2-clorofenil)-6,6-dimetiltetrahidro-2H-piran-3-carbonil)-4-fluoro-N-((R,Z)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)piperidina-4-carboxamida;

1-((6*R,7*R)-6-(2-clorofenil)espiro[3,5]nonano-7-carbonil)-4-fluoro-N-((R,Z)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)piperidina-4-carboxamida;

terc-butil 5-(2-clorofenil)-4-(4-fluoro-4-(((R,Z)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)carbamoil)piperidina-1-carbonil)-3,4-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato;

terc-butil (3*R,4*S)-3-(2-clorofenil)-4-(4-fluoro-4-(((R,Z)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)carbamoil)piperidina-1-carbonil)piperidina-1-carboxilato;

(S,Z)-1-((5-cloro-3'-(piridin-3-ilmetoxi)-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-4-fluoro-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)piperidina-4-carboxamida;

(S,Z)-1-((5-cloro-3'-((3-metoxibencil)oxi)-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-4-fluoro-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)piperidina-4-carboxamida;

(S,Z)-1-((5-cloro-3'-(pentiloxi)-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-4-fluoro-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)piperidina-4-carboxamida;

(S,Z)-1-((5-cloro-3'-ciclobutoxi-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-4-fluoro-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)piperidina-4-carboxamida;

(S,Z)-1-((3'-(but-2-in-1-iloxi)-5-cloro-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-4-fluoro-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)piperidina-4-carboxamida;

(S,Z)-1-((5-cloro-3'-((2-clorobencil)oxi)-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-4-fluoro-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)piperidina-4-carboxamida;

(S,Z)-1-((5-cloro-3'-((3-clorobencil)oxi)-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-4-fluoro-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)piperidina-4-carboxamida;

(S,Z)-1-((5-cloro-3'-fenoxi-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-4-fluoro-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)piperidina-4-carboxamida;

(S,Z)-1-((3'-(benciloxi)-5-cloro-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-4-fluoro-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)piperidina-4-carboxamida;

(S,Z)-1-((5-cloro-3'-(piridin-2-ilmetoxi)-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-4-fluoro-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)piperidina-4-carboxamida;

(S,Z)-1-((6-cloro-4-(3-metoxifenil)piridin-3-il)sulfonil)-4-fluoro-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)piperidina-4-carboxamida;

(S,Z)-1-((6-cloro-4-(2-cloro-5-metoxifenil)piridin-3-il)sulfonil)-4-fluoro-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)piperidina-4-carboxamida;

(*R)-1-((3R,4R)-4-(2-clorofenil)-1-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidina-3-carbonil)-4-fluoro-N-((R,Z)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)azocano-4-carboxamida;

(1-((5-bromo-2'-cloro-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-4-fluoropiperidin-4-il)(3-((metilsulfonil)metileno)azetidin-1-il)metanona;

(R,Z)-1-((4-(2-clorofenil)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)sulfonil)-4-fluoro-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)piperidina-4-carboxamida;

(R,Z)-1-((5-(2-clorofenil)-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)sulfonil)-4-fluoro-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)piperidina-4-carboxamida;

(R,Z)-1-((4-(2-clorofenil)-6-hidroxipiridin-3-il)sulfonil)-4-fluoro-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)piperidina-4-carboxamida;

(R,Z)-1-((6-bromo-4-(2-clorofenil)piridin-3-il)sulfonil)-4-fluoro-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)piperidina-4-carboxamida;

(E)-1-((6-bromo-4-(2-clorofenil)piridin-3-il)sulfonil)-N-(3-cianoalil)-4-fluoropiperidina-4-carboxamida;

(S,Z)-1-((5-cloro-3'-(propilcarbamoil)-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-4-fluoro-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)piperidina-4-carboxamida;

(R)-1-((5-bromo-2'-cloro-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-N-(5-(dimetilamino)-5-oxopent-3-in-2-il)-4-fluoropiperidina-4-carboxamida;

(S)-1-((5-bromo-2'-cloro-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-N-(5-(dimetilamino)-5-oxopent-3-in-2-il)-4-fluoropiperidina-4-carboxamida;

(E)-1-((5-bromo-2'-cloro-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-N-(4-(3,3-difluoroazetidin-1-il)-4-oxobut-2-en-1-il)-4-fluoropiperidina-4-carboxamida;

(E)-1-((2'-cloro-5-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-N-(4-(3,3-difluoroazetidin-1-il)-4-oxobut-2-en-1-il)-4-fluoropiperidina-4-carboxamida;

(Z)-1-((2'-cloro-5-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-N-(4-(3,3-difluoroazetidin-1-il)-4-oxobut-2-en-1-il)-4-fluoropiperidina-4-carboxamida;

(Z)-1-((5-bromo-2'-cloro-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-N-(4-(3,3-difluoroazetidin-1-il)-4-oxobut-2-en-1-il)-4-fluoropiperidina-4-carboxamida;

(Z)-N-(4-(azetidin-1-il)-4-oxobut-2-en-1-il)-1-((5-bromo-2'-cloro-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-4-fluoropiperidina-4-carboxamida;

(S,Z)-1-((5-bromo-2'-cloro-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-N-(5-(3,3-difluoroazetidin-1-il)-5-oxopent-3-en-2-il)-4-fluoropiperidina-4-carboxamida;

(2R,4S)-1-((2'-cloro-5-metoxi-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-N-((Z)-4-(3,3-difluoroazetidin-1-il)-4-oxobut-2-en-1-il)-4-fluoro-2-metilpiperidina-4-carboxamida;

(2R,4S)-1-((4-(2-clorofenil)-6-(trifluorometil)piridin-3-il)sulfonil)-N-((Z)-4-(3,3-difluoroazetidin-1-il)-4-oxobut-2-en-1-il)-4-fluoro-2-metilpiperidina-4-carboxamida;

(2R,4S)-1-((2'-cloro-5-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-N-((Z)-4-(3,3-difluoroazetidin-1-il)-4-oxobut-2-en-1-il)-4-fluoro-2-metilpiperidina-4-carboxamida;

(2R,4S)-1-((5-bromo-2'-cloro-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-N-((Z)-4-(3,3-difluoroazetidin-1-il)-4-oxobut-2-en-1-il)-4-fluoro-2-metilpiperidina-4-carboxamida;

(2R,4S)-1-((2'-cloro-5-ciano-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-N-((Z)-4-(3,3-difluoroazetidin-1-il)-4-oxobut-2-en-1-il)-4-fluoro-2-metilpiperidina-4-carboxamida;

(2*R,4*S)-1-((3*R,4*S)-4-(2-clorofenil)-6,6-dimetiltetrahidro-2H-piran-3-carbonil)-N-((Z)-4-(3,3-difluoroazetidin-1-il)-4-oxobut-2-en-1-il)-4-fluoro-2-metilpiperidina-4-carboxamida;

(R)-1-(2'-cloro-5-metoxi-[1,1'-bifenil]-2-carbonil)-N-((R)-1,1-dioxido-2,3-dihidrotiofen-3-il)-4-fluoroazepano-4-carboxamida;

(R)-1-(2'-cloro-5-metoxi-[1,1'-bifenil]-2-carbonil)-4-fluoro-N-((R,Z)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)azepano-4-carboxamida;

(R)-1-((3R,4R)-4-(2-cloro-6-fluorofenil)-1-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidina-3-carbonil)-4-fluoro-N-((R,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)azepano-4-carboxamida;

(R)-1-((3R,4R)-4-(2-cloro-6-fluorofenil)-1-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidina-3-carbonil)-4-fluoro-N-((S,Z)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)azepano-4-carboxamida;

(2R,4S)-1-((2'-cloro-5-etoxi-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-N-((R,E)-5-(3,3-difluoroazetidin-1-il)-5-oxopent-3-en-2-il)-4-fluoro-2-metilpiperidina-4-carboxamida;

(2R,4S)-1-((2'-cloro-5-etoxi-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-4-fluoro-2-metil-N-((R,Z)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)piperidina-4-carboxamida;

(2R,4S)-1-((2'-cloro-5-(metoxi-d3)-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-N-((R,E)-5-(3,3-difluoroazetidin-1-il)-5-oxopent-3-en-2-il)-4-fluoro-2-metilpiperidina-4-carboxamida;

(2R,4S)-1-((2'-cloro-5-(metoxi-d3)-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-4-fluoro-2-metil-N-((R,Z)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)piperidina-4-carboxamida;

(2*S,4*S)-1-((3R,4R)-4-(2-clorofenil)-1-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidina-3-carbonil)-4-fluoro-2-metil-N-((R,Z)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)piperidina-4-carboxamida;

(R)-1-((3R,4R)-4-(2-clorofenil)-1-ciclopropilpirrolidina-3-carbonil)-4-fluoro-N-((R,Z)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)azepano-4-carboxamida;

1-((3R,4R)-4-(2-clorofenil)-1-ciclopropilpirrolidina-3-carbonil)-4-fluoro-N-((R,Z)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)piperidina-4-carboxamida;

(R)-1-((3*R,4*R)-1-bencil-4-(2-clorofenil)pirrolidina-3-carbonil)-4-fluoro-N-((R,Z)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)azepano-4-carboxamida;

(R)-1-((3*R,4*R)-3-(2-clorofenil)-1-(2,2,2-trifluoroetil)piperidina-4-carbonil)-4-fluoro-N-((R,Z)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)azepano-4-carboxamida;

1-((3*S,4*S)-3-(2-clorofenil)-1-(2,2,2-trifluoroetil)piperidina-4-carbonil)-4-fluoro-N-((R,Z)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)piperidina-4-carboxamida;

(R)-1-((3*R,4*S)-4-(2-clorofenil)-1-(2,2,2-trifluoroetil)piperidina-3-carbonil)-4-fluoro-N-((R,Z)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)azepano-4-carboxamida;

(R)-1-((*R)-2-(2-clorofenil)-4-(2,2,2-trifluoroetil)piperazina-1-carbonil)-4-fluoro-N-((R,Z)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)azepano-4-carboxamida;

(R)-1-((2'-cloro-5-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-4-fluoro-N-((R,Z)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)azepano-4-carboxamida;

(S)-1-((2'-cloro-5-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-4-fluoro-N-((R,Z)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)azepano-4-carboxamida;

(R)-1-((2'-cloro-5-metoxi-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-4-fluoro-N-((R,Z)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)azepano-4-carboxamida;

(S)-1-((2'-cloro-5-metoxi-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-4-fluoro-N-((R,Z)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)azepano-4-carboxamida;

1-((3R,4R)-4-(2-clorofenil)-1-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidina-3-carbonil)-3-fluoro-N-((R,Z)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirrolidina-3-carboxamida;

o

una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un estereoisómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de un estereoisómero del mismo, o un atropisómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de un atropisómero del mismo.

57. El compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el compuesto es:

(R,Z)-1-((4-(2-clorofenil)-6-metoxipiridin-3-il)sulfonil)-4-fluoro-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)piperidina-4-carboxamida,

(S,Z)-1-((4-(2-clorofenil)-6-metoxipiridin-3-il)sulfonil)-4-fluoro-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)piperidina-4-carboxamida,

(E)-1-((4-(2-clorofenil)-6-metoxipiridin-3-il)sulfonil)-4-fluoro-N-(3-(metilsulfonil)alil)piperidina-4-carboxamida,

(E)-4-fluoro-1-((6-metoxi-4-(o-tolil)piridin-3-il)sulfonil)-N-(3-(metilsulfonil)alil)piperidina-4-carboxamida,

(S,Z)-4-fluoro-1-((6-metoxi-4-(o-tolil)piridin-3-il)sulfonil)-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)piperidina-4-carboxamida,

(E)-4-fluoro-1-((6-metoxi-4-fenilpiridin-3-il)sulfonil)-N-(3-(metilsulfonil)alil)piperidina-4-carboxamida,

(S,Z)-4-fluoro-1-((6-metoxi-4-fenilpiridin-3-il)sulfonil)-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)piperidina-4-carboxamida,

(R,Z)-4-fluoro-1-((6-metoxi-4-(o-tolil)piridin-3-il)sulfonil)-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)piperidina-4-carboxamida,

(Z)-1-((4-(2-clorofenil)-6-metoxipiridin-3-il)sulfonil)-N-(3-cianoalil)-4-fluoropiperidina-4-carboxamida, o

una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un estereoisómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de un estereoisómero del mismo, o un atropisómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de un atropisómero del mismo .

58. El compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el compuesto es:

terc-butil (3RS,4RS)-3-(2-clorofenil)-4-(4-fluoro-4-(((R,Z)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)carbamoil)piperidina-1-carbonil)pirrolidina-1-carboxilato,

isopropil (3R,4R)-3-(2-clorofenil)-4-(4-fluoro-4-(((R,Z)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)carbamoil)piperidina-1-carbonil)pirrolidina-1-carboxilato,

etil (3R,4R)-3-(2-clorofenil)-4-(4-fluoro-4-(((R,Z)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)carbamoil)piperidina-1-carbonil)pirrolidina-1-carboxilato,

1-((3R,4R)-4-(2-clorofenil)-1-pivaloilpirrolidina-3-carbonil)-4-fluoro-N-((R,Z)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)piperidina-4-carboxamida,

1-((3R,4R)-1-benzoil-4-(2-clorofenil)pirrolidina-3-carbonil)-4-fluoro-N-((R,Z)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)piperidina-4-carboxamida,

1-((3R,4R)-4-(2-clorofenil)-1-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidina-3-carbonil)-4-fluoro-N-((R,Z)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)piperidina-4-carboxamida,

1-((3R,4R)-4-(2-clorofenil)-1-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidina-3-carbonil)-N-((R)-1,1-dioxido-2,3-dihidrotiofen-3-il)-4-fluoropiperidina-4-carboxamida,

(R)-1-((3R,4R)-4-(2-clorofenil)-1-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidina-3-carbonil)-4-fluoro-N-((R,Z)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)azepano-4-carboxamida,

(R)-1-((3R,4R)-4-(2-cloro-5-fluorofenil)-1-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidina-3-carbonil)-4-fluoro-N-((R,Z)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)azepano-4-carboxamida,

(R)-1-((3R,4R)-4-(2-cloro-4-fluorofenil)-1-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidina-3-carbonil)-4-fluoro-N-((R,Z)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)azepano-4-carboxamida,

(R)-1-((3R,4R)-4-(2-cloro-3-fluorofenil)-1-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidina-3-carbonil)-4-fluoro-N-((R,Z)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)azepano-4-carboxamida,

(R)-1-((3R,4R)-4-(2-cloro-4-metilfenil)-1-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidina-3-carbonil)-4-fluoro-N-((R,Z)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)azepano-4-carboxamida,

(R)-1-((3R,4R)-4-(2-cloro-5-metilfenil)-1-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidina-3-carbonil)-4-fluoro-N-((R,Z)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)azepano-4-carboxamida,

(R)-1-((3R,4R)-4-(2-cloro-6-fluorofenil)-1-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidina-3-carbonil)-4-fluoro-N-((R,Z)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)azepano-4-carboxamida,

(R)-1-((3R,4R)-4-(2-cloro-3-metilfenil)-1-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidina-3-carbonil)-4-fluoro-N-((R,Z)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)azepano-4-carboxamida,

(R)-1-((3R,4R)-4-(2,3-difluorofenil)-1-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidina-3-carbonil)-4-fluoro-N-((R,Z)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)azepano-4-carboxamida,

(2S,4S)-1-((3R,4R)-4-(2-clorofenil)-1-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidina-3-carbonil)-N-((R)-1,1-dioxido-2,3-dihidrotiofen-3-il)-4-fluoro-2-metilpiperidina-4-carboxamida,

(2S,4S)-1-((3R,4R)-4-(2-cloro-3-fluorofenil)-1-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidina-3-carbonil)-N-((R)-1,1-dioxido-2,3-dihidrotiofen-3-il)-4-fluoro-2-metilpiperidina-4-carboxamida,

(R)-1-((3R,4R)-4-(2-clorofenil)-1-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidina-3-carbonil)-N-((R)-1,1-dioxido-2,3-dihidrotiofen-3-il)-4-fluoroazepano-4-carboxamida,

(R)-1-((3R,4R)-4-(2-clorofenil)-1-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidina-3-carbonil)-4-fluoro-N-((R,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)azepano-4-carboxamida,

1-((3R,4R)-4-(2-clorofenil)-1-(2,2-difluorobutil)pirrolidina-3-carbonil)-4-fluoro-N-((R,Z)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)piperidina-4-carboxamida,

1-((3R,4R)-4-(2-clorofenil)-1-(2,2-difluoropropil)pirrolidina-3-carbonil)-4-fluoro-N-((R,Z)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)piperidina-4-carboxamida,

(R)-1-((3R,4R)-4-(2-clorofenil)-1-(2,2-difluoropropil)pirrolidina-3-carbonil)-4-fluoro-N-((R,Z)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)azepano-4-carboxamida,

1-((3R,4R)-4-(2-clorofenil)-1-(2,2-difluoro-2-feniletil)pirrolidina-3-carbonil)-4-fluoro-N-((R,Z)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)piperidina-4-carboxamida,

1-((3R,4R)-4-(2-clorofenil)-1-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)pirrolidina-3-carbonil)-4-fluoro-N-((R,Z)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)piperidina-4-carboxamida,

(R)-1-((3R,4R)-4-(2-cloro-6-fluorofenil)-1-(2,2-difluoropropil)pirrolidina-3-carbonil)-4-fluoro-N-((R,Z)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)azepano-4-carboxamida,

(R)-1-((3R,4R)-4-(2-cloro-6-fluorofenil)-1-((1-fluorociclopropil)metil)pirrolidina-3-carbonil)-4-fluoro-N-((R,Z)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)azepano-4-carboxamida,

(R)-1-((3R,4R)-4-(2-clorofenil)-1-((1-fluorociclopropil)metil)pirrolidina-3-carbonil)-4-fluoro-N-((R,Z)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)azepano-4-carboxamida,

(R,Z)-1-((4-(2-clorofenil)-6-metoxipiridin-3-il)sulfonil)-4-fluoro-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)piperidina-4-carboxamida;

(S,Z)-1-((4-(2-clorofenil)-6-metoxipiridin-3-il)sulfonil)-4-fluoro-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)piperidina-4-carboxamida;

(E)-1-((4-(2-clorofenil)-6-metoxipiridin-3-il)sulfonil)-4-fluoro-N-(3-(metilsulfonil)alil)piperidina-4-carboxamida;

(E)-4-fluoro-1-((6-metoxi-4-(o-tolil)piridin-3-il)sulfonil)-N-(3-(metilsulfonil)alil)piperidina-4-carboxamida;

(S,Z)-4-fluoro-1-((6-metoxi-4-(o-tolil)piridin-3-il)sulfonil)-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)piperidina-4-carboxamida;

(E)-4-fluoro-1-((6-metoxi-4-fenilpiridin-3-il)sulfonil)-N-(3-(metilsulfonil)alil)piperidina-4-carboxamida;

(S,Z)-4-fluoro-1-((6-metoxi-4-fenilpiridin-3-il)sulfonil)-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)piperidina-4-carboxamida;

(R,Z)-4-fluoro-1-((6-metoxi-4-(o-tolil)piridin-3-il)sulfonil)-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)piperidina-4-carboxamida;

(Z)-1-((4-(2-clorofenil)-6-metoxipiridin-3-il)sulfonil)-N-(3-cianoalil)-4-fluoropiperidina-4-carboxamida;

(R)-1-((3R,4R)-1-(2-cloro-2,2-difluoroetil)-4-(2-clorofenil)pirrolidina-3-carbonil)-4-fluoro-N-((R,Z)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)azepano-4-carboxamida;

(R)-1-((3R,4R)-4-(2-clorofenil)-1-(3,3,3-trifluoropropil)pirrolidina-3-carbonil)-4-fluoro-N-((R,Z)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)azepano-4-carboxamida;

(R)-1-((3R,4R)-4-(2-clorofenil)-1-(2,2-difluoroetil)pirrolidina-3-carbonil)-4-fluoro-N-((R,Z)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)azepano-4-carboxamida;

(R)-1-((3R,4R)-4-(2-clorofenil)-1-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidina-3-carbonil)-4-fluoro-N-((R,Z)-1-(metilsulfonil)pent-1-en-3-il)azepano-4-carboxamida;

isopropil (3S,4S)-3-(2-clorofenil)-4-(4-fluoro-4-(((R,Z)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)carbamoil)piperidina-1-carbonil)pirrolidina-1-carboxilato;

(S,Z)-1-((5-cloro-3-(3-metoxifenil)piridin-2-il)sulfonil)-4-fluoro-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)piperidina-4-carboxamida;

(S,Z)-1-((5-cloro-3'-metoxi-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-4-metil-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)piperidina-4-carboxamida;

(R,Z)-1-((2'-cloro-4,5-dimetoxi-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-4-fluoro-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)piperidina-4-carboxamida;

(R,Z)-1-((5-cloro-3'-metoxi-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-4-metil-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)piperidina-4-carboxamida;

(R,Z)-1-((4-bromo-2-(3-cloropiridin-2-il)fenil)sulfonil)-4-fluoro-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)piperidina-4-carboxamida;

(R,Z)-1-((2'-cloro-5-(2-oxopirrolidin-1-il)-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-4-fluoro-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)piperidina-4-carboxamida;

1-((3R,4R)-4-(2-clorofenil)-1-(2,2-difluoroetil)pirrolidina-3-carbonil)-4-fluoro-N-((R,Z)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)piperidina-4-carboxamida;

(R,Z)-1-((4-(2-clorofenil)-6-(trifluorometil)piridin-3-il)sulfonil)-4-fluoro-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)piperidina-4-carboxamida;

(S,Z)-1-((4-(2-clorofenil)-6-(trifluorometil)piridin-3-il)sulfonil)-4-fluoro-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)piperidina-4-carboxamida;

(R,Z)-1-((4-(2-cloro-3-fluorofenil)-6-(trifluorometil)piridin-3-il)sulfonil)-4-fluoro-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)piperidina-4-carboxamida;

(S,Z)-1-((4-(2-cloro-3-fluorofenil)-6-(trifluorometil)piridin-3-il)sulfonil)-4-fluoro-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)piperidina-4-carboxamida;

(R,Z)-1-((4-(2-cloro-4-fluorofenil)-6-(trifluorometil)piridin-3-il)sulfonil)-4-fluoro-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)piperidina-4-carboxamida;

(S,Z)-1-((4-(2-cloro-4-fluorofenil)-6-(trifluorometil)piridin-3-il)sulfonil)-4-fluoro-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)piperidina-4-carboxamida;

(R,E)-1-((4-(2-clorofenil)-6-(trifluorometil)piridin-3-il)sulfonil)-N-(5-(3,3-difluoroazetidin-1-il)-5-oxopent-3-en-2-il)-4-fluoropiperidina-4-carboxamida;

(2R,4S)-1-((4-(2-clorofenil)-6-(trifluorometil)piridin-3-il)sulfonil)-4-fluoro-2-metil-N-((R,Z)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)piperidina-4-carboxamida;

(2R,4S)-1-((4-(2-clorofenil)-6-(trifluorometil)piridin-3-il)sulfonil)-N-((R,E)-5-(3,3-difluoroazetidin-1-il)-5-oxopent-3-en-2-il)-4-fluoro-2-metilpiperidina-4-carboxamida;

(R,E)-1-((2'-cloro-5-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-4-fluoro-N-(5-(3-fluoroazetidin-1-il)-5-oxopent-3-en-2-il)piperidina-4-carboxamida;

(R,Z)-1-((6-cloro-4-(2-cloro-5-metoxifenil)piridin-3-il)sulfonil)-4-fluoro-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)piperidina-4-carboxamida;

(R,Z)-1-((5-bromo-3-(2-clorofenil)piridin-2-il)sulfonil)-4-fluoro-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)piperidina-4-carboxamida;

(S,Z)-1-((2',5-dimetoxi-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-4-fluoro-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)piperidina-4-carboxamida;

(S,Z)-1-((5-cloro-3'-(2-hidroxietil)-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-4-fluoro-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)piperidina-4-carboxamida;

(2*S,4*S)-1-((3R,4R)-4-(2-clorofenil)-1-(2,2-difluoropropil)pirrolidina-3-carbonil)-N-((R)-1,1-dioxido-2,3-dihidrotiofen-3-il)-4-fluoro-2-metilpiperidina-4-carboxamida;

(R)-1-((3*S,4*S)-4-(2-cloro-3-fluorofenil)-1-(2,2-difluoropropil)pirrolidina-3-carbonil)-4-fluoro-N-((R,Z)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)azepano-4-carboxamida;

(R)-4-fluoro-1-((3*R,4*R)-4-(2-fluorofenil)-1-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidina-3-carbonil)-N-((R,Z)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)azepano-4-carboxamida;

(R)-4-fluoro-N-((R,Z)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)-1-((3*R,4*R)-4-(o-tolil)-1-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidina-3-carbonil)azepano-4-carboxamida;

(2*S,4*S)-1-((3*S,4*S)-4-(2-cloro-3-fluorofenil)-1-(2,2-difluoropropil)pirrolidina-3-carbonil)-N-((R)-1,1-dioxido-2,3-dihidrotiofen-3-il)-4-fluoro-2-metilpiperidina-4-carboxamida;

(R)-1-((3*S,4*S)-4-(2-cloro-3,6-difluorofenil)-1-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidina-3-carbonil)-4-fluoro-N-((R,Z)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)azepano-4-carboxamida;

(R)-1-((3*S,4*S)-4-(2-cloro-4,6-difluorofenil)-1-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidina-3-carbonil)-4-fluoro-N-((R,Z)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)azepano-4-carboxamida;

(E)-4-fluoro-1-((3'-metoxi-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-N-(3-((1-metilpiperidin-4-il)sulfonil)alil)piperidina-4-carboxamida;

(R,E)-1-((2'-cloro-5-metoxi-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-N-(4-cianobut-3-en-2-il)-4-fluoropiperidina-4-carboxamida;

(Z)-(1-((2'-cloro-5-metoxi-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-4-fluoropiperidin-4-il)(3-(2-(metilsulfonil)vinil)azetidin-1-il)metanona;

(R,Z)-1-((6-cloro-4-(2-clorofenil)piridin-3-il)sulfonil)-4-fluoro-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)piperidina-4-carboxamida;

(E)-1-((6-cloro-4-(2-clorofenil)piridin-3-il)sulfonil)-N-(3-cianoalil)-4-fluoropiperidina-4-carboxamida;

1-((5-bromo-2'-cloro-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-N-((1,1-dioxido-2H-tiet-3-il)metil)-4-fluoropiperidina-4-carboxamida;

(*R)-1-((5-bromo-2'-cloro-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-N-(1-(1,1-dioxido-2H-tiet-3-il)etil)-4-fluoropiperidina-4-carboxamida;

(R)-1-((2'-cloro-5-metoxi-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-N-(1-(1,1-dioxido-2H-tiet-3-il)etil)-4-fluoropiperidina-4-carboxamida;

(R)-1-((2'-cloro-5-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-N-(1-(1,1-dioxido-2H-tiet-3-il)etil)-4-fluoropiperidina-4-carboxamida;

1-((5-bromo-2'-cloro-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-4-fluoro-N-((R,Z)-4-(((*R)-1-metilpirrolidin-3-il)sulfonil)but-3-en-2-il)piperidina-4-carboxamida;

1-((5-bromo-2'-cloro-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-4-fluoro-N-((R,Z)-4-(((*S)-1-metilpirrolidin-3-il)sulfonil)but-3-en-2-il)piperidina-4-carboxamida;

(*S,Z)-1-((2'-cloro-5-metoxi-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-4-fluoro-N-(5,5,5-trifluoro-1-(metilsulfonil)pent-1-en-3-il)piperidina-4-carboxamida;

(*S,Z)-1-((5-bromo-2'-cloro-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-4-fluoro-N-(5,5,5-trifluoro-1-(metilsulfonil)pent-1-en-3-il)piperidina-4-carboxamida;

(R)-1-(5-bromo-2'-cloro-[1,1'-bifenil]-2-carbonil)-4-fluoro-N-((R,Z)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)azepano-4-carboxamida;

(R)-1-(2'-cloro-5-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-2-carbonil)-4-fluoro-N-((R,Z)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)azepano-4-carboxamida;

(R)-1-(5-bromo-2'-cloro-[1,1'-bifenil]-2-carbonil)-N-((R,E)-5-(3,3-difluoroazetidin-1-il)-5-oxopent-3-en-2-il)-4-fluoroazepano-4-carboxamida;

(R)-1-(2'-cloro-5-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-2-carbonil)-N-((R,E)-5-(3,3-difluoroazetidin-1-il)-5-oxopent-3-en-2-il)-4-fluoroazepano-4-carboxamida;

(4R)-1-(2'-cloro-6'-fluoro-5-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-2-carbonil)-N-((R,E)-5-(3,3-difluoroazetidin-1-il)-5-oxopent-3-en-2-il)-4-fluoroazepano-4-carboxamida;

(R,Z)-1-((5-bromo-2'-cloro-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-4-fluoro-N-(1-metoxi-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)piperidina-4-carboxamida;

(S,Z)-1-((5-bromo-2'-cloro-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-4-fluoro-N-(1-metoxi-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)piperidina-4-carboxamida;

(R,Z)-1-((2'-cloro-5-metoxi-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-4-fluoro-N-(1-metoxi-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)piperidina-4-carboxamida;

(E)-1-((2'-cloro-5-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-N-(5-(3,3-difluoroazetidin-1-il)-2-metil-5-oxopent-3-en-2-il)-4-fluoropiperidina-4-carboxamida;

(2R,4S)-1-((2'-cloro-5-(trifluorometoxi)-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-4-fluoro-2-metil-N-((R,Z)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)piperidina-4-carboxamida;(2R,4S)-1-((2'-cloro-5-(difluorometoxi)-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-N-((R,E)-5-(3,3-difluoroazetidin-1-il)-5-oxopent-3-en-2-il)-4-fluoro-2-metilpiperidina-4-carboxamida;

(2R,4S)-1-((2'-cloro-5-((RS)-1-hidroxietil)-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-N-((R,E)-5-(3,3-difluoroazetidin-1-il)-5-oxopent-3-en-2-il)-4-fluoro-2-metilpiperidina-4-carboxamida;

(2R,4S)-1-((2'-cloro-5-(difluorometil)-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-N-((R,E)-5-(3,3-difluoroazetidin-1-il)-5-oxopent-3-en-2-il)-4-fluoro-2-metilpiperidina-4-carboxamida;

(R)-1-((3R,4R)-4-(2-clorofenil)-3-metil-1-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidina-3-carbonil)-4-fluoro-N-((R,Z)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)azepano-4-carboxamida;

1-((1*S,2*S)-2-(2-clorofenil)-4,4-dimetilciclohexano-1-carbonil)-4-fluoro-N-((R,Z)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)piperidina-4-carboxamida;

1-((1*S,2*S)-2-(2-clorofenil)-4,4-dimetilciclohexano-1-carbonil)-4-fluoro-N-((R,Z)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)piperidina-4-carboxamida;

1-((6*R,7*R)-6-(2-clorofenil)espiro[3,5]nonano-7-carbonil)-4-fluoro-N-((R,Z)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)piperidina-4-carboxamida;

terc-butil 5-(2-clorofenil)-4-(4-fluoro-4-(((R,Z)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)carbamoil)piperidina-1-carbonil)-3,4-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato;

terc-butil (3*R,4*S)-3-(2-clorofenil)-4-(4-fluoro-4-(((R,Z)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)carbamoil)piperidina-1-carbonil)piperidina-1-carboxilato;

(S,Z)-1-((5-cloro-3'-(piridin-3-ilmetoxi)-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-4-fluoro-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)piperidina-4-carboxamida;

(S,Z)-1-((5-cloro-3'-((3-metoxibencil)oxi)-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-4-fluoro-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)piperidina-4-carboxamida;

(S,Z)-1-((5-cloro-3'-(pentiloxi)-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-4-fluoro-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)piperidina-4-carboxamida;

(S,Z)-1-((5-cloro-3'-ciclobutoxi-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-4-fluoro-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)piperidina-4-carboxamida;

(S,Z)-1-((3'-(but-2-in-1-iloxi)-5-cloro-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-4-fluoro-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)piperidina-4-carboxamida;

(S,Z)-1-((5-cloro-3'-((2-clorobencil)oxi)-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-4-fluoro-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)piperidina-4-carboxamida;

(S,Z)-1-((5-cloro-3'-((3-clorobencil)oxi)-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-4-fluoro-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)piperidina-4-carboxamida;

(S,Z)-1-((5-cloro-3'-fenoxi-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-4-fluoro-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)piperidina-4-carboxamida;

(S,Z)-1-((3'-(benciloxi)-5-cloro-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-4-fluoro-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)piperidina-4-carboxamida;

(S,Z)-1-((5-cloro-3'-(piridin-2-ilmetoxi)-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-4-fluoro-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)piperidina-4-carboxamida;

(S,Z)-1-((6-cloro-4-(3-metoxifenil)piridin-3-il)sulfonil)-4-fluoro-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)piperidina-4-carboxamida;

(S,Z)-1-((6-cloro-4-(2-cloro-5-metoxifenil)piridin-3-il)sulfonil)-4-fluoro-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)piperidina-4-carboxamida;

(*R)-1-((3R,4R)-4-(2-clorofenil)-1-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidina-3-carbonil)-4-fluoro-N-((R,Z)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)azocano-4-carboxamida;

(1-((5-bromo-2'-cloro-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-4-fluoropiperidin-4-il)(3-((metilsulfonil)metileno)azetidin-1-il)metanona;

(R,Z)-1-((4-(2-clorofenil)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)sulfonil)-4-fluoro-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)piperidina-4-carboxamida;

(R,Z)-1-((5-(2-clorofenil)-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)sulfonil)-4-fluoro-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)piperidina-4-carboxamida;

(R,Z)-1-((4-(2-clorofenil)-6-hidroxipiridin-3-il)sulfonil)-4-fluoro-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)piperidina-4-carboxamida;

(R,Z)-1-((6-bromo-4-(2-clorofenil)piridin-3-il)sulfonil)-4-fluoro-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)piperidina-4-carboxamida;

(E)-1-((6-bromo-4-(2-clorofenil)piridin-3-il)sulfonil)-N-(3-cianoalil)-4-fluoropiperidina-4-carboxamida;

(S,Z)-1-((5-cloro-3'-(propilcarbamoil)-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-4-fluoro-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)piperidina-4-carboxamida;

(R)-1-((5-bromo-2'-cloro-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-N-(5-(dimetilamino)-5-oxopent-3-in-2-il)-4-fluoropiperidina-4-carboxamida;

(S)-1-((5-bromo-2'-cloro-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-N-(5-(dimetilamino)-5-oxopent-3-in-2-il)-4-fluoropiperidina-4-carboxamida;

(E)-1-((5-bromo-2'-cloro-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-N-(4-(3,3-difluoroazetidin-1-il)-4-oxobut-2-en-1-il)-4-fluoropiperidina-4-carboxamida;

(E)-1-((2'-cloro-5-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-N-(4-(3,3-difluoroazetidin-1-il)-4-oxobut-2-en-1-il)-4-fluoropiperidina-4-carboxamida;

(Z)-1-((2'-cloro-5-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-N-(4-(3,3-difluoroazetidin-1-il)-4-oxobut-2-en-1-il)-4-fluoropiperidina-4-carboxamida;

(Z)-1-((5-bromo-2'-cloro-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-N-(4-(3,3-difluoroazetidin-1-il)-4-oxobut-2-en-1-il)-4-fluoropiperidina-4-carboxamida;

(Z)-N-(4-(azetidin-1-il)-4-oxobut-2-en-1-il)-1-((5-bromo-2'-cloro-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-4-fluoropiperidina-4-carboxamida;

(S,Z)-1-((5-bromo-2'-cloro-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-N-(5-(3,3-difluoroazetidin-1-il)-5-oxopent-3-en-2-il)-4-fluoropiperidina-4-carboxamida;

(2R,4S)-1-((2'-cloro-5-metoxi-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-N-((Z)-4-(3,3-difluoroazetidin-1-il)-4-oxobut-2-en-1-il)-4-fluoro-2-metilpiperidina-4-carboxamida;

(2R,4S)-1-((4-(2-clorofenil)-6-(trifluorometil)piridin-3-il)sulfonil)-N-((Z)-4-(3,3-difluoroazetidin-1-il)-4-oxobut-2-en-1-il)-4-fluoro-2-metilpiperidina-4-carboxamida;

(2R,4S)-1-((2'-cloro-5-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-N-((Z)-4-(3,3-difluoroazetidin-1-il)-4-oxobut-2-en-1-il)-4-fluoro-2-metilpiperidina-4-carboxamida;

(2R,4S)-1-((5-bromo-2'-cloro-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-N-((Z)-4-(3,3-difluoroazetidin-1-il)-4-oxobut-2-en-1-il)-4-fluoro-2-metilpiperidina-4-carboxamida;

(2R,4S)-1-((2'-cloro-5-ciano-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-N-((Z)-4-(3,3-difluoroazetidin-1-il)-4-oxobut-2-en-1-il)-4-fluoro-2-metilpiperidina-4-carboxamida;

(2*R,4*S)-1-((3*R,4*S)-4-(2-clorofenil)-6,6-dimetiltetrahidro-2H-piran-3-carbonil)-N-((Z)-4-(3,3-difluoroazetidin-1-il)-4-oxobut-2-en-1-il)-4-fluoro-2-metilpiperidina-4-carboxamida;

(R)-1-(2'-cloro-5-metoxi-[1,1'-bifenil]-2-carbonil)-N-((R)-1,1-dioxido-2,3-dihidrotiofen-3-il)-4-fluoroazepano-4-carboxamida;

(R)-1-(2'-cloro-5-metoxi-[1,1'-bifenil]-2-carbonil)-4-fluoro-N-((R,Z)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)azepano-4-carboxamida;

(R)-1-((3R,4R)-4-(2-cloro-6-fluorofenil)-1-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidina-3-carbonil)-4-fluoro-N-((R,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)azepano-4-carboxamida;

(R)-1-((3R,4R)-4-(2-cloro-6-fluorofenil)-1-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidina-3-carbonil)-4-fluoro-N-((S,Z)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)azepano-4-carboxamida;

(2R,4S)-1-((2'-cloro-5-etoxi-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-N-((R,E)-5-(3,3-difluoroazetidin-1-il)-5-oxopent-3-en-2-il)-4-fluoro-2-metilpiperidina-4-carboxamida;

(2R,4S)-1-((2'-cloro-5-etoxi-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-4-fluoro-2-metil-N-((R,Z)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)piperidina-4-carboxamida;

(2R,4S)-1-((2'-cloro-5-(metoxi-d3)-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-N-((R,E)-5-(3,3-difluoroazetidin-1-il)-5-oxopent-3-en-2-il)-4-fluoro-2-metilpiperidina-4-carboxamida;

(2R,4S)-1-((2'-cloro-5-(metoxi-d3)-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-4-fluoro-2-metil-N-((R,Z)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)piperidina-4-carboxamida;

(2*S,4*S)-1-((3R,4R)-4-(2-clorofenil)-1-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidina-3-carbonil)-4-fluoro-2-metil-N-((R,Z)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)piperidina-4-carboxamida;

(R)-1-((3R,4R)-4-(2-clorofenil)-1-ciclopropilpirrolidina-3-carbonil)-4-fluoro-N-((R,Z)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)azepano-4-carboxamida;

1-((3R,4R)-4-(2-clorofenil)-1-ciclopropilpirrolidina-3-carbonil)-4-fluoro-N-((R,Z)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)piperidina-4-carboxamida;

(R)-1-((3*R,4*R)-1-bencil-4-(2-clorofenil)pirrolidina-3-carbonil)-4-fluoro-N-((R,Z)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)azepano-4-carboxamida;

(R)-1-((3*R,4*R)-3-(2-clorofenil)-1-(2,2,2-trifluoroetil)piperidina-4-carbonil)-4-fluoro-N-((R,Z)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)azepano-4-carboxamida;

1-((3*S,4*S)-3-(2-clorofenil)-1-(2,2,2-trifluoroetil)piperidina-4-carbonil)-4-fluoro-N-((R,Z)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)piperidina-4-carboxamida;

(R)-1-((3*R,4*S)-4-(2-clorofenil)-1-(2,2,2-trifluoroetil)piperidina-3-carbonil)-4-fluoro-N-((R,Z)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)azepano-4-carboxamida;

(R)-1-((*R)-2-(2-clorofenil)-4-(2,2,2-trifluoroetil)piperazina-1-carbonil)-4-fluoro-N-((R,Z)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)azepano-4-carboxamida;

(R)-1-((2'-cloro-5-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-4-fluoro-N-((R,Z)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)azepano-4-carboxamida;

(S)-1-((2'-cloro-5-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-4-fluoro-N-((R,Z)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)azepano-4-carboxamida;

(R)-1-((2'-cloro-5-metoxi-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-4-fluoro-N-((R,Z)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)azepano-4-carboxamida;

(S)-1-((2'-cloro-5-metoxi-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-4-fluoro-N-((R,Z)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)azepano-4-carboxamida; o

una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un estereoisómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de un estereoisómero del mismo, o un atropisómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de un atropisómero del mismo.

59. El compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el compuesto es:

1-((3R,4R)-4-(2-clorofenil)-1-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidina-3-carbonil)-4-fluoro-N-((R,Z)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)piperidina-4-carboxamida;

1-((3R,4R)-4-(2-clorofenil)-1-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidina-3-carbonil)-N-((R)-1,1-dioxido-2,3-dihidrotiofen-3-il)-4-fluoropiperidina-4-carboxamida;

(R)-1-((3R,4R)-4-(2-clorofenil)-1-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidina-3-carbonil)-4-fluoro-N-((R,Z)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)azepano-4-carboxamida;

(R)-1-((3*R,4*R)-4-(2-cloro-5-fluorofenil)-1-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidina-3-carbonil)-4-fluoro-N-((R,Z)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)azepano-4-carboxamida;

(R)-1-((3*R,4*R)-4-(2-cloro-4-fluorofenil)-1-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidina-3-carbonil)-4-fluoro-N-((R,Z)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)azepano-4-carboxamida;

(R)-1-((3*R,4*R)-4-(2-cloro-3-fluorofenil)-1-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidina-3-carbonil)-4-fluoro-N-((R,Z)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)azepano-4-carboxamida;

(R)-1-((3*R,4*R)-4-(2-cloro-4-metilfenil)-1-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidina-3-carbonil)-4-fluoro-N-((R,Z)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)azepano-4-carboxamida;

(R)-1-((3*R,4*R)-4-(2-cloro-5-metilfenil)-1-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidina-3-carbonil)-4-fluoro-N-((R,Z)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)azepano-4-carboxamida;

(R)-1-((3R,4R)-4-(2-cloro-6-fluorofenil)-1-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidina-3-carbonil)-4-fluoro-N-((R,Z)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)azepano-4-carboxamida;

(R)-1-((3*R,4*R)-4-(2-cloro-3-metilfenil)-1-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidina-3-carbonil)-4-fluoro-N-((R,Z)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)azepano-4-carboxamida;

(R)-1-((3*R,4*R)-4-(2,3-difluorofenil)-1-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidina-3-carbonil)-4-fluoro-N-((R,Z)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)azepano-4-carboxamida;

(2*S,4*S)-1-((3R,4R)-4-(2-clorofenil)-1-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidina-3-carbonil)-N-((R)-1,1-dioxido-2,3-dihidrotiofen-3-il)-4-fluoro-2-metilpiperidina-4-carboxamida;

(2*S,4*S)-1-((3*R,4*R)-4-(2-cloro-3-fluorofenil)-1-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidina-3-carbonil)-N-((R)-1,1-dioxido-2,3-dihidrotiofen-3-il)-4-fluoro-2-metilpiperidina-4-carboxamida;

(R)-1-((3R,4R)-4-(2-clorofenil)-1-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidina-3-carbonil)-N-((R)-1,1-dioxido-2,3-dihidrotiofen-3-il)-4-fluoroazepano-4-carboxamida;

(R)-1-((3R,4R)-4-(2-clorofenil)-1-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidina-3-carbonil)-4-fluoro-N-((R,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)azepano-4-carboxamida;

1-((3R,4R)-4-(2-clorofenil)-1-(2,2-difluorobutil)pirrolidina-3-carbonil)-4-fluoro-N-((R,Z)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)piperidina-4-carboxamida;

1-((3R,4R)-4-(2-clorofenil)-1-(2,2-difluoropropil)pirrolidina-3-carbonil)-4-fluoro-N-((R,Z)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)piperidina-4-carboxamida;

(R)-1-((3R,4R)-4-(2-clorofenil)-1-(2,2-difluoropropil)pirrolidina-3-carbonil)-4-fluoro-N-((R,Z)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)azepano-4-carboxamida;

1-((3R,4R)-4-(2-clorofenil)-1-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)pirrolidina-3-carbonil)-4-fluoro-N-((R,Z)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)piperidina-4-carboxamida;

(R)-1-((3R,4R)-4-(2-cloro-6-fluorofenil)-1-(2,2-difluoropropil)pirrolidina-3-carbonil)-4-fluoro-N-((R,Z)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)azepano-4-carboxamida;

(R)-1-((3R,4R)-1-(2-cloro-2,2-difluoroetil)-4-(2-clorofenil)pirrolidina-3-carbonil)-4-fluoro-N-((R,Z)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)azepano-4-carboxamida;

(R)-1-((3R,4R)-4-(2-clorofenil)-1-(3,3,3-trifluoropropil)pirrolidina-3-carbonil)-4-fluoro-N-((R,Z)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)azepano-4-carboxamida;

(R)-1-((3R,4R)-4-(2-clorofenil)-1-(2,2-difluoroetil)pirrolidina-3-carbonil)-4-fluoro-N-((R,Z)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)azepano-4-carboxamida;

(R)-1-((3R,4R)-4-(2-clorofenil)-1-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidina-3-carbonil)-4-fluoro-N-((R,Z)-1-(metilsulfonil)pent-1-en-3-il)azepano-4-carboxamida;

1-((3R,4R)-4-(2-clorofenil)-1-(2,2-difluoroetil)pirrolidina-3-carbonil)-4-fluoro-N-((R,Z)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)piperidina-4-carboxamida;

(2*S,4*S)-1-((3R,4R)-4-(2-clorofenil)-1-(2,2-difluoropropil)pirrolidina-3-carbonil)-N-((R)-1,1-dioxido-2,3-dihidrotiofen-3-il)-4-fluoro-2-metilpiperidina-4-carboxamida;

(R)-1-((3*S,4*S)-4-(2-cloro-3-fluorofenil)-1-(2,2-difluoropropil)pirrolidina-3-carbonil)-4-fluoro-N-((R,Z)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)azepano-4-carboxamida;

(R)-4-fluoro-1-((3*R,4*R)-4-(2-fluorofenil)-1-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidina-3-carbonil)-N-((R,Z)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)azepano-4-carboxamida;

(R)-4-fluoro-N-((R,Z)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)-1-((3*R,4*R)-4-(o-tolil)-1-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidina-3-carbonil)azepano-4-carboxamida;

(2*S,4*S)-1-((3*S,4*S)-4-(2-cloro-3-fluorofenil)-1-(2,2-difluoropropil)pirrolidina-3-carbonil)-N-((R)-1,1-dioxido-2,3-dihidrotiofen-3-il)-4-fluoro-2-metilpiperidina-4-carboxamida;

(R)-1-((3*S,4*S)-4-(2-cloro-3,6-difluorofenil)-1-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidina-3-carbonil)-4-fluoro-N-((R,Z)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)azepano-4-carboxamida;

(R)-1-((3*S,4*S)-4-(2-cloro-4,6-difluorofenil)-1-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidina-3-carbonil)-4-fluoro-N-((R,Z)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)azepano-4-carboxamida;

(R)-1-((3R,4R)-4-(2-clorofenil)-3-metil-1-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidina-3-carbonil)-4-fluoro-N-((R,Z)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)azepano-4-carboxamida;

(*R)-1-((3R,4R)-4-(2-clorofenil)-1-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidina-3-carbonil)-4-fluoro-N-((R,Z)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)azocano-4-carboxamida;

(R)-1-((3R,4R)-4-(2-cloro-6-fluorofenil)-1-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidina-3-carbonil)-4-fluoro-N-((R,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)azepano-4-carboxamida;

(R)-1-((3R,4R)-4-(2-cloro-6-fluorofenil)-1-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidina-3-carbonil)-4-fluoro-N-((S,Z)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)azepano-4-carboxamida;

(2*S,4*S)-1-((3R,4R)-4-(2-clorofenil)-1-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidina-3-carbonil)-4-fluoro-2-metil-N-((R,Z)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)piperidina-4-carboxamida;

(R)-1-((3*R,4*R)-3-(2-clorofenil)-1-(2,2,2-trifluoroetil)piperidina-4-carbonil)-4-fluoro-N-((R,Z)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)azepano-4-carboxamida;

1-((3*S,4*S)-3-(2-clorofenil)-1-(2,2,2-trifluoroetil)piperidina-4-carbonil)-4-fluoro-N-((R,Z)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)piperidina-4-carboxamida;

(R)-1-((3*R,4*S)-4-(2-clorofenil)-1-(2,2,2-trifluoroetil)piperidina-3-carbonil)-4-fluoro-N-((R,Z)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)azepano-4-carboxamida; o

una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un estereoisómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de un estereoisómero del mismo, o un atropisómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de un atropisómero del mismo.

60. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-59, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un estereoisómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de un estereoisómero del mismo, o un atropisómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de un atropisómero del mismo; y un excipiente o portador farmacéuticamente aceptable.

61. Un método para modular RAS-PI3K, el método comprende administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-59, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un estereoisómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de un estereoisómero del mismo, o un atropisómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de un atropisómero del mismo.

62. El método de la reivindicación 61, en donde el método comprende la inhibición de RAS-PI3K.

63. El método de la reivindicación 61, en donde el método comprende la activación de RAS-PI3K.

64. Un método para tratar una enfermedad o afección que comprende administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de cualquiera de las

reivindicaciones 1-59, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un estereoisómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de un estereoisómero del mismo, o un atropisómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de un atropisómero del mismo.

65. El método de la reivindicación 64, en donde la enfermedad o afección está mediada por la modulación de RAS-PI3K.

66. El método de la reivindicación 64 o 65, en donde la enfermedad es un cáncer.

67. El método de la reivindicación 66, en donde el cáncer se selecciona del grupo que consiste en cáncer de vejiga, cáncer de útero, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de esófago, cáncer de ovario, cáncer de hígado, cáncer de pulmón, cáncer colorrectal, cáncer de cuello uterino, colangiocarcinoma, cáncer gástrico, cáncer de riñón y cáncer de páncreas.

68. El método de la reivindicación 64 o 65, en donde la enfermedad o afección es un trastorno inmunológico.

69. El método de la reivindicación 68, en donde la enfermedad o afección inmunológica es la promoción de la cicatrización de heridas.

RESUMEN

La presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I) como moduladores de RAS-PI3K para su uso en métodos de tratamiento de cáncer, trastornos inmunológicos y cicatrización de heridas. Los compuestos preferidos son, por ejemplo, derivados de 1-(([1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-4-fluoro-N-(3-(metilsulfonil)alil)piperidin-4-carboxamida