PC072972A

ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR DE POLIPÉPTIDO INSULINOTRÓPICO DEPENDIENTE DE GLUCOSA Y USOS DE ESTOS

CAMPO DE LA INVENCIÓN

La presente invención se refiere a nuevos compuestos farmacéuticos, a composiciones farmacéuticas que contienen los compuestos y al uso de los compuestos como antagonistas del receptor del polipéptido insulinotrópico dependiente de glucosa (GIPR).

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

El polipéptido insulinotrópico dependiente de glucosa (GIP, anteriormente denominado polipéptido inhibidor gástrico) es un péptido de 42 aminoácidos secretado por linfocitos K en el intestino delgado (duodeno y yeyuno). El GIP humano deriva del procesamiento de proGIP, un precursor de 153 aminoácidos codificado por un gen localizado en el cromosoma 17 (ver, por ejemplo, Inagaki *et al*., Mol Endocrinol 1989; 3:1014-1021; y Fehmann *et al*. Endocr Rev. 1995; 16:390-410). La secreción del GIP se induce por la ingesta de alimentos. El GIP es un factor insulinotrópico conocido (o "incretina") que potencia la secreción de insulina dependiente de glucosa. El GIP tiene efectos fisiológicos adicionales en múltiples tejidos, incluida la promoción de almacenamiento de grasa en el tejido adiposo. El GIP intacto es rápidamente inactivado por la dipeptidil peptidasa 4 (DPPIV).

El receptor del GIP (GIPR) pertenece a la subfamilia de glucagón de los receptores acoplados a proteínas G (GPCR) de clase B1, caracterizados por un dominio del terminal N extracelular, siete dominios transmembrana y un terminal C intracelular (ver, por ejemplo, Zhao *et al*. Nat Commun. 2022, 13:1057). El dominio extracelular del terminal N forma el sitio primario de reconocimiento y fijación de péptidos del receptor. Una vez estimulado con el GIP, el GIPR atraviesa cambios estructurales, desde conformaciones inactivas a activas, para así desencadenar un aumento de la producción de cAMP mediada por Gαs. El GIPR se expresa en varios tejidos, incluidos el páncreas, el intestino, el tejido adiposo, la vasculatura, el corazón y el cerebro (ver, por ejemplo, Hammoud *et al*. Nat Rev Endocrinol 2023; 18: 201-216). El GIPR humano comprende 466 aminoácidos y está codificado por un gen ubicado en el cromosoma 19 (ver, por ejemplo, Gremlich *et al*., Diabetes. 1995; 44:1202-8; y Volz *et al*., FEBS Lett. 1995, 373:23-29). Los estudios sugieren que el empalme alternativo de mARN da como resultado la producción de variantes del GIPR con diferente

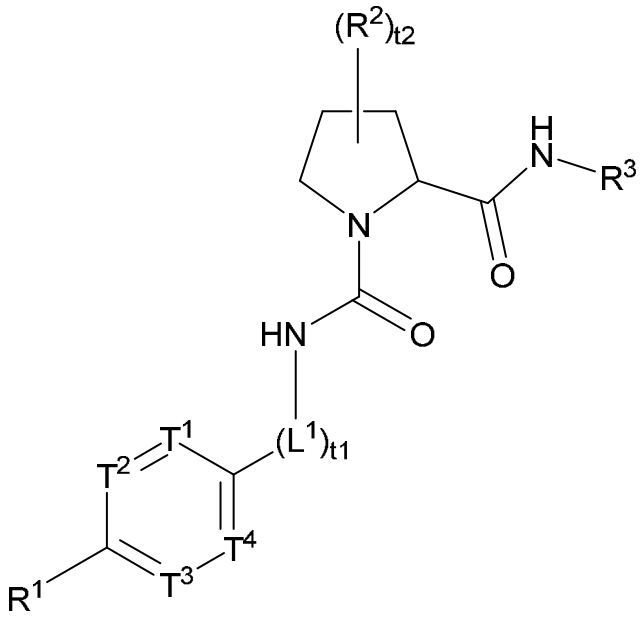
longitud (ver, por ejemplo, Harada *et al*. Am J Physiol Endocrinol Metab. 2008. 294: E61–E68; y Marti-Solano *et al*. Nature. 2020, 587: 650–656).

Los ratones *knockout* del GIPR son resistentes al aumento de peso inducido por una dieta rica en grasas y presentan una mejor sensibilidad a la insulina y perfiles lipídicos (ver, por ejemplo, Yamada *et al*. Diabetes. 2006, 55:S86; y Miyawaki *et al*. Nature Med. 2002, 8:738-742). Datos recientes respaldan que la pérdida heterocigótica de la función del GIPR da como resultado la reducción del IMC y el riesgo de obesidad en seres humanos (ver, por ejemplo, Akbari *et al*. Science. 2021, 373: 6550). Se demostró que las moléculas pequeñas, los péptidos y los anticuerpos monoclonales con actividad antagonista del GIPR evitan el aumento de peso y la resistencia a la insulina en modelos preclínicos de obesidad (ver, por ejemplo, Nakamura *et al*. Diabetes Metab Syndr Obes. 2021,14:1095-1105; Yang *et al*. Mol Metab. 2022, 66: 101638; y Killion *et al*. Sci. Transl. Med., 2018, 10:eaat3392). La combinación de moduladores del GIPR con agonistas de GLP-1R se asoció a una mayor pérdida de peso (ver, por ejemplo, Lu *et al*. Cell Rep Med. 2021, 2(5):100263). En conjunto, estos vínculos con la obesidad y las enfermedades metabólicas sugieren que la inhibición del GIPR es un enfoque útil para la intervención terapéutica, tanto como monoterapia como en combinación con otros agentes, incluidos los agonistas del GLP-1R. Además, se descubrió que el tejido adiposo epicárdico humano, que desempeña un papel crucial en el desarrollo y la progresión de la enfermedad arterial coronaria, la fibrilación auricular y la insuficiencia cardiaca, expresa genes y proteínas del GIPR. Ver, por ejemplo, Malavazos *et al*., European Journal of Preventive Cardiology (2023) 00, 1-14.

Todavía existe la necesidad de antagonistas del GIPR alternativos, por ejemplo, para desarrollar productos farmacéuticos nuevos y/o mejorados (por ejemplo, más eficaces, más selectivos, menos tóxicos que mejoren el cumplimiento por parte del paciente y/o con propiedades biofarmacéuticas mejoradas, tales como estabilidad física; solubilidad; biodisponibilidad oral; estabilidad metabólica adecuada; depuración; semivida) para tratar o prevenir afecciones, enfermedades o trastornos relacionados con el GIPR, tales como los descritos en la presente. La presente invención se refiere a estos y otros fines importantes.

SÍNTESIS DE LA INVENCIÓN

En una forma de realización (Forma de realización A1), la presente invención proporciona un compuesto de la Fórmula I:



I

o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este, en donde:

R^1 es H, halógeno, -CN, C_{1-8} alquilo, C_{2-8} alquenilo, (C_{3-6} cicloalquil)-C_{1-4} alquilo-, o C_{3-6} cicloalquil, en donde cada uno de los C_{1-8} alquilo, C_{2-8} alquenilo, (C_{3-6} cicloalquil)-C_{1-4} alquil- o C_{3-6} cicloalquil se sustituye opcionalmente con 1, 2, 3, 4, 5, o 6 sustituyentes, cada uno seleccionado de manera independiente de halógeno, -OH, -CN, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} haloalquilo, C_{1-4} alcoxi y C_{1-4} haloalcoxi;

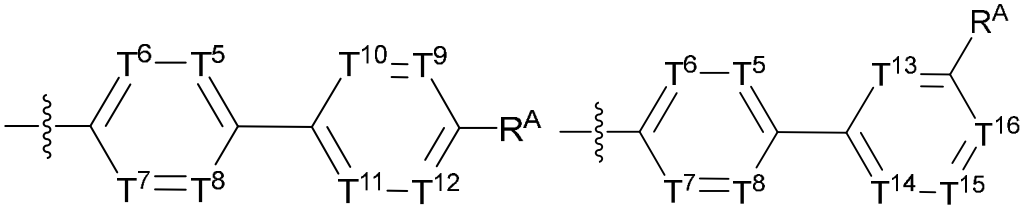
cada R^2 es independientemente H, halógeno, -OH, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} haloalquilo, C_{1-4} alcoxi, C_{1-4} haloalcoxi, C_{3-4} cicloalquilo, o (C_{3-4} cicloalquil)-C_{1-4} alquil-, en donde cada uno del C_{1-4} alquilo, C_{1-4} haloalquilo, C_{1-4} alcoxi, C_{1-4} haloalcoxi, C_{3-4} cicloalquilo, o (C_{3-4} cicloalquil)-C_{1-4} alquil- se sustituye opcionalmente con 1, 2, o 3 sustituyentes, cada uno seleccionado de manera independiente de halógeno, -OH, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} haloalquilo, C_{1-4} alcoxi y C_{1-4} haloalcoxi;

o dos R^2, cuando se unen a un mismo átomo de carbono del anillo de prolina en la Fórmula I, junto con el átomo de carbono del anillo al que están unidos, opcionalmente forman C_{3-6} cicloalquilo o un heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes, cada uno seleccionado de manera independiente de halógeno, -OH, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} haloalquilo, C_{1-4} alcoxi y C_{1-4} haloalcoxi;

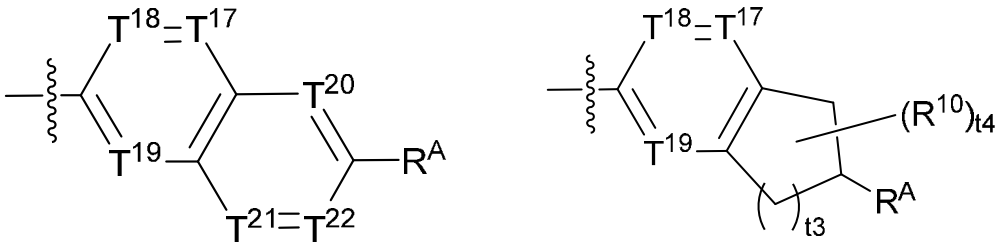
o dos R^2, cuando se unen a un mismo átomo de carbono del anillo de prolina en la Fórmula I, junto con los dos átomos de carbono del anillo al que están unidos, opcionalmente forman C_{3-6} cicloalquilo o un heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes, cada uno

seleccionado de manera independiente de halógeno, -OH, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} haloalquilo, C_{1-4} alcoxi y C_{1-4} haloalcoxi;

R^3 es R^{3a}, R^{3b}, R^{3c}, o R^{3d}:



R^{3a}, R^{3b},



R^{3c}, o R^{3d};

cada uno de T^1, T^2, T^3 y T^4 es independientemente CR^4 o N, siempre que solo 0, 1 o 2 de T^1, T^2, T^3, y T^4 puedan ser N;

cada R^4 es independientemente H, halógeno, -CN, C_{3-6} cicloalquilo, (C_{3-6} cicloalquil)-C_{1-2} alquilo-, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} cianoalquilo, C_{1-4} haloalquilo, C_{1-4} alcoxi o C_{1-4} haloalcoxi;

cada uno de T^5, T^6, T^7 y T^8 es independientemente CR^5 o N, siempre que solo 0, 1 o 2 de T^5, T^6, T^7, y T^8 puedan ser N;

cada R^5 es independientemente H, halógeno, -CN, C_{3-6} cicloalquilo, (C_{3-6} cicloalquil)-C_{1-2} alquilo-, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} cianoalquilo, C_{1-4} haloalquilo, C_{1-4} alcoxi o C_{1-4} haloalcoxi;

cada uno de T^9, T^{10}, T^{11} y T^{12} es independientemente CR^6 o N, siempre que solo 0, 1 o 2 de T^9, T^{10}, T^{11}y T^{12} puedan ser N;

cada R^6 es independientemente H, halógeno, -CN, C_{3-6} cicloalquilo, (C_{3-6} cicloalquil)-C_{1-2} alquilo-, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} cianoalquilo, C_{1-4} haloalquilo, C_{1-4} alcoxi o C_{1-4} haloalcoxi;

cada uno de T^{13}, T^{14}, T^{15} y T^{16} es independientemente CR^7 o N, siempre que solo 0, 1 o 2 de T^{13}, T^{14}, T^{15} y T^{16} puedan ser N;

cada R^7 es independientemente H, halógeno, -CN, C_{3-6} cicloalquilo, (C_{3-6} cicloalquil)-C_{1-2} alquilo-, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} cianoalquilo, C_{1-4} haloalquilo, C_{1-4} alcoxi o C_{1-4} haloalcoxi;

cada uno de T^{17}, T^{18} y T^{19} es independientemente CR^8 o N, siempre que solo 0, 1 o 2 de T^{17}, T^{18} y T^{19} puedan ser N;

cada R^8 es independientemente H, halógeno, -CN, C_{3-6} cicloalquilo, (C_{3-6} cicloalquil)-C_{1-2} alquilo-, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} cianoalquilo, C_{1-4} haloalquilo, C_{1-4} alcoxi o C_{1-4} haloalcoxi;

cada uno de T^{20}, T^{21} y T^{22} es independientemente CR^9 o N, siempre que solo 0, 1 o 2 de T^{20}, T^{21} y T^{22} puedan ser N;

cada R^9 es independientemente H, halógeno, -CN, C_{3-6} cicloalquilo, (C_{3-6} cicloalquil)-C_{1-2} alquilo-, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} cianoalquilo, C_{1-4} haloalquilo, C_{1-4} alcoxi o C_{1-4} haloalcoxi;

cada R^{10} es independientemente halógeno, -OH, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} haloalquilo, C_{1-4} alcoxi, C_{1-4} haloalcoxi, C_{3-4} cicloalquilo, o (C_{3-4} cicloalquil)-C_{1-4} alquil-, en donde cada uno de los C_{1-4} alquilo, C_{1-4} haloalquilo, C_{1-4} alcoxi, C_{1-4} haloalcoxi, C_{3-4} cicloalquilo, o (C_{3-4} cicloalquil)-C_{1-4} alquil- se sustituye opcionalmente con 1, 2, o 3 sustituyentes, cada uno seleccionado de manera independiente de halógeno, -OH, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} haloalquilo, C_{1-4} alcoxi y C_{1-4} haloalcoxi;

R^A es -C(=O)-OH, 1*H*-tetrazol-5-il, OH, -C(=O)-N(R^{11})(R^{12}), -C(=O)-OR^{13}, 3-hidroxiisoxazol-5-il, o -S(=O)$_2$NHCF_3;

cada uno de R^{11} y R^{12} es independientemente H, C_{1-6} alquilo, C_{3-6} cicloalquilo (C_{3-6} cicloalquil)-C_{1-4} alquilo, fenilo o fenil-C_{1-4} alquilo, en donde cada uno de los C_{1-6} alquilo, C_{3-6} cicloalquilo, (C_{3-6} cicloalquil)-C_{1-4} alquil-, fenilo o fenil-C_{1-4} alquil- se sustituye opcionalmente con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente de halógeno, -OH, -CN, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} haloalquilo, C_{1-4} alcoxi y C_{1-4} haloalcoxi, C_{3-4} cicloalquilo o (C_{3-4} cicloalquil)-C_{1-4} alquil-;

o R^{11} y R^{12} junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, opcionalmente forman un heterociclolquilo de 4 a 8 miembros se sustituye opcionalmente con 1,2,3,4 o 5 sustituyentes, cada uno seleccionado de manera independientemente de halógeno, -OH, -CN, C_{1-4} al, C_{1-4} quilohaloalquilo, C_{1-4} alcoxi, C_{1-4} haloalcoxi, C_{3-4} cicloalquilo, o (C_{3-4} cicloalquil)-C_{1-4} alquil-, en donde cada uno de los C_{1-4} alquilo, C_{1-4} haloalquilo, C_{1-4} alcoxi, C_{1-4} haloalcoxi, C_{3-4} cicloalquilo o (C_{3-4} cicloalquil)-C_{1-4} alquil- se sustituye opcionalmente con 1, 2 o 3 sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente de halógeno, -OH, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} haloalquilo, C_{1-4} alcoxi y C_{1-4} haloalcoxi;

R^{13} es C_{1-6} alquilo, C_{3-6} cicloalquilo, (C_{3-6} cicloalquil)-C_{1-4} alquilo-, fenilo, o fenil-C_{1-4} alquil-, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1, 2, 3, 4, o 5

sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente de halógeno, -OH, -CN, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} haloalquilo, C_{1-4} alcoxi, C_{1-4} haloalcoxi, C_{3-4} cicloalquilo o (C_{3-4} cicloalquil)-C_{1-4} alquil-;

L^1 es $C(R^L)_2$;

cada R^L es independientemente H, C_{1-2} alquilo, C_{1-2} haloalquilo, C_{1-2} alcoxi, o C_{1-2} haloalcoxi;

o dos R^L, junto con el átomo de carbono al que están unidos, opcionalmente forman C_{3-6} cicloalquilo o un heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes, cada uno seleccionado de manera independiente de halógeno, -OH, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} haloalquilo, C_{1-4} alcoxi y C_{1-4} haloalcoxi;

t1 es 0 o 1;

t2 es 0, 1, 2, 3, o 4;

t3 es 1 o 2; y

t4 es 0, 1, 2, 3 o 4.

La presente invención también proporciona una composición farmacéutica que contiene el compuesto de la Fórmula I o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico del compuesto y un excipiente o portador aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

La presente invención también proporciona un método para tratar o prevenir una condición, enfermedad o trastorno relacionado con el GIPR en un paciente (por ejemplo, un mamífero o un ser humano), cuyo método incluye administrar al paciente (por ejemplo, el mamífero o al ser humano) el compuesto de la Fórmula I o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico del compuesto.

La presente invención también proporciona el compuesto de la Fórmula I o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico del compuesto para su uso en el tratamiento o prevención de una afección, enfermedad o trastorno relacionado con el GIPR.

La afección, enfermedad o trastorno relacionado con el GIPR incluye uno seleccionado de diabetes (por ejemplo, diabetes mellitus tipo 1 (T1D), diabetes mellitus tipo 2 (T2DM), que incluye prediabetes), T1D idiopática (tipo 1b), diabetes autoinmune latente en adultos (LADA), T2DM de inicio temprano (EOD), diabetes atípica de inicio en la juventud (YOAD), diabetes juvenil de inicio en la madurez (MODY), diabetes relacionada con la malnutrición, diabetes gestacional, hiperglucemia, resistencia a la insulina, resistencia a la insulina hepática, intolerancia a

la glucosa, neuropatía diabética, nefropatía diabética, enfermedad renal (por ejemplo, enfermedad renal aguda, disfunción tubular, cambios proinflamatorios en los túbulos proximales o enfermedad renal crónica (CKD)), retinopatía diabética, disfunción del adipocito, deposición de tejido adiposo visceral, apnea del sueño (por ejemplo, apnea obstructiva del sueño (OSA) obesidad (que incluye obesidad hipotalámica y obesidad monogénica) y comorbilidades relacionadas (por ejemplo, osteoartritis e incontinencia urinaria), desórdenes alimenticios (que incluye síndrome por atracones, bulimia nerviosa y obesidad sindrómica tales como los síndromes de Prader-Willi y Bardet-Biedl), aumento de peso, tales como el aumento de peso causado por el uso de otros agentes (por ejemplo, causado por el uso de esteroides y/o antipsicóticos, o causado por el tratamiento contra la depresión, o causado por el uso de agentes en la función cognitiva), deseo de consumo de azúcar excesivo, dislipidemia (que incluye hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, aumento del colesterol total, colesterol LDL elevado (lipoproteínas de baja densidad), y colesterol HDL bajo (lipoproteínas de alta densidad)), hiperinsulinemia, enfermedad del hígado graso no alcohólico (NAFLD, que incluye enfermedades relacionadas, tales como esteatosis, esteatohepatitis no alcohólica (NASH), fibrosis, cirrosis y carcinoma hepatocelular), enfermedad cardiovascular, aterosclerosis (que incluye la enfermedad de las arterias coronarias), enfermedad vascular periférica, hipertensión, disfunción endotelial, alteración de la distensibilidad vascular, insuficiencia cardiaca [por ejemplo, insuficiencia cardiaca congestiva, insuficiencia cardiaca con fracción de eyección preservada (HFpEF), insuficiencia cardiaca con fracción de eyección reducida (IC-FEr)], infarto de miocardio (por ejemplo, necrosis y apoptosis), apoplejía, apoplejía hemorrágica, apoplejía isquémica, traumatismo craneoencefálico, hipertensión pulmonar, reestenosis después de la angioplastía, claudicación intermitente, lipemia posprandial, acidosis metabólica, cetosis, artritis, osteoporosis, osteoartritis, enfermedad de Parkinson, hipertrofia ventricular izquierda, enfermedad arterial periférica, degeneración macular, cataratas, glomeruloesclerosis, insuficiencia renal crónica, síndrome metabólico, síndrome X, síndrome premenstrual, angina de pecho, trombosis, ateroesclerosis, accidente isquémico transitorio, reestenosis vascular, alteración del metabolismo de la glucosa, afecciones relacionadas con la alteración de la glucosa en plasma en ayunas, hiperuricemia, gota, disfunción eréctil, afecciones de la piel y del tejido conectivo, psoriasis, úlceras de pie, colitis ulcerosa, hiper lipoproteinemia apo B, enfermedad de Alzheimer, esquizofrenia, deterioro cognitivo, enfermedad inflamatoria intestinal, síndrome del intestino corto, enfermedad de Crohn, colitis, síndrome del intestino

irritable, síndrome de ovario poliquístico (PCOS), y adicción (por ejemplo, al alcohol, la nicotina y/o las drogas).

La presente invención también proporciona un método para antagonizar un receptor del polipéptido insulinotrópico dependiente de glucosa (GIPR), cuyo método incluye poner en contacto el GIPR con el compuesto de la Fórmula I o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico del compuesto.

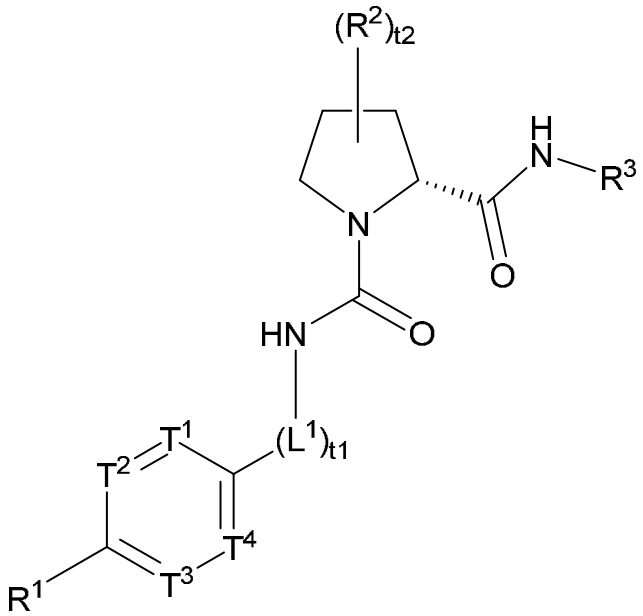
Debe entenderse que tanto la descripción general anterior como la siguiente descripción detallada son solo a modo de ejemplo y explicación y no restringen la invención como se la reivindica.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

La presente invención puede entenderse más fácilmente al referirse a la siguiente descripción detallada de formas de realización de ejemplo de la invención y los ejemplos incluidos allí.

A continuación se describen formas de realización de ejemplo adicionales de la invención.

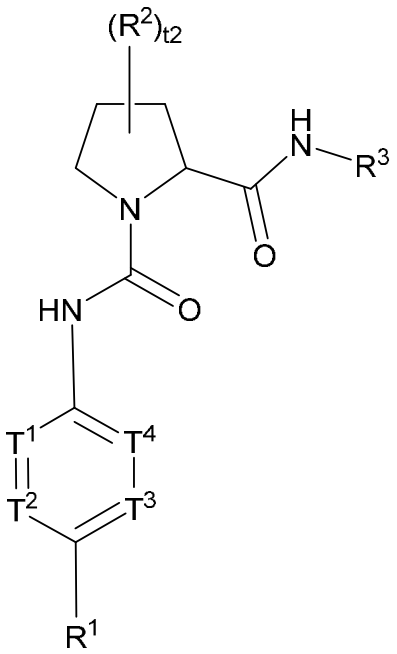
La Forma de realización A2 es una forma de realización adicional de la Forma de realización A1, en donde el compuesto es un compuesto de la Fórmula Ia:



Ia

o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este.

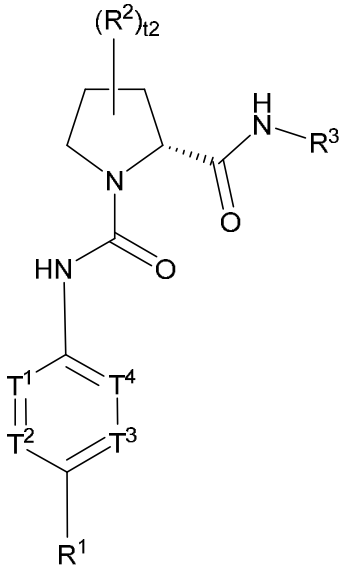
La Forma de realización A3 es una forma de realización adicional de la Forma de realización A1, en donde el compuesto es un compuesto de la Fórmula II:



II

o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

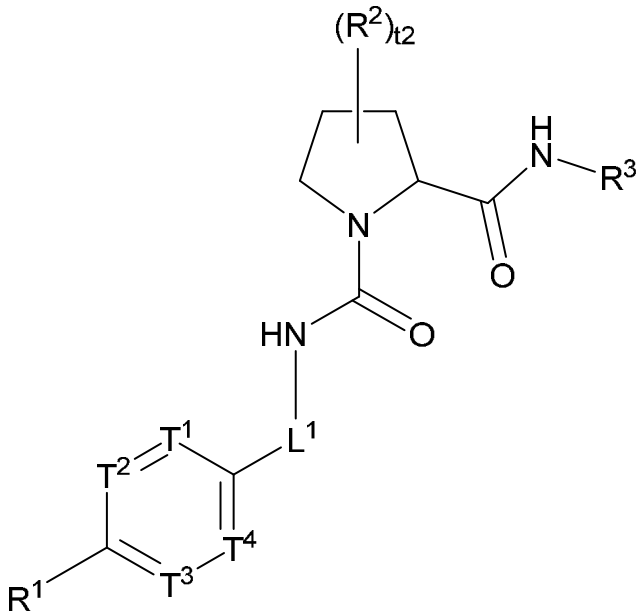
La Forma de realización A4 es una forma de realización adicional de la Forma de realización A1, en donde el compuesto es un compuesto de la Fórmula IIa:



IIa

o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

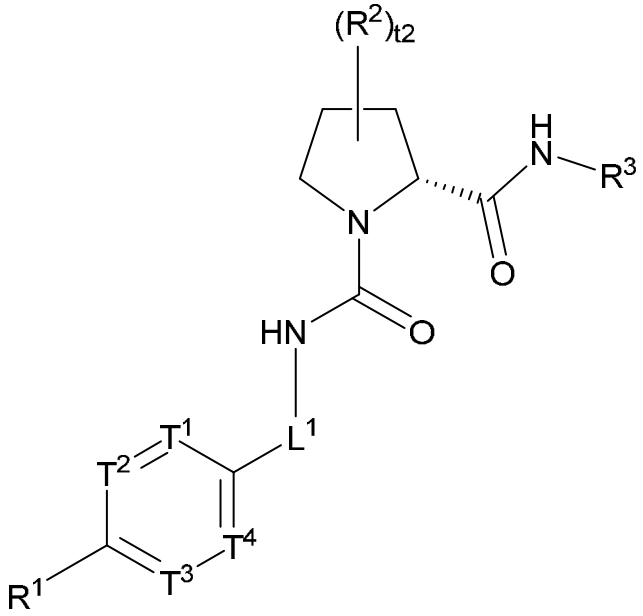
La Forma de realización A5 es una forma de realización adicional de la Forma de realización A1, en donde el compuesto es un compuesto de la Fórmula III:



III

o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico. La Forma de realización A5 es una forma de realización adicional de la Forma de realización A5, en donde L^1 es CH_2. En la presente, a continuación, cuando se hace referencia a la Forma de realización A5, esta incluye la Forma de realización A5 y cualquiera de sus formas de realización adicionales (Forma de realización A5-a).

La Forma de realización A6 es una forma de realización adicional de la Forma de realización A1, en donde el compuesto es un compuesto de la Fórmula IIIa:

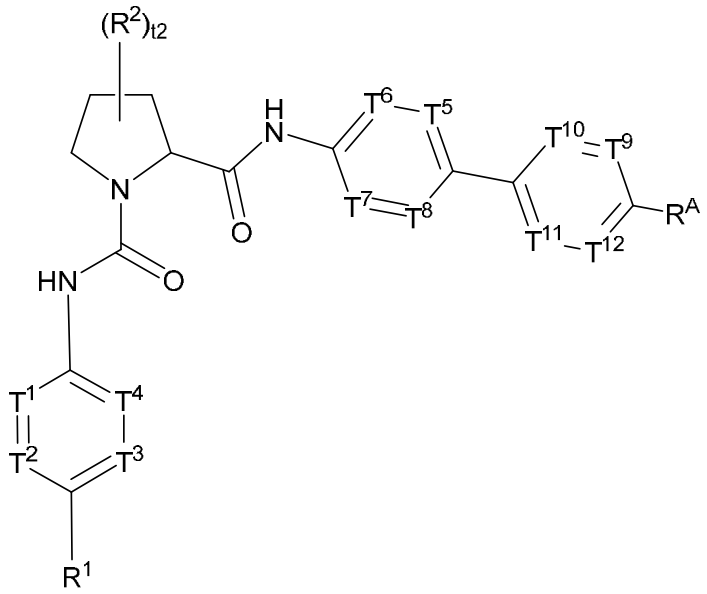


IIIa

o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico. La Forma de

realización A6 es una forma de realización adicional de la Forma de realización A6, en donde L^1 es CH_2. En la presente a continuación, cuando se hace referencia a la Forma de realización A6, esta incluye la Forma de realización A6 y cualquiera de sus formas de realización adicionales (Forma de realización A6-a).

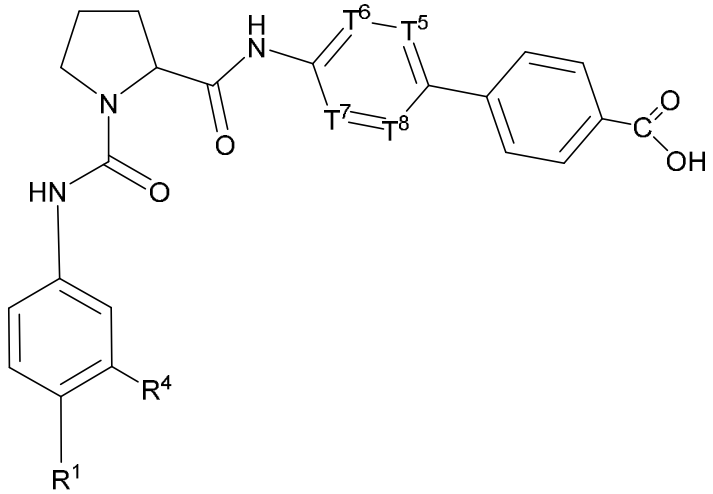
La Forma de realización A7 es una forma de realización adicional de la Forma de realización A1, en donde el compuesto es un compuesto de la Fórmula IV:



IV

o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

La Forma de realización A7-a es una forma de realización adicional de la Forma de realización A7, en donde el compuesto es un compuesto de la Fórmula IV-1:



IV-1

o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico;

R^1 es propan-2-il, prop-1-en-2-il, trifluorometilo o ciclopropilo;

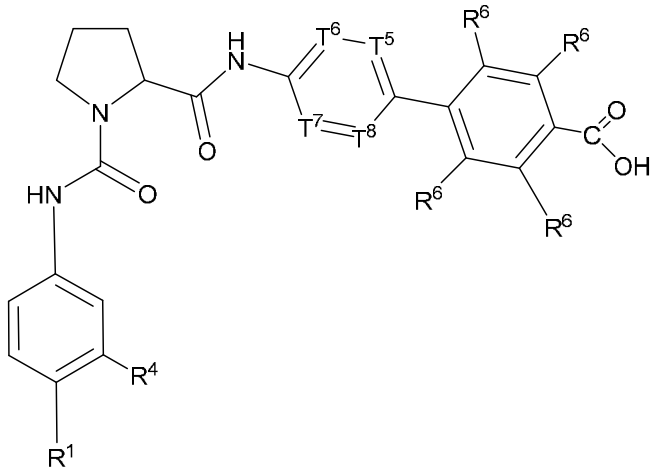
R^4 es H, halo, o C_{1-2} alquilo;

cada uno de T^5, T^6, T^7 y T^8 es independientemente CR^5, o uno de T^5, T^6, T^7 y T^8 es N, y cada uno de los otros tres de T^5, T^6, T^7 y T^8 es independientemente CR^5; y

cada R^5 es independientemente H, halógeno, -CN, C_{1-2} alquilo, C_{1-2} haloaquilo, C_{1-2} alcoxi o C_{1-2} haloalcoxi.

La Forma de realización A7-a-1 es una forma de realización adicional de la Forma de realización A7-a, en donde R^1 es propan-2-il, o trifluorometilo; R^4 es H, F, Cl, o C_{1-2} alquilo; cada uno de T^5, T^6, T^7 y T^8 es independientemente CR^5; y cada R^5 es independientemente H, F, Cl, C_{1-2} alquilo, C_{1-2} haloalquilo, C_{1-2} alcoxi o C_{1-2} haloalcoxi. La Forma de realización A7-a-2 es una forma de realización adicional de la Forma de realización A7-a, en donde R^1 es propan-2-il, o trifluorometilo; R^4 es H, F o C_{1-2} alquilo (por ejemplo, metilo); cada uno de T^5, T^6, T^7 y T^8 es independientemente CR^5; y cada R^5 es independientemente H, F, C_{1-2} alquilo, C_{1-2} haloalquilo, C_{1-2} alcoxi o C_{1-2} haloalcoxi. La Forma de realización A7-a-3 es una forma de realización adicional de la Forma de realización A7-a, en donde R^1 es propan-2-il o trifluorometilo; R^4 es H, F o C_{1-2} alquilo (por ejemplo, metilo); cada uno de T^5, T^6, T^7 y T^8 es independientemente CR^5; y cada R^5 es H. La Forma de realización A7-a-4 es una forma de realización adicional de la Forma de realización A7-a, en donde R^1 es propan-2-il o trifluorometilo; R^4 es H, F, Cl o C_{1-2} alquilo; uno de T^5, T^6, T^7 y T^8 es N, y cada uno de los otros tres de T^5, T^6, T^7 y T^8 es independientemente CR^5; y cada R^5 es independientemente H, F, Cl, C_{1-2} alquilo, C_{1-2} haloalquilo, C_{1-2} alcoxi o C_{1-2} haloalcoxi.

La forma de realización A7-b es una forma de realización adicional de la Forma de realización A7, en donde el compuesto es un compuesto de la Fórmula IV-2:



IV-2

o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico;

R^1 es propan-2-il, prop-1-en-2-il, trifluorometilo o ciclopropilo;

R^4 es H, halo, o C_{1-2} alquilo;

cada uno de T^5, T^6, T^7 y T^8 es independientemente CR^5, o uno de T^5, T^6, T^7 y T^8 es N, y cada uno de los otros tres de T^5, T^6, T^7 y T^8 es independientemente CR^5;

cada R^5 es independientemente H, halógeno, -CN, C_{1-2} alquilo, C_{1-2} haloaquilo, C_{1-2} alcoxi o C_{1-2} haloalcoxi; y

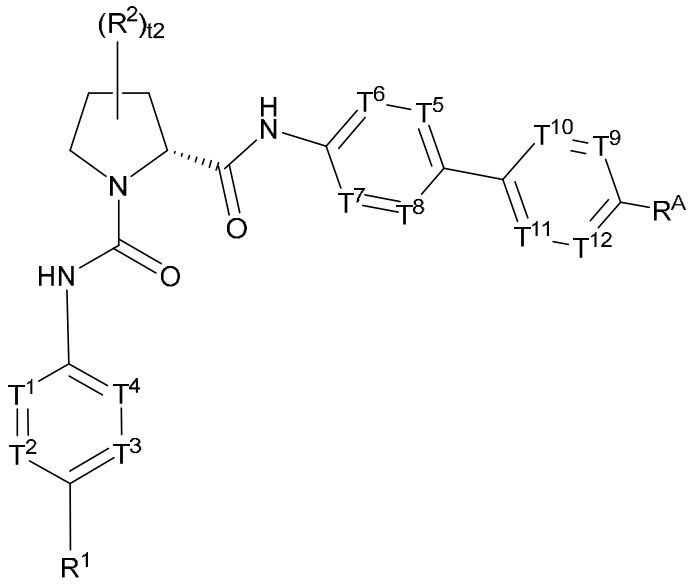
cada R^6 es independientemente H, halógeno, -CN, C_{1-2} alquilo, C_{1-2} haloaquilo, C_{1-2} alcoxi o C_{1-2} haloalcoxi, siempre que al menos uno de los cuatro R^6 es diferente de H (por ejemplo, uno o dos R^6 son diferentes de H).

La Forma de realización A7-b-1 es una forma de realización adicional de la Forma de realización A7-b, en donde R^1 es propan-2-il, o trifluorometilo; R^4 es H, F, Cl, o C_{1-2} alquilo; cada uno de T^5, T^6, T^7 y T^8 es independientemente CR^5; y cada R^5 es independientemente H, F, Cl, C_{1-2} alquilo, C_{1-2} haloalquilo, C_{1-2} alcoxi o C_{1-2} haloalcoxi. La Forma de realización A7-b-2 es una forma de realización adicional de la Forma de realización A7-b, en donde R^1 es propan-2-il o triflurometilo; R^4 es H, F, o C_{1-2} alquilo (por ejemplo, metilo); cada uno de T^5, T^6, T^7 y T^8 es independientemente CR^5; cada R^5 es independientemente H, F, C_{1-2} alquilo, C_{1-2} haloalquilo, C_{1-2} alcoxi, o C_{1-2} haloalcoxi; y cada R^6 es independientemente H, halógeno, C_{1-2} alquilo, C_{1-2} haloalquilo, C_{1-2} alcoxi o C_{1-2} haloalcoxi, siempre que al menos uno de los cuatro R^6 es diferente de H. La Forma de realización A7-b-3 es una forma de realización adicional de la Forma de realización A7-b, en donde R^1 es propan-2-il o triflurometilo; R^4 es H, F o C_{1-2} alquilo (por ejemplo, metilo); cada uno de T^5, T^6, T^7 y T^8 es independientemente CR^5; cada R^5 es H; y cada R^6 es independientemente H, halógeno, C_{1-2} alquilo, C_{1-2} haloalquilo, C_{1-2} alcoxi o C_{1-2} haloalcoxi, siempre que al menos uno de los cuatro R^6 es diferente de H. La Forma de realización A7-b-4 es una forma de realización adicional de la Forma de realización A7-b, en donde R^1 es propan-2-il o triflurometilo; R^4 es H, F, Cl o C_{1-2} alquilo; uno de T^5, T^6, T^7 y T^8 es N, y cada uno de los otros tres de T^5, T^6, T^7 y T^8 es independientemente CR^5; cada R^5 es independientemente H, F, Cl, C_{1-2} alquilo, C_{1-2} haloalquilo, C_{1-2} alcoxi o C_{1-2} haloalcoxi; y cada R^6 es independientemente H, halógeno, C_{1-2} alquilo, C_{1-2} haloalquilo, C_{1-2} alcoxi o C_{1-2} haloalcoxi, siempre que al menos uno de los cuatro R^6 es diferente de H. La Forma de realización A7-b-5 es una forma de realización adicional de la Forma de realización A7-b, en donde R^1 es propan-2-il o triflurometilo; R^4 es H, F, Cl o C_{1-2} alquilo; uno de T^5, T^6, T^7 y T^8 es N, y cada uno de los otros tres de T^5, T^6, T^7 y T^8 es independientemente CR^5; cada R^5 es independientemente H, F, Cl, C_{1-2} alquilo, C_{1-2} haloalquilo, C_{1-2} alcoxi o C_{1-2} haloalcoxi; y cada uno de R^6 es independientemente H, halógeno, C_{1-2} alquilo, C_{1-2} haloalquilo,

C_{1-2} alcoxi o C_{1-2} haloalcoxi, siempre que al menos uno de los cuatro R^6 es diferente de H y que los otros tres de los cuatro R^6 son H.

En la presente a continuación, cuando se hace referencia a la Forma de realización A7, esta incluye la Forma de realización A7 y cualquiera de sus formas de realización adicionales (Forma de realización A7-a, A7-b, Formas de realización A7-a-1 a A7-a-4, y A7-b-1 a A7-b-5).

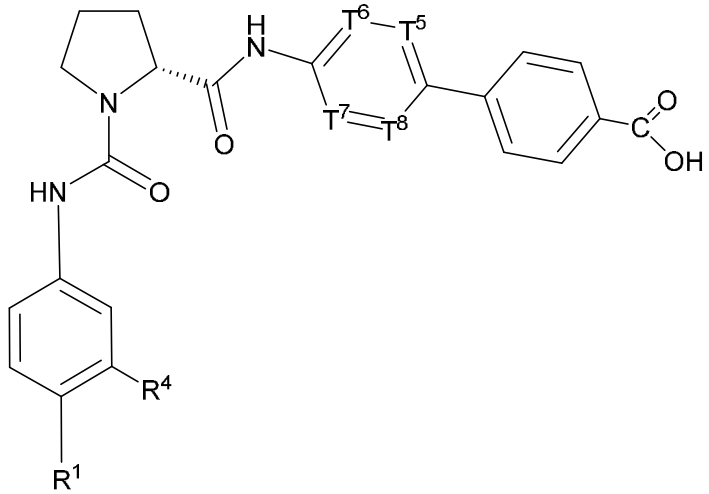
La Forma de realización A8 es una forma de realización adicional de la Forma de realización A1, en donde el compuesto es un compuesto de la Fórmula IVa:



IVa

o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

La Forma de realización A8 es una forma de realización adicional de la Forma de realización A8, en donde el compuesto es un compuesto de la Fórmula IVa-1:



IVa-1

o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico;

R^1 es propan-2-il, prop-1-en-2-il, trifluorometilo o ciclopropilo;

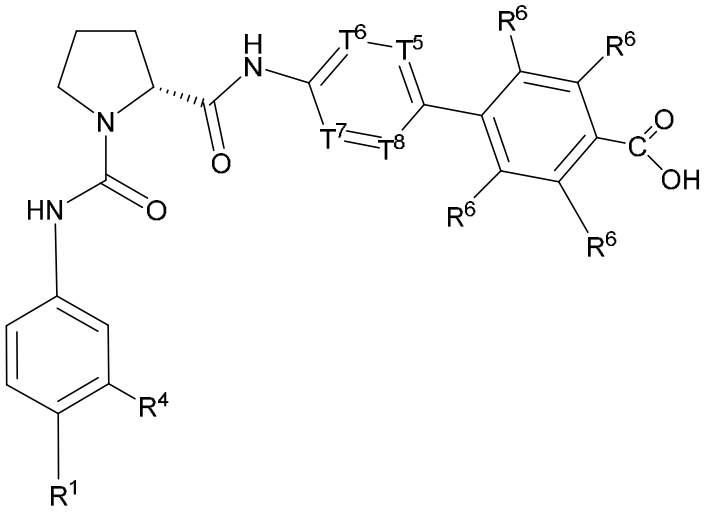
R^4 es H, halo, o C_{1-2} alquilo;

cada uno de T^5, T^6, T^7 y T^8 es independientemente CR^5, o uno de T^5, T^6, T^7 y T^8 es N, y cada uno de los otros tres de T^5, T^6, T^7 y T^8 es independientemente CR^5; y

cada R^5 es independientemente H, halógeno, -CN, C_{1-2} alquilo, C_{1-2} haloaquilo, C_{1-2} alcoxi o C_{1-2} haloalcoxi.

La Forma de realización A8-a-1 es una forma de realización adicional de la Forma de realización A8-a, en donde R^1 es propan-2-il, o trifluorometilo; R^4 es H, F, Cl, o C_{1-2} alquilo; cada uno de T^5, T^6, T^7 y T^8 es independientemente CR^5; y cada R^5 es independientemente H, F, Cl, C_{1-2} alquilo, C_{1-2} haloalquilo, C_{1-2} alcoxi o C_{1-2} haloalcoxi. La Forma de realización A8-a-2 es una forma de realización adicional de la Forma de realización A8-a, en donde R^1 es propan-2-il, o trifluorometilo; R^4 es H, F o C_{1-2} alquilo (por ejemplo, metilo); cada uno de T^5, T^6, T^7 y T^8 es independientemente CR^5; y cada R^5 es independientemente H, F, C_{1-2} alquilo, C_{1-2} haloalquilo, C_{1-2} alcoxi o C_{1-2} haloalcoxi. La Forma de realización A8-a-3 es una forma de realización adicional de la Forma de realización A8-a, en donde R^1 es propan-2-il o trifluorometilo; R^4 es H, F o C_{1-2} alquilo (por ejemplo, metilo); cada uno de T^5, T^6, T^7 y T^8 es independientemente CR^5; y cada R^5 es H. La Forma de realización A8-a-4 es una forma de realización adicional de la Forma de realización A8-a, en donde R^1 es propan-2-il o trifluorometilo; R^4 es H, F, Cl o C_{1-2} alquilo; uno de T^5, T^6, T^7 y T^8 es N, y cada uno de los otros tres de T^5, T^6, T^7 y T^8 es independientemente CR^5; y cada R^5 es independientemente H, F, Cl, C_{1-2} alquilo, C_{1-2} haloalquilo, C_{1-2} alcoxi o C_{1-2} haloalcoxi.

La Forma de realización A8-b es una forma de realización adicional de la Forma de realización A8, en donde el compuesto es un compuesto de la Fórmula IVa-2:



IVa-2

o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico;

R^1 es propan-2-il, prop-1-en-2-il, trifluorometilo o ciclopropilo;

R^4 es H, halo, o C_{1-2} alquilo;

cada uno de T^5, T^6, T^7 y T^8 es independientemente CR^5, o uno de T^5, T^6, T^7 y T^8 es N, y cada uno de los otros tres de T^5, T^6, T^7 y T^8 es independientemente CR^5;

cada R^5 es independientemente H, halógeno, -CN, C_{1-2} alquilo, C_{1-2} haloaquilo, C_{1-2} alcoxi o C_{1-2} haloalcoxi; y

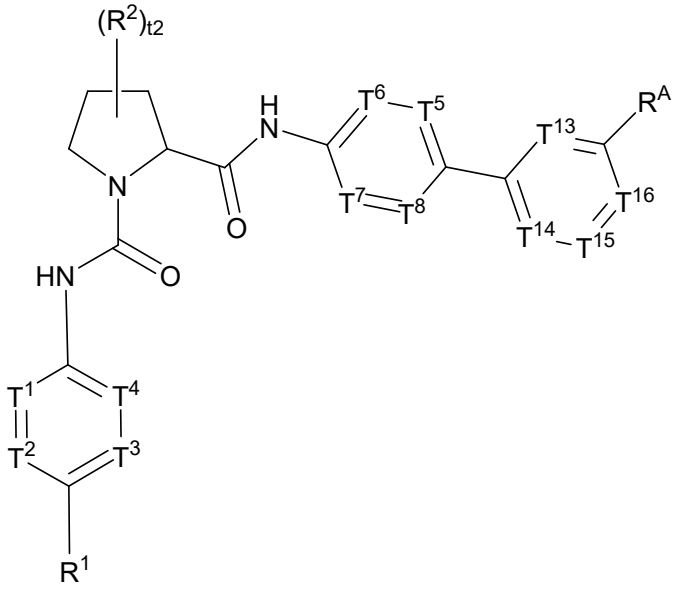
cada R^6 es independientemente H, halógeno, -CN, C_{1-2} alquilo, C_{1-2} haloaquilo, C_{1-2} alcoxi o C_{1-2} haloalcoxi, siempre que al menos uno de los cuatro R^6 es diferente de H (por ejemplo, uno o dos R^6 son diferentes de H).

La Forma de realización A8-b-1 es una forma de realización adicional de la Forma de realización A8-b, en donde R^1 es propan-2-il, o trifluorometilo; R^4 es H, F, Cl, o C_{1-2} alquilo; cada uno de T^5, T^6, T^7 y T^8 es independientemente CR^5; y cada R^5 es independientemente H, F, Cl, C_{1-2} alquilo, C_{1-2} haloalquilo, C_{1-2} alcoxi o C_{1-2} haloalcoxi. La Forma de realización A8-b-2 es una forma de realización adicional de la Forma de realización A8-b, en donde R1 es propan-2-il o trifluromotilo; R^4 es H, F, o C_{1-2} alquilo (por ejemplo, metilo); cada uno de T^5, T^6, T^7 y T^8 es independientemente CR^5; cada R^5 es independientemente H, F, C_{1-2} alquilo, C_{1-2} haloalquilo, C_{1-2} alcoxi, o C_{1-2} haloalcoxi; y cada R^6 es independientemente H, halógeno, C_{1-2} alquilo, C_{1-2} haloalquilo, C_{1-2} alcoxi o C_{1-2} haloalcoxi, siempre que al menos uno de los cuatro R^6 es diferente de H. La Forma de realización A8-b-3 es una forma de realización adicional de la Forma de realización A8-b, en donde R^1 es propan-2-il o trifluromotilo; R^4 es H, F o C_{1-2} alquilo (por ejemplo, metilo); cada uno de T^5, T^6, T^7 y T^8 es independientemente CR^5; cada R^5 es H; y cada R^6 es independientemente H, halógeno, C_{1-2} alquilo, C_{1-2} haloalquilo, C_{1-2}

alcoxi o C_{1-2} haloalcoxi, siempre que al menos uno de los cuatro R^6 es diferente de H. La Forma de realización A8-b-4 es una forma de realización adicional de la Forma de realización A8-b, en donde R^1 es propan-2-il o triflurometilo; R^4 es H, F, Cl o C_{1-2} alquilo; uno de T^5, T^6, T^7 y T^8 es N, y cada uno de los otros tres de T^5, T^6, T^7 y T^8 es independientemente CR^5; cada R^5 es independientemente H, F, Cl, C_{1-2} alquilo, C_{1-2} haloalquilo, C_{1-2} alcoxi o C_{1-2} haloalcoxi; y cada R^6 es independientemente H, halógeno, C_{1-2} alquilo, C_{1-2} haloalquilo, C_{1-2} alcoxi o C_{1-2} haloalcoxi, siempre que al menos uno de los cuatro R^6 es diferente de H. La Forma de realización A8-b-5 es una forma de realización adicional de la Forma de realización A8-b, en donde R^1 es propan-2-il o triflurometilo; R^4 es H, F, Cl o C_{1-2} alquilo; uno de T^5, T^6, T^7 y T^8 es N, y cada uno de los otros tres de T^5, T^6, T^7 y T^8 es independientemente CR^5; cada R^5 es independientemente H, F, Cl, C_{1-2} alquilo, C_{1-2} haloalquilo, C_{1-2} alcoxi o C_{1-2} haloalcoxi; y cada R^6 es independientemente H, halógeno, C_{1-2} alquilo, C_{1-2} haloalquilo, C_{1-2} alcoxi o C_{1-2} haloalcoxi, siempre que uno de los cuatro R^6 es diferente de H y que los otros tres R^6 son H.

En la presente a continuación, cuando se hace referencia a la Forma de realización A8, esta incluye la Forma de realización A8 y cualquiera de sus formas de realización adicionales (Forma de realización A8-a, A8-b, Formas de realización A8-a-1 a A8-a-4 y A8-b-1 a A8-b-5).

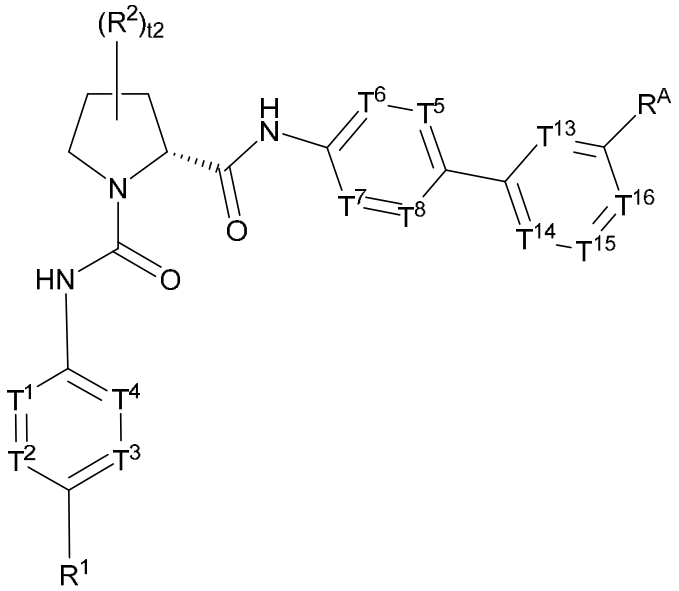
La Forma de realización A9 es una forma de realización adicional de la Forma de realización A1, en donde el compuesto es un compuesto de la Fórmula V:



V

o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

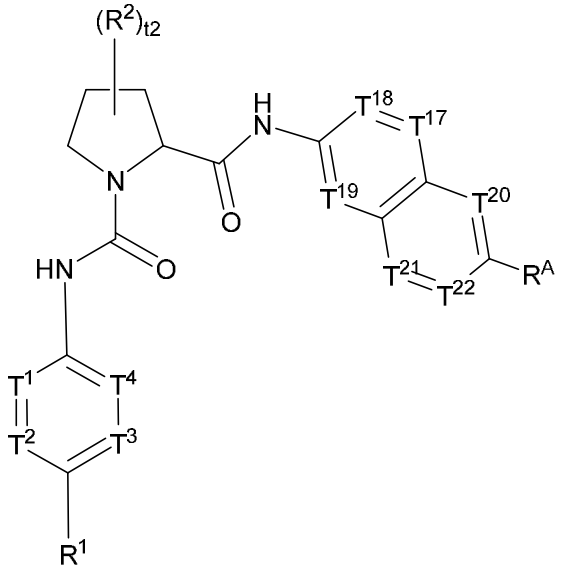
La Forma de realización A10 es una forma de realización adicional de la Forma de realización A1, en donde el compuesto es un compuesto de la Fórmula Va:



Va

o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

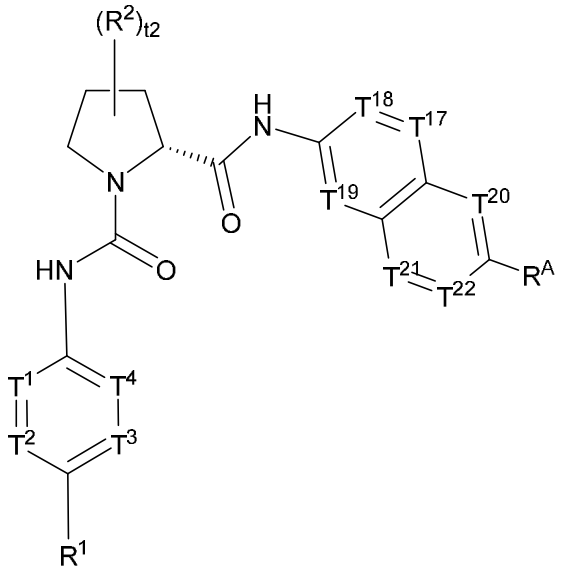
La Forma de realización A11 es una forma de realización adicional de la Forma de realización A1, en donde el compuesto es un compuesto de la Fórmula VI:



VI

o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

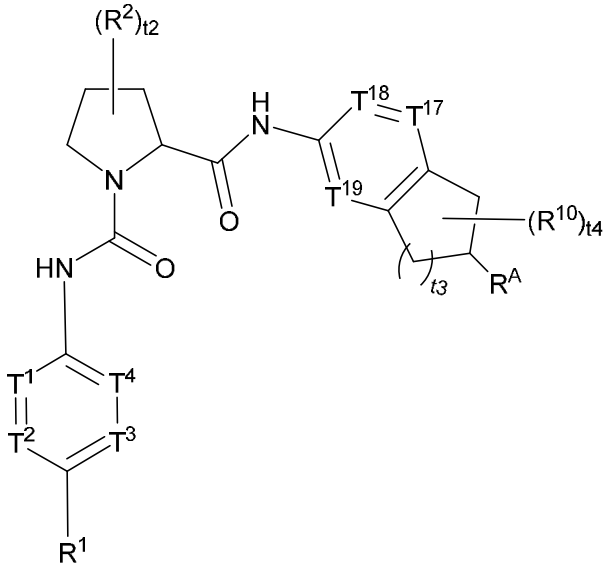
La Forma de realización A12 es una forma de realización adicional de la Forma de realización A1, en donde el compuesto es un compuesto de la Fórmula VIa:



VIa

o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

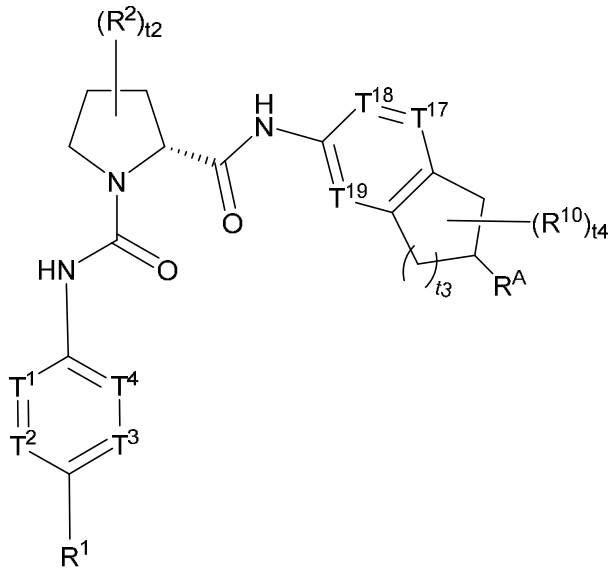
La Forma de realización A13 es una forma de realización adicional de la Forma de realización A1, en donde el compuesto es un compuesto de la Fórmula VII:



VII

o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

La Forma de realización A14 es una forma de realización adicional de la Forma de realización A1, en donde el compuesto es un compuesto de la Fórmula VIIa:



VIIa

o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

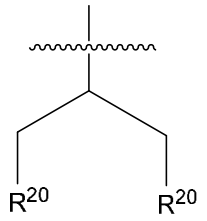
La Forma de realización A15 es una forma de realización adicional de cualquiera de las Formas de realización A1 a A14, que incluye las formas de realización adicionales descritas en la presente, en donde R^1 es halógeno, -CN, C_{1-8} alquilo, C_{2-8} alquenilo, (C_{3-6} cicloalquil)-C_{1-4} alquil- o C_{3-6} cicloalquilo, en donde cada uno de C_{1-8} alquilo, C_{2-8} alquenilo, (C_{3-6} ccicloalquil)-C_{1-4} alquil- o C_{3-6} cicloalquilo se sustituye opcionalmente con 1, 2, 3, 4, 5 o 6 sustituyentes, cada uno seleccionado de manera independiente de halógeno, -OH, -CN, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} haloalquilo, C_{1-4} alcoxi y C_{1-4} haloalcoxi. La Forma de realización A15-a es una forma de realización adicional de la Forma de realización A15, en donde R^1 es C_{1-8} alquilo se sustituye opcionalmente con 1, 2, 3, 4, 5 o 6 sustituyentes, cada uno seleccionado de manera independiente de halógeno, -OH, -CN, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} haloalquilo, C_{1-4} alcoxi y C_{1-4} haloalcoxi. La Forma de realización A15-b es una forma de realización adicional de la Forma de realización A15, en donde R^1 es C_{2-6} alquilo se sustituye opcionalmente con 1, 2, 3, 4, 5 o 6 sustituyentes, cada uno seleccionado de manera independiente de halógeno, -OH, -CN, C_{1-4}alcoxi y C_{1-4} haloalcoxi. La Forma de realización A15-c es una forma de realización adicional de la Forma de realización A15, en donde R^1 es C_{2-4} alquilo se sustituye opcionalmente con 1, 2, 3, 4, 5 o 6 sustituyentes, cada uno seleccionado de manera independiente de halógeno, -OH, -CN, C_{1-4}alcoxi y C_{1-4} haloalcoxi. La Forma de realización A15-d es una forma de realización adicional de la Forma de realización A15, en donde R^1 es C_{2-4} alquilo se sustituye opcionalmente con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes, cada uno seleccionado de manera independiente de halógeno, -OH, -CN, C_{1-4} alcoxi y C_{1-4} haloalcoxi. La Forma de realización A15-e es

una forma de realización adicional de la Forma de realización A15, en donde R^1 es C_{2-4} alquilo se sustituye opcionalmente con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes, cada uno seleccionado de manera independiente de halógeno, -OH, C_{1-4} alcoxi y C_{1-4} haloalcoxi. En la presente a continuación, cuando se hace referencia a la Forma de realización A15, esta incluye la Forma de realización A16 y cualquiera de sus formas de realización adicionales (Formas de realización A15-a a A15-e).

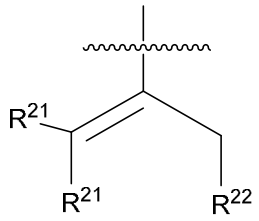
La Forma de realización A16 es una forma de realización adicional de cualquiera de las Formas de realización A1 a A14, que incluye las formas de realización adicionales descritas en la presente, en donde R^1 es halógeno, C_{3-6} alquilo, C_{3-6} alquenilo, (C_{3-6} cicloalquil)-C_{1-4} alquil- o C_{3-6} cicloalquilo, en donde cada uno de los C_{3-6} alquilo, C_{3-6} alquenilo, (C_{3-6} cicloalquil)-C_{1-4} alquil- o C_{3-6} cicloalquil se sustituye opcionalmente con 1, 2, 3, 4, 5 o 6 sustituyentes, cada uno seleccionado de manera independiente de halógeno, -OH, -CN, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} haloalquilo, C_{1-4} alcoxi y C_{1-4} haloalcoxi. La Forma de realización A16-a es una forma de realización adicional de la Forma de realización A16, en donde R^1 es ciclobutilo sustituido opcionalmente con 1, 2, 3, 4, 5 o 6 sustituyentes, cada uno seleccionado de manera independiente de halógeno, -OH, -CN, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} haloalquilo, C_{1-4} alcoxi y C_{1-4} haloalcoxi. La Forma de realización A16-b es una forma de realización adicional de la Forma de realización A16, en donde R^1 es ciclobutilo sustituido opcionalmente con 1 o 2 sustituyentes, cada uno seleccionado de manera independiente de halógeno, -OH, -CN, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} haloalquilo, C_{1-4} alcoxi y C_{1-4} haloalcoxi. La Forma de realización A16-c es una forma de realización adicional de la Forma de realización A16, en donde R^1 es C_{3-4} alquilo sustituido opcionalmente con 1, 2, 3, 4, 5 o 6 sustituyentes, cada uno seleccionado de manera independiente de halógeno, -OH, -CN, C_{1-4} alcoxi y C_{1-4} haloalcoxi. La Forma de realización A16-d es una forma de realización adicional de la Forma de realización A16, en donde R^1 es C_{3-4} alquilo sustituido opcionalmente con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes, cada uno seleccionado de manera independiente de halógeno, -OH, -CN, C_{1-4} alcoxi y C_{1-4} haloalcoxi. La Forma de realización A16-e es una forma de realización adicional de la Forma de realización A16, en donde R^1 es C_{3-4} alquilo sustituido opcionalmente con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes, cada uno seleccionado de manera independiente de halógeno, -OH, C_{1-4} alcoxi y C_{1-4} haloalcoxi. En la presente a continuación, cuando se hace referencia a la Forma de realización A16, esta incluye la Forma de realización A16 y cualquiera de sus formas de realización adicionales (Formas de realización A16-a a A16-e).

La Forma de realización A17 es una forma de realización adicional de

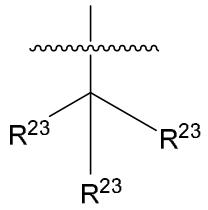
cualquiera de las Formas de realización A1 a A14, que incluye las formas de realización adicionales descritas en la presente, en donde R^1 es ciclopropilo, ciclobutilo R^{1a}, R^{1b} o R^{1c},



R^{1a}



R^{1b}



R^{1c}

en donde cada uno de los ciclopropilos o ciclobutilos se sustituye opcionalmente con 1, 2, 3 o 4 R^S;

cada R^{20} es independientemente H, halógeno, -OH, C_{1-2} alquilo, C_{1-2} haloalquilo, C_{1-2} alcoxi o C_{1-2} haloalcoxi;

cada R^{21} es independientemente H, C_{1-2} alquilo o C_{1-2} haloalcoxi;

R^{22} es H, halógeno, C_{1-2} alquilo, C_{1-2} hidroxialquilo, C_{1-2} haloalquilo, C_{1-2} alcoxi o C_{1-2} haloalcoxi;

cada R^{23} es independientemente halógeno, C_{1-2} alquilo, C_{1-2} hidroxialquilo, C_{1-2} haloalquilo, C_{1-2} alcoxi o C_{1-2} haloalcoxi; y

cada R^S es independientemente halógeno, -OH, C_{1-2} alquilo, C_{1-2} hidroxialquilo, C_{1-2} haloalquilo, C_{1-2} alcoxi o C_{1-2} haloalcoxi. La Forma de realización A17-a es una forma de realización adicional de la Forma de realización A17, en donde R^1 es R^{1a}. La Forma de realización A17-b es una forma de realización adicional de la Forma de realización A17, en donde R^1 es R^{1a} y cada R^{20} es independientemente H, halógeno, -OH, C_{1-2} alquilo o C_{1-2} haloalquilo. La Forma de realización A17-b es una forma de realización adicional de la Forma de realización A17, en donde R^1 es R^{1a} y cada R^{20} es independientemente H, -OH, C_{1-2} alquilo o C_{1-2} haloalquilo. La Forma de realización A17-c es una forma de realización adicional de la Forma de realización A17, en donde R^1 es R^{1a} y cada R^{20} es independientemente H, -OH o C_{1-2} alquilo. La Forma de realización A17-d es una forma de realización adicional de la Forma de realización A17, en donde R^1 es R^{1b}; cada R^{21} es independientemente H o C_{1-2} alquilo; y R^{22} es H, C_{1-2} alquilo o C_{1-2} hidroxialquilo. La Forma de realización A17-d es una forma de realización adicional de la Forma de realización A17, en donde R^1 es R^{1b}; cada R^{21} es independientemente H o C_{1-2} alquilo; y R^{22} es H o C_{1-2} alquilo. La Forma de realización A17-e es una forma de realización adicional de la Forma de realización A17, en donde R^1 es R^{1c}. La Forma de realización A17-f es una forma de realización adicional de la Forma de realización A17, en donde R^1 es R^{1c}; y cada R^{23} es independientemente

halógeno, C_{1-2} alquilo, C_{1-2} hidroxialquilo o C_{1-2} haloalquilo. La Forma de realización A17-g es una forma de realización adicional de la Forma de realización A17, en donde R^1 es R^{1c}; y cada R^{23} es independientemente C_{1-2} alquilo, C_{1-2} hidroxialquilo o C_{1-2} haloalquilo. La Forma de realización A17-h es una forma de realización adicional de la Forma de realización A17, en donde R^1 es R^{1c}; y cada R^{23} es independientemente C_{1-2} alquilo. La Forma de realización A17-i es una forma de realización adicional de la Forma de realización A17, en donde R^1 es R^{1c}; y cada R^{23} es metilo. En la presente, a continuación, cuando se hace referencia a la Forma de realización A17, esta incluye la Forma de realización A18 y cualquiera de sus formas de realización adicionales (Formas de realización A17-a a A17-i).

La Forma de realización A18 es una forma de realización adicional de cualquiera de las Formas de realización A1 a A14, que incluye las formas de realización adicionales descritas en la presente, en donde R^1 es propan-2-il, prop-1-en-2-il, trifluorometilo o ciclopropilo. La Forma de realización A18-a es una forma de realización adicional de la Forma de realización A18, en donde R^1 es propan-2-il, prop-1-en-2-il o ciclopropilo. La Forma de realización A18-b es una forma de realización adicional de la Forma de realización A18, en donde R^1 es propan-2-il, prop-1-en-2-il o trifluorometilo. La Forma de realización A18-c es una forma de realización adicional de la Forma de realización A18, en donde R^1 es trifluorometilo. En la presente, a continuación, cuando se hace referencia a la Forma de realización A18, esta incluye la Forma de realización A18 y cualquiera de sus formas de realización adicionales (Formas de realización A18-a a A18-c).

La Forma de realización A19 es una forma de realización adicional de cualquiera de las Formas de realización A1 a A14, que incluye las formas de realización adicionales descritas en la presente, en donde R^1 es propan-2-il.

La Forma de realización A20 es una forma de realización adicional de cualquiera de las Formas de realización A1 a A14, que incluye las formas de realización adicionales descritas en la presente, en donde R^1 es prop-1-en-2-il.

La Forma de realización A21 es una forma de realización adicional de cualquiera de las Formas de realización A1 a A14, que incluye las formas de realización adicionales descritas en la presente, en donde R^1 es ciclopropilo o ciclobutilo, cada uno sustituido opcionalmente con 1 o 2 sustituyentes, cada uno de los cuales es independientemente C_{1-2} alquilo o C_{1-2} haloalquilo. La Forma de realización A21 es una forma de realización adicional de cualquiera de la Forma de realización A21, en donde R^1 es ciclopropilo o ciclobutilo, cada uno sustituido opcionalmente con

C_{1-2} alquilo o C_{1-2} haloalquilo (por ejemplo, CF_3). La Forma de realización A21-b es una forma de realización adicional de la Forma de realización A21, en donde R^1 es ciclopropilo sustituido opcionalmente con uno de C_{1-2} alquilo o C_{1-2} haloalquilo (por ejemplo, CF_3). La Forma de realización A21-c es una forma de realización adicional de la Forma de realización A21, en donde R^1 es ciclopropilo. La Forma de realización A21-d es una forma de realización adicional de la Forma de realización A21, en donde R^1 es ciclobutilo. En la presente a continuación, cuando se hace referencia a la Forma de realización A21, esta incluye la Forma de realización A21 y cualquiera de sus formas de realización adicionales (Formas de realización A21-a a A21-d).

La Forma de realización A22 es una forma de realización adicional de cualquiera de las Formas de realización A1 a A14, que incluye las formas de realización adicionales descritas en la presente, en donde R^1 es C_{1-4} haloalquilo o halo. La Forma de realización A22 es una forma de realización adicional de la Forma de realización A22, en donde R^1 es C_{1-4} haloalquilo, por ejemplo, R^1 es C_{1-2} haloalquilo. La Forma de realización A22-b es una forma de realización adicional de la Forma de realización A22, en donde R^1 es C_{1-2} haloalquilo, por ejemplo, R^1 es C_{1-2} fluoroalquilo. La Forma de realización A22-c es una forma de realización adicional de la Forma de realización A22, en donde R^1 es trifluorometilo. La Forma de realización A22-d es una forma de realización adicional de la Forma de realización A22, en donde R^1 es halo, por ejemplo, Cl. En la presente a continuación, cuando se hace referencia a la Forma de realización A22, esta incluye la Forma de realización A22 y cualquiera de sus formas de realización adicionales (Formas de realización A22-a y A22-d).

La Forma de realización A23 es una forma de realización adicional de cualquiera de las Formas de realización A1 a A22, que incluye las formas de realización adicionales descritas en la presente, en donde cada uno de T^1, T^2, T^3 y T^4 es independientemente CR^4. La Forma de realización A23-a es una forma de realización adicional de la Forma de realización A23, en donde cada uno de T^1, T^2 y T^4 es CH; y T^3 es CR^4. La Forma de realización A23-b es una forma de realización adicional de la Forma de realización A23, en donde cada uno de T^1, T^2 y T^4 es CH; T^3 es CR^4; y R^4 es H, halo, C_{1-2} alquilo o C_{1-2} haloalquilo. La Forma de realización A23-c es una forma de realización adicional de la Forma de realización A23, en donde cada uno de T^1, T^2 y T^4 es CH; T^3 es CR^4; y R^4 es H, F o metilo. En la presente a continuación, cuando se hace referencia a la Forma de realización A23, esta incluye la Forma de realización A23 y cualquiera de sus formas de realización adicionales (Formas de realización A23-a a A23-c).

La Forma de realización A24 es una forma de realización adicional de cualquiera de las Formas de realización A1 a A22, que incluye las formas de realización adicionales descritas en la presente, en donde uno de T^1, T^2, T^3 y T^4 es N y las otras tres son cada una independientemente CR^4. La Forma de realización A24-a es una forma de realización adicional de la Forma de realización A24, en donde T^1 es N y cada uno de T^2, T^3 y T^4 es independientemente CR^4. En la presente a continuación, cuando se hace referencia a la Forma de realización A24, esta incluye la Forma de realización A24 y cualquiera de sus formas de realización adicionales (Forma de realización A24-a).

La Forma de realización A25 es una forma de realización adicional de cualquiera de las Formas de realización A1 a A22, que incluye las formas de realización adicionales descritas en la presente, en donde T^2 es N y cada uno de T^1, T^3 y T^4 es independientemente CR^4.

La Forma de realización A26 es una forma de realización adicional de cualquiera de las Formas de realización A1 a A22, que incluye las formas de realización adicionales descritas en la presente, en donde dos de T^1, T^2, T^3 y T^4 es N y las otras dos son cada una independientemente CR^4.

La Forma de realización A27 es una forma de realización adicional de cualquiera de las Formas de realización A1 a A26, que incluye las formas de realización adicionales descritas en la presente, en donde cada R^4 es independientemente H, halo, C_{1-2} alquilo o C_{1-2} haloalquilo.

La Forma de realización A28 es una forma de realización adicional de cualquiera de las Formas de realización A1 a A26, que incluye las formas de realización adicionales descritas en la presente, en donde cada R^4 es independientemente H, halo o C_{1-2} alquilo. La Forma de realización A28 es una forma de realización adicional de la Forma de realización A28, en donde cada R^4 es independientemente H, F o metilo. La Forma de realización A28-b es una forma de realización adicional de la Forma de realización A28, en donde cada R^4 es independientemente H o F. La Forma de realización A28-c es una forma de realización adicional de la Forma de realización A28, en donde cada R^4 es independientemente H o F. En la presente a continuación, cuando se hace referencia a la Forma de realización A28, esta incluye la Forma de realización A28 y cualquiera de sus formas de realización adicionales (Formas de realización A28-a y A28-b).

La Forma de realización A29 es una forma de realización adicional de cualquiera de las Formas de realización A1 a A26, que incluye las formas de

realización adicionales descritas en la presente, en donde cada R^4 es independientemente H o C_{1-2} alquilo. La Forma de realización A29-a es una forma de realización adicional de la Forma de realización A29, en donde cada R^4 es independientemente H o metilo. En la presente, a continuación, cuando se hace referencia a la Forma de realización A29, esta incluye la Forma de realización A29 y cualquiera de sus formas de realización adicionales (Forma de realización A29-a).

La Forma de realización A30 es una forma de realización adicional de cualquiera de las Formas de realización A1 a A26, que incluye las formas de realización adicionales descritas en la presente, en donde cada R^4 es H.

La Forma de realización A31 es una forma de realización adicional de cualquiera de las Formas de realización A1 a A30, que incluye las formas de realización adicionales descritas en la presente, en donde cada R^2 es independientemente halógeno, -OH, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} hidroxialquilo, C_{1-4} haloalquilo, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} haloalcoxi, C_{3-4} cicloalquilo o (C_{3-4} cicloalquil)-C_{1-4} alquil-; y t2 es 0 o 1. La Forma de realización A31 es una forma de realización adicional de la Forma de realización A31, en donde cada R^2 es independientemente halógeno, -OH, C_{1-2} alquilo, C_{1-2} hidroxialquilo, C_{1-2} haloalquilo, C_{1-2} alcoxi, C_{1-2} haloalcoxi o C_{3-4} cicloalquilo; y t2 es 0 o 1. La Forma de realización A31-b es una forma de realización adicional de la Forma de realización A31, en donde R^2 es -OH, C_{1-2} alquilo, C_{1-2} hidroxilalquilo, C_{1-2} haloalquilo, C_{1-2} alcoxi o C_{1-2} haloalcoxi; y t2 es 0 o 1. La Forma de realización A31-c es una forma de realización adicional de la Forma de realización A31, en donde R^2 es OH, C_{1-2} alquilo o C_{1-2} alcoxi; y t2 es 0 o 1. En la presente a continuación, cuando se hace referencia a la Forma de realización A31, esta incluye la Forma de realización A31 y cualquiera de sus formas de realización adicionales (Formas de realización A31-a a A31-c).

La Forma de realización A32 es una forma de realización adicional de cualquiera de las Formas de realización A1 a A30, que incluye las formas de realización adicionales descritas en la presente, en donde t2 es 0.

La Forma de realización A33 es una forma de realización adicional de cualquiera de las Formas de realización A1 a A30, que incluye las formas de realización adicionales descritas en la presente, en donde t2 es 2 o 3; y dos R^2, que están unidos a dos átomos de carbono de anillo adyacentes al anillo de prolina en la Fórmula I, junto con los dos átomos de carbono del anillo al que están unidos, forman C_{3-6} cicloalquilo que se sustituye opcionalmente con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes, cada uno seleccionado de manera independiente de halógeno, -OH, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} haloalquilo,

C_{1-4} alcoxi y C_{1-4} haloalcoxi. La Forma de realización A33 es una forma de realización adicional de la forma de realización A33, en donde t2 es 2 y dos R^2, que están unidos a dos átomos de carbono de anillo adyacentes al anillo de prolina en la Fórmula I, junto con los dos átomos de carbono del anillo al que están unidos, forman C_{3-6} cicloalquilo que se sustituye opcionalmente con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes, cada uno seleccionado de manera independiente de halógeno, -OH, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} haloalquilo, C_{1-4} alcoxi y C_{1-4} haloalcoxi. La Forma de realización A33-b es una forma de realización adicional de la Forma de realización A33, en donde t2 es 2; y dos R^2, que están unidos a dos átomos de carbono de anillo adyacentes al anillo de prolina en la Fórmula I, junto con los dos átomos de carbono del anillo al que están unidos, forman ciclopropilo que se sustituye opcionalmente con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de halógeno, -OH, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} haloalquilo, C_{1-4} alcoxi y C_{1-4} haloalcoxi. La Forma de realización A33-c es una forma de realización adicional de la Forma de realización A33, en donde t2 es 2 y dos R^2, que están unidos a dos átomos de carbono de anillo adyacentes al anillo de prolina en la Fórmula I, junto con los dos átomos de carbono del anillo al que están unidos, forman ciclopropilo fusionado al anillo de prolina, y el anillo bicíclico fusionado resultante es un anillo de 3-azabiciclo[3.1.0]hexano. En la presente a continuación, cuando se hace referencia a la Forma de realización A33, esta incluye la Forma de realización A33 y cualquiera de sus formas de realización adicionales (Formas de realización A33-a a A31-c).

La Forma de realización A34 es una forma de realización adicional de cualquiera de las Formas de realización A1 a A10 y A15 a A33, que incluye las formas de realización adicionales descritas en la presente, en donde cada uno de T^5, T^6, T^7 y T^8 es independientemente CR^5. La Forma de realización A34-a es una forma de realización adicional de la Forma de realización A34, en donde cada uno de T^5, T^6, T^7 y T^8 es CH. La Forma de realización A34-b es una forma de realización adicional de la Forma de realización A34, en donde tres de T^5, T^6, T^7 y T^8 son CH; uno de T^5, T^6, T^7 y T^8 es CR^5; y R^5 es halógeno, -CN, C_{1-2} alquilo, C_{1-2} haloalquilo, C_{1-2} alcoxi o C_{1-2} haloalcoxi. La Forma de realización A34-c es una forma de realización adicional de la Forma de realización A34, en donde tres de T^5, T^6, T^7 y T^8 son CH; uno de T^5, T^6, T^7 y T^8 es CR^5; y R^5 es F, Cl, C_{1-2} alquilo, C_{1-2} haloalquilo, C_{1-2} alcoxi o C_{1-2} haloalcoxi. La Forma de realización A34-d es una forma de realización adicional de la Forma de realización A34, en donde tres de T^5, T^6, T^7 y T^8 son CH; uno de T^5, T^6, T^7 y T^8 es CR^5; y R^5 es F, metilo o metoxi. La Forma de realización A34 es una forma de realización adicional de la Forma de realización A34, en donde al menos uno de los cuatro R^5 es

T^5, T^6, T^7 y T^8 es diferente de H. En la presente a continuación, cuando se hace referencia a la Forma de realización A34, esta incluye la Forma de realización A34 y cualquiera de sus formas de realización adicionales (Formas de realización A34-a a A34-e).

La Forma de realización A35 es una forma de realización adicional de cualquiera de las Formas de realización A1 a A10 y A15 a A33, que incluye las formas de realización adicionales descritas en la presente, en donde uno de T^5, T^6, T^7 y T^8 es N y las otras tres son cada una independientemente CR^5. La Forma de realización A35-a es una forma de realización adicional de la Forma de realización A35, en donde cada uno de los tres R^5 es H. La Forma de realización A35-b es una forma de realización adicional de la Forma de realización A35, en donde uno de los tres R^5 es halógeno, -CN, C_{1-2} alquilo, C_{1-2} haloalquilo, C_{1-2} alcoxi o C_{1-2} haloalcoxi y los otros dos R^5 son H. La Forma de realización A35-c es una forma de realización adicional de la Forma de realización A35, en donde uno de los tres R^5 es F, Cl, C_{1-2} alquilo, C_{1-2} haloalquilo, C_{1-2} alcoxi o C_{1-2} haloalcoxi; y los otros dos R^5 son H. La Forma de realización A35-d es una forma de realización adicional de la Forma de realización A35, en donde uno de los tres R^5 es F, metilo o metoxi; y los otros dos R^5 son H. En la presente a continuación, cuando se hace referencia a la Forma de realización A35, esta incluye la Forma de realización A35 y cualquiera de sus formas de realización adicionales (Formas de realización A35-a a A35-d).

La Forma de realización A36 es una forma de realización adicional de cualquiera de las Formas de realización A1 a A10 y A15 a A33, que incluye las formas de realización adicionales descritas en la presente, en donde T^5 es N y cada uno de T^6, T^7 y T^8 es independientemente CR^5. La Forma de realización A36-a es una forma de realización adicional de la Forma de realización A36, en donde cada uno de los tres R^5 es H. La Forma de realización A36-b es una forma de realización adicional de la Forma de realización A36, en donde uno de los tres R^5 (por ejemplo, R^5 en T^8) es halógeno, -CN, C_{1-2} alquilo, C_{1-2} haloalquilo, C_{1-2} alcoxi o C_{1-2} haloalcoxi y los otros dos R^5 son H. La Forma de realización A36-c es una forma de realización adicional de la Forma de realización A36, en donde uno de los tres R^5 (por ejemplo, R^5 en T^8) es F, Cl, C_{1-2} alquilo, C_{1-2} haloalquilo, C_{1-2} alcoxi o C_{1-2} haloalcoxi y los otros dos R^5 son H. La Forma de realización A36-d es una forma de realización adicional de la Forma de realización A36, en donde uno de los tres R^5 (por ejemplo, R^5 en T^8) es F, metilo o metoxi; y los otros dos R^5 son H. En la presente a continuación, cuando se hace referencia a la Forma de realización A36, esta incluye la Forma de realización A36 y

cualquiera de sus formas de realización adicionales (Formas de realización A36-a a A36-d).

La Forma de realización A37 es una forma de realización adicional de cualquiera de las Formas de realización A1 a A10 y A15 a A33, que incluye las formas de realización adicionales descritas en la presente, en donde T^6 es N y cada uno de T^5, T^7 y T^8 es independientemente CR^5. La Forma de realización A37-a es una forma de realización adicional de la Forma de realización A37, en donde cada uno de los tres R^5 es H. La Forma de realización A37-b es una forma de realización adicional de la Forma de realización A37, en donde uno de los tres R^5 es halógeno, -CN, C_{1-2} alquilo, C_{1-2} haloalquilo, C_{1-2} alcoxi o C_{1-2} haloalcoxi y los otros dos R^5 son H. La Forma de realización A37-c es una forma de realización adicional de la Forma de realización A37, en donde uno de los tres R^5 es F, Cl, C_{1-2} alquilo, C_{1-2} haloalquilo, C_{1-2} alcoxi o C_{1-2} haloalcoxi; y los otros dos R^5 son H. La Forma de realización A37-d es una forma de realización adicional de la Forma de realización A37, en donde uno de los tres R^5 es F, metilo o metoxi; y los otros dos R^5 son H. En la presente a continuación, cuando se hace referencia a la Forma de realización A37, esta incluye la Forma de realización A37 y cualquiera de sus formas de realización adicionales (Formas de realización A37-a a A37-d).

La Forma de realización A38 es una forma de realización adicional de cualquiera de las Formas de realización A1 a A10 y A15 a A33, que incluye las formas de realización adicionales descritas en la presente, en donde dos de T^5, T^6, T^7 y T^8 son N y los otros dos son independientemente CR^5.

La Forma de realización A39 es una forma de realización adicional de cualquiera de las Formas de realización A1 a A10 y A15 a A38, en donde cada R^5 es independientemente H, halo, C_{1-2} alquilo o C_{1-2} haloalquilo.

La Forma de realización A40 es una forma de realización adicional de cualquiera de las Formas de realización A1 a A10 y A15 a A38, que incluye las formas de realización adicionales descritas en la presente, en donde cada R^5 es independientemente H, halo o C_{1-2} alquilo.

La Forma de realización A41 es una forma de realización adicional de cualquiera de las Formas de realización A1 a A10 y A15 a A38, que incluye las formas de realización adicionales descritas en la presente, en donde R^5 es independientemente H o halo.

La Forma de realización A42 es una forma de realización adicional de cualquiera de las Formas de realización A1 a A10 y A15 a A38, que incluye las formas

de realización adicionales descritas en la presente, en donde cada R^5 es H.

La Forma de realización A43 es una forma de realización adicional de cualquiera de las Formas de realización A1 a A8 y A15 a A42, que incluye las formas de realización adicionales descritas en la presente, en donde cada uno de T^9, T^{10}, T^{11} y T^{12} es independientemente CR^6. La Forma de realización A43-a es una forma de realización adicional de la Forma de realización A43, en donde cada uno de T^9, T^{10}, T^{11} y T^{12} es CH. La Forma de realización A43-b es una forma de realización adicional de la Forma de realización A43, en donde tres de T^9, T^{10}, T^{11} y T^{12} son CH; uno de T^9, T^{10}, T^{11} y T^{12} (por ejemplo, T^9) es CR^6 y R^6 es halógeno, -CN, C_{1-2} alquilo, C_{1-2} haloalquilo, C_{1-2} alcoxi o C_{1-2} haloalcoxi. La Forma de realización A43-c es una forma de realización adicional de la Forma de realización A43, en donde tres de T^9, T^{10}, T^{11} y T^{12} son CH; uno de T^9, T^{10}, T^{11} y T^{12} (por ejemplo, T^9) es CR^6; y R^6 es F, Cl, C_{1-2} alquilo, C_{1-2} haloalquilo, C_{1-2} alcoxi o C_{1-2} haloalcoxi. La Forma de realización A43-d es una forma de realización adicional de la Forma de realización A43, en donde tres de T^9, T^{10}, T^{11} y T^{12} son CH; uno de T^9, T^{10}, T^{11} y T^{12} (por ejemplo, T^9) es CR^6 y R^6 es F, metilo o metoxi. La Forma de realización A43-e es una forma de realización adicional de la Forma de realización A43, en donde al menos uno de los cuatro R^6 es T^9, T^{10}, T^{11} y T^{12} es diferente de H. En la presente a continuación, cuando se hace referencia a la Forma de realización A43, esta incluye la Forma de realización A43 y cualquiera de sus formas de realización adicionales (Formas de realización A43-a a A43-e).

La Forma de realización A44 es una forma de realización adicional de cualquiera de las Formas de realización A1 a A8 y A15 a A42, que incluye las formas de realización adicionales descritas en la presente, en donde uno de T^9, T^{10}, T^{11} y T^{12} es N y las otras tres son cada una independientemente CR^6. La Forma de realización A44-a es una forma de realización adicional de la Forma de realización A44, en donde cada uno de los tres R^6 es H. La Forma de realización A44-b es una forma de realización adicional de la Forma de realización A44, en donde uno de los tres R^6 es halógeno, -CN, C_{1-2} alquilo, C_{1-2} haloalquilo, C_{1-2} alcoxi o C_{1-2} haloalcoxi y los otros dos R^5 son H. La Forma de realización A44-c es una forma de realización adicional de la Forma de realización A44, en donde uno de los tres R^6 es halógeno, C_{1-2} alquilo o C_{1-2} haloalquilo; y los otros dos R^6 son H. La Forma de realización A44-d es una forma de realización adicional de la Forma de realización A44, en donde uno de los tres R^6 es F o metilo; y los otros dos R^5 son H. La Forma de realización A44-e es una forma de realización adicional de la Forma de realización A44, en donde uno de los tres R^6 es metilo; y los otros dos R^5 son H. La Forma de realización A44-e es una forma de

realización adicional de la Forma de realización A44, en donde uno de los tres R^6 es halógeno; y los otros dos R^5 son H. En la presente a continuación, cuando se hace referencia a la Forma de realización A44, esta incluye la Forma de realización A44 y cualquiera de sus formas de realización adicionales (Formas de realización A44-a a A44-e).

La Forma de realización A45 es una forma de realización adicional de cualquiera de las Formas de realización A1 a A8 y A15 a A42, que incluye las formas de realización adicionales descritas en la presente, en donde T^9 es N y cada uno de T^{10}, T^{11} y T^{12} es independientemente CR^6. La Forma de realización A45-a es una forma de realización adicional de la Forma de realización A45, en donde cada uno de los tres R^6 es H. La Forma de realización A45-b es una forma de realización adicional de la Forma de realización A45, en donde uno de los tres R^6 (por ejemplo, R^6 en T^{10} o T^{12}) es halógeno, -CN, C_{1-2} alquilo, C_{1-2} haloalquilo, C_{1-2} alcoxi o C_{1-2} haloalcoxi y los otros dos R^5 son H. La Forma de realización A45-c es una forma de realización adicional de la Forma de realización A45, en donde uno de los tres R^6 (por ejemplo, R^6 en T^{10}) es C_{1-2} alquilo o C_{1-2} haloalquilo; y los otros dos R^6 son H. La Forma de realización A45-d es una forma de realización adicional de la Forma de realización A45, en donde uno de los tres R^6 (por ejemplo, R^6 en T^{10}) es metilo; y los otros dos R^5 son H. La Forma de realización A45-e es una forma de realización adicional de la Forma de realización A45, en donde uno de los tres R^6 (por ejemplo, R^6 en T^{12}) es halógeno, C_{1-2} alquilo, C_{1-2} haloalquilo, C_{1-2} alcoxi o C_{1-2} haloalcoxi; y los otros dos R^5 son H. La Forma de realización A45-f es una realización adicional de la Forma de realización A45, en donde uno de los tres R^6 (por ejemplo, R^6 en T^{12}) es halógeno o C_{1-2} alquilo; y los otros dos R^5 son H. La Forma de realización A45-g es una forma de realización adicional de la Forma de realización A45, en donde uno de los tres R^6 (por ejemplo, R^6 en T^{12}) es F; y los otros dos R^5 son H. En la presente a continuación, cuando se hace referencia a la Forma de realización A45, esta incluye la Forma de realización A45 y cualquiera de sus formas de realización adicionales (Formas de realización A45-a a A45-g).

La Forma de realización A46 es una forma de realización adicional de cualquiera de las Formas de realización A1 a A8 y A15 a A42, que incluye las formas de realización adicionales descritas en la presente, en donde T^{10} es N y cada uno de T^9, T^{11} y T^{12} es independientemente CR^6. La Forma de realización A46-a es una forma de realización adicional de la Forma de realización A46, en donde cada uno de los tres R^6 es H. La Forma de realización A46-b es una forma de realización adicional de la

Forma de realización A46, en donde uno de los tres R^6 (por ejemplo, R^6 en T^9 o T^{11}) es halógeno, -CN, C_{1-2} alquilo, C_{1-2} haloalquilo, C_{1-2} alcoxi o C_{1-2} haloalcoxi y los otros dos R^5 son H. La Forma de realización A46-c es una forma de realización adicional de la Forma de realización A46, en donde uno de los tres R^6 (por ejemplo, R^6 en T^9) es C_{1-2} alquilo o C_{1-2} haloalquilo; y los otros dos R^6 son H. La Forma de realización A46-d es una forma de realización adicional de la Forma de realización A46, en donde uno de los tres R^6 (por ejemplo, R^6 en T^9 o T^{11}) es metilo; y los otros dos R^5 son H. La Forma de realización A46-e es una forma de realización adicional de la Forma de realización A46, en donde uno de los tres R^6 (por ejemplo, R^6 en T^{11}) es halógeno, C_{1-2} alquilo, C_{1-2} haloalquilo, C_{1-2} alcoxi o C_{1-2} haloalcoxi; y los otros dos R^5 son H. La Forma de realización A46-f es una realización adicional de la Forma de realización A46, en donde uno de los tres R^6 (por ejemplo, R^6 en T^{11}) es halógeno o C_{1-2} alquilo; y los otros dos R^5 son H. La Forma de realización A46-g es una forma de realización adicional de la Forma de realización A46, en donde uno de los tres R^6 (por ejemplo, R^6 en T^{11}) es F; y los otros dos R^5 son H. En la presente a continuación, cuando se hace referencia a la Forma de realización A46, esta incluye la Forma de realización A46 y cualquiera de sus formas de realización adicionales (Formas de realización A46-a a A46-g).

La Forma de realización A47 es una forma de realización adicional de cualquiera de las Formas de realización A1 a A8 y A15 a A42, que incluye las formas de realización adicionales descritas en la presente, en donde T^9 es N, T^{10} es CH o $C(CH_3)$, T^{11} es CH y T^{12} es CH. La Forma de realización A47-a ies una forma de realización adicional de la Forma de realización A47, en donde T^9 es N, T^{10} es $C(CH_3)$, T^{11} es CH y T^{12} es CH. En la presente a continuación, cuando se hace referencia a la Forma de realización A47, esta incluye la Forma de realización A47 y cualquiera de sus formas de realización adicionales (Forma de realización A47-a).

La Forma de realización A48 es una forma de realización adicional de cualquiera de las Formas de realización A1 a A8 y A15 a A42, que incluye las formas de realización adicionales descritas en la presente, en donde dos de T^9, T^{10}, T^{11} y T^{12} sone N y los otros dos son cada uno independientemente CR^6.

La Forma de realización A48 es una forma de realización adicional de cualquiera de las Formas de realización A1 a A8 y A15 a A42, que incluye las formas de realización adicionales descritas en la presente, en donde cada uno de T^{10} y T^{11} es N y cada uno de T^9 y T^{12} es independientemente CR^6.

La Forma de realización A49 es una forma de realización adicional de cualquiera de las Formas de realización A1 a A8 y A15 a A48, que incluye las formas

de realización adicionales descritas en la presente, en donde cada R^6 es independientemente H, halo, C_{1-2} alquilo o C_{1-2} haloalquilo.

La Forma de realización A50 es una forma de realización adicional de cualquiera de las Formas de realización A1 a A8 y A15 a A48, que incluye las formas de realización adicionales descritas en la presente, en donde cada R^6 es independientemente H, halo o C_{1-2} alquilo.

La Forma de realización A51 es una forma de realización adicional de cualquiera de las Formas de realización A1 a A8 y A15 a A48, que incluye las formas de realización adicionales descritas en la presente, en donde cada R^6 es independientemente H o halo.

La Forma de realización A52 es una forma de realización adicional de cualquiera de las Formas de realización A1 a A8 y A15 a A48, que incluye las formas de realización adicionales descritas en la presente, en donde cada R^6 es independientemente H, o C_{1-2} alquilo.

La Forma de realización A53 es una forma de realización adicional de cualquiera de las Formas de realización A1 a A6, A9, A10, A15 a A33 y A34 a A42, que incluye las formas de realización adicionales descritas en la presente, en donde cada uno de T^{13}, T^{14}, T^{15} y T^{16} es independientemente CR^7.

La Forma de realización A54 es una forma de realización adicional de cualquiera de las Formas de realización A1 a A6, A9, A10, A15 a A33 y A34 a A42, que incluye las formas de realización adicionales descritas en la presente, en donde uno de T^{13}, T^{14}, T^{15} y T^{16} es N y los otros tres son cada uno independientemente CR^7.

La Forma de realización A55 es una forma de realización adicional de cualquiera de las Formas de realización A1 a A6, A9, A10, A15 a A33 y A34 a A42, que incluye las formas de realización adicionales descritas en la presente, en donde T^{13} es N y cada uno de T^{14}, T^{15} y T^{16} es independientemente CR^7.

La Forma de realización A56 es una forma de realización adicional de cualquiera de las Formas de realización A1 a A6, A9, A10, A15 a A33 y A34 a A42, que incluye las formas de realización adicionales descritas en la presente, en donde cada uno de T^{13}, T^{14}, T^{15} y T^{16} son N y los otros dos son cada uno independientemente CR^7.

La Forma de realización A57 es una forma de realización adicional de cualquiera de las Formas de realización A1 a A6, A9, A10, A15 a A33, A34 a A42 y A53 a A56, que incluye las formas de realización adicionales descritas en la presente, en donde cada R^7 es independientemente H, halo, C_{1-2} alquilo o C_{1-2} haloalquilo.

La Forma de realización A58 es una forma de realización adicional de cualquiera de las Formas de realización A1 a A6, A9, A10, A15 a A33, A34 a A42 y A53 a A57, que incluye las formas de realización adicionales descritas en la presente, en donde cada R^7 es independientemente H, halo o C_{1-2} alquilo.

La Forma de realización A59 es una forma de realización adicional de cualquiera de las Formas de realización A1 a A6, A9, A10, A15 a A33, A34 a A42 y A53 a A57, que incluye las formas de realización adicionales descritas en la presente, en donde cada R^7 es independientemente H o halo.

La Forma de realización A60 es una forma de realización adicional de cualquiera de las Formas de realización A1 a A6, A9, A10, A15 a A33, A34 a A42 y A53 a A57, que incluye las formas de realización adicionales descritas en la presente, en donde cada R^7 es independientemente H o C_{1-2} alquilo.

La Forma de realización A61 es una forma de realización adicional de cualquiera de las Formas de realización A1 a A6, A9, A10, A15 a A33, A34 a A42 y A53 a A57, que incluye las formas de realización adicionales descritas en la presente, en donde cada R^7 es H.

La Forma de realización A62 es una forma de realización adicional de cualquiera de las Formas de realización A1 a A6 y A11 a A61, que incluye las formas de realización adicionales descritas en la presente, en donde cada uno de T^{17}, T^{18} y T^{19} es independientemente CR^8.

La Forma de realización A63 es una forma de realización adicional de cualquiera de las Formas de realización A1 a A6 y A11 a A33, que incluye las formas de realización adicionales descritas en la presente, en donde uno de T^{17}, T^{18} y T^{19} es N y los otros dos son independientemente CR^8.

La Forma de realización A64 es una forma de realización adicional de cualquiera de las Formas de realización A1 a A6, A11 a A33, A62 y A63, que incluye las formas de realización adicionales descritas en la presente, en donde cada R^8 es independientemente H, halo, C_{1-2} alquilo o C_{1-2} haloalquilo.

La Forma de realización A65 es una forma de realización adicional de cualquiera de las Formas de realización A1 a A6, A11 a A33, A62 y A63, que incluye las formas de realización adicionales descritas en la presente, en donde cada R^8 es independientemente H, halo o C_{1-2} alquilo.

La Forma de realización A66 es una forma de realización adicional de cualquiera de las Formas de realización A1 a A6, A11 a A33, A62 y A63, que incluye las formas de realización adicionales descritas en la presente, en donde cada R^8 es

independientemente H o C_{1-2} alquilo.

La Forma de realización A67 es una forma de realización adicional de cualquiera de las Formas de realización A1 a A6, A11 a A33, A62 y A63, que incluye las formas de realización adicionales descritas en la presente, en donde cada R^8 es independientemente H o halo.

La Forma de realización A68 es una forma de realización adicional de cualquiera de las Formas de realización A1 a A6, A11 a A33, A62 y A63, que incluye las formas de realización adicionales descritas en la presente, en donde cada R^8 es H.

La Forma de realización A69 es una forma de realización adicional de cualquiera de las Formas de realización A1 a A6 y A11, A12, A15 a A33 y A62 a A68, que incluye las formas de realización adicionales descritas en la presente, en donde cada uno de T^{20}, T^{21} y T^{22} es independientemente CR^9.

La Forma de realización A70 es una forma de realización adicional de cualquiera de las Formas de realización A1 a A6 y A11, A12, A15 a A33 y A62 a A68, que incluye las formas de realización adicionales descritas en la presente, en donde uno de T^{20}, T^{21} y T^{11} es N y los otros dos son cada uno independientemente CR^9.

La Forma de realización A71 es una forma de realización adicional de cualquiera de las Formas de realización A1 a A6 y A11, A12, A15 a A33 y A62 a A68, que incluye las formas de realización adicionales descritas en la presente, en donde T^{20} es N, y cada uno de T^{21} y T^{22} es independientemente CR^9.

La Forma de realización A72 es una forma de realización adicional de cualquiera de las Formas de realización A1 a A6 y A11, A12, A15 a A33 y A62 a A71, que incluye las formas de realización adicionales descritas en la presente, en donde cada R^9 es independientemente H, halo, C_{1-2} alquilo o C_{1-2} haloalquilo.

La Forma de realización A73 es una forma de realización adicional de cualquiera de las Formas de realización A1 a A6 y A11, A12, A15 a A33 y A62 a A71, que incluye las formas de realización adicionales descritas en la presente, en donde cada R^9 es independientemente H, halo o C_{1-2} alquilo.

La Forma de realización A74 es una forma de realización adicional de cualquiera de las Formas de realización A1 a A6 y A11, A12, A15 a A33 y A62 a A71, que incluye las formas de realización adicionales descritas en la presente, en donde cada R^9 es independientemente H o halo.

La Forma de realización A75 es una forma de realización adicional de cualquiera de las Formas de realización A1 a A6 y A11, A12, A15 a A33 y A62 a A71, que incluye las formas de realización adicionales descritas en la presente, en donde

cada R^9 es independientemente H o C_{1-2} alquilo.

La Forma de realización A76 es una forma de realización adicional de cualquiera de las Formas de realización A1 a A6 y A11, A12, A15 a A33 y A69 a A71, que incluye las formas de realización adicionales descritas en la presente, en donde cada R^9 es H.

La Forma de realización A77 es una forma de realización adicional de cualquiera de las Formas de realización A1 a A6 y A13, A14, A15 a A33 y A62 a A76, que incluye las formas de realización adicionales descritas en la presente, en donde t3 es 1.

La Forma de realización A78 es una forma de realización adicional de cualquiera de las Formas de realización A1 a A6, A13, A14, A15 a A33 y A62 a A76, que incluye las formas de realización adicionales descritas en la presente, en donde t3 es 2 (por ejemplo, en donde el compuesto tiene la estructura de la Fórmula VII o la Fórmula VIIa y t3 es 2, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este). La Forma de realización A78 es una forma de realización adicional de cualquiera de las Formas de realización A78, en donde cada uno de T^{17} y T^{18} es independientemente CR^8 y T^{19} es N. La Forma de realización A78-b es una forma de realización adicional de la Forma de realización A78, en donde cada uno de T^{17} y T^{18} es CH; y T^{19} es N. La Forma de realización A78-c es una forma de realización adicional de la Forma de realización A78, en donde cada uno de T^{17} y T^{18} es independientemente CR^8; T^{19} es N y R^A es C(=O)OH. La Forma de realización A78-d es una forma de realización adicional de la Forma de realización A78, en donde cada uno de T^{17} y T^{18} es independientemente CH; T^{19} es N y R^A es C(=O)OH. En la presente a continuación, cuando se hace referencia a la Forma de realización A78, esta incluye la Forma de realización A78 y cualquiera de sus formas de realización adicionales (Formas de realización A78-a a A78-d).

La Forma de realización A79 es una forma de realización adicional de cualquiera de las Formas de realización A1 a A6 y A13, A14, A15 a A33 y A62 a A78, que incluye las formas de realización adicionales descritas en la presente, en donde t4 es 0, 1 o 2; y cada R^{10} es independientemente halógeno, -OH, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} hidroxialquilo, C_{1-4} haloalquilo, C_{1-4} alcoxi, C_{1-4} haloalcoxi, C_{3-4} cicloalquilo o (C_{3-4} cicloalquilo)-C_{1-4} alquil-.

La Forma de realización A80 es una forma de realización adicional de cualquiera de las Formas de realización A1 a A6 y A13, A14, A15 a A33 y A62 a A78, que incluye las formas de realización adicionales descritas en la presente, en donde t4

es 0 o 1; y cada R^{10} es halógeno, -OH, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} hidroxialquilo, C_{1-4} haloalquilo, C_{1-4} alcoxi, C_{1-4} haloalcoxi, C_{3-4} cicloalquilo o (C_{3-4} cicloalquil)-C_{1-4} alquil-.

La Forma de realización A81 es una forma de realización adicional de cualquiera de las Formas de realización A1 a A80, que incluye las formas de realización adicionales descritas en la presente, en donde R^A es -C(=O)-OH.

La Forma de realización A82 es una forma de realización adicional de cualquiera de las Formas de realización A1 a A80, que incluye las formas de realización adicionales descritas en la presente, en donde R^A es -C(=O)-NH_2.

La Forma de realización A83 es una forma de realización adicional de cualquiera de las Formas de realización A1 a A80, que incluye las formas de realización adicionales descritas en la presente, en donde R^A es -OH.

La Forma de realización A84 es un compuesto seleccionado de:

Ácido 5-{4-[(1-{[4-(propan-2-il)fenil]carbamoil}-D-prolil)amino]fenil}piridina-2-carboxílico;

Ácido 6-{4-[(1-{[4-(propan-2-il)fenil]carbamoil}-D-prolil)amino]fenil}piridina-3-carboxílico;

Ácido 4'-[(1-{[4-(propan-2-il)fenil]carbamoil}-D-proil)amino][1,1'-bifenil]-3-carboxílico;

Ácido 4'-[(1-{[4-(propan-2-il)fenil]carbamoil}-D-proil)amino][1,1'-bifenil]-4-carboxílico;

Ácido 4-{6-[(1-{[4-(propan-2-il)fenil]carbamoil}-D-prolil)amino]piridin-3-il}benzoico;

Ácido 3'-fluoro-4'-[(1-{[4-(propan-2-il)fenil]carbamoil}-D-proil)amino][1,1'-bifenil]-4-carboxílico;

Ácido 4'-({1-[(4-ciclopropilfenil)carbamoil]-D-prolil}amino)[1,1”-bifenil]-4-carboxílico;

Ácido 2-{4-[(1-{[4-(propan-2-il)fenil]carbamoil}-D-prolil)amino]fenil}pirimidina-5-carboxílico;

Ácido 6-{4-[(1-{[4-(propan-2-il)fenil]carbamoil}-D-prolil)amino]fenil}piridina-2-carboxílico;

Ácido 6-[(1-{[4-(propan-2-il)fenil]carbamoil}-D-proil)amino]naftaleno-2-carboxílico;

Ácido 8-metil-6-[(1-{[4-(propan-2-il)fenil]carbamoil}-D-prolil)amino]quinolina-2-carboxílico;

Ácido 4'-[(1-{[4-(prop-1-en-2-il)fenil]carbamoil}-D-prolil)amino][1,1'-bifenil]-4-

carboxílico;

Ácido 4'-({1-[(4-clorofenil)carbamoil]-D-prolil}amino)[1,1'-bifenil]-4-carboxílico;

Ácido 4-{4-[(1-{[4-(propan-2-il)fenil]carbamoil}-D-prolil)amino]fenil}piridin-2-carboxílico; y

Ácido 3',5'-difluoro-4'-[(1-{[4-(propan-2-il)fenil]carbamoil}-D-prolil)amino][1,1'-bifenil]-4-carboxílico,

o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

La Forma de realización A85 es un compuesto seleccionado de:

Ácido 4'-[(1-{[4-(propan-2-il)fenil]carbamoil}-D-proil)amino][1,1'-bifenil]-4-carboxílico;

Ácido 5-{4-[(1-{[3-metil-4-(propan-2-il)fenil]carbamoil}-D-prolil)amino]fenil}piridin-2-carboxílico;

Ácido 6-metil-5-{4-[(1-{[4-(propan-2-il)fenil]carbamoil}-D-prolil)amino]fenil}piridin-2-carboxílico;

Ácido 3-metoxi-4'-[(1-{[4-(propan-2-il)fenil]carbamoil}-D-prolil)amino][1,1'-bifenil]-4-carboxílico;

Ácido 5-{4-[(1-{[3-fluoro-4-(propan-2-il)fenil]carbamoil}-D-prolil)amino]fenil}-6-metilpiridin-2-carboxílico;

Ácido 3-fluoro-4'-[(1-{[4-(propan-2-il)fenil]carbamoil}-D-prolil)amino][1,1'-bifenil]-4-carboxílico;

Ácido 4-{6-[(1-{[4-(trifluorometil)fenil]carbamoil}-D-prolil)amino]piridin-3-il}benzoico;

Ácido 4'-[(1-{[3-fluoro-4-(propan-2-il)fenil]carbamoil}-D-prolil)amino]-3-metoxi[1,1'-bifenil]-4-carboxílico;

Ácido 4-{3-fluoro-5-[(1-{[4-(propan-2-il)fenil]carbamoil}-D-prolil)amino]piridin-2-il}benzoico; y

Ácido 6-metil-5-{4-[(1-{[3-metil-4-(trifluorometil)fenil]carbamoil}-D-prolil)amino]fenil}piridin-2-carboxílico,

o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

La Forma de realización A86 es un compuesto seleccionado de los Ejemplos 1 a 229 (por ejemplo, un compuesto seleccionado de los Ejemplos 16 a 38), o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este (o su forma ácida libre o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de su forma ácida libre cuando un ejemplo es una sal).

La Forma de realización B1 es una composición farmacéutica que comprende

un compuesto de cualquiera de las Formas de realización A1 a A86, incluidas las formas de realización adicionales descritas en la presente, y un excipiente aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

La Forma de realización C1 es un método para tratar o prevenir una afección, enfermedad o trastorno en un paciente que comprende administrar al paciente un compuesto de cualquiera de las Formas de realización A1 a A86 que incluye las formas de realización adicionales descritas en la presente, en donde la afección, enfermedad o trastorno se selecciona del grupo que consiste en relacionado diabetes (por ejemplo, diabetes mellitus tipo 1 (T1D), diabetes mellitus tipo 2 (T2DM), que incluye prediabetes), T1D idiopática (tipo 1b), diabetes autoinmune latente en adultos (LADA), T2DM de inicio temprano (EOD), diabetes atípica de inicio en la juventud (YOAD), diabetes juvenil de inicio en la madurez (MODY), diabetes relacionada con la malnutrición, diabetes gestacional, hiperglucemia, resistencia a la insulina, resistencia a la insulina hepática, intolerancia a la glucosa, neuropatía diabética, nefropatía diabética, enfermedad renal (por ejemplo, enfermedad renal aguda, disfunción tubular, cambios proinflamatorios en los túbulos proximales o enfermedad renal crónica (CKD)), retinopatía diabética, disfunción del adipocito, deposición de tejido adiposo visceral, apnea del sueño (por ejemplo, apnea obstructiva del sueño (OSA) obesidad (que incluye obesidad hipotalámica y obesidad monogénica) y comorbilidades relacionadas (por ejemplo, osteoartritis e incontinencia urinaria), desórdenes alimenticios (que incluye síndrome por atracones, bulimia nerviosa y obesidad sindrómica tales como los síndromes de Prader-Willi y Bardet-Biedl), aumento de peso, tales como el aumento de peso causado por el uso de otros agentes (por ejemplo, causado por el uso de esteroides y/o antipsicóticos, o causado por el tratamiento contra la depresión, o causado por el uso de agentes en la función cognitiva), deseo de consumo de azúcar excesivo, dislipidemia (que incluye hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, aumento del colesterol total, colesterol LDL elevado (lipoproteínas de baja densidad), y colesterol HDL bajo (lipoproteínas de alta densidad)), hiperinsulinemia, enfermedad del hígado graso no alcohólico (NAFLD, que incluye enfermedades relacionadas, tales como esteatosis, esteatohepatitis no alcohólica (NASH), fibrosis, cirrosis y carcinoma hepatocelular), enfermedad cardiovascular, aterosclerosis (que incluye la enfermedad de las arterias coronarias), enfermedad vascular periférica, hipertensión, disfunción endotelial, alteración de la distensibilidad vascular, insuficiencia cardiaca [por ejemplo, insuficiencia cardiaca congestiva, insuficiencia cardiaca con fracción de eyección preservada (HFpEF),

insuficiencia cardiaca con fracción de eyección reducida (HFrEF)], infarto de miocardio (por ejemplo, necrosis y apoptosis), apoplejía, apoplejía hemorrágica, apoplejía isquémica, traumatismo craneoencefálico, hipertensión pulmonar, reestenosis después de la angioplastía, claudicación intermitente, lipemia posprandial, acidosis metabólica, cetosis, artritis, osteoporosis, osteoartritis, enfermedad de Parkinson, hipertrofia ventricular izquierda, enfermedad arterial periférica (PAD), degeneración macular, cataratas, glomeruloesclerosis, insuficiencia renal crónica, síndrome metabólico, síndrome X, síndrome premenstrual, angina de pecho, trombosis, ateroesclerosis, accidente isquémico transitorio, reestenosis vascular, alteración del metabolismo de la glucosa, afecciones relacionadas con la alteración de la glucosa en plasma en ayunas, hiperuricemia, gota, disfunción eréctil, afecciones de la piel y del tejido conectivo, psoriasis, úlceras de pie, colitis ulcerosa, hiper lipoproteinemia apo B, enfermedad de Alzheimer, esquizofrenia, deterioro cognitivo, enfermedad inflamatoria intestinal, síndrome del intestino corto, enfermedad de Crohn, colitis, síndrome del intestino irritable, síndrome de ovario poliquístico (PCOS), y adicción (por ejemplo, al alcohol, la nicotina y/o las drogas); o un método para el control de peso (por ejemplo, control de peso crónico) de un ser humano que comprende la administración al ser humano de un compuesto de cualquiera de las Formas de realización A1 a A86, incluidas las formas de realización adicionales descritas en la presente.

Como se usa en la presente, el tratamiento de la diabetes (por ejemplo, T2DM) en un paciente diabético (por ejemplo, un paciente con T2DM) incluye, entre otros aspectos, mejorar el control glucémico.

La Forma de realización C2 es una forma de realización adicional de la Forma de realización C1, en donde la afección, enfermedad o trastorno se selecciona del grupo que consiste en obesidad, aumento de peso, T2DM, insuficiencia cardíaca (por ejemplo, HFpEF y HFrEF); CKD; NAFLD, NASH, aterosclerosis, PAD, apnea obstructiva del sueño, retinopatía diabética y neuropatía diabética.

La Forma de realización C3 es una forma de realización adicional de la Forma de realización C1, en donde el método es para prevenir el aumento de peso.

La Forma de realización C4 es una forma de realización adicional de la Forma de realización C1, en donde el método es para prevenir la obesidad.

La Forma de realización C5 es una forma de realización adicional de la Forma de realización C1, en donde el método es para tratar la obesidad.

La Forma de realización C6 es una forma de realización adicional de la Forma de realización C1, en donde el método es para el control de peso, por ejemplo, el

control de peso crónico, de un ser humano. En algunas formas de realización adicionales, el ser humano es obeso o tiene sobrepeso cuando se inicia el control del peso (por ejemplo, el control crónico del peso); y en tal situación, el control del peso (por ejemplo, el control crónico del peso) es también un método para tratar la obesidad o el sobrepeso. En algunas formas de realización adicionales, el ser humano es obeso cuando se inicia el control del peso (por ejemplo, el control crónico del peso); y en tal situación, el control del peso (por ejemplo, el control crónico del peso) es también un método para tratar la obesidad.

La Forma de realización D1 es el uso de un compuesto de cualquiera de las Formas de realización A1 a A86 que incluye las formas de realización adicionales descritas en la presente para tratar o prevenir una afección, enfermedad o trastorno, o el uso de un compuesto en la fabricación de un medicamento para tratar o prevenir una afección, enfermedad o trastorno, en donde la afección, enfermedad o trastorno se selecciona del grupo que consiste en diabetes (por ejemplo, mellitus tipo 1 (T1D), diabetes mellitus tipo 2 (T2DM), que incluye prediabetes), T1D idiopática (tipo 1b), diabetes autoinmune latente en adultos (LADA), T2DM de inicio temprano (EOD), diabetes atípica de inicio en la juventud (YOAD), diabetes juvenil de inicio en la madurez (MODY), diabetes relacionada con la malnutrición, diabetes gestacional, hiperglucemia, resistencia a la insulina, resistencia a la insulina hepática, intolerancia a la glucosa, neuropatía diabética, nefropatía diabética, enfermedad renal (por ejemplo, enfermedad renal aguda, disfunción tubular, cambios proinflamatorios en los túbulos proximales o enfermedad renal crónica (CKD)), retinopatía diabética, disfunción del adipocito, deposición de tejido adiposo visceral, apnea del sueño (por ejemplo, apnea obstructiva del sueño (OSA) obesidad (que incluye obesidad hipotalámica y obesidad monogénica) y comorbilidades relacionadas (por ejemplo, osteoartritis e incontinencia urinaria), desórdenes alimenticios (que incluye síndrome por atracones, bulimia nerviosa y obesidad sindrómica tales como los síndromes de Prader-Willi y Bardet-Biedl), aumento de peso, tales como el aumento de peso causado por el uso de otros agentes (por ejemplo, causado por el uso de esteroides y/o antipsicóticos, o causado por el tratamiento contra la depresión, o causado por el uso de agentes en la función cognitiva), deseo de consumo de azúcar excesivo, dislipidemia (que incluye hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, aumento del colesterol total, colesterol LDL elevado (lipoproteínas de baja densidad), y colesterol HDL bajo (lipoproteínas de alta densidad)), hiperinsulinemia, enfermedad del hígado graso no alcohólico (NAFLD, que incluye enfermedades relacionadas, tales como esteatosis, esteatohepatitis no

alcohólica (NASH), fibrosis, cirrosis y carcinoma hepatocelular), enfermedad cardiovascular, aterosclerosis (que incluye la enfermedad de las arterias coronarias), enfermedad vascular periférica, hipertensión, disfunción endotelial, alteración de la distensibilidad vascular, insuficiencia cardiaca [por ejemplo, insuficiencia cardiaca congestiva, insuficiencia cardiaca con fracción de eyección preservada (HFpEF), insuficiencia cardiaca con fracción de eyección reducida ((HFrEF)], infarto de miocardio (por ejemplo, necrosis y apoptosis), apoplejía, apoplejía hemorrágica, apoplejía isquémica, traumatismo craneoencefálico, hipertensión pulmonar, reestenosis después de la angioplastía, claudicación intermitente, lipemia posprandial, acidosis metabólica, cetosis, artritis, osteoporosis, osteoartritis, enfermedad de Parkinson, hipertrofia ventricular izquierda, enfermedad arterial periférica (PAD), degeneración macular, cataratas, glomeruloesclerosis, insuficiencia renal crónica, síndrome metabólico, síndrome X, síndrome premenstrual, angina de pecho, trombosis, ateroesclerosis, accidente isquémico transitorio, reestenosis vascular, alteración del metabolismo de la glucosa, afecciones relacionadas con la alteración de la glucosa en plasma en ayunas, hiperuricemia, gota, disfunción eréctil, afecciones de la piel y del tejido conectivo, psoriasis, úlceras de pie, colitis ulcerosa, hiper lipoproteinemia apo B, enfermedad de Alzheimer, esquizofrenia, deterioro cognitivo, enfermedad inflamatoria intestinal, síndrome del intestino corto, enfermedad de Crohn, colitis, síndrome del intestino irritable, síndrome de ovario poliquístico (PCOS), y adicción (por ejemplo, además de alcohol, nicotina y/o drogas); o el uso de un compuesto de cualquiera de las Formas de realización A1 a A86, incluidas las formas de realización adicionales descritas en la presente para el control de peso (por ejemplo, control de peso crónico).

La Forma de realización D2 es una forma de realización adicional de la Forma de realización D1, en donde la afección, enfermedad o trastorno se selecciona del grupo que consiste en obesidad, aumento de peso, T2DM, insuficiencia cardíaca (por ejemplo, HFpEF y HFrEF); CKD; NAFLD, NASH, aterosclerosis, PAD, apnea obstructiva del sueño, retinopatía diabética y neuropatía diabética.

La Forma de realización D3 es una forma de realización adicional de la Forma de realización D1, en donde el uso de un compuesto de cualquiera de las Formas de realización A1 a A86, que incluye las formas de realización adicionales descritas en la presente, es para prevenir el aumento de peso.

La Forma de realización D4 es una forma de realización adicional de la Forma de realización D1, en donde el uso de un compuesto de cualquiera de las Formas de

realización A1 a A86, que incluye las formas de realización adicionales descritas en la presente, es la fabricación de un medicamento para prevenir el aumento de peso.

La Forma de realización D5 es una forma de realización adicional de la Forma de realización D1, en donde el uso de un compuesto de cualquiera de las formas de realización A1 a A86, que incluye las formas de realización adicionales descritas en la presente, es para prevenir el aumento de peso.

La Forma de realización D6 es una forma de realización adicional de la Forma de realización D1, en donde el uso de un compuesto de cualquiera de las Formas de realización A1 a A86, que incluye las formas de realización adicionales descritas en la presente, es la fabricación de un medicamento para prevenir la obesidad.

La Forma de realización D7 es una forma de realización adicional de la Forma de realización D1, en donde el uso de un compuesto de cualquiera de las Formas de realización A1 a A86, que incluye las formas de realización adicionales descritas en la presente, es la fabricación de un medicamento para el control de peso, por ejemplo el control de peso crónico de un ser humano. En algunas formas de realización adicionales, el ser humano es obeso o tiene sobrepeso cuando se inicia el control del peso (por ejemplo, el control crónico del peso); y en tal situación, el control del peso es también un método para tratar la obesidad o el sobrepeso. En algunas formas de realización adicionales, el ser humano es obeso cuando se inicia el control del peso (por ejemplo, el control crónico del peso); y en tal situación, el control del peso es también un método para tratar la obesidad.

La Forma de realización E1 es un compuesto de cualquiera de las Formas de realización A1 a A86 que incluye las formas de realización adicionales descritas en la presente para su uso en un método para tratar o prevenir una afección, enfermedad o trastorno en un paciente, en donde la cafección, enfermedad o trastorno se selecciona del grupo que consiste en diabetes (por ejemplo, diabetes mellitus tipo 1 (T1D), diabetes mellitus tipo 2 (T2DM), que incluye prediabetes), T1D idiopática (tipo 1b), diabetes autoinmune latente en adultos (LADA), T2DM de inicio temprano (EOD), diabetes atípica de inicio en la juventud (YOAD), diabetes juvenil de inicio en la madurez (MODY), diabetes relacionada con la malnutrición, diabetes gestacional, hiperglucemia, resistencia a la insulina, resistencia a la insulina hepática, intolerancia a la glucosa, neuropatía diabética, nefropatía diabética, enfermedad renal (por ejemplo, enfermedad renal aguda, disfunción tubular, cambios proinflamatorios en los túbulos proximales o enfermedad renal crónica (CKD)), retinopatía diabética, disfunción del adipocito, deposición de tejido adiposo visceral, apnea del sueño (por ejemplo, apnea

obstructiva del sueño (OSA), obesidad (que incluye obesidad hipotalámica y obesidad monogénica) y comorbilidades relacionadas (por ejemplo, osteoartritis e incontinencia urinaria), desórdenes alimenticios (que incluye síndrome por atracones, bulimia nerviosa y obesidad sindrómica tales como los síndromes de Prader-Willi y Bardet-Biedl), aumento de peso, tales como el aumento de peso causado por el uso de otros agentes (por ejemplo, causado por el uso de esteroides y/o antipsicóticos, o causado por el tratamiento contra la depresión, o causado por el uso de agentes en la función cognitiva), deseo de consumo de azúcar excesivo, dislipidemia (que incluye hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, aumento del colesterol total, colesterol LDL elevado (lipoproteínas de baja densidad), y colesterol HDL bajo (lipoproteínas de alta densidad)), hiperinsulinemia, enfermedad del hígado graso no alcohólico (NAFLD, que incluye enfermedades relacionadas, tales como esteatosis, esteatohepatitis no alcohólica (NASH), fibrosis, cirrosis y carcinoma hepatocelular), enfermedad cardiovascular, aterosclerosis (que incluye la enfermedad de las arterias coronarias), enfermedad vascular periférica, hipertensión, disfunción endotelial, alteración de la distensibilidad vascular, insuficiencia cardiaca [por ejemplo, insuficiencia cardiaca congestiva, insuficiencia cardiaca con fracción de eyección preservada (HFpEF), insuficiencia cardiaca con fracción de eyección reducida (HFrEF)), infarto de miocardio (por ejemplo, necrosis y apoptosis), apoplejía, apoplejía hemorrágica, apoplejía isquémica, traumatismo craneoencefálico, hipertensión pulmonar, reestenosis después de la angioplastía, claudicación intermitente, lipemia posprandial, acidosis metabólica, cetosis, artritis, osteoporosis, osteoartritis, enfermedad de Parkinson, hipertrofia ventricular izquierda, enfermedad arterial periférica (PAD), degeneración macular, cataratas, glomeruloesclerosis, insuficiencia renal crónica, síndrome metabólico, síndrome X, síndrome premenstrual, angina de pecho, trombosis, ateroesclerosis, accidente isquémico transitorio, reestenosis vascular, alteración del metabolismo de la glucosa, afecciones relacionadas con la alteración de la glucosa en plasma en ayunas, hiperuricemia, gota, disfunción eréctil, afecciones de la piel y del tejido conectivo, psoriasis, úlceras de pie, colitis ulcerosa, hiper lipoproteinemia apo B, enfermedad de Alzheimer, esquizofrenia, deterioro cognitivo, enfermedad inflamatoria intestinal, síndrome del intestino corto, enfermedad de Crohn, colitis, síndrome del intestino irritable, síndrome de ovario poliquístico (PCOS), y adicción (por ejemplo, al alcohol, la nicotina y/o las drogas); o es un compuesto de cualquiera de las Formas de realización A1 a A86, incluidas las formas de realización adicionales descritas en la presente para su uso en un método de control de peso (por ejemplo, control de peso crónico).

La Forma de realización E2 es una forma de realización adicional de la Forma de realización E1, en donde la afección, enfermedad o trastorno se selecciona del grupo que consiste en obesidad, aumento de peso, T2DM, insuficiencia cardíaca (por ejemplo, HFpEF y HFrEF); CKD; NAFLD, NASH, aterosclerosis, PAD, apnea obstructiva del sueño, retinopatía diabética y neuropatía diabética.

La Forma de realización E3 es una forma de realización adicional de la Forma de realización E1, en donde el uso de un compuesto de cualquiera de las Formas de realización A1 a A86, que incluye las realizaciones adicionales descritas en la presente, se usa en un método para prevenir el aumento de peso.

La Forma de realización E4 es una forma de realización adicional de la Forma de realización E1, en donde el uso de un compuesto de cualquiera de las Formas de realización A1 a A86, que incluye las formas de realización adicionales descritas en la presente, se usa en un método para tratar la obesidad.

La Forma de realización E5 es una forma de realización adicional de la Forma de realización E1, en donde el uso de un compuesto de cualquiera de las Formas de realización A1 a A86, que incluye las formas de realización adicionales descritas en la presente, se usa en un método de control de peso (por ejemplo, control de peso crónico). En algunas formas de realización adicionales, el ser humano es obeso o tiene sobrepeso cuando se inicia el control del peso (por ejemplo, el control crónico del peso); y en tal situación, el control del peso es también un método para tratar la obesidad o el sobrepeso. En algunas formas de realización adicionales, el ser humano es obeso cuando se inicia el control del peso (por ejemplo, el control crónico del peso); y en tal situación, el control del peso es también un método para tratar la obesidad.

La Forma de realización F1 es un método para modular (por ejemplo, antagonizar) un GIPR (*in vitro* o *in vivo*), que comprende el contacto (que incluye la incubación) del GIPR con un compuesto de cualquiera de las Formas de realización A1 a A86, que incluye las formas de realización adicionales descritas en la presente.

La Forma de realización F2 es una forma de realización adicional de lasForma de realización F1, en donde dicho modulador es antagonista.

Debe entenderse que la presente invención no se limita a métodos de síntesis específicos de preparación descritos en los esquemas de la presente. Asimismo, debe entenderse que la terminología que se usa en la presente tiene como finalidad describir solo formas de realización particulares y no pretende ser limitativa. En la presente memoria descriptiva y en las reivindicaciones siguientes, se hará referencia a diversos términos que tienen los siguientes significados:

Como se usa en la presente en la memoria descriptiva, "un", "uno" o "una" puede significar uno o más. Como se usa en la presente en las reivindicaciones, cuando se usan junto con la expresión "que comprende", las palabras "un", "uno" y "una" pueden significar uno o más de uno. Como se usa en la presente, "otro" puede significar al menos un segundo o más.

La expresión "alrededor de" se refiere a un término relativo que denota una aproximación de más o menos 10 % del valor nominal al que se refiere, en una forma de realización, a más o menos 5 %, en otra forma de realización, a más o menos 2 %. Para el campo de la presente divulgación, este nivel de aproximación es adecuado a menos que se indique específicamente que el valor requiere un rango más estrecho.

Cuando se usa en la presente, "compuesto" incluye cualquier derivado o variación aceptable desde el punto de vista farmacéutico, incluso isómeros conformacionales (por ejemplo, isómeros cis y trans) y todos los isómeros ópticos (por ejemplo, enantiómeros y diastereómeros), mezclas racémicas y diastereoméricas y otras mezclas de tales isómeros, así como solvatos, hidratos, isomorfos, polimorfos, tautómeros, ésteres, formas salinas y profármacos.

Como se usa en la presente, una línea ondulada," $\sim\!\!\!\!\!\!\diagup$ " denota un punto de unión de un sustituyente a otro grupo.

El término "alquilo" significa un grupo hidrocarburo alifático saturado, acíclico que puede ser lineal o ramificado. Los ejemplos de tales grupos incluyen, entre otros, metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, butilo, *sec*-butilo, isobutilo y *ter*-butilo. El contenido de átomos de carbono del alquilo y diversas otras porciones que contienen hidrocarburos se indica con un prefijo que designa una cantidad menor y mayor de átomos de carbono en la porción, es decir, el prefijo C_{i-j} indica una porción con una cantidad de átomos de carbono del número entero "i" al número entero "j", inclusive. Por lo tanto, por ejemplo, C_{1-8} alquilo se refiere a alquilo de uno a ocho átomos de carbono, inclusive; para otro ejemplo, C_{1-6} alquilo se refiere a alquilo de uno a seis átomos de carbono, inclusive; para otro ejemplo más, C_{1-4} alquilo se refiere a alquilo de uno a cuatro átomos de carbono, inclusive. Los ejemplos representativos de C_{1-4} alquilo incluyen metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, *sec*-butilo, isobutilo y *ter*-butilo. Como otro ejemplo, C_{1-2} alquilo se refiere a alquilo de uno o dos átomos de carbono, inclusive (es decir, metilo o etilo). Un grupo alquilo puede estar opcionalmente sustituido con 1 o más (por ejemplo, de 1 a 5) sustituyentes adecuados, cuando así se lo especifique.

En diversas partes de la presente memoria descriptiva, se divulgan

sustituyentes de compuestos de la invención en grupos o en rangos. Se pretende específicamente que la invención incluya todas las subcombinaciones individuales de los miembros de tales grupos y rangos. Por ejemplo, la expresión "C_{1-4} alquilo" pretende incluir específicamente C_1 alquilo (metilo), C_2 alquilo (etilo), C_3 alquilo y C_4 alquilo. Como otro ejemplo, la expresión "heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros" pretende específicamente incluir cualquier grupo heterocicloalquilo de 4, 5, 6 o 7 miembros. Como un ejemplo adicional, el término "C_{3-6} cicloalquilo" se refiere específicamente a cualquier anillo de hidrocarburo saturado o insaturado, no aromático, monocíclico o policíclico (tal como bicíclico) de 3, 4, 5, o 6 átomos de carbono formadores de anillo.

Como se usa en la presente, la expresión "de n miembros", donde n es un número entero, describe por lo general la cantidad de átomos formadores de anillos en una porción, donde la cantidad de átomos formadores de anillos es n. Por ejemplo, el piperidinilo es un ejemplo de un anillo heterocicloalquilo de 6 miembros y el pirrolindinilo es un ejemplo de un grupo heterocicloalquilo de 5 miembros.

Como se usa en la presente, el término "alcoxi" o "alquiloxi" se refiere a un grupo -O-alquilo. Por ejemplo, la expresión "C_{1-4} alcoxi" o "C_{1-4} alquiloxi" se refiere a un grupo -O-(C_{1-4} alquilo); como otro ejemplo, la expresión "C_{1-2} alcoxi" o "C_{1-2} alquiloxi" se refiere a un grupo -O-(C_{1-2} alquilo). Los ejemplos de alcoxi incluyen metoxi, etoxi, propoxi (por ejemplo, *n*-propoxi e isopropoxi), *ter*-butoxi y similares. El grupo alcoxi o alquiloxi puede estar opcionalmente sustituido por 1 o más (por ejemplo, de 1 a 5) sustituyentes adecuados cuando así se lo especifique.

El término "halo" o "halógeno", como se usa en la presente, significa -F, -Cl, -Br o -I.

Como se usa en la presente, el término "haloalquilo" se refiere a un grupo alquilo que tiene uno o más sustituyentes de halógeno (hasta perhaloalquilo, es decir, cada átomo de hidrógeno del grupo alquilo se reemplazó por un átomo de halógeno). Por ejemplo, la expresión "C_{1-4} haloalquilo" se refiere a un grupo C_{1-4} alquilo que tiene uno o más sustituyentes de halógeno (hasta perhaloalquilo, es decir, cada átomo de hidrógeno del grupo alquilo se reemplazó por un átomo de halógeno); y la expresión "C_{1-2} haloalquilo" se refiere a un grupo C_{1-2} alquilo (es decir, metilo o etilo) que tiene uno o más sustituyentes de halógeno (hasta perhaloalquilo, es decir, cada átomo de hidrógeno del grupo alquilo se reemplazó por un átomo de halógeno). Los ejemplos de grupos haloalquilo incluyen $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_2F$, $-CH_2CF_3$, $-C_2F_5$, $-CH_2Cl$ y similares.

“Fluoroalquilo”, como se usa en la presente, significa un alquilo como se define

en la presente, sustituido con uno o más sustituyentes de fluoro (-F) (hasta perfluoroalquilo, es decir, cada átomo de hidrógeno del grupo alquilo se reemplazó por un átomo de flúor). La expresión "C_{1-2} fluoroalquilo" se refiere a un grupo C_{1-2} alquilo (es decir, metilo o etilo) que tiene uno o más sustituyentes de flúor (hasta perfluoroalquilo, es decir, cada átomo de hidrógeno del grupo alquilo se reemplazó por un átomo de flúor); y la expresión "C_1 fluoroalquilo" se refiere a metilo que tiene 1, 2 o 3 sustituyentes de flúor. Los ejemplos de C_1 fluoroalquilo incluyen fluorometilo, difluorometilo y trifluorometilo; algunos ejemplos de C_2 fluoroalquilo incluyen 1-fluoroetilo, 2-fluoroetilo, 2,2-difluoroetilo, 1,2-difluoroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 1,1,2-trifluoroetilo y similares.

Como se usa en la presente, el término “haloalcoxi” se refiere a un grupo -O-haloalquilo. Por ejemplo, la expresión "C_{1-4} haloalcoxi" se refiere a un grupo -O-(C_{1-4} haloalquilo); y la expresión "C_{1-2} haloalcoxi" se refiere a un grupo -O-(C_{1-2} haloalquilo). Como aun otro ejemplo, la expresión "C_1 haloalcoxi" se refiere a un grupo metoxi que tiene uno, dos o tres sustituyentes de halógeno. Un ejemplo de haloalcoxi es $-OCF_3$ o $-OCHF_2$.

Como se usa en la presente, el término "fluoroalcoxi" se refiere a un grupo -O-fluoroalquilo. Por ejemplo, la expresión "C_{1-2} fluoroalcoxi" se refiere a un grupo -O-(C_{1-2} fluoroalquil); y la expresión "C_1 fluoroalcoxi" se refiere a un grupo -O-(C_1 fluoroalquil). Los ejemplos de C_1 fluoroalcoxi incluyen $-O-CH_2F$, $-O-CHF_2$ y $-O-CF_3$. Algunos ejemplos de C_2 fluoroalcoxi incluye $-O-CH_2CHF_2$, $-O-CH_2-CHF_2$, $-O-CH_2CF_3$, $-O-CF_2CH_3$, y $-O-CF_2CF_3$.

Como se usa en la presente, el término "hidroxilalquilo" o "hidroxialquilo" se refiere a un grupo alquilo que tiene uno o más (por ejemplo, 1, 2 o 3) sustituyentes de OH. La expresión "C_{1-4} hidroxilalquilo" o "C_{1-4} hidroxialquilo" se refiere a un grupo C_{1-4} alquilo que tiene uno o más (por ejemplo, 1, 2 o 3) sustituyentes de OH; y la expresión "C_{1-2} hidroxilalquilo" o "C_{1-2} hidroxialquilo" se refiere a un grupo C_{1-2} alquilo que tiene uno o más (por ejemplo, 1, 2 o 3) sustituyentes de OH. Un ejemplo de hidroxilalquilo es $-CH_2OH$ o $-CH_2CH_2OH$.

Como se usa en la presente, el término "cianoalquilo" se refiere a un grupo alquilo que tiene uno o más (por ejemplo, 1, 2 o 3) sustituyentes de -CN (es decir, -C≡N o ciano). Por ejemplo, la expresión "C_{1-4} cianoalquilo" se refiere a un grupo C_{1-4} alquilo que tiene uno o más (por ejemplo, 1, 2 o 3) sustituyentes de -CN. Un ejemplo de cianoalquilo es $-CH_2-CN$ o $-CH_2CH_2-CN$.

Como se usa en la presente, el término "alquenilo" se refiere a hidrocarburos

alifáticos que tienen al menos un enlace doble de carbono-carbono, que incluye cadenas lineales y ramificadas que tienen al menos un enlace doble de carbono-carbono. En algunas formas de realización, el grupo alquenilo tiene 2 a 20 átomos de carbono, 2 a 10 átomos de carbono, 2 a 6 átomos de carbono, 3 a 6 átomos de carbono o 2 a 4 átomos de carbono. Por ejemplo, como se usa en la presente, la expresión "C_{2-8} alquenilo" se refiere a radicales insaturados de cadena recta o ramificada (que tienen al menos un doble enlace carbono-carbono) de 2 a 8 átomos de carbono; el término "C_{3-6} alquenilo" se refiere a radicales insaturados de cadena recta o ramificada (que tienen al menos un doble enlace carbono-carbono) de 3 a 6 átomos de carbono; y el término "C_{3-4} alquenilo" se refiere a radicales insaturados de cadena recta o ramificada (que tienen al menos un doble enlace carbono-carbono) de 3 a 4 átomos de carbono. Ejemplos de "C_{3-6} alquenilo" incluyen, entre otros, prop-2-en-1-il, prop-1-en-2-il, but-2-en-1-il, but-2-en-2-il, 2-metilbut-2-en-1-il, y similares. Un grupo alquenilo se puede sustituir opcionalmente con uno o más (por ejemplo, 1 a 5) sustituyentes adecuados. Cuando los compuestos de Fórmula I contienen un grupo alquenilo, el grupo alquenilo puede existir como la forma E pura, la forma Z pura, o cualquier mezcla de estas, según corresponda.

Como se usa en la presente, el término "cicloalquilo" se refiere a anillos de hidrocarburos saturados o insaturados, no aromáticos, monocíclicos o policíclicos (como bicíclicos) (por ejemplo, monocíclicos, tales como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclononilo, o bicíclicos que incluyen sistemas espiro, fusionados o en puente (tales como biciclo[1.1.1]pentanilo, biciclo[2.2.1]heptanilo, biciclo[3.2.1]octanilo o biciclo[5.2.0]nonanilo, decahidronaftalenilo, etc.). El grupo cicloalquilo tiene de 3 a 15 (por ejemplo, de 3 a 14, de 3 a 10, de 3 a 6, de 3 a 4 o de 4 a 6) átomos de carbono. En algunas formas de realización, el cicloalquilo puede contener opcionalmente uno, dos o más enlaces dobles o triples no aromáticos y no acumulativos y/o de uno a tres grupos oxo. En algunas formas de realización, el grupo bicicloalquilo tiene de 6 a 14 átomos de carbono. La expresión "C_{3-6} cicloalquilo", como se usa en la presente, significa un grupo hidrocarburo cíclico saturado o insaturado (pero no aromático) que contiene de 3 a 6 carbonos. La expresión "C_{3-4} cicloalquilo", como se usa en la presente, significa un grupo hidrocarburo cíclico saturado que contiene de 3 a 4 carbonos. Los ejemplos de C_{3-4} cicloalquilo incluyen ciclopropilo y ciclobutilo. También se incluyen en la definición de cicloalquilo las porciones que tienen uno o más anillos aromáticos (incluso arilo y heteroarilo) fusionados al anillo cicloalquilo, por ejemplo, derivados de

benzo o piridinilo de ciclopentano (un cicloalquilo de 5 miembros), ciclopenteno, ciclohexano (un cicloalquilo de 6 miembros), y similares, por ejemplo, 6,7-dihidro-*5H*-ciclopenta[b]piridinilo, 5,6,7,8-tetrahidroquinolinilo o 1 5,6,7,8-tetrahidroisoquinolinilo, cada uno de los cuales incluye una porción cicloalquilo de 5 o 6 miembros que está fusionada a un anillo heteroarilo (es decir, el anillo piridinilo). El grupo cicloalquilo o C_{3-4} cicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido con 1 o más (por ejemplo, de 1 a 5) sustituyentes adecuados, cuando así se lo especifique.

La expresión "C_{3-6} cicloalquil-C_{1-4} alquilo-", como se usa en la presente, significa un C_{3-6} cicloalquilo como se define en la presente unido a la porción molecular parental a través de un grupo C_{3-4} alquilo, como se define en la presente. La expresión "C_{3-4} cicloalquil-C_{1-4} alquil-", como se usa en la presente, significa un C_{3-4} cicloalquilo como se define en la presente unido a la porción molecular parental a través de un grupo C_{3-4} alquilo, como se define en la presente. Algunos ejemplos de C_{3-4} cicloalquil-C_{1-4} alquil- incluyen ciclopropilmetilo, 2-ciclopropiletilo, 2-ciclopropilpropilo, 3-ciclopropilpropilo, ciclobutilmetilo, 2-ciclobutiletilo, 2-ciclobutilpropilo y 3-ciclobutilpropilo.

La expresión "C_{3-6} cicloalquil-C_{1-2} alquil-", como se usa en la presente, significa un C_{3-6} cicloalquilo como se define en la presente unido a la porción molecular parental a través de un grupo C_{1-2} alquilo, como se define en la presente. La expresión "C_{3-4} cicloalquil-C_{1-2} alquilo-", como se usa en la presente, significa un C_{3-4} cicloalquilo como se define en la presente unido a la porción molecular parental a través de un grupo C_{1-2} alquilo, como se define en la presente.

Como se usa en la presente, el término “heterocicloalquilo” se refiere a un sistema de anillos monocíclicos o policíclicos [que incluye 2 o más anillos que están fusionados, que incluyen sistemas espiro, fusionados o en puente, por ejemplo, un sistema de anillos bicíclicos], saturados o insaturados, no aromáticos de 4 a 15 miembros (tal como un sistema de anillos de 4 a 14 miembros, sistema de anillos de 4 a 12 miembros, sistema de anillos de 5 a 10 miembros, sistema de anillos de 4 a 7 miembros, sistema de anillos de 4 a 6 miembros o sistema de anillos de 5 a 6 miembros), que incluyen 1 a 14 átomos de carbono formadores de anillos y 1 a 10 heteroátomos formadores de anillos, cada uno independientemente seleccionado de O, S y N (y opcionalmente P o B, cuando están presentes El grupo heterocicloalquilo también puede contener opcionalmente uno o más grupos oxo (es decir, =O) o tiono (es decir, =S). Por ejemplo, la expresión "heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros" se refiere a un sistema de anillos monocíclicos o policíclicos, saturados o insaturados, no

aromáticos de 4 a 7 miembros que comprende uno o más heteroátomos formadores de anillos, cada uno seleccionado independientemente de O, S y N. Como otro ejemplo, la expresión "heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros" se refiere a un sistema de anillos monocíclicos o policíclicos, saturados o insaturados, no aromáticos de 5 o 6 miembros que comprende uno o más heteroátomos formadores de anillos, cada uno seleccionado independientemente de O, S y N. El grupo heterocicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido con 1 o más (por ejemplo, de 1 a 5) sustituyentes adecuados, cuando así se lo especifique.

Algunos ejemplos de heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros incluyen azetidinilo, oxetanilo, tetrahidrofuranilo, imidazolidinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, oxazolidinilo, tiazolidinilo, pirazolidinilo, tiomorfolinilo, tetrahidrotiazinilo, tetrahidrotiadiazinilo, morfolinilo, tetrahidrodiazinilo y tetrahidropiranilo (también denominado oxanilo). Algunos ejemplos adicionales de heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros incluyen tetrahidrofuran-2-ilo, tetrahidrofuran-3-ilo, tetrahidropiranilo (por ejemplo, tetrahidro-2*H*-piran-4-ilo), imidazolidin-1-ilo, imidazolidin-2-ilo, imidazolidin-4-ilo, pirrolidin-1-ilo, pirrolidin-2-ilo, pirrolidin-3-ilo, piperidin-1-ilo, piperidin-2-ilo, piperidin-3-ilo, piperidin-4-ilo, piperazin-1-ilo, piperazin-2-ilo, 1,3-oxazolidin-3-ilo, 1,4-oxazepan-2-ilo, isotiazolidinilo, 1,3-tiazolidin-3-ilo, 1,2-pirazolidin-2-ilo, 1,2-tetrahidrotiazin-2-ilo, 1,3-tiazinan-3-ilo, 1,2-tetrahidrodiazin-2-ilo, 1,3-tetrahidrodiazin-1-ilo, 1,4-oxazin-4-ilo, oxazolidinonilo, 2-oxo-piperidinilo (por ejemplo, 2-oxo-piperidin-1-ilo), 2-oxoazepan-3-ilo y similares.

Como se usa en la presente, el término "heteroarilo" se refiere a grupos heterocíclicos aromáticos policíclicos de anillos fusionados o monocíclicos con uno o más miembros del anillo de heteroátomo (átomos formadores de anillos), cada uno seleccionado independientemente de O, S y N en al menos un anillo. El grupo heteroarilo tiene de 5 a 14 átomos formadores de anillos, incluso de 1 a 13 átomos de carbono, y de 1 a 8 heteroátomos seleccionados de O, S y N. En algunas formas de realización, el grupo heteroarilo tiene de 5 a 10 átomos formadores de anillos que incluyen de uno a cuatro heteroátomos. El grupo heteroarilo también puede contener de uno a tres grupos oxo o tiono (es decir, =S). En algunas formas de realización, el grupo heteroarilo tiene de 5 a 8 átomos formadores de anillos que incluyen uno, dos o tres heteroátomos. Por ejemplo, la expresión "heteroarilo de 5 miembros" se refiere a un grupo heteroarilo monocíclico, como se definió anteriormente, con 5 átomos formadores de anillos en el anillo heteroarilo monocíclico; la expresión "heteroarilo de 6 miembros" se refiere a un grupo heteroarilo monocíclico, como se definió

anteriormente, con 6 átomos formadores de anillos en el anillo heteroarilo monocíclico; y la expresión "heteroarilo de 5 o 6 miembros" se refiere a un grupo heteroarilo monocíclico, como se definió anteriormente, con 5 o 6 átomos formadores de anillos en el anillo heteroarilo monocíclico. Un grupo heteroarilo puede estar opcionalmente sustituido con 1 o más (por ejemplo, de 1 a 5) sustituyentes adecuados, cuando así se lo especifique. Los ejemplos de heteroarilos monocíclicos incluyen aquellos con 5 átomos formadores de anillos que incluyen de uno a tres heteroátomos o aquellos con 6 átomos formadores de anillos que incluyen uno, dos o tres heteroátomos de nitrógeno. Los ejemplos de heteroarilos bicíclicos fusionados incluyen dos anillos monocíclicos de 5 y/o 6 miembros fusionados que incluyen de uno a cuatro heteroátomos.

Algunos ejemplos de grupos heteroarilo incluyen piridinilo (por ejemplo, piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, piridin-4-ilo), pirazinilo, pirimidinilo (por ejemplo, pirimidin-2-ilo, pirimidin-4-ilo o pirimidin-5-ilo), piridazinilo (por ejemplo, piridazin-3-ilo o piridazin-4-ilo), tienilo, furilo, imidazolilo (por ejemplo, 1*H*-imidazol-4-ilo), pirrolilo, oxazolilo (por ejemplo, 1,3-oxazolilo, 1,2-oxazolilo), tiazolilo (por ejemplo, 1,2-tiazolilo, 1,3-tiazolilo), pirazolilo (por ejemplo, pirazol-1-ilo, pirazol-3-ilo, pirazol-4-ilo), tetrazolilo (por ejemplo, 2*H*-tetrazol-5-ilo), triazolilo (por ejemplo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo), oxadiazolilo (por ejemplo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo o 1,3,4-oxadiazolilo), tiadiazolilo (por ejemplo, 1,3,4-tiadiazolilo o 1,2,4-tiadiazolilo), quinolilo, isoquinolilo, benzotienilo, benzofurilo, indolilo, benzotiazolilo, 1,2-benzoxazolilo, 1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridinilo, imidazo[1,2-*a*]piridinilo, 1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridinilo, imidazo[1,2-*a*]pirazinilo, imidazo[2,1-*c*][1,2,4]triazinilo, imidazo[1,5-*a*]pirazinilo, imidazo[1,2-*a*]pirimidinilo, 1*H*-indazolilo, 9*H*-purinilo, imidazo[1,2-*a*]pirimidinilo, [1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridinilo, [1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidinilo, [1,2,4]triazolo[4,3-*b*]piridazinilo, isoxazolo[5,4-c]piridazinilo, isoxazolo[3,4-c]piridazinilo, pirazolo[1,5-*a*]pirimidinilo, 6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[1,2-*b*][1,2,4]triazolilo, piridona, pirimidona, pirazinona, pirimidinona, *1H*-imidazol-2(3*H*)-ona, *1H*-pirrol-2,5-diona, 3-oxo-2*H*-piridazinilo, 1*H*-2-oxo-pirimidinilo, 1*H*-2-oxo-piridinilo, 2,4(1*H*,3*H*)-dioxo-pirimidinilo, 1*H*-2-oxo-pirazinilo y similares.

Como se usa en la presente, el compuesto de la Fórmula I como se describe en la presente incluye variables y sustituciones opcionales. Se entiende que no se excede la valencia normal de cada uno de las porciones o átomos designados (opcionalmente sustituidos), y que cualquiera de las sustituciones opcionales da como resultado un compuesto estable. También se entiende que las combinaciones de sustituyentes y/o variables opcionales son permisibles solo si tales combinaciones dan

como resultado un compuesto estable.

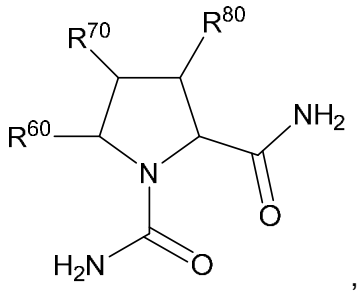
Como se usa en la presente, cuando se describe que un grupo está opcionalmente sustituido, significa que el grupo puede estar sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes según se especifica.

Como se usa en la presente, a menos que se especifique lo contrario, el punto de unión de un sustituyente puede ser desde cualquier posición adecuada del sustituyente. Por ejemplo, piperidinilo puede ser piperidin-1-ilo (unido a través del átomo de N del piperidinilo), piperidin-2-ilo (unido a través del átomo de C en la posición 2 del piperidinilo), piperidin-3-ilo (unido a través del átomo de C en la posición 3 del piperidinilo) o piperidin-4-ilo (unido a través del átomo de C en la posición 4 del piperidinilo). En otro ejemplo, el propanilo (o propilo) puede ser propan-1-il (o 1-propilo) o propan-2-il (o 2-propilo).

Como se usa en la presente, el punto de unión de un sustituyente puede estar especificado a fin de indicar la posición en la que el sustituyente está unido a otra porción. Por ejemplo, "(C_{3-4} cicloalquil)-C_{1-4} alquil-" significa que el punto de unión se produce en la parte "C_{1-4} alquilo" del "(C_{3-4} cicloalquil)-C_{1-4} alquil-."

Cuando una porción sustituida u opcionalmente sustituida se describe sin indicar el átomo mediante el cual la porción está unida a un sustituyente, el sustituyente puede estar unido mediante cualquier átomo adecuado de la porción. Por ejemplo, en un "(C_{3-4} cicloalquil)-C_{1-4} alquil-", un sustituyente en el cicloalquilalquilo [es decir, (C_{3-4} cicloalquil)-C_{1-4} alquil-] puede estar unido a cualquier átomo de carbono en la parte del alquilo o en la parte del cicloalquilo del cicloalquilalquilo. Las combinaciones de sustituyentes y/o variables son permisibles solo si tales combinaciones dan como resultado compuestos estables.

Como se usa en la presente, el término "adyacente", al describir las posiciones relativas de dos grupos sustituyentes en una estructura de anillos, se refiere a dos grupos sustituyentes que están unidos respectivamente a dos átomos formadores de anillos del mismo anillo, en donde los dos átomos formadores de anillos están conectados directamente a través de un enlace químico. Por ejemplo, en la siguiente estructura:



,

cualquiera de R^{60} y R^{80} es un grupo adyacente de R^{70}.

"Mamíferos" se refiere a animales vertebrados de sangre caliente caracterizados por la secreción de leche en las hembras para la alimentación de las crías, tales como cobayos, ratones, ratas, jerbos, gatos, conejos, perros, ganado, cabras, ovejas, caballos, monos, chimpancés y seres humanos.

La expresión "aceptable desde el punto de vista farmacéutico" significa que la sustancia (por ejemplo, los compuestos de la invención) y cualquier sal de esta, o una composición que contenga la sustancia o sal de la invención, es adecuada para la administración a un paciente.

Como se usan en la presente, las expresiones "solvente inerte a la reacción" y "solvente inerte" se refieren a un solvente o una mezcla de estos que no interactúa con los reactivos, intermediarios, productos o materiales de inicio de una manera que perjudique el rendimiento del producto deseado.

Como se usa en la presente, el término "selectividad" o "selectivo" se refiere a un mayor efecto de un compuesto en un primer ensayo, en comparación con el efecto del mismo compuesto en un segundo ensayo. Por ejemplo, en compuestos “selectivos para intestino”, el primer ensayo es para la semivida del compuesto en el intestino, y el segundo ensayo es para la semivida del compuesto en el hígado.

"Cantidad terapéuticamente eficaz" significa una cantidad de un compuesto de la presente invención que (i) trata o previene la enfermedad, afección o trastorno particular; (ii) atenúa, mejora o elimina uno o más síntomas de la enfermedad, afección o trastorno particular; o (iii) previene o retrasa el inicio de uno o más síntomas de la enfermedad, afección o trastorno particular que se describe en la presente.

La expresión "que trata" y los términos "tratar" y "tratamiento", como se usan en la presente, abarcan tanto tratamiento preventivo, es decir, profiláctico, como paliativo, que incluye revertir, aliviar o ralentizar la progresión de la enfermedad (o trastorno o afección) o cualquier daño tisular asociado con uno o más síntomas de la enfermedad (o trastorno o afección).

Como se usa en la presente, la expresión "poner en contacto" se refiere a juntar las porciones indicadas en un sistema *in vitro* o un sistema *in vivo*. Por ejemplo, "poner en contacto" el GIPR con un compuesto de la invención incluye la administración de un compuesto de la presente invención a un mamífero, tal como un ser humano, que tiene el GIPR, así como, por ejemplo, introducir un compuesto de la invención en una muestra que contiene una preparación celular o purificada que contiene el GIPR.

Cada forma de realización, ejemplo o sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de estos puede reivindicarse individualmente o agruparse en cualquier combinación con cualquier cantidad de las formas de realización descritas en la presente.

El compuesto de la invención [un compuesto de la Fórmula I o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este (que incluye un compuesto de la Fórmula Ia, II, IIa, III, IIIa, IV, IV-1, IV-2, IVa, IVa-1, IVa-2, V, Va, VI, VIa, VII, VIIa, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este) puede utilizarse en cualquiera de las composiciones farmacéuticas, usos y métodos de la invención descritos en la presente.

Composiciones farmacéuticas

La presente invención también proporciona una composición (por ejemplo, una composición farmacéutica) que comprende el compuesto de la invención. En consecuencia, en una forma de realización, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende (una cantidad terapéuticamente eficaz de) un compuesto de la invención y, opcionalmente, que comprende un portador aceptable desde el punto de vista farmacéutico. Además de los compuestos de la invención, la composición farmacéutica de la invención también puede comprender, o coadministrarse (por ejemplo, simultáneamente, secuencialmente, juntos o por separado) con, uno o más agentes farmacológicos de valor en el tratamiento de una o más enfermedades mencionadas en la presente. En una forma de realización adicional, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende (una cantidad terapéuticamente eficaz de) un compuesto novedoso de la Fórmula I o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este, que comprende opcionalmente un portador aceptable desde el punto de vista farmacéutico y, opcionalmente, al menos un agente farmacéutico o medicinal adicional (tal como un agente antidiabético o un agente para el manejo del peso). En una forma de realización, el agente farmacéutico o medicinal es un agente antidiabético como se describe más adelante.

Una "composición farmacéutica" de la invención se refiere a una mezcla de (1) uno o más de los compuestos de la invención como principio activo (por ejemplo, un compuesto de la Fórmula I o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico, que incluye cualquier solvato, hidrato, forma sólida, estereoisómero, tautómero o profármaco) y (2) al menos un excipiente aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

El término "excipiente" se usa en la presente para describir cualquier ingrediente que no sea el compuesto de la invención. La elección de excipiente dependerá, en gran medida, de factores tales como el modo de administración, el efecto del excipiente sobre la solubilidad y la estabilidad, y la naturaleza de la forma de dosis.

Como se usa en la presente, "excipiente" incluye todos y cada uno de los solventes, medios de dispersión, recubrimientos, agentes antibacterianos y antifúngicos, agentes isotónicos y demoradores de la absorción, portadores, diluyentes y similares que son fisiológicamente compatibles. Los ejemplos de excipientes incluyen uno o más de agua, solución salina, solución salina amortiguada con fosfato, dextrosa, glicerol, etanol y similares, así como combinaciones de estos, y pueden incluir agentes isotónicos, por ejemplo, azúcares, cloruro de sodio o polialcoholes tales como manitol o sorbitol en la composición. Los ejemplos de excipientes también incluyen diversos solventes orgánicos (tales como hidratos y solvatos). Las composiciones farmacéuticas pueden contener, si se desea, excipientes adicionales tales como saborizantes, aglutinantes/agentes de fijación, agentes lubricantes, desintegrantes, agentes edulcorantes o saborizantes, sustancias colorantes o tintes y similares. Por ejemplo, para la administración oral, los comprimidos que contienen diversos excipientes, tales como ácido cítrico, se pueden usar junto con diversos desintegrantes, tales como almidón, ácido algínico y ciertos silicatos complejos, y con agentes aglutinantes, tales como sacarosa, gelatina y acacia. Los ejemplos de excipientes incluyen, entre otros, carbonato de calcio, fosfato de calcio, diversos azúcares y tipos de almidón, derivados de celulosa, gelatina, aceites vegetales y polietilenglicoles. Además, con frecuencia, los agentes lubricantes, tales como estearato de magnesio, laurilsulfato de sodio y talco, son útiles para la formación de comprimidos. También se pueden usar composiciones sólidas de un tipo similar en cápsulas de gelatina rellenas blandas y duras. Por lo tanto, ejemplos no limitativos de excipientes incluyen además lactosa o azúcar de la leche y polietilenglicoles de alto peso molecular. Cuando se desea obtener suspensiones acuosas o elíxires para la administración oral, el compuesto activo se puede combinar con diversos agentes endulzantes o saborizantes, sustancias colorantes o tintes y, si se desea, agentes emulgentes o de suspensión, junto con excipientes adicionales, tales como agua, etanol, propilenglicol, glicerina o combinaciones de estos.

Los ejemplos de excipientes también incluyen sustancias aceptables desde el punto de vista farmacéutico tales como agentes humectantes o cantidades menores

de sustancias auxiliares, tales como agentes humectantes o emulgentes, conservantes o amortiguadores que mejoran la vida útil o la eficacia del anticuerpo.

Las composiciones de la presente invención pueden presentar de diversas formas. Estas incluyen, por ejemplo, formas de dosificación líquidas, semisólidas y sólidas, tales como soluciones líquidas (por ejemplo, soluciones inyectables e infusibles), dispersiones o suspensiones, comprimidos, cápsulas, píldoras, polvos, liposomas y supositorios. La forma depende del modo de administración previsto y de la aplicación terapéutica.

Algunas composiciones se presentan en soluciones inyectables e infusibles, tales como las composiciones similares a las usadas para la inmunización pasiva de seres humanos con anticuerpos en general. Un modo de administración es el parenteral (por ejemplo, intravenoso, subcutáneo, intraperitoneal, intramuscular). En otra forma de realización preferida, el compuesto se administra mediante infusión o inyección intravenosa. En otra forma de realización, el compuesto se administra mediante inyección intramuscular o subcutánea.

La administración oral de una forma de dosificación sólida se puede presentar, por ejemplo, en unidades diferenciadas, tales como cápsulas duras o blandas, píldoras, sellos, pastillas o comprimidos; cada una contiene una cantidad predeterminada de, al menos, un compuesto de la invención. En otra forma de realización, la administración oral puede ser en forma de polvo o gránulo. En otra forma de realización, la forma de dosis oral es sublingual, por ejemplo, una pastilla. En esas formas de dosificación sólidas, por lo general, los compuestos de la invención se combinan con uno o más adyuvantes. Dichas cápsulas o comprimidos pueden comprender una formulación de liberación controlada. En el caso de cápsulas, comprimidos y píldoras, las formas de dosificación también pueden comprender agentes amortiguadores o se pueden preparar con recubrimientos entéricos.

En otra forma de realización, la administración oral puede ser en forma de dosis líquida. Las formas de dosificación líquidas para la administración oral incluyen, por ejemplo, emulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elíxires aceptables desde el punto de vista farmacéutico, que contienen diluyentes inertes que se usan habitualmente en el estado de la técnica (por ejemplo, agua). Dichas composiciones también pueden comprender adyuvantes, tales como uno o más agentes humectantes, emulsionantes, de suspensión, saborizantes (por ejemplo, edulcorantes) o perfumantes.

En otra forma de realización, la invención comprende una forma de dosificación

parenteral. "Administración parenteral" incluye, por ejemplo, inyecciones subcutáneas, inyecciones intravenosas, inyecciones intraperitoneales, inyecciones intramusculares, inyecciones intrasternales e infusión. Las preparaciones inyectables (es decir, suspensiones acuosas u oleaginosas estériles inyectables) se pueden formular de acuerdo con el estado de la técnica conocido con uno o más agentes dispersantes, humectantes o de suspensión.

En otra forma de realización, la invención comprende una forma de dosificación tópica. "Administración tópica" incluye, por ejemplo, administración transdérmica y dérmica, tal como parches transdérmicos o dispositivos de iontoforesis, administración intraocular o administración intranasal o por inhalación. Las composiciones para la administración tópica también incluyen, por ejemplo, geles tópicos, pulverizadores, pomadas y cremas. Una formulación tópica puede incluir un compuesto que mejora la absorción o la penetración del ingrediente activo a través de la piel u otras áreas afectadas. Cuando los compuestos de la presente invención se administran mediante un dispositivo transdérmico, la administración se logra con un parche del tipo membrana porosa y reserva o de una variedad de matrices sólidas. Las formulaciones típicas para ello incluyen geles, hidrogeles, lociones, soluciones, cremas, pomadas, polvos espolvoreables, apósitos, espumas, películas, parches dérmicos, obleas, implantes, esponjas, fibras, vendajes y microemulsiones. También se pueden usar liposomas. Los excipientes típicos incluyen alcohol, agua, aceite mineral, petrolato líquido, petrolato blanco, glicerina, polietilenglicol y propilenglicol. Se pueden incorporar potenciadores de la penetración; ver, por ejemplo, B. C. Finnin y T. M. Morgan, J. Pharm. Sci., vol. 88, págs. 955-958, 1999.

Las formulaciones adecuadas para la administración tópica en el ojo incluyen, por ejemplo, gotas para los ojos, en donde el compuesto de la presente invención se disuelve o suspende en un excipiente adecuado. Una formulación típica adecuada para la administración ocular o aural se puede presentar en forma de gotas de una suspensión o solución micronizada en solución salina estéril isotónica con pH ajustado. Otras formulaciones adecuadas para la administración ocular y en el oído incluyen ungüento, implantes biodegradables (es decir, esponjas con gel absorbente, colágeno) y no biodegradables (es decir, silicona), obleas, lentes y sistemas de partículas o vesiculares, tales como niosomas o liposomas. Un polímero, tal como ácido poliacrílico reticulado, polivinilalcohol, ácido hialurónico, un polímero de celulosa, por ejemplo, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxietilcelulosa o metilcelulosa, o se puede incorporar un polímero de heteropolisacárido, por ejemplo, goma gellan junto con un

conservante, tal como cloruro de benzalconio. Dichas formulaciones también se pueden administrar mediante iontoforesis.

Para la administración intranasal, los compuestos de la invención se suministran de manera conveniente en forma de solución o suspensión desde un recipiente pulverizador de bomba que el paciente oprime o bombea, o en forma de pulverizador de aerosol desde un recipiente presurizado o un nebulizador, con el uso de un propulsor adecuado. Por lo general, las formulaciones adecuadas para la administración intranasal se administran en forma de polvo seco (ya sea solo, como una mezcla, por ejemplo, en una mezcla seca con lactosa, o como una partícula con componentes mezclados, por ejemplo, mezclados con fosfolípidos, tal como fosfatidilclolina) de un inhalador de polvo seco o como un pulverizador de aerosol de un recipiente presurizado, bomba, pulverizador, atomizador (preferentemente, un atomizador que usa la electrohidrodinámica para producir una fina bruma) o nebulizador, con o sin el uso de un propulsor adecuado, tal como 1,1,1,2-tetrafluoroetano o 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano. Para uso intranasal, el polvo puede comprender un agente bioadhesivo, por ejemplo, quitosano o ciclodextrina.

En otra forma de realización, la invención comprende una forma de dosificación rectal. Dicha forma de dosificación rectal puede adoptar la forma, por ejemplo, de un supositorio. La manteca de cacao es una base de supositorio tradicional, pero se pueden usar varias alternativas según sea adecuado.

También se pueden usar otros excipientes y modos de administración conocidos en el ámbito farmacéutico. Las composiciones farmacéuticas de la invención se pueden preparar mediante cualquier técnica de farmacia conocida, tal como procedimientos de formulación y administración eficaces. Las consideraciones anteriores con respecto a formulaciones y procedimientos de administración eficaces son conocidas en el estado de la técnica y se describen en libros de texto estándar. La formulación de fármacos se explica, por ejemplo, en Ansel, Howard C., *et al*., Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems. Filadelfia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2004; Gennaro, Alfonso R. *et al*. Remington: The Science and Practice of Pharmacy. Filadelfia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2000; Rowe, Raymond C. Handbook of Pharmaceutical Excipients. Chicago, Pharmaceutical Press, 2005; Stahl, P. Heinrich y Camilli G. Wermuth, Eds. Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use. Nueva York: Wiley-VCH, 2011; y Brittain, Harry G., Ed. Polymorphism in Pharmaceutical Solids. Nueva York: Informa Healthcare USA, Inc., 2016.

Los excipientes aceptables no son tóxicos para los sujetos en las dosis y concentraciones empleadas, y pueden comprender uno o más de los siguientes: 1) amortiguadores, tales como fosfato, citrato u otros ácidos orgánicos; 2) sales, tales como cloruro de sodio; 3) antioxidantes, tales como ácido ascórbico o metionina; 4) conservantes tales como cloruro de octadecildimetilbencilamonio; cloruro de hexametonio; cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio; alcohol de fenol, butilo o bencilo; 5) parabenos de alquilo, tales como parabeno de metilo o propilo, catecol, resorcinol, ciclohexanol, 3-pentanol, y m-cresol; 6) polipéptidos de bajo peso molecular (menos de alrededor de 10 residuos); 7) proteínas, tales como albúmina de suero, gelatina o inmunoglobulinas; 8) polímeros hidrófilos, tales como polivinilpirrolidona; 9) aminoácidos, tales como glicina, glutamina, asparagina, histidina, arginina o lisina; 10) monosacáridos, disacáridos u otros hidratos de carbono, que incluyen glucosa, manosa o dextrinas; 11) agentes quelantes, tales como EDTA; 12) azúcares, tales como sacarosa, manitol, trehalosa o sorbitol; 13) contraiones formadores de sales, tales como sodio, complejos de metal (por ejemplo, complejos de proteína Zn); o 14) tensioactivos no iónicos tales como polisorbatos (por ejemplo, polisorbato 20 o polisorbato 80), poloxámero o polietilenglicol (PEG).

Para la administración oral, las composiciones se pueden proporcionar en forma de comprimidos o cápsulas que contienen 0,01, 0,05, 0,1, 0,5, 1,0, 2,5, 5,0, 10,0, 15,0, 25,.0, 50,0, 75,0, 100, 125, 150, 175, 200, 250 o 500 miligramos del ingrediente activo para el ajuste sintomático de la dosis al paciente. Un medicamento contiene generalmente alrededor de 0,01 mg a alrededor de 500 mg de ingrediente activo o, en otra forma de realización, alrededor de 1 mg a alrededor de 100 mg de ingrediente activo. Las dosis intravenosas pueden variar de alrededor de 0,01 a alrededor de 10 mg/kg/minuto durante una infusión a velocidad constante.

Los liposomas que contienen compuestos de la invención pueden prepararse mediante métodos conocidos en el estado de la técnica (Ver, por ejemplo, Chang, H.I.; Yeh, M.K.; Clinical development of liposome-based drugs: formulation, characterization, and therapeutic efficacy; Int J Nanomedicine 2012; 7; 49-60). Los liposomas particularmente útiles se pueden generar mediante el método de evaporación de fase inversa con una composición de lípidos que comprende fosfatidilcolina, colesterol y fosfatidiletanolamina derivatizada con PEG (PEG-PE). Los liposomas se extruyen a través de filtros con un tamaño de poro definido para obtener liposomas con el diámetro deseado.

Los compuestos de la invención también pueden estar atrapados en

microcápsulas preparadas, por ejemplo, mediante técnicas de coacervación o mediante polimerización interfacial, por ejemplo, microcápsulas de hidroximetilcelulosa o gelatina y microcápsulas de poli-(metilmetacrilato), respectivamente, en sistemas de administración de fármacos coloidales (por ejemplo, liposomas, microesferas de albúmina, microemulsiones, nanopartículas y nanocápsulas) o en macroemulsiones. Tales técnicas se divulgan en Remington, The Science and Practice of Pharmacy, 20.ª ed., Mack Publishing (2000).

Se pueden usar preparaciones de liberación sostenida. Los ejemplos adecuados de preparaciones de liberación sostenida incluyen matrices semipermeables de polímeros hidrófobos sólidos que contienen un compuesto de la invención; las matrices tienen aspecto de artículos conformados, por ejemplo, películas, o microcápsulas. Los ejemplos de matrices de liberación sostenida incluyen poliésteres, hidrogeles (por ejemplo, poli(2-hidroxietil-metacrilato), o 'poli(vinilalcohol)), polilactidas, copolímeros de ácido L-glutámico y 7 etil-L-glutamato, acetato de etilen-vinilo no degradable, copolímeros de ácido láctico-ácido glicólico degradables, tales como aquellos usados en acetato de leuprolida para suspensión de depósito (microesferas inyectables compuestas de copolímero de ácido láctico- ácido glicólico y acetato de leuprolide), acetato isobutirato de sacarosa y ácido poli-D-(-)-3-hidroxibutírico.

Las formulaciones que se utilizarán para la administración intravenosa deben ser estériles. Esto se logra con facilidad, por ejemplo, mediante la filtración a través de membranas de filtración estériles. Los compuestos de la invención se colocan por lo general en un recipiente que tiene un puerto de acceso estéril, por ejemplo, una bolsa o vial de solución intravenosa que tiene un tapón que puede perforarse con una aguja de inyección hipodérmica.

Se pueden preparar emulsiones adecuadas con emulsiones lipídicas disponibles en el comercio, tales como emulsiones lipídicas que comprenden aceite de soja, una emulsión lipídica para administración intravenosa (por ejemplo, que comprende aceite de cártamo, aceite de soja, fosfátidos de huevo y glicerina en agua), emulsiones que contienen aceite de soja y triglicéridos de cadena media, y emulsiones lipídicas de aceite de algodón. El ingrediente activo se puede disolver en una composición en emulsión mezclada previamente o, de manera alternativa, se puede disolver en un aceite (por ejemplo, aceite de soja, aceite de cártamo, aceite de semilla de algodón, aceite de sésamo, aceite de maíz o aceite de almendra) y una emulsión formada al mezclarla con un fosfolípido (por ejemplo, fosfolípidos de huevo,

fosfolípidos de soja o lecitina de soja) y agua. Cabe destacar que se pueden agregar otros ingredientes, por ejemplo, glicerol o glucosa, para ajustar la tonicidad de la emulsión. En general, las emulsiones adecuadas contienen hasta 20 % de aceite, por ejemplo, entre 5 y 20 %. La emulsión lipídica puede comprender gotas de grasa entre 0,1 a 1,0 µm, en particular, de 0,1 a 0,5 µm, y tienen un Ph en el rango de 5,5 a 8,0.

Por ejemplo, las composiciones en emulsión pueden ser aquellas preparadas al mezclar un compuesto de la invención con una emulsión lipídica que comprende aceite de soja o los componentes de esta (aceite de soja, fosfolípidos de huevo, glicerol y agua).

Las composiciones para inhalación o insuflación incluyen soluciones y suspensiones en solventes acuosos u orgánicos aceptables desde el punto de vista farmacéutico o mezclas de estos, y polvos. Las composiciones líquidas o sólidas pueden contener excipientes aceptables desde el punto de vista farmacéutico adecuados como se describieron anteriormente. En algunas formas de realización, las composiciones se administran por vía respiratoria nasal u oral para lograr un efecto local o sistémico. Las composiciones en solventes aceptables desde el punto de vista farmacéutico preferentemente estériles pueden nebulizarse mediante el uso de gases. Las soluciones nebulizadas se pueden aspirar directamente del nebulizador, o el nebulizador se puede unir a una mascarilla facial o respirador de presión positiva intermitente. Las composiciones en solución, suspensión o polvo se pueden administrar, preferentemente por vía oral o nasal, de dispositivos que suministran la formulación de manera adecuada.

Un intermediario de producto farmacológico (DPI) es un material parcialmente procesado que debe someterse a etapas de procesamiento adicionales antes de transformarse en un producto farmacológico a granel. Los compuestos de la invención pueden formularse en productos farmacológicos intermediarios DPI que contiene los ingredientes activos en una forma de mayor energía libre que la forma cristalina. Una de las razones para utilizar un DPI es mejorar las características de absorción oral debido a la baja solubilidad, la disolución lenta, la mejora del transporte de masa a través de la capa mucosa adyacente a las células epiteliales y, en algunos casos, las limitaciones debidas a barreras biológicas como el metabolismo y los transportadores. Otras razones pueden incluir estabilidad mejorada en estado sólido y capacidad de elaboración corriente abajo. En una forma de realización, el intermediario de producto farmacológico contiene un compuesto de la invención aislado y estabilizado en el estado amorfo (por ejemplo, dispersiones sólidas amorfas (ASD)). Hay muchas

técnicas conocidas en el estado de la técnica para fabricar ASD que produce materiales adecuados para su integración en un producto farmacéutico a granel, por ejemplo, dispersiones secadas por pulverización (SDD), extruidos fundidos (a menudo denominados HME), coprecipitados, nanopartículas amorfas de fármacos y nanoadsorbatos. En una forma de realización, las dispersiones sólidas amorfas comprenden un compuesto de la invención y un excipiente polimérico. En la técnica se conocen otros excipientes, así como concentraciones de dichos excipientes y el compuesto de la invención, y se los describen en libros de texto estándar. Ver, por ejemplo, "*Amorphous Solid Dispersions Theory and Practice*" de Navnit Shah *et al*.

Por ejemplo, la composición farmacéutica puede presentarse en una forma adecuada para la administración oral, como comprimido, cápsula, píldora, polvo, formulación de liberación sostenida, solución o suspensión; para la inyección parenteral, como solución, suspensión o emulsión estéril; para la administración tópica, como ungüento o crema; o para la administración rectal, como supositorio.

Los ejemplos de formas de administración parenteral incluyen soluciones o suspensiones de compuestos activos en soluciones acuosas estériles, por ejemplo, soluciones acuosas de dextrosa o propilenglicol. Tales formas de administración de dosis pueden amortiguarse de manera adecuada, si se desea.

La composición farmacéutica puede presentarse en formas de dosis unitarias adecuadas para la administración única de dosis precisas. Una persona del oficio de nivel medio apreciará que la composición se puede formular en una dosis subterapéutica, de modo que se conciben múltiples dosis.

En una forma de realización, la composición comprende (una cantidad terapéuticamente eficaz de) un compuesto de la Fórmula I o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico y un excipiente aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

Administración y dosificación

El término "tratar" o "tratamiento", como se utiliza en la presente, abarca tanto el tratamiento preventivo, es decir, profiláctico, como el paliativo, es decir, para aliviar o retrasar el progreso de la enfermedad (o afección) del paciente o cualquier daño tisular asociado a la enfermedad.

Como se usan en la presente, los términos "sujeto", "individuo" o «paciente», utilizados indistintamente, se refieren a cualquier animal, incluso mamíferos. Los mamíferos de acuerdo con la invención incluyen caninos, felinos, bovinos, caprinos, equinos, ovinos, porcinos, roedores, lagomorfos, primates, humanos y similares, e

incluyen mamíferos en el útero. En una forma de realización, los humanos son sujetos adecuados. Los sujetos humanos pueden ser de cualquier género y se pueden encontrar en cualquier etapa del desarrollo.

Como se usa en la presente, la frase "cantidad terapéuticamente efectiva" se refiere a la cantidad de compuesto activo o agente farmacéutico que provoca la respuesta biológica o medicinal en un tejido, sistema, animal, individuo o humano que un investigador, veterinario, médico u otro clínico busca y que puede incluir uno o más de los siguientes elementos:

(1) prevenir una condición, enfermedad o trastorno, por ejemplo, prevenir una condición, enfermedad o trastorno en un individuo que puede estar predispuesto a la condición, enfermedad o trastorno pero aún no experimenta o muestra la patología o sintomatología de la enfermedad;

(2) inhibir una condición, enfermedad o trastorno; por ejemplo, inhibir la condición, enfermedad o trastorno en un individuo que padece o presenta la patología o sintomatología de la condición, enfermedad o trastorno (es decir, impedir o ralentizar el desarrollo posterior de la patología o sintomatología o ambas); y

(3) mejorar una condición, enfermedad o trastorno; por ejemplo, mejorar la condición, enfermedad o trastorno en un individuo que padece o presenta la patología o sintomatología de la condición, enfermedad o trastorno (es decir, revertir la patología o sintomatología o ambas).

En general, un compuesto de la invención se administra en una cantidad eficaz para tratar una condición, enfermedad o trastorno como se describe en la presente. Los compuestos de la invención pueden administrarse como compuesto en forma libre o, alternativamente, como una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico. Para fines de administración y dosificación, el compuesto en forma libre o la sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este se denominarán simplemente compuestos de la invención.

Los compuestos de la invención se administran mediante cualquier vía adecuada en forma de composición farmacéutica adaptada a dicha vía y en una dosis eficaz para el tratamiento previsto. La administración de los compuestos de la presente invención puede realizarse mediante cualquier método que administre un compuesto de la presente invención de manera sistémica y/o local. Los compuestos de la invención se pueden administrar por vía oral, rectal, vaginal, parenteral (que incluye, por ejemplo, vía intravenosa, subcutánea, intramuscular, intravascular o infusión), tópica, intranasal o por inhalación.

Los compuestos de la invención se pueden administrar por vía oral. La administración oral puede incluir tragar, de manera que el compuesto ingrese al tubo gastrointestinal, o la administración puede ser bucal o sublingual, de manera que el compuesto ingrese en el torrente sanguíneo directamente desde la boca.

En otra forma de realización, los compuestos de la invención también se pueden administrar por vía parental, por ejemplo, directamente en el torrente sanguíneo, en el músculo o en un órgano interno. Los medios adecuados para la administración parenteral incluyen administración intravenosa, intraarterial, intraperitoneal, intratecal, intraventricular, intrauretral, intraesternal, intracraneal, intramuscular y subcutánea. Los dispositivos adecuados para la administración parenteral incluyen inyectores con aguja (incluso microagujas), inyectores sin aguja y técnicas de infusión.

En otra forma de realización, los compuestos de la invención también se pueden administrar de manera tópica a la piel o a la mucosa, es decir, de manera dérmica o transdérmica. En otra forma de realización, los compuestos de la invención también se pueden administrar de manera intranasal o por inhalación. En otra forma de realización, los compuestos de la invención también se pueden administrar de manera rectal o vaginal. En otra forma de realización, los compuestos de la invención también se pueden administrar directamente en los ojos u orejas.

El régimen de dosificación de los compuestos de la invención o composiciones que contienen tales compuestos se basa en varios factores, que incluyen el tipo, la edad, el peso, el sexo y la afección médica del paciente; la gravedad de la afección; la vía de administración; y la actividad del compuesto particular que se use. Por lo tanto, el régimen de dosis puede variar ampliamente. En una forma de realización, la dosis diaria total de un compuesto de la invención es, por lo general, de alrededor de 0,0001 a alrededor de 100 mg/kg (es decir, mg de compuesto de la invención por kg de peso corporal) para el tratamiento de las afecciones indicadas que se analizan en la presente. En otra forma de realización, la dosis diaria total del compuesto de la invención es de alrededor de 0,01 a alrededor de 50 mg/kg; y en otra forma de realización, de alrededor de 0,1 a alrededor de 50 mg/kg; y en otra forma de realización, de alrededor de 0,5 a alrededor de 30 mg/kg. Es usual que la administración de los compuestos de la invención se repita múltiples veces durante un día (en general, no más de 4 veces). Si se desea, por lo general, se pueden usar múltiples dosis por día para aumentar la dosis diaria total.

Métodos y usos

Otra forma de realización de la presente invención incluye un compuesto de la Fórmula I o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico del compuesto para su uso como medicamento, particularmente en donde el medicamento es para uso en el tratamiento o prevención de una afección, enfermedad o trastorno relacionado con el GIPR, que incluye la administración a un mamífero, tal como un ser humano, que necesite tal tratamiento.

Otra forma de realización de la presente invención incluye el uso de un compuesto de la Fórmula I o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico del compuesto para su uso como medicamento, particularmente en donde el medicamento es para uso en el tratamiento o prevención de una afección, enfermedad o trastorno relacionado con el GIPR, que incluye la administración a un mamífero, tal como un ser humano, que necesite tal tratamiento.

Otra forma de realización de la presente invención incluye el uso de un compuesto de la Fórmula I o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico del compuesto en la elaboración de un medicamento para tratar o prevenir una afección, enfermedad o trastorno relacionado con el GIPR, que incluye administrar a un mamífero, tal como un ser humano, que necesite tal tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz.

Otra forma de realización de la presente invención incluye el compuesto de la invención para su uso como un medicamento, en particular en donde el medicamento es para su uso en el tratamiento o prevención de una afección, enfermedad o trastorno seleccionado de diabetes (por ejemplo, diabetes mellitus tipo 1 (T1D), diabetes mellitus tipo 2 (T2DM), que incluye prediabetes), T1D idiopática (tipo 1b), diabetes autoinmune latente en adultos (LADA), T2DM de inicio temprano (EOD), diabetes atípica de inicio en la juventud (YOAD), diabetes juvenil de inicio en la madurez (MODY), diabetes relacionada con la malnutrición, diabetes gestacional, hiperglucemia, resistencia a la insulina, resistencia a la insulina hepática, intolerancia a la glucosa, neuropatía diabética, nefropatía diabética, enfermedad renal (por ejemplo, enfermedad renal aguda, disfunción tubular, cambios proinflamatorios en los túbulos proximales o enfermedad renal crónica (CKD)), retinopatía diabética, disfunción del adipocito, deposición de tejido adiposo visceral, apnea del sueño (por ejemplo, apnea obstructiva del sueño (OSA) obesidad (que incluye obesidad hipotalámica y obesidad monogénica) y comorbilidades relacionadas (por ejemplo, osteoartritis e incontinencia urinaria), desórdenes alimenticios (que incluye síndrome por atracones, bulimia nerviosa y obesidad sindrómica tales como los síndromes de Prader-Willi y Bardet-

Biedl), aumento de peso, tales como el aumento de peso causado por el uso de otros agentes (por ejemplo, causado por el uso de esteroides y/o antipsicóticos, o causado por el tratamiento contra la depresión, o causado por el uso de agentes en la función cognitiva), deseo de consumo de azúcar excesivo, dislipidemia (que incluye hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, aumento del colesterol total, colesterol LDL elevado (lipoproteínas de baja densidad), y colesterol HDL bajo (lipoproteínas de alta densidad)), hiperinsulinemia, enfermedad del hígado graso no alcohólico (NAFLD, que incluye enfermedades relacionadas, tales como esteatosis, esteatohepatitis no alcohólica (NASH), fibrosis, cirrosis y carcinoma hepatocelular), enfermedad cardiovascular, aterosclerosis (que incluye la enfermedad de las arterias coronarias), enfermedad vascular periférica, hipertensión, disfunción endotelial, alteración de la distensibilidad vascular, insuficiencia cardiaca [por ejemplo, insuficiencia cardiaca congestiva, insuficiencia cardiaca con fracción de eyección preservada (HFpEF), insuficiencia cardiaca con fracción de eyección reducida (HFrEF)], infarto de miocardio (por ejemplo, necrosis y apoptosis), apoplejía, apoplejía hemorrágica, apoplejía isquémica, traumatismo craneoencefálico, hipertensión pulmonar, reestenosis después de la angioplastía, claudicación intermitente, lipemia posprandial, acidosis metabólica, cetosis, artritis, osteoporosis, osteoartritis, enfermedad de Parkinson, hipertrofia ventricular izquierda, enfermedad arterial periférica (PAD), degeneración macular, cataratas, glomeruloesclerosis, insuficiencia renal crónica, síndrome metabólico, síndrome X, síndrome premenstrual, angina de pecho, trombosis, ateroesclerosis, accidente isquémico transitorio, reestenosis vascular, alteración del metabolismo de la glucosa, afecciones relacionadas con la alteración de la glucosa en plasma en ayunas, hiperuricemia, gota, disfunción eréctil, afecciones de la piel y del tejido conectivo, psoriasis, úlceras de pie, colitis ulcerosa, hiper lipoproteinemia apo B, enfermedad de Alzheimer, esquizofrenia, deterioro cognitivo, enfermedad inflamatoria intestinal, síndrome del intestino corto, enfermedad de Crohn, colitis, síndrome del intestino irritable, síndrome de ovario poliquístico (PCOS), y adicción (por ejemplo, al alcohol, la nicotina y/o los fármacos).

Otra forma de realización de la presente invención incluye el uso del compuesto de la invención como un medicamento, particularmente en donde el medicamento es para su uso en el tratamiento o prevención de una afección, enfermedad o trastorno seleccionado de diabetes (por ejemplo, diabetes mellitus tipo 1 (T1D), diabetes mellitus tipo 2 (T2DM), que incluye prediabetes), T1D idiopática (tipo 1b), diabetes autoinmune latente en adultos (LADA), T2DM de inicio temprano (EOD),

diabetes atípica de inicio en la juventud (YOAD), diabetes juvenil de inicio en la madurez (MODY), diabetes relacionada con la malnutrición, diabetes gestacional, hiperglucemia, resistencia a la insulina, resistencia a la insulina hepática, intolerancia a la glucosa, neuropatía diabética, nefropatía diabética, enfermedad renal (por ejemplo, enfermedad renal aguda, disfunción tubular, cambios proinflamatorios en los túbulos proximales o enfermedad renal crónica (CKD)), retinopatía diabética, disfunción del adipocito, deposición de tejido adiposo visceral, apnea del sueño (por ejemplo, apnea obstructiva del sueño (OSA) obesidad (que incluye obesidad hipotalámica y obesidad monogénica) y comorbilidades relacionadas (por ejemplo, osteoartritis e incontinencia urinaria), desórdenes alimenticios (que incluye síndrome por atracones, bulimia nerviosa y obesidad sindrómica tales como los síndromes de Prader-Willi y Bardet-Biedl), aumento de peso, tales como el aumento de peso causado por el uso de otros agentes (por ejemplo, causado por el uso de esteroides y/o antipsicóticos, o causado por el tratamiento contra la depresión, o causado por el uso de agentes en la función cognitiva), deseo de consumo de azúcar excesivo, dislipidemia (que incluye hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, aumento del colesterol total, colesterol LDL elevado (lipoproteínas de baja densidad), y colesterol HDL bajo (lipoproteínas de alta densidad)), hiperinsulinemia, enfermedad del hígado graso no alcohólico (NAFLD, que incluye enfermedades relacionadas, tales como esteatosis, esteatohepatitis no alcohólica (NASH), fibrosis, cirrosis y carcinoma hepatocelular), enfermedad cardiovascular, aterosclerosis (que incluye la enfermedad de las arterias coronarias), enfermedad vascular periférica, hipertensión, disfunción endotelial, alteración de la distensibilidad vascular, insuficiencia cardiaca [por ejemplo, insuficiencia cardiaca congestiva, insuficiencia cardiaca con fracción de eyección preservada (HFpEF), insuficiencia cardiaca con fracción de eyección reducida (HFrEF)], infarto de miocardio (por ejemplo, necrosis y apoptosis), apoplejía, apoplejía hemorrágica, apoplejía isquémica, traumatismo craneoencefálico, hipertensión pulmonar, reestenosis después de la angioplastía, claudicación intermitente, lipemia posprandial, acidosis metabólica, cetosis, artritis, osteoporosis, osteoartritis, enfermedad de Parkinson, hipertrofia ventricular izquierda, enfermedad arterial periférica (PAD), degeneración macular, cataratas, glomeruloesclerosis, insuficiencia renal crónica, síndrome metabólico, síndrome X, síndrome premenstrual, angina de pecho, trombosis, ateroesclerosis, accidente isquémico transitorio, reestenosis vascular, alteración del metabolismo de la glucosa, afecciones relacionadas con la alteración de la glucosa en plasma en ayunas, hiperuricemia, gota, disfunción eréctil, afecciones de la piel y del tejido conectivo,

psoriasis, úlceras de pie, colitis ulcerosa, hiper lipoproteinemia apo B, enfermedad de Alzheimer, esquizofrenia, deterioro cognitivo, enfermedad inflamatoria intestinal, síndrome del intestino corto, enfermedad de Crohn, colitis, síndrome del intestino irritable, síndrome de ovario poliquístico (PCOS), y adicción (por ejemplo, al alcohol, la nicotina y/o las drogas).

Otra forma de realización de la presente invención incluye el uso del compuesto de la invención para la fabricación de un medicamento para tratar o prevenir una afección, enfermedad o trastorno relacionado con el GIPR incluye uno seleccionado de diabetes (por ejemplo, diabetes mellitus tipo 1 (T1D), diabetes mellitus tipo 2 (T2DM), que incluye prediabetes), T1D idiopática (tipo 1b), diabetes autoinmune latente en adultos (LADA), T2DM de inicio temprano (EOD), diabetes atípica de inicio en la juventud (YOAD), diabetes juvenil de inicio en la madurez (MODY), diabetes relacionada con la malnutrición, diabetes gestacional, hiperglucemia, resistencia a la insulina, resistencia a la insulina hepática, intolerancia a la glucosa, neuropatía diabética, nefropatía diabética, enfermedad renal (por ejemplo, enfermedad renal aguda, disfunción tubular, cambios proinflamatorios en los túbulos proximales o enfermedad renal crónica (CKD)), retinopatía diabética, disfunción del adipocito, deposición de tejido adiposo visceral, apnea del sueño (por ejemplo, apnea obstructiva del sueño (OSA) obesidad (que incluye obesidad hipotalámica y obesidad monogénica) y comorbilidades relacionadas (por ejemplo, osteoartritis e incontinencia urinaria), desórdenes alimenticios (que incluye síndrome por atracones, bulimia nerviosa y obesidad sindrómica tales como los síndromes de Prader-Willi y Bardet-Biedl), aumento de peso, tales como el aumento de peso causado por el uso de otros agentes (por ejemplo, causado por el uso de esteroides y/o antipsicóticos, o causado por el tratamiento contra la depresión, o causado por el uso de agentes en la función cognitiva), deseo de consumo de azúcar excesivo, dislipidemia (que incluye hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, aumento del colesterol total, colesterol LDL elevado (lipoproteínas de baja densidad), y colesterol HDL bajo (lipoproteínas de alta densidad)), hiperinsulinemia, enfermedad del hígado graso no alcohólico (NAFLD, que incluye enfermedades relacionadas, tales como esteatosis, esteatohepatitis no alcohólica (NASH), fibrosis, cirrosis y carcinoma hepatocelular), enfermedad cardiovascular, aterosclerosis (que incluye la enfermedad de las arterias coronarias), enfermedad vascular periférica, hipertensión, disfunción endotelial, alteración de la distensibilidad vascular, insuficiencia cardiaca [por ejemplo, insuficiencia cardiaca congestiva, insuficiencia cardiaca con fracción de eyección preservada (HFpEF),

insuficiencia cardiaca con fracción de eyección reducida (IC-FEr)], infarto de miocardio (por ejemplo, necrosis y apoptosis), apoplejía, apoplejía hemorrágica, apoplejía isquémica, traumatismo craneoencefálico, hipertensión pulmonar, reestenosis después de la angioplastía, claudicación intermitente, lipemia posprandial, acidosis metabólica, cetosis, artritis, osteoporosis, osteoartritis, enfermedad de Parkinson, hipertrofia ventricular izquierda, enfermedad arterial periférica (PAD), degeneración macular, cataratas, glomeruloesclerosis, insuficiencia renal crónica, síndrome metabólico, síndrome X, síndrome premenstrual, angina de pecho, trombosis, ateroesclerosis, accidente isquémico transitorio, reestenosis vascular, alteración del metabolismo de la glucosa, afecciones relacionadas con la alteración de la glucosa en plasma en ayunas, hiperuricemia, gota, disfunción eréctil, afecciones de la piel y del tejido conectivo, psoriasis, úlceras de pie, colitis ulcerosa, hiper lipoproteinemia apo B, enfermedad de Alzheimer, esquizofrenia, deterioro cognitivo, enfermedad inflamatoria intestinal, síndrome del intestino corto, enfermedad de Crohn, colitis, síndrome del intestino irritable, síndrome de ovario poliquístico (PCOS), y adicción (por ejemplo, al alcohol, la nicotina y/o las drogas).

En algunas formas de realización adicionales de los métodos y usos de la presente invención descritos en la presente, la afección, enfermedad o trastorno que puede tratarse o prevenirse de acuerdo con la presente invención se selecciona de entre obesidad, T2DM, insuficiencia cardíaca (por ejemplo, HFpEF y HFrEF); CKD; NAFLD, NASH, aterosclerosis, PAD, apnea obstructiva del sueño, retinopatía diabética y neuropatía diabética.

El compuesto de la invención es un cGIPR antagonista. Por lo tanto, la presente invención proporciona además un método para modular (por ejemplo, antagonizar) el GIPR (ya sea *in vitro* o *in vivo*), que comprende contactar (lo que incluye incubar) el GIPR con el compuesto de la Fórmula I o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este (tal como una seleccionada de los Ejemplos 1 a 229 de la presente) descritos en la presente.

En algunas formas de realización, la cantidad del compuesto de la invención utilizada en cualquiera de los métodos (o usos) de la presente invención es eficaz para antagonizar el GIPR.

Estereoisómeros

Los compuestos de la presente invención pueden contener centros asimétricos o quirales, y, por lo tanto, existen en dos o más formas estereoisoméricas. A menos que se especifique lo contrario, se pretende que todas las formas estereoisoméricas

de los compuestos de la presente invención, así como las mezclas de estos, que incluyen mezclas racémicas, formen parte de la presente invención. Además, la presente invención abarca todos los isómeros geométricos y posicionales. Por ejemplo, si un compuesto de la presente invención incorpora un enlace doble o un anillo fusionado, las formas *cis*- y *trans*-, así como las mezclas, se incluyen dentro del alcance de la invención.

Los estereoisómeros de los compuestos pueden incluir isómeros *cis* y *trans* (isómeros geométricos), isómeros ópticos tales como enantiómeros *R* y *S*, diastereómeros, isómeros rotacionales, atropisómeros e isómeros conformacionales. Por ejemplo, los compuestos de la invención que contienen uno o más átomos de carbono asimétricos pueden existir como dos o más estereoisómeros. Cuando un compuesto de la invención contiene un grupo alquenilo o alquenileno, son posibles los isómeros geométricos cis/trans (o Z/E). También pueden existir isómeros cis/trans para anillos saturados.

Las sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico de los compuestos de la invención también pueden contener un contraión que sea ópticamente activo (por ejemplo, d-lactato o l-lisina) o racémico (por ejemplo, dl-tartrato o dl-arginina).

Los isómeros cis/trans pueden separarse mediante técnicas convencionales conocidas por las personas del oficio de nivel medio, por ejemplo, cromatografía y cristalización fraccional.

Las técnicas convencionales para la preparación/el aislamiento de enantiómeros individuales incluyen la síntesis quiral de un precursor adecuado ópticamente puro o la resolución del racemato (o el racemato de una sal o derivado) mediante el uso, por ejemplo, de cromatografía de líquidos de alta resolución quiral (HPLC). De manera alternativa, el racemato (o un precursor racémico) se puede hacer reaccionar con un compuesto ópticamente activo adecuado, por ejemplo, un alcohol, o en caso de que el compuesto de la invención contenga una porción ácida o básica, una base o un ácido, tal como 1-feniletilamina o ácido tartárico. La mezcla diastereomérica resultante puede separarse mediante cromatografía, cristalización fraccional, o mediante el uso de ambas técnicas, y uno o ambos de los diastereoisómeros pueden convertirse en los enantiómeros puros correspondientes con medios conocidos por las personas del oficio de nivel medio. Los compuestos quirales de la invención (y precursores quirales de estos) se pueden obtener en forma enantioméricamente enriquecida mediante el uso de cromatografía, típicamente HPLC. La concentración del eluato produce la mezcla enriquecida. Se puede emplear

cromatografía quiral mediante el uso de fluidos subcríticos y supercríticos. Los métodos para cromatografía quiral útiles en algunas formas de realización de la presente invención son conocidos en la técnica (ver, por ejemplo, Smith, Roger M., Loughborough University, Loughborough, Reino Unido; Chromatographic Science Series (1998), 75 (Supercritical Fluid Chromatography with Packed Columns), páginas 223-249 y referencias citadas allí).

Cuando se cristaliza cualquier racemato, es posible que se produzcan dos tipos diferentes de cristales. El primer tipo es el compuesto racémico (racemato verdadero) mencionado anteriormente, en donde se produce una forma homogénea de cristal que contiene ambos enantiómeros en cantidades equimolares. El segundo tipo es la mezcla racémica o conglomerado, en donde se producen dos formas de cristal en cantidades equimolares, cada una de las cuales comprende un enantiómero individual. Si bien ambas formas cristalinas presentes en una mezcla racémica tienen propiedades físicas idénticas, pueden tener propiedades físicas diferentes en comparación con el racemato verdadero. Las mezclas racémicas se pueden separar mediante técnicas convencionales conocidas por las personas del oficio de nivel medio —véase, por ejemplo, Stereochemistry of Organic Compounds de E. L. Eliel y S. H. Wilen (Wiley, 1994).

Se pueden obtener compuestos quirales de la invención (y precursores quirales de estos) en una forma enriquecida enantioméricamente mediante cromatografía, por lo general cromatografía de líquidos de alta resolución (HPLC) o cromatografía de fluido supercrítico (SFC), en una resina con una fase estacionaria asimétrica y con una fase móvil que consiste en un hidrocarburo, por lo general heptano o hexano, que contiene de 0 a 50 % de isopropanol, por lo general de 2 a 20 % y de 0 a 5 % de una alquilamina, por lo general 0,1 % de dietilamina (DEA) o isopropilamina. De la concentración del eluyente se obtiene la mezcla enriquecida. En el caso en el que se usa SFC, la fase móvil puede consistir en un fluido supercrítico, por lo general dióxido de carbono, que contiene 2-50 % de un alcohol, tal como metanol, etanol o isopropanol.

Las mezclas diastereoméricas se pueden separar en sus diastereoisómeros individuales sobre la base de sus diferencias fisicoquímicas mediante métodos conocidos por las personas del oficio de nivel medio, tales como cromatografía y/o cristalización fraccional. Los enantiómeros pueden separarse al convertir la mezcla enantiomérica en una mezcla diastereomérica mediante la reacción con un compuesto ópticamente activo adecuado (por ejemplo, auxiliar quiral, tal como un alcohol quiral o

cloruro de ácido de Mosher), al separar los diastereoisómeros y al convertir (por ejemplo, mediante hidrolización) los diastereoisómeros individuales en los enantiómeros puros correspondientes. Los enantiómeros también pueden separarse con una columna de HPLC quiral. De manera alternativa, los estereoisómeros específicos pueden sintetizarse con un material de inicio ópticamente activo, mediante síntesis asimétrica con sustratos, catalizadores, solventes o reactivos ópticamente activos, o mediante la conversión de un estereoisómero en otro mediante transformación asimétrica.

En algunas formas de realización, los compuestos de la invención pueden tener átomos de carbono asimétricos. Los enlaces carbono-carbono de los compuestos de la Fórmula I pueden representarse en la presente con una línea continua (———), una línea ondulada (∿∿∿∿), una cuña continua (◄) o una cuña punteada (·····). El uso de una línea continua para representar enlaces con átomos de carbono asimétricos pretende indicar que están incluidos todos los estereoisómeros posibles (por ejemplo, enantiómeros específicos, mezclas racémicas, etc.) en ese átomo de carbono. El uso de una cuña continua o punteada para representar enlaces con átomos de carbono asimétricos tiene como fin indicar que solo se pretende incluir el estereoisómero que se muestra. El uso de una línea ondulada para representar enlaces con átomos de carbono asimétricos tiene como fin indicar que la estereoquímica es desconocida (a menos que se indique lo contrario). Es posible que los compuestos de la invención contengan más de un átomo de carbono asimétrico. En esos compuestos, el uso de una línea continua para representar enlaces con átomos de carbono asimétricos tiene como fin indicar que se pretende incluir todos los estereoisómeros posibles. Por ejemplo, a menos que se indique lo contrario, se pretende que los compuestos de la invención puedan existir como enantiómeros y diastereómeros o como racematos y mezclas de estos. El uso de una línea continua para representar enlaces con uno o más átomos de carbono asimétricos en un compuesto de la invención y el uso de una cuña continua o punteada para representar enlaces con otros átomos de carbono asimétricos en el mismo compuesto tienen como fin indicar la presencia de una mezcla de diastereómeros.

Cuando los compuestos de la presente invención tienen dos o más centros estereogénicos y se proporciona la estereoquímica absoluta o relativa en el nombre, las designaciones R y S se refieren respectivamente a cada centro estereogénico en orden numérico ascendente (1, 2, 3, etc.) de acuerdo con los esquemas

convencionales de numeración de la IUPAC para cada molécula. Cuando los compuestos de la presente invención tienen uno o más centros estereogénicos y no se indica estereoquímica alguna en el nombre o la estructura, se entiende que el nombre o la estructura pretende abarcar todas las formas del compuesto, incluso la forma racémica.

Los compuestos de esta invención pueden contener enlaces dobles tipo olefina o estructuras de anillo. Cuando tales enlaces o estructuras de anillo están presentes, los compuestos de la invención pueden existir como configuraciones cis y/o trans y como mezclas de estas. Por ejemplo, en presencia de un enlace doble, cuando los dos grupos de mayor prioridad (a cada lado del enlace doble) están orientados en la misma dirección, el estereoisómero se denomina *cis,* mientras que cuando los dos grupos de mayor prioridad se orientan en direcciones opuestas, el estereoisómero se denomina *trans*. El término "cis" también puede referirse a la orientación de dos sustituyentes con respecto al otro y al plano del anillo (ya sea ambos "arriba" o ambos "abajo"). De manera análoga, el término "trans" también puede referirse a la orientación de dos sustituyentes con respecto al otro y al plano del anillo (los sustituyentes se encuentran en lados opuestos del anillo).

En el alcance de los compuestos reivindicados de la presente invención están incluidos todos los estereoisómeros, isómeros geométricos y formas tautoméricas de los compuestos de linvención, incluso los compuestos que exhiben más de un tipo de isomerismo y mezclas de uno o más de estos. También se incluyen sales de adición ácida o básica, en donde el contraión es ópticamente activo, por ejemplo, D-lactato o L-lisina, o racémico, por ejemplo, DL-tartrato o DL-arginina.

Tautomerismo

Cuando los isómeros estructurales se pueden interconvertir mediante una barrera de poca energía, se puede producir el isomerismo tautomérico ("tautomerismo"). Esto puede tomar la forma de tautomerismo de protones en compuestos de la invención que contienen, por ejemplo, un grupo imino/amino, ceto/enol u oxima/nitroso, lactama/lactima o el denominado tautomerismo de valencia en compuestos que contienen una porción aromática. Por lo tanto, un solo compuesto puede exhibir más de un tipo de isomerismo.

Se debe enfatizar que, si bien, por fines de brevedad, los compuestos de la invención se dibujaron en la presente en una sola forma tautomérica, todas las formas tautoméricas posibles se incluyen dentro del alcance de la invención.

También es posible que los intermediarios y los compuestos de la presente

invención puedan existir en diferentes formas tautoméricas, y todas esas formas están incluidas dentro del alcance de la invención. Las expresiones "tautómero" o "forma tautomérica" se refieren a isómeros estructurales de diferentes energías que se pueden interconvertir mediante una barrera de energía baja. Por ejemplo, los tautómeros protónicos (también conocidos como tautómeros prototrópicos) incluyen interconversiones mediante la migración de un protón, tal como isomerizaciones de ceto-enol e imin-enamina.

Los tautómeros de valencia incluyen interconversiones mediante la reorganización de algunos de los electrones enlazantes.

Isótopos

La presente invención incluye todos los compuestos de la invención etiquetados de manera isotópica aceptables desde el punto de vista farmacéutico en donde uno o más átomos están reemplazados por átomos que tienen el mismo número atómico, pero una masa atómica o número de masa diferente de la masa atómica o número de masa que se encuentra habitualmente en la naturaleza.

Los ejemplos de isótopos adecuados para la inclusión en los compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, tales como ^{2}H y ^{3}H, carbono, tales como ^{11}C, ^{13}C y ^{14}C, cloro, tales como ^{36}Cl, flúor, tales como ^{18}F, yodo, tales como ^{123}I, ^{124}I y ^{125}I, nitrógeno, tales como ^{13}N y ^{15}N, oxígeno, tales como ^{15}O, ^{17}O y ^{18}O, fósforo, tales como ^{32}P, y azufre, tales como ^{35}S.

Ciertos compuestos de la Fórmula I etiquetados de manera isotópica, por ejemplo, aquellos que incorporan un isótopo radiactivo, son útiles en estudios de distribución en tejido de sustratos y/o fármacos. Los isótopos radiactivos tritio, es decir, ^{3}H, y carbono-14, es decir, ^{14}C, son particularmente útiles para esta finalidad debido a su facilidad de incorporación y medio simple de detección.

La sustitución con isótopos más pesados, tales como deuterio, es decir, ^{2}H, puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas que resultan de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, mayor semivida *in vivo* o menos requisitos de dosificación, y, por ello, pueden preferirse en algunas circunstancias.

En algunas formas de realización, la divulgación proporciona compuestos y sales etiquetados con deuterio (o deuterados), donde la formula y las variables de tales compuestos y sales son, cada una e independientemente, como se describen en la presente. "Deuterado" significa que al menos uno de los átomos en el compuesto es deuterio en una abundancia mayor que la abundancia natural del deuterio (por lo general, aproximadamente 0,015 %). Una persona del oficio de nivel medio reconoció

que, en los compuestos químicos con un átomo de hidrógeno, el átomo de hidrógeno en realidad representa una mezcla de H y D, en donde alrededor de 0,015 % es D. La concentración del deuterio incorporado en los compuestos y sales etiquetados con deuterio de la invención se puede definir mediante el factor de enriquecimiento de deuterio. Se entiende que uno o más deuterios se pueden intercambiar con hidrógeno en condiciones fisiológicas.

En algunas formas de realización, uno o más átomos de hidrógeno en ciertos sitios metabólicos en los compuestos de la invención pueden estar deuterados. MetaSite (moldiscovery.com/software/metasite/) puede ser útil para predecir algunos sitios metabólicos en los compuestos de la invención.

La sustitución con isótopos emisores de positrones, tales como ^{11}C, ^{18}F, ^{15}O y ^{13}N, puede ser útil en estudios de tomografía por emisión de positrones (PET) para evaluar la ocupación del receptor de sustrato.

En general, los compuestos de la Fórmula I etiquetados de manera isotópica se pueden preparar mediante técnicas convencionales conocidas por las personas del oficio de nivel medio o mediante procesos análogos a los que se describen en los Ejemplos y Preparaciones adjuntos mediante el uso de reactivos adecuados etiquetados de manera isotópica en lugar de los reactivos no etiquetados que se utilizaron previamente.

Los solvatos aceptables desde el punto de vista farmacéutico (que incluyen hidratos) de acuerdo con la invención incluyen aquellos en donde el solvente de cristalización puede estar sustituido isotópicamente, por ejemplo, D_2O, d_6-acetona, d_6-DMSO.

Sales

Los compuestos de la presente invención pueden aislarse y usarse *per se,* o, cuando sea posible, en la forma de su sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico. El término "sales" se refiere a sales inorgánicas y orgánicas de un compuesto de la presente invención. Estas sales se pueden preparar in situ durante el aislamiento y la purificación finales de un compuesto, o mediante el tratamiento por separado del compuesto con un ácido o una base orgánicos o inorgánicos adecuados y el aislamiento de la sal allí formada.

Las sales comprendidas en la expresión "sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico" se refieren a los compuestos de la invención que, en general, se preparan haciendo reaccionar la base libre o ácido libre con un ácido orgánico o inorgánico adecuado para proporcionar una sal del compuesto de la invención que sea

adecuada para su administración a un paciente, o haciendo reaccionar el ácido libre con una base orgánica o inorgánica adecuada para proporcionar una sal del compuesto de la invención que sea adecuada para su administración a un paciente.

Además, los compuestos de la divulgación también pueden incluir otras sales de dichos compuestos que no son necesariamente sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico, y que pueden ser útiles como intermediarios para uno o más de lo siguientes: 1) preparar compuestos de la Fórmula I; 2) purificar compuestos de la Fórmula I; 3) separar enantiómeros de compuestos de la Fórmula I; o 4) separar diastereómeros de compuestos de la Fórmula I.

Las sales básicas adecuadas se forman a partir de bases que forman sales no tóxicas. Los ejemplos incluyen, entre otras, sales de aluminio, amonio, arginina, benzatina, calcio, colina, dietilamina, diolamina, glicina, lisina, magnesio, meglumina, olamina, potasio, sodio, trometamina y zinc.

También se pueden formar hemisales de ácidos y bases, por ejemplo, sales de hemisulfato y hemicalcio.

Para una revisión de las sales adecuadas, ver Paulekun, G. S. *et al*., Trends in Active Pharmaceutical Ingredient Salt Selection Based on Analysis of the Orange Book Database, J. Med. Chem. 2007; 50(26), 6665-6672.

Las sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico de los compuestos de la invención se pueden preparar a través de métodos conocidos por las personas del oficio de nivel medio, que incluyen, entre otros, los siguientes procedimientos:

(i) hacer reaccionar un compuesto de la invención con el ácido o base deseado;

(ii) eliminar un grupo protector lábil al ácido o a la base de un precursor adecuado del compuesto de la invención, o al abrir el anillo de un precursor cíclico adecuado, por ejemplo, una lactona o lactama, mediante el uso del ácido o base adecuado; o

(iii) convertir una sal de un compuesto de la invención en otra. Esto se puede lograr mediante reacción con un ácido o base apropiado o mediante un procedimiento de intercambio iónico adecuado.

Por lo general, estos procedimientos se llevan a cabo en solución. La sal resultante puede precipitar y recolectarse mediante filtración o puede recuperarse mediante evaporación del solvente.

Solvatos

Los compuestos de la invención (por ejemplo, un compuesto de la Fórmula I o

las sales de estos aceptables desde el punto de vista farmacéutico) pueden existir tanto en forma no solvatada como solvatada. El término "solvato" se usa en la presente para describir un complejo molecular que comprende el compuesto de la invención y una o más moléculas de solvente aceptables desde el punto de vista farmacéutico, por ejemplo, etanol. El término "hidrato" se emplea cuando dicho solvente es agua.

Además, los compuestos de la de la invención también pueden incluir otros solvatos de tales compuestos que no son necesariamente solvatos aceptables desde el punto de vista farmacéutico, que pueden ser útiles como intermediarios para uno o más de lo siguiente: 1) preparar compuestos de la Fórmula I o sus sales; 2) purificar compuestos de la Fórmula I o sus sales; 3) separar enantiómeros de compuestos de la Fórmula I o sus sales; o 4) separar diastereómeros de compuestos de la Fórmula I o sus sales.

Un sistema de clasificación de hidratos orgánicos aceptado en la actualidad es aquel que define hidratos de sitios aislados, de canales o coordinados por iones metálicos; véase Polymorphism in Pharmaceutical Solids de K. R. Morris (Ed. H. G. Brittain, Marcel Dekker, 1995). Los hidratos de sitio aislado son aquellos en los que las moléculas de agua se aíslan del contacto directo entre sí mediante moléculas orgánicas intervinientes. En los hidratos de canal, las moléculas de agua se encuentran en canales en red donde están próximas a otras moléculas de agua. En los hidratos coordinados por iones metálicos, las moléculas de agua están unidas al ion metálico.

Cuando el solvente o agua está fijado estrechamente, el complejo puede tener una estequiometría bien definida independientemente de la humedad. Sin embargo, cuando el solvente o agua está fijado débilmente, como en solvatos de canales y compuestos higroscópicos, el contenido de agua/solvente puede depender de la humedad y las condiciones de secado. En esos casos, lo habitual es la ausencia de estequiometría.

Complejos

También se incluyen en el alcance de la invención complejos de múltiples componentes (que no son sales ni solvatos), en donde el fármaco y al menos otro componente están presentes en cantidades estoiquiométricas o no estoiquiométricas. Los complejos de este tipo incluyen clatratos (complejos de inclusión de fármaco-huésped) y cocristales. Los últimos se definen por lo general como complejos cristalinos de constituyentes moleculares neutros que se fijan entre sí mediante

interacciones no covalentes, pero también podrían ser un complejo de una molécula neutra con una sal. Los cocristales pueden prepararse mediante cristalización por fusión, recristalización de solventes o molienda física de los componentes en forma conjunta; ver O. Almarsson y M. J. Zaworotko, *Chem. Commun.*, 17, 1889-1896 (2004). Se puede encontrar una reseña general de complejos de múltiples componentes en Haleblian, *J. Pharm. Sci.,* 64 (8), 1269-1288 (1975).

Profármacos

También están comprendidos en el ámbito de la invención los profármacos de los compuestos de la invención. Un compuesto de la invención también se puede administrar en forma de un profármaco. Por lo tanto, ciertos derivados de un compuesto de la invención, que pueden tener poca o ninguna actividad farmacológica, se pueden convertir, cuando se los administra en el cuerpo, en un compuesto de la invención que tiene la actividad deseada, por ejemplo, mediante escisión hidrolítica, en particular, mediante escisión hidrolítica promovida por una enzima esterasa o peptidasa. Tales derivados se denominan "profármacos". Se puede encontrar más información sobre el uso de profármacos en The Expanding Role of Prodrugs in Contemporary Drug Design and Development, Nature Reviews Drug Discovery, 17, 559-587 (2018) (J. Rautio et al.).

Los profármacos de acuerdo con la invención se pueden obtener, por ejemplo, al reemplazar las funcionalidades adecuadas presentes en los compuestos de la invención con ciertas porciones conocidas por los expertos en el arte como "pro-porciones" como se describe, por ejemplo, en "Design of Prodrugs" de H. Bundgaard (Elsevier, 1985).

Por ende, un profármaco de acuerdo con la invención puede ser (a) un derivado de éster o amida de un ácido carboxílico cuando está presente en un compuesto de la invención; (b) un derivado de éster, carbonato, carbamato, fosfato o éter de un grupo hidroxilo cuando está presente en un compuesto de la invención; (c) un derivado de amida, imina, carbamato o amina cuando está presente en un grupo amino en un compuesto de la invención; (d) derivados de tioéster, tiocarbonato, tiocarbamato o sulfuro de un grupo tiol cuando está presente en un compuesto de la invención; o (e) un derivado de oxima o imina de un grupo carbonilo cuando está presente en un compuesto de la invención.

Algunos ejemplos específicos de profármacos de acuerdo con la invención incluyen:

(i) cuando un compuesto de la invención contiene una funcionalidad de

ácido carboxílico (-COOH), un éster de este, por ejemplo, un compuesto en donde el hidrógeno de la funcionalidad de ácido carboxílico del compuesto se reemplaza por C_1-C_8 alquilo (por ejemplo, etilo) o (C_1-C_8 alquilo)C(=O)OCH_2- (por ejemplo, $^tBuC(=O)OCH_2$-);

(ii) cuando un compuesto de la invención contiene una funcionalidad del alcohol (-OH), un éster de este, tal como un compuesto en donde el hidrógeno de la funcionalidad de alcohol del compuesto se reemplaza por –CO(C_1-C_8 alquilo) (por ejemplo, metilcarbonilo) o el alcohol se esterifica con un aminoácido;

(iii) cuando un compuesto de la invención contiene una funcionalidad del alcohol (-OH), un éter de este, tal como un compuesto en donde el hidrógeno de la funcionalidad del alcohol del compuesto se reemplaza por (C_1-C_8 alquilo)C(=O)OCH_2- o –$CH_2OP(=O)(OH)_2$;

(iii) cuando un compuesto de la invención contiene una funcionalidad del alcohol (-OH), un fosfato de este, tal como un compuesto en donde el hidrógeno de la funcionalidad del alcohol del compuesto se reemplaza por –$P(=O)(OH)_2$ o –$P(=O)(O^-Na^+)_2$ o –$P(=O)(O^-)_2Ca^{2+}$;

(v) cuando un compuesto de la invención contiene una funcionalidad amino primaria o secundaria (-NH_2 o -NHR, en donde R ≠ H), una amida de este, por ejemplo, un compuesto en donde, según sea el caso, uno o ambos hidrógenos de la funcionalidad amino del compuesto se reemplazan por (C_1-C_{10})alcanoilo, –$COCH_2NH_2$ o el grupo amino se derivatiza con un aminoácido;

(vi) cuando un compuesto de la invención contiene una funcionalidad amino primaria o secundaria (-NH_2 o -NHR, en donde R ≠ H), una amina de este, por ejemplo, un compuesto en donde, según sea el caso, uno o ambos hidrógenos de la funcionalidad amino del compuesto se reemplazan por –$CH_2OP(=O)(OH)_2$.

Ciertos compuestos de la invención pueden actuar por sí mismos como profármacos de otros compuestos de la invención. También es posible que dos compuestos de la invención se unan en forma de un profármaco. En ciertas circunstancias, un profármaco de un compuesto de la invención se puede crear al unir internamente dos grupos funcionales en un compuesto de la invención, por ejemplo, al formar una lactona.

Metabolitos

También se incluyen dentro del alcance de la invención los metabolitos activos de los compuestos de la Fórmula I (incluso profármacos) o sus sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico, es decir, compuestos formados *in vivo* tras la

administración del fármaco, a menudo por oxidación o desalquilación. Algunos ejemplos de metabolitos de acuerdo con la invención incluyen:

(i) donde el compuesto de la Fórmula I o su sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico contiene un grupo metilo, un derivado de hidroximetilo de este (-CH_3 -> -CH_2OH) y

(ii) donde el compuesto de la Fórmula I o su sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico contiene un grupo alcoxi, un derivado de hidroxi de este (-OR -> -OH).

También se incluyen dentro del alcance de la invención los metabolitos activos de los compuestos de la invención, es decir, compuestos formados in vivo tras la administración del fármaco, a menudo mediante oxidación o desalquilación. Algunos ejemplos de metabolitos de acuerdo con la invención incluyen, entre otros,

(i) donde el compuesto de la invención contiene un grupo alquilo, un derivado de hidroxialquilo de este (-CH > -COH):

(ii) donde el compuesto de la invención contiene un grupo alcoxi, un derivado de hidroxi de este (-OR -> -OH);

(iii) donde el compuesto de la invención contiene un grupo amino terciario, un derivado de amino secundario de este (-NRR' -> -NHR o –NHR');

(iv) donde el compuesto de la invención contiene un grupo amino secundario, un derivado primario de este (-NHR -> -NH_2);

(v) donde el compuesto de la invención contiene una porción fenilo, un derivado de fenol de este (-Ph -> -PhOH);

(vi) donde el compuesto de la invención contiene un grupo amida, un derivado de ácido carboxílico de este (-$CONH_2$ -> COOH); y

(vii) donde el compuesto contiene un grupo ácido carboxílico o hidroxi, el compuesto puede ser metabolizado por conjugación, por ejemplo, con ácido glucurónico para formar un glucurónido. Existen otras vías de metabolismo conjugativo. Estas vías se conocen frecuentemente como metabolismo de Fase 2 e incluyen, por ejemplo, sulfatación o acetilación. Otros grupos funcionales, tales como grupos NH, también pueden estar sujetos a conjugación.

Forma sólida

Los compuestos de la invención pueden existir en un continuo de estados sólidos que varían de totalmente amorfos a totalmente cristalinos. El término "amorfo" se refiere a un estado en el que el material no tiene un orden de largo alcance a nivel molecular y, según la temperatura, puede exhibir las propiedades físicas de un sólido o

de un líquido. En general, los materiales no tienen patrones de difracción de rayos X característicos y, si bien exhiben las propiedades de un sólido, se los describe de manera más formal como un líquido. Luego del calentamiento, se produce un cambio de propiedades sólidas a líquidas, que se caracteriza por un cambio de estado, en general de segundo orden ("transición vítrea"). El término "cristalino" se refiere a una fase sólida en la que el material tiene una estructura interna de orden regular a nivel molecular y produce un patrón de difracción de rayos X particular con picos definidos. Cuando se calientan lo suficiente, esos materiales también exhiben las propiedades de un líquido, pero el cambio de sólido a líquido se caracteriza por un cambio de fase, generalmente de primer orden ("punto de fusión").

Los compuestos de la invención también pueden existir en un estado mesomórfico (mesofase o cristal líquido) cuando se los somete a condiciones adecuadas. El estado mesomórfico es intermedio entre el verdadero estado cristalino y el verdadero estado líquido (ya sea fusión o solución) y consiste en un orden bidimensional a nivel molecular. El mesomorfismo que surge como resultado de un cambio de temperatura se describe como "termotrópico", y el que resulta de la adición de un segundo componente, tal como agua u otro solvente, se describe como "liotrópico". Los compuestos que tienen el potencial de formar mesofases liotrópicas se describen como 'anfifílicos' y consisten en moléculas que tienen un grupo principal polar iónico (tal como -COO-Na+, -COO-K+ o -SO3-Na+) o no iónico (tal como $-N^{-}N^{+}(CH_3)_3$). Para más información, ver CCrystals and the Polarizing Microscope by N. H. Hartshorne y A. Stuart, 4.ª edición (Edward Arnold, 1970).

Ciertos compuestos de la presente invención pueden existir en más de una forma de cristal (denominados por lo general "polimorfos"). Los polimorfos pueden prepararse mediante cristalización en distintas condiciones, por ejemplo, mediante el uso de diferentes solventes o mezclas de solventes para la recristalización; cristalización a diferentes temperaturas; y/o diversos modos de enfriamiento, que varían de un enfriamiento muy rápido a uno muy lento durante la cristalización. También se pueden obtener polimorfos mediante calentamiento o fusión del compuesto de la presente invención, seguido de enfriamiento gradual o rápido. La presencia de polimorfos puede determinarse mediante espectroscopía de NMR con sonda sólida, espectroscopía IR, calorimetría diferencial de barrido, difracción de rayos X en polvo u otras técnicas similares.

En general, los compuestos de la presente invención pueden elaborarse mediante procesos que incluyen procesos análogos a los que se conocen en el campo

de la química, en particular, en función de la descripción de la presente. Ciertos procesos para la elaboración de los compuestos de la presente invención se proporcionan como características adicionales de la invención y se ilustran con los siguientes esquemas de reacción. Se pueden describir otros procesos en la sección experimental. A continuación se detallan esquemas de síntesis específicos para la preparación de los compuestos de la Fórmula I o sus sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico. Debe observarse que los tetrazoles son generalmente un grupo funcional de alta energía y se debe tener cuidado en la síntesis y la manipulación de las moléculas que contienen tetrazol.

Síntesis

Los compuestos de la presente invención se pueden sintetizar mediante vías de síntesis que incluyen procesos análogos a los que se conocen en las artes químicas, en particular, en función de la descripción de la presente. Los materiales de inicio están generalmente disponibles a partir de fuentes comerciales o pueden prepararse mediante métodos conocidos por las personas del oficio de nivel medio. Muchos de los compuestos usados en la presente, se relacionan a, o pueden derivarse de los compuestos en donde uno o más de los intereses científicos o necesidades comerciales ocurrieron. En consecuencia, tales compuestos pueden ser uno o más de los siguientes: 1) disponibles comercialmente; 2) publicados en la bibliografía o 3) preparados a partir de otras sustancias comúnmente disponibles por una persona de oficio de nivel medio utilizando materiales publicados en la bibliografía.

Los esquemas de reacción representados más adelante con fines ilustrativos proporcionan posibles vías para la síntesis de los compuestos de la presente invención y de intermediarios clave. Para una descripción detallada de cada una de las etapas de reacción, véase la sección Ejemplos que se encuentra más adelante. Las personas del oficio de nivel medio tendrán en cuenta que se pueden usar otras vías de síntesis para sintetizar los compuestos de la invención. Si bien se analizan más adelante reactivos y materiales de inicio específicos, otros reactivos y materiales de inicio pueden usarse como sustitutos para proporcionar uno o más de una variedad de derivados o condiciones de reacción. Además, muchos de los compuestos preparados mediante los métodos descritos más adelante se pueden volver a modificar, en función de esta divulgación, mediante el uso de la química convencional conocida por las personas del oficio de nivel medio.

La persona del oficio de nivel medio comprenderá que las condiciones experimentales indicadas en los siguientes diagramas son ilustrativas de las

condiciones adecuadas para realizar las transformaciones que se muestran, y que puede ser necesario o conveniente variar las condiciones precisas que se usan para la preparación de los compuestos de la invención. También se tendrá en cuenta que puede ser necesario o conveniente realizar las transformaciones en un orden diferente del descrito en los esquemas o modificar una o más de las transformaciones para obtener el compuesto deseado de la invención.

En la preparación de los compuestos de la invención se observa que algunos de los métodos de preparación útiles para preparar los compuestos descritos en la presente pueden requerir protección de funcionalidad remota (por ejemplo, una amina primaria, amina secundaria, carboxilo, etc., en un precursor de un compuesto de la invención). La necesidad de tal protección variará en función de la naturaleza de la funcionalidad remota y las condiciones de los métodos de preparación. La necesidad de protección la puede determinar con facilidad una persona del oficio de nivel medio. El uso de esos métodos de protección/desprotección también se encuentra dentro del ámbito de las personas del oficio de nivel medio. Para obtener una descripción general de grupos protectores y su uso, ver March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure, 8ª edición

Por ejemplo, si un compuesto contiene una funcionalidad de amina o ácido carboxílico, dicha funcionalidad podría interferir con reacciones en otros sitios de la molécula si se deja sin protección. En consecuencia, esas funcionalidades se pueden proteger mediante un grupo protector (PG) adecuado que se puede retirar en una etapa posterior. Los grupos protectores adecuados para la protección de amina y ácido carboxílico incluyen los grupos protectores que se usan habitualmente en la síntesis de péptidos (tales como N-t-butoxicarbonilo (Boc), benciloxicarbonilo (Cbz) y 9-fluorenilmetilenoxicarbonilo (Fmoc) para aminas, y ésteres de bencilo o alquilo inferior para ácidos carboxílicos) que, en general, no reaccionan químicamente en las condiciones de reacción descritas y se pueden retirar sin la alteración química de otra funcionalidad en un compuesto de la invención.

Las reacciones pueden monitorearse de acuerdo con cualquier método adecuado conocido en la técnica. Por ejemplo, la formación de productos puede monitorearse por medios espectroscópicos, tales como espectroscopía de resonancia magnética nuclear (por ejemplo, ^{1}H o ^{13}C), espectroscopia infrarroja, espectrofotometría (por ejemplo, visible con UV), espectrometría de masa, o mediante métodos cromatográficos, tales como cromatografía de líquidos de alta resolución (HPLC) o cromatografía en capa fina (TLC).

Los compuestos de la Fórmula I, las sales y los intermediarios de estos pueden prepararse de acuerdo con los siguientes esquemas de reacción y el análisis adjunto. Los esquemas de reacción descritos a continuación pretenden proporcionar una descripción general de la metodología empleada en la preparación de los compuestos de la presente invención. Algunos de los compuestos de la presente invención contienen un solo centro quiral con designación estereoquímica (R o S) y otros contendrán dos centros quirales separados con designación estereoquímica (R o S). Será evidente para una persona del oficio de nivel medio que la mayoría de las transformaciones de síntesis pueden realizarse de manera similar si los materiales están enantioenriquecidos o son racémicos. Además, la resolución al material activo ópticamente deseado puede ocurrir en cualquier punto deseado en la secuencia mediante métodos conocidos, tales como los descritos en la presente y en la literatura química.

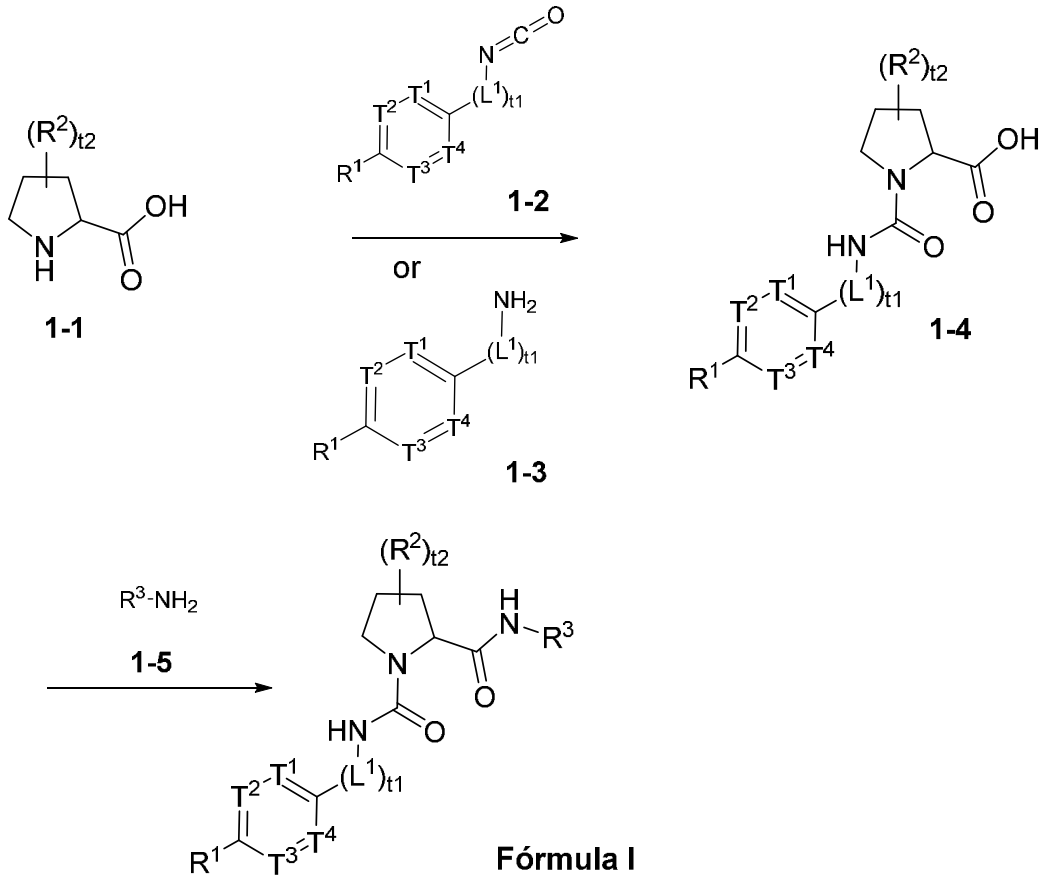
A menos que se indique lo contrario, en los esquemas de reacción que siguen, las variables R, R^1, R^2, R^3, R^{3a}, R^A, L^1, T^1, T^2, T^3, T^4, T^5, T^6, T^7, T^8, T^9, T^{10}, T^{11}, T^{12}, t^1 y t^2, y la Fórmula estructural I (lo que incluye, por ejemplo, la Fórmula **Ia**) en los esquemas de reacción y la discusión que sigue se definen en la presente o son consistentes con las descritas en las reivindicaciones y las formas de realización descritas en la presente. Para cada una de las variables, su significado es igual al descrito inicialmente a menos que se indique lo contrario en un caso posterior. En general, los compuestos de la presente invención pueden elaborarse mediante procesos que incluyen procesos análogos a los que se conocen en el campo de la química, en particular, en función de la descripción de la presente. Ciertos procesos para la elaboración de los compuestos de la presente invención y sus intermediarios se proporcionan como características adicionales de la invención y se ilustran con los siguientes esquemas de reacción. Se describen otros procesos en la sección experimental. Los esquemas y ejemplos proporcionados en la presente (incluso la descripción correspondiente) son solo ilustrativos y no pretenden limitar el alcance de la presente invención.

En general, los compuestos de esta invención se pueden preparar mediante procesos descritos en la presente y mediante procesos análogos conocidos por las personas del oficio de nivel medio. Ciertos procesos para la fabricación de los compuestos de esta invención se describen en los siguientes esquemas de reacción. Se describen otros procesos en la sección experimental. Los esquemas y ejemplos proporcionados en la presente (incluso la descripción correspondiente) son solo

ilustrativos. Una persona del oficio de nivel medio reconocerá que los intermediarios y compuestos de la Fórmula I preparados según los esquemas siguientes pueden aislarse como sales o no sales y esto depende de las condiciones de la reacción, el aislamiento o la purificación. Una persona del oficio de nivel medio reconocerá también que en algunos casos, puede ser necesario realizar etapas sintéticas adicionales para proteger y desproteger ciertos grupos funcionales presentes dentro de la secuencia sintética. Una persona del oficio de nivel medio reconocerá además que, en algunos casos, ciertos grupos funcionales pueden llevarse a través de las secuencias sintéticas descritas y luego pueden transformarse en sustituyentes alternativos presentes en compuestos de la Fórmula I.

El Esquema 1 se refiere a la preparación de compuestos de la Fórmula I de aminoácidos de estructura **1-1**. Los compuestos de estructura **1-1** pueden reaccionar con isocianatos de estructura **1-2** en presencia de una base (como *N,N*-diisopropiletilamina) en un solvente adecuado (como tetrahidrofurano) para producir ureas de estructura **1-4**. Alternativamente, las ureas de estructura **1-4** pueden obtenerse al reaccionar aminas de estructura **1-3** con un reactivo adecuado (como trifosgeno o 1,1'-carbonildiimidazol) para formar un intermediario y posteriormente reaccionar el intermediario resultante con un compuesto de estructura **1-1**. Una persona del oficio de nivel medio reconocerá que se pueden seleccionar numerosas condiciones alternativas para la formación de ureas (como las ureas de estructura **1-4**). (Ver, por ejemplo, *J. Med Chem.* **2020**, 63, 2751-2788). Los compuestos de la Fórmula I pueden prepararse a partir de una reacción de formación de enlace amida entre el intermediario de ácido carboxílico **1-4** y el intermediario de amina **1-5**. Las reacciones de formación de enlace amida de este tipo pueden lograrse al combinar un ácido carboxílico (como el ácido carboxílico estructura **1-4**) con una amina (como la amina de estructura **1-5**) en presencia de un agente activador (como 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida y 1-hidroxibenzo-triazol) y una base (como la *N,N*-diisopropiletilamina) en un solvente adecuado (como el diclorometano). Una persona del oficio de nivel medio reconocerá que se pueden seleccionar numerosas condiciones alternativas para la formación de una amida (como un compuesto de la Fórmula I) a partir de un ácido carboxílico (como un ácido carboxílico de estructura **1-4**) y una amina (como una amina de estructura **1-5**). (Ver, por ejemplo, *Chem. Rev.* **2011**, 111, 6557-6602).

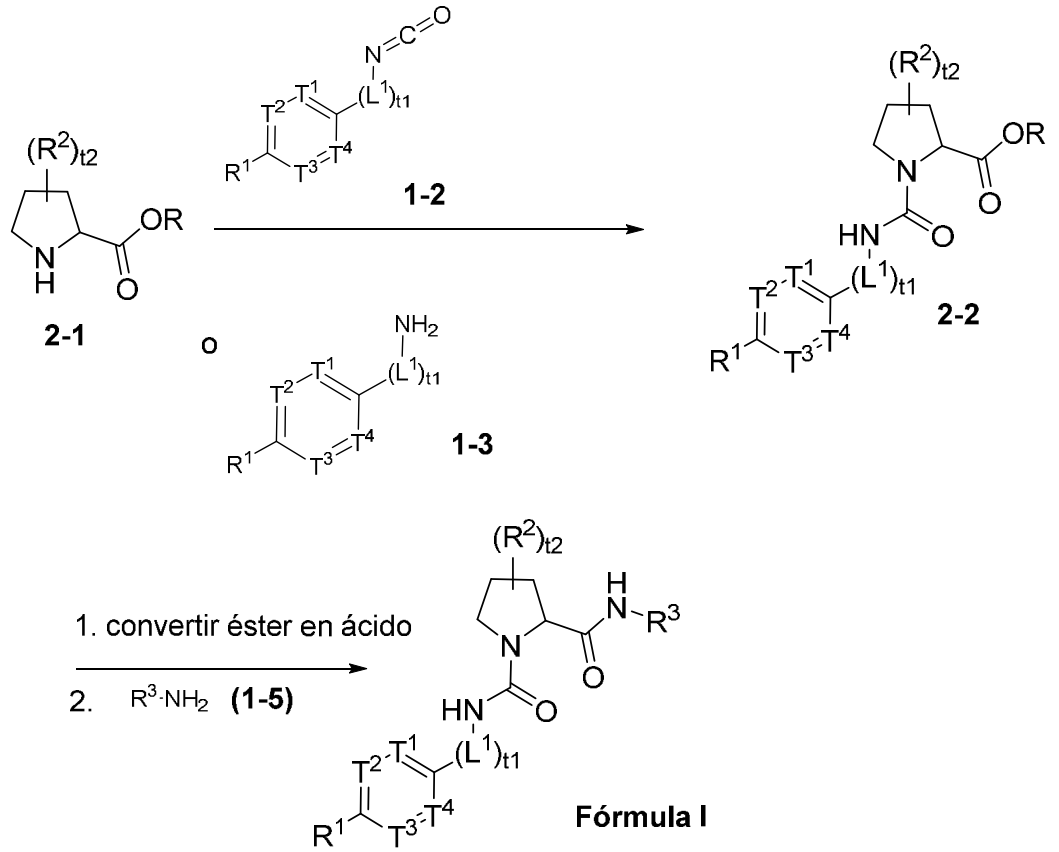
Esquema 1



El Esquema 2 se refiere a la preparación de compuestos de la Fórmula I de aminoésteres de estructura **2-1** donde R es alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, bencilo o similar. Los compuestos de estructura **2-1** pueden reaccionar con isocianatos de estructura **1-2** en presencia de una base (como *N,N*-diisopropiletilamina) en un solvente adecuado (como tetrahidrofurano) para producir ureas de estructura **2-2**. Alternativamente, las ureas de estructura **2-2** pueden obtenerse al reaccionar aminas de estructura **1-3** con un reactivo adecuado (como trifosgeno o 1,1'-carbonildiimidazol) para formar un intermediario y posteriormente reaccionar el intermediario resultante con un aminoéster de estructura **2-1**. El éster en las ureas de estructura **2-2** puede convertirse en un ácido carboxílico mediante métodos conocidos en el estado de la técnica. Las condiciones seleccionadas para la conversión de un éster a un ácido dependen del tipo de éster presente. Por ejemplo, un compuesto de estructura **2-2** en el que R es metilo (es decir, que tiene un grupo funcional de éster de metilo) puede convertirse en un ácido carboxílico mediante tratamiento con hidróxido de litio en una mezcla de solventes que consiste en tetrahidrofurano y agua. Alternativamente, un compuesto de estructura **2-2** en donde R es t-butilo (es decir, que tiene un grupo

funcional de éster de *ter*-butilo) puede convertirse en un ácido carboxílico mediante tratamiento con un ácido, tal como ácido trifluoroacético. El ácido resultante en cada caso puede transformarse aún más a través de una reacción de formación de enlace amida para obtener compuestos de la Fórmula I (como se describe en el Esquema 1).

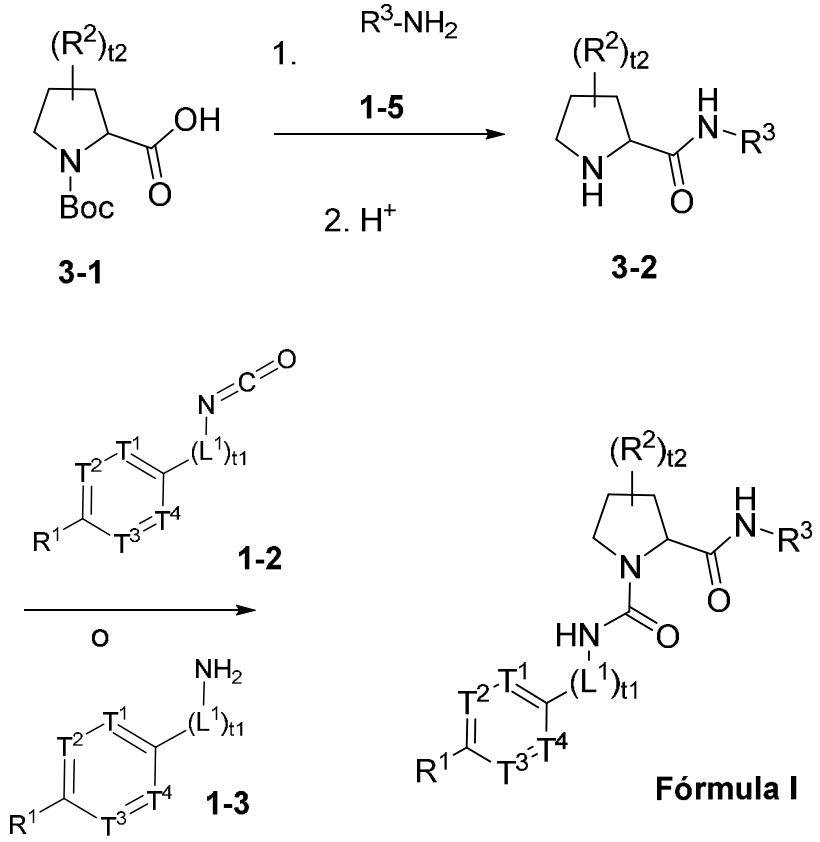
Esquema 2



El Esquema 3 se refiere a la preparación de compuestos de la Fórmula I de aminoácidos protegidos con nitrógeno de estructura **3-1**. Un ácido carboxílico de estructura **3-1** puede reaccionar con una amina de estructura **1-5** mediante condiciones de formación de enlace amida como se describe en el Esquema 1. El grupo protector de ter-butiloxicarbonilo restante en la amida resultante puede removerse mediante tratamiento con un ácido como el ácido trifluoroacético para obtener la amina intermedia de estructura **3-2**. El intermediario de estructura **3-2** puede acoplarse con un isocianato de estructura **1-2** o una amina de estructura **1-3** mediante condiciones de formación de urea, como se describió anteriormente en los Esquemas 1 y 2, para obtener compuestos de la Fórmula I. Quien tenga habilidades en el arte reconocerá que también se puede utilizar un grupo protector alternativo al Boc mostrado en la estructura **3-1**. Por ejemplo, el fluorenilmetiloxicarbonilo (Fmoc), otro grupo protector, podría utilizarse en lugar del grupo Boc de la estructura **3-1**. Después

de la amidación, el Fmoc puede eliminarse posteriormente mediante condiciones conocidas por una persona del oficio de nivel medio, como la agitación con piperidina en un solvente como la *N,N*-dimetilformamida.

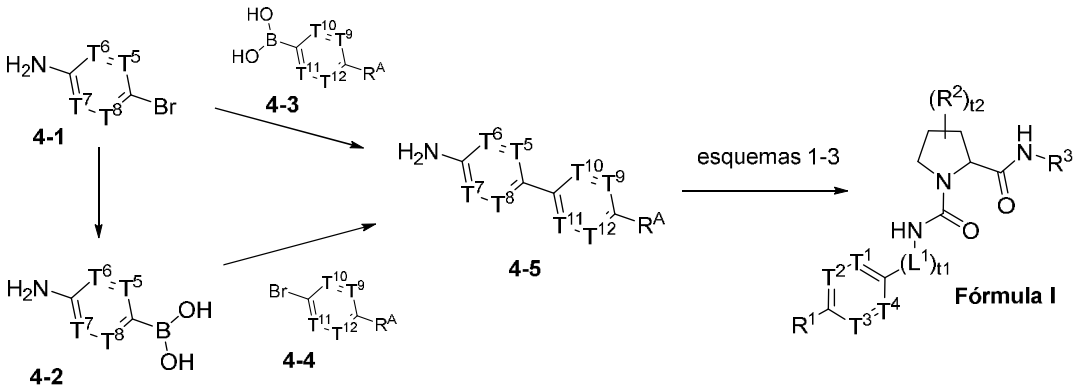
Esquema 3



En algunos casos, la preparación de la amina R^3NH_2 (estructura **1-5**) es necesaria para la preparación de compuestos de la Fórmula I. El Esquema 4 describe un ejemplo de preparación de una amina de estructura **4-5** (un ejemplo representativo de una amina de la estructura **1-5**) y la transformación posterior para obtener compuestos de la Fórmula I. Los compuestos de estructuras **4-1** y **4-2** pueden acoplarse con compuestos de estructuras **4-3** y **4-4**, respectivamente, a través de una reacción de Suzuki (*Acc Chem Res.* **2008**, 1461-1473) para obtener los intermediarios **4-5**. Una reacción de Suzuki es el acoplamiento de un ácido bórico arílico o vinílico con un haluro arílico o vinílico al utilizar un catalizador de paladio. Por ejemplo, un bromuro arílico de estructura **4-1** puede reaccionar con un ácido bórico arílico de estructura **4-3** en presencia de una base (como carbonato de sodio) y un catalizador de paladio (como [(di(1-adamantil)-butilfosfina)-2-(2′-amino-1,1′-bifenil)]paladio(II) metanosulfonato) en un solvente adecuado (como 1,4-dioxano) para obtener el intermediario de estructura **4-5**. El intermediario de la estructura **4-5** es un ejemplo de

un compuesto de la estructura **1-5** (R^3NH_2). El intermediario de estructura **4-5** puede transformarse posteriormente según los métodos descritos en los Esquemas **1-3** para obtener compuestos de la Fórmula I donde R^3 es R^{3a}.

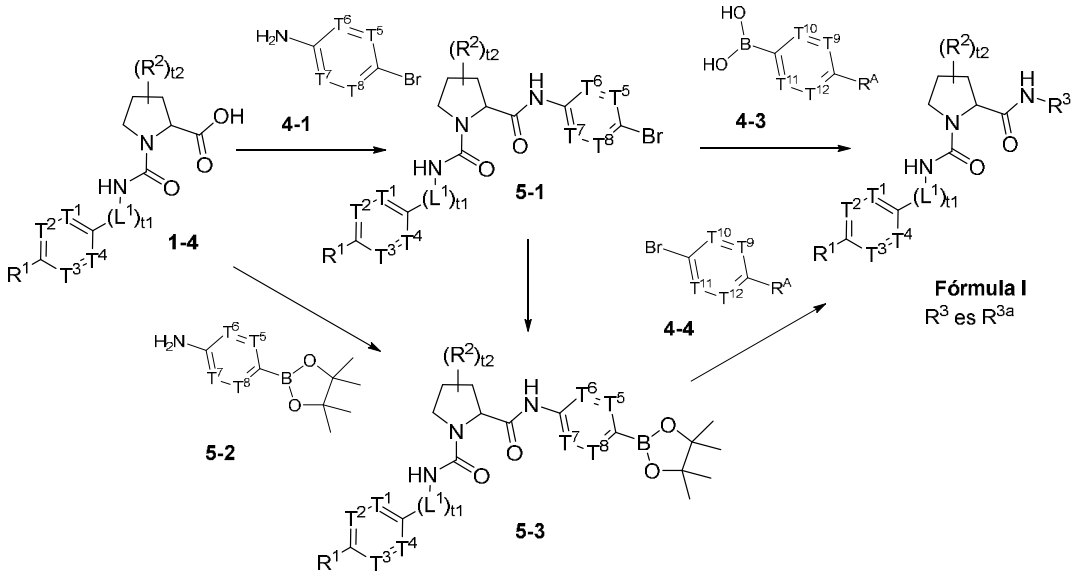
Esquema 4



El Esquema 5 se refiere a la preparación de compuestos de la Fórmula I donde el grupo R^3 (y donde R^3 es R^{3a}) se construye de manera gradual. Los intermediarios de estructura **1-4** (que pueden prepararse según el Esquema 1 o el Esquema 2) pueden reaccionar con aminas de estructura **4-1** mediante una reacción de formación de enlace amida de acuerdo con los métodos descritos en el Esquema 1 para obtener el intermediario de estructura **5-1**. Un haluro arílico o heteroarílico de estructura **5-1** puede acoplarse con un ácido bórico arílico o heteroarílico de estructura **4-3** mediante una reacción de Suzuki para obtener un compuesto de la Fórmula I. Por ejemplo, un intermediario de estructura **5-1** puede reaccionar con un ácido bórico arílico o heteroarílico de estructura **4-3** en presencia de una base (como carbonato de sodio) y un catalizador de paladio (como [(di(1-adamantil)-butilfosfina)-2-(2′-amino-1,1′-bifenil)]paladio(II) metanosulfonato) en un solvente adecuado (como 1,4-dioxano) para obtener un compuesto de la Fórmula I. Alternativamente, un intermediario de estructura **1-4** puede reaccionar con una amina de estructura **5-2** mediante una reacción de formación de enlace amida según los métodos descritos en el Esquema 1 para obtener un intermediario de estructura **5-3**. Además, un intermediario **5-3** también puede prepararse mediante la reacción del intermediario de estructura **5-1** con 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolano en presencia de una base (como acetato de potasio), un ligando (como 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo) y un catalizador de paladio (como cloro(2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenilo)[2-(2'-amino-1,1'-bifenilo)]paladio(II)) en un solvente adecuado (como 2-metiltetrahidrofurano). El intermediario de estructura **5-3** puede acoplarse con un haluro arílico o heteroarílico de estructura **4-4** mediante una reacción de Suzuki para

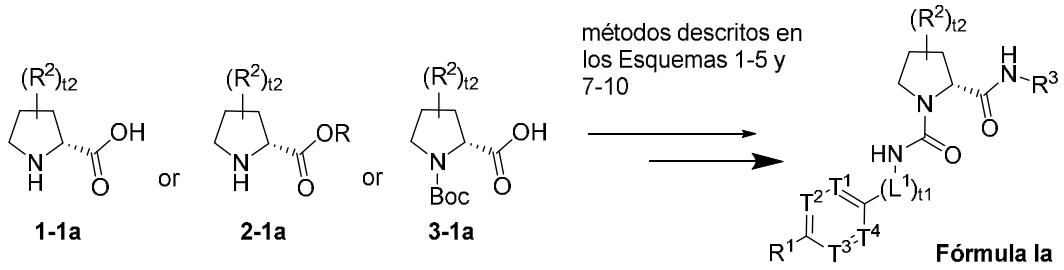
obtener un compuesto de la Fórmula I. Por ejemplo, el intermediario de estructura **5-3** puede reaccionar con un haluro arílico o heteroarílico de estructura **4-4** en presencia de una base (como carbonato de sodio) y un catalizador de paladio (como [(di(1-adamantil)-butilfosfina)-2-(2′-amino-1,1′-bifenil)]paladio(II) metanosulfonato) en un solvente adecuado (como 1,4-dioxano) para obtener un compuesto de la Fórmula I donde R^3 es R^{3a}.

Esquema 5



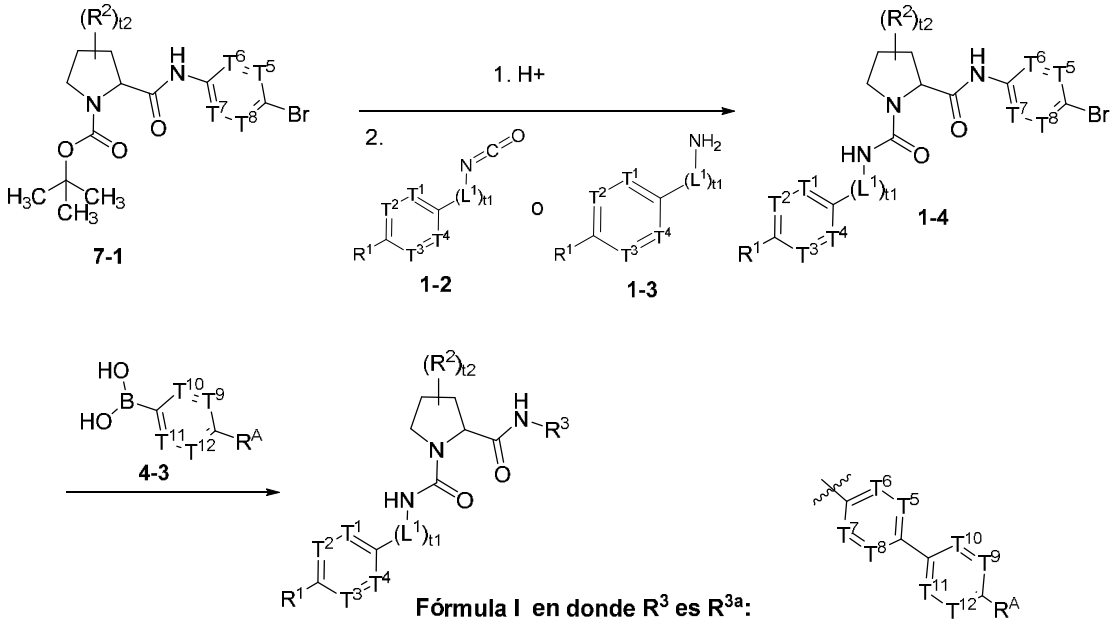
El Esquema 6 se refiere a la preparación de compuestos no racémicos de la Fórmula Ia. Los compuestos no racémicos (como los compuestos de estructura **1-1a**, **2-1a** y **3-1a**) pueden transformarse según los métodos descritos en los Esquemas 1–5 y 7–10 para obtener compuestos no racémicos de la Fórmula Ia. Una persona del oficio de nivel medio reconocerá que numerosos factores, (como la secuencia sintética utilizada, los reactivos seleccionados para cada transformación y los métodos de purificación empleados), pueden influenciar la pureza enantiomérica observada para el compuesto de la Fórmula Ia.

Esquema 6



El Esquema 7 se refiere a la preparación de compuestos de la Fórmula I en donde R^3 es R^{3a} de aminoamidas protegidas con nitrógeno de la estructura **7-1**. Primero se puede eliminar el grupo protector de ter-butiloxicarbonilo mediante tratamiento con un ácido como el ácido trifluoroacético para obtener la amina intermedia, la cual posteriormente puede acoplarse con un isocianato de estructura **1-2** o una amina de estructura **1-3** mediante condiciones de formación de urea, como se describió anteriormente en los Esquemas 1 y 2, para obtener intermediarios **1-4**. Un haluro arílico o heteroarílico de estructura **1-4** puede acoplarse con un ácido bórico arílico o heteroarílico de estructura **4-3** mediante una reacción de Suzuki para obtener un compuesto de la Fórmula I. Por ejemplo, la reacción de **1-4** y **4-3** puede ocurrir en presencia de una base (como carbonato de sodio) y un catalizador de paladio (como [(di(1-adamantil)-butilfosfina)-2-(2′-amino-1,1′-bifenil)]paladio(II) metanosulfonato) en un solvente adecuado (como 1,4-dioxano) para obtener un compuesto de la Fórmula I donde R^3 es R^{3a}.

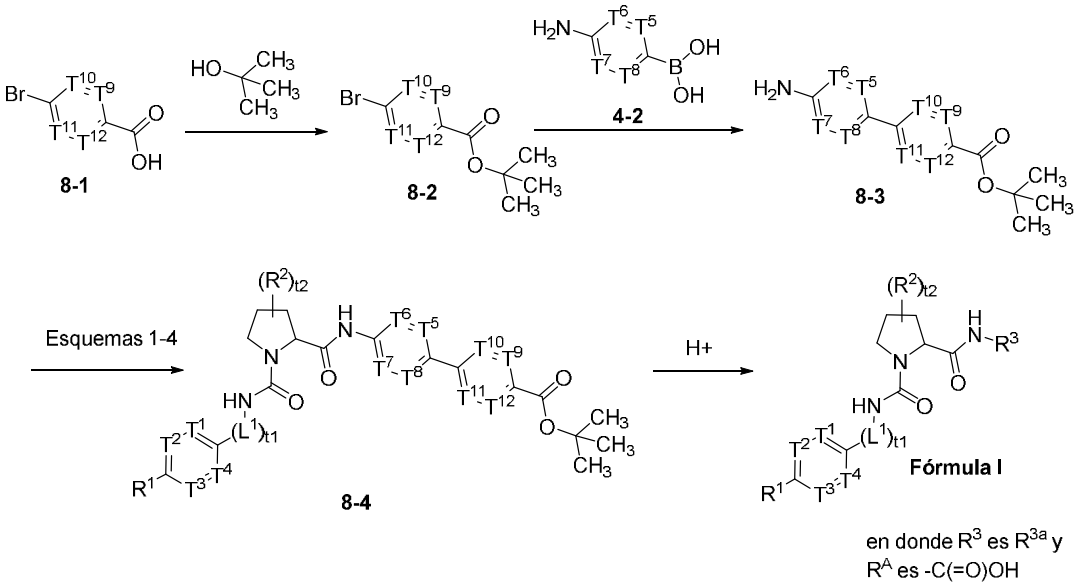
Esquema 7



En algunos casos, se necesita un grupo protector en un ácido carboxílico,

como un éster, para la preparación de compuestos de la Fórmula I donde R^A es -C(=O)OH [por ejemplo, donde R^3 es R^{3a} y R^A es -C(=O)OH]. El Esquema 8 es un ejemplo de la preparación de un éster **8-2** a partir del ácido **8-1**. El éster **8-2** puede prepararse mediante reacción con ter-butanol en presencia de piridina y cloruro de 4-metilbenceno-1-sulfonilo, así como otros métodos. El haluro arílico o heteroarílico de estructura **8-2** puede acoplarse con un ácido bórico arílico o heteroarílico de estructura **4-2** mediante una reacción de Suzuki para obtener el intermediario **8-3**. Por ejemplo, la reacción de **8-2** y **4-2** puede ocurrir en presencia de una base (como carbonato de sodio) y un catalizador de paladio (como [(di(1-adamantil)-butilfosfina)-2-(2′-amino-1,1′-bifenil)]paladio(II) metanosulfonato) en un solvente adecuado (como 1,4-dioxano). El intermediario **8-3** puede convertirse en la estructura **8-4** mediante una reacción de amidación como se muestra en los Esquemas **1-4**. Una hidrólisis final del éster **8-4** al utilizar un ácido como el ácido trifluoroacético proporcionaría compuestos de la Fórmula I donde R^3 es R^{3a} y R^A es -C(=O)OH. Una persona del oficio de nivel medio reconocerá que pueden usarse otros ésteres además del ter-butilo en variantes del compuesto **8-2**.

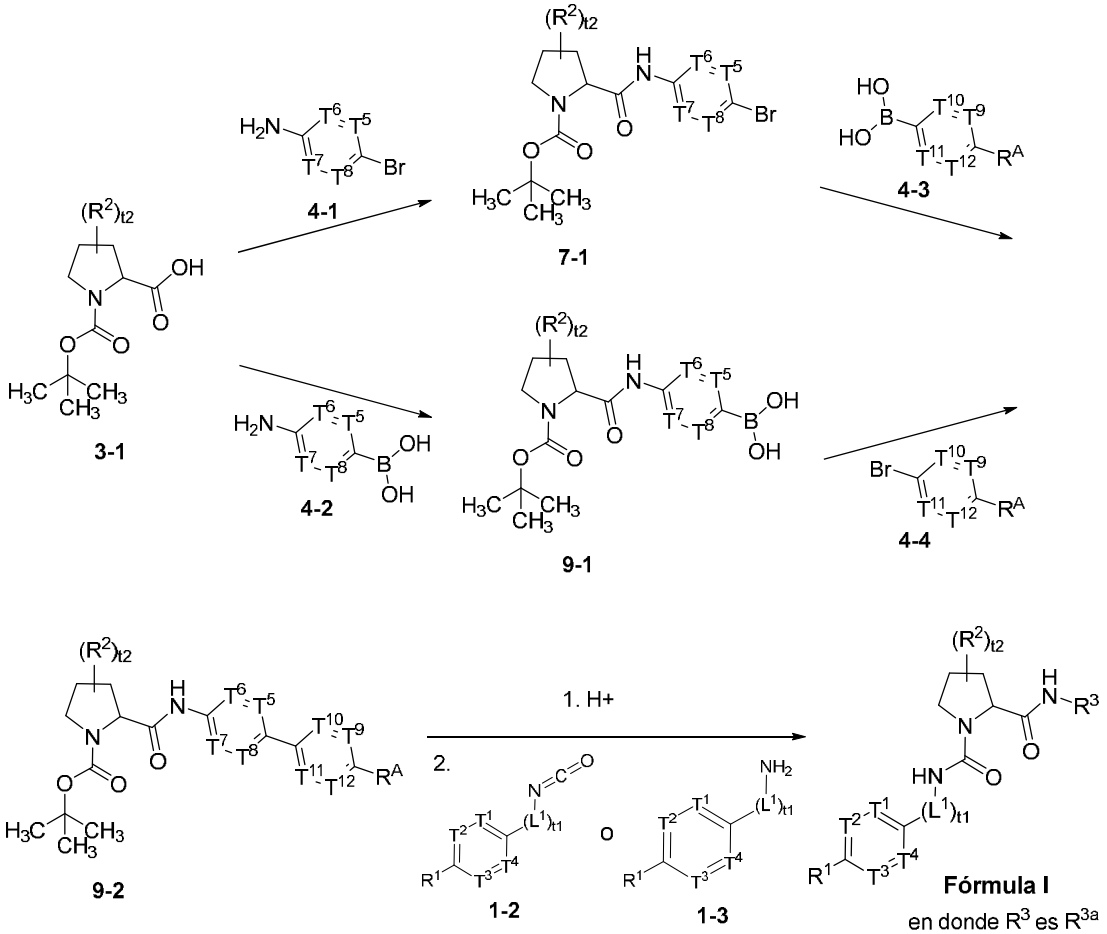
Esquema 8



El Esquema 9 detalla otra secuencia de formación de enlaces para llegar a compuestos de la Fórmula I donde R^3 es R^{3a} [lo que incluye, por ejemplo, aquellos con R^A siendo -C(=O)OH]. El aminoácido protegido con Boc **3-1** puede reaccionar con aminas de estructura **4-1** mediante una reacción de formación de enlace amida según los métodos descritos en el Esquema 1 para obtener el intermediario de estructura **7-1**. El haluro arílico o heteroarílico de estructura **7-1** puede acoplarse con un ácido bórico

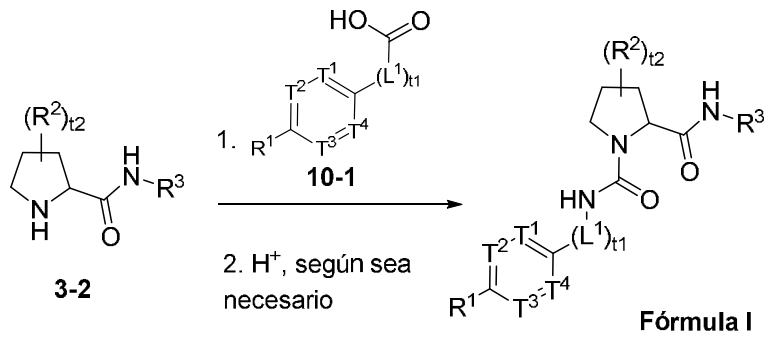
arílico o heteroarílico de estructura **4-3** mediante una reacción de Suzuki para obtener el intermediario **9-2**. Por ejemplo, un intermediario de estructura **7-1** puede reaccionar con un ácido bórico arílico o heteroarílico de estructura **4-3** en presencia de una base (como carbonato de sodio) y un catalizador de paladio (como [(di(1-adamantil)-butilfosfina)-2-(2′-amino-1,1′-bifenil)]paladio(II) metanosulfonato) en un solvente adecuado (como 1,4-dioxano) para obtener **9-2**. Alternativamente, el aminoácido protegido con Boc **3-1** puede reaccionar con aminas de estructura **4-2** mediante una reacción de formación de enlace amida según los métodos descritos en el Esquema 1 para obtener el intermediario de estructura **9-1**. El ácido bórico arílico o heteroarílico de estructura **9-1** puede acoplarse con un haluro arílico o heteroarílico de estructura **4-4** mediante una reacción de Suzuki para obtener el intermediario **9-2**. El grupo protector de ter-butiloxicarbonilo de **9-2** puede eliminarse mediante tratamiento con un ácido como el ácido trifluoroacético para obtener la amina intermedia, la cual posteriormente puede acoplarse con un isocianato de estructura **1-2** o una amina de estructura **1-3**, mediante condiciones de formación de urea como se describió anteriormente en los Esquemas 1-3 y 7, para obtener compuestos de la Fórmula I donde R^3 es R^{3a}. Otras variaciones en el patrón de sustitución de las estructuras **4-3** y **4-4** también pueden sintetizarse al utilizar el Esquema 9, como grupos R^A meta-sustituidos (en ese caso, se puede obtener un compuesto de la Fórmula I donde R^3 es R^{3b}).

Esquema 9



El Esquema 10 detalla otro tipo de reacción para llegar a compuestos de la Fórmula I. El aminoamido **3-2**, que puede contener un grupo protector de éster en un ácido carboxílico como parte de R^3, puede reaccionar con ácidos carboxílicos de estructura **10-1** mediante una reordenación de Curtius para obtener el intermediario que contiene el enlace de urea. Esta reordenación de Curtius puede llevarse a cabo en presencia de difenilfosforazidato y una base como la trietilamina en un solvente orgánico como el tolueno. El intermediario resultante, si R^3 contiene un grupo protector de éster, puede desprotegerse al utilizar un ácido como el ácido trifluoroacético para obtener compuestos de la Fórmula I.

Esquema 10



Se proporciona una descripción detallada de las etapas de reacción individuales en la sección de Ejemplos que figura más adelante. Las personas del oficio de nivel medio apreciarán que se pueden usar otras vías de síntesis para sintetizar los compuestos. Si bien se analizan más adelante reactivos y materiales de inicio específicos, otros reactivos y materiales de inicio pueden usarse fácilmente como sustitutos para proporcionar una variedad de derivados y/o condiciones de reacción. Además, muchos de los compuestos preparados mediante los métodos descritos más adelante se pueden volver a modificar, en función de esta divulgación, mediante el uso de la química convencional conocida por las personas del oficio de nivel medio.

Coadministración

Los compuestos de la invención pueden usarse solos, o en combinación con uno o más de otros agentes terapéuticos. La invención proporciona cualquiera de los usos, métodos o composiciones definidos en la presente, en donde el compuesto de la invención, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este, se usa en combinación con uno o más de otros agentes terapéuticos analizados en la presente.

La administración de dos o más compuestos "combinados" significa que todos los compuestos se administran con poca diferencia de tiempo, para afectar el tratamiento del sujeto. Los dos o más compuestos se puede administrar simultánea o sucesivamente, a través de la misma ruta de administración o de rutas de administración diferentes, en el mismo cronograma de administración o en cronogramas de administración diferentes y con o sin límites de tiempo en función del régimen de tratamiento. Además, la administración simultánea se puede realizar mediante la mezcla de los compuestos antes de la administración, o la administración de los compuestos en el mismo momento, pero en diferentes formas de dosis en lugares de administración iguales o diferentes. Los ejemplos de "en combinación" incluyen, pero no se limitan a, "administración concurrente", "coadministración",

"administración simultánea", "administración secuencial" y "administrado simultáneamente".

Un compuesto de la invención y el uno o más otros agentes terapéuticos pueden administrarse como una combinación fija o no fija de los ingredientes activos. La expresión "combinación fija" significa un compuesto de la invención, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este, y el uno o más agentes terapéuticos, ambos administrados a un sujeto simultáneamente en una sola composición o dosis. La expresión "combinación no fija" significa que un compuesto de la invención, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este, y el uno o más agentes terapéuticos se formulan como composiciones o dosis separadas, de modo tal que se pueden administrar a un sujeto que lo necesite simultáneamente o en momentos diferentes con intervalos variables de tiempo, en donde tal administración proporciona niveles eficaces de los dos o más compuestos en el cuerpo del sujeto.

Los agentes de combinación se administran a un paciente (por ejemplo, mamífero o humano) en una cantidad terapéuticamente efectiva. Por "cantidad terapéuticamente eficaz" se entiende una cantidad de un compuesto de la presente invención que, cuando se administra solo o en combinación con un agente terapéutico adicional a un mamífero, es eficaz para tratar la enfermedad/trastorno/afección deseada (por ejemplo, T2DM u obesidad).

En algunas formas de realización, un compuesto de esta invención puede coadministrarse con uno o más otros agentes como Orlistat, TZDs y otros agentes sensibilizadores a la insulina, análogos de FGF21, Metformina, ésteres etílicos de ácido omega-3 (por ejemplo, Lovaza), Fibratos, Inhibidores de la HMG CoA-reductasa, Ezetimiba, Probucol, Ácido ursodeoxicólico, agonistas de TGR5, agonistas de FXR, Vitamina E, Betaina, Pentoxifilina, antagonistas de CB1, Carnitina, *N*-acetilcisteína, Glutatión reducido, lorcaserina, la combinación de naltrexona con bupropión, inhibidores de SGLT2 (incluyendo dapagliflozina, canagliflozina, empagliflozina, tofogliflozina, ertugliflozina, ASP-1941, THR1474, TS-071, ISIS388626 y LX4211, así como los descritos en WO2010023594), Fentermina, Topiramato, agonistas del receptor GLP-1, agonistas del receptor GIP, inhibidores y/o antagonistas del receptor GIP, agonistas duales del receptor GLP-1/glucagón (por ejemplo, OPK88003, MEDI0382, JNJ-64565111, NN9277, BI 456906), agonistas duales del receptor GLP-1/GIP [por ejemplo, Tirzepatida (LY3298176), NN9423, NN9541, HS-20094, SCO-094, VK2735, CT-388, GMA-106, CT-868, HRS9531], agonistas duales del receptor GLP-

1/glucagón (por ejemplo, DD-01, PB-718, mazdutida, pemvidutida, pegapamodutida, survodutida, LM-008, IBI-362, AZD9550), agonistas duales del receptor GLP-1/GLP-2 (por ejemplo, dapiglutida), agonistas duales del receptor GLP-1/amilina (por ejemplo, amicretina), cagrilinitida/semaglutida, agonista del receptor GLP-1/antagonista del receptor GIP (maridebart cafraglutida), agonistas duales del receptor GLP-1/FGF21 (por ejemplo, HEC-88473, BI 3006337), agonistas triples del receptor GLP-1/glucagón/GIP (por ejemplo, retatrutida), agonistas triples del receptor GLP-1/glucagón/FGF21 (por ejemplo, DR10624), agonistas del receptor NPY2 (por ejemplo, BI 1820237), moduladores del receptor activin tipo-2B (por ejemplo, bimagrumab), agonistas del receptor de amilina, moduladores de GPR75, inhibidores de delta-5 desaturasa, moduladores del receptor de orexina 2, bloqueadores de receptores de angiotensina, un inhibidor de la acetil-CoA carboxilasa (ACC), un inhibidor de la ketohexocinasa (KHK), inhibidores de ASK1, inhibidores de la quinasa dehidrogenasa alfa-cetoácida de cadena ramificada (inhibidores de BCKDK), inhibidores de CCR2 y/o CCR5, inhibidores de PNPLA3, inhibidores de DGAT1, inhibidores de DGAT2, un análogo de FGF21, análogos de FGF19, agonistas de PPAR, agonistas de FXR, activadores de AMPK [por ejemplo, ETC-1002 (ácido bempedoico)], inhibidores de SCD1 o inhibidores de MPO.

Algunos ejemplos de agonistas del receptor GLP-1 incluyen liraglutida, albiglutida, exenatida, lixisenatida, dulaglutida, semaglutida, danuglipron, orforglipron, lotiglipron, PF-06954522, HM15211, LY3298176, Medi-0382, NN-9924, TTP-054, TTP-273, efpeglenatida, CT-996, ECC5004, XW004, XW014, MDR-001, ZT002, KN-056, GL0034, GSBR-1290, noiiglutida, RGT-075, TTP-273, HRS-7535, GMA-105, TG103, GZR-18, GX-G6, ecnoglutida, PB-119, QLG2065, beinaglutida, aquellos descritos en WO2018109607, aquellos descritos en WO2019239319 (PCT/IB2019/054867 presentado el 11 de junio de 2019), y aquellos descritos en WO2019239371 (PCT/IB2019/054961 presentado el 13 de junio de 2019).

Los inhibidores de ACC de ejemplo incluyen ácido 4-(4-[(1-isopropil-7-oxo-1,4,6,7-tetrahidro-1'*H*-espiro[indazol-5,4'-piperidin]-1'-il)carbonil]-6-metoxipiridin-2-il)benzoico, gemcabeno y firsocostat (GS-0976) y sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico de estos.

Los agonistas de FXR de ejemplo incluyen tropifexor (ácido 2-[(1*R*,3*R*,5*S*)-3-({5-ciclopropil-3-[2-(trifluorometoxi)fenil]-1,2-oxazol-4-il}metoxi)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]-4-fluoro-1,3-benzotiazol-6-carboxílico), cilofexor (GS-9674), ácido obeticólico, LY2562175, Met409, TERN-101 y EDP-305 y sales aceptables

desde el punto de vista farmacéutico de estos.

Los inhibidores de KHK de ejemplo incluyen ácido [(1*R*,5*S*,6*R*)-3-{2-[(2*S*)-2-metilazetidin-1-il]-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il}-3-azabiciclo[3.1.0]hex-6-il]acético y sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico de este.

Los inhibidores de DGAT2 de ejemplo incluyen (*S*)-2-(5-((3-etoxipiridin-2-il)oxi)piridin-3-il)-N-(tetrahidrofuran-3-il)pirimidin-5-carboxamida (incluso sus formas sólidas cristalinas [Forma 1 y Forma 2]). Ver la patente estadounidense N.° 10.071.992.

Los inhibidores de BCKDK de ejemplo incluyen los que se describen en los números de patentes estadounidenses 11542270 y 11059833, incluidos los siguientes:

5-(5-cloro-4-fluoro 3-metiltiofen-2-il)-1*H*-tetrazol;

5-(5-cloro-3-difluorometiltiofen-2-il)-1*H*-tetrazol;

5-(5-fluoro-3-metiltiofen-2-il)-1*H*-tetrazol;

5-(5-cloro-3-metiltiofen-2-il)-1*H*-tetrazol;

5-(3,5-diclorotiofen-2-il)-1*H*-tetrazol;

5-(4-bromo-3-metiltiofen-2-il)-1*H*-tetrazol;

5-(4-bromo-3-etiltiofen-2-il)-1*H*-tetrazol;

5-(4-cloro-3-etiltiofen-2-il)-1*H*-tetrazol;

ácido 3-cloro-5-fluorotieno[3,2-b]tiofen-2-carboxílico;

ácido 3-bromo-5-fluorotieno[3,2-b]tiofen-2-carboxílico;

ácido 3-(difluorometil)-5-fluorotieno[3,2-b]tiofen-2-carboxílico;

ácido 5,6-difluorotieno[3,2-b]tiofen-2-carboxílico; y

ácido 3,5-difluorotieno[3,2-b]tiofen-2-carboxílico;

o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este.

Algunos ejemplos adicionales de inhibidores de BCKDK incluyen aquellos descritos en la solicitud de patente estadounidense 18/060,027, presentada el 30 de noviembre de 2022, incluidos los siguientes:

Ácido 6-fluoro-3-(2,4,6-trifluoro-3-metoxifenil)-1-benzotiofen-2-carboxílico;

Ácido 6-fluoro-3-(2,4,5-trifluoro-3-metoxifenil)-1-benzotiofen-2-carboxílico;

Ácido 6-cloro-3-(2,4,5-trifluoro-3-metilfenil)-1-benzotiofen-2-carboxílico;

Ácido 6-cloro-3-(2,4-difluoro-3-metoxifenil)-1-benzotiofen-2-carboxílico;

Ácido 3-(6-cloro-2,4-difluoro-3-metoxifenil)-6-fluoro-1-benzotiofen-2-carboxílico;

Ácido 3-(6-cloro-2,4-difluoro-3-metoxifenil)-6-fluoro-1-benzotiofen-2-carboxílico, ATROP-2;

Ácido 3-(3-cloro-2,4,5-trifluorofenil)-6-fluoro-1-benzotiofen-2-carboxílico;

Ácido 3-(4-cloro-2,6-difluoro-3-metoxifenil)-6-fluoro-1-benzotiofen-2-carboxílico;

Ácido 6-cloro-3-(2,4,6-trifluoro-3-metoxifenil)-1-benzotiofen-2-carboxílico;
Ácido 6-cloro-3-(3-etil-2,4,5-trifluorofenil)-1-benzotiofen-2-carboxílico; o
3-(3-etil-2,4,5-trifluorofenil)-6-fluoro-1-benzotiofen-2-carboxilato de amonio;
o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este.

En algunas formas de realización, un compuesto de la presente invención puede coadministrarse con uno o más agentes antidiabéticos. Los agentes antidiabéticos adecuados incluyen insulina, metformina, agonistas del receptor GLP-1 (descritos anteriormente), un inhibidor de la acetil-CoA carboxilasa (ACC) (descrito anteriormente), inhibidores de SGLT2 (descritos anteriormente), inhibidores de monoacilglicerol O-aciltransferasa, inhibidores de fosfodiesterasa (PDE)-10, activadores de AMPK [por ejemplo, ETC-1002 (ácido bempedoico)], sulfonilureas (por ejemplo, acetohexamida, clorpropamida, diabinés, glibenclamida, glipizida, gliburida, glimepirida, gliclazida, glipentida, gliquidona, glisolamida, tolazamida y tolbutamida), meglitinidas, inhibidores de α-amilasa (por ejemplo, tendamistato, trestatina y AL-3688), un inhibidor de α-glucosidasa (por ejemplo, acarbosa), inhibidores de α-glucosidasa (por ejemplo, adiposina, camiglibosa, emiglitato, miglitol, voglibosa, pradimicina-Q y salbostatina), agonistas de PPARγ (por ejemplo, balaglitazona, ciglitazona, darglitazona, englitazona, isaglitazona, pioglitazona y rosiglitazona), agonistas de PPAR α/γ (por ejemplo, CLX-0940, GW-1536, GW-1929, GW-2433, KRP-297, L-796449, LR-90, MK-0767 y SB-219994), inhibidores de la proteína tirosina fosfatasa-1B (PTP-1B) [por ejemplo, trodusquemina, extracto de hyrtiosal y compuestos descritos por Zhang, S. *et al.*, *Drug Discovery Today*, 12(9/10), 373-381 (2007)], activadores de SIRT-1 (por ejemplo, resveratrol, GSK2245840 o GSK184072), inhibidores de dipeptidil peptidasa IV (DPP-IV) (por ejemplo, los descritos en WO2005116014, sitagliptina, vildagliptina, alogliptina, dutogliptina, linagliptina y saxagliptina), secretagogos de insulina, inhibidores de la oxidación de ácidos grasos, antagonistas de A2, inhibidores de la quinasa c-jun amino-terminal (JNK), activadores de la glucocinasa (GKa) como los descritos en WO2010103437, WO2010103438, WO2010013161, WO2007122482, TTP-399, TTP-355, TTP-547, AZD1656, ARRY403, MK-0599, TAK-329, AZD5658 o GKM-001, insulina, miméticos de insulina, inhibidores de la glucógeno fosforilasa (por ejemplo, GSK1362885), agonistas del receptor VPAC2, moduladores del receptor del glucagón como los descritos en Demong, D.E. *et al.*, *Annual Reports in Medicinal Chemistry* 2008, 43, 119-137, moduladores de GPR119, especialmente agonistas, como los descritos en WO2010140092, WO2010128425, WO2010128414, WO2010106457, Jones, R.M. *et al.*, *Annual*

Reports in Medicinal Chemistry 2009, 44, 149-170 (por ejemplo, MBX-2982, GSK1292263, APD597 y PSN821), derivados o análogos de FGF21 como los descritos en Kharitonenkov, A. *et al*., *Current Opinion in Investigational Drugs* 2009, 10(4)359-364, moduladores del receptor TGR5 (también denominado GPBAR1), particularmente agonistas, como los descritos en Zhong, M., *Current Topics in Medicinal Chemistry*, 2010, 10(4), 386-396 e INT777, agonistas de GPR40, como los descritos en Medina, J.C., *Annual Reports in Medicinal Chemistry*, 2008, 43, 75-85, los que incluyen pero no se limitan a TAK-875, moduladores de GPR120, particularmente agonistas, activadores de receptor de ácido nicotínico de alta afinidad (HM74A), e inhibidores de SGLT1, como GSK1614235. Otro listado representativo de agentes antidiabéticos que pueden combinarse con los compuestos de la presente invención puede encontrarse, por ejemplo, de la página 28, línea 35, a la página 30, línea 19, de WO2011005611.

Otros agentes antidiabéticos podrían incluir inhibidores o moduladores de las enzimas carnitina palmitoil transferasa, inhibidores de la fructosa 1,6-bifosfatasa, inhibidores de la aldosa reductasa, inhibidores de los receptores mineralocorticoides, inhibidores de TORC2, inhibidores de CCR2 y/o CCR5, inhibidores de isoformas de PKC (por ejemplo, PKCα, , PKCβ, PKCγ), inhibidores de la sintetasa de ácidos grasos, inhibidores de la serina palmitoil transferasa, moduladores de GPR81, GPR39, GPR43, GPR41, GPR105, Kv1.3, proteína 4 de unión a la retinol, receptor de glucocorticoides, receptores de somatostatina (por ejemplo, SSTR1, SSTR2, SSTR3 y SSTR5), inhibidores o moduladores de PDHK2 o PDHK4, inhibidores de MAP4K4, moduladores de la familia IL1, lo que incluye IL1beta, y moduladores de RXRalfa. Además, los agentes antidiabéticos adecuados incluyen los mecanismos enumerados por Carpino, P.A., Goodwin, B. *Expert Opin*. *Ther. Pat*, 2010, 20(12), 1627-51.

Los compuestos de la presente invención pueden coadministrarse con agentes contra la insuficiencia cardíaca tales como inhibidores de ACE (por ejemplo, captopril, enalapril, fosinopril, lisinopril, perindopril, quinapril, ramipril, trandolapril), bloqueadores del receptor de angiotensina II (por ejemplo, candesartán, losartán, valsartán), inhibidores de neprilisina receptor de angiotensina (sacubitril/valsartán), bloqueador del canal I_f ivabradina, agentes bloqueadores beta-adrenérgicos (por ejemplo, bisoprolol, succinato de metoprolol, carvedilol), antagonistas de aldosterona (por ejemplo, espironolactona, eplerenona), hidralazina y dinitrato de isosorbida, diuréticos (por ejemplo, furosemida, bumetanida, torsemida, clorotiazida, amilorida, hidroclorotiazida, indapamida, metolazona, triamtereno) o digoxina.

Los compuestos de la presente invención también pueden coadministrarse con agentes reductores del colesterol o lípidos, incluso los siguientes agentes de ejemplo: Inhibidores de la HMG CoA reductasa (por ejemplo, pravastatina, pitavastatina, lovastatina, atorvastatina, simvastatina, fluvastatina, NK-104 (también conocido como itavastatina, nisvastatina o nisbastatina) y ZD-4522 (también conocido como rosuvastatina, atavastatina o visastatina)); inhibidores de la sintetasa de escualeno; fibratos (por ejemplo, gemfibrozilo, pemafibrato, fenofibrato, clofibrato); secuestrantes de ácidos biliares (como Questran, colestipol, colesevelam); inhibidores de ACAT; inhibidores de MTP; inhibidores de lipooxigenasa; inhibidores de la absorción de colesterol (por ejemplo, ezetimiba); agentes de ácido nicotínico (por ejemplo, niacina, niacor, slo-niacina); ácidos grasos omega-3 (por ejemplo, epanova, aceite de pescado, ácido eicosapentaenoico); inhibidores de la proteína transferidora de ésteres de colesterol (por ejemplo, obicetrapiB) y moduladores de PCSK9 [por ejemplo, alirocumab, evolocumab, bococizumab, ALN-PCS (inclisiran)].

Los compuestos de la presente invención también pueden usarse en combinación con agentes hipertensivos, y las personas del oficio de nivel medio pueden determinar con facilidad tal actividad contra la hipertensión de acuerdo con ensayos estándar (por ejemplo, mediciones de presión sanguínea). Los ejemplos de agentes hipertensivos adecuados incluyen bloqueadores alfa-adrenérgicos; bloqueadores beta-adrenérgicos; bloqueadores del canal de calcio (por ejemplo, diltiazem, verapamil, nifedipina y amlodipina); vasodilatadores (por ejemplo, hidralazina), diuréticos (por ejemplo, clorotiazida, hidroclorotiazida, flumetiazida, hidroflumetiazida, bendroflumetiazida, metilclorotiazida, triclorometiazida, politiazida, benztiazida, ácido etacrínico, tricrinafeno, clortalidona, torsemida, furosemida, musolimina, bumetanida, triamtereno, amilorida, espironolactona); inhibidores de renina; inhibidores de ACE (por ejemplo, captopril, zofenopril, fosinopril, enalapril, ceranopril, cilazopril, delapril, pentopril, quinapril, ramipril, lisinopril); antagonistas del receptor de AT-1 (por ejemplo, losartán, irbesartán, valsartán); antagonistas del receptor de ET (por ejemplo, sitaxsentán, atrsentán y los compuestos divulgados en las patentes estadounidenses N.° 5.612.359 y 6.043.265); antagonista doble de ET/AII (por ejemplo, los compuestos divulgados en WO 00/01389); inhibidores de endopeptidasa neutra (NEP); inhibidores de vasopepsidasa (inhibidores dobles de NEP-ACE) (por ejemplo, gemopatrilat y nitratos). Un agente antianginoso de ejemplo es ivabradina.

Los ejemplos de bloqueadores del canal de calcio adecuados (tipo L o tipo T)

incluyen diltiazem, verapamil, nifedipina, amlodipina y mibefradil.

Los ejemplos de glucósidos cardíacos adecuados incluyen los glucósidos digitálicos y ouabaína.

En una forma de realización, un compuesto de la invención puede coadministrarse con uno o más diuréticos. Los ejemplos de diuréticos adecuados incluyen (a) diuréticos de bucle, tales como furosemida (tal como LASIX™), torsemida (tal como DEMADEX™), bemetanida (tal como BUMEX™) y ácido etacrínico (tal como EDECRIN™); (b) diuréticos tipo tiazida, tales como clorotiazida (tales como DIURIL™, ESIDRIX™ o HYDRODIURIL™), hidroclorotiazida (tales como MICROZIDE™ u ORETIC™), benztiazida, hidroflumetiazida (tal como SALURON™), bendroflumetiazida, meticlortiazida, politiazida, triclormetiazida e indapamida (tal como LOZOL™); (c) diuréticos tipo ftalimidina, tales como clortalidona (tal como HYGROTON™) y metolazona (tal como ZAROXOLYN™); (d) diuréticos tipo quinazolina, tales como quinetazona; y (e) diuréticos moderadores de potasio, tales como triamtereno (tal como DYRENIUM™) y amilórida (tales como MIDAMOR™ o MODURETIC™).

En otra forma de realización, un compuesto de la invención puede coadministrarse con un diurético de bucle. En aun otra forma de realización, el diurético de bucle se selecciona de furosemida y torsemida. En aun otra forma de realización, uno o más compuestos de la Fórmula I o sus sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico pueden coadministrarse con furosemida. En aun otra forma de realización, uno o más compuestos de la Fórmula I o sus sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico pueden coadministrarse con torsemida, que puede ser opcionalmente una forma de liberación controlada o modificada de torsemida.

En otra forma de realización, un compuesto de la invención puede coadministrarse con un diurético tipo tiazida. Aun en otra forma de realización, el diurético tipo tiazida se selecciona del grupo que consiste en clorotiazida e hidroclorotiazida. Aun en otra forma de realización, uno o más compuestos de la Fórmula I o sus sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico pueden coadministrarse con clorotiazida. Aun en otra forma de realización, uno o más compuestos de la Fórmula I o sus sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico pueden coadministrarse con hidroclorotiazida.

En otra forma de realización, uno o más compuestos de la Fórmula I o sus sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico pueden coadministrarse con un

diurético tipo ftalimidina. Aun en otra forma de realización, el diurético tipo ftalimidina es clortalidona.

Los ejemplos de antagonistas del receptor de mineralocorticoide adecuados incluyen espironolactona y eplerenona.

Los ejemplos de inhibidores de fosfodiesterasa adecuados incluyen: inhibidores de PDE III (tales como cilostazol); e inhibidores de PDE V (tales como sildenafil).

Las personas del oficio de nivel medio reconocerán que los compuestos de esta invención también pueden utilizarse en conjunto con otros tratamientos cardiovasculares o cerebrovasculares, lo que incluye la Intervención Coronaria Percutánea (PCI), la colocación de stents, los stents liberadores de fármacos, la terapia con células madre y dispositivos médicos como marcapasos implantados, desfibriladores o terapia de resincronización cardíaca.

En particular, cuando se administran como una sola dosis unitaria, es posible que se produzca una interacción química entre los ingredientes activos combinados. Por esta razón, cuando un compuesto de esta invención y un segundo agente terapéutico se combinan en una única unidad de dosificación, pueden formularse de tal manera que, aunque los ingredientes activos se combinen en una sola unidad de dosificación, el contacto físico entre los ingredientes activos se minimice (es decir, se reduzca). Por ejemplo, un ingrediente activo puede tener un recubrimiento entérico. Mediante el recubrimiento entérico de los ingredientes activos, no solo es posible minimizar el contacto entre los ingredientes activos combinados, sino también controlar la liberación de uno de estos componentes en el tubo gastrointestinal, de manera que uno de estos componentes no se libere en el estómago, sino en los intestinos. Uno de los ingredientes activos también puede recubrirse con un material que produzca una liberación sostenida a lo largo del tracto gastrointestinal y también minimice el contacto físico entre los ingredientes activos combinados. Además, el componente de liberación sostenida puede adicionalmente recubrirse entéricamente de manera que la liberación de este componente ocurra solo en el intestino. Aun otro método implicaría la formulación de un producto de combinación en el que un componente está recubierto con un polímero de liberación sostenida y/o entérica y el otro componente también está recubierto con un polímero, tal como hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) con un bajo grado de viscosidad u otros materiales adecuados conocidos en el estado de la técnica, a fin de separar adicionalmente los componentes activos. El recubrimiento de polímero sirve para formar una barrera adicional contra la interacción con el otro componente.

Estas y otras formas de minimizar el contacto entre los componentes de los productos de combinación de la presente invención, ya sea que se administren en una sola forma de dosis o en formas separadas pero al mismo tiempo y de la misma manera, serán evidentes para las personas del oficio de nivel medio después de analizar la presente divulgación.

Otro método puede implicar la formulación de un producto combinado en el que ambos componentes activos se combinen con un material que provoque una liberación sostenida en todo el tracto gastrointestinal de ambos ingredientes activos.

En algunas formas de realización de tratamiento de terapia combinada, tanto los compuestos de la presente invención como las otras terapias farmacológicas se administran a mamíferos (por ejemplo, seres humanos, machos o hembras) por métodos convencionales.

Kits

Otro aspecto de la invención proporciona kits que contienen el compuesto de la invención o composiciones farmacéuticas que comprenden el compuesto de la invención. Un kit puede incluir, además del compuesto de la invención o una composición farmacéutica de este, agentes de diagnóstico o terapéuticos. Un kit también puede incluir instrucciones para su uso en un método de diagnóstico o terapéutico. En algunas formas de realización, el kit incluye el compuesto o una composición farmacéutica de este y un agente de diagnóstico. En otras formas de realización, el kit incluye el compuesto o una composición farmacéutica de este, así como uno o más agentes terapéuticos según se describen en la sección de coadministración anteriormente mencionada.

En aun otra forma de realización, la invención comprende kits que son adecuados para su uso en los métodos de tratamiento descritos en la presente. En una forma de realización, el kit contiene una primera forma de dosificación que incluye uno o más de los compuestos de la invención en cantidades suficientes para llevar a cabo los métodos de la invención. En otra forma de realización, el kit comprende uno o más compuestos de la invención en cantidades suficientes para realizar los métodos de la invención y un recipiente para la dosificación y un recipiente para la dosificación.

EJEMPLOS

Lo siguiente ilustra la síntesis de diversos compuestos de la presente invención. Otros compuestos dentro del alcance de la presente invención se pueden preparar mediante los métodos ilustrados en estos ejemplos, ya sea solos o combinados con técnicas generalmente conocidas en el estado de la técnica. Todos

los materiales de inicio en estas preparaciones y ejemplos están disponibles en el comercio o pueden prepararse mediante métodos conocidos en el estado de la técnica o que se describen en la presente.

Las reacciones se llevaron a cabo en aire o, cuando se empleaban reactivos o intermediarios sensibles al oxígeno o la humedad, en una atmósfera inerte (nitrógeno o argón). Cuando corresponde, los aparatos de reacción se secaron al vacío dinámico mediante el uso de una pistola caliente, y se usaron solventes anhidros (productos Sure-Seal™ de Aldrich Chemical Company, Milwaukee, Wisconsin o productos DriSolv™ de EMD Chemicals, Gibbstown, NJ). En algunos casos, algunos disolventes comerciales pueden haberse pasado a través de columnas rellenas con tamices moleculares de 4 Å, hasta alcanzar los siguientes estándares de control de calidad para el agua: a) <100 ppm para diclorometano, tolueno, *N,N*-dimetilformamida y tetrahidrofurano; b) <180 ppm para metanol, etanol, 1,4-dioxano y diisopropilamina. En el caso de reacciones muy sensibles, los solventes se trataron adicionalmente con sodio metálico, hidruro de calcio o tamices moleculares, y se destilaron justo antes del uso. Se usaron otros reactivos y solventes comerciales sin purificación adicional. En el caso de los procedimientos que hacen referencia a síntesis en otros ejemplos o métodos, las condiciones de reacción (tiempo de reacción y temperatura) pueden variar. Los productos se secaron generalmente al vacío antes de pasarlos a reacciones adicionales o someterlos a pruebas biológicas.

Cuando se indicó, las reacciones se calentaron mediante irradiación de microondas con Biotage Initiator o instrumentos de microondas Personal Chemistry Emrys Optimizer. El progreso de la reacción se monitoreó mediante análisis por cromatografía en capa fina (TLC), cromatografía de líquidos-espectrometría de masas (LCMS), cromatografía de líquidos de alta resolución (HPLC) y/o cromatografía de gases-espectrometría de masas (GCMS). La TLC se realizó en placas de gel de sílice recubiertas previamente con un indicador de fluorescencia (254 nm de longitud de onda de excitación) y se visualizó bajo luz UV y/o con tinciones de I_2, $KMnO_4$, $CoCl_2$, ácido fosfomolíbdico y/o molibdato de amonio cérico. Los datos de LCMS se obtuvieron en un instrumento Agilent 1100 Series con un automuestreador de Leap Technologies, columnas Gemini C18, gradientes de acetonitrilo/agua y ya sea ácido trifluoroacético, ácido fórmico o modificadores de hidróxido de amonio. El eluyente de columna se analizó mediante barrido por espectrómetro de masa Waters ZQ en modos de iones positivos y negativos de 100 a 1200 Da. También se usaron otros instrumentos similares. Los datos de HPLC se obtuvieron generalmente en un

instrumento Agilent 1100 Series mediante el uso de las columnas Gemini o XBridge C18, gradientes de acetonitrilo/agua y ya sea ácido trifluoroacético o modificadores de hidróxido de amonio. Los datos de GCMS se obtuvieron mediante un horno Hewlett Packard 6890 con un inyector HP 6890, columna HP-1 (12 m x 0,2 mm; 0,33 µm) y gas portador de helio. Las muestras se analizaron en un barrido mediante detector selectivo de masa HP 5973 de 50 a 550 Da mediante ionización de electrones. Las purificaciones se realizaron mediante cromatografía de líquidos de rendimiento medio (MPLC) con instrumentos Isco CombiFlash Companion, AnaLogix IntelliFlash 280, Biotage SP1 o Biotage Isolera One y cartuchos de sílice preenvasados Isco RediSep o Biotage Snap. Se realizaron purificaciones quirales mediante cromatografía de fluido supercrítico (SFC) quiral, por lo general con instrumentos Berger o Thar; columnas tales como columnas ChiralPAK-AD, -AS, -IC, Chiralcel-OD u -OJ; y mezclas de CO_2 con metanol, etanol, propan-2-ol o acetonitrilo, solos o modificados con ácido trifluoroacético o propan-2-amina. Se usó detección UV para generar la recolección de fracciones. En el caso de los procedimientos que hacen referencia a síntesis en otros ejemplos o métodos, las purificaciones pueden variar: en general, los solventes y las relaciones de solventes utilizados para eluyentes/gradientes se eligieron de modo de proporcionar R_fs o tiempos de retención adecuados.

Los datos de espectrometría de masas se informan a partir del análisis de LCMS. La espectrometría de masa (MS) se realizó mediante ionización química de presión atmosférica (APCI), ionización de electrospray (ESI), ionización por impacto de electrones (EI) o fuentes de ionización por dispersión de electrones (ES). Los desplazamientos químicos de espectroscopía de resonancia magnética nuclear de protones (^{1}H NMR) se proporcionan en partes por millón desapantallado de tetrametilsilano y se registraron en espectrómetros Varian, Bruker o Jeol de 300, 400, 500 o 600 MHz. Los desplazamientos químicos se expresan en partes por millón (ppm, δ) en referencia a los picos residuales del solvente deuterado (cloroformo, 7,26 ppm; CD_2HOD, 3,31 ppm; acetonitrilo-d_2, 1,94 ppm; dimetilsulfóxido-d_5, 2,50 ppm; DHO, 4,79 ppm). Las formas de los picos se describen de la siguiente manera: s, singulete; d, doblete; t, triplete; q, cuarteto; quin, quinteto, m, multiplete; br s, singulete amplio; app, aparente. Los datos de SFC analítica se obtuvieron en un instrumento analítico Berger como se describió anteriormente. Los datos de rotación óptica se obtuvieron en un polarímetro PerkinElmer modelo 343 mediante el uso de una celda de 1 dm. La cromatografía en gel de sílice se realizó principalmente mediante sistemas Biotage o ISCO a presión media con columnas preenvasadas por distintos proveedores

comerciales, que incluyen Biotage e ISCO. Los microanálisis los realizó Quantitative Technologies Inc. y estuvieron dentro del 0,4 % de los valores calculados.

A menos que se indique lo contrario, las reacciones químicas se realizan a temperatura ambiente (alrededor de 23 grados Celsius).

A menos que se indique lo contrario, todos los reactivos se obtuvieron en el comercio y se utilizaron sin purificación adicional, o se prepararon con métodos conocidos en la literatura.

Los términos "concentrado" y "evaporado" y la expresión "concentrado *in vacuo*" se refieren a la eliminación de solvente a presión reducida en un evaporador giratorio con una temperatura de baño menor de 60 °C. Las abreviaturas "min" y "h" significan "minutos" y "horas", respectivamente. El término "TLC" se refiere a cromatografía en capa fina, "temperatura ambiente" significa una temperatura de 18 a 25 °C, "GCMS" se refiere a cromatografía de gases-espectrometría de masa, "LCMS" se refiere a cromatografía de líquidos-espectrometría de masa, "UPLC" se refiere a cromatografía de líquidos de ultrarresolución y "HPLC" se refiere a cromatografía de líquidos de alta resolución, "SFC" se refiere a cromatografía de fluido supercrítico.

Se puede llevar a cabo hidrogenación en un agitador Parr en gas de hidrógeno presurizado, o en un aparato de hidrogenación de flujo Thales-nano H-Cube con hidrógeno al máximo y una velocidad de flujo de 1–2 ml/minuto a la temperatura especificada.

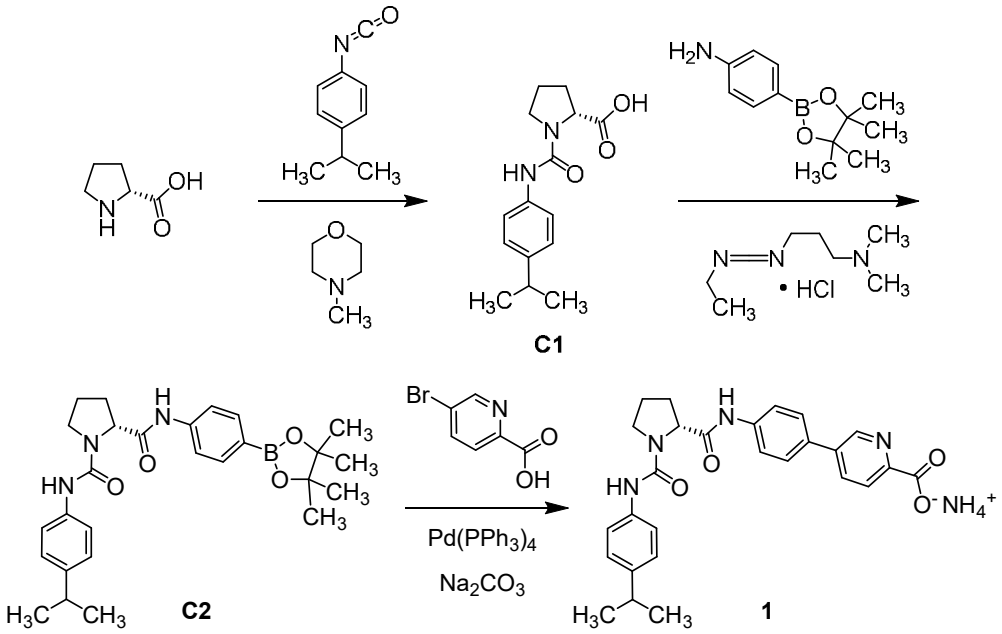
Los tiempos de retención de HPLC, UPLC, LCMS, GCMS y SFC se midieron mediante los métodos indicados en los procedimientos.

En algunos ejemplos, se llevaron a cabo separaciones quirales para separar los enantiómeros o diastereómeros de ciertos compuestos de la invención (en algunos ejemplos, los enantiómeros separados se denominan ENANT-1 y ENANT-2, de acuerdo con su orden de elución; de manera similar, los diastereómeros separados se denominan DIAST-1 y DIAST-2, de acuerdo con su orden de elución). En algunos ejemplos, la rotación óptica de un enantiómero se midió con un polarímetro. De acuerdo con los datos de su rotación observada (o los datos de su rotación específica), un enantiómero con una rotación en sentido horario se designó como el (+)-enantiómero, y un enantiómero con una rotación en sentido antihorario se designó como el (-)-enantiómero. Los compuestos racémicos se indican ya sea mediante la ausencia de estereoquímica dibujada o descrita o mediante la presencia de (+/-) de manera adyacente a la estructura; en este último caso, la estereoquímica indicada representa solo uno de los dos enantiómeros que conforman la mezcla racémica.

Los compuestos e intermediarios descritos a continuación se nombraron al utilizar la convención de nombres proporcionada con ACD/ChemSketch 2020.2.1.1, Versión de archivo C25H41, Build 121153 (Desarrollo Avanzado de Química, Inc., Toronto, Ontario, Canadá). Las personas del oficio de nivel medio conocen la convención de nomenclatura proporcionada con ACD/ChemSketch 2020.2.1.1, y se cree que la convención de nomenclatura proporcionada con ACD/ChemSketch 2020.2.1.1 corresponde en general con las recomendaciones de la IUPAC (Unión Internacional de Química Pura y Aplicada) sobre la nomenclatura de química orgánica y las normas del índice de CAS.

Ejemplo 1

5-{4-[(1-{[4-(propan-2-il)fenil]carbamoil}-D-prolil)amino]fenil}piridin-2-carboxilato de amonio (**1**)



Etapa 1. Síntesis de 1-{[4-(propan-2-il)fenil]carbamoil}-D-prolina (**C1**).

Se agregó 4-metilmorfolina (20,5 ml, 186 mmol) a una mezcla de D-prolina (21,4 g, 186 mmol) en tetrahidrofurano (520 ml) a una temperatura de 2 °C a 3 °C. Después de 2 minutos, se agregó 1-isocianato-4-(propan-2-il)benceno (25,0 g, 155 mmol) durante 30 segundos, tras lo cual se continuó agitando durante 5 minutos antes de retirar la mezcla de reacción del baño de hielo y dejar que se agitara a temperatura ambiente. Dos horas más tarde, el análisis de LCMS indicó la formación de **C1**: LCMS *m/z* 277,4 $[M+H]^+$. Se agregó 500 ml de agua, seguidos de bicarbonato de sodio sólido (19,5 g, 233 mmol), lo que dio como resultado un pH de 7 a 8. La mezcla resultante se lavó con metil *ter*-butiléter (2 x 600 ml); luego, la capa acuosa se acidificó a pH 2

mediante la adición de ácido clorhídrico concentrado y se agitó durante 20 minutos. La filtración, seguida del enjuague de la torta de filtración con agua, proporcionó **C1** como un sólido blanco. Rendimiento: 39,1 g, 141 mmol, 91 %. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,36 (br s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,38 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,09 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 4,34 – 4,26 (m, 1H), 3,58 – 3,50 (m, 1H), 3,49 – 3,41 (m, 1H), 2,81 (septeto, J = 6,9 Hz, 1H), 2,22 – 2,11 (m, 1H), 1,97 – 1,83 (m, 3H), 1,17 (d, J = 6,9 Hz, 6H).

Etapa 2. Síntesis de (2R)-N1-[4-(propan-2-il)fenil]-N2-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]pirrolidina-1,2-dicarboxamida (**C2**).

Una solución de **C1** (3,00 g, 10,9 mmol), 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina (2,38 g, 10,9 mmol) y clorhidrato de 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etilcarbodiimida (2,71 g, 14,1 mmol) en diclorometano (54 ml) se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla de reacción luego se diluyó con diclorometano, se lavó secuencialmente con agua y solución saturada de cloruro de sodio acuoso, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío. La trituración con éter dietílico proporcionó **C2** como un sólido blanco. Rendimiento: 4,37 g, 9,15 mmol, 84 %. LCMS *m/z* 478,4 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,09 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,61 (cuarteto AB, J_{AB} = 8,7 Hz, $\Delta\nu_{AB}$ = 10,3 Hz, 4H), 7,39 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,08 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 4,45 (dd, J = 8,2, 3,6 Hz, 1H), 3,68 – 3,59 (m, 1H), 3,54 – 3,45 (m, 1H), 2,80 (septeto, J = 6,9 Hz, 1H), 2,23 – 2,10 (m, 1H), 2,08 – 1,86 (m, 3H), 1,28 (s, 12H), 1,16 (d, J = 6,9 Hz, 6H).

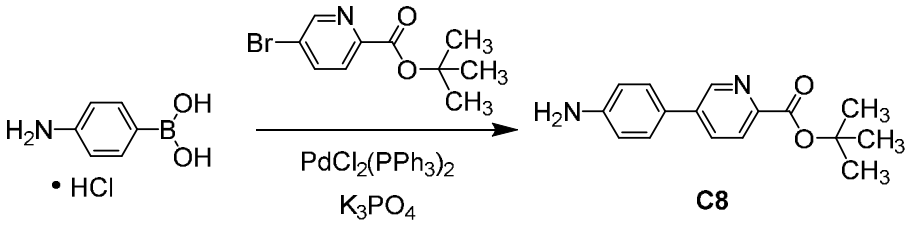
Etapa 3. Síntesis de amonio 5-{4-[(1-{[4-(propan-2-il)fenil]carbamoil}-D-prolil)amino]fenil}piridin-2-carboxilato (**1**).

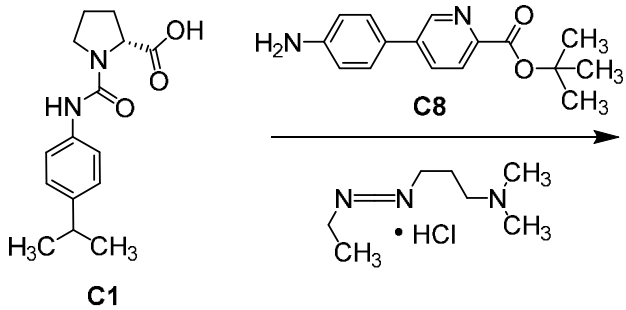
Una mezcla de **C2** (125 mg, 0,262 mmol), ácido 5-bromopiridin-2-carboxílico (63,5 mg, 0,314 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (15,1 mg, 13,1 µmol) y carbonato de sodio (98% 142 mg, 1,31 mmol) en una mezcla de 1,2-dimetoxietano (1,25 ml), agua (0,5 ml) y etanol (0,1 ml) se calentó a 90 °C durante toda la noche, tras lo cual la mezcla de reacción se agregó a ácido clorhídrico 1 M. La mezcla resultante se extrajo tres veces con acetato de etilo; durante las extracciones, se recolectó el material insoluble, un sólido blanco, mediante filtración (75 mg). El filtrado de acetato de etilo se lavó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío, lo que proporcionó un sólido de color amarillo claro (55 mg). Estas dos muestras sólidas se purificaron mediante HPLC de fase inversa (Columna: Waters XBridge C18, 19 x 100 mm, 5 µm; Fase móvil A: agua con 0,03 % de hidróxido de amonio; Fase móvil B: acetonitrilo con 0,03 % de hidróxido de amonio; Gradiente: 5 % a 95 % de B; velocidad de flujo: 25 ml/min), o al obtener

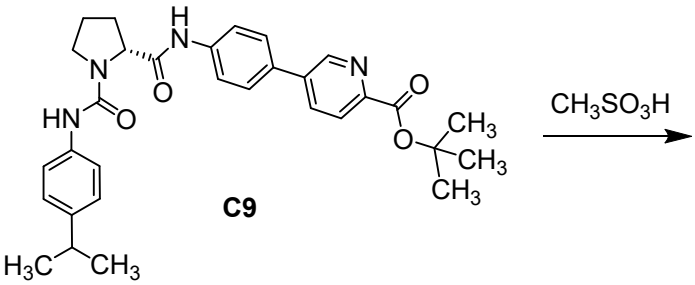
cloruro de amonio 5-{4-[(1-{[4-(propan-2-il)fenil]carbamoil}-D-prolil)amino]fenil}piridin-2-carboxilato (**1**). Rendimiento combinado: 10,7 mg, 21,8 µmol, 8 %. LCMS *m/z* 473,4 $[M+H]^+$. ^1H NMR (600 MHz, DMSO-d_6), picos característicos: δ 10,20 (s, 1H), 9,02 – 8,99 (m, 1H), 8,23 (dd, J = 8,2, 2,4 Hz, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,08 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,78 (cuarteto AB, JAB = 9,0 Hz, $\Delta\nu_{AB}$ = 9,7 Hz, 4H), 7,39 (d ancho, J = 8,6 Hz, 2H), 7,08 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 4,47 (dd, J = 8,3, 3,8 Hz, 1H), 3,67 – 3,61 (m, 1H, asumido; parcialmente oscurecido por el pico de agua), 2,80 (septeto, J = 6,9 Hz, 1H), 2,23 – 2,15 (m, 1H), 2,07 – 2,00 (m, 1H), 2,00 – 1,89 (m, 2H), 1,16 (d, J = 6,8 Hz, 6H).

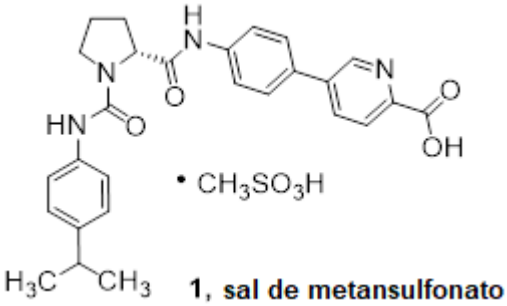
Síntesis alternativa del Ejemplo 1 (sal de metanosulfonato)

Ácido 5-{4-[(1-{[4-(propan-2-il)fenil]carbamoil}-D-prolil)amino]fenil}piridin-2-carboxílico, sal de metanosulfonato (**1, sal de metanosulfonato**)









Etapa 1. Síntesis de *ter*-butil 5-(4-aminofenil)piridin-2-carboxilato (**C8**).

Una mezcla de ter-butilo 5-bromopiridin-2-carboxilato (1,06 g, 4,11 mmol), (4-aminofenil)borónico ácido, sal clorhídrica (710 mg, 4,09 mmol), y dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (287 mg, 0,409 mmol) en 1,4-dioxano (30 ml) se purgó con nitrógeno durante 10 minutos y luego se calentó gradualmente a 50 °C. Simultáneamente, se preparó una solución acuosa de fosfato de tripotasio (1,5 M; 8,19 ml, 12,3 mmol) y se purgó con nitrógeno durante 10 minutos. La solución básica acuosa se agregó a la mezcla de reacción, que luego se calentó gradualmente a 90 °C y se agitó a esa temperatura durante toda la noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se agregó a una mezcla de agua (300 ml) y solución acuosa saturada de cloruro de sodio (100 ml); la suspensión resultante se extrajo con acetato de etilo (2 x 250 ml) y luego con una solución de metanol en diclorometano (10 %, 2 x 150 ml). Las capas orgánicas combinadas se concentraron al vacío y se purificaron mediante cromatografía en gel de sílice (Gradiente: 0 % a 100 % acetato de etilo en heptano). Las fracciones que contenían el producto se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para proporcionar **C8** como un sólido. Rendimiento: 736 mg, 2,72 mmol, 66 %. LCMS *m/z* 271,2 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,90 (d ancho, J = 2 Hz, 1H), 8,07 (dd, componente del sistema ABX, J = 8,3, 2,4 Hz, 1H), 7,95 (d ancho, mitad del cuarteto AB, J = 8,2 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 6,69 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 5,51 (s ancho, 2H), 1,56 (s, 9H).

Etapa 2. La síntesis de ter-butilo 5-{4-[(1-{[4-(propan-2-il)fenil]carbamoil}-D-prolil)amino]fenil}piridin-2-carboxilato (**C9**).

Se agregó clorhidrato de 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etilcarbodiimida (98 %, 1,10 g, 5,62 mmol) a una solución de **C1** (1,29 g, 4,67 mmol) y **C8** (1,26 g, 4,66 mmol) en *N,N*-dimetilacetamida (20 ml). Después de que la mezcla de reacción hubiera sido agitada durante toda la noche a temperatura ambiente, se agregó a una mezcla de agua (250 ml) y solución acuosa saturada de cloruro de sodio (50 ml). La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (2 x 200 ml) y luego con metanol en diclorometano (10%, 2 x 100 ml), y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron *in vacuo*, obteniendo **C9** como un sólido. Rendimiento: 785 mg, 1,48 mmol, 32 %. LCMS *m/z* 529,3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,19 (s, 1H), 9,01 (br d, *J* = 2 Hz, 1H), 8,24 – 8,18 (m, 2H), 8,03 (br d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,78 (s, 4H), 7,40 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 7,09 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 4,48 (dd, *J* = 8,3, 3,7 Hz, 1H), 3,70 – 3,60 (m, 1H), 3,57 – 3,46 (m, 1H), 2,80 (septeto, *J* = 6,9 Hz, 1H), 2,26 – 2,13 (m, 1H), 2,10 – 1,88 (m, 3H), 1,57 (s, 9H), 1,16 (d, *J* = 6,9 Hz,

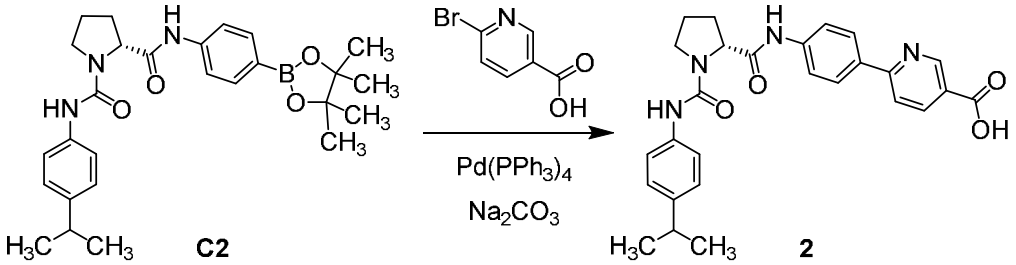
6H).

Etapa 3. Síntesis de ácido 5-{4-[(1-{[4-(propan-2-il)fenil]carbamoil}-D-prolil)amino]fenil}piridin-2-carboxílico, sal de metanosulfonato (**1**, **sal de metanosulfonato**).

El ácido metanosulfónico (0,198 ml, 3,05 mmol) se agregó a una solución de **C9** (785 mg, 1,48 mmol) en 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ol (7,8 ml). Después de que la mezcla de reacción se agitó durante la noche, se concentró a presión reducida, y el residuo se trituró con éter etílico, luego con agua (150 ml) y éter etílico (150 ml). El sólido resultante se molió en éter ter-butilo metílico, se filtró y se secó, después se trituró con acetato de etilo para obtener el ácido 5-{4-[(1-{[4-(propan-2-il)fenil]carbamoil}-D-prolil)amino]fenil}piridin-2-carboxílico, sal de metanosulfonato (**1, sal de metanosulfonato**) como un sólido amarillo pálido. Rendimiento: 690 mg, 1,21 mmol, 82 %. LCMS *m/z* 473,3 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,20 (s, 1H), 9,02 (br d, J = 2 Hz, 1H), 8,27 (dd, J = 8,2, 2,4 Hz, 1H), 8,20 (br s, 1H), 8,10 (br d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,79 (cuarteto AB, J_{AB} = 9,2 Hz, $\Delta\nu_{AB}$ = 7,5 Hz, 4H), 7,40 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,09 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 4,48 (dd, J = 8,3, 3,7 Hz, 1H), 3,70 – 3,61 (m, 1H), 3,56 – 3,47 (m, 1H), 2,80 (septeto, J = 6,9 Hz, 1H), 2,34 (s, 3H), 2,26 – 2,14 (m, 1H), 2,10 – 1,88 (m, 3H), 1,16 (d, J = 6,9 Hz, 6H).

Ejemplo 2

Ácido 6-{4-[(1-{[4-(propan-2-il)fenil]carbamoil}-D-prolil)amino]fenil}piridin-3-carboxílico (**2**)

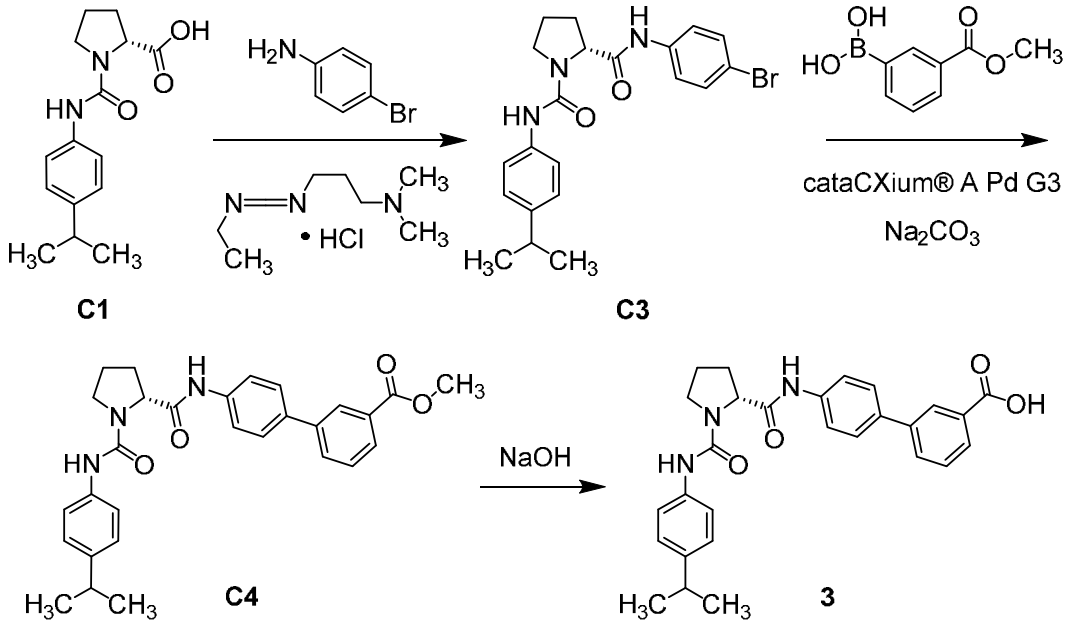


Una mezcla de **C2** (240 mg, 0,503 mmol), ácido 6-bromopiridin-3-carboxílico (122 mg, 0,604 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (29,0 mg, 25,1 µmol) y carbonato de sodio (98 %, 272 mg, 2,51 mmol) en una mezcla de 1,2-dimetoxietano (2,5 ml), agua (1 ml) y etanol (0,2 ml) se calentó a 90 °C durante 4 horas, y luego se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. Después de que la mezcla de reacción se agregara al ácido clorhídrico 1 M, la mezcla resultante se extrajo tres veces con acetato de etilo; las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución saturada de cloruro de sodio acuoso, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron *in vacuo*. El residuo se trituró con éter dietílico para proporcionar un

sólido, que se purificó mediante HPLC en fase inversa (Columna: Waters Sunfire C18, 19 x 100 mm, 5 µm; fase móvil A: 0,05 % de ácido trifluoroacético en agua (v/v); fase móvil B: 0,05 % de ácido trifluoroacético en acetonitrilo (v/v); gradiente: 5 % a 95 % de B durante 8,54 minutos, seguido de 95 % de B durante 1,46 minutos; velocidad de flujo: 25 ml/minuto), lo que da como resultado el ácido 6-{4-[(1-{[4-(propan-2-il)fenil]carbamoil}-D-prolil)amino]fenil}piridin-3-carboxílico (**2**). Rendimiento: 58,0 mg, 0,123 mmol, 24 %. LCMS *m/z* 473,4 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,22 (s, 1H), 9,10 (d ancho, *J* = 2,2 Hz, 1H), 8,28 (dd, *J* = 8,4, 2,3 Hz, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,13 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 8,05 (d ancho, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,77 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,39 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 7,08 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 4,48 (dd, *J* = 8,3, 3,7 Hz, 1H), 3,64 (ddd, *J* = 9,3, 7,6, 4,7 Hz, 1H), 3,54 – 3,48 (m, 1H, asumido; parcialmente oscurecido por el pico de agua), 2,80 (septeto, *J* = 6,9 Hz, 1H), 2,23 – 2,15 (m, 1H), 2,08 – 1,99 (m, 1H), 1,99 – 1,90 (m, 2H), 1,16 (d, *J* = 6,9 Hz, 6H).

Ejemplo 3

Ácido 4'-[(1-{[4-(propan-2-il)fenil]carbamoil}-D-prolil)amino][1,1'-bifenil]-3-carboxílico (**3**)



Etapa 1. Síntesis de (2R)-N2-(4-bromofenil)-N1-[4-(propan-2-ilo)fenil]pirrolidina-1,2-dicarboxamida (**C3**).

Una mezcla de 4-bromoanilina (1,94 g, 11,3 mmol), C1 (3,12 g, 11,3 mmol), y 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etilcarbodiimida clorhidrato (2,60 g, 13,6 mmol) en diclorometano (50 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas, tras lo cual el análisis de LCMS indicó la conversión a **C3**: LCMS *m/z* 430,2 (patrón de isótopo de bromo observado) $[M+H]^+$. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con diclorometano; la capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se

concentró *in vacuo* para obtener **C3** como un sólido blanco. Rendimiento: 4,82 g, 11,2 mmol, 99 %. ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 9,94 (br s, 1H), 7,41 (cuarteto AB, J_{AB} = 8,9 Hz, ΔνAB = 27,9 Hz, 4H), 7,25 (cuarteto AB, J_{AB} = 8,5 Hz, $\Delta\nu_{AB}$ = 46,6 Hz, 4H), 6,30 (br s, 1H), 4,74 (d amplio, J = 8,0 Hz, 1H), 3,55 (ddd, *J* = 8, 8, 1,9 Hz, 1H), 3,44 – 3,36 (m, 1H), 2,89 (septeto, *J* = 7,0 Hz, 1H), 2,64 (dd, *J* = 12,6, 6,3 Hz, 1H), 2,29 – 2,07 (m, 2H), 1,89 (tdd, *J* = 12,4, 8,0, 6,8 Hz, 1H), 1,24 (d, *J* = 6,9 Hz, 6H).

Etapa 2. Síntesis de metil 4'-[(1-{[4-(propan-2-il)fenil]carbamoil}-D-prolil)amino][1,1'-bifenil]-3-carboxilato (**C4**).

A una solución de C3 (30 mg, 70 µmol) y ácido [3-(metoxicarbonil)fenil]borónico (15,3 mg, 85,0 µmol) en 1,4-dioxano (1,0 ml) se le agregó una solución acuosa de carbonato de sodio (2 M; 71,0 µL, 0,142 mmol), seguido por mesilato[(di(1-adamantil)-n-butilfosfina)-2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]paladio(II) (cataCXium® A Pd G3; 5,17 mg, 7,10 µmol). La mezcla de reacción se desgasificó durante 5 minutos, luego se calentó a 90 °C durante la noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, un tercio de la mezcla de reacción se dividió entre acetato de etilo (20 ml) y agua (10 ml); la capa orgánica se lavó sucesivamente con agua (10 ml) y solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró *in vacuo*. Purificación mediante HPLC de fase inversa (Columna: Waters Sunfire C18, 19 x 100 mm, 5 µm; fase móvil A: 0,05 % de ácido trifluoroacético en agua (v/v); fase móvil B: 0,05 % de ácido trifluoroacético en acetonitrilo (v/v); gradiente: de 45 % a 85 % de B más de 8,5 minutos, luego 85 % a 95 % de B más de 0,5 minutos, luego 95 % de B durante 1,0 minuto; velocidad de flujo: 25 ml/minuto}, proporcionó **C4**. Rendimiento: 6,8 mg, 14 µmol, aproximadamente 60 %. LCMS *m/z* 486,5 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (600 MHz, DMSO-d_6) δ 10,12 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,17 (br s, 1H), 7,93 (br d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,91 (br d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,70 (AB cuarteto, J_{AB} = 8,6 Hz, $\Delta\nu_{AB}$ = 38,9 Hz, 4H), 7,60 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,39 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,08 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 4,47 (dd, *J* = 8,3, 3,7 Hz, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,68 – 3,61 (m, 1H), 3,54 – 3,47 (m, 1H, asumido; perturbada por el pico de agua adyacente), 2,79 (septeto, *J* = 7,0 Hz, 1H), 2,23 – 2,14 (m, 1H), 2,08 – 2,00 (m, 1H), 2,00 – 1,88 (m, 2H), 1,16 (d, *J* = 6,9 Hz, 6H).

El dos tercios restante de la mezcla reaccionaria cruda se avanzó a la siguiente etapa.

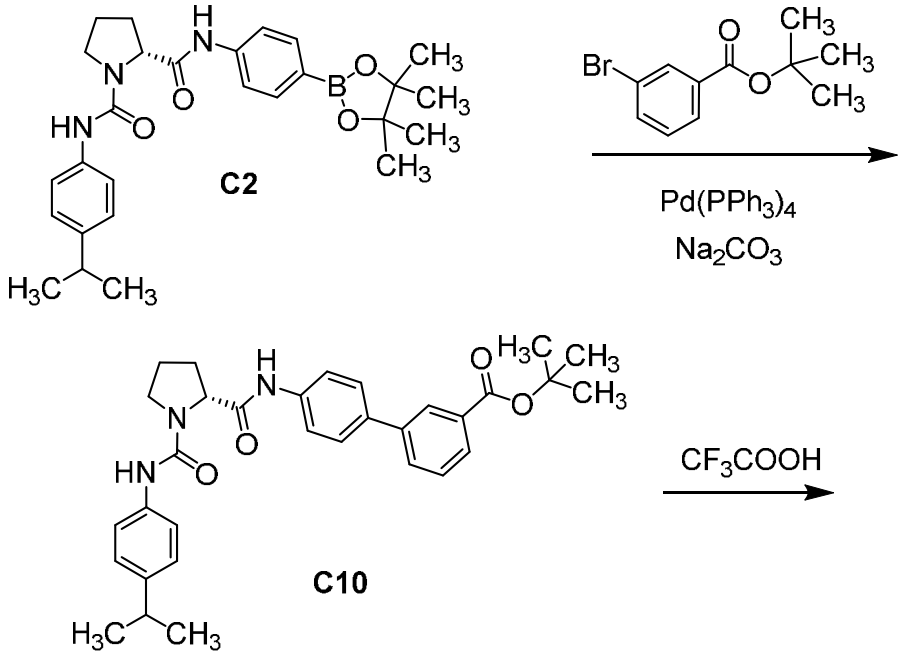
Etapa 4. Síntesis de ácido 4'-[(1-{[4-(propan-2-il)fenil]carbamoil}-D-prolil)amino][1,1'-bifenil]-3-carboxílico (**3**).

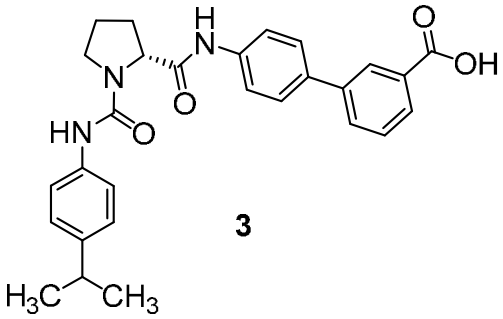
La mezcla de reacción de la etapa anterior, que contenía **C4** (≤47 µmol), se trató con solución acuosa de hidróxido de sodio (2 M; 71,0 µL, 0,142 mmol) y se agitó

a temperatura ambiente durante 3 días. Se agregó nuevamente solución acuosa de hidróxido de sodio (2 M; 71,0 µL, 0,142 mmol) y se continuó agitando a 50 °C durante 18 horas, tras lo cual la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se ajustó a un pH aproximado de 3 mediante la adición de ácido clorhídrico 1 M. La mezcla resultante se dividió entre acetato de etilo (20 ml) y agua (10 ml), y la capa orgánica se lavó sucesivamente con agua (2 x 10 ml) y solución saturada de cloruro de sodio acuoso, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró *in vacuo*. HPLC de fase inversa (Columna: Waters Sunfire C18, 19 x 100 mm, 5 µm; fase móvil A: 0,05 % de ácido trifluoroacético en agua (v/v); fase móvil B: 0,05 % de ácido trifluoroacético en acetonitrilo (v/v); gradiente: 5 % a 95 % de B durante 8,54 minutos, seguido de 95 % de B durante 1,46 minutos; velocidad de flujo: 25 ml/minuto proporcionó ácido 4'-[(1-{[4-(propan-2-il)fenil]carbamoil}-D-prolil)amino][1,1'-bifenil]-3-carboxílico (**3**). Rendimiento: 4,3 mg, 9,1 µmol, aproximadamente un rendimiento del 19 % en 2 etapas. LCMS *m/z* 472,4 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6), picos característicos: δ 10,11 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,92 – 7,85 (m, 2H), 7,69 (cuarteto AB, J_{AB} = 8,3 Hz, $\Delta\nu_{AB}$ = 41,6 Hz, 4H), 7,59 – 7,52 (m, 1H), 7,39 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,08 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 4,47 (dd, *J* = 8,3, 3,7 Hz, 1H), 3,68 – 3,61 (m, 1H), 2,84 – 2,76 (m, 1H), 2,23 – 2,14 (m, 1H), 2,08 – 2,00 (m, 1H), 2,00 – 1,89 (m, 2H), 1,16 (d, *J* = 6,9 Hz, 6H).

Síntesis alternativa del Ejemplo 3

Ácido 4'-[(1-{[4-(propan-2-il)fenil]carbamoil}-D-prolil)amino][1,1'-bifenil]-3-carboxílico (**3**)





3

Etapa 1. Síntesis de ter-butil 4'-[(1-{[4-(propan-2-il)fenil]carbamoil}-D-prolil)amino][1,1'-bifenil]-3-carboxilato (**C10**).

Un vial que contiene **C2** (250 mg, 0,524 mmol), carbonato de sodio (98 %, 170 mg, 1,57 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (45,4 mg, 39,3 µmol), y ter-butilo 3-bromobenzoato (202 mg, 0,786 mmol) se purgó tres veces con nitrógeno, luego se agregaron 1,2-dimetoxietano (2,6 ml) y agua (0,7 ml). Después de que la mezcla de reacción se calentó a 90 °C durante 24 horas, el análisis por LCMS indicó la conversión a **C10**: LCMS *m/z* 528,5 $[M+H]^+$. Se agregó agua y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo; las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron *in vacuo.* La cromatografía en gel de sílice (gradiente: 0 % a 35 % de acetato de etilo en heptano) proporcionó **C10** como un sólido blanco. Rendimiento: 134 mg, 0,254 mmol, 48 %. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,11 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,12 – 8,09 (m, 1H), 7,89 (br d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,85 (br d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,69 (cuarteto AB, J_{AB} = 8,7 Hz, $\Delta\nu_{AB}$ = 32,9 Hz, 4H), 7,56 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,09 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 4,48 (dd, J = 8,3, 3,6 Hz, 1H), 3,70 – 3,60 (m, 1H), 3,56 – 3,46 (m, 1H), 2,80 (septeto, J = 6,9 Hz, 1H), 2,25 – 2,13 (m, 1H), 2,11 – 1,88 (m, 3H), 1,57 (s, 9H), 1,16 (d, J = 6,9 Hz, 6H).

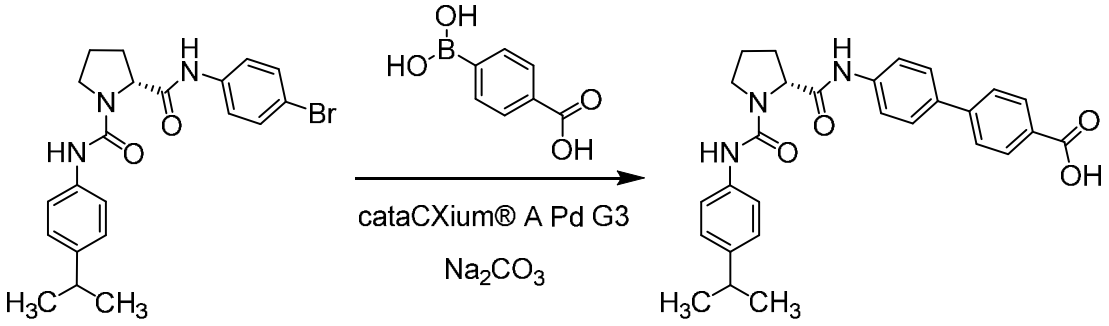
Etapa 2. Síntesis de ácido 4'-[(1-{[4-(propan-2-il)fenil]carbamoil}-D-prolil)amino][1,1'-bifenil]-3-carboxílico (**3**).

A una solución de **C10** (134 mg, 0,254 mmol) en diclorometano (1,3 ml) se le agregó ácido trifluoroacético (0,194 ml, 2,52 mmol), y la mezcla de reacción se dejó agitar a temperatura ambiente. Después de 23 horas, el análisis por LCMS indicó una conversión completa a **3:** LCMS *m/z* 472,4 $[M+H]^+$. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano y se trató con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. La capa acuosa se acidificó a pH 2 mediante la adición de ácido clorhídrico 1 M y se extrajo con diclorometano, tras lo cual los extractos combinados se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio, se

filtraron y se concentraron *in vacuo*. El sólido resultante se mezcló con diclorometano, se agitó durante 1 minuto, se recogió por filtración y se obtuvo ácido 4'-[(1-{[4-(propan-2-il)fenil]carbamoil}-D-prolil)amino][1,1'-bifenil]-3-carboxílico (**3**) como un sólido blanco. Rendimiento: 65 mg, 0,138 mmol, 54 %. ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 13,05 (br s, 1H), 10,11 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,16 (br s, 1H), 7,92 – 7,87 (m, 2H), 7,70 (cuarteto AB, J_{AB} = 8,6 Hz, $\Delta\nu_{AB}$ = 42,1 Hz, 4H), 7,57 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,09 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 4,47 (dd, J = 8,3, 3,7 Hz, 1H), 3,68 – 3,62 (m, 1H), 3,54 – 3,48 (m, 1H), 2,80 (septeto, J = 6,9 Hz, 1H), 2,23 – 2,15 (m, 1H), 2,08 – 1,99 (m, 1H), 1,99 – 1,90 (m, 2H), 1,16 (d, J = 6,9 Hz, 6H).

Ejemplo 4

Ácido 4'-[(1-{[4-(propan-2-il)fenil]carbamoil}-D-prolil)amino][1,1'-bifenil]-4-carboxílico (**4**)



C3 **4**

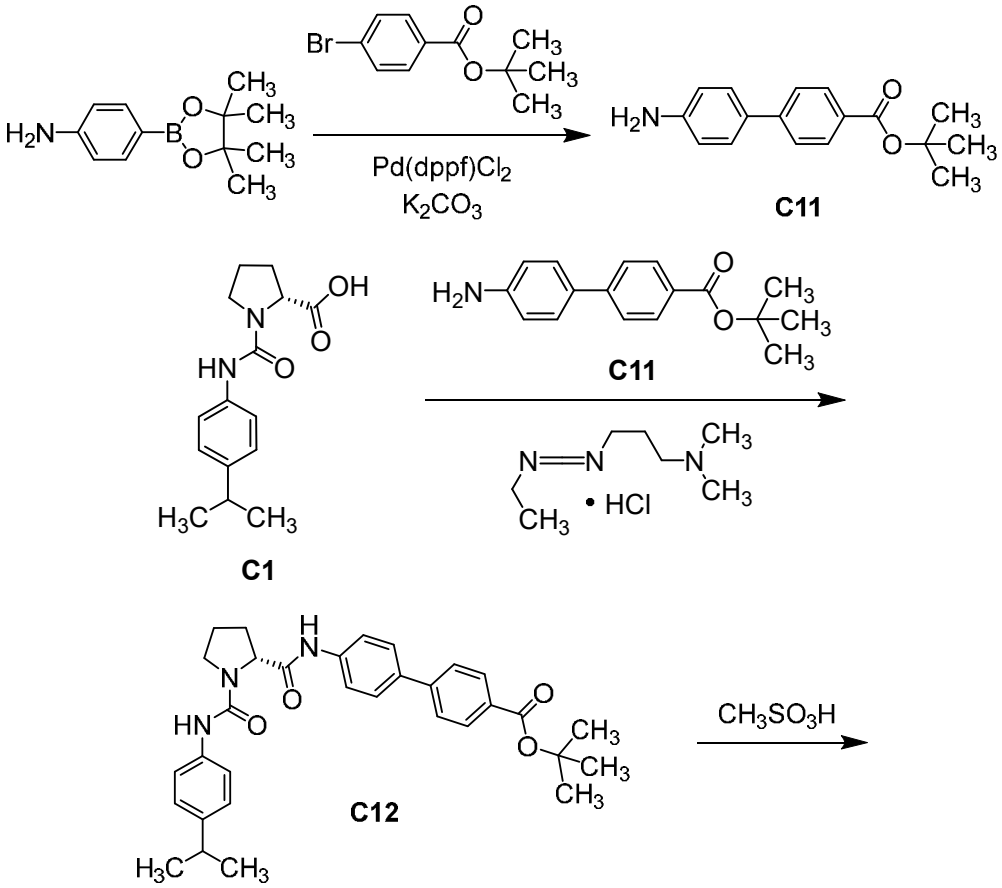
A una mezcla de C3 (1,50 g, 3,49 mmol) y ácido 4-boronobenzoico (694 mg, 4,18 mmol) en 1,4-dioxano (22 ml) se le agregó solución acuosa de carbonato de sodio (2 M; 5,23 ml, 10,5 mmol), seguido de mesilato de paladio(II)[(di(1-adamantil)-n-butilfosfina)-2-(2′-amino-1,1′-bifenil)] (cataCXium® A Pd G3; 127 mg, 0,174 mmol). Después de que la mezcla de reacción se desgasificara durante 5 minutos, se calentó a 90 °C durante la noche y luego se enfrió a temperatura ambiente. El pH se ajustó a 4 a 5 mediante la adición de ácido clorhídrico 1 M, y la mezcla resultante se dividió entre acetato de etilo (200 ml) y agua (100 ml); esto produjo un sólido insoluble, que se aisló mediante filtración y se lavó con acetato de etilo. Este material se trituró con propan-2-ol, primero a 70 °C durante 5 horas, luego a temperatura ambiente durante 20 horas, tras lo cual la suspensión se filtró y la torta de filtración se lavó con diclorometano, y se obtuvo ácido 4'-[(1-{[4-(propan-2-il)fenil]carbamoil}-D-prolil)amino][1,1'-bifenil]-4-carboxílico (**4**) como sólido blanco. Rendimiento: 435 mg, 0,922 mmol, 26 %. LCMS *m/z* 472,3 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,90 (br s, 1H), 10,13 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,88 (cuarteto AB, J_{AB} = 8,4 Hz, $\Delta\nu_{AB}$ = 83,3 Hz, 4H), 7,72 (cuarteto AB, J_{AB} = 9,0 Hz, $\Delta\nu_{AB}$ = 12,2 Hz, 4H), 7,40 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,09 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 4,47 (dd,

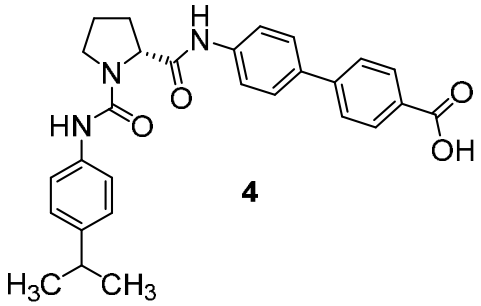
J = 8,3, 3,6 Hz, 1H), 3,70 – 3,60 (m, 1H), 3,56 – 3,47 (m, 1H), 2,80 (septeto, *J* = 6,9 Hz, 1H), 2,26 – 2,12 (m, 1H), 2,10 – 1,87 (m, 3H), 1,16 (d, *J* = 6,9 Hz, 6H).

Las capas orgánicas combinadas obtenidas anteriormente se lavaron secuencialmente con agua (2 x 50 ml) y solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron *in vacuo.* La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (Gradiente: 0 % a 5 % de metanol en diclorometano), seguida de trituración con una mezcla de diclorometano y metanol a temperatura ambiente durante 20 horas, proporcionó más 4'-[(1-{[4-(propan-2-il)fenil]carbamoil}-D-prolil)amino][1,1'-bifenil]-4-carboxilato (**4**) como un sólido blanco. Rendimiento: 410 mg, 0,869 mmol, 25 %; rendimiento combinado: 51 %.

Síntesis alternativa del Ejemplo 4

Ácido 4'-[(1-{[4-(propan-2-il)fenil]carbamoil}-D-prolil)amino][1,1'-bifenil]-4-carboxílico (**4**)





4

Etapa 1. Síntesis de ter-butil 4'-amino[1,1'-bifenil]-4-carboxilato (**C11**).

A una solución de 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina (20,0 g, 91,3 mmol) en una mezcla de 1,4-dioxano (400 ml) y agua (100 ml) se agregaron 4-bromobenzoato de ter-butilo (25,8 g, 100 mmol) y carbonato de potasio (37,8 g, 274 mmol). Se agregó luego [1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) (3,34 g, 4,56 mmol); la mezcla de reacción se calentó a 95 °C durante 16 horas, tras lo cual se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo se diluyó con agua (500 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 500 ml). Después de que las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución saturada de cloruro de sodio acuoso (2 x 500 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron *in vacuo*. La cromatografía en gel de sílice (Gradiente: 0 % a 50 % de acetato de etilo en éter de petróleo) proporcionó un sólido, que se trató con acetato de propan-2-ilo (20 ml) y heptano (80 ml) y se agitó durante 30 minutos antes de recoger el sólido por filtración. La torta de filtración se lavó con heptano (3 x 15 ml) para obtener **C11** como un sólido blanco rosado. Rendimiento: 18,5 g, 68,7 mmol, 75 %. LCMS *m/z* 270,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,88 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,65 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,45 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 6,66 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 5,39 (s, 2H), 1,55 (s, 9H).

Etapa 2. Síntesis de ter-butil 4'-[(1-{[4-(propan-2-il)fenil]carbamoil}-D-prolil)amino][1,1'-bifenil]-4-carboxilato (**C12**).

Se agregó 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etilcarbodiimida clorhidrato (3,46 g, 18,0 mmol) a una solución de **C1** (3,95 g, 14,3 mmol) y C11 (4,05 g, 15,0 mmol) en N,N-dimetilacetamida (38 ml). Después de 1,5 horas, el análisis por LCMS indicó la presencia de producto. LCMS *m/z* 528,5 $[M+H]^+$. Se agregó 50 ml de agua y la mezcla se agitó durante 8 minutos antes de filtrarla; los sólidos recolectados se lavaron con agua y se agitaron en éter dietílico (60 ml) durante 10 minutos. Los sólidos se aislaron nuevamente por filtración, se suspendieron en una solución de metanol en diclorometano (5%, 50 ml), se agitaron durante 25 minutos y se filtraron. El lavado de la torta de filtración con diclorometano produjo **C12** como un sólido blanco. Rendimiento: 5,43 g, 10,3 mmol, 72 %. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,14 (s, 1H),

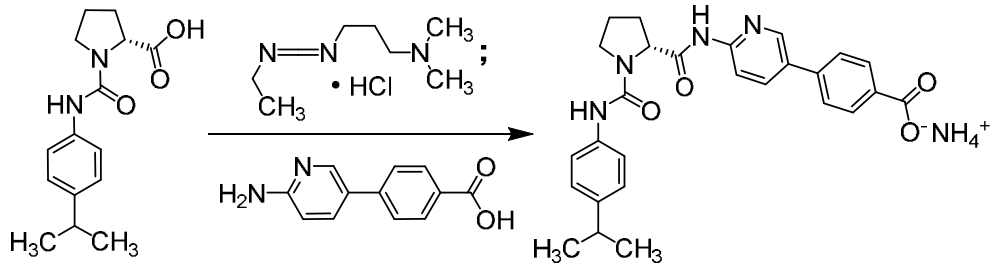
8,19 (s, 1H), 7,94 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,78 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,72 (cuarteto AB, J_{AB} = 8,9 Hz, Δv_{AB} = 15,6 Hz, 4H), 7,40 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,09 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 4,47 (dd, J = 8,2, 3,6 Hz, 1H), 3,69 – 3,60 (m, 1H), 3,56 – 3,47 (m, 1H), 2,79 (septeto, J = 6,9 Hz, 1H), 2,25 – 2,13 (m, 1H), 2,10 – 1,88 (m, 3H), 1,56 (s, 9H), 1,16 (d, J = 6,9 Hz, 6H).

Etapa 3. Síntesis de ácido 4'-[(1-{[4-(propan-2-il)fenil]carbamoil}-D-prolil)amino][1,1'-bifenil]-4-carboxílico (**4**).

El ácido metanosulfónico (0,129 ml, 1,99 mmol) se agregó a una solución de **C12** (1,00 g, 1,90 mmol) en 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ol (10 ml), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos, luego se concentró *in vacuo.* El residuo se suspendió en éter dietílico durante 5 minutos; los sólidos se recogieron mediante filtración, se lavaron con éter dietílico y se suspendieron en acetato de propan-2-ilo (15 ml). Se agregó metanol (2 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. El aislamiento mediante filtración, seguido del lavado de la torta de filtración con acetato de propan-2-ilo (3 ml), proporcionó ácido 4'-[(1-{[4-(propan-2-il)fenil]carbamoil}-D-prolil)amino][1,1'-bifenil]-4-carboxílico (**4**) como sólido. Rendimiento: 668 mg, 1,42 mmol, 75 %. LCMS *m/z* 472,4 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) 12,90 (v br s, 1H), 10,13 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,99 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,78 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,72 (cuarteto AB, J_{AB} = 9,0 Hz, Δv_{AB} = 12,7 Hz, 4H), 7,40 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,09 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 4,47 (dd, J = 8,3, 3,6 Hz, 1H), 3,70 – 3,61 (m, 1H), 3,56 – 3,47 (m, 1H), 2,80 (septeto, J = 6,9 Hz, 1H), 2,25 – 2,13 (m, 1H), 2,10 – 1,88 (m, 3H), 1,16 (d, J = 6,9 Hz, 6H).

Ejemplo 5

Amonio 4-{6-[(1-{[4-(propan-2-il)fenil]carbamoil}-D-prolil)amino]piridin-3-il}benzoato (**5**)



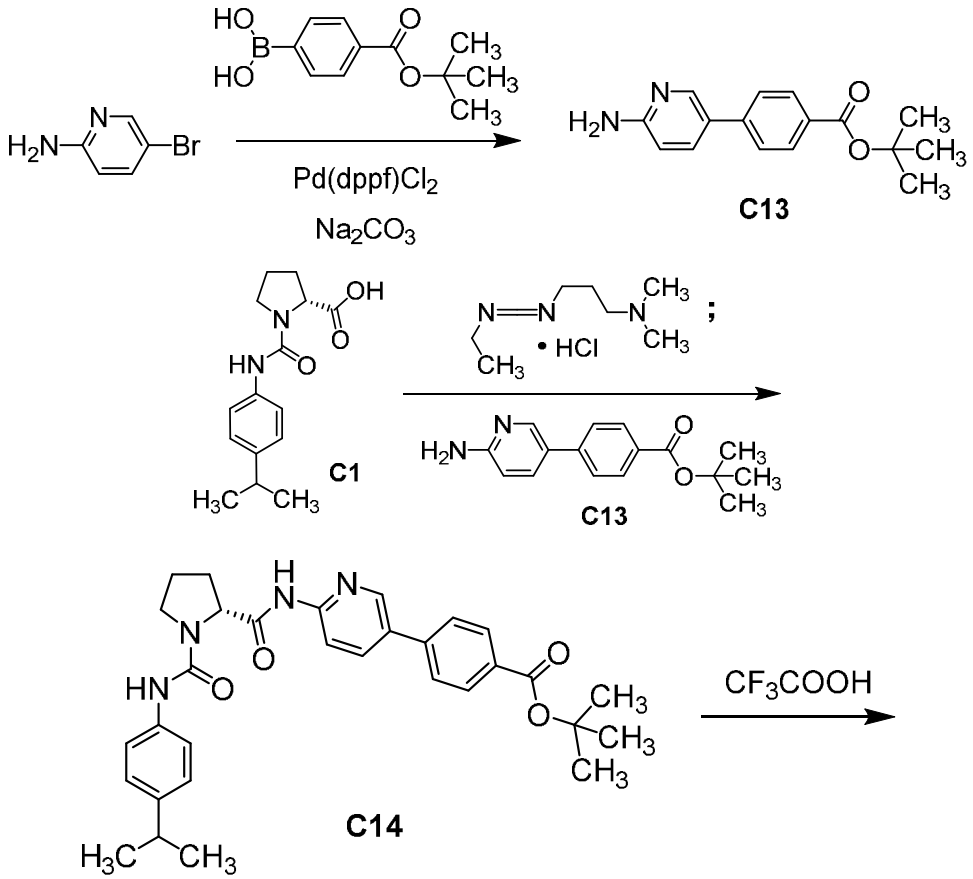
C1 **5**

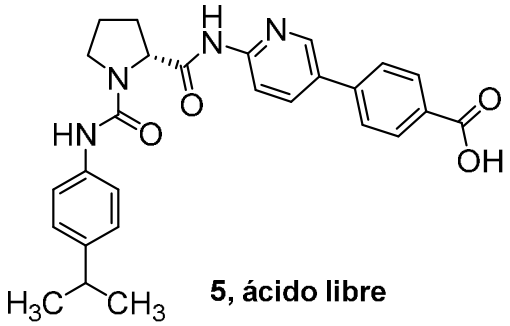
Una mezcla de **C1** (50 mg, 0,18 mmol) y clorhidrato de 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etilcarbodiimida (45,1 mg, 0,235 mmol) en diclorometano (0,90 ml) se agitó durante aproximadamente 30 minutos, tras lo cual se agregó ácido 4-(6-aminopiridin-3-il)benzoico (38,8 mg, 0,181 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. Luego se filtró; el filtrado se acidificó

mediante la adición de ácido clorhídrico 1 M y luego se extrajo 4 veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron *n vacuo*. La purificación se realizó mediante HPLC de fase reversa (columna: Waters XBridge C18, 19 x 100 mm, 5 µm; Fase móvil A: agua con 0,03 % de hidróxido de amonio; Fase móvil B: acetonitrilo con 0,03 % de hidróxido de amonio; Gradiente: 5 % a 95 % de B; velocidad de flujo: 25 ml/minuto) proporcionó el amonio 4-{6-[(1-{[4-(propan-2-il)fenil]carbamoil}-D-prolil)amino]piridin-3-il}benzoato (**5**). Rendimiento: 1,0 mg, 2,0 µmol, 1 %. LCMS *m/z* 473,4 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6), picos característicos: δ 10,65 (s, 1H), 8,74 – 8,70 (m, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,17 (br s, 2H), 8,02 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 7,85 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 7,38 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 7,09 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 4,64 – 4,59 (m, 1H), 3,66 – 3,60 (m, 1H, asumido; parcialmente oscurecido por el pico de agua), 2,80 (septeto, *J* = 7,0 Hz, 1H), 2,21 – 2,13 (m, 1H), 2,05 – 1,91 (m, 3H), 1,16 (d, *J* = 6,9 Hz, 6H).

Síntesis alternativa del Ejemplo 5 (ácido libre)

Ácido 4-{6-[(1-{[4-(propan-2-il)fenil]carbamoil}-D-prolil)amino]piridin-3-il}benzoico (**5, ácido libre**)





5, ácido libre

Etapa 1. Síntesis de ter-butil 4-(6-aminopiridin-3-il)benzoato (**C13**).

Se agregó carbonato de sodio (3,68 g, 34,7 mmol) y agua (9 ml) a una solución de 5-bromopiridin-2-amina (2,00 g, 11,6 mmol) y ácido bórico de [4-(ter-butoxicarbonil)fenilo] (2,57 g, 11,6 mmol) en 1,4-dioxano (36 ml). La solución se desgasificó durante 10 minutos con nitrógeno, tras lo cual se agregó dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II) (423 mg, 0,578 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 18 horas. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se dividió entre agua (60 ml) y acetato de etilo (30 ml). La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 30 ml), y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío; la cromatografía en gel de sílice (gradiente: 40% a 100% de acetato de etilo en heptano) proporcionó **C13** como un sólido amarillo. Rendimiento: 2,37 g, 8,77 mmol, 76 %. ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 8,34 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 8,03 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,72 (dd, *J* = 8,6, 2,4 Hz, 1H), 7,54 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 6,62 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 4,71 (s, 2H), 1,61 (s, 9H).

Etapa 2. Síntesis de ter-butil 4-{6-[(1-{[4-(propan-2-il)fenil]carbamoil}-D-prolil)amino]piridin-3-il}benzoato (**C14**).

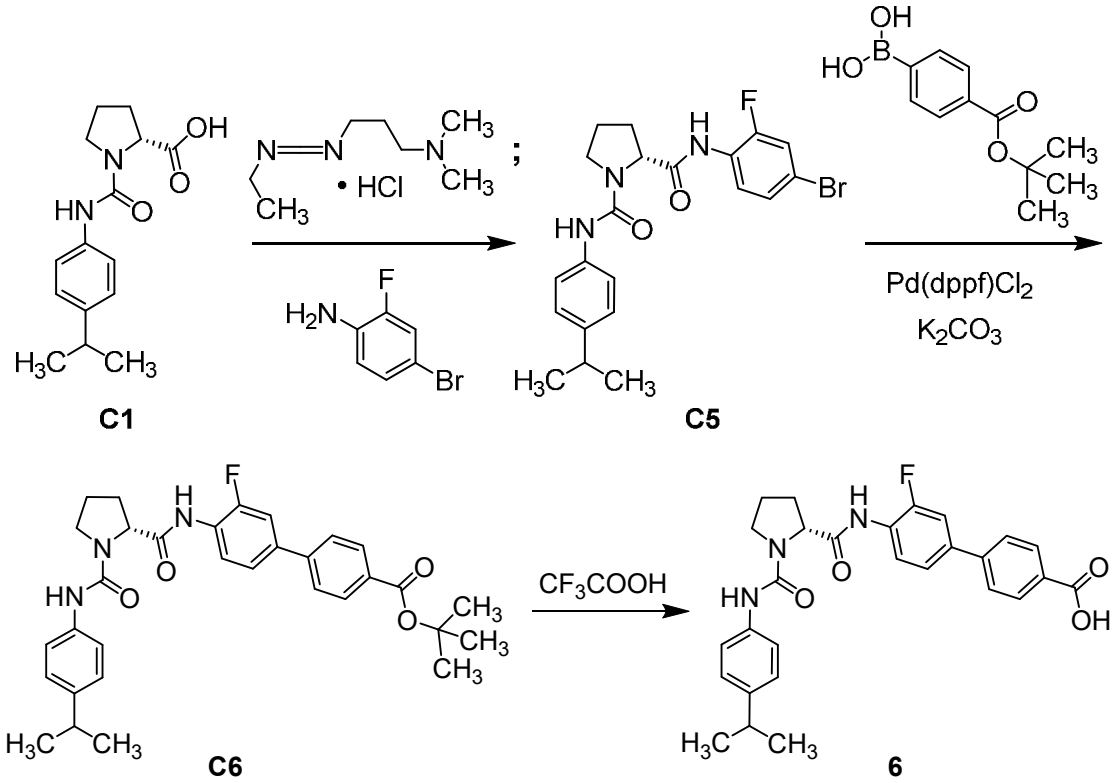
Se agregó clorhidrato de 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etilcarbodiimida (1,11 g, 5,79 mmol) a una solución de **C1** (1,33 g, 4,81 mmol) en diclorometano (16 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 40 minutos, luego se agregó una solución de **C13** (1,30 g, 4,81 mmol) en diclorometano (5 ml). Se continuó agitando a 0 °C durante 70 minutos, luego a temperatura ambiente durante 2,25 horas; los sólidos se recogieron mediante filtración para obtener **C14** como un sólido blanco. Rendimiento: 797 mg, 1,51 mmol, 31 %. LCMS *m/z* 529,5 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 10,67 (s, 1H), 8,74 – 8,71 (m, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,18 (br s, 2H), 7,97 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 7,85 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 7,39 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,09 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 4,66 – 4,60 (m, 1H), 3,67 – 3,60 (m, 1H), 3,55 – 3,48 (m, 1H), 2,85 – 2,76 (m, 1H), 2,22 – 2,13 (m, 1H), 2,06 – 1,91 (m, 3H), 1,57 (s, 9H), 1,16 (d, *J* = 6,9 Hz, 6H).

Etapa 3. Síntesis de ácido 4-{6-[(1-{[4-(propan-2-il)fenil]carbamoil}-D-prolil)amino]piridin-3-il}benzoico (**5, ácido libre**).

Se agregó ácido trifluoroacético (98,1 mg, 0,860 mmol) gota a gota a una solución de C14 (455 mg, 0,861 mmol) en diclorometano (4,3 ml). Después de que la mezcla de reacción se hubiera agitado a temperatura ambiente durante 3,5 horas, se concentró *in vacuo* y luego se coevaporó tres veces con tolueno. El sólido resultante se trató con acetato de propan-2-ilo (7,5 ml), seguido de metanol (1 ml), y la suspensión se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. La filtración proporcionó ácido 4-{6-[(1-{[4-(propan-2-il)fenil]carbamoil}-D-prolil)amino]piridin-3-il}benzoico (**5, ácido libre**) como un sólido blanco. Rendimiento: 374 mg, 0,791 mmol, 92 %. LCMS *m/z* 473,4 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6), picos característicos: δ 10,67 (s, 1H), 8,74 – 8,72 (m, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,19 – 8,17 (m, 2H), 8,02 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,85 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 7,39 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,09 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 4,66 – 4,58 (m, 1H), 3,67 – 3,61 (m, 1H), 3,54 – 3,48 (m, 1H, asumido; parcialmente oscurecido por el pico de agua), 2,85 – 2,76 (m, 1H), 2,21 – 2,13 (m, 1H), 1,16 (d, *J* = 6,8 Hz, 6H).

Ejemplo 6

Ácido 3'-fluoro-4'-[(1-{[4-(propan-2-il)fenil]carbamoil}-D-prolil)amino][1,1'-bifenil]-4-carboxílico (**6**)



Etapa 1. Síntesis de (2R)-N2-(4-bromo-2-fluorofenil)-N1-[4-(propan-2-il)fenil]pirrolidina-1,2-dicarboxamida (**C5**).

Se agregó clorhidrato de 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etilcarbodiimida (416 mg, 2,17 mmol) a una mezcla de **C1** (500 mg, 1,81 mmol) en diclorometano (7,9 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 hora, luego se agregó 4-bromo-2-fluoroanilina (344 mg, 1,81 mmol) en una sola porción, y la agitación se continuó a 0 °C durante 80 minutos. Luego se retiró el baño de enfriamiento; después de que la mezcla de reacción se agitó durante toda la noche, se vertió en agua y se extrajo tres veces con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se lavaron secuencialmente con agua y solución acuosa saturada de sulfato de sodio, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron *in vacuo* para obtener **C5** en forma de espuma blanca. Rendimiento: 830 mg, cuantitativo. LCMS *m/z* 448,3 (patrón de isótopo de bromo observado) $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 9,94 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,90 (t, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,59 (dd, *J* = 10,4, 2,2 Hz, 1H), 7,39 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,36 (br d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 7,09 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 4,60 (dd, *J* = 8,2, 2,8 Hz, 1H), 3,64 – 3,59 (m, 1H), 3,51 – 3,45 (m, 1H), 2,81 (septeto, *J* = 7,0 Hz, 1H), 2,17 – 2,08 (m, 1H), 2,02 – 1,91 (m, 3H), 1,17 (d, *J* = 6,9 Hz, 6H).

Etapa 2. Síntesis de ter-butil 3'-fluoro-4'-[(1-{[4-(propan-2-il)fenil]carbamoil}-D-prolil)amino][1,1'-bifenil]-4-carboxilato (**C6**).

Una mezcla de **C5** (400 mg, 0,892 mmol), ácido [4-(ter-butoxicarbonil)fenil]borónico (218 mg, 0,982 mmol), carbonato de potasio (370 mg, 2,68 mmol) y [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) [Pd(dppf)Cl_2; 32,6 mg, 44,6 µmol] en una mezcla de 1,4-dioxano (3,0 ml) y agua (0,5 ml) se purgó tres veces con nitrógeno y luego se calentó a 65 °C durante 3 horas. Después de que la mezcla reaccionaria se enfrió a temperatura ambiente, se filtró a través de un tapón de tierra de diatomeas. El filtrado se repartió entre acetato de etilo y agua, y la capa acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron en sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron *in vacuo*; de la cromatografía en gel de sílice (gradiente: 0 % a 80 % de acetato de etilo en heptano) se obtuvo **C6** como un sólido blanco. Rendimiento: 101 mg, 0,185 mmol, 21 %. LCMS *m/z* 546,5 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6), picos característicos: δ 9,99 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,10 (t, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,89 (cuarteto AB, J_{AB} = 8,4 Hz, $\Delta\nu_{AB}$ = 72,3 Hz, 4H), 7,70 (br dd, *J* = 12,2, 2 Hz, 1H), 7,58 (br d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,40 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 7,10 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 4,67 – 4,63 (m, 1H), 3,67 – 3,60 (m, 1H), 3,53 – 3,47 (m, 1H), 2,84 – 2,78 (m, 1H), 2,19

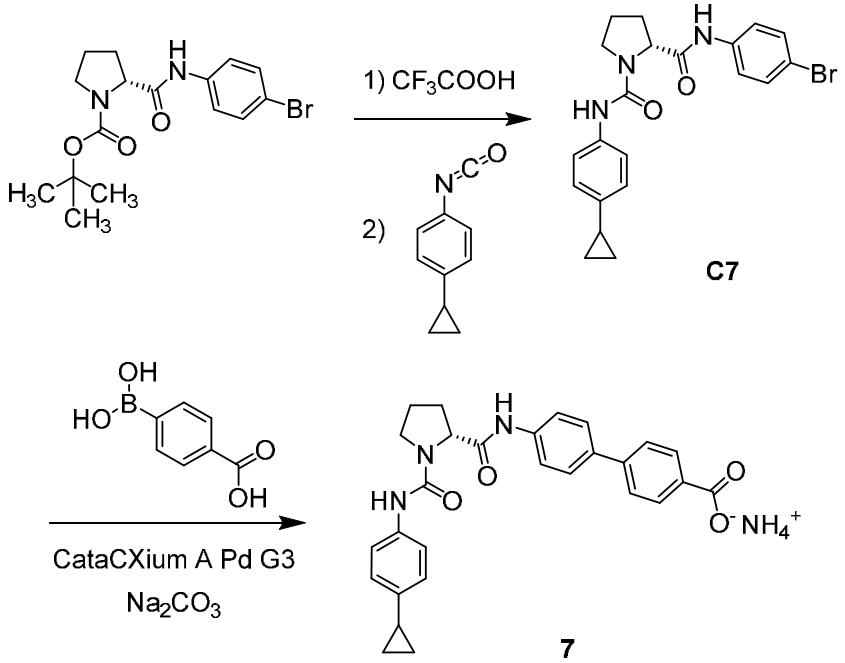
– 2,10 (m, 1H), 1,56 (s, 9H), 1,17 (d, *J* = 6,8 Hz, 6H).

Etapa 3. Síntesis de ácido 3'-fluoro-4'-[(1-{[4-(propan-2-il)fenil]carbamoil}-D-prolil)amino][1,1'-bifenil]-4-carboxílico (**6**).

Se agregó ácido trifluoroacético (0,2 ml) gota a gota a una solución de **C6** (88,0 mg, 0,161 mmol) en diclorometano (0,8 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 horas, después de lo cual se concentró *in vacuo* y luego se coevaporó tres veces con tolueno. El material resultante se combinó con el producto de una reacción similar llevada a cabo al utilizar **C6** (43 mg, 79 µmol) y se purificó al utilizar cromatografía en gel de sílice (Gradiente: 0 % a 10 % de metanol en diclorometano), lo que proporcionó ácido 3'-fluoro-4'-[(1-{[4-(propan-2-ilo)fenil]carbamoil}-D-prolil)amino][1,1'-bifenil]-4-carboxílico (**6**) como un sólido blanco. Rendimiento combinado: 60 mg, 0,12 mmol, 75 %. LCMS *m/z* 490,5 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 12,98 br (s, 1H), 9,99 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,10 (t, *J* = 8,4 Hz, 1H), 8,00 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,83 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,70 (dd, *J* = 12,3, 2,1 Hz, 1H), 7,58 (dd, *J* = 8,5, 2,1 Hz, 1H), 7,41 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 7,10 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 4,65 (dd, *J* = 8,2, 2,8 Hz, 1H), 3,67 – 3,60 (m, 1H), 3,53 – 3,47 (m, 1H), 2,81 (septeto, *J* = 6,9 Hz, 1H), 2,20 – 2,10 (m, 1H), 2,05 – 1,93 (m, 3H), 1,17 (d, *J* = 6,9 Hz, 6H).

Ejemplo 7

4'-({1-[(4-ciclopropilfenil)carbamoil]-D-prolil}amino)[1,1'-bifenil]-4-carboxilato de amonio (**7**).



Etapa 1. Síntesis de (2R)-N2-(4-bromofenil)-N1-(4-ciclopropilfenil)pirrolidina-1,2-dicarboxamida (**C7**).

Se agregó ácido trifluoroacético (0,414 ml, 5,37 mmol) a una solución a 0 °C de ter-butilo (2R)-2-[(4-bromofenil)carbamoil]pirrolidina-1-carboxilato (ver V. H. Thorat *et al.*, Eur. *J. Org. Chem.* **2013**, 3529–3542; 100 mg, 0,271 mmol) en diclorometano (2,7 ml). Después de agitar la mezcla de reacción a 0 °C durante 30 minutos, luego a temperatura ambiente durante 1,5 horas, se concentró bajo un flujo de nitrógeno, luego bajo alto vacío. Se disolvió el residuo en tetrahidrofurano (1,5 ml), se trató con 1-ciclopropil-4-isocianatobenceno (64,7 mg, 0,406 mmol), y se dejó agitar a temperatura ambiente durante aproximadamente 2 horas. Después de eliminar el solvente bajo un flujo de nitrógeno, el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (Gradiente: 0 % a 50 % de acetato de etilo en diclorometano) para obtener **C7** como un sólido. Rendimiento: 67 mg, 0,16 mmol, 59 %. LCMS *m/z* 428,2 (patrón de isótopo de bromo observado) $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,10 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,52 (cuarteto AB, J_{AB} = 8,8 Hz, $\Delta\nu_{AB}$ = 43,6 Hz, 4H), 7,36 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 6,92 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 4,42 (dd, J = 8,2, 3,7 Hz, 1H), 3,66 – 3,57 (m, 1H), 3,54 – 3,44 (m, 1H), 2,22 – 2,10 (m, 1H), 2,07 – 1,86 (m, 3H), 1,86 – 1,77 (m, 1H), 0,90 – 0,83 (m, 2H), 0,61 – 0,54 (m, 2H).

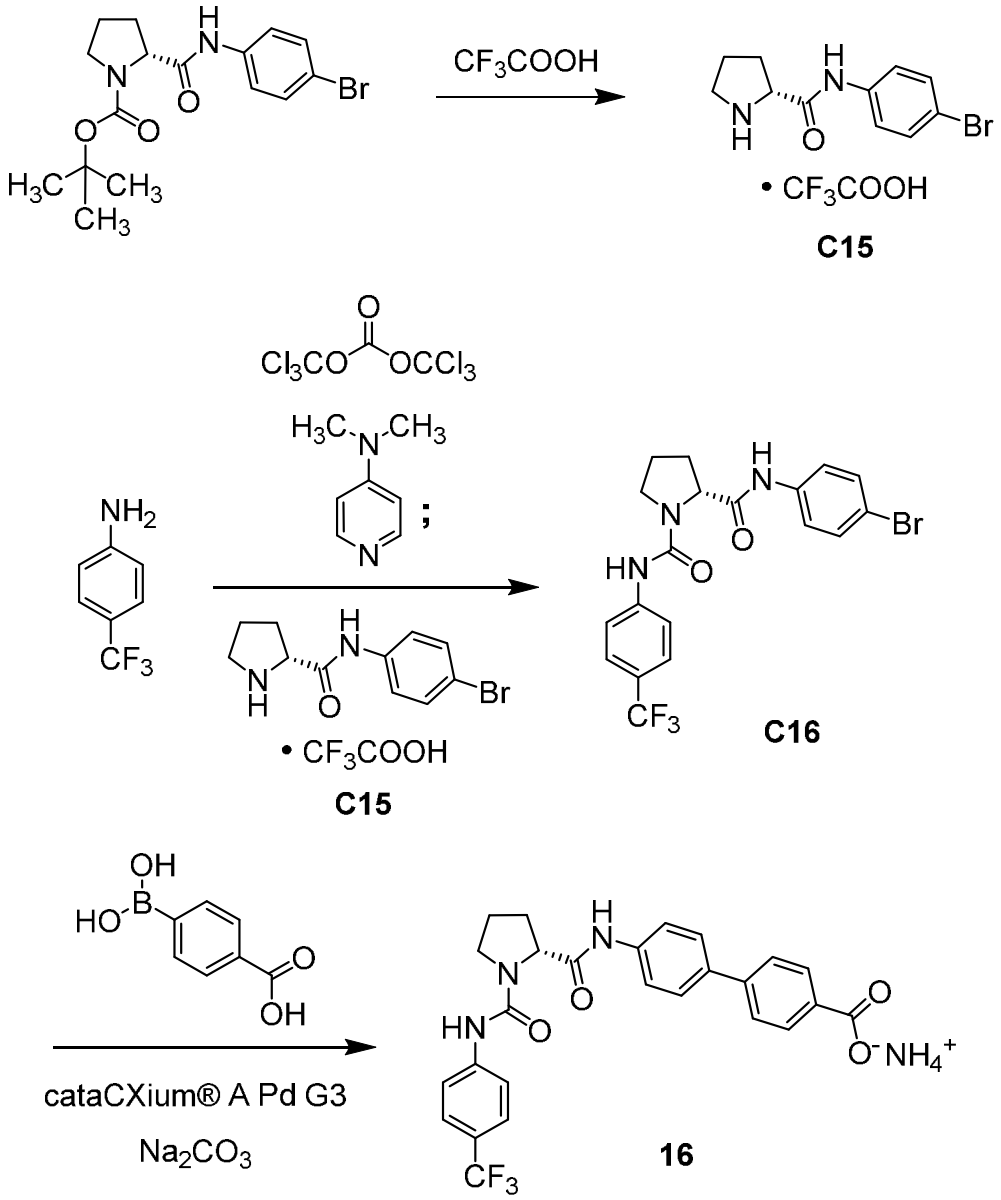
Etapa 2. Síntesis de amonio 4'-({1-[(4-ciclopropilfenil)carbamoil]-D-prolil}amino)[1,1'-bifenil]-4-carboxilato (**7**).

Se preparó una mezcla de **C7** (67 mg, 0,16 mmol), ácido 4-borobenzoico (31,1 mg, 0,187 mmol), y mesilato[(di(1-adamantil)-n-butilfosfina)-2-(2′-amino-1,1′-bifenil)]paladio(II) (cataCXium® A Pd G3; 11,4 mg, 15,6 µmol) en 1,4-dioxano (1,6 ml), que se purgó con nitrógeno durante 10 minutos. Se agregó una solución acuosa desgasificada de carbonato de sodio (2,0 M; 0,274 ml, 0,548 mmol), y la mezcla de reacción se calentó a 90 °C durante toda la noche. Después de que la mezcla de reacción se enfriara y se acidificara mediante la adición de ácido clorhídrico 1 M, se diluyó con acetato de etilo. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo, y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron *in vacuo*; la purificación se realizó mediante HPLC de fase reversa (Columna: Waters XBridge C18, 19 x 100 mm, 5 µm; Fase móvil A: agua con 0,03 % de hidróxido de amonio; Fase móvil B: acetonitrilo con 0,03 % de hidróxido de amonio; Gradiente: 5 % a 95 % de B; velocidad de flujo: 25 ml/minuto) produjo amonio 4'-({1-[(4-ciclopropilfenil)carbamoil]-D-prolil}amino)[1,1'-bifenil]-4-carboxilato (**7**). Rendimiento: 8,1 mg, 17 µmol, 11 %. LCMS *m/z* 470,5 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 10,13 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,99 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,78 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,72 (cuarteto AB, J_{AB} = 8,9 Hz, $\Delta\nu_{AB}$ = 16,1 Hz, 4H), 7,37 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 6,93

(d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 4,46 (dd, *J* = 8,3, 3,7 Hz, 1H), 3,64 (ddd, *J* = 9,3, 7,6, 4,7 Hz, 1H), 3,53 – 3,47 (m, 1H), 2,23 – 2,14 (m, 1H), 2,07 – 1,98 (m, 1H), 1,98 – 1,89 (m, 2H), 1,82 (tt, *J* = 8,4, 5,1 Hz, 1H), 0,89 – 0,84 (m, 2H), 0,59 – 0,55 (m, 2H).

Ejemplo 16

4'-[(1-{[4-(trifluorometil)fenil]carbamoil}-D-prolil)amino][1,1'-bifenil]-4-carboxilato de amonio (**16**).



Etapa 1. Síntesis de N-(4-bromofenil)-D-prolina, sal de trifluoroacetato (**C15**).

Se agregó ácido trifluoroacético (2,07 ml, 26,9 mmol) a una solución a 0 °C de ter-butilo (2R)-2-[(4-bromofenil)carbamoil]pirrolidina-1-carboxilato (ver V. H. Thorat *et al*., Eur. *J. Org. Chem.* **2013**, 3529–3542; 500 mg, 1,35 mmol) en diclorometano (13,5 ml). Después de agitar la mezcla de reacción a 0 °C durante 30 minutos, luego a

temperatura ambiente durante 1,5 horas, se concentró bajo un flujo de nitrógeno, lo que proporcionó **C15** como sólido. Rendimiento: 364 mg, 0,950 mmol, 70 %. LCMS *m/z* 269,5 (patrón de isótopo de bromo observado) $[M+H]^+$.

Etapa 2. Síntesis de (2R)-N2-(4-bromofenil)-N1-[4-(trifluorometil)fenil]pirrolidina-1,2-dicarboxamida (**C16**).

A una solución de 4-(trifluorometil)anilina (40,2 mg, 0,249 mmol) en diclorometano (1 ml) se le agregó una solución de carbonato de bis(triclorometil) (25,6 mg, 86,3 µmol) en diclorometano (0,5 ml), seguido por 4-(dimetilamino)piridina (93,8 mg, 0,768 mmol). Después de que la mezcla de reacción se agitara a temperatura ambiente durante 1 hora, se trató con una solución de C15 (73,5 mg, 0,192 mmol) en diclorometano (1 ml). El análisis LCMS, después de 40 minutos adicionales de agitación a temperatura ambiente, indicó la conversión a **C16**: LCMS *m/z* 456,1 (patrón de isótopo de bromo observado) $[M+H]^+$. Después de 30 minutos adicionales de agitación a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con diclorometano, se lavó secuencialmente con ácido clorhídrico 1 M y solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró *in vacuo*. La cromatografía en gel de sílice (Gradiente: 0 % a 50 % de acetato de etilo en diclorometano) proporcionó **C16** como un sólido. Rendimiento: 43 mg, 94 µmol, 49 %. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,14 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 7,74 (d, mitad de cuarteto AB, J = 8,5 Hz, 2H), 7,62 – 7,54 (m, 4H), 7,48 (d, mitad de cuarteto AB, J = 8,9 Hz, 2H), 4,45 (dd, J = 8,3, 3,8 Hz, 1H), 3,71 – 3,62 (m, 1H), 3,60 – 3,51 (m, 1H), 2,26 – 2,14 (m, 1H), 2,08 – 1,86 (m, 3H).

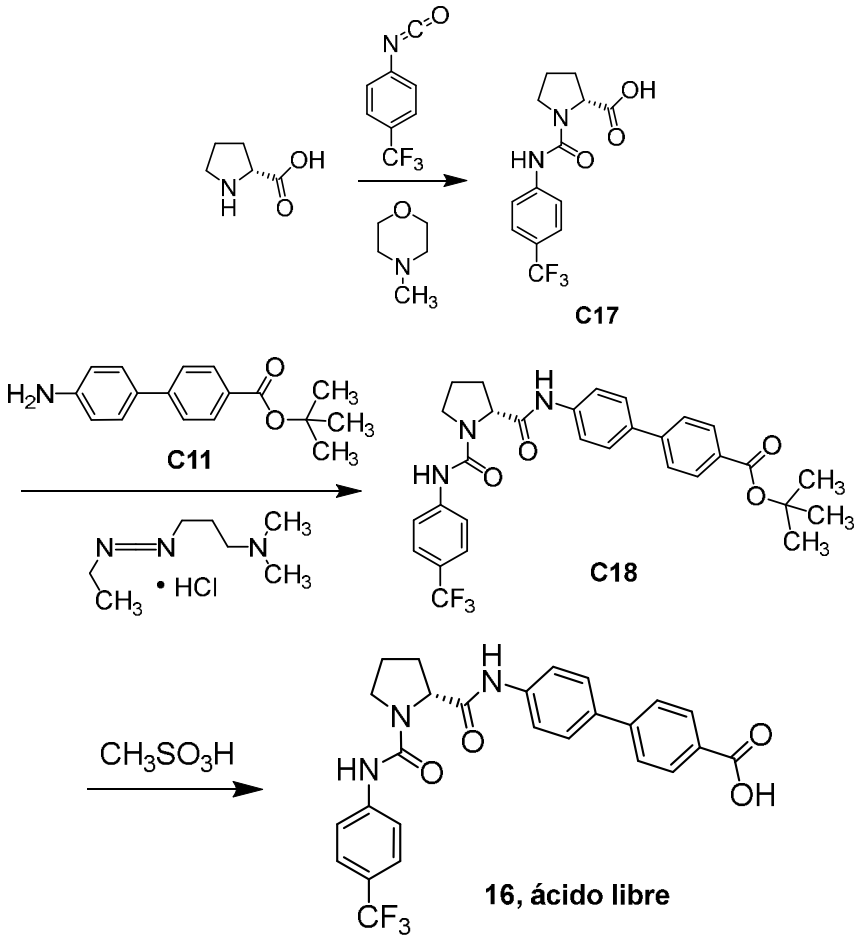
Etapa 3. Síntesis de amonio 4'-[(1-{[4-(trifluorometil)fenil]carbamoil}-D-prolil)amino][1,1'-bifenil]-4-carboxilato (**16**).

Se preparó una mezcla de C16 (43,0 mg, 94,2 µmol), ácido 4-borobenzoico (18,8 mg, 0,113 mmol), y mesilato[(di(1-adamantil)-n-butilfosfina)-2-(2′-amino-1,1′-bifenil)]paladio(II) (cataCXium® A Pd G3; 6,86 mg, 9,42 µmol) en 1,4-dioxano (0,9 ml), que se purgó con nitrógeno durante 10 minutos, tras lo cual se agregó una solución desgasificada de carbonato de sodio acuoso (2,0 M; 0,165 ml, 0,330 mmol). Después de que la mezcla de reacción se calentara a 90 °C durante toda la noche, se acidificó mediante la adición de ácido clorhídrico 1 M y se diluyó con acetato de etilo. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron *in vacuo*. El sólido resultante se purificó al utilizar HPLC de fase reversa (Columna: Waters XBridge C18, 19 x 100 mm, 5 µm; fase móvil A: 0,03 % de hidróxido de amonio en agua (v/v); fase móvil B: 0,03 %

de hidróxido de amonio en acetonitrilo (v/v); gradiente: 5,0 % a 95 % de B; velocidad de flujo: 25 ml/min) para proporcionar amonio 4'-[(1-{[4-(trifluorometil)fenil]carbamoil}-D-prolil)amino][1,1'-bifenil]-4-carboxilato (**16**). Rendimiento: 17,9 mg, 36,0 µmol, 38 %. LCMS *m/z* 498,4 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 12,9 (v br s, 1H), 10,17 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 7,99 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,78 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,77 – 7,73 (m, 4H), 7,71 (d, mitad de cuarteto AB, *J* = 8,9 Hz, 2H), 7,58 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 4,50 (dd, *J* = 8,4, 3,9 Hz, 1H), 3,68 (ddd, *J* = 9,4, 7,6, 4,9 Hz, 1H), 3,60 – 3,54 (m, 1H), 2,27 – 2,18 (m, 1H), 2,08 – 2,00 (m, 1H), 2,00 – 1,90 (m, 2H).

Síntesis alternativa del Ejemplo 16 (ácido libre)

Ácido 4'-[(1-{[4-(trifluorometil)fenil]carbamoil}-D-prolil)amino][1,1'-bifenil]-4-carboxílico (**16, ácido libre**)



Etapa 1. Síntesis de 1-{[4-(trifluorometil)fenil]carbamoil}-D-prolina (**C17**)

Se agregaron 4-metilmorfolina (0,846 ml, 778 mg, 7,69 mmol) y 1-isocianato-4-(trifluorometil)benceno (1,20 g, 6,41 mmol) a una solución de D-prolina (886 mg, 7,70 mmol) en tetrahidrofurano (21,4 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas, tras lo cual se diluyó con agua (20 ml) y se ajustó a un pH

de 7 a 8 mediante la adición de bicarbonato de sodio sólido. Después de que la capa acuosa se lavara con metil *ter*-butiléter (2 x 20 ml), se acidificó hasta un pH de 2 a 3 con ácido clorhídrico concentrado y se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml). Las capas combinadas de acetato de etilo se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de sodio (60 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron *in vacuo*, obteniendo **C17** como un sólido blanco. Rendimiento: 1,00 g, 3,31 mmol, 52 %. LCMS *m/z* 301,1 $[M-H]^-$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,68 (s, 1H), 7,73 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,58 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 4,40 – 4,28 (m, 1H), 3,63 – 3,54 (m, 1H), 3,54 – 3,45 (m, 1H), 2,24 – 2,12 (m, 1H), 1,96 – 1,85 (m, 3H).

Etapa 2. Síntesis de ter-butil 4'-[(1-{[4-(trifluorometil)fenil]carbamoil}-D-prolil)amino][1,1'-bifenil]-4-carboxilato (**C18**).

Se trató una solución de **C17** (400 mg, 1,32 mmol) y **C11** (374 mg, 1,39 mmol) en *N,N*-dimetilacetamida (3,3 ml) con clorhidrato de 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etilcarbodiimida (304 mg, 1,59 mmol). Después de 3 horas a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con agua (5 ml). La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 5 ml), y las capas orgánicas combinadas se lavaron secuencialmente con agua (2 x 15 ml) y solución acuosa saturada de cloruro de sodio (15 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron *in vacuo*. La trituración del material resultante con diclorometano (5 ml) proporcionó **C18**. Rendimiento: 330 mg, 0,596 mmol, 45 %. LCMS *m/z* 554,4 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,17 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 7,95 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,81 – 7,73 (m, 6H), 7,70 (d, mitad de cuarteto AB, *J* = 8,9 Hz, 2H), 7,58 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 4,51 (dd, *J* = 8,4, 3,8 Hz, 1H), 3,74 – 3,64 (m, 1H), 3,63 – 3,52 (m, 1H), 2,29 – 2,16 (m, 1H), 2,11 – 1,89 (m, 3H), 1,56 (s, 9H).

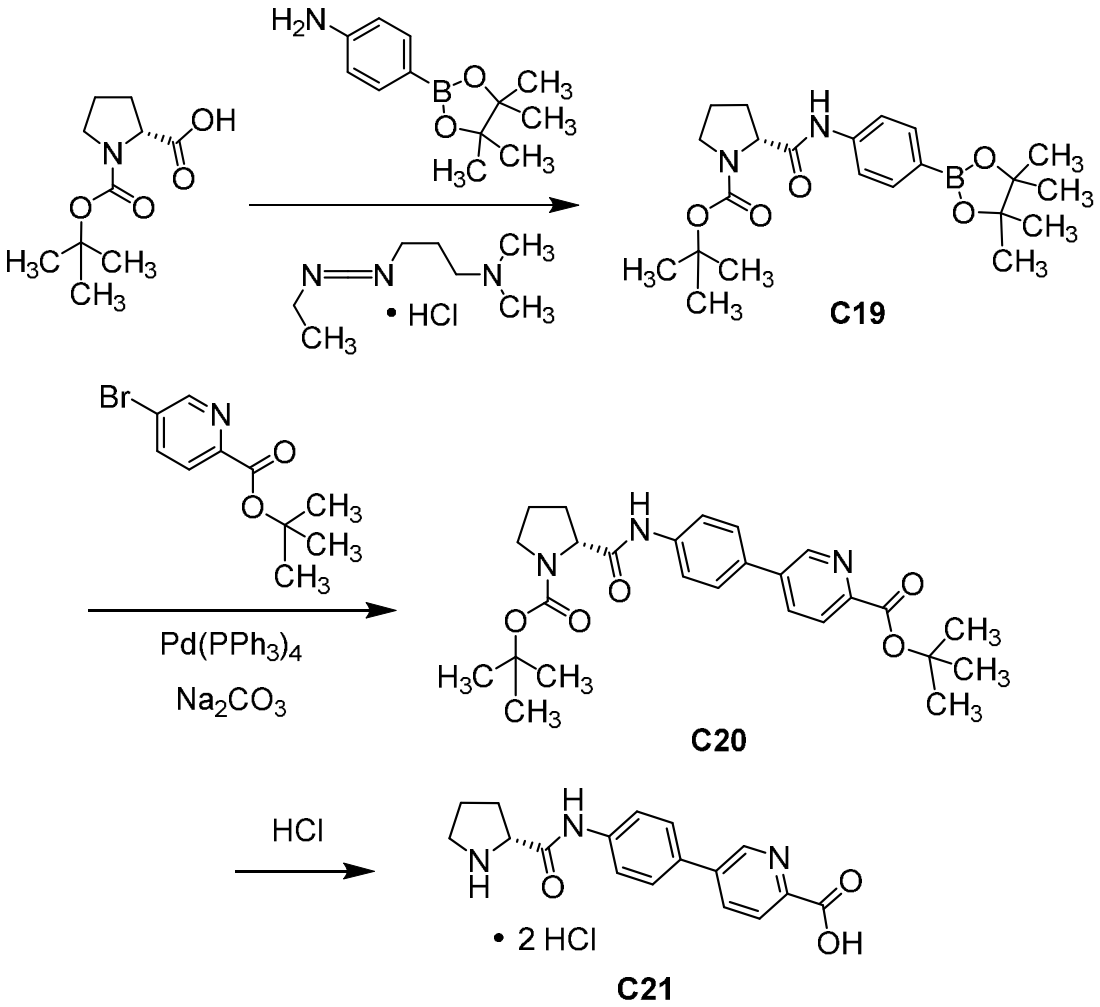
Etapa 3. Síntesis de ácido 4'-[(1-{[4-(trifluorometil)fenil]carbamoil}-D-prolil)amino][1,1'-bifenil]-4-carboxílico (**16, ácido libre**).

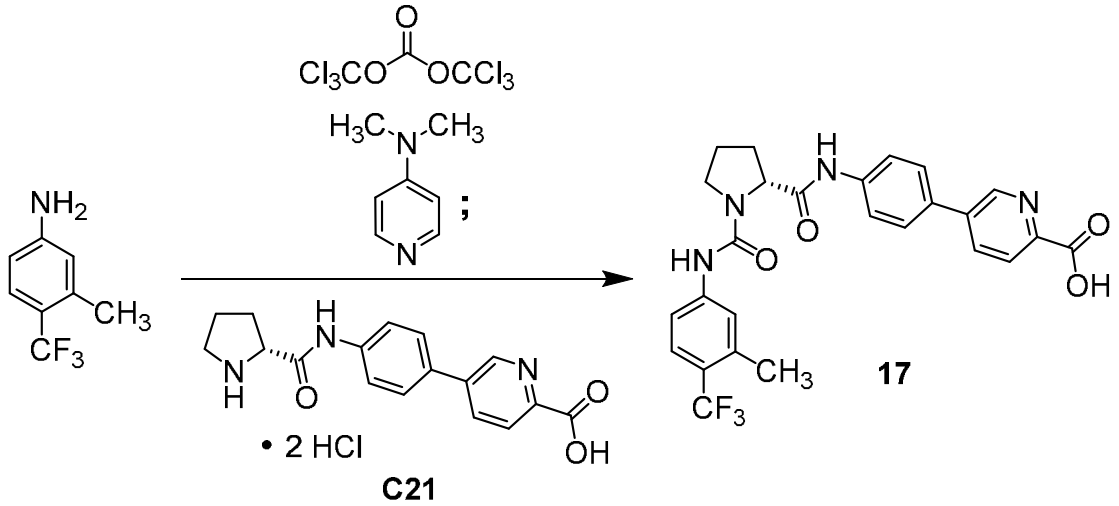
Se agregó ácido metanosulfónico (45,0 µL, 0,693 mmol) a una solución de **C18** (320 mg, 0,578 mmol) en 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ol (5,8 ml). Después de que la mezcla de reacción se agitara durante 15 minutos a temperatura ambiente, se trató con ácido metanosulfónico adicional (20 µL, 0,31 mmol), y la agitación continuó durante 10 minutos. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se trató con metanol (5 ml; preenfriado a 0 °C); durante 30 minutos, se formó un precipitado. La filtración proporcionó un sólido, el cual se suspendió en etanol (3 ml) a 50 °C durante 8 horas, luego se permitió enfriar a temperatura ambiente y se dejó reposar durante 72 horas. Los sólidos se recolectaron mediante filtración para obtener ácido 4'-[(1-{[4-

(trifluorometil)fenil]carbamoil}-D-prolil)amino][1,1'-bifenil]-4-carboxílico (**16, ácido libre**) como un sólido blanco. Rendimiento: 192 mg, 0,386 mmol, 67 %. LCMS *m/z* 498,2 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,17 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 7,99 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,80 – 7,73 (m, 6H), 7,71 (d, mitad de cuarteto AB, *J* = 8,9 Hz, 2H), 7,58 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 4,50 (dd, *J* = 8,3, 3,7 Hz, 1H), 3,74 – 3,64 (m, 1H), 3,62 – 3,52 (m, 1H), 2,28 – 2,16 (m, 1H), 2,11 – 1,89 (m, 3H).

Ejemplo 17

Ácido 5-{4-[(1-{[3-metil-4-(trifluorometil)fenil]carbamoil}-D-prolil)amino]fenil}piridin-2-carboxílico (**17**)





Etapa 1. Síntesis de ter-butil (2R)-2-{[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]carbamoil}pirrolidina-1-carboxilato (**C19**).

A una mezcla de 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina (4,00 g, 18,3 mmol) y 1-(ter-butoxicarbonil)-D-prolina (3,93 g, 18,3 mmol) en diclorometano (90 ml) se agregó clorhidrato de 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etilcarbodiimida (4,55 g, 23,7 mmol) en una sola porción. Después de que la mezcla de reacción se agitara durante 18 horas a temperatura ambiente, se diluyó con diclorometano, se lavó con agua, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró *in vacuo*. El residuo se trituró con éter dietílico para obtener **C19** como un sólido blanco. Según el análisis por NMR de ^{1}H, este material existe como una mezcla de rotámeros a temperatura ambiente. Rendimiento: 6,82 g, 16,4 mmol, 90 %. LCMS *m/z* 417,4 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, 25 °C) δ 10,09 (s, 1H), 7,64 – 7,59 (m, 4H), [4,26 (br dd, *J* = 8,4, 3,2 Hz) y 4,19 (dd, *J* = 8,2, 4,5 Hz), total 1H], 3,46 – 3,37 (m, 1H), 3,37 – 3,3 (m, 1H, asumido; parcialmente oscurecido por el pico del agua), 2,25 – 2,10 (m, 1H), 1,96 – 1,72 (m, 3H), 1,39 (s, 3H), 1,28 (s, 12H), 1,25 (s, 6H).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, 60 °C) δ 9,91 (s, 1H), 7,61 (s, 4H), 4,32 – 4,17 (m, 1H), 3,48 – 3,40 (m, 1H), 3,40 – 3,31 (m, 1H), 2,27 – 2,12 (m, 1H), 1,98 – 1,74 (m, 3H), 1,50 – 1,17 (m, 21H).

Etapa 2. Síntesis de ter-butil 5-(4-{[1-(ter-butoxicarbonil)-D-prolil]amino}fenil)piridin-2-carboxilato (**C20**).

Se trató una mezcla de ter-butilo 5-bromopiridin-2-carboxilato (744 mg, 2,88 mmol), **C19** (1,00 g, 2,40 mmol), carbonato de sodio (764 mg, 7,21 mmol) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (208 mg, 0,180 mmol) con 1,2-dimetoxietano (12 ml) y agua (3 ml), tras lo cual el recipiente de reacción se evacuó y cargó con nitrógeno. Después de repetir este ciclo de evacuación dos veces, la mezcla de reacción se

calentó a 100 °C durante 18 horas, se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. La torta de filtración se lavó con éter dietílico y acetato de etilo, luego se trituró con metanol para obtener **C20** como un sólido blanco (634 mg). El filtrado se diluyó con agua y acetato de etilo, y la capa acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron *in vacuo*; el material resultante se trituró con metanol, obteniendo **C20** como un sólido blanco (92 mg). Los dos lotes de producto se combinaron y se concentraron tres veces a partir de diclorometano, lo que proporcionó **C20** como un sólido blanco. Rendimiento: 700 mg, 1,50 mmol, 62 %. LCMS *m/z* 468,4 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,20 (s, 1H), 9,01 (br s, 1H), 8,22 (dd, componente de sistema ABX, *J* = 8,2, 2,4 Hz, 1H), 8,03 (d, mitad del cuarteto AB, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,78 (s, 4H), [4,29 (br dd, *J* = 8,5, 3,1 Hz) y 4,22 (dd, *J* = 8,3, 4,4 Hz), total 1H], 3,48 – 3,39 (m, 1H), 3,39 – 3,3 (m, 1H, asumido; Parcialmente oscurecido por el pico del agua), 2,29 – 2,13 (m, 1H), 1,98 – 1,74 (m, 3H), 1,58 (s, 9H), 1,40 (s, 3H), 1,28 (s, 6H).

Etapa 3. Síntesis de ácido 5-[4-(D-prolilamino)fenil]piridin-2-carboxílico, clorhidrato de dihidrato (**C21**).

A una suspensión de **C20** (700 mg, 1,50 mmol) en 1,4-dioxano (4 ml) se le agregó una solución de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (4 M; 3,74 ml, 15,0 mmol). Después de que la mezcla de reacción se agitara durante 17 horas, el análisis de LCMS indicó la conversión a **C21**: LCMS *m/z* 312,2 $[M+H]^+$. La filtración proporcionó una torta de filtración que se lavó con 1,4-dioxano para obtener **C21** como un sólido amarillo (628 mg). Una porción de este material se llevó a la siguiente etapa. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,12 (s, 1H), 10,01 – 9,87 (m, 1H), 9,03 (br d, *J* = 2 Hz, 1H), 8,77 – 8,66 (m, 1H), 8,27 (dd, componente del sistema ABX, *J* = 8,2, 2,4 Hz, 1H), 8,11 (d, mitad del cuarteto AB, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,84 (cuarteto AB, J_{AB} = 8,8 Hz, Δv_{AB} = 15,4 Hz, 4H), 4,50 – 4,38 (m, 1H), 3,36 – 3,19 (m, 2H), 2,5 – 2,38 (m, 1H, asumido, parcialmente oscurecido por el pico del solvente), 2,05 – 1,89 (m, 3H).

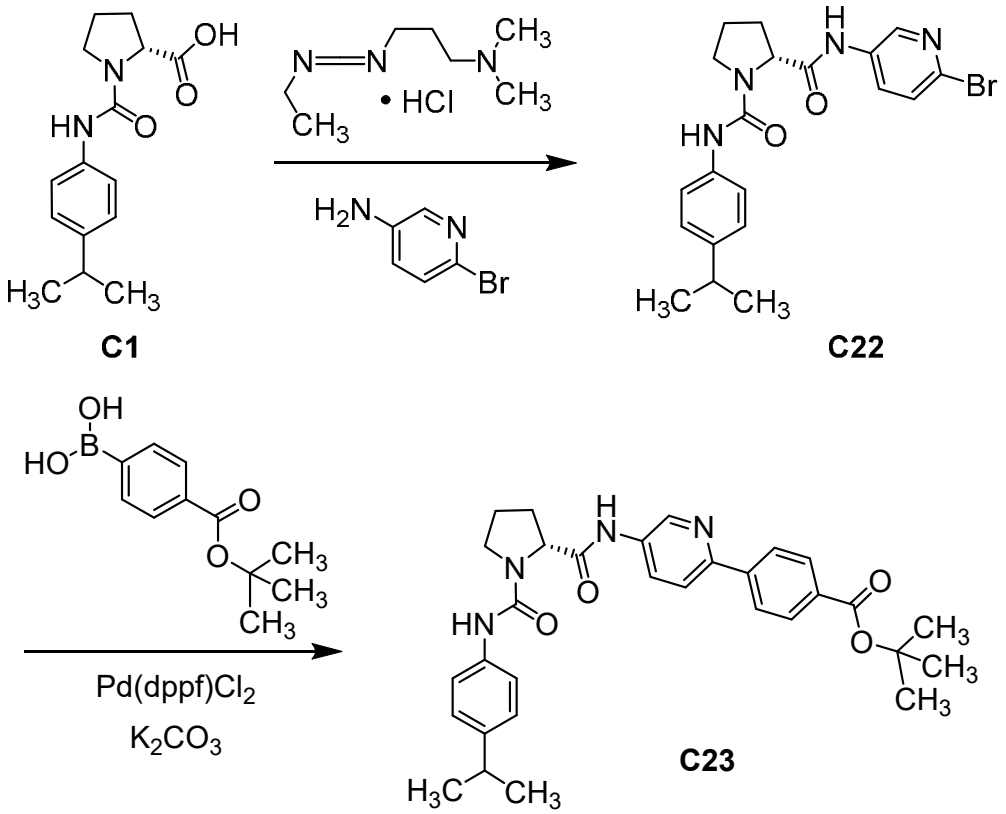
Etapa 4. Síntesis de ácido 5-{4-[(1-{[3-metil-4-(trifluorometil)fenil]carbamoil}-D-prolil)amino]fenil}piridin-2-carboxílico (**17**).

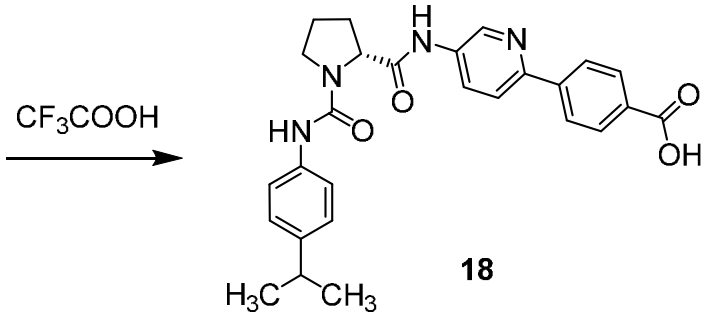
A una solución de 3-metil-4-(trifluorometil)anilina (19,4 mg, 0,111 mmol) en diclorometano (1 ml) se le agregó una solución de carbonato de bis(triclorometil) (11,5 mg, 38,8 µmol) en diclorometano (0,5 ml), seguida de 4-(dimetilamino)piridina (67,8 mg, 0,555 mmol). Después de que la mezcla de reacción se agitara durante 1 hora a temperatura ambiente, se agregó **C21** (de la etapa anterior; 38 mg, ≤91 µmol) en una porción, y la agitación se continuó durante 45 minutos. Se agregó diclorometano y

agua, tras lo cual el pH se ajustó a 4 a 5 mediante la adición de ácido clorhídrico 1 M. La capa orgánica se concentró hasta sequedad, se azeotropió dos veces con diclorometano y se purificó mediante HPLC de fase reversa (Columna: Waters Sunfire C18, 19 x 100 mm, 5 µm; fase móvil A: 0,05 % de ácido trifluoroacético en agua (v/v); fase móvil B: 0,05 % de ácido trifluoroacético en acetonitrilo (v/v); gradiente: de 20 % a 60 % de B más de 8,5 minutos, luego 60 % a 95 % de B más de 0,5 minutos, luego 95 % de B durante 1,0 minuto; velocidad de flujo: 25 ml/min) para obtener ácido 5-{4-[(1-{[3-metil-4-(trifluorometil)fenil]carbamoil}-D-prolil)amino]fenil}piridin-2-carboxílico (**17**). Rendimiento: 10,2 mg, 19,9 µmol, 22 % en 2 etapas. LCMS *m/z* 513,3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 10,22 (s, 1H), 9,01 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,24 (dd, componente e de sistema ABX, J = 8,2, 2,4 Hz, 1H), 8,09 (br d, mitad de cuarteto AB, J = 8,2 Hz, 1H), 7,79 (cuarteto AB, J_{AB} = 9,0 Hz, $\Delta\nu_{AB}$ = 11,1 Hz, 4H), 7,61 (br s, 1H), 7,53 (cuarteto AB, el doblete desplazado hacia el desapantallado se ensancha, J_{AB} = 8,8 Hz, $\Delta\nu_{AB}$ = 23,8 Hz, 2H), 4,49 (dd, J = 8,3, 3,9 Hz, 1H), 3,70 – 3,64 (m, 1H), 3,59 – 3,53 (m, 1H), 2,36 (br s, 3H), 2,27 – 2,18 (m, 1H), 2,08 – 1,90 (m, 3H).

Ejemplo 18

Ácido 4-{5-[(1-{[4-(propan-2-il)fenil]carbamoil}-D-prolil)amino]piridin-2-il}benzoico (**18**)





Etapa 1. Síntesis de (2R)-N2-(6-bromopiridin-3-il)-N1-[4-(propan-2-ilo)fenil]pirrolidina-1,2-dicarboxamida (**C22**).

Se agregó clorhidrato de 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etilcarbodiimida (166 mg, 0,866 mmol) en una sola porción a una solución a 0 °C de **C1** (200 mg, 0,724 mmol) en diclorometano (3,6 ml). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 30 minutos, tras lo cual se agregaron 6-bromopiridin-3-amina (125 mg, 0,723 mmol), y la agitación se continuó a 0 °C durante 4 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua y la mezcla resultante se extrajo dos veces con diclorometano; las capas orgánicas combinadas se lavaron sucesivamente con agua y solución saturada de cloruro de sodio acuoso, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron en vacío para obtener el compuesto **C22** como un sólido naranja claro. Rendimiento: 320 mg, cuantitativo asumido. LCMS *m/z* 431,3 (patrón de isótopo de bromo observado) $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 10,35 (s, 1H), 8,62 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,99 (dd, *J* = 8,7, 2,8 Hz, 1H), 7,58 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,38 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,08 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 4,43 (dd, *J* = 8,4, 3,8 Hz, 1H), 3,66 – 3,60 (m, 1H), 3,54 – 3,47 (m, 1H), 2,80 (septeto, *J* = 6,9 Hz, 1H), 2,23 – 2,14 (m, 1H), 2,05 – 1,88 (m, 3H), 1,16 (d, *J* = 6,9 Hz, 6H).

Etapa 2. Síntesis de ter-butil 4-{5-[(1-{[4-(propan-2-il)fenil]carbamoil}-D-prolil)amino]piridin-2-il}benzoato (**C23**).

Se preparó una mezcla de [4-(ter-butoxicarbonil)fenil]borónico (34,0 mg, 0,153 mmol), **C22** (60,0 mg, 0,139 mmol), carbonato de potasio (57,7 mg, 0,418 mmol) y [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio(II) (5,09 mg, 6,96 µmol) en una mezcla de 1,4-dioxano (0,7 ml) y agua (0,1 ml), la cual se purgó tres veces con nitrógeno, y luego se calentó durante toda la noche a 60 °C. Luego, la temperatura se aumentó a 80 °C; después de 2,5 horas, la mezcla de reacción se permitió enfriar a temperatura ambiente y se filtró a través de un tapón de tierra de diatomeas. El filtrado se repartió entre acetato de etilo y agua, y la capa acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron sucesivamente con agua y solución saturada de cloruro de sodio acuoso, se secaron sobre sulfato de magnesio, se

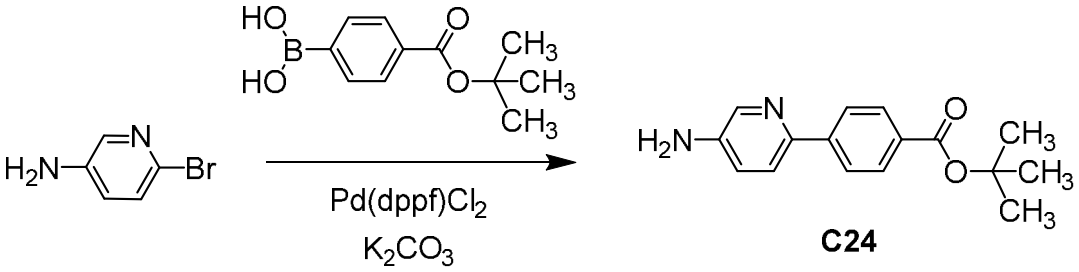
filtraron y se concentraron *in vacuo* para obtener **C23** como un aceite naranja (76,4 mg); la mayor parte de este material se utilizó en la siguiente etapa. LCMS *m/z* 529,5 $[M+H]^+$.

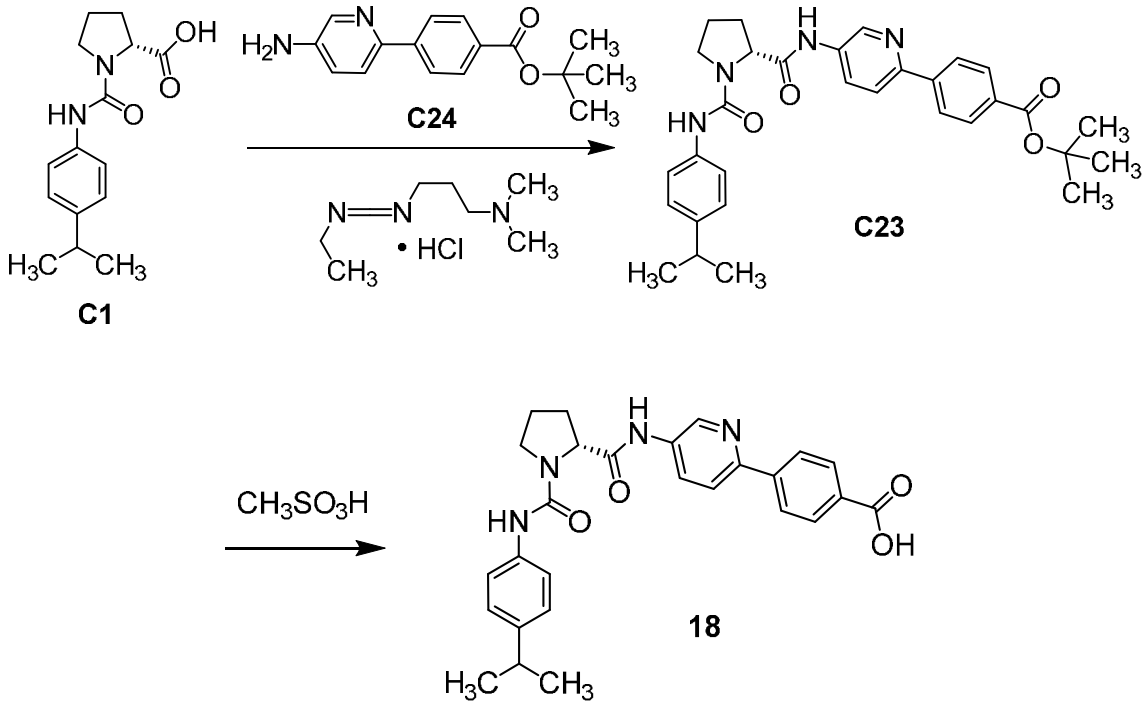
Etapa 3. Síntesis de ácido 4-{5-[(1-{[4-(propan-2-il)fenil]carbamoil}-D-prolil)amino]piridin-2-il}benzoico (**18**).

Se agregó ácido trifluoroacético (0,2 ml) gota a gota a una solución de **C23** (obtenido de la etapa anterior; 74,0 mg, ≤0,135 mmol) en diclorometano (1,0 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3,75 horas, después de lo cual se concentró *in vacuo* y luego se coevaporó tres veces con tolueno. La purificación del residuo mediante HPLC en fase reversa (Columna: Waters Sunfire C18, 19 x 100 mm, 5 µm; fase móvil A: 0,05 % de ácido trifluoroacético en agua (v/v); fase móvil B: 0,05 % de ácido trifluoroacético en acetonitrilo (v/v); gradiente: de 20 % a 60 % de B más de 8,5 minutos, luego 60 % a 95 % de B más de 0,5 minutos, luego 95 % de B durante 1,0 minuto; velocidad de flujo: 25 ml/minuto) proporcionó ácido 4-{5-[(1-{[4-(propan-2-il)fenil]carbamoil}-D-prolil)amino]piridin-2-il}benzoico (**18**). Rendimiento: 16,4 mg, 34,7 µmol, 26 % en 2 etapas. LCMS *m/z* 473,4 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 10,40 (s, 1H), 8,89 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,20 (dd, *J* = 8,7, 2,4 Hz, 1H), 8,17 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 8,06 – 8,01 (m, 3H), 7,40 (br d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 7,09 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 4,49 (dd, *J* = 8,4, 3,8 Hz, 1H), 3,69 – 3,63 (m, 1H), 3,55 – 3,49 (m, 1H, asumido; parcialmente oscurecido por el pico de agua), 2,80 (septeto, *J* = 6,9 Hz, 1H), 2,26 – 2,18 (m, 1H), 2,09 – 1,92 (m, 3H), 1,16 (d, *J* = 6,9 Hz, 6H).

Síntesis alternativa del Ejemplo 18

Ácido 4-{5-[(1-{[4-(propan-2-il)fenil]carbamoil}-D-prolil)amino]piridin-2-il}benzoico (**18**)





Etapa 1. Síntesis de ter-butil 4-(5-aminopiridin-2-il)benzoato (**C24**).

Se preparó una solución de [4-(ter-butoxicarbonil)fenil]borónico (750 mg, 3,38 mmol), 6-bromopiridin-3-amina (643 mg, 3,72 mmol) y carbonato de potasio (1,40 g, 10,1 mmol) en una mezcla de 1,4-dioxano (30 ml) y agua (15 ml), la cual se purgó con nitrógeno durante 10 minutos, y luego se agregó [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio(II) (124 mg, 0,169 mmol). Después de que la mezcla de reacción se calentó a 95 °C durante 3 horas, se particionó entre acetato de etilo y agua. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (5 x 20 ml), y las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución saturada de cloruro de sodio acuoso, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron *in vacuo*. LCMS *m/z* 271,3 $[M+H]^+$. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (Gradiente: 0 % a 40 % de acetato de etilo en heptano) proporcionó **C24** como un polvo blanco. Rendimiento: 669 mg, 2,47 mmol, 73 %. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,05 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 8,03 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,90 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,73 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,00 (dd, J = 8,6, 2,8 Hz, 1H), 5,64 (br s, 2H), 1,56 (s, 9H7).

Etapa 2. Síntesis de ter-butil 4-{5-[(1-{[4-(propan-2-il)fenil]carbamoil}-D-prolil)amino]piridin-2-il}benzoato (**C23**).

Se agregó clorhidrato de 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etilcarbodiimida (361 mg, 1,88 mmol) a una solución de **C1** (400 mg, 1,45 mmol) y **C24** (391 mg, 1,45 mmol) en diclorometano (7 ml). Después de que la mezcla de reacción hubiera sido agitada durante 30 minutos, el análisis por LCMS indicó la formación de **C23**: LCMS *m/z* 529,5

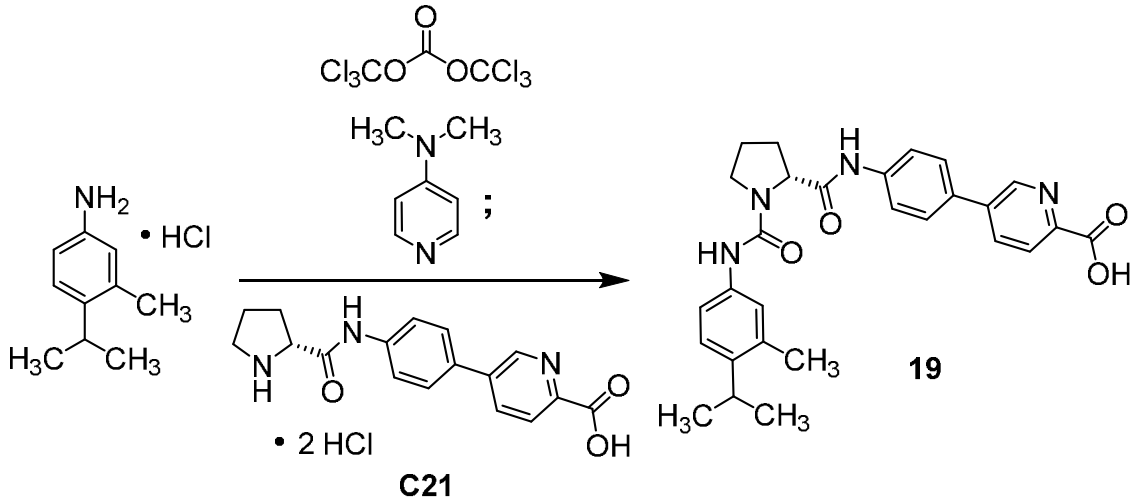
$[M+H]^+$. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano, se lavó sucesivamente con agua y solución saturada de bicarbonato de sodio acuoso, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. *in vacuo*. La cromatografía en gel de sílice (gradiente: 0 % a 75 % de acetato de etilo en heptano) proporcionó **C23** como un sólido blanco. Rendimiento: 492 mg, 0,931 mmol, 64 %. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,38 (s, 1H), 8,88 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 8,24 – 8,18 (m, 2H), 8,16 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 8,03 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,98 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,40 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 7,09 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 4,49 (dd, *J* = 8,4, 3,6 Hz, 1H), 3,70 – 3,61 (m, 1H), 3,57 – 3,48 (m, 1H), 2,80 (septeto, *J* = 6,9 Hz, 1H), 2,27 – 2,15 (m, 1H), 2,11 – 1,89 (m, 3H), 1,57 (s, 9H), 1,16 (d, *J* = 6,9 Hz, 6H).

Etapa 3. Síntesis de ácido 4-{5-[(1-{[4-(propan-2-il)fenil]carbamoil}-D-prolil)amino]piridin-2-il}benzoico (**18**).

Se agregó ácido metanosulfónico (0,442 ml, 6,81 mmol) a una mezcla de **C23** (300 mg, 0,567 mmol) en acetonitrilo (2,8 ml). Después de que la mezcla de reacción se agitó durante una hora, el análisis por LCMS indicó la completa ruptura del éster: LCMS *m/z* 473,4 $[M+H]^+$. La mezcla de reacción se concentró al vacío para eliminar la mitad del acetonitrilo, tras lo cual se agregó agua (10 ml). La mezcla resultante se ajustó a un pH de 7 a 8 mediante la adición de solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, luego se dejó agitar durante 10 minutos. Los sólidos se aislaron mediante filtración y se lavaron con agua para obtener el ácido 4-{5-[(1-{[4-(propan-2-il)fenil]carbamoil}-D-prolil)amino]piridin-2-il}benzoico (**18**) como un sólido blanco hueso. Rendimiento: 162 mg, 0,343 mmol, 60 %. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,98 (br s, 1H), 10,37 (s, 1H), 8,88 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 8,24 – 8,17 (m, 2H), 8,17 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 8,03 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 8,02 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,40 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 7,09 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 4,49 (dd, *J* = 8,5, 3,6 Hz, 1H), 3,71 – 3,61 (m, 1H), 3,58 – 3,48 (m, 1H), 2,79 (septeto, *J* = 6,9 Hz, 1H), 2,27 – 2,15 (m, 1H), 2,11 – 1,89 (m, 3H), 1,16 (d, *J* = 6,9 Hz, 6H).

Ejemplo 19

Ácido 5-{4-[(1-{[3-metil-4-(propan-2-il)fenil]carbamoil}-D-prolil)amino]fenil}piridin-2-carboxílico (19)

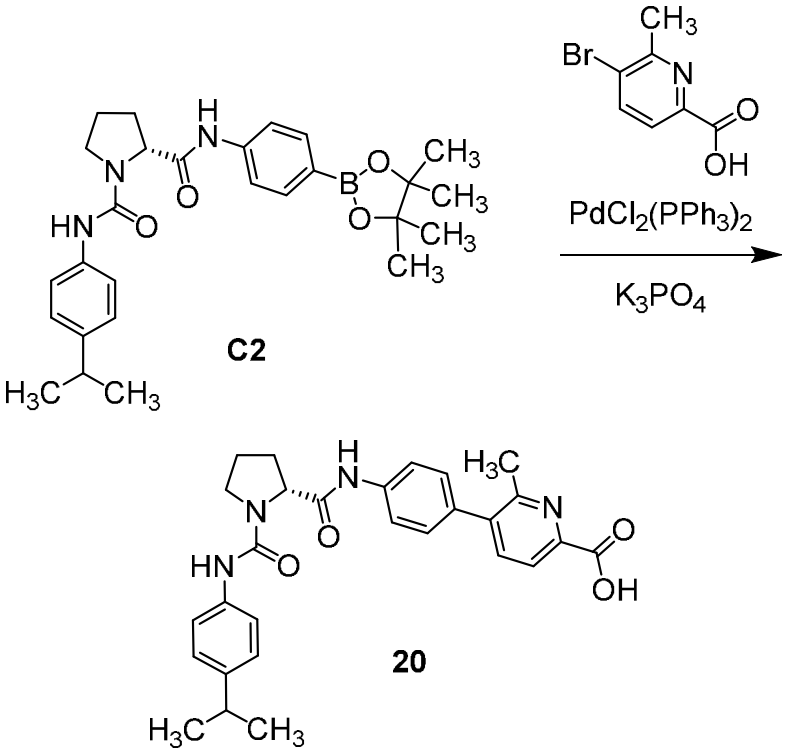


A una solución de clorhidrato de 3-metil-4-(propan-2-il)anilina (20,6 mg, 0,111 mmol) en diclorometano (1 ml) se le agregó una solución de carbonato de bis(triclorometil) (11,5 mg, 38,8 µmol) en diclorometano (0,5 ml), seguido por 4-(dimetilamino)piridina (67,8 mg, 0,555 mmol). Después de que la mezcla de reacción hubiera sido agitada durante 1 hora a temperatura ambiente, se agregó **C21** (de Ejemplo 17, Etapa 3; 38 mg, ≤91 µmol) en una porción, y la agitación se continuó durante 45 minutos. Luego, la mezcla de reacción se diluyó con diclorometano y agua, y el pH se ajustó a aproximadamente 5 mediante la adición de ácido clorhídrico 1 M. La capa orgánica se recolectó con una pipeta, y la mezcla acuosa restante se filtró; los residuos en el recipiente de reacción y en el papel de filtro se disolvieron en una mezcla 1:1 de diclorometano y metanol, la cual se agregó a la capa orgánica. Esta solución se concentró al vacío, se azeotropó dos veces con diclorometano y se purificó dos veces mediante HPLC en fase reversa (Purificación N.° 1). Columna: Waters Sunfire C18, 19 x 100 mm, 5 µm; fase móvil A: 0,05 % de ácido trifluoroacético en agua (v/v); fase móvil B: 0,05 % de ácido trifluoroacético en acetonitrilo (v/v); gradiente: de 15 % a 55 % de B más de 8,5 minutos, luego 55 % a 95 % de B más de 0,5 minutos, luego 95 % de B durante 1,0 minuto; velocidad de flujo: 25 ml/minuto). Purificación N.° 2. Columna: Waters Sunfire C18, 19 x 100 mm, 5 µm; fase móvil A: 0,05 % de ácido trifluoroacético en agua (v/v); fase móvil B: 0,05 % de ácido trifluoroacético en acetonitrilo (v/v); gradiente: de 20 % a 60 % de B más de 8,5 minutos, luego 60 % a 95 % de B más de 0,5 minutos, luego 95 % de B durante 1,0 minuto; velocidad de flujo: 25 ml/minuto) para obtener ácido 5-{4-[(1-{[3-metil-4-(propan-2-il)fenil]carbamoil}-D-prolil)amino]fenil}piridin-2-carboxílico (19). Rendimiento: 14,1 mg, 29,0 µmol, 32 % en 2 etapas. LCMS *m/z* 487,5 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6), picos característicos: δ 10,19 (s, 1H), 9,02 – 8,98 (m, 1H), 8,24 (dd,

componente de sistema ABX, J = 8,2, 2,4 Hz, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,08 (br d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,78 (cuarteto AB, J_{AB} = 9,0 Hz, Δv_{AB} = 10,1 Hz, 4H), 7,28 – 7,24 (m, 2H), 7,06 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 4,46 (dd, J = 8,3, 3,8 Hz, 1H), 3,66 – 3,60 (m, 1H), 3,01 (septeto, J = 6,9 Hz, 1H), 2,22 (s, 3H), 2,22 – 2,15 (m, 1H), 2,07 – 1,98 (m, 1H), 1,98 – 1,88 (m, 2H), 1,13 (d, J = 6,8 Hz, 6H).

Ejemplo 20

Ácido 6-metil-5-{4-[(1-{[4-(propan-2-il)fenil]carbamoil}-D-prolil)amino]fenil}piridin-2-carboxílico (**20**)

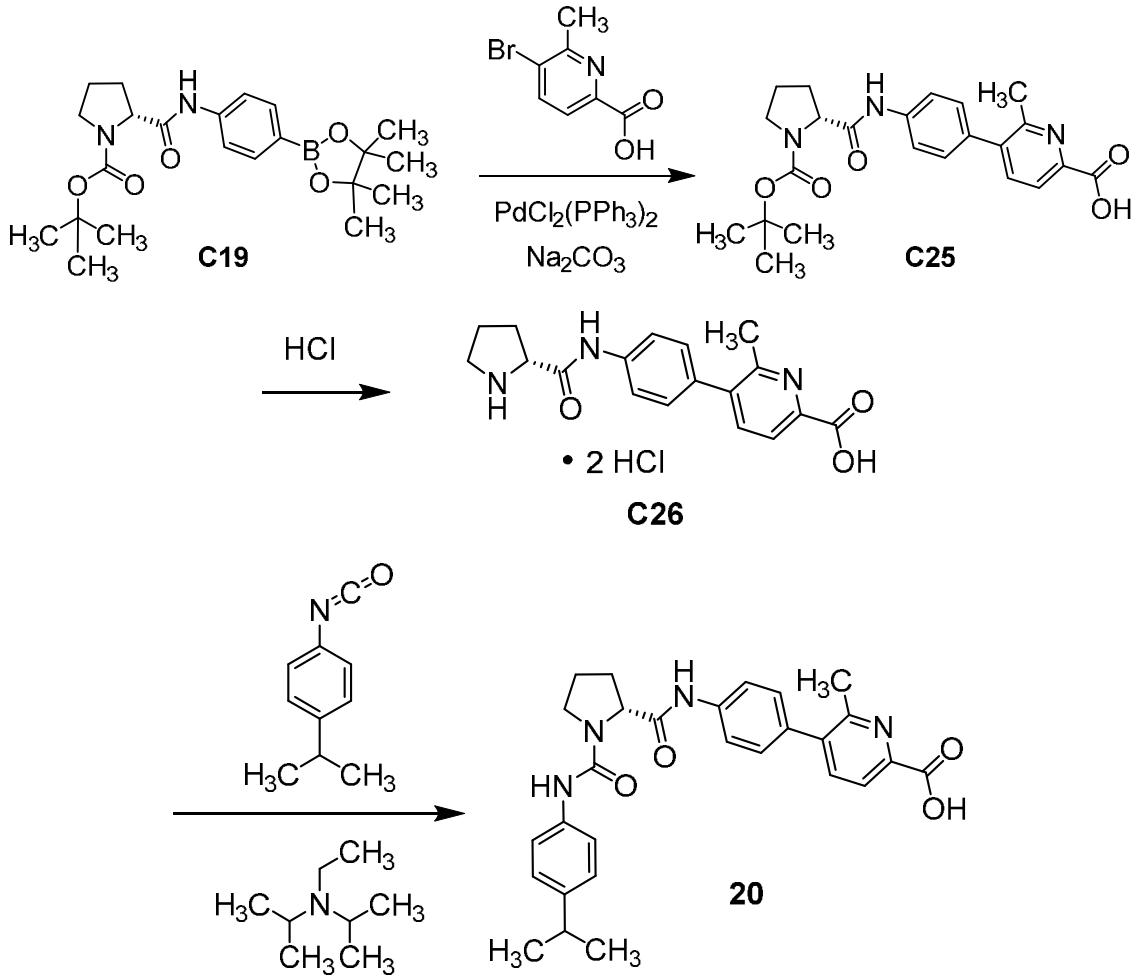


Se preparó una solución acuosa 1,5 M de fosfato tripotásico y se purgó con nitrógeno. Se preparó una solución de **C2** (40,0 mg, 83,8 µmol), ácido 5-bromo-6-metilpiridin-2-carboxílico (19,9 mg, 92,1 µmol) y dicloruro de bis(trifenilfosfina)paldio(II) (5,88 mg, 8,38 µmol) en 1,4-dioxano (1,0 ml), la cual se purgó con nitrógeno durante 10 minutos y luego se calentó a 50 °C. Después de 5 minutos, se agregó la solución acuosa de fosfato tripotásico (1,5 M; 0,168 ml, 0,252 mmol); la mezcla de reacción se calentó a 90 °C durante toda la noche, tras lo cual se enfrió a temperatura ambiente. El solvente se eliminó con un chorro de nitrógeno, y el residuo se disolvió en una mezcla 9:1 de diclorometano y metanol. Se acidificó la solución mediante la adición de ácido clorhídrico 1 M, y luego se concentró la capa orgánica *in vacuo*. Purificación mediante HPLC de fase inversa (Columna: Waters Sunfire C18, 19 x 100 mm, 5 µm; fase móvil A: 0,05 % de ácido trifluoroacético en agua (v/v); fase móvil B: 0,05 % de ácido

trifluoroacético en acetonitrilo (v/v); gradiente: de 15 % a 55 % de B más de 8,5 minutos, luego 55 % a 95 % de B más de 0,5 minutos, luego 95 % de B durante 1,0 minuto; velocidad de flujo: 25 ml/minuto) proporcionó ácido 6-metil-5-{4-[(1-{[4-(propan-2-il)fenil]carbamoil}-D-prolil)amino]fenil}piridin-2-carboxílico (**20**). Rendimiento: 19,3 mg, 39,7 µmol, 47 %. LCMS *m/z* 487,5 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6), picos característicos: δ 10,16 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,93 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,77 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,74 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 7,41 – 7,37 (m, 4H), 7,09 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 4,47 (dd, *J* = 8,3, 3,8 Hz, 1H), 3,67 – 3,62 (m, 1H), 2,80 (septeto, *J* = 7,0 Hz, 1H), 2,51 (s, 3H, asumido, parcialmente oscurecido por el pico del solvente), 2,24 – 2,15 (m, 1H), 2,08 – 1,99 (m, 1H), 1,99 – 1,90 (m, 2H), 1,16 (d, *J* = 6,9 Hz, 6H).

Síntesis alternativa del Ejemplo 20

Ácido 6-metil-5-{4-[(1-{[4-(propan-2-il)fenil]carbamoil}-D-prolil)amino]fenil}piridin-2-carboxílico (**20**)



Etapa 1. Síntesis de ácido 5-(4-{[1-(ter-butoxicarbonil)-D-prolil]amino}fenil)-6-metilpiridin-2-carboxílico (**C25**).

A una solución de **C19** (3,00 g, 7,21 mmol) y ácido 5-bromo-6-metilpiridin-2-carboxílico (1,71 g, 7,92 mmol) en 1,4-dioxano (50 ml) se le agregó una solución acuosa de carbonato de sodio (2,0 M; 14,4 ml, 28,8 mmol), seguida por dicloruro de bis(trifenilfosfina)paldio(II) (253 mg, 0,360 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó durante 5 minutos, luego se calentó a 90 °C durante la noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se distribuyó entre acetato de etilo (100 ml) y agua (50 ml), y la capa acuosa se ajustó a pH 4 mediante la adición de ácido clorhídrico 3 M. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (3 x 200 ml); los extractos orgánicos combinados se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron *in vacuo*, y se obtuvo **C25** como un sólido amarillo. Según el análisis por NMR de ^{1}H, este material existe como una mezcla de rotámeros. Rendimiento: 2,95 g, 6,93 mmol, 96 %. LCMS *m/z* 426,4 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d_4) δ 8,06 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,87 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,74 (br d, J = 8 Hz, 2H), 7,44 – 7,33 (m, 2H), [4,41 – 4,34 (m) y 4,30 (dd, J = 8,2, 4,7 Hz), total 1H], 3,62 – 3,53 (m, 1H), 3,53 – 3,43 (m, 1H), 2,58 (s, 3H), 2,41 – 2,22 (m, 1H), 2,11 – 1,97 (m, 2H), 1,97 – 1,85 (m, 1H), [1,48 (s) y 1,39 (s), total 9H].

Etapa 2. Síntesis de ácido 6-metil-5-[4-(D-prolilamino)fenil]piridin-2-carboxílico, sal de dihidrocloruro (**C26**).

Se agregó una solución de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (4,0 M; 6,93 ml, 27,7 mmol) a una solución de **C25** (2,95 g, 6,93 mmol) en una mezcla de diclorometano (40 ml) y 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ol (5 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas, tras lo cual el análisis por LCMS indicó la conversión a **C26:** LCMS *m/z* 326,3 $[M+H]^+$. La recolección del precipitado mediante filtración proporcionó **C26** como un sólido amarillo. Rendimiento: 2,55 g, 6,40 mmol, 92 %. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,20 (s, 1H), 10,17 – 10,04 (m, 1H), 8,77 – 8,65 (m, 1H), 7,93 (cuarteto AB, J_{AB} = 7,9 Hz, $\Delta\nu_{AB}$ = 46,6 Hz, 2H), 7,80 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,47 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 4,51 – 4,39 (m, 1H), 3,37 – 3,19 (m, 2H), 2,54 (s, 3H), 2,5 – 2,41 (m, 1H, asumido, parcialmente oscurecido por el pico del solvente.), 2,06 – 1,88 (m, 3H).

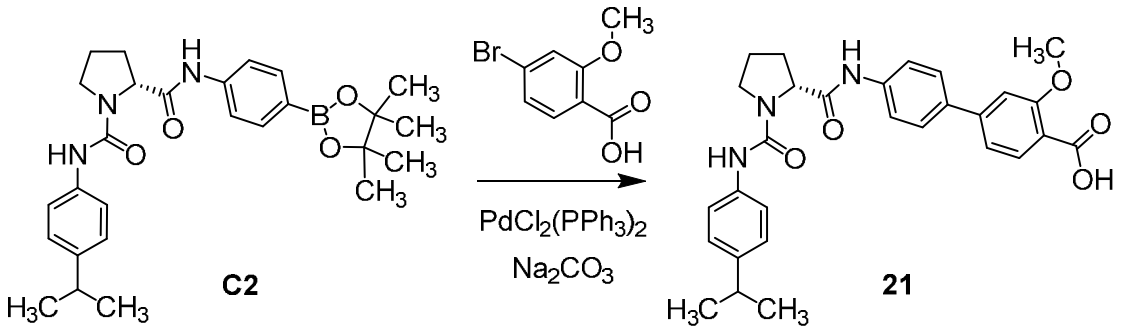
Etapa 3. Síntesis de ácido 6-metil-5-{4-[(1-{[4-(propan-2-il)fenil]carbamoil}-D-prolil)amino]fenil}piridin-2-carboxílico (**20**).

Se preparó una solución de **C26** (320 mg, 0,803 mmol) y *N,N*-dietil-N-isopropilamina (280 µL, 1,61 mmol) en acetonitrilo (5 ml), la cual se agitó a 22 °C durante 30 minutos, tras lo cual se agregó a 1-isocianato-4-(propan-2-il)benceno (155

mg, 0,962 mmol), y la mezcla de reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante 5 horas. Se agregó 25 ml de agua, y la mezcla resultante se ajustó a un pH de 5 mediante la adición de ácido clorhídrico 1 M. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 40 ml), y las capas orgánicas combinadas se concentraron al vacío y se purificaron mediante cromatografía en gel de sílice (gradiente: 0 % a 10 % de metanol en diclorometano). El material resultante (250 mg) se trató con acetato de etilo (3 ml) y se calentó hasta obtener una solución, tras lo cual se agregó heptano hasta que la mezcla se volvió turbia. Esto se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas, se concentró *in vacuo*, y se trató con acetato de propan-2-ilo (2 ml), se calentó hasta disolución, y luego se enfrió lentamente a temperatura ambiente. Se agregó heptano y la mezcla se agitó durante 1 hora, después de lo cual el sólido se recolectó mediante filtración para obtener ácido 6-metil-5-{4-[(1-{[4-(propan-2-il)fenil]carbamoil}-D-prolil)amino]fenil}piridin-2-carboxílico (**20**) como un sólido blanco. Rendimiento: 155 mg, 0,319 mmol, 40 %. LCMS *m/z* 487,4 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,15 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,92 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,75 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,74 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,40 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,39 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,09 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 4,48 (dd, *J* = 8,3, 3,6 Hz, 1H), 3,70 – 3,60 (m, 1H), 3,56 – 3,46 (m, 1H), 2,80 (septeto, *J* = 6,9 Hz, 1H), 2,5 (s, 3H, asumido; parcialmente superpuesta con el pico del solvente), 2,26 – 2,13 (m, 1H), 2,10 – 1,88 (m, 3H), 1,16 (d, *J* = 6,9 Hz, 6H).

Ejemplo 21

Ácido 3-metoxi-4'-[(1-{[4-(propan-2-il)fenil]carbamoil}-D-prolil)amino][1,1'-bifenil]-4-carboxílico (**21**)

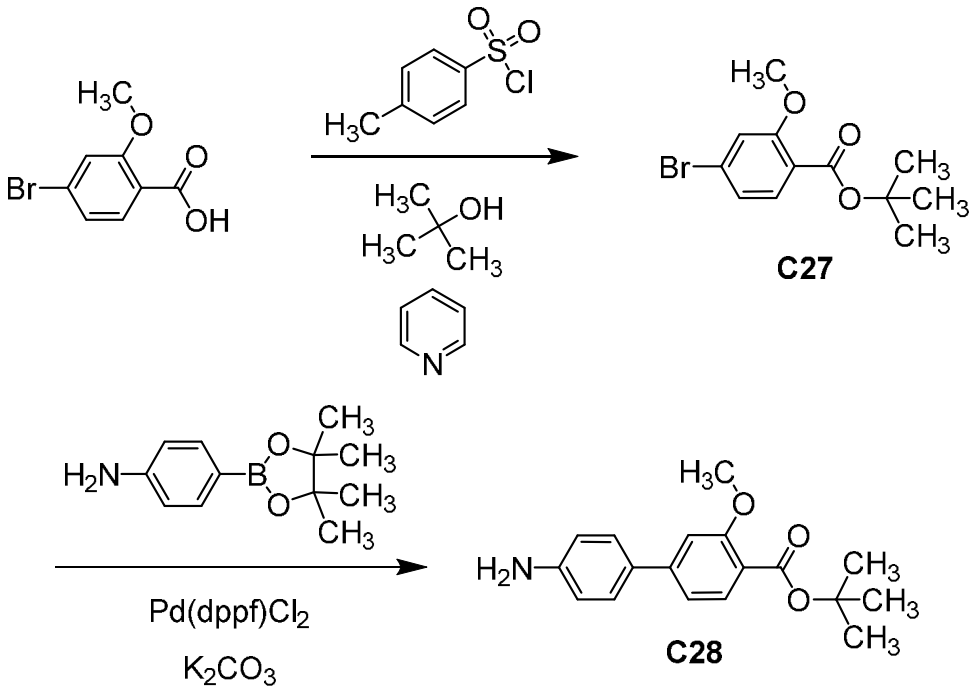


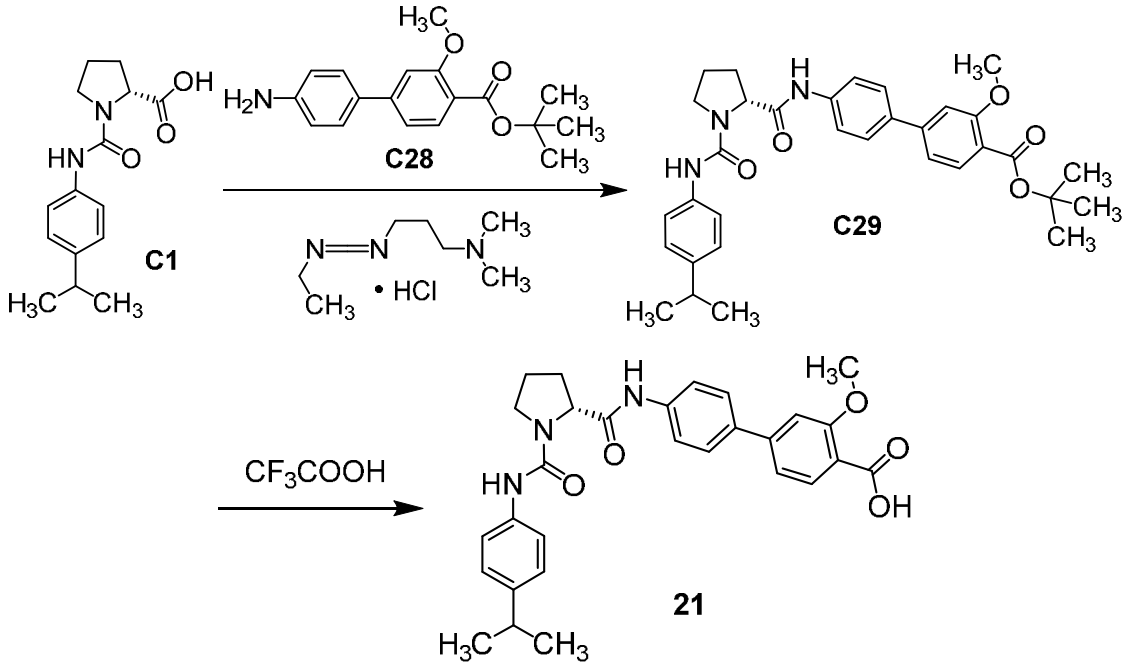
A una mezcla de **C2** (400 mg, 0,838 mmol) y ácido 4-bromo-2-metoxibenzoico (194 mg, 0,840 mmol) en 1,4-dioxano (6 ml) se le agregó una solución acuosa de carbonato de sodio (2,0 M; 1,68 ml, 3,36 mmol), seguida por dicloruro de bis(trifenilfosfina)paldio(II) (47,0 mg, 67 µmol). Después de que la mezcla de reacción se hubiera desgasificado durante 5 minutos, se calentó a 90 °C durante toda la noche, tras lo cual se enfrió a temperatura ambiente y se ajustó a un pH de 5 mediante la

adición de ácido clorhídrico 1 M. La mezcla resultante se dividió entre acetato de etilo (50 ml) y agua (10 ml), y la capa orgánica se lavó sucesivamente con agua (2 x 10 ml) y solución saturada de cloruro de sodio acuoso, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró *in vacuo*. De la cromatografía en gel de sílice (gradiente: 0 % a 10 % de metanol en diclorometano) se obtuvo un sólido, que se calentó a 70 °C durante 10 minutos en acetato de etilo que contenía unas gotas de metanol. La mezcla luego se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas. Los sólidos se recolectaron mediante filtración, se lavaron con éter dietílico y se sometieron una vez más a cromatografía en gel de sílice (Gradiente: 0 % a 40 % de acetato de etilo en diclorometano), y se obtuvo el ácido 3-metoxi-4'-[(1-{[4-(propan-2-il)fenil]carbamoil}-D-prolil)amino][1,1'-bifenil]-4-carboxílico (**21**) como un sólido blanco. Rendimiento: 100 mg, 0,199 mmol, 24 %. LCMS *m/z* 502,4 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d_4) δ 7,91 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,69 (cuarteto AB, J_{AB} = 8,8 Hz, $\Delta\nu_{AB}$ = 17,9 Hz, 4H), 7,34 – 7,30 (m, 3H), 7,28 (dd, J = 8,1, 1,6 Hz, 1H), 7,14 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 4,59 (dd, J = 8,2, 3,4 Hz, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,78 – 3,70 (m, 1H), 3,64 – 3,55 (m, 1H), 2,85 (septeto, J = 6,9 Hz, 1H), 2,38 – 2,24 (m, 1H), 2,23 – 2,03 (m, 3H), 1,21 (d, J = 6,9 Hz, 6H).

Síntesis alternativa del Ejemplo 21

Ácido 3-metoxi-4'-[(1-{[4-(propan-2-il)fenil]carbamoil}-D-prolil)amino][1,1'-bifenil]-4-carboxílico (**21**)





Etapa 1. Síntesis de ter-butil 4-bromo-2-metoxibenzoato (**C27**).

A una solución de ácido 4-bromo-2-metoxibenzoico (40 g, 170 mmol) en ter-butanol (300 ml) se le agregó piridina (600 ml) y cloruro de 4-metilbenceno-1-sulfonilo (99 g, 520 mmol). La mezcla resultante se dejó agitar a temperatura ambiente durante 2 días, tras lo cual se agregó agua (1 L) a la mezcla de reacción, seguida de hidróxido de sodio sólido (3,0 g, 75 mmol). La mezcla resultante tenía un pH aproximado de 7 a 8. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (2 x 1 L), y las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución saturada de cloruro de sodio acuoso (3 x 500 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron *in vacuo*, obteniendo **C27** como un aceite amarillo (50 g). Este material pasó directamente a la etapa siguiente. ^{1}H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 7,59 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,09 – 7,05 (m, 2H, asumido, parcialmente oscurecido por el pico del solvente), 3,87 (s, 3H), 1,56 (s, 9H).

Etapa 2. Síntesis de 4'-amino-3-metoxi-[1,1'-bifenilo]-4-carboxilato de ter-butilo (**C28**).

A una solución de 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina (38,1 g, 174 mmol) en una mezcla de 1,4-dioxano (800 ml) y agua (160 ml) se le agregó **C27** (de la etapa anterior; 50 g, ≤170 mmol), carbonato de potasio (48,1 g, 348 mmol), y [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio(II) (6,37 g, 8,71 mmol). Después de que la mezcla de reacción se calentara a 90 °C durante 2 horas, se filtró y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo acuoso se diluyó con acetato de etilo (1 L), se lavó secuencialmente con agua (1 L) y solución acuosa saturada de cloruro de sodio (2 x 1 L), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró *in vacuo*. La

cromatografía en gel de sílice (Gradiente: 0 % a 50 % de acetato de etilo en éter de petróleo) proporcionó un sólido, que se agitó con una mezcla de éter de petróleo y acetato de etilo (5:1, 60 ml) durante 30 minutos, luego se filtró. La torta de filtro se lavó con una mezcla de éter de petróleo y acetato de etilo (5:1, 30 ml) para obtener **C28** como un sólido amarillo. Rendimiento: 42,0 g, 140 mmol, 82 % en 2 etapas. LCMS *m/z* 300,3 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 7,79 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,43 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,11 (dd, componente de sistema ABX, *J* = 8,1, 1,7 Hz, 1H), 7,09 (d, mitad de cuarteto AB, *J* = 1,6 Hz, 1H), 6,76 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,80 (br s, 2H), 1,60 (s, 9H, asumido; parcialmente oscurecido por el pico del agua.).

Etapa 3. Síntesis de ter-butil 3-metoxi-4'-[(1-{[4-(propan-2-il)fenil]carbamoil}-D-prolil)amino][1,1'-bifenilo]-4-carboxilato (**C29**).

A una solución de **C1** (31,0 g, 112 mmol) y C28 (33,6 g, 112 mmol) en *N,N*-dimetilacetamida (250 ml) se le agregó clorhidrato de 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etilcarbodiimida (25,8 g, 135 mmol) en una porción. Después de 30 minutos, la mezcla de reacción se vertió en agua (1 L) con agitación; el sólido resultante se recolectó mediante filtración, se lavó con agua y se disolvió en acetato de etilo (700 ml). Esta solución se lavó con solución saturada de cloruro de sodio acuoso, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró *in vacuo.* El residuo se suspendió en heptano y se filtró, obteniendo **C29** como un sólido de color beige claro. Rendimiento: 61,4 g, 110 mmol, 98 %. LCMS *m/z* 558,6 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,14 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,72 (cuarteto AB, J_{AB} = 9,2 Hz, Δv_{AB} = 6,6 Hz, 4H), 7,62 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,40 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 7,31 (d, mitad de cuarteto AB, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,26 (dd, componente de sistema ABX, *J* = 8,0, 1,6 Hz, 1H), 7,09 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 4,48 (dd, *J* = 8,3, 3,6 Hz, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,69 – 3,61 (m, 1H), 3,56 – 3,47 (m, 1H), 2,80 (septeto, *J* = 6,9 Hz, 1H), 2,25 – 2,13 (m, 1H), 2,10 – 1,88 (m, 3H), 1,52 (s, 9H), 1,16 (d, *J* = 6,9 Hz, 6H).

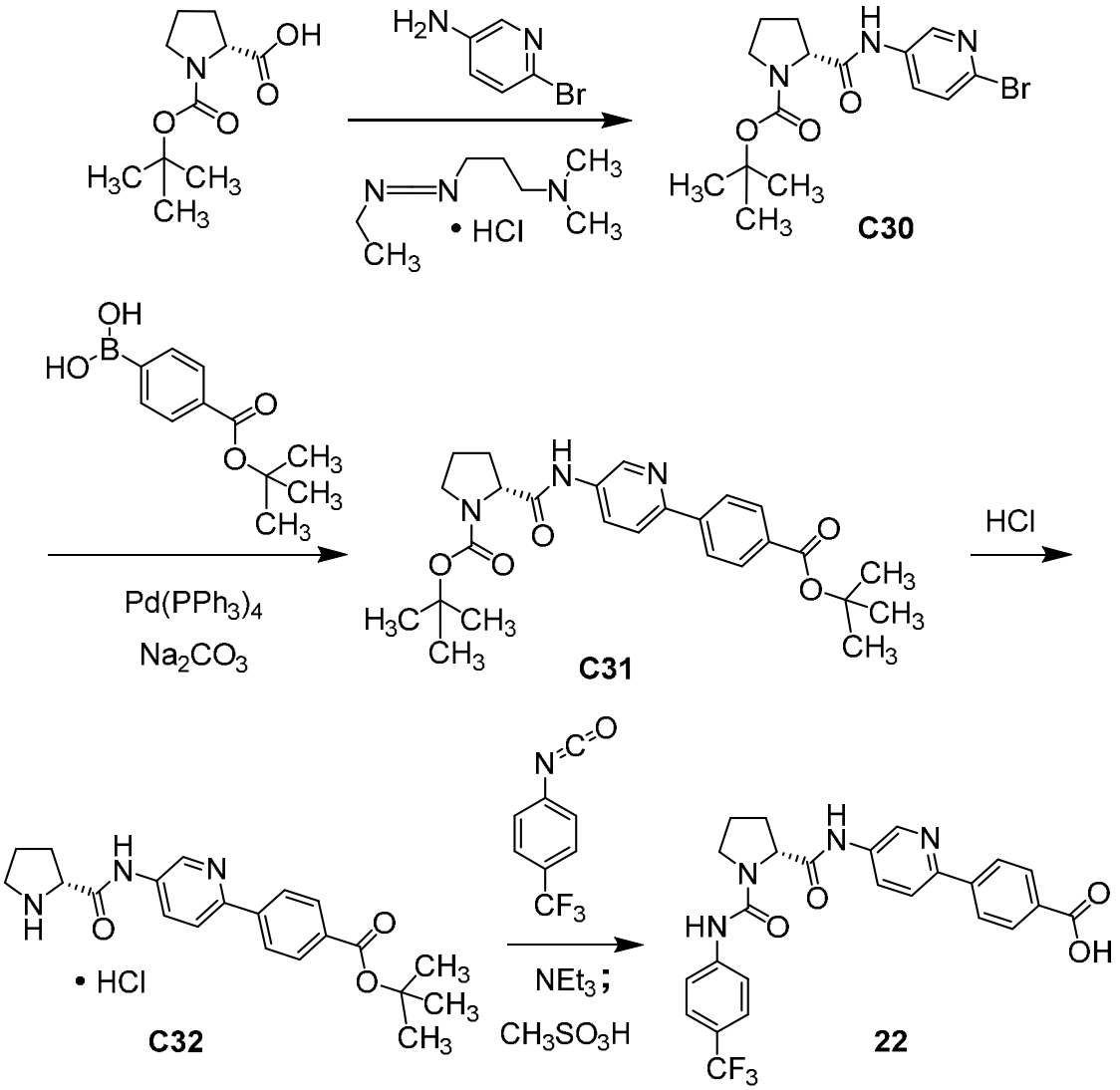
Etapa 4. Síntesis de ácido 3-metoxi-4'-[(1-{[4-(propan-2-il)fenil]carbamoil}-D-prolil)amino][1,1'-bifenilo]-4-carboxílico (**21**).

Ácido trifluoroacético (12 ml, 160 mmol) se agregó a una solución de **C29** (12,4 g, 22,2 mmol) en diclorometano (150 ml). Después de 30 minutos a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. Al residuo se le agregó acetato de propan-2-ilo (100 ml) y la solución resultante se agitó durante 20 minutos, tras lo cual el precipitado se recolectó mediante filtración. La torta de filtro se lavó con acetato de propan-2-ilo (20 ml) para proporcionar ácido 3-metoxi-4'-[(1-{[4-(propan-2-il)fenil]carbamoil}-D-prolil)amino][1,1'-bifenilo]-4-carboxílico (**21**) como un

sólido incoloro. Rendimiento: 9.84 g, 19,6 mmol, 88%. LCMS *m/z* 502,4 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,51 (v br s, 1H), 10,14 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,82 – 7,65 (m, 5H), 7,40 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 7,32 (s, 1H), 7,27 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,09 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 4,52 – 4,43 (m, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,70 – 3,60 (m, 1H), 3,57 – 3,46 (m, 1H), 2,86 – 2,74 (m, 1H), 2,26 – 2,12 (m, 1H), 2,10 – 1,86 (m, 3H), 1,16 (d, *J* = 6,9 Hz, 6H).

Ejemplo 22

Ácido 4-{5-[(1-{[4-(trifluorometil)fenil]carbamoil}-D-prolil)amino]piridin-2-il}benzoico (**22**)



Etapa 1. Síntesis de ter-butil (2R)-2-[(6-bromopiridin-3-il)carbamoil]pirrolidina-1-carboxilato (**C30**).

Una solución de 1-(ter-butoxicarbonil)-D-prolina (2,15 g, 10,0 mmol), 6-bromopiridin-3-amina (1,73 g, 10,0 mmol) y clorhidrato de 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etilcarbodiimida (2,49 g, 13,0 mmol) en diclorometano (50 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Luego, la mezcla de reacción se diluyó con diclorometano

(50 ml); la capa orgánica se lavó secuencialmente con agua (2 x 50 ml) y solución acuosa saturada de cloruro de sodio (40 ml), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró *in vacuo*. La trituración del residuo con éter dietílico, seguido del lavado del sólido filtrado con éter dietílico (3 x 25 ml), proporcionó **C30** como un sólido blanco hueso. Rendimiento: 2,29 g, 6,18 mmol, 62 %. LCMS *m/z* 370,2 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,35 (s, 1H), 8,62 – 8,58 (m, 1H), 8,03 – 7,96 (m, 1H), 7,64 – 7,56 (m, 1H), [4,25 (dd, *J* = 8,4, 3,2 Hz) y 4,19 (dd, *J* = 8,3, 4,4 Hz), total 1H], 3,47 – 3,38 (m, 1H), 3,38 – 3,3 (m, 1H, asumido; parcialmente oscurecido por el pico del agua), 2,29 – 2,11 (m, 1H), 1,95 – 1,74 (m, 3H), 1,39 (s, 3H), 1,26 (s, 6H).

Etapa 2. Síntesis de ter-butil (2R)-2-({6-[4-(tert-butoxicarbonil)fenil]piridin-3-il}carbamoil)pirrolidina-1-carboxilato (**C31**).

Se cargó un vial con **C30** (370 mg, 1,00 mmol), ácido [4-(ter-butoxicarbonil)fenil]borónico (266 mg, 1,20 mmol), carbonato de sodio (324 mg, 3,06 mmol) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (86,7 mg, 75,0 µmol), luego se evacuó y se llenó con nitrógeno; este ciclo de evacuación se repitió dos veces. Se agregó 1,2-dimetoxietano (4,0 ml) y agua (1,5 ml) mediante jeringa, y la mezcla de reacción se calentó a 90 °C durante 18 horas. El análisis de LCMS indicó la conversión a **C31**: LCMS *m/z* 468,4 $[M+H]^+$ y la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo (40 ml). La capa orgánica se lavó secuencialmente con agua (2 x 20 ml) y con solución acuosa saturada de cloruro de sodio (20 ml), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró *in vacuo*. La cromatografía en gel de sílice (Gradiente: 50 % a 80 % de acetato de etilo en heptano) proporcionó **C31** como un sólido blanco hueso. Rendimiento: 248 mg, 0,530 mmol, 53 %. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,38 (s, 1H), 8,90 – 8,84 (m, 1H), 8,23 – 8,18 (m, 1H), 8,17 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 8,07 – 8,01 (m, 1H), 7,98 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), [4,30 (dd, *J* = 8,5, 3,2 Hz) y 4,23 (dd, *J* = 8,2, 4,5 Hz), total 1H], 3,50 – 3,40 (m, 1H), 3,40 – 3,32 (m, 1H), 2,31 – 2,14 (m, 1H), 1,98 – 1,75 (m, 3H), 1,57 (s, 9H), 1,41 (s, 3H), 1,28 (s, 6H).

Etapa 3. Síntesis de clorhidrato de ter-butilo 4-[5-(D-prolilamino)piridin-2-il]benzoato (**C32**).

Se agregó una solución de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (4,0 M; 1,33 ml, 5,32 mmol) a una solución de **C31** (248 mg, 0,530 mmol) en una mezcla de 1,4-dioxano (10 ml) y diclorometano (3,0 ml). Después de agitar la mezcla de reacción durante 3 días a temperatura ambiente, se la filtró; la torta de filtro se lavó con metil *ter*-butiléter (2 x 30 ml) para obtener **C32** como un sólido blanco. Rendimiento: 196 mg, 0,485 mmol, 92 %. LCMS *m/z* 368,3 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ

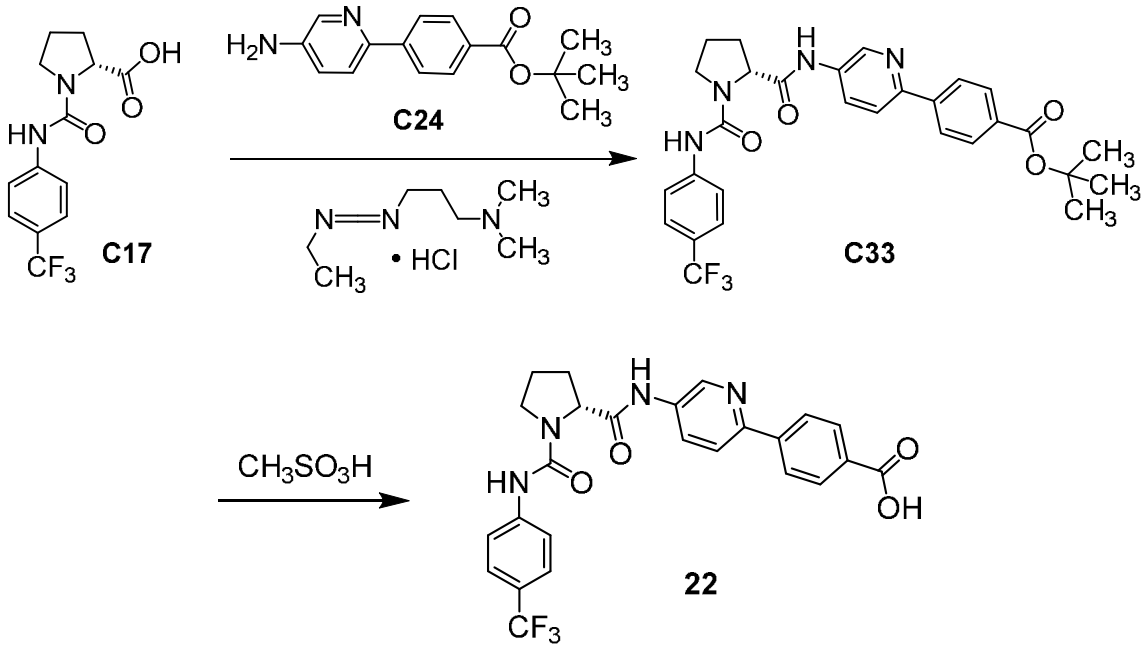
11,59 (s, 1H), 10,18 – 10,05 (m, 1H), 9,01 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,83 – 8,70 (m, 1H), 8,26 (dd, componente de sistema ABX, *J* = 8,7, 2,5 Hz, 1H), 8,18 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 8,13 (d, mitad de cuarteto AB, *J* = 8,7 Hz, 1H), 8,00 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 4,54 – 4,43 (m, 1H), 3,36 – 3,21 (m, 2H), 2,5 – 2,41 (m, 1H, asumido, parcialmente oscurecido por el pico del solvente), 2,09 – 1,89 (m, 3H), 1,57 (s, 9H).

Etapa 4. Síntesis de ácido 4-{5-[(1-{[4-(trifluorometil)fenil]carbamoil}-D-prolil)amino]piridin-2-il}benzoico (**22**).

Se agregó 1-isocianato-4-(trifluorometil)benceno (18,7 mg, 0,100 mmol) a una solución de **C32** (40,4 mg, 0,100 mmol) y trietilamina (16,7 µL, 0,120 mmol) en diclorometano (0,5 ml). Después de agitar la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 1 horas, el análisis de LCMS indicó la presencia del producto urea, el éster ter-butilo del **22**: LCMS *m/z* 555,4 $[M+H]^+$. Se agregó solución saturada de cloruro de sodio acuoso (1 ml) a la mezcla de reacción, y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 2 ml), tras lo cual las capas orgánicas combinadas se secaron mediante filtración a través de un cartucho empacado con sulfato de magnesio. El disolvente se eliminó con un concentrador Genevac; el residuo se disolvió en 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ol (0,5 ml) y luego se trató con ácido metanosulfónico (9,6 mg, 0,100 mmol). Después de agitar la mezcla de reacción durante 15 minutos a temperatura ambiente, se concentró a presión reducida y se purificó con HPLC de fase reversa (Columna: Waters Sunfire C18, 19 x 100 mm, 5 µm; fase móvil A: 0,05 % de ácido trifluoroacético en agua (v/v); fase móvil B: 0,05 % de ácido trifluoroacético en acetonitrilo (v/v); gradiente: de 20 % a 60 % de B más de 8,5 minutos, luego 60 % a 95 % de B más de 0,5 minutos, luego 95 % de B durante 1,0 minuto; velocidad de flujo: 25 ml/minuto), lo que proporcionó ácido 4-{5-[(1-{[4-(trifluorometil)fenil]carbamoil}-D-prolil)amino]piridin-2-il}benzoico (**22**). Rendimiento: 24,9 mg, 50,0 µmol, 50 %. LCMS *m/z* 499,3 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 10,42 (s, 1H), 8,88 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,20 (dd, *J* = 8,7, 2,5 Hz, 1H), 8,16 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 8,05 – 8,00 (m, 3H), 7,75 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,58 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 4,51 (dd, *J* = 8,3, 3,9 Hz, 1H), 3,72 – 3,65 (m, 1H), 3,61 – 3,54 (m, 1H), 2,29 – 2,19 (m, 1H), 2,09 – 1,93 (m, 3H).

Síntesis alternativa del Ejemplo 22

Ácido 4-{5-[(1-{[4-(trifluorometil)fenil]carbamoil}-D-prolil)amino]piridin-2-il}benzoico (**22**)



Etapa 1. Síntesis de ter-butil 4-{5-[(1-{[4-(trifluorometil)fenil]carbamoil}-D-prolil)amino]piridin-2-il}benzoato (**C33**).

Una mezcla de **C17** (350 mg, 1,16 mmol), **C24** (313 mg, 1,16 mmol) y clorhidrato de 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etilcarbodiimida (266 mg, 1,39 mmol) en diclorometano (5,8 ml) se agitó a 25 °C durante 2,5 horas. La filtración proporcionó **C33** como un sólido blanco y esponjoso, que se utilizó en la siguiente etapa sin más purificación. Rendimiento: 365 mg, 0,658 mmol, 57 %. LCMS *m/z* 555,5 $[M+H]^+$.

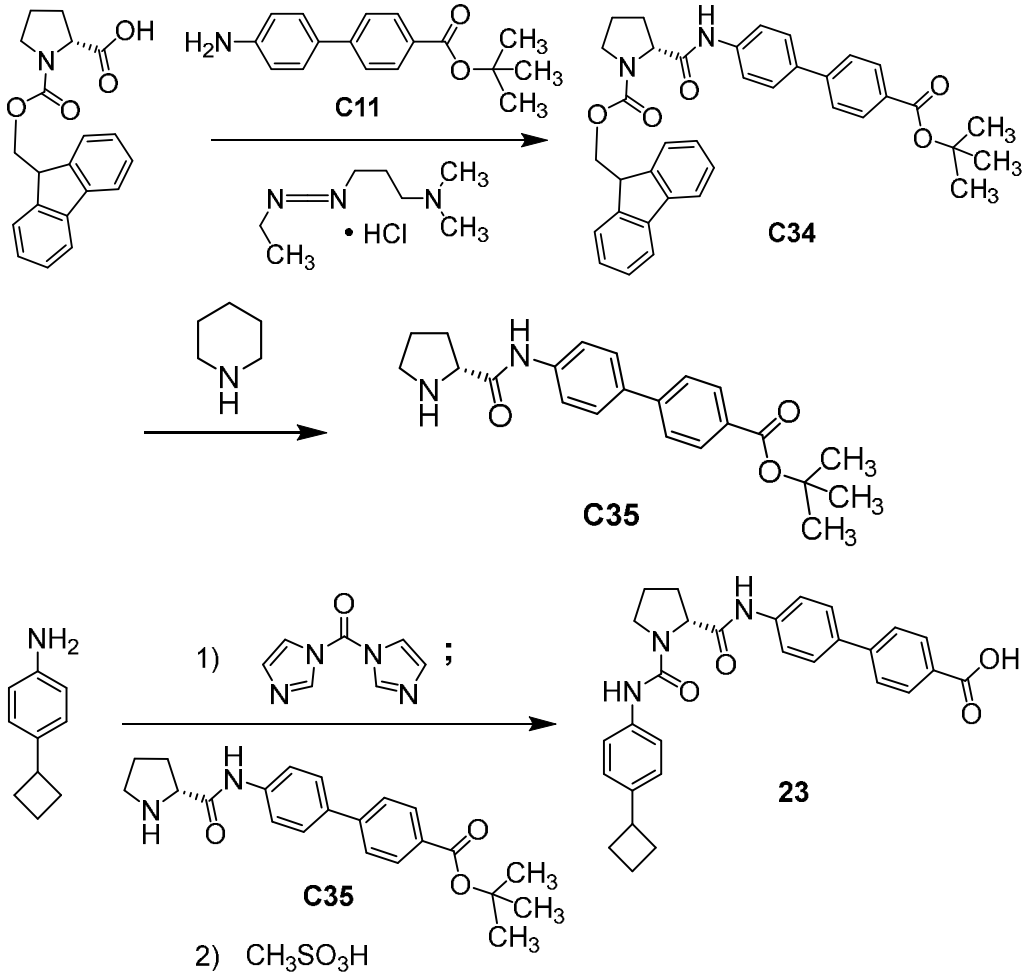
Etapa 2. Síntesis de ácido 4-{5-[(1-{[4-(trifluorometil)fenil]carbamoil}-D-prolil)amino]piridin-2-il}benzoico (**22**).

Se agregó ácido metanosulfónico (0,513 ml, 7,91 mmol) a una mezcla de **C33** (365 mg, 0,658 mmol) en acetonitrilo (3,3 ml). Después de 3 horas a 25 °C, el análisis por LCMS indicó la presencia de **22**: LCMS *m/z* 499,4 $[M+H]^+$. El acetonitrilo se eliminó mediante concentración a presión reducida, y el residuo se diluyó con agua (5 ml). La mezcla resultante se ajustó a un pH de 8 mediante la adición de solución saturada de bicarbonato de sodio, luego se agregó ácido clorhídrico 1 M hasta que se formó un precipitado, aproximadamente a un pH de 6. Esta mezcla se dejó agitar a temperatura ambiente durante la noche y luego se llevó a un pH de 3 mediante la adición adicional de ácido clorhídrico 1 M. El sólido resultante se aisló por filtración para obtener el ácido 4-{5-[(1-{[4-(trifluorometil)fenil]carbamoil}-D-prolil)amino]piridin-2-il}benzoico (**22**) como un sólido blanco. Rendimiento: 194 mg, 0,389 mmol, 59 %. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,98 (br s, 1H), 10,41 (s, 1H), 8,88 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,20 (dd, J = 8,8, 2,6 Hz, 1H), 8,17 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 8,04 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,02 (d, J =

8,5 Hz, 2H), 7,76 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,58 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 4,52 (dd, *J* = 8,5, 3,6 Hz, 1H), 3,74 – 3,64 (m, 1H), 3,63 – 3,54 (m, 1H), 2,28 – 2,19 (m, 1H), 2,11 – 1,92 (m, 3H).

Ejemplo 23

Ácido 4'-({1-[(4-ciclobutilfenil)carbamoil]-D-prolil}amino)[1,1'-bifenil]-4-carboxílico (**23**)



Etapa 1. Síntesis de (9H-fluoren-9-il)metil (2R)-2-{[4'-(ter-butoxicarbonil)[1,1'-bifenil]-4-il]carbamoil}pirrolidina-1-carboxilato (**C34**).

Una mezcla de 1-{[(9H-fluoren-9-il)metoxi]carbonil}-D-prolina (7,52 g, 22,3 mmol), **C11** (6,00 g, 22,3 mmol), y clorhidrato de 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etilcarbodiimida (5,12 g, 26,7 mmol) en diclorometano (200 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas, después de lo cual la mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró *in vacuo* para proporcionar **C34** como un sólido gris, que se progresó directamente a la siguiente etapa. LCMS *m/z* 589,4 $[M+H]^+$.

Etapa 2. Síntesis de ter-butil 4'-(D-prolilamino)[1,1'-bifenil]-4-carboxilato (**C35**).

Se agregó piperidina (10 ml, 110 mmol) a una solución de C34 (de la etapa anterior; ≤22,3 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (100 ml). Después de que la mezcla de

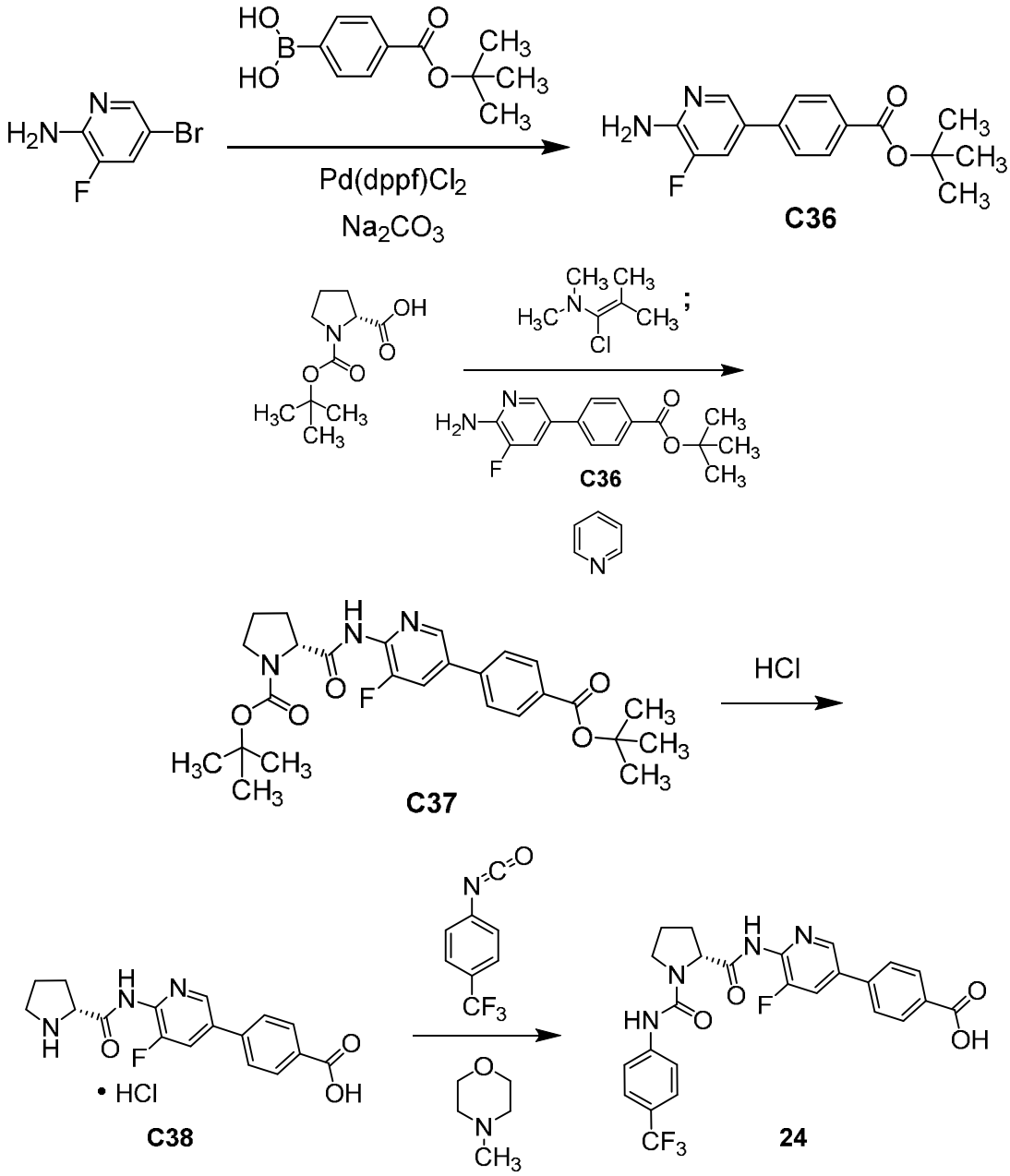
reacción se hubiera agitado a 25 °C durante 1 hora, se separó entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, se concentró al vacío y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (gradiente: 0 % a 10 % de metanol en diclorometano) para obtener **C35** como un sólido gris. Rendimiento: 7,20 g, 19,6 mmol, 88 % en 2 etapas. LCMS *m/z* 367,3 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 10,06 (s, 1H), 8,03 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,73 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,63 – 7,56 (m, 4H), 4,13 (dd, *J* = 9,0, 5,5 Hz, 1H), 3,20 (dt, *J* = 10,5, 6,8 Hz, 1H), 3,10 (dt, *J* = 10,4, 6,4 Hz, 1H), 2,40 – 2,27 (m, 1H), 2,15 – 2,03 (m, 1H), 1,90 – 1,79 (m, 2H), 1,61 (s, 9H).

Etapa 3. Síntesis de ácido 4'-({1-[(4-ciclobutilfenil)carbamoil]-D-prolil}amino)[1,1'-bifenil]-4-carboxílico (**23**).

Una solución de 4-ciclobutilanilina (100 mg, 0,680 mmol) y 1,1'-carbodiimidazol (111 mg, 0,685 mmol) en diclorometano (5,0 ml) se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente, tras lo cual se agregó **C35** (250 mg, 0,682 mmol). Después de que la mezcla de reacción se hubiera agitado durante 1 hora a temperatura ambiente, se agregó solución saturada de cloruro de sodio acuoso (15 ml). La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml), y las capas orgánicas combinadas se concentraron *in vacuo*; el sólido resultante se agitó en diclorometano durante 5 minutos, se aisló mediante filtración y se disolvió en 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropano-2-ol (2 ml). Esta solución se trató con ácido metanosulfónico (44,3 µL, 0,683 mmol) y se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente. Tras agregar diclorometano (2 ml), precipitó un sólido; la mezcla se agitó durante 1 hora antes de recoger el sólido por filtración. Este material se agitó en una mezcla de tetrahidrofurano y acetonitrilo (10:1, 2 ml) durante 1 hora, tras lo cual se filtró para obtener ácido 4'-({1-[(4-ciclobutilfenil)carbamoil]-D-prolil}amino)[1,1'-bifenil]-4-carboxílico (**23**) como un sólido blanco. Rendimiento: 205 mg, 0,424 mmol, 62 %. LCMS *m/z* 484,4 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,91 (br s, 1H), 10,14 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,99 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,78 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,72 (cuarteto AB, J_{AB} = 9,0 Hz, $\Delta\nu_{AB}$ = 12,5 Hz, 4H), 7,42 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 7,08 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 4,47 (dd, *J* = 8,3, 3,6 Hz, 1H), 3,69 – 3,61 (m, 1H), 3,56 – 3,47 (m, 1H), 3,42 (penteto, *J* = 8,6 Hz, 1H), 2,29 – 2,14 (m, 3H), 2,10 – 1,87 (m, 6H), 1,83 – 1,72 (m, 1H).

Ejemplo 24

Ácido 4-{5-fluoro-6-[(1-{[4-(trifluorometil)fenil]carbamoil}-D-prolil)amino]piridin-3-il}benzoico (**24**)



Etapa 1. Síntesis de ter-butil 4-(6-amino-5-fluoropiridin-3-il)benzoato (**C36**)

Una mezcla de 5-bromo-3-fluoropiridin-2-amina (500 mg, 2,62 mmol), ácido borónico [4-(ter-butoxicarbonil)fenil] (639 mg, 2,88 mmol), carbonato de sodio (832 mg, 7,85 mmol), y dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II) (192 mg, 0,262 mmol) en una mezcla de 1,4-dioxano (10 ml) y agua (2 ml) se calentó a 80 °C durante 1,5 horas, luego se dejó reposar durante la noche. Después de que el 1,4-dioxano se eliminara *in vacuo*, el residuo se repartió entre acetato de etilo y agua, y la mezcla resultante se filtró a través de tierra de diatomeas. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó en sulfato de magnesio, se filtró y se concentró *in vacuo*; la cromatografía en gel de sílice (gradiente: 20 % a 50 % de

acetato de etilo en heptano) proporcionó **C36** como un sólido tostado. Rendimiento: 563 mg, 1,95 mmol, 74 %. LCMS *m/z* 289,2 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,24 – 8,21 (m, 1H), 7,91 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,81 (dd, *J* = 12,7, 2,0 Hz, 1H), 7,76 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 6,52 (s, 2H), 1,56 (s, 9H).

Etapa 2. Síntesis de ter-butil (2R)-2-({5-[4-(ter-butoxicarbonil)fenil]-3-fluoropiridin-2-il}carbamoil)pirrolidina-1-carboxilato (**C37**).

1-Cloro-*N,N*,2-trimetilprop-1-en-1-amina (reactivo de Ghosez; 92 µL, 0,695 mmol) se agregó a una solución de 1-(ter-butoxicarbonil)-D-prolina (150 mg, 0,697 mmol) en diclorometano (5 ml). Después de que la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, se agregó **C36** (201 mg, 0,697 mmol), seguido de piridina (0,172 ml, 2,13 mmol), y se continuó la agitación durante la noche. La mezcla de reacción se dividió en diclorometano y agua, y la capa orgánica se lavó con una solución de cloruro de sodio acuosa saturada, se secó en sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío. La cromatografía en gel de sílice (gradiente: 30 % a 50 % de acetato de etilo en heptano) proporcionó **C37** como una espuma incolora; el análisis de NMR de 1H indicó que este material existe como una mezcla de rotámeros. Rendimiento: 235 mg, 0,484 mmol, 69 %. LCMS *m/z* 486,4 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [10,45 (s) y 10,43 (s), total 1H], 8,69 – 8,64 (m, 1H), [8,22 – 8,16 (m) y 8,20 (dd, *J* = 11,2, 2,0 Hz), total 1H], 7,96 (cuarteto AB, J_{AB} = 8,5 Hz, $\Delta\nu_{AB}$ = 25,7 Hz, 4H), [4,46 – 4,39 (m) y 4,35 (dd, *J* = 8,5, 4,0 Hz), total 1H], 3,49 – 3,39 (m, 1H), 3,39 – 3,3 (m, 1H, asumido; parcialmente oscurecido por el pico del agua), 2,32 – 2,14 (m, 1H), 1,98 – 1,74 (m, 3H), 1,57 (s, 9H), [1,40 (s) y 1,36 (s), total 9H].

Etapa 3. Síntesis de ácido 4-[5-fluoro-6-(D-proliamino)piridin-3-il]benzoico, sal de clorhidrato (**C38**).

Una solución de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (4,0 M; 4,0 ml, 16 mmol) se agregó a **C37** (235 mg, 0,484 mmol) y la mezcla de reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante 1,5 horas, tras lo cual se diluyó con éter dietílico (50 ml). Los sólidos se recolectaron mediante filtración y se lavaron con éter dietílico para obtener **C38** como un sólido incoloro. Rendimiento: 150 mg, 0,410 mmol, 85 %. LCMS *m/z* 330,2 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,16 (s, 1H), 10,01 – 9,88 (m, 1H), 8,79 – 8,68 (m, 2H), 8,29 (dd, *J* = 11,2, 2,0 Hz, 1H), 8,00 (cuarteto AB, J_{AB} = 8,5 Hz, $\Delta\nu_{AB}$ = 40,5 Hz, 4H), 4,58 – 4,45 (m, 1H), 3,34 – 3,21 (m, 2H), 2,5 – 2,41 (m, 1H, asumido; parcialmente oscurecido por el pico del solvente), 2,06 – 1,88 (m, 3H).

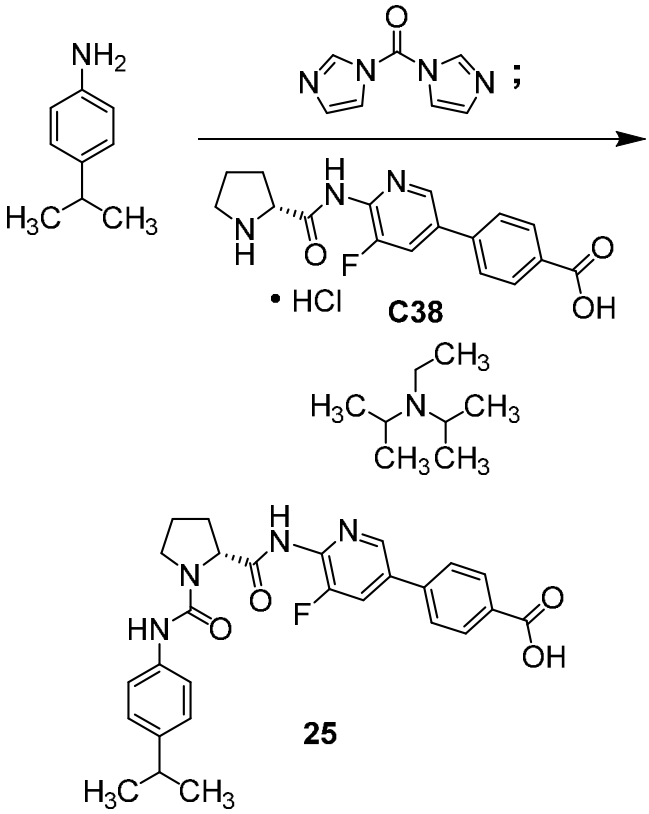
Etapa 4. Síntesis de ácido 4-{5-fluoro-6-[(1-{[4-(trifluorometil)fenil]carbamoil}-D-

prolil)amino]piridin-3-il}benzoico (**24**).

A una solución de **C38** (35 mg, 96 µmol) en *N,N*-dimetilacetamida (1 ml) se le agregó 4-metilmorfolina (11 µL, 0,10 mmol); después de que la mezcla se agitó durante 2 minutos, se agregó 1-isocianato-4-(trifluorometil)benceno (18 mg, 96 µmol), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. Luego se diluyó con agua (10 ml) y se filtró. El sólido resultante se lavó con agua para obtener ácido 4-{5-fluoro-6-[(1-{[4-(trifluorometil)fenil]carbamoil}-D-prolil)amino]piridin-3-il}benzoico (**24**) como un sólido incoloro. Rendimiento: 27 mg, 52 µmol, 54 %. LCMS *m/z* 517,2 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13,08 (br s, 1H), 10,46 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,68 – 8,66 (m, 1H), 8,19 (dd, *J* = 11,2, 2,0 Hz, 1H), 7,98 (cuarteto AB, J_{AB} = 8,5 Hz, $\Delta\nu_{AB}$ = 45,1 Hz, 4H), 7,77 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 7,59 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 4,67 – 4,59 (m, 1H), 3,75 – 3,65 (m, 1H), 3,60 – 3,50 (m, 1H), 2,31 – 2,19 (m, 1H), 2,07 – 1,93 (m, 3H).

Ejemplo 25

Ácido 4-{5-fluoro-6-[(1-{[4-(propan-2-il)fenil]carbamoil}-D-prolil)amino]piridin-3-il}benzoico (**25**)

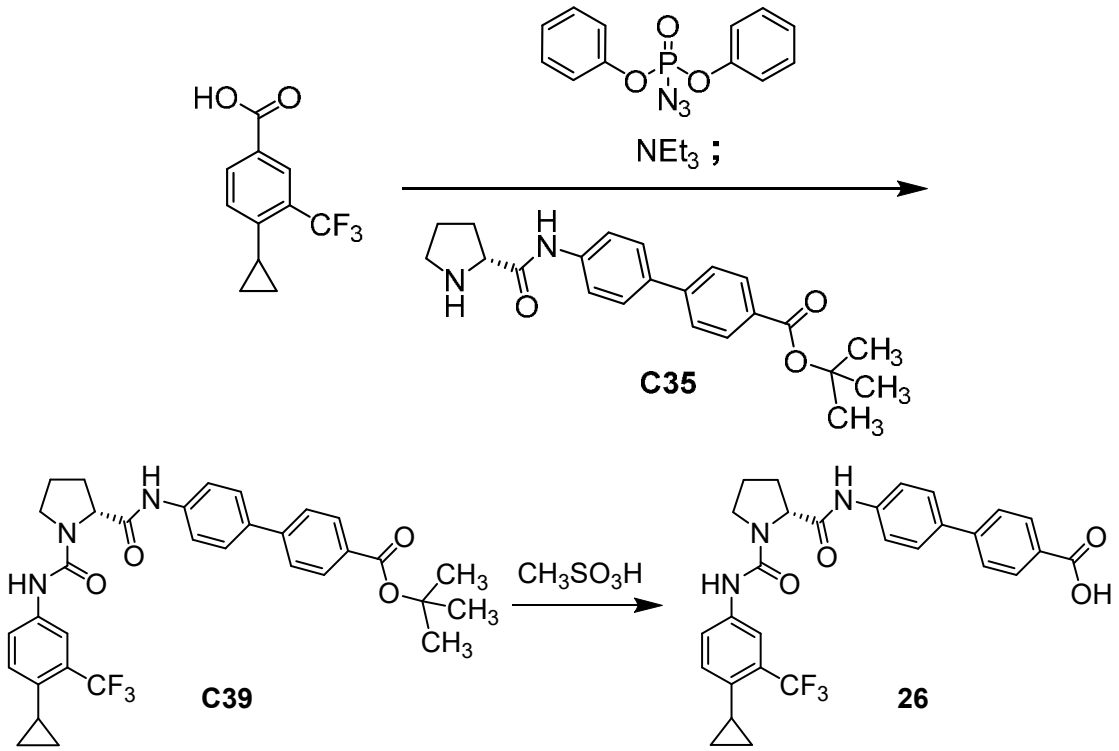


A una solución a 0 °C de 4-(propan-2-il)anilina (31,0 mg, 0,229 mmol) en acetonitrilo (4,0 ml) se le agregó 1,1'-carbonildiimidazol (37,0 mg, 0,228 mmol). Después de que la mezcla de reacción hubiera sido agitada a 0 °C durante 20

minutos, se agregó **C38** (75 mg, 0,21 mmol), seguido por *N,N*-diisopropiletilamina (40 µL, 30 mg, 0,23 mmol). Entonces se retiró el baño de enfriamiento y la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente; después de 1 hora, se concentró *in vacuo* y se purificó mediante HPLC de fase reversa (Columna: Waters Sunfire C18, 19 x 100 mm, 5 µm; fase móvil A: 0,05 % de ácido trifluoroacético en agua (v/v); fase móvil B: 0,05 % de ácido trifluoroacético en acetonitrilo (v/v); gradiente: de 20 % a 60 % de B más de 8,5 minutos, luego 60 % a 95 % de B más de 0,5 minutos, luego 95 % de B durante 1,0 minuto; velocidad de flujo: 25 ml/minuto), obteniendo el ácido 4-{5-fluoro-6-[(1-{[4-(propan-2-il)fenil]carbamoil}-D-prolinil)amino]piridin-3-il}benzoico (**25**). Rendimiento: 22,8 mg, 46,5 µmol, 22 %. LCMS *m/z* 491,4 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6), picos característicos: δ 10,42 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,21 – 8,16 (m, 2H), 8,03 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,92 (br d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 7,43 – 7,38 (m, 2H), 7,10 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 4,63 – 4,56 (m, 1H), 3,69 – 3,62 (m, 1H, asumido; parcialmente oscurecido por el pico del agua), 2,81 (septeto, *J* = 6,8 Hz, 1H), 2,25 – 2,17 (m, 1H), 2,05 – 1,94 (m, 3H), 1,16 (d, *J* = 6,8 Hz, 6H).

Ejemplo 26

Ácido 4'-[(1-{[4-ciclopropil-3-(trifluorometil)fenil]carbamoil}-D-prolil)amino][1,1'-bifenil]-4-carboxílico (**26**)



Etapa 1. Síntesis de ter-butil 4'-[(1-{[4-ciclopropil-3-(trifluorometil)fenil]carbamoil}-D-prolil)amino][1,1'-bifenil]-4-carboxilato (**C39**)

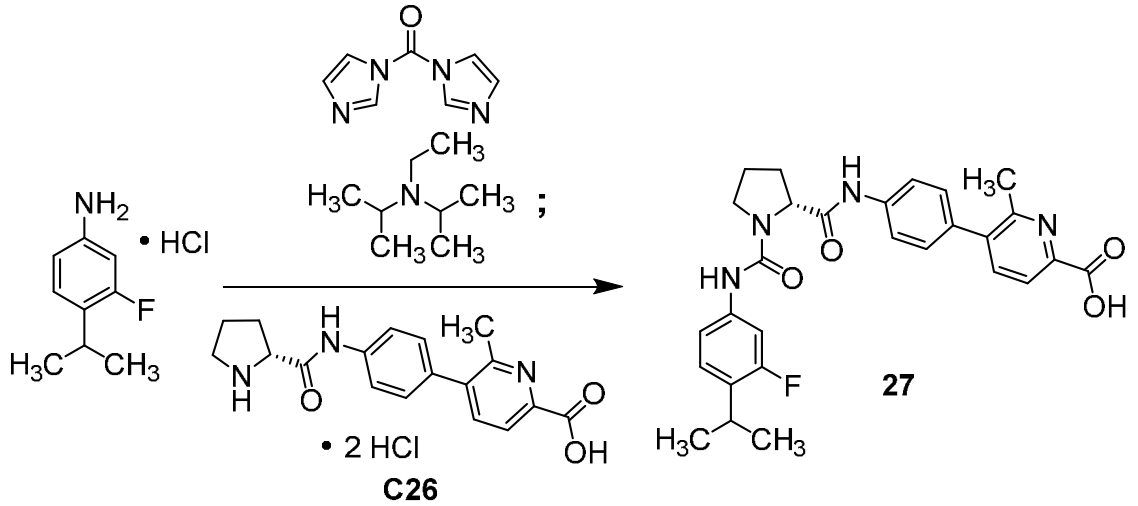
Se agregó difenilfosforazidato (21,4 µL, 99,3 µmol) a una solución de ácido 4-ciclopropil-3-(trifluorometil)benzoico (20 mg, 87 µmol) y trietilamina (12,7 µL, 91,1 µmol) en tolueno (1 ml), tras lo cual la mezcla reaccionante se calentó gradualmente a 110 °C. Después de agitar a 110 °C durante una hora, se enfrió a 40 °C y se agregó **C35** (31,8 mg, 86,8 µmol). La agitación se mantuvo a 40 °C durante 1,5 horas, momento en el que la mezcla reaccionante se dejó enfriar a temperatura ambiente, se agitó durante el fin de semana y se concentró *in vacuo*. De la cromatografía en gel de sílice (gradiente: 0 % a 100 % de acetato de etilo en heptano) se obtuvo **C39** como un sólido. Rendimiento: 31,0 mg, 52,2 µmol, 60 %. LCMS *m/z* 594,5 $[M+H]^+$.

Etapa 2. Síntesis de ácido 4'-[(1-{[4-ciclopropil-3-(trifluorometil)fenil]carbamoil}-D-prolil)amino][1,1'-bifenil]-4-carboxílico (**26**).

Se agregó ácido metanosulfónico (3,73 µL, 57,5 µmol) a una solución de **C39** (31,0 mg, 52,2 µmol) en 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ol (0,5 ml). Después de 2 horas, la mezcla de reacción se concentró bajo un flujo de nitrógeno; el residuo se purificó mediante HPLC de fase inversa (Columna: Waters Sunfire C18, 19 x 100 mm, 5 µm; fase móvil A: 0,05 % de ácido trifluoroacético en agua (v/v); fase móvil B: 0,05 % de ácido trifluoroacético en acetonitrilo (v/v); gradiente: 5 % a 95 % de B durante 8,54 minutos, seguido de 95 % de B durante 1,46 minutos; velocidad de flujo: 25 ml/minuto) para obtener ácido 4'-[(1-{[4-ciclopropil-3-(trifluorometil)fenil]carbamoil}-D-prolil)amino][1,1'-bifenil]-4-carboxílico (**26**). Rendimiento: 16,3 mg, 30,3 µmol, 58 %. LCMS *m/z* 538,4 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 10,15 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 7,99 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,95 – 7,92 (m, 1H), 7,78 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,72 (cuarteto AB, J_{AB} = 8,8 Hz, $\Delta\nu_{AB}$ = 15,2 Hz, 4H), 7,67 (br d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,04 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 4,47 (dd, J = 8,4, 3,8 Hz, 1H), 3,68 – 3,62 (m, 1H), 3,56 – 3,50 (m, 1H, asumido; parcialmente oscurecido por el pico del agua), 2,25 – 2,16 (m, 1H), 2,08 – 1,90 (m, 4H), 0,97 – 0,91 (m, 2H), 0,73 – 0,68 (m, 2H).

Ejemplo 27

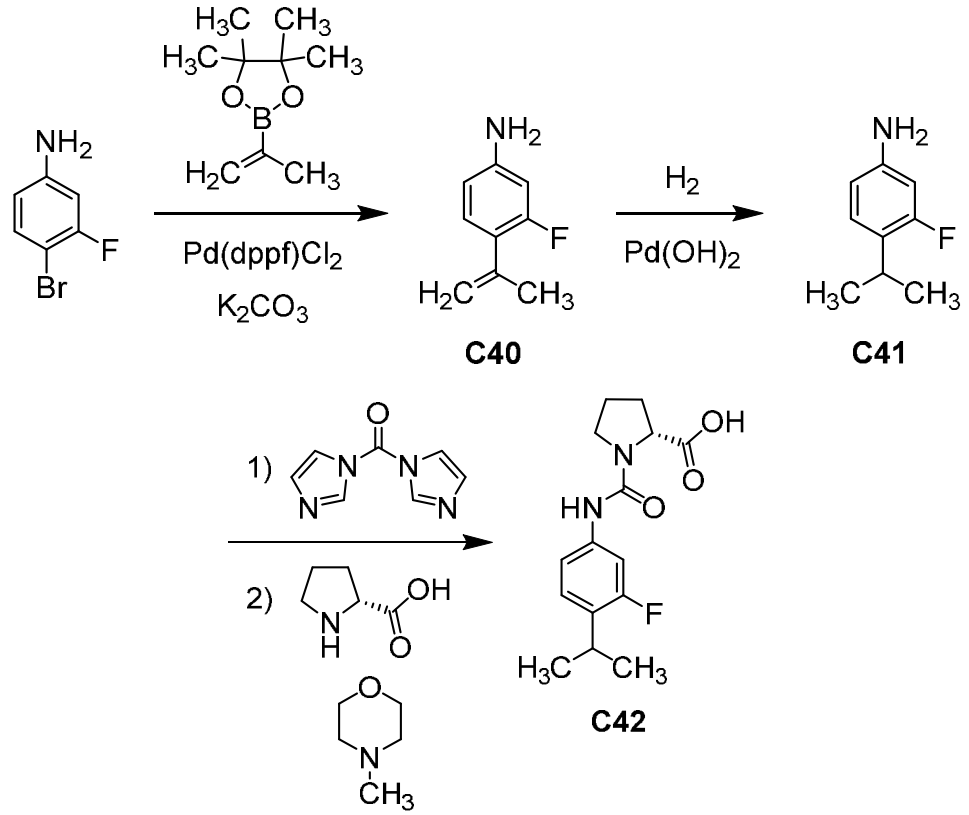
Ácido 5-{4-[(1-{[3-fluoro-4-(propan-2-il)fenil]carbamoil}-D-prolil)amino]fenil}-6-metilpiridin-2-carboxílico (**27**)

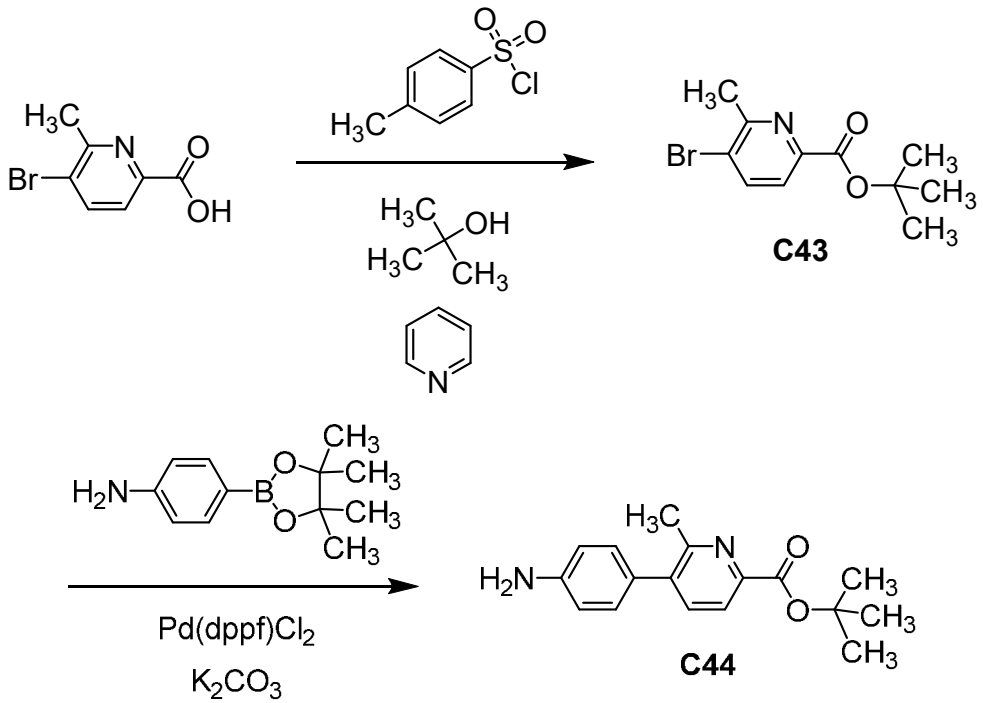


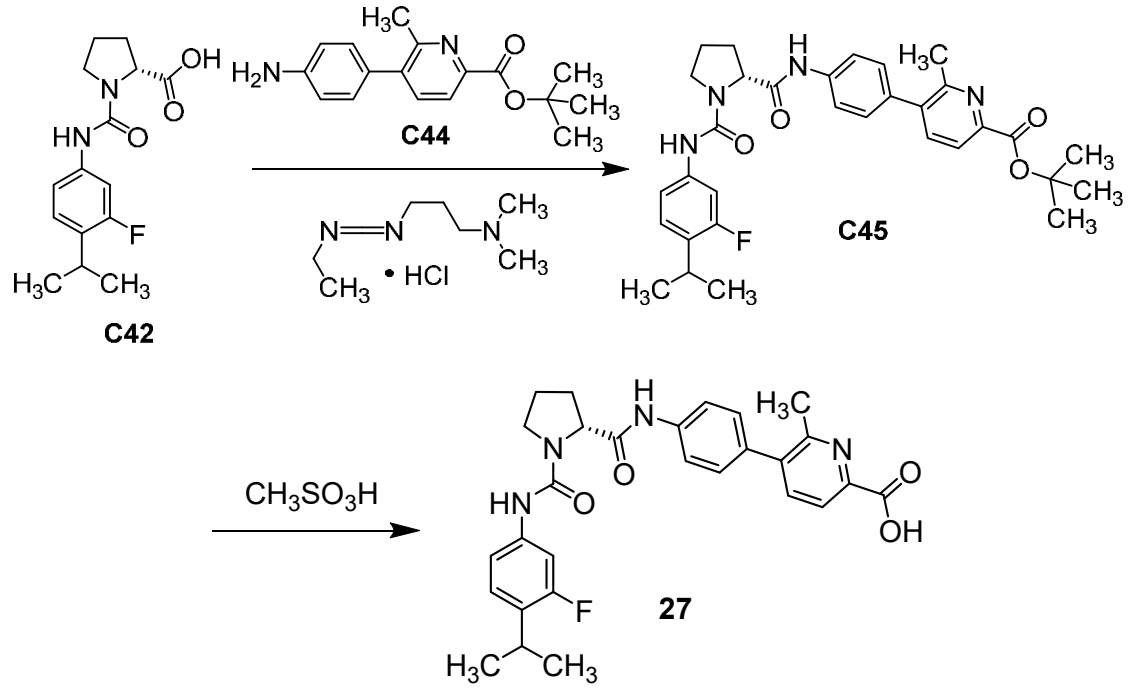
Se agregó 1,1'-carbonildiimidazol (358 mg, 2,21 mmol) a una solución de 3-fluoro-4-(propan-2-il)anilina, sal hidrocloruro (400 mg, 2,11 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0,367 ml, 2,11 mmol) en acetonitrilo (10 ml). Después de que la mezcla de reacción se agitó a 22 °C durante 30 minutos, se agregó a una solución a 0 °C de **C26** (800 mg, 2,01 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (700 µL, 4,02 mmol) en acetonitrilo (5 ml). La mezcla de reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante 18 horas, luego se diluyó con agua (5 ml) y se ajustó el pH a 4 o 5 mediante la adición de ácido clorhídrico 1 M. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 ml), y las capas orgánicas combinadas se concentraron al vacío; la cromatografía en gel de sílice (gradiente: de 0 % a 10 % de metanol en diclorometano) proporcionó un sólido, que se agitó en metil *ter*-butiléter durante tres días, se aisló mediante filtración y se lavó con metil *ter*-butiléter, con lo cual se obtuvo ácido 5-{4-[(1-{[3-fluoro-4-(propan-2-il)fenil]carbamoil}-D-prolil)amino]fenil}-6-metilpiridin-2-carboxílico (**27**) como un sólido blanco. Rendimiento: 360 mg, 0,713 mmol, 35 %. LCMS *m/z* 503,4 $[M-H]^-$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,16 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,92 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,75 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,74 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,45 – 7,35 (m, 3H), 7,24 (dd, componente de sistema ABX, *J* = 8,5, 2,1 Hz, 1H), 7,15 (t, *J* = 8,6 Hz, 1H), 4,48 (dd, *J* = 8,4, 3,7 Hz, 1H), 3,70 – 3,59 (m, 1H), 3,57 – 3,46 (m, 1H), 3,12 – 2,99 (m, 1H, asumido; parcialmente oscurecido por el pico del agua), 2,50 (s, 3H, asumido; coincidente con el pico del solvente), 2,27 – 2,13 (m, 1H), 2,11 – 1,87 (m, 3H), 1,17 (d, *J* = 6,9 Hz, 6H).

Síntesis alternativa del Ejemplo 27

Ácido 5-{4-[(1-{[3-fluoro-4-(propan-2-il)fenil]carbamoil}-D-prolil)amino]fenil}-6-metilpiridin-2-carboxílico (**27**)


Pd(dppf)Cl2
K2CO3
C40
H2
Pd(OH)2
C41
1)
2)
C42


C43
Pd(dppf)Cl2
K2CO3
C44



Etapa 1. Síntesis de 3-fluoro-4-(prop-1-en-2-il)anilina (**C40**).

A una solución de 4-bromo-3-fluoroanilina (5,25 g, 27,6 mmol) en una mezcla de 1,4-dioxano (110 ml) y agua (11 ml) se agregaron 4,4,5,5-tetrametil-2-(prop-1-en-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (4,64 g, 27,6 mmol), carbonato de potasio (11,5 g, 83,2 mmol) y [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio(II) (0,607 g, 0,830 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 90 °C durante 18 horas, luego se diluyó con agua (100 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución saturada de cloruro de sodio acuoso (3 x 60 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se disolvió en éter dietílico (100 ml), se trató con ácido clorhídrico (1 M; 50 ml) y agua (50 ml), y se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. Después de que la capa orgánica se extrajo con agua (50 ml), las capas acuosas combinadas se basificaron a un pH de 9 mediante la adición de bicarbonato de sodio. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (3 x 60 ml) y las capas orgánicas combinadas se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron *in vacuo* lo que proporcionó un aceite (5,0 g). Una porción de este material (2,0 g) se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (Gradiente: 0 % a 50 % de acetato de etilo en heptano) para obtener **C40** como un aceite amarillo (1,31 g). Rendimiento ajustado: 0,940 g corregidos por acetato de etilo residual, 6,22 mmol. Si solo se purifica el 40% del producto crudo, el rendimiento de la reacción es: 56 %. GCMS *m/z* 151,1 [M^+]. ^{1}H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 7,10 (t, *J* = 8,5 Hz, 1H), 6,40 (dd, componente del sistema ABX, *J* = 8,2, 2,4 Hz, 1H), 6,36 (dd,

componente ABX del sistema, *J* = 12,9, 2,3 Hz, 1H), 5,19 – 5,15 (m, 1H), 5,12 – 5,08 (m, 1H), 2,12 – 2,07 (m, 3H).

Etapa 2. Síntesis de 3-fluoro-4-(propan-2-il)anilina (**C41**).

A una solución de **C40** (21,0 g, 139 mmol) en metanol (150 ml) se le agregó hidróxido de paladio (20 %, 10 g), y la mezcla se hidrogenó a 50 °C y 50 psi hasta que el análisis de GCMS indicara el consumo completo del material de partida. La mezcla de reacción se concentró al vacío, luego se purificó con cromatografía en gel de sílice (Gradiente: 0 % a 50 % de diclorometano en hexanos) para obtener **C41** como un aceite de color claro. Rendimiento: 11,4 g, 74,4 mmol, 54 %. GCMS *m/z* 153,1 [M^+]. ^{1}H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 7,00 (t, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,42 (dd, componente del sistema ABX, *J* = 8,2, 2,4 Hz, 1H), 6,35 (dd, componente del sistema ABX, *J* = 12,1, 2,4 Hz, 1H), 3,95 – 3,28 (m, 2H), 3,11 – 6,9 (m, 1H), 1,21 – 6,9 (m, 6H).

Etapa 3. La síntesis de 1-{[3-fluoro-4-(propan-2-il)fenil]carbamoil}-D-prolina (**C42**).

A una solución a 0 °C de 1,1'-carbonildiimidazol (13,2 g, 81,4 mmol) en acetonitrilo (170 ml) se le agregó **C41** (11,4 g, 74,4 mmol). Después de que la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, se concentró bajo presión reducida y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (5 ml).

Se agregaron 4-metilmorfolina (9,80 ml, 89,1 mmol) y una solución del intermediario crudo obtenido anteriormente en tetrahidrofurano (5 ml) a una solución de D-prolina (10,3 g, 89,5 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml), tras lo cual la mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. Se agregó una solución saturada de bicarbonato de sodio en agua (5 ml), lo que proporcionó un pH interno de 7 a 8. La mezcla resultante se lavó con éter etílico (2 x 30 ml), acidificada hasta pH 3 con ácido clorhídrico 4 M, y extraída con acetato de etilo (3 x 50 ml); las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución saturada de cloruro de sodio acuoso (30 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida hasta un volumen de aproximadamente 30 ml. La mezcla heterogénea resultante se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos, se diluyó con metil *ter*-butiléter (125 ml) y se agitó durante 20 minutos adicionales, tras lo cual se agregó heptano (60 ml). Después de 2 horas adicionales de agitación, los sólidos se recolectaron mediante filtración y se purificaron con cromatografía en gel de sílice (Gradiente: 0 % a 5 % de metanol en diclorometano) para obtener **C42** como un sólido blanco (8,71 g). Las fracciones mixtas se sometieron a cromatografía en gel de sílice (Gradiente: 50 % a 100 % de acetato de etilo en heptano) para proporcionar **C42** adicional como un sólido blanco (3,96 g). Rendimiento combinado: 12,7 g, 43,1 mmol,

58 %. LCMS *m/z* 295,3 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, methanol-d_4) δ 7,23 (dd, *J* = 13,0, 2,1 Hz, 1H), 7,15 (dd, componente de sistema ABX, *J* = 8,3, 9,1 Hz, 1H), 7,11 (dd, componente de sistema ABX, *J* = 8,5, 2,0 Hz, 1H), 4,47 (dd, *J* = 8,2, 3,0 Hz, 1H), 3,69 – 3,59 (m, 1H), 3,58 – 3,49 (m, 1H), 3,14 (septeto, *J* = 7,0 Hz, 1H), 2,34 – 2,21 (m, 1H), 2,13 – 2,00 (m, 3H), 1,23 (d, *J* = 6,9 Hz, 6H).

Etapa 4. Síntesis del ter-butilo 5-bromo-6-metilpiridin-2-carboxilato (**C43**).

A una solución de ácido 5-bromo-6-metilpiridin-2-carboxílico (20,0 g, 92,6 mmol) en 2-metilpropan-2-ol (450 ml) se agregaron piridina (35 ml) y cloruro de 4-metilbenceno-1-sulfonilo (52,9 g, 277 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche, luego se agregó agua (300 ml), seguida de hidróxido de sodio sólido (1,5 g, 38 mmol), lo que proporcionó un pH de 12. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (2 x 300 ml); las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución saturada de cloruro de sodio acuoso (3 x 200 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron *in vacuo* para obtener **C43** como un aceite amarillo. Rendimiento: 24,8 g, 91,1 mmol, 98 %. LCMS *m/z* 272,2 (patrón de isótopo de bromo observado) $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,14 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,70 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 2,60 (s, 3H), 1,53 (s, 9H).

Etapa 5. Síntesis de ter-butil 5-(4-aminofenil)-6-metilpiridin-2-carboxilato (**C44**).

A una solución de 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina (74,9 g, 342 mmol) en una mezcla de 1,4-dioxano (1,5 L) y agua (300 ml) se agregaron **C43** (93,0 g, 342 mmol), carbonato de potasio (94,5 g, 684 mmol) y dicloruro de [1,1”-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II) (12,5 g, 17,1 mmol). Después de que la mezcla de reacción se calentó a 90 °C durante 2 horas, se combinó con una reacción similar que se llevó a cabo con **C43** (1,00 g, 3,67 mmol) y se concentró *in vacuo*. El residuo se filtró, luego se extrajo con acetato de etilo (2 x 700 ml); las capas orgánicas combinadas se lavaron secuencialmente con agua (300 ml) y solución saturada de cloruro de sodio acuoso (2 x 600 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. La cromatografía en gel de sílice (Gradiente: 0 % a 30 % de acetato de etilo en éter de petróleo) proporcionó un sólido, el cual se agitó con éter de petróleo (60 ml) durante 10 minutos. La recolección del sólido mediante filtración, seguida del lavado de la torta de filtración con éter de petróleo (2 x 6 ml), proporcionó **C44** como un sólido de color amarillo claro. Rendimiento: 77,0 g, 271 mmol, 79 %. LCMS *m/z* 285,3 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,81 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,66 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,10 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 6,66 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 5,34 (s, 2H), 2,50 (s, 3H; asumido; coincidente con el pico del solvente), 1,56 (s, 9H).

Etapa 6. Síntesis de ter-butil 5-{4-[(1-{[3-fluoro-4-(propan-2-ilo)fenil]carbamoil}-D-prolil)amino]fenil}-6-metilpiridin-2-carboxilato (C45).

A una solución de **C42** (22,5 g, 76,4 mmol) en diclorometano (300 ml) se le agregó clorhidrato de 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etilcarbodiimida (16,4 g, 85,5 mmol), seguido de **C44** (21,7 g, 76,4 mmol). Después de agitar la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 20 horas, el análisis de LCMS indicó la conversión a **C45**: LCMS *m/z* 561,5 $[M+H]^+$. La mezcla de reacción se diluyó con agua (300 ml) y diclorometano (200 ml); la capa acuosa se extrajo con diclorometano (2 x 200 ml) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución saturada de cloruro de sodio acuoso, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se calentó en acetonitrilo (250 ml) para obtener una solución; al enfriarse, se formó un precipitado y la suspensión se agitó durante toda la noche. La recolección de los sólidos mediante filtración produjo **C45** como un sólido blanco (29,5 g). Los licuados madre se concentraron bajo presión reducida y se trataron de la misma manera con acetonitrilo (50 ml) para obtener **C45** adicional como un sólido blanco (7,50 g). Rendimiento combinado: 37,0 g, 66,0 mmol, 86 %. ^{1}H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 9,92 (s, 1H), 7,89 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,66 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 7,60 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,31 (dd, *J* = 12,2, 2,2 Hz, 1H), 7,24 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H, asumido; parcialmente oscurecido por el pico del solvente.), 7,16 (t, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,02 (dd, *J* = 8,3, 2,2 Hz, 1H), 6,46 (s, 1H), 4,78 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 3,63 – 3,54 (m, 1H), 3,48 – 3,38 (m, 1H), 3,18 (septeto, *J* = 6,9 Hz, 1H), 2,67 (dd, *J* = 12,6, 6,2 Hz, 1H), 2,58 (s, 3H), 2,34 – 2,20 (m, 1H), 2,20 – 2,09 (m, 1H), 2,00 – 1,85 (m, 1H), 1,64 (s, 9H), 1,24 (d, *J* = 6,9 Hz, 6H).

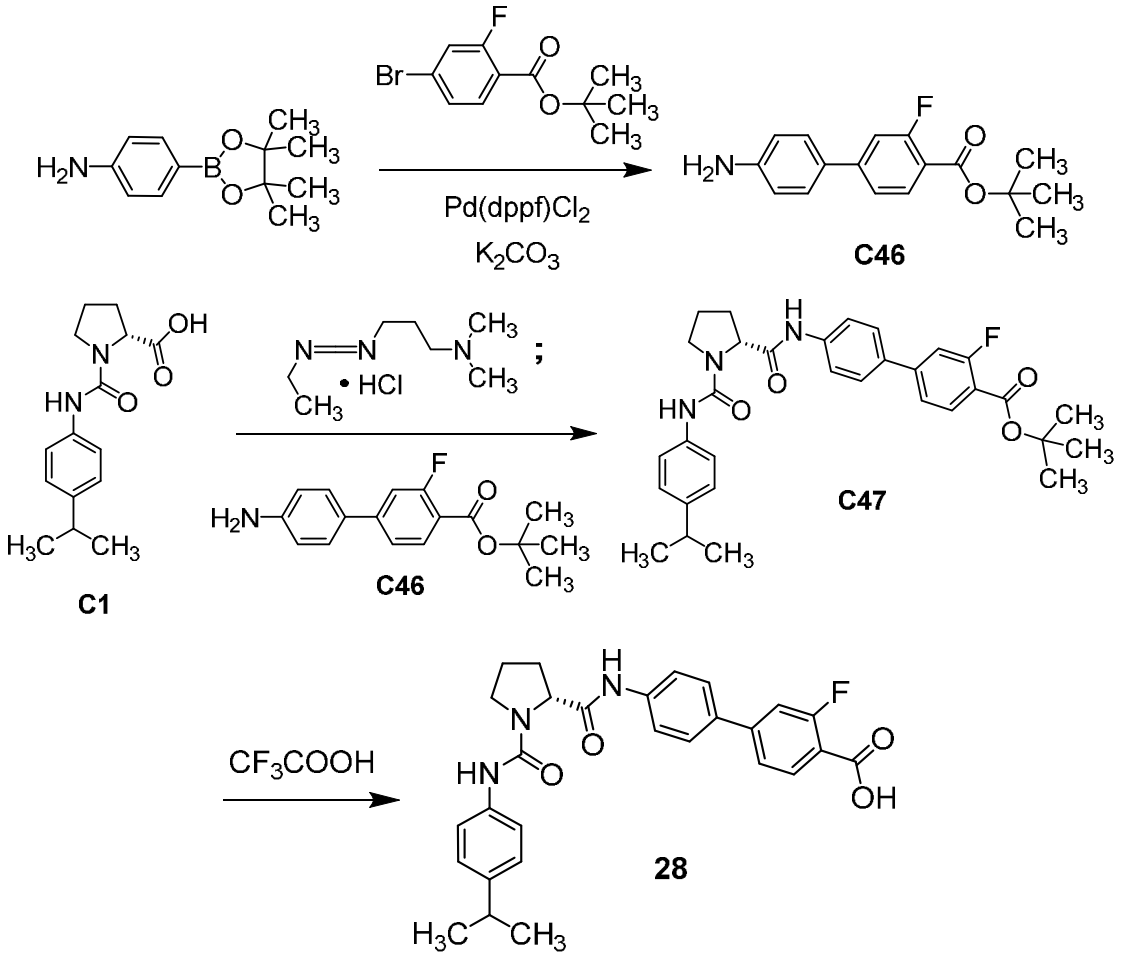
Etapa 7. Síntesis de ácido 5-{4-[(1-{[3-fluoro-4-(propan-2-il)fenil]carbamoil}-D-prolil)amino]fenil}-6-metilpiridin-2-carboxílico (**27**).

Ácido trifluoroacético (25,5 ml, 393 mmol) se agregó a una solución de **C45** (22,0 g, 39,2 mmol) en 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ol (170 ml). Después de que la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, se trató con acetato de propan-2-ilo (250 ml); el sólido resultante se recolectó mediante filtración y se secó *in vacuo*, tras lo cual se disolvió en una mezcla de butan-2-ona / acetato de etilo / n-butanol (1:1:0.1, 250 ml). Esta solución se trató con solución saturada de bicarbonato de sodio acuoso (250 ml), y la mezcla heterogénea resultante se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente y se filtró. Los sólidos recolectados se distribuyeron entre butan-2-ona / acetato de etilo / n-butanol (1:1:0.1, 250 ml) y agua (100 ml), y la mezcla resultante se acidificó hasta un pH de 4 mediante la adición de

ácido clorhídrico concentrado (aproximadamente 10 ml). Después de que la capa acuosa se extrajera con una mezcla de butan-2-ona / acetato de etilo / n-butanol (1:1:0.1, 2 x 50 ml), las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron *in vacuo*. El residuo se trituro con éter dietílico (150 ml) para proporcionar el ácido 5-{4-[(1-{[3-fluoro-4-(propan-2-il)fenil]carbamoil}-D-prolil)amino]fenil}-6-metilpiridin-2-carboxílico (**27**) como un sólido blanco. Rendimiento: 17,9 g, 35,5 mmol, 91 %. LCMS *m/z* 505,5 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,16 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,92 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,79 – 7,71 (m, 3H), 7,45 – 7,36 (m, 3H), 7,24 (dd, componente de sistema ABX, *J* = 8,4, 2,1 Hz, 1H), 7,16 (dd, componente de sistema ABX, *J* = 8,7, 8,6 Hz, 1H), 4,48 (dd, *J* = 8,3, 3,7 Hz, 1H), 3,69 – 3,60 (m, 1H), 3,57 – 3,47 (m, 1H), 3,06 (septeto, *J* = 6,9 Hz, 1H), 2,50 (s, 3H, asumido; mayormente oscurecido por el pico del solvente), 2,27 – 2,14 (m, 1H), 2,11 – 1,87 (m, 3H), 1,17 (d, *J* = 6,9 Hz, 6H).

Ejemplo 28

Ácido 3-fluoro-4'-[(1-{[4-(propan-2-ilo)fenil]carbamoil}-D-prolil)amino][1,1'-bifenil]-4-carboxílico (**28**)



Etapa 1. Síntesis de ter-butil 4'-amino-3-fluoro[1,1'-bifenil]-4-carboxilato (**C46**).

A una solución de 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina (83,6 g, 382 mmol) en una mezcla de 1,4-dioxano (1,6 L) y agua (160 ml) se le agregó ter-butilo 4-bromo-2-fluorobenzoato (100 g, 363 mmol) y carbonato de potasio (100 g, 724 mmol), seguido por [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) (10,6 g, 14,5 mmol), y la mezcla de reacción se calentó a 85 °C. Después de 4 horas, se permitió enfriar a temperatura ambiente y se filtró a través de tierra de diatomeas. El filtrado se diluyó con agua (500 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 500 ml); las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución saturada de cloruro de sodio acuoso (2 x 500 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron *in vacuo*. La cromatografía en gel de sílice (Gradiente: 0 % a 50 % de acetato de etilo en éter de petróleo) proporcionó material que luego se trató con una mezcla de éter de petróleo y acetato de etilo (5:1, 50 ml) y agitado a 25 °C durante 30 minutos. El sólido se recolectó mediante filtración para proporcionar **C46** como un sólido amarillo (56,8 g). La concentración del filtrado bajo presión reducida, y la agitación del residuo en una mezcla de éter de petróleo y acetato de etilo (4:1, 50 ml) durante 30 minutos, proporcionaron **C46** adicional mediante filtración, nuevamente como un sólido amarillo (13,2 g). El tratamiento de este filtrado de manera similar, pero con una mezcla de 3:1 de éter de petróleo y acetato de etilo, dio como resultado un tercer cultivo de **C46** como un sólido amarillo (15,3 g). Rendimiento combinado: 85,3 g, 297 mmol, 82 %. LCMS *m/z* 287,9 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,78 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 7,52 – 7,43 (m, 4H), 6,64 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 5,50 (s, 2H), 1,54 (s, 9H).

Etapa 2. Síntesis de ter-butil 3-fluoro-4'-[(1-{[4-(propan-2-il)fenil]carbamoil}-D-prolil)amino][1,1”-bifenil]-4-carboxilato (**C47**).

A una solución enfriada (temperatura interna de 1,1 °C) de **C1** (10,9 g, 39,4 mmol) en acetonitrilo (180 ml) se le agregó clorhidrato de 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etilcarbodiimida (8,11 g, 42,3 mmol) de manera gradual, de modo que la temperatura interna se mantuviera por debajo de 1,2 °C durante el transcurso de la adición. Después de 1 hora, C46 (99,4%, 10,4 g, 36,0 mmol) se agregó gradualmente a la mezcla de reacción fría, y luego se continuó agitando durante 45 minutos antes de retirar el baño de hielo; la mezcla de reacción se dejó entonces agitar durante 5 horas a temperatura ambiente. Los sólidos se recolectaron mediante filtración, y la torta de filtración se enjuagó con acetonitrilo (2 x 60 ml), lo que proporcionó **C47** como un sólido blanco hueso. Rendimiento: 15,9 g, 29,1 mmol, 81 %. LCMS *m/z* 546,5 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 10,17 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,85 (t, J = 8,0 Hz, 1H),

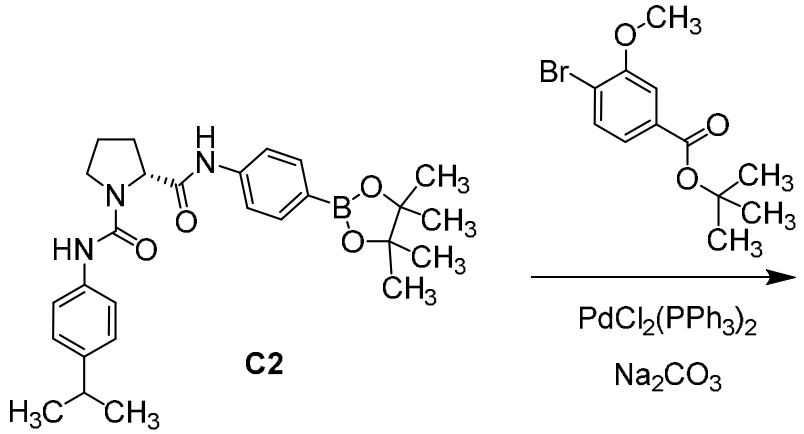
7,78 – 7,72 (m, 4H), 7,64 – 7,59 (m, 2H), 7,40 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,09 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 4,47 (dd, *J* = 8,3, 3,7 Hz, 1H), 3,68 – 3,61 (m, 1H), 3,54 – 3,48 (m, 1H), 2,80 (septeto, *J* = 6,9 Hz, 1H), 2,24 – 2,14 (m, 1H), 2,08 – 1,99 (m, 1H), 1,99 – 1,89 (m, 2H), 1,55 (s, 9H), 1,16 (d, *J* = 6,9 Hz, 6H).

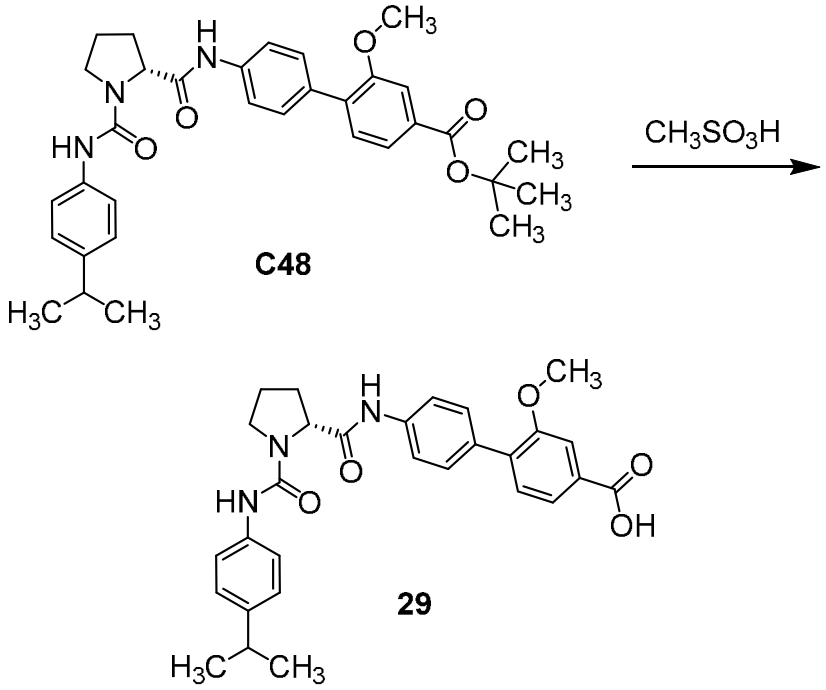
Etapa 3. Síntesis de ácido 3-fluoro-4'-[(1-{[4-(propan-2-il)fenil]carbamoil}-D-prolil)amino][1,1'-bifenil]-4-carboxílico (**28**).

A una solución de **C47** (69,5 g, 127 mmol) en diclorometano (650 ml) a 0 °C se le agregó ácido trifluoroacético (232 g, 2,03 mol). La mezcla de reacción se permitió calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 4 horas, luego se concentró *in vacuo* y el residuo se diluyó con acetato de propan-2-ilo (400 ml) y se agitó durante 1 hora. El sólido resultante se recolectó mediante filtración, se enjuagó sucesivamente con acetato de propan-2-ilo (2 x 50 ml) y éter ter-butilo metílico (2 x 50 ml), y se disolvió en una mezcla de acetato de propan-2-ilo (300 ml) y metanol (10 ml). Después de que esta mezcla hubiera sido agitada durante 1 hora, se filtró; la torta de filtro se enjuagó sucesivamente con acetato de propan-2-ilo (2 x 30 ml) y éter ter-butilo metílico (2 x 40 ml) para proporcionar, después de la liofilización para eliminar el solvente residual, el ácido 3-fluoro-4'-[(1-{[4-(propan-2-il)fenil]carbamoil}-D-prolil)amino][1,1'-bifenil]-4-carboxílico (**28**) como un sólido blanco. Rendimiento: 55,4 g, 113 mmol, 89 %. LCMS *m/z* 490,4 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13,18 (br s, 1H), 10,17 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,91 (t, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,79 – 7,72 (m, 4H), 7,66 – 7,58 (m, 2H), 7,40 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 7,08 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 4,47 (dd, *J* = 8,3, 3,6 Hz, 1H), 3,70 – 3,60 (m, 1H), 3,56 – 3,46 (m, 1H), 2,80 (septeto, *J* = 6,9Hz, 1H), 2,26 – 2,13 (m, 1H), 2,10 – 1,87 (m, 3H), 1,16 (d, *J* = 6,9 Hz, 6H).

Ejemplo 29

Ácido 2-metoxi-4'-[(1-{[4-(propan-2-il)fenil]carbamoil}-D-prolil)amino][1,1'-bifenil]-4-carboxílico (**29**)





Etapa 1. Síntesis de ter-butil 2-metoxi-4'-[(1-{[4-(propan-2-il)fenil]carbamoil}-D-prolil)amino][1,1'-bifenil]-4-carboxilato (**C48**).

Se evacuó un vial que contenía ter-butilo 4-bromo-3-metoxibenzoato (474 mg, 1,65 mmol), **C2** (750 mg, 1,57 mmol) y dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (88,2 mg, 0,126 mmol), y luego se cargó con nitrógeno. Este ciclo de evacuación se repitió dos veces, tras lo cual se agregó 1,4-dioxano desgasificado (10,5 ml) y solución acuosa de carbonato de sodio (2 M; 2,36 ml, 4,72 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó adicionalmente con nitrógeno durante 10 minutos antes de colocarla en un bloque calefactor de aluminio y mantenida a 90 °C durante 3 horas. Una vez que se enfrió a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con agua (10 ml). La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 ml), y las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución saturada de cloruro de sodio acuoso (40 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron *in vacuo*. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (Gradiente: 0 % a 50 % de acetato de etilo en heptano) proporcionó **C48** como un sólido blanco. Rendimiento: 560 mg, 1,00 mmol, 64 %. LCMS *m/z* 558,5 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 9,87 (s, 1H), 7,62 (dd, *J* = 7,8, 1,6 Hz, 1H), 7,61 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 7,58 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 7,48 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 7,32 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,32 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,20 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 6,28 (s, 1H), 4,77 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,59 – 3,51 (m, 1H), 3,47 – 3,36 (m, 1H), 2,89 (septeto, *J* = 6,9 Hz, 1H), 2,68 (br dd, *J* = 12,5, 6,2 Hz, 1H), 2,31 – 2,19 (m, 1H), 2,19 – 2,08 (m, 1H), 1,97 – 1,84 (m, 1H), 1,61 (s, 9H), 1,24 (d, *J* =

6,9 Hz, 6H).

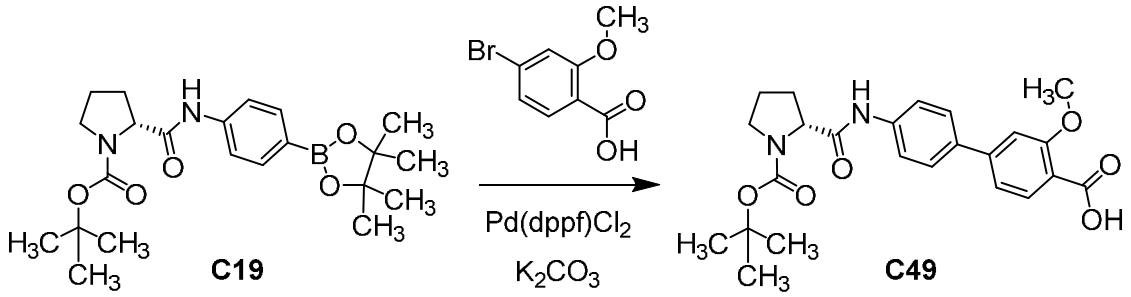
Etapa 2. Síntesis de ácido 2-metoxi-4'-[(1-{[4-(propan-2-il)fenil]carbamoil}-D-prolil)amino][1,1'-bifenil]-4-carboxílico (**29**).

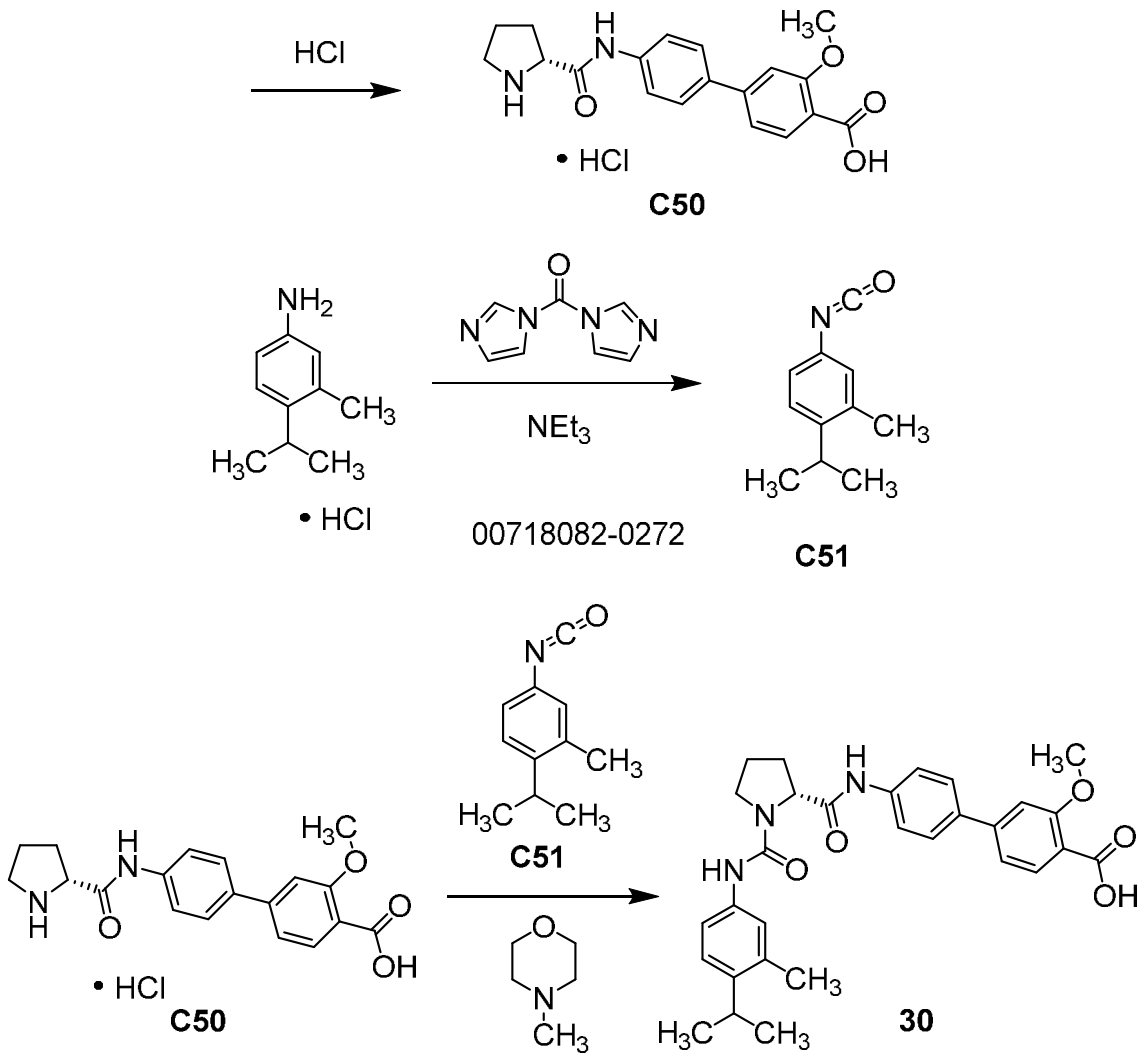
Se agregó ácido metanosulfónico (60,5 µL, 0,932 mmol) a una solución de **C48** (400 mg, 0,717 mmol) en 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ol (7,2 ml). Después de 20 minutos a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró *in vacuo* para eliminar el 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ol. El residuo se suspendió en una mezcla de agua (5 ml) y acetonitrilo (3 ml); el precipitado resultante se recolectó mediante filtración, lo que proporcionó el ácido 2-metoxi-4'-[(1-{[4-(propan-2-il)fenil]carbamoil}-D-prolil)amino][1,1'-bifenil]-4-carboxílico (**29**) como un sólido. Rendimiento: 283 mg, 0,564 mmol, 79 %. LCMS *m/z* 502,5 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d_4) δ 7,70 – 7,66 (m, 2H), 7,63 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 7,49 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 7,39 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,32 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 7,13 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 4,58 (dd, *J* = 8,3, 3,4 Hz, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,78 – 3,69 (m, 1H), 3,63 – 3,54 (m, 1H), 2,84 (septeto, *J* = 6,9 Hz, 1H), 2,37 – 2,24 (m, 1H), 2,23 – 2,00 (m, 3H), 1,21 (d, *J* = 6,9 Hz, 6H).

Una porción de este material (17 mg) se sometió a HPLC de fase reversa (Columna: Waters Sunfire C18, 19 x 100 mm, 5 µm; fase móvil A: 0,05 % de ácido trifluoroacético en agua (v/v); fase móvil B: 0,05 % de ácido trifluoroacético en acetonitrilo (v/v); gradiente: 5 % a 95 % de B durante 8,54 minutos, seguido de 95 % de B durante 1,46 minutos; velocidad de flujo: 25 ml/min), lo que resultó en la obtención de ácido 2-metoxi-4'-[(1-{[4-(propan-2-il)fenil]carbamoil}-D-prolil)amino][1,1'-bifenil]-4-carboxílico (**29**; 12 mg).

Ejemplo 30

Ácido 3-metoxi-4'-[(1-{[3-metil-4-(propan-2-il)fenil]carbamoil}-D-prolil)amino][1,1'-bifenil]-4-carboxílico (**30**)





Etapa 1. Síntesis de ácido 4'-{[1-(ter-butoxicarbonil)-D-prolil]amino}-3-metoxi[1,1'-bifenil]-4-carboxílico (**C49**).

A una solución de C19 (1,00 g, 2,40 mmol) y ácido 4-bromo-2-metoxibenzoico (610 mg, 2,64 mmol) en una mezcla de 1,4-dioxano (12 ml) y agua (3 ml) a 25 °C se le agregó carbonato de potasio (996 mg, 7,21 mmol) y [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) (176 mg, 0,240 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó con nitrógeno durante 1 minuto y se calentó a 100 °C. Después de 16 horas, el análisis de LCMS indicó conversión a **C49**: LCMS *m/z* 441,3 $[M+H]^+$. La mezcla de reacción se enfrió y filtró; el filtrado se diluyó con agua (50 ml), se acidificó hasta un pH de aproximadamente 6 mediante la adición de ácido clorhídrico concentrado y se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de sodio (2 x 50 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron *in vacuo*

para proporcionar **C49** como un sólido amarillo (1,06 g). La mayor parte de este material se usó directamente en la siguiente etapa.

Etapa 2. Síntesis de ácido 3-metoxi-4'-(D-prolilamino)[1,1'-bifenil]-4-carboxílico, clorhidrato (**C50**).

A una solución de **C49** (de la etapa anterior; 1,00 g, ≤2.26 mmol) en diclorometano (8 ml) se le agregó una solución de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (4 M; 4 ml, 16 mmol). Después de que la mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 2 horas, se concentró *in vacuo*, se diluyó con diclorometano (15 ml) y se concentró bajo presión reducida; esta dilución / concentración se llevó a cabo un total de 3 veces. El sólido resultante se agitó con una mezcla de diclorometano y acetato de etilo (1:1, 20 ml) durante 30 minutos, tras lo cual la mezcla se filtró. La torta de filtro se lavó con acetato de etilo (10 ml) para obtener **C50** como un sólido amarillo (850 mg). Una porción de este material se utilizó en la Etapa 4. LCMS *m/z* 341,2 $[M+H]^+$.

Etapa 3. Síntesis de 4-isocianato-2-metil-1-(propan-2-il)benceno (**C51**).

Se agregó trietilamina (37,5 µL, 0,269 mmol) a una solución de clorhidrato de 3-metil-4-(propan-2-il)anilina (50 mg, 0,27 mmol) en acetonitrilo (2 ml); después de que la mezcla se agitó a 25 °C durante 5 minutos, se agregó 1,1'-carbonildiimidazol (43,.7 mg, 0,269 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 1 hora. La eliminación del disolvente *in vacuo* proporcionó **C51** en bruto como un sólido marrón, que se progresó directamente a la siguiente etapa.

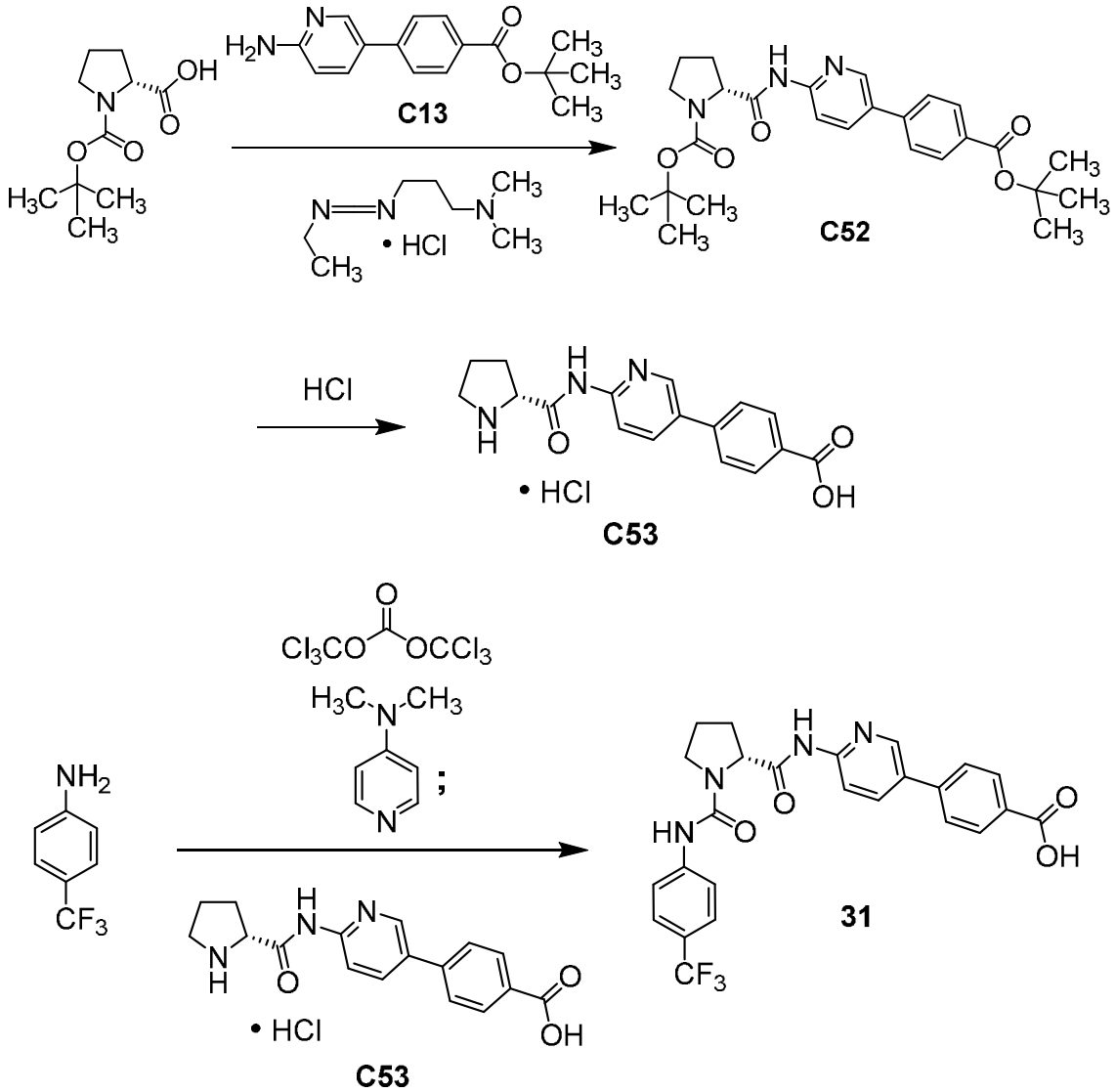
Etapa 4. Síntesis de ácido 3-metoxi-4'-[(1-{[3-metil-4-(propan-2-il)fenil]carbamoil}-D-prolil)amino][1,1'-bifenil]-4-carboxílico (**30**).

A una solución de **C50** (de la Etapa 2; 101 mg, ≤0,268 mmol) en tetrahidrofurano (2,0 ml) se le agregó 4-metilmorfolina (0,147 ml, 1,34 mmol). La mezcla se agitó a 25 °C durante 5 minutos, tras lo cual se agregó **C51** (de la etapa anterior; ≤0,27 mmol), y la agitación se continuó a 25 °C durante 3 días. Después de que la mezcla de reacción se diluyera con agua (30 ml), se acidificó hasta un pH de aproximadamente 4 mediante la adición de ácido clorhídrico 1 M y se extrajo con acetato de etilo (2 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de sodio (2 x 50 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron *in vacuo*; la purificación se realizó mediante HPLC de fase reversa (Columna: C18, 40 x 150 mm; fase móvil A: agua que contenía 0,05 % de hidróxido de amonio y 10 mM de bicarbonato de amonio en agua; fase móvil B: acetonitrilo; gradiente: 8 % a 48 % de B; velocidad de flujo: 60 ml/min) proporcionó ácido 3-metoxi-4'-[(1-{[3-metil-4-(propan-2-il)fenil]carbamoil}-D-prolil)amino][1,1'-

bifenil]-4-carboxílico (**30**) como un sólido blanco. Rendimiento: 32,6 mg, 63,2 µmol, 23 % en 3 etapas. LCMS *m/z* 516,4 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,14 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,73 (s, 4H), 7,70 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,31 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,30 – 7,24 (m, 3H), 7,09 – 7,04 (m, 1H), 4,47 (dd, *J* = 8,4, 3,6 Hz, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,68 – 3,59 (m, 1H), 3,55 – 3,46 (m, 1H), 3,01 (septeto, *J* = 6,9 Hz, 1H), 2,22 (s, 3H), 2,22 – 2,13 (m, 1H), 2,09 – 1,88 (m, 3H), 1,13 (d, *J* = 6,8 Hz, 6H).

Ejemplo 31

Ácido 4-{6-[(1-{[4-(trifluorometil)fenil]carbamoil}-D-prolil)amino]piridin-3-il}benzoico (**31**)



Etapa 1. Síntesis de ter-butil (2R)-2-({5-[4-(tert-butoxicarbonil)fenil]piridin-2-il}carbamoil)pirrolidina-1-carboxilato (**C52**).

Se mezclaron 1-(ter-butoxicarbonil)-D-prolina (900 mg, 4,18 mmol), **C13** (1,13 g, 4,18 mmol) y clorhidrato de 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etilcarbodiimida (1,04 g, 5,42 mmol) en diclorometano (21 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante

toda la noche. La mezcla de reacción se diluyó luego con diclorometano y se lavó secuencialmente con agua y con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró *in vacuo*. La cromatografía en gel de sílice (Gradiente: 0 % a 100 % de acetato de etilo en heptano) proporcionó **C52** como un sólido blanco; según el análisis de RMN de 1H, este material existe como una mezcla de rotámeros. Rendimiento: 1,39 g, 2,97 mmol, 71 %. LCMS *m/z* 468,5 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [10,76 (s) y 10,70 (s), total 1H], 8,73 (br s, 1H), 8,25 – 8,14 (m, 2H), 7,92 (cuarteto AB, J_{AB} = 8,5 Hz, Δv_{AB} = 47,2 Hz, 4H), [4,49 – 4,42 (m) y 4,40 (dd, J = 8,3, 4,2 Hz), total 1H], 3,48 – 3,3 (m, 2H, asumido; parcialmente oscurecido por el pico del agua), 2,29 – 2,10 (m, 1H), 1,96 – 1,73 (m, 3H), 1,57 (s, 9H), [1,40 (s) y 1,27 (s), total 9H].

Etapa 2. Síntesis del clorhidrato de ácido 4-[6-(D-prolilamino)piridin-3-il]benzoico (**C53**).

Se agregó una solución de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (4,0 M; 20 ml, 80 mmol) a una solución de **C52** (1,39 g, 2,97 mmol) en 1,4-dioxano (20 ml), tras lo cual la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. Se agregó nuevamente una solución de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (4,0 M; 20 ml, 80 mmol); después de que la mezcla de reacción se hubiera agitado durante otra noche, los sólidos se recogieron mediante filtración. La torta de filtración se lavó con 1,4-dioxano para obtener **C53** como un sólido blanco (1,16 g). Una porción de este material se usó en el siguiente experimento. LCMS *m/z* 312,2 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,32 (s, 1H), 10,11 – 9,98 (m, 1H), 8,79 (br d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,76 – 8,65 (m, 1H), 8,26 (dd, J = 8,7, 2,5 Hz, 1H), 8,16 (br d, J = 8,7 Hz, 1H), 8,04 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,88 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 4,52 – 4,40 (m, 1H), 3,36 – 3,20 (m, 2H), 2,48 – 2,37 (m, 1H), 2,06 – 1,88 (m, 3H).

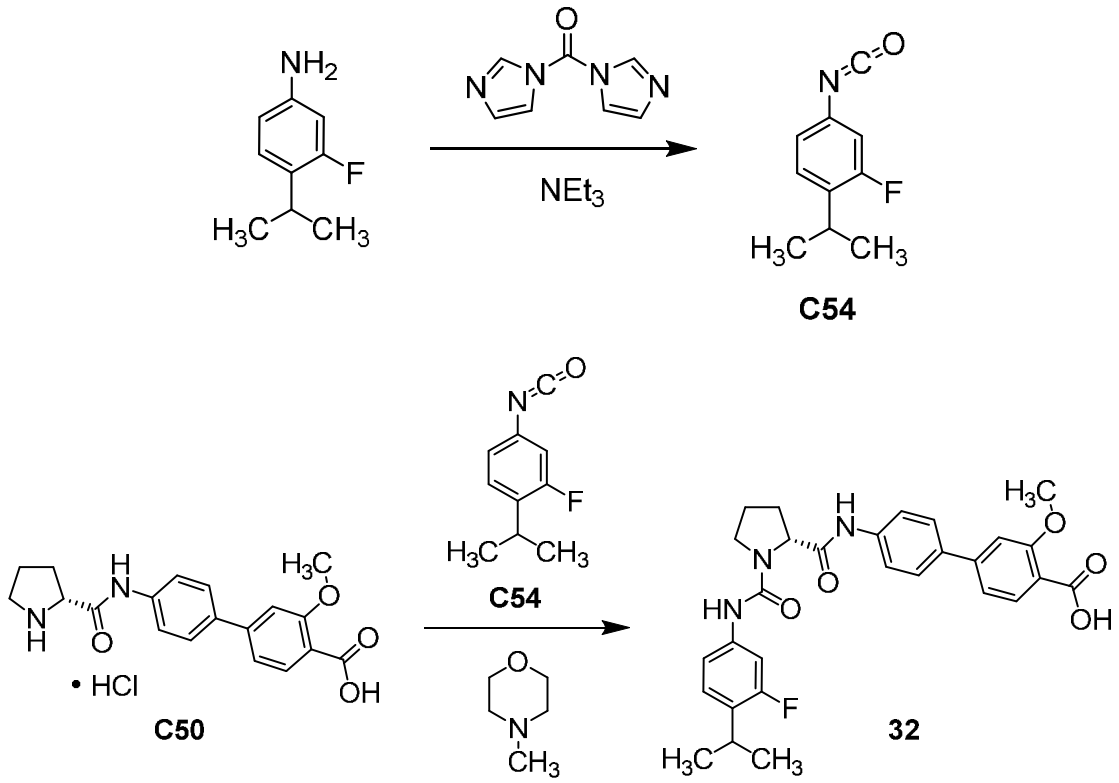
Etapa 3. Síntesis de ácido 4-{6-[(1-{[4-(trifluorometil)fenil]carbamoil}-D-prolil)amino]piridin-3-il}benzoico (**31**).

Se trató una solución de 4-(trifluorometil)anilina (169 mg, 1,05 mmol) en diclorometano (11,5 ml) con una solución de carbonato de bis(triclorometil) (109 mg, 0,367 mmol) en diclorometano (1 ml), seguido por piridin-4-(dimetilamino) (639 mg, 5,23 mmol). Después de agitar la mezcla de reacción durante 1 hora a temperatura ambiente, se agregó **C53** (de la etapa anterior, 450 mg, ≤1.15 mmol) en una porción, y se continuó la agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. La capa mezcla de reacción se acidificó a un pH de aproximadamente 3 mediante la adición de ácido clorhídrico 1 M y luego se extrajo con una mezcla 2:2:1 de acetato de etilo/butan-2-

ona/butan-2-ol; la capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó en sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío. El material resultante se trituró en éter dietílico, luego se trató con una pequeña cantidad de diclorometano al 10% en metanol y se agitó durante 30 minutos; la recolección del sólido resultante mediante filtración proporcionó ácido 4-{6-[(1-{[4-(trifluorometil)fenil]carbamoil}-D-prolil)amino]piridin-3-il}benzoico (**31**) como un sólido blanco (124 mg). El filtrado se concentró casi hasta secarse, se trató con una pequeña cantidad de diclorometano al 10% en metanol y se agitó durante 30 minutos. La filtración proporcionó un segundo lote de ácido 4-{6-[(1-{[4-(trifluorometil)fenil]carbamoil}-D-prolil)amino]piridin-3-il}benzoico (**31**) como un sólido blanco (24 mg). Rendimiento combinado: 148 mg, 0,297 mmol, 26 % en 2 etapas. LCMS *m/z* 499,4 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,99 (br s, 1H), 10,72 (s, 1H), 8,74 (t, *J* = 1,7 Hz, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,18 (d, *J* = 1,7 Hz, 2H), 8,02 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,86 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,75 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,58 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 4,69 – 4,61 (m, 1H), 3,72 – 3,63 (m, 1H), 3,62 – 3,53 (m, 1H), 2,28 – 2,15 (m, 1H), 2,09 – 1,90 (m, 3H).

Ejemplo 32

Ácido 4'-[(1-{[3-fluoro-4-(propan-2-il)fenil]carbamoil}-D-prolil)amino]-3-metoxi[1,1”-bifenil]-4-carboxílico (**32**)



Etapa 1. Síntesis de 2-fluoro-4-isocianato-1-(propan-2-il)benceno (**C54**).

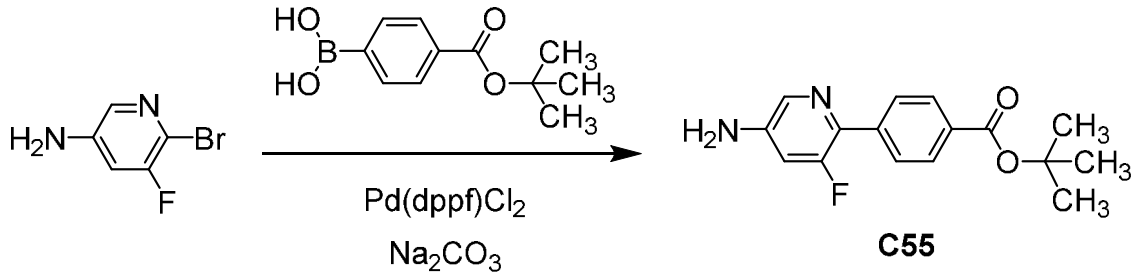
Se agregó trietilamina (54,6 µl, 0,392 mmol) a una solución de 3-fluoro-4-(propan-2-il)anilina (50 mg, 0,33 mmol) en acetonitrilo (2 ml); luego de agitar la mezcla durante 10 minutos, se agregó 1,1'-carbonildiimidazol (52,9 mg, 0,326 mmol) y se continuó agitando durante 10 minutos más, luego la mezcla de reacción se concentró al vacío. El crudo resultante **C54** se usó directamente en la siguiente etapa.

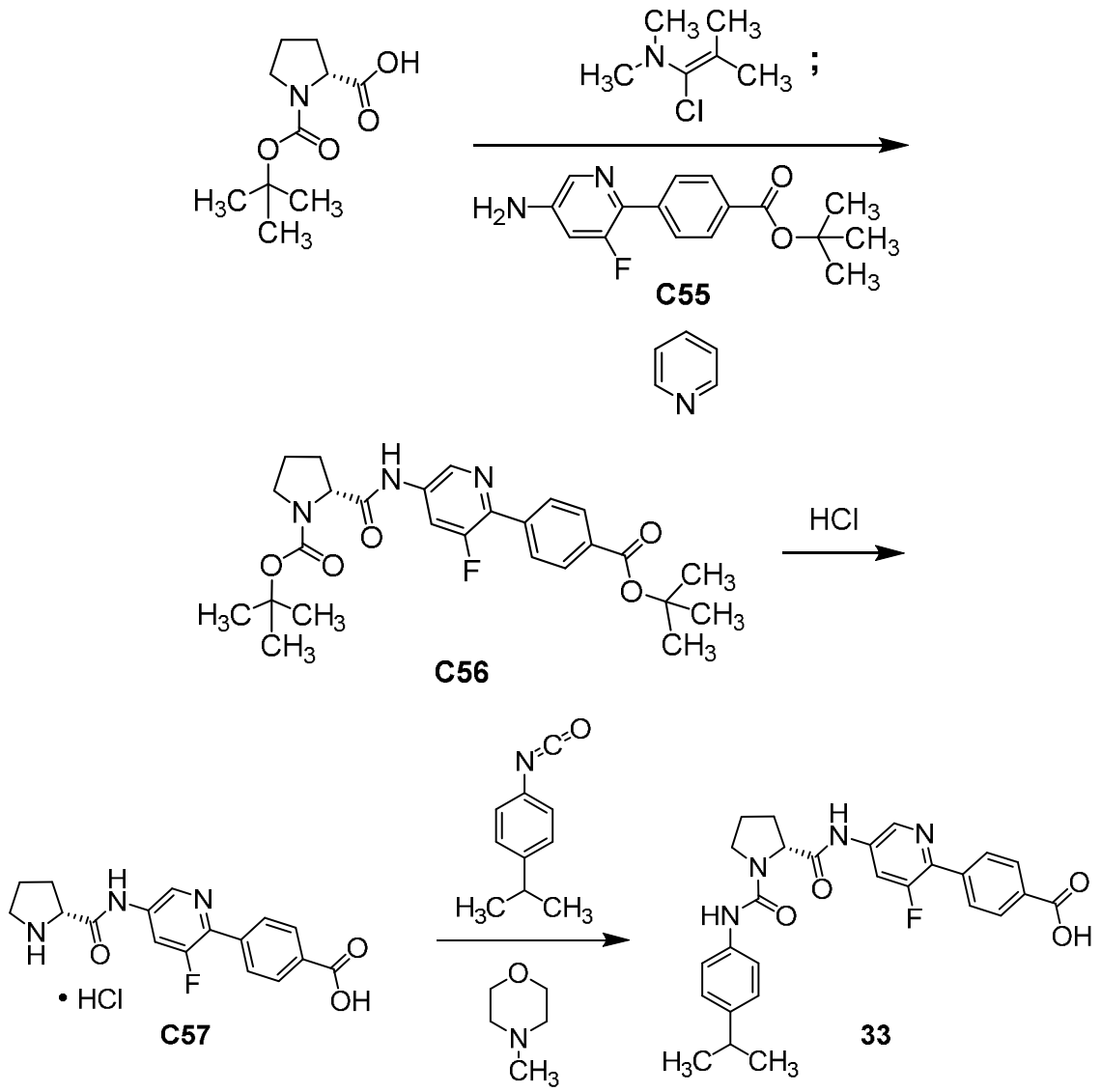
Etapa 2. Síntesis de ácido 4'-[(1-{[3-fluoro-4-(propan-2-il)fenil]carbamoil}-D-prolil)amino]-3-metoxi[1,1'-bifenil]-4- carboxílico (**32**).

A una suspensión de **C50** (del Ejemplo 30, etapa 2; 122 mg, ≤0,324 mmol) en tetrahidrofurano (1 ml) se le agregó 4-metilmorfolina (0,214 ml, 1,95 mmol); luego de 10 minutos a 25 °C se agregó una solución de **C54** (de la etapa anterior; ≤0,33 mmol) en tetrahidrofurano (1 ml), y la agitación continuó a 25 °C durante 1 hora. Se agregó agua (5 ml) a la mezcla de reacción, luego la mezcla se vertió en agua (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 5 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de sodio (10 ml), se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío. Purificación mediante HPLC de fase inversa (Columna: C18, 40 x 150 mm; fase móvil A: agua que contenía 0,05 % de hidróxido de amonio y 10 mM de bicarbonato de amonio en agua; fase móvil B: acetonitrilo; gradiente: 8 % a 48 % de B; velocidad de flujo: 60 ml/min] se obtuvo ácido 4'-[(1-{[3-fluoro-4-(propan-2-il)fenil]carbamoil}-D-prolil)amino]-3-metoxi[1,1'-bifenil]-4-carboxílico (**32**) como un sólido blanco. Rendimiento: 9,3 mg, 17,9 µmol, 6 % en 3 etapas. LCMS *m/z* 520,3 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,16 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 7,73 (s, 4H), 7,71 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,41 (dd, *J* = 13,7, 2,1 Hz, 1H), 7,32 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,29 – 7,22 (m, 2H), 7,16 (t, *J* = 8,7 Hz, 1H), 4,48 (dd, *J* = 8,3, 3,7 Hz, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,69 – 3,60 (m, 1H), 3,56 – 3,47 (m, 1H), 3,13 – 3,00 (m, 1H), 2,27 – 2,14 (m, 1H), 2,10 – 1,88 (m, 3H), 1,17 (d, *J* = 6,9 Hz, 6H).

Ejemplo 33

Ácido 4-{3-fluoro-5-[(1-{[4-(propan-2-il)fenil]carbamoil}-D-prolil)amino]piridin-2-il}benzoico (**33**)





Etapa 1. Síntesis de 4-(5-amino-3-fluoropiridin-2-il)benzoato (**C55**) de *ter*-butilo.

Una mezcla de 6-bromo-5-fluoropiridin-3-amina (500 mg, 2,62 mmol), ácido [4-(*ter*-butoxicarbonilo)fenil]borónico (639 mg, 2,88 mmol), carbonato de sodio (832 mg, 7,85 mmol) y [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) (192 mg, 0,262 mmol) en una mezcla de 1,4-dioxano (10 ml) y agua (3 ml) se calentó a 80 °C durante 3 horas. Después de eliminar 1,4-dioxano mediante concentración a presión reducida, el residuo se dividió en acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó en sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío; la cromatografía en gel de sílice (gradiente: 30 % a 50 % de acetato de etilo en heptano) proporcionó **C55** como un aceite amarillo pálido. Rendimiento: 720 mg, 2,50 mmol, 95 %. LCMS *m/z* 289,2 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,00 – 7,88 (m, 5H), 6,82 (dd, *J* = 14,4, 2,2 Hz, 1H), 6,01 (br s, 2H), 1,56 (s, 9H).

Etapa 2. Síntesis de *ter*-butil (2*R*)-2-({6-[4-(*ter*-butoxicarbonilo)fenil]-5-fluoropiridin-3-il}carbamoil)pirrolidina-1-carboxilato (**C56**).

A una solución de 1-(*ter*-butoxicarbonilo)-D-prolina (400 mg, 1,86 mmol) en diclorometano (5,0 ml) se agregó 1-cloro-*N,N*,2-trimetilprop-1-en-1-amina (250 µL, 1,86 mmol), luego se agitó la mezcla de reacción durante 30 minutos. Luego se agregó una solución de **C55** (536 mg, 1,86 mmol) en diclorometano (5 ml), seguida de piridina (450 µl, 5,6 mmol), y la agitación continuó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se dividió en diclorometano y agua, y la capa orgánica se lavó con una solución de cloruro de sodio acuosa saturada, se secó en sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío. De la cromatografía en gel de sílice (gradiente: 30 % a 50 % de acetato de etilo en éter de petróleo) se obtuvo **C56** como un aceite incoloro. Rendimiento: 800 mg, 1,65 mmol, 89 %. LCMS *m/z* 484,4 $[M-H]^-$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6), picos característicos, las integraciones son aproximadas: δ 10,65 (br s, 1H), 8,24 – 8,17 (m, 1H), 8,06 – 7,99 (m, 4H), [4,30 (dd, *J* = 8,4, 3,1 Hz) y 4,24 (dd, *J* = 8,2, 4,4 Hz), total 1H], 3,49 – 3,33 (m, 2H), 2,32 – 2,14 (m, 1H), 1,99 – 1,76 (m, 3H), 1,57 (s, 9H), [1,41 (s) y 1,28 (s), total 9H].

Etapa 3. Síntesis de ácido 4-[3-fluoro-5-(D-prolilamino)piridin-2-il]benzoico, sal clorhidrato (**C57**).

Se agregó una solución de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (4 M; 5 ml, 20 mmol) a **C56** (660 mg, 1,36 mmol) con agitación, y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Los sólidos resultantes se desintegraron en forma manual y la mezcla de reacción se calentó a 50 °C durante 30 minutos, tras lo cual se concentró al vacío. El residuo se agitó en éter dietílico durante 5 minutos y se filtró; la torta de filtro se lavó con éter dietílico para proporcionar **C57** (579 mg; este material contenía 1,4-dioxano y éter dietílico). Rendimiento, corregido para solventes: 399 mg, 1,09 mmol, 80 %. LCMS *m/z* 330,3 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,86 (s, 1H), 10,20 – 10,04 (m, 1H), 8,84 (t, *J* = 1,7 Hz, 1H), 8,83 – 8,74 (m, 1H), 8,20 (dd, *J* = 13,4, 2,0 Hz, 1H), 8,05 (cuarteto AB, se amplía el doblete de campo elevado, J_{AB} = 8,6 Hz, $\Delta\nu_{AB}$ = 12,1 Hz, 4H), 4,56 – 4,43 (m, 1H), 3,34 – 3,21 (m, 2H), 2,5 – 2,40 (m, 1H, asumido; parcialmente oscurecido por el pico del solvente), 2,09 – 1,88 (m, 3H).

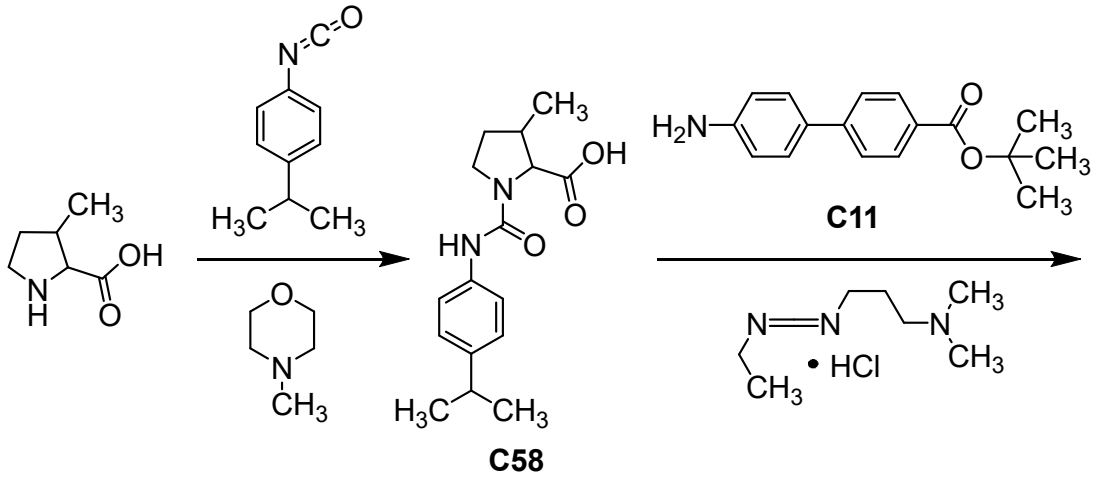
Etapa 4. Síntesis de ácido 4-{3-fluoro-5-[(1-{[4-(propan-2-il)fenil]carbamoil}-D-prolil)amino]piridin-2-il}benzoico (**33**).

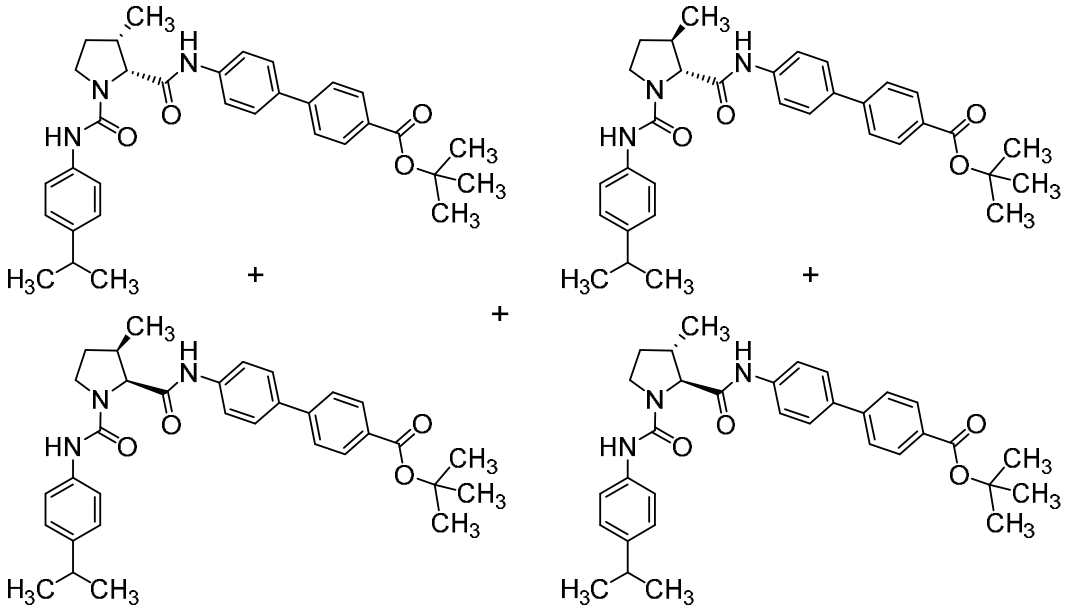
Se agregó 4-metilmorfolina (50 µl, 0,45 mmol) a una solución de **C57** (150 mg, 0,410 mmol) en *N,N*-dimetilacetamida (2 ml). Después de agitar la solución resultante

durante 2 minutos, se agregó 1-isocianato-4-(propan-2-il)benceno (66,1 mg, 0,410 mmol). Se continuó la agitación a temperatura ambiente durante 20 horas, tras lo cual se diluyó la mezcla de reacción con agua (20 ml), se agitó durante 10 minutos y se filtró. La torta de filtro se lavó con agua y, luego, se purificó mediante HPLC de fase reversa (Columna: Waters Sunfire C18, 19 x 100 mm, 5 µm; fase móvil A: 0,05 % de ácido trifluoroacético en agua (v/v); fase móvil B: 0,05 % de ácido trifluoroacético en acetonitrilo (v/v); gradiente: de 25 % a 65 % de B más de 8,5 minutos, luego 65 % a 95 % de B más de 0,5 minutos, luego 95 % de B durante 1,0 minuto; velocidad de flujo: 25 ml/minuto) para obtener ácido 4-{3-fluoro-5-[(1-{[4-(propan-2-il)fenil]carbamoil}-D-proil)amino]piridin-2-il}benzoico (**33**). Rendimiento: 37 mg, 75 µmol, 18 %. LCMS *m/z* 491,3 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 10,65 (s, 1H), 8,71 (br s, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,20 (dd, J = 13,7, 2,0 Hz, 1H), 8,04 (cuarteto AB, J_{AB} = 8,3 Hz, $\Delta\nu_{AB}$ = 18,1 Hz, 4H), 7,39 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,09 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 4,47 (dd, J = 8,3, 3,9 Hz, 1H), 3,68 – 3,62 (m, 1H), 3,56 – 3,48 (m, 1H, asumido; oscurecido parcialmente por el pico de agua), 2,81 (septeto, J = 6,9 Hz, 1H), 2,27 – 2,18 (m, 1H), 2,08 – 1,91 (m, 3H), 1,16 (d, J = 6,9 Hz, 6H).

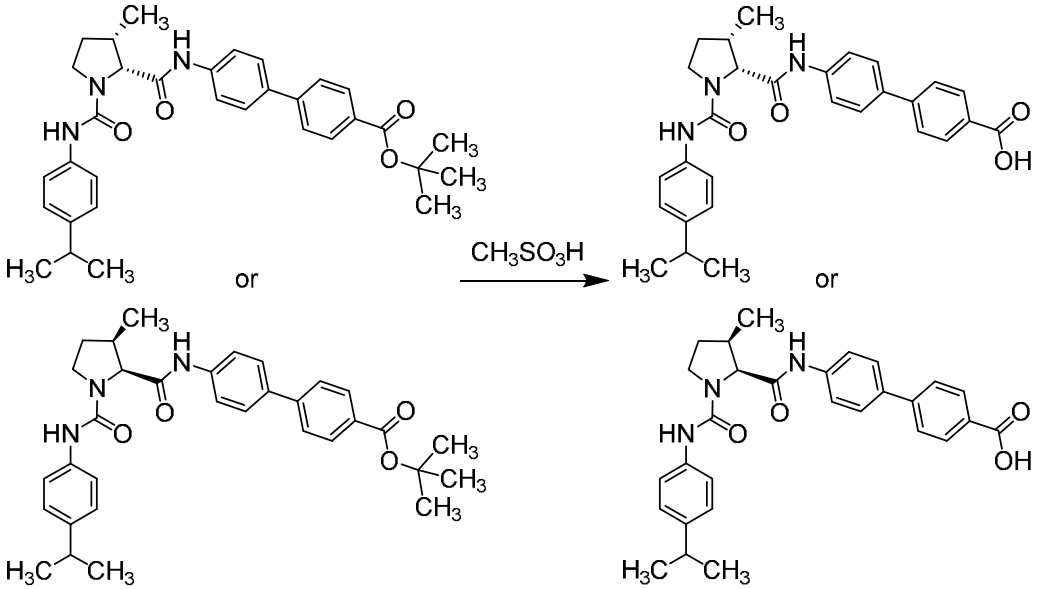
Ejemplo 34

Ácido 4'-{[(3*S*)-3-metil-1-{[4-(propan-2-il)fenil]carbamoil}-D-prolil]amino}[1,1'-bifenil]-4-carboxílico o ácido 4'-{[(3*R*)-3-metil-1-{[4-(propan-2-il)fenil]carbamoil}-L-prolil]amino}[1,1'-bifenil]-4-carboxílico {**34** [de **C59** (DIAST-1)]}





C59 (DIAST-1) y **C62** (DIAST-4) **C60** (DIAST-2) y **C61** (DIAST-3)



C59 (DIAST-1) **34** [de **C59** (DIAST-1)]

Etapa 1. Síntesis de ácido 3-metil-1-{[4-(propan-2-il)fenil]carbamoil}pirrolidina-2-carboxílico (**C58**).

Se agregó 4-metilmorfolina (1,28 ml, 11,6 mmol) y 1-isocianato-4-(propan-2-il)benceno (624 mg, 3,87 mmol) a una solución de ácido 3-metilpirrolidin-2-carboxílico (500 mg, 3,87 mmol) en tetrahidrofurano (19 ml), y la mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 2 horas. Después de la concentración a presión reducida, el residuo se diluyó con agua (20 ml), se trató con bicarbonato de sodio (488 mg, 5,81 mmol) y se lavó con metil *ter*-butil éter (2 x 10 ml). Luego la capa acuosa se acidificó a un pH de aproximadamente 2 mediante la adición de ácido clorhídrico 1 M; la suspensión

resultante se extrajo con acetato de etilo (2 x 15 ml). Las capas de acetato de etilo se combinaron, se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener un sólido, que se trituró con una mezcla de éter de petróleo y acetato de etilo (3:1, 24 ml) durante 15 minutos para obtener **C58** como un sólido blanco; este material comprendía una mezcla de diastereómeros. Rendimiento: 491 mg, 1,69 mmol, 44 %. LCMS *m/z* 291,0 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,35 (br s, 1H), [8,17 (s) y 8,11 (s), total 1H], 7,37 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 7,08 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), [4,22 (d, *J* = 8,3 Hz) y 3,83 (d, *J* = 5,7 Hz), total 1H], 3,68 – 3,36 (m, 2H), 2,80 (septeto, *J* = 6,9 Hz, 1H), [2,5 – 2,41 (m) y 2,29 – 2,17 (m), total 1H, asumido; parcialmente oscurecido por el pico de solvente], 2,12 – 1,97 (m, 1H), 1,75 – 1,53 (m, 1H), 1,16 (d, *J* = 6,9 Hz, 6H), [1,11 (d, *J* = 6,8 Hz) y 0,99 (d, *J* = 6,9 Hz), total 3H].

Etapa 2. Síntesis de *ter*-butil 4'-{[(3*S*)-3-metil-1-{[4-(propan-2-il)fenil]carbamoil}-D-prolil]amino}[1,1'-bifenil]-4-carboxilato y *ter*-butil 4'-{[(3*R*)-3-metil-1-{[4-(propan-2-il)fenil]carbamoil}-L-prolil]amino}[1,1'-bifenil]-4-carboxilato [**C59** (DIAST-1) y **C62** (DIAST-4)]; y *ter*-butil 4'-{[(3*R*)-3-metil-1-{[4-(propan-2-il)fenil]carbamoil}-D-prolil]amino}[1,1'-bifenil]-4-carboxilato y *ter*-butil 4'-{[(3*S*)-3-metil-1-{[4-(propan-2-il)fenil]carbamoil}-L-prolil]amino}[1,1'-bifenil]-4-carboxilato [**C60** (DIAST-2) y **C61** (DIAST-3)].

Se agregó clorhidrato de 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etilcarbodiimida (257 mg, 1,34 mmol) a una solución de **C58** (300 mg, 1,03 mmol) y **C11** (278 mg, 1,03 mmol) en diclorometano (5 ml). Después de agitar la mezcla de reacción a 25 °C durante 2 horas, se vertió en agua (20 ml) y se extrajo con diclorometano (2 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de sodio (2 x 25 ml), se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se agitó con una mezcla de acetato de etilo y éter de petróleo (1:2, 15 ml) durante 10 minutos antes de filtrarlo; el sólido recolectado contenía una mezcla de los cuatro productos diastereoméricos como un sólido blanco. Rendimiento: 448 mg, 0,827 mmol, 80 %. LCMS *m/z* 542,5 $[M+H]^+$.

La separación de los isómeros individuales se llevó a cabo mediante cromatografía de fluido supercrítico [columna: Regis Technologies, (S,S)-Whelk-O 1, 25 x 250 mm, 10 µm; fase móvil: 45:55 dióxido de carbono/(etanol que contenía 0,1 % de hidróxido de amonio; velocidad de flujo: 80 ml/minuto], proporcionó **C59** (DIAST-1), **C60** (DIAST-2), **C61** (DIAST-3) y **C62** (DIAST-4). Los cuatro productos se obtuvieron como sólidos amarillos.

Las estereoisomerías relativas indicadas se asignaron sobre la base de los

estudios NOE llevados a cabo mediante **C61** (DIAST-3) y **C62** (DIAST-4). En **C62** (DIAST-4), el protón de pirrolidina geminal al carbonilo de amida presenta una interacción NOE con el protón de metilina adyacente que es más fuerte que su interacción con el grupo metilo adyacente, lo que indica una configuración cis de los dos sustituyentes en la pirrolidina. La interacción con ese grupo metilo es más fuerte para el protón correspondiente en **C61** (DIAST-3), lo que apoya una asignación *trans*. La comparación de los cuatro espectros de RMN permitió asignar **C59** (DIAST-1) y **C62** (DIAST-4) como enantiómeros entre sí; **C60** (DIAST-2) es el enantiómero de **C61** (DIAST-3).

C59 (DIAST-1) – Rendimiento: 61,0 mg, 0,113 mmol, 14 % para la separación. Tiempo de retención: 1,73 minutos; condiciones analíticas [Columna: Regis Technologies, (S,S)-Whelk-O 1, 4,6 x 100 mm, 5,0 µm; fase móvil: 1:1 dióxido de carbono/(metanol que contenía 0,05 % de dietilamina); velocidad de flujo: 2,5 ml/minuto; contrapresión: 100 bar]. ^{1}H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 9,79 (br s, 1H), 7,91 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,44 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 7,36 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,36 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,20 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,12 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 6,38 (s, 1H), 4,86 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 3,84 (t, *J* = 8,3 Hz, 1H), 3,58 – 3,49 (m, 1H), 2,84 (septeto, *J* = 6,9 Hz, 1H), 2,59 – 2,48 (m, 1H)), 2,35 – 2,20 (m, 1H), 2,19 – 2,09 (m, 1H), 1,60 (s, 9H), 1,20 (d, *J* = 6,9 Hz, 6H), 1,16 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H).

C60 (DIAST-2) – Rendimiento: 76 mg, 0,140 mmol, 17 % para la separación. Tiempo de retención: 2,26 minutos; condiciones analíticas idénticas a las usadas para **C59**. ^{1}H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 9,80 (s, 1H), 7,98 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 7,59 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,51 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 7,43 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 7,34 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 7,16 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 6,40 (s, 1H), 4,36 (d, *J* = 3,3 Hz, 1H), 3,60 (t, *J* = 6,7 Hz, 2H), 2,94 – 2,79 (m, 2H), 2,43 – 2,29 (m, 1H), 1,83 – 1,7 (m, 1H, supuesto; parcialmente oscurecido por el pico de agua), 1,61 (s, 9H), 1,22 (d, *J* = 6,9 Hz, 6H), 1,14 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H).

C61 (DIAST-3) – Rendimiento: 54 mg, 0,10 mmol, 12 % para la separación. Tiempo de retención: 3,67 minutos; condiciones analíticas idénticas a las usadas para **C59**. ^{1}H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 9,76 (s, 1H), 7,99 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,60 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 7,54 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,47 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,34 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,17 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 6,35 (s, 1H), 4,36 (d, *J* = 2,9 Hz, 1H), 3,63 – 3,55 (m, 2H), 2,95 – 2,81 (m, 2H), 2,43 – 2,31 (m, 1H), 1,83 – 1,72 (m, 1H), 1,61 (s, 9H), 1,23 (d, *J* = 6,9 Hz, 6H), 1,15 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H).

C62 (DIAST-4) – Rendimiento: 52 mg, 96 µmol, 12 % para la separación. Tiempo de

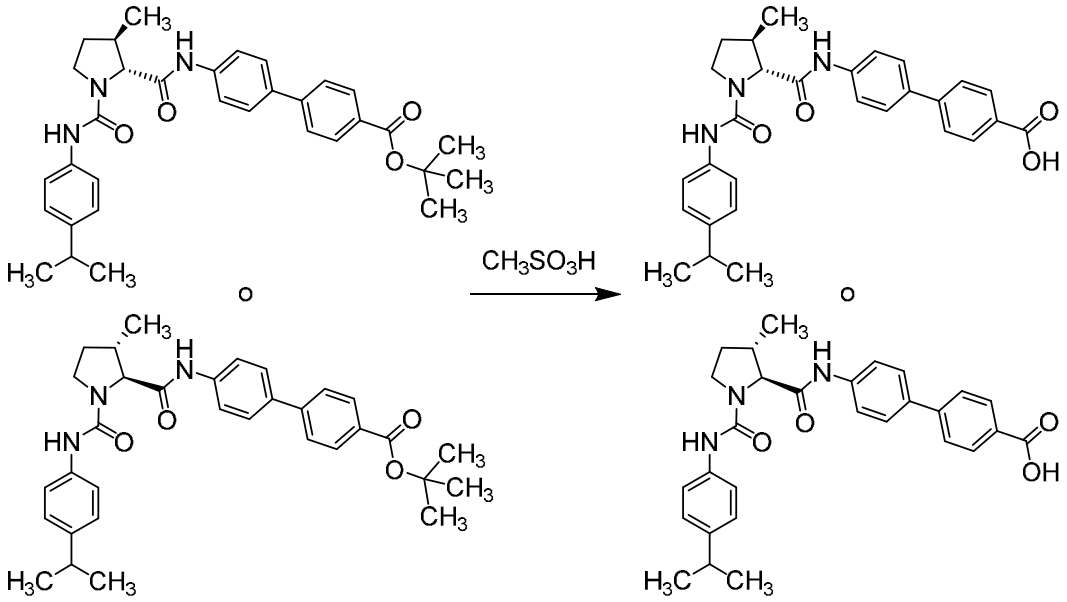
retención: 4,45 minutos; condiciones analíticas idénticas a las usadas para **C59**. ^{1}H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 9,86 (br s, 1H), 7,90 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 7,43 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 7,39 – 7,32 (m, 4H), 7,18 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 7,12 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 6,39 (s, 1H), 4,88 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 3,85 (t, *J* = 8,4 Hz, 1H), 3,59 – 3,49 (m, 1H), 2,84 (septeto, *J* = 6,9 Hz, 1H), 2,60 – 2,46 (m, 1H), 2,36 – 2,20 (m, 1H), 2,19 – 2,09 (m, 1H), 1,61 (s, 9H), 1,20 (d, *J* = 6,9 Hz, 6H), 1,16 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H).

Etapa 3. Síntesis de ácido 4'-{[(3*S*)-3-metil-1-{[4-(propan-2-il)fenil]carbamoil}-D-prolil]amino}[1,1'-bifenil]-4-carboxílico o de ácido 4'-{[(3*R*)-3-metil-1-{[4-(propan-2-il)fenil]carbamoil}-L-prolil]amino}[1,1'-bifenil]-4-carboxílico {**34** [de **C59** (DIAST-1)]}.

A una solución de *ter*-butil 4'-{[(3*S*)-3-metil-1-{[4-(propan-2-il)fenil]carbamoil}-D-prolil]amino}[1,1'-bifenil]-4-carboxilato o *ter*-butil 4'-{[(3*R*)-3-metil-1-{[4-(propan-2-il)fenil]carbamoil}-L-prolil]amino}[1,1'-bifenil]-4-carboxilato **C59** (DIAST-1) (61,0 mg, 0,113 mmol) en 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ol (2 ml) se agregó ácido metanosulfónico (7,31 µL, 0,113 mmol), tras lo cual la mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 1 hora. Luego, se basificó hasta alcanzar un pH de aproximadamente 7 mediante la adición de solución de hidróxido de amonio, y se concentró al vacío. Purificación mediante HPLC de fase inversa (Columna: C18, 40 x 150 mm; fase móvil A: agua que contenía 0,05 % de hidróxido de amonio y 10 mM de bicarbonato de amonio en agua; fase móvil B: acetonitrilo; gradiente: 11 % a 51 % de B; velocidad de flujo: 60 ml/min) se obtuvo ácido 4'-{[(3*S*)-3-metil-1-{[4-(propan-2-il)fenil]carbamoil}-D-prolil]amino}[1,1'-bifenil]-4-carboxílico o ácido 4'-{[(3*R*)-3-metil-1-{[4-(propan-2-il)fenil]carbamoil}-L-prolil]amino}[1,1'-bifenil]-4-carboxílico {**34** [de **C59** (DIAST-1)]} como un sólido blanco. Rendimiento: 25,0 mg, 51,5 µmol, 46 %. LCMS *m/z* 486,3 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6), picos característicos: δ 10,17 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,99 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,80 – 7,73 (m, 4H), 7,70 (d, mitad de cuarteto AB, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,40 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 7,08 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 4,44 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 3,73 (t, *J* = 8,9 Hz, 1H), 3,51 – 3,40 (m, 1H, asumido; parcialmente oscurecido por el pico de agua), 2,80 (septeto, *J* = 6,9 Hz, 1H), 2,10 – 1,99 (m, 1H), 1,91 – 1,77 (m, 1H), 1,16 (d , *J* = 6,9 Hz, 6H), 1,00 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H).

Ejemplo 35

Ácido 4'-{[(3*R*)-3-metil-1-{[4-(propan-2-il)fenil]carbamoil}-D-prolil]amino}[1,1'-bifenil]-4-carboxílico o ácido 4'-{[(3*S*)-3-metil-1-{[4-(propan-2-il)fenil]carbamoil}-L-prolil]amino}[1,1'-bifenil]-4-carboxílico {**35** [de **C60** (DIAST-2)]}

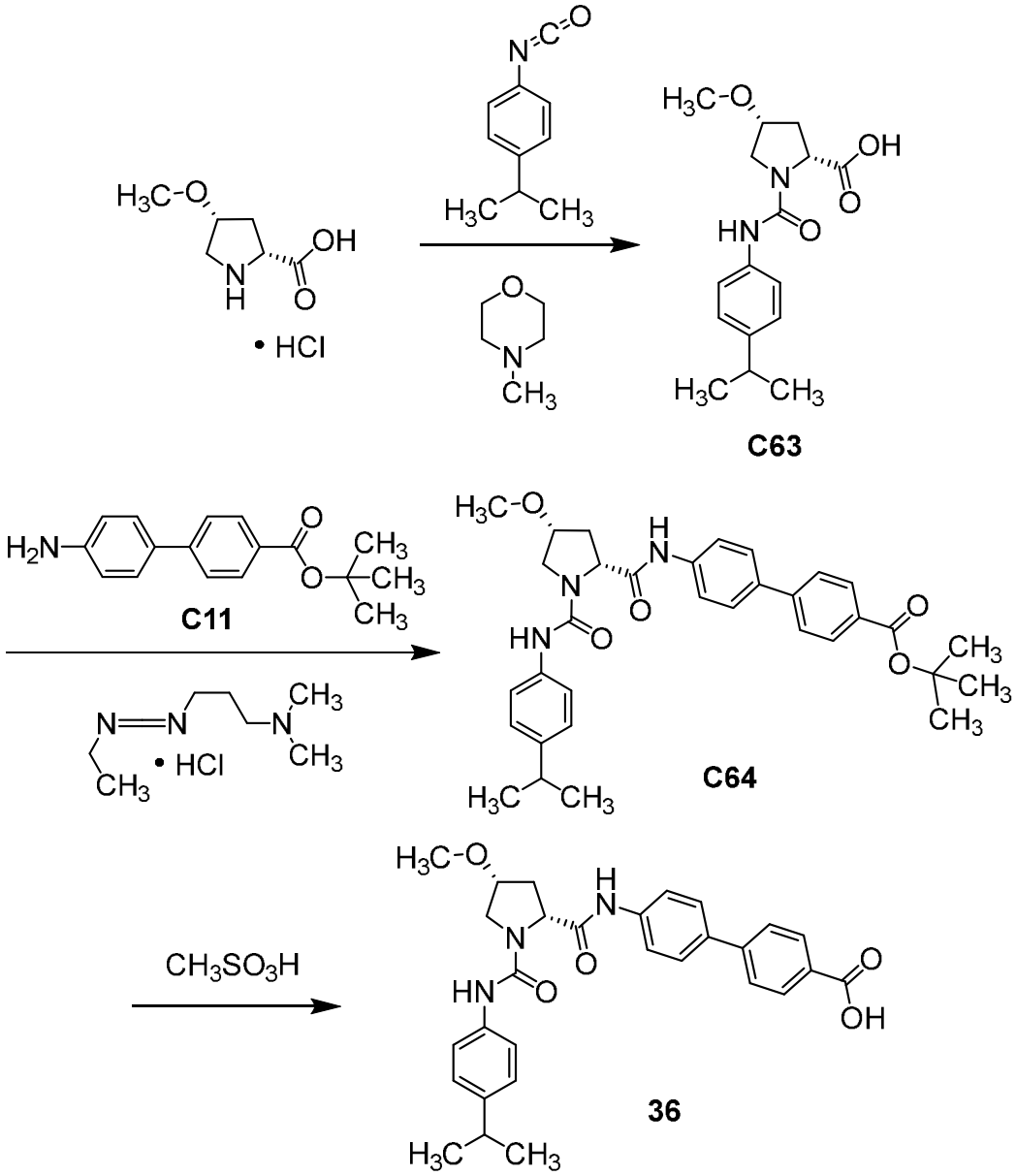


C60 (DIAST-2) **35** [de **C60** (DIAST-2)]

Se agregó ácido metanosulfónico (9,11 µL, 0,140 mmol) a una solución de **C60** (DIAST-2) (76,0 mg, 0,140 mmol) en 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ol (2 ml). Después de que la mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 1 hora, se basificó hasta alcanzar un pH de aproximadamente 7 mediante la adición de solución de hidróxido de amonio, y se concentró al vacío. Purificación mediante HPLC de fase inversa (Columna: C18, 40 x 150 mm; fase móvil A: agua que contenía 0,05 % de hidróxido de amonio y 10 mM de bicarbonato de amonio en agua; fase móvil B: acetonitrilo; gradiente: 11 % a 51 % de B; velocidad de flujo: 60 ml/min, se obtuvo ácido 4'-{[(3*R*)-3-metil-1-{[4-(propan-2-il)fenil]carbamoil}-D-prolil]amino}[1,1'-bifenil]-4-carboxílico o ácido 4'-{[(3*S*)-3-metil-1-{[4-(propan-2-il)fenil]carbamoil}-L-prolil]amino}[1,1'-bifenil]-4-carboxílico {**35** [de **C60** (DIAST-2)]} como un sólido blanco. Rendimiento: 38,8 mg, 79,9 µmol, 57 %. LCMS *m/z* 486,3 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,18 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,99 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,79 – 7,73 (m, 4H), 7,70 (d, mitad de cuarteto AB, *J* = 8,9 Hz, 2H), 7,39 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 7,08 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 4,05 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 3,62 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H), 2,80 (septeto, *J* = 6,9 Hz, 1H), 2,35 – 2,24 (m, 1H), 2,21 – 2,11 (m, 1H), 1,69 – 1,58 (m, 1H), 1,18 – 1,12 (m, 9H).

Ejemplo 36

Ácido 4'-{[(4*R*)-4-metoxi-1-{[4-(propan-2-il)fenil]carbamoil}-D-prolil]amino}[1,1'-bifenil]-4-carboxílico (**36**)



Etapa 1. Síntesis de (4*R*)-4-metoxi-1-{[4-(propan-2-il)fenil]carbamoil}-D-prolina (**C63**).

Se agregaron 4-metilmorfolina (0,512 ml, 4,66 mmol) y 1-isocianato-4-(propan-2-il)benceno (250 mg, 1,55 mmol) a una solución a 0 °C de (4*R*)-4-metoxi-D-prolina, sal clorhidrato (282 mg, 1,55 mmol) en tetrahidrofurano (4,6 ml). La mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 2 horas, tras lo cual el análisis de LCMS indicó la conversión a **C63**: LCMS *m/z* 307,2 $[M+H]^+$. Se agregó agua (50 ml) a la mezcla de reacción, seguido de bicarbonato de sodio (195 mg, 2,32 mmol), lo que dio como resultado un pH de 7 a 8. Después de lavar la mezcla con *ter*-butiléter de metilo (2 x 50 ml), se acidificó la capa acuosa hasta un pH de aproximadamente 3 mediante la adición de ácido clorhídrico concentrado y se extrajo con acetato de etilo (2 x 30 ml). Las capas combinadas de acetato de etilo se lavaron con solución acuosa saturada de

cloruro de sodio (2 x 30 ml), se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío, para obtener **C63** como un sólido blanco. Rendimiento: 400 mg, 1,31 mmol, 84 %. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,35 (br s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,38 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,09 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 4,48 – 4,38 (m, 1H), 4,04 – 3,97 (m, 1H), 3,67 (dd, *J* = 10,8, 5,5 Hz, 1H), 3,47 (dd, *J* = 10,8, 3,0 Hz, 1H), 3,21 (s, 3H), 2,81 (septeto, *J* = 6,8 Hz , 1H), 2,31 (ddd, *J* = 13,3, 9,1, 5,3 Hz, 1H), 2,14 – 2,05 (m, 1H), 1,17 (d, *J* = 6,9 Hz, 6H).

Etapa 2. Síntesis de *ter*-butil 4'-{[(4*R*)-4-metoxi-1-{[4-(propan-2-il)fenil]carbamoil}-D-prolil]amino}[1,1'-bifenilo] -4-carboxilato (**C64**).

Se agregó clorhidrato de 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etilcarbodiimida (81,3 mg, 0,424 mmol) a una solución a 25 °C de **C63** (100 mg, 0,326 mmol) y **C11** (87,9 mg, 0,326 mmol) en diclorometano (2 ml). Después de agitar la mezcla de reacción a 25 °C durante 2 horas, el análisis LCMS indicó la conversión a **C64**: LCMS *m/z* 558,4 [M+H]$^+$. La mezcla de reacción se vertió en agua (30 ml) y se extrajo con diclorometano (2 x 30 ml); las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de sodio (2 x 40 ml), se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener **C64** como una goma amarilla. Este material se usó directamente en la siguiente etapa.

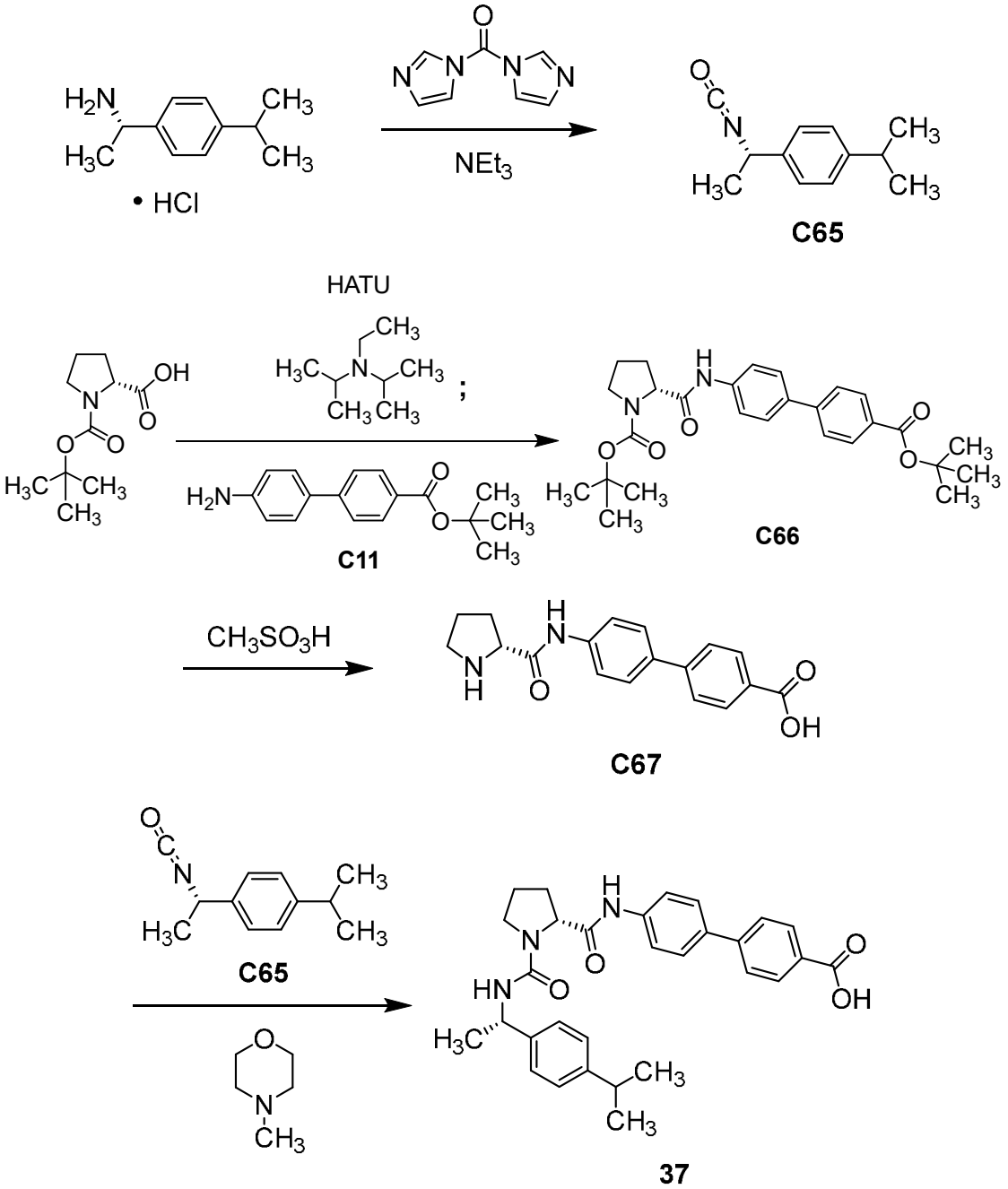
Etapa 3. Síntesis de ácido 4'-{[(4*R*)-4-metoxi-1-{[4-(propan-2-il)fenil]carbamoil}-D-proil]amino}[1,1'-bifenil]-4-carboxílico (**36**).

Se agregó ácido metanosulfónico (84,8 µl, 1,31 mmol) a una solución de **C64** (de la etapa anterior; ≤0,326 mmol) en 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ol (2 ml). Después de agitar la mezcla de reacción a 20 °C durante 1 hora, se diluyó con agua (30 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio (2 x 30 ml), se secaron en sulfato de sodio, se filtraron, se concentraron al vacío y se purificaron mediante HPLC de fase inversa (Columna: C18, 40 x 150 mm; fase móvil A: agua que contenía 0,05 % de hidróxido de amonio y 10 mM de bicarbonato de amonio en agua; fase móvil B: acetonitrilo; gradiente: 5 % a 45 % de B; velocidad de flujo: 60 ml/min) para obtener ácido 4'-{[(4*R*)-4-metoxi-1-{[4-(propan-2-il)fenil]carbamoil}-D-prolil]amino}[1,1'-bifenil]-4-carboxílico (**36**) como un sólido blanco. Rendimiento: 103 mg, 0,205 mmol, 63 % en 2 etapas. LCMS *m/z* 502,4 [M+H]$^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,91 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,99 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 7,77 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 7,71 (cuarteto AB, J_{AB} = 9,2 Hz, $\Delta\nu_{AB}$ = 7,7 Hz, 4H), 7,41 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,10 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 4,48 (dd, *J* = 8,8, 5,1 Hz, 1H), 4,13 - 4,04 (m, 1H), 3,80 (dd, *J* =

10,3, 5,8 Hz, 1H), 3,57 (dd, *J* = 10,3, 4,3 Hz, 1H), 3,25 (s, 3H), 2,80 (septeto, *J* = 6,9 Hz, 1H), 2,5 - 2,38 (m, 1H, asumido; parcialmente oscurecido por el pico de solvente), 2,03 (dt, *J* = 13,1, 5,0 Hz, 1H), 1,16 (d, *J* = 6,9 Hz, 6H)

Ejemplo 37

Ácido 4'-{[1-({(1*S*)-1-[4-(propan-2-il)fenil]etil}carbamoil}-D-prolil)amino}[1,1'-bifenil]-4-carboxílico (**37**)



Etapa 1. Síntesis de 1-[(1*S*)-1-isocianatoetil]-4-(propan-2-il)benceno (**C65**)

Una mezcla de (1*S*)-1-[4-(propan-2-il)fenil]etan-1-amina, sal de clorhidrato (100 mg, 0,501 mmol) y trietilamina (83,7 µl, 0,601 mmol) en acetonitrilo (2,5 ml) se agitó

durante 10 minutos, tras lo cual se agregó 1,1'-carbonildiimidazol (81,2 mg, 0,501 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 1 hora. De la concentración al vacío se obtuvo **C65** como una goma incolora.

Etapa 2. Síntesis de *ter*-butil (2*R*)-2-{[4'-(*ter*-butoxicarbonil)[1,1'-bifenil]-4-il]carbamoil}pirrolidina-1-carboxilato (**C66**).

A una solución de 1-(*ter*-butoxicarbonil)-D-prolina (1,50 g, 6,97 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (35 ml) se agregaron *O*-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio hexafluorofosfato (HATU; 5,30 g, 13,9 mmol) y *N,N*-diisopropiletiletilamina (2,43 ml, 14,0 mmol). Después de agitar la mezcla de reacción durante 10 minutos a 25 °C, se agregó **C11** (1,88 g, 6,98 mmol) y se continuó la agitación a 25 °C durante 3 días. Luego se combinó la mezcla de reacción con una reacción similar llevada a cabo con 1-(*ter*-butoxicarbonil)-D-prolina (100 mg, 0,465 mmol) y se vertió en agua (30 ml). La recolección del precipitado mediante filtración generó **C66** como un sólido blanco. Según el análisis por NMR de ^{1}H, este material existe como una mezcla de rotámeros. Rendimiento combinado: 3,47 g, 7,44 mmol, 100 %. LCMS *m/z* 489,2 [M+Na$^+$]. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6), picos característicos: δ 10,14 (s, 1H), 7,95 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,78 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 7,76 – 7,68 (m, 4H), [4,31 – 4,25 (m) y 4,21 (dd, *J* = 8,2, 4,4 Hz), total 1H], 3,48 – 3,39 (m, 1H, asumido; parcialmente oscurecido por el pico de agua), 2,29 – 2,12 (m, 1H), 1,97 – 1,73 (m, 3H), 1,56 (s, 9H), [1,40 (s) y 1,28 (s), total 9H].

Etapa 3. Síntesis de ácido 4'-(D-prolilamino)[1,1'-bifenil]-4-carboxílico (**C67**).

A una solución de **C66** (3,25 g, 6,97 mmol) en 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ol (34 ml) se agregó ácido metanosulfónico (0,872 ml, 13,4 mmol), tras lo cual la mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 16 horas. Luego se concentró al vacío, y el residuo se dividió entre acetato de etilo (40 ml) y agua; había sólidos presentes en la capa orgánica, que se aislaron mediante filtración para obtener **C67** como un sólido blanco. Rendimiento: 1,03 g, 3,32 mmol, 48 %. LCMS *m/z* 311,1 [M+H]$^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6), picos característicos: δ 8,71 (br s, 1H), 8,00 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,80 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,77 (s, 4H), 4,48 – 4,35 (m, 1H), 2,49 – 2,36 (m, 1H), 2,07 – 1,88 (m, 3H).

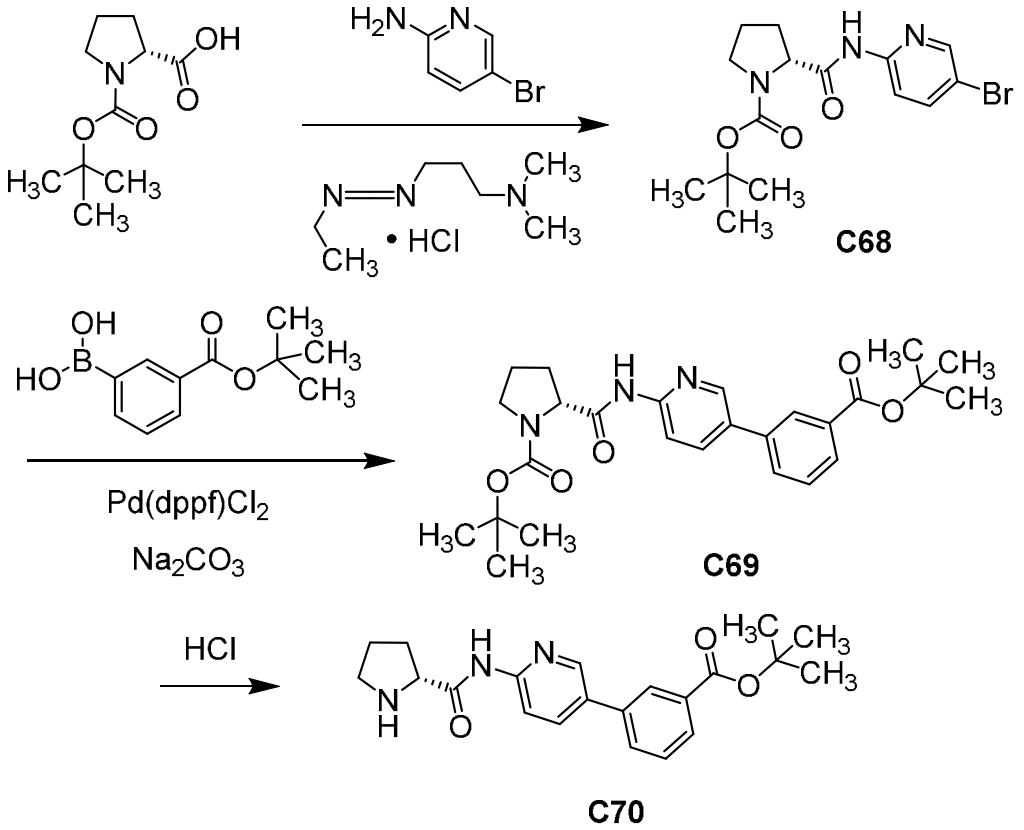
Etapa 4. Síntesis de ácido 4'-{[1-({(1*S*)-1-[4-(propan-2-il)fenil]etil}carbamoil)-D-proil]amino}[1,1'-bifenil]-4-carboxílico (**37**).

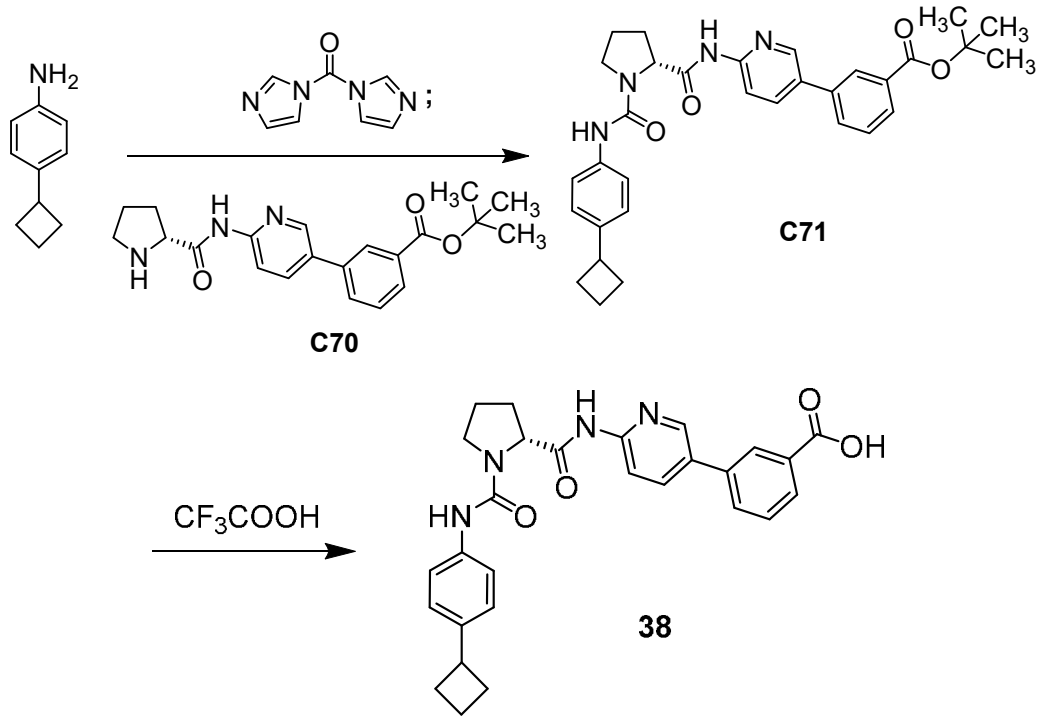
Se agregó 4-metilmorfolina (0,162 µl, 1,47 mmol) a una suspensión de **C67** (100 mg, 0,246 mmol) en tetrahidrofurano (1 ml). Después de agitar la mezcla durante 5 minutos, se agregó **C65** (50 mg, 0,26 mmol) y se continuó la agitación a 25 °C

durante 1 hora, tras lo cual se agregó agua (5 ml) a la mezcla de reacción y se ajustó el pH a 6 aproximadamente. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 5 ml), y las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de sodio (10 ml), se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío. Purificación mediante HPLC de fase inversa (Columna: C18, 40 x 150 mm; fase móvil A: agua que contenía 0,05 % de hidróxido de amonio y 10 mM de bicarbonato de amonio en agua; fase móvil B: acetonitrilo; gradiente: 11 % a 51 % de B; velocidad de flujo: 60 ml/min) produjo ácido 4'-{[1-({(1*S*)-1-[4-(propan-2-il)fenil]etil}carbamoil)-D-proil]amino}[1,1'-bifenil]-4-carboxílico (**37**) como un sólido blanco. Rendimiento: 38,1 mg, 76,3 µmol, 31 %. LCMS *m/z* 500,4 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6), picos característicos: δ 10,07 (s, 1H), 7,98 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,75 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,71 – 7,63 (m, 4H), 7,21 (cuarteto AB, J_{AB} = 8,1 Hz, Δv_{AB} = 43,1 Hz, 4H), 6,50 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 4,86 – 4,76 (m, 1H), 4,44 – 4,37 (m, 1H), 3,56 – 3,47 (m, 1H), 2,90 – 2,78 (m, 1H), 2,15 – 2,03 (m, 1H), 2,03 – 1,86 (m, 3H), 1,36 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H), 1,17 (d, *J* = 6,9 Hz, 6H).

Ejemplo 38

Ácido 3-[6-({1-[(4-ciclobutilfenil)carbamoil]-D-prolil}amino)piridin-3-il]benzoico (**38**)





Etapa 1. Síntesis de *ter*-butil (2*R*)-2-[(5-bromopiridin-2-il)carbamoil]pirrolidina-1-carboxilato (**C68**).

Se agregaron clorhidrato de 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etilcarbodiimida (81,0 g, 423 mmol) a una solución a 0 °C de 1-(*ter*-butoxicarbonil)-D-prolina (70,0 g, 325 mmol) y 5-bromopiridin-2-amina (50,6 g, 292 mmol) en diclorometano (1,2 L), tras lo cual la mezcla de reacción se calentó a 20 °C y se agitó a esta temperatura durante 40 horas. Luego la solución se concentró a presión reducida, se vertió en agua (800 ml) y se extrajo con diclorometano (3 x 600 ml); las capas orgánicas combinadas se lavaron secuencialmente con solución acuosa de bicarbonato de sodio (2 x 400 ml), agua (5 x 700 ml) y solución acuosa saturada de cloruro de sodio (600 ml), se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se agitó durante 1 hora en metil *ter*-butiléter (80 ml), tras lo cual se filtró; la torta del filtro se lavó con metil *ter*-butiléter (3 x 20 ml) para obtener **C68** (60,1 g). Este material se combinó con el producto de una reacción similar llevada a cabo con 5-bromopiridin-2-amina (8,04 g, 46,5 mmol) para obtener **C68** como un sólido blanco. Según el análisis por NMR de ^{1}H, este material existe como una mezcla de rotámeros a temperatura ambiente. Rendimiento combinado: 67,7 g, 183 mmol, 54 %. LCMS *m/z* 372,0 (patrón de isótopo de bromo observado) $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [10,76 (s) y 10,70 (s), total 1H], 8,44 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,12 – 7,96 (m, 2H), [4,40 (dd, *J* = 8,6, 3,0 Hz) y 4,35 (dd, *J* = 8,3, 4,3 Hz), total 1H], 3,45 – 3,28 (m, 2H), 2,25 – 2,08 (m, 1H), 1,94 – 1,71 (m, 3H), [1,39 (s) y 1,24 (s), total 9H].

Etapa 2. Síntesis de *ter*-butil (2*R*)-2-({5-[3-(*ter*-butoxicarbonil)fenil]piridin-2-il}carbamoil)pirrolidina-1-carboxilato (**C69**).

Una mezcla de **C68** (500 mg, 1,35 mmol), ácido [3-(*ter*-butoxicarbonil)fenil]borónico (360 mg, 1,62 mmol), carbonato de sodio (286 mg, 2,70 mmol) y [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio(II) (98,8 mg, 0,135 mmol) en una mezcla de 1,4-dioxano (6,8 ml) y agua (1,0 ml) se roció con nitrógeno 3 veces. Después de que la mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante toda la noche, se dejó enfriar a temperatura ambiente y se filtró a través de una almohadilla de tierra diatomácea. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se dividió entre acetato de etilo y agua; la capa acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo, y las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron en sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron al vacío. La cromatografía en gel de sílice (gradiente: 0 % a 100 % de acetato de etilo en heptano) produjo **C69** como una espuma amarillo pálido; según el análisis de RMN de ^{1}H, este material existe como una mezcla de rotámeros. Rendimiento: 609 mg, 1,30 mmol, 96 %. LCMS *m/z* 468,4 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ [10,73 (s) y 10,67 (s), total 1H], 8,70 – 8,66 (m, 1H), 8,24 – 8,12 (m, 3H), 7,97 (br d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,91 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,61 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), [4,48 – 4,42 (m) y 4,42 – 4,37 (m), total 1H], 3,45 – 3,39 (m, 1H), 3,39 – 3,33 (m, 1H), 2,27 – 2,12 (m, 1H), 1,94 – 1,85 (m, 2H), 1,85 – 1,74 (m, 1H), 1,58 (s, 9H), [1,40 (s) y 1,27 (s), total 9H].

Etapa 3. Síntesis de *ter*-butil 3-[6-(D-prolilamino)piridin-3-il]benzoato (**C70**).

Se agregó por goteo una solución de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (4 M; 2,5 ml, 10 mmol) a una solución de **C69** (424 mg, 0,907 mmol) en acetato de etilo (2,5 ml). Después de agitar la mezcla de reacción durante 80 minutos, el precipitado se recolectó mediante filtración para obtener un sólido blanco (350 mg). Una porción de este material (252 mg) se disolvió en diclorometano, se lavó con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, se secó en sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío para obtener **C70** como un aceite incoloro (165 mg). Rendimiento: 165 mg, 0,449 mmol, 69 % (rendimiento ajustado para tener en cuenta solo una parte del producto crudo que se neutraliza). LCMS *m/z* 368,4 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 10,41 (s, 1H), 8,69 – 8,64 (m, 1H), 8,20 (cuarteto AB, se amplía el doblete de campo elevado, J_{AB} = 8,6 Hz, $\Delta\nu_{AB}$ = 31,7 Hz, 2H), 8,15 – 8,13 (m, 1H), 7,96 (br d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,91 (br d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,61 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 3,79 (dd, *J* = 8,6, 5,6 Hz, 1H), 2,99 – 2,92 (m, 1H), 2,89 – 2,83 (m, 1H), 2,13 – 2,04 (m, 1H), 1,86 – 1,78 (m, 1H), 1,70 – 1,63 (m, 2H), 1,57 (s, 9H).

Etapa 4. Síntesis de *ter*-butil 3-[6-({1-[(4-ciclobutilfenil)carbamoil]-D-prolil}amino)piridin-3-il]benzoato (**C71**).

A una solución a 0 °C de 1,1'-carbonildiimidazol (21,3 mg, 0,131 mmol) en acetonitrilo (0,24 ml) se agregó 4-ciclobutilanilina (19,3 mg, 0,131 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 40 minutos, tras lo cual se agregó **C70** (43,8 mg, 0,119 mmol), y la agitación continuó durante 2,25 horas. Después de eliminar el solvente mediante concentración a presión reducida, el residuo se dividió entre agua y acetato de etilo. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo, y las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron en sulfato de magnesio y se concentraron al vacío, y se obtuvo **C71** como un sólido de color naranja claro. Rendimiento: 49,5 mg, 91,6 µmol, 77 %. LCMS *m/z* 541,6 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6), picos característicos: δ 10,64 (s, 1H), 8,68 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,20 – 8,12 (m, 3H), 7,96 (br d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,90 (br d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,61 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,41 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 7,09 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 4,65 – 4,60 (m, 1H), 3,67 – 3,61 (m, 1H), 3,55 – 3,48 (m, 1H), 3,47 – 3,39 (m, 1H), 1,57 (s, 9H).

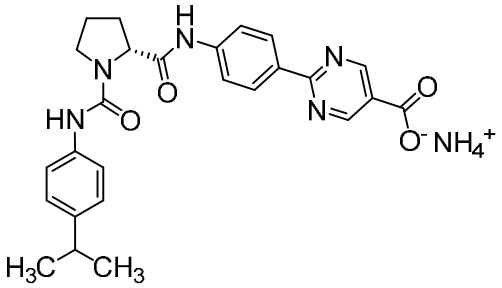
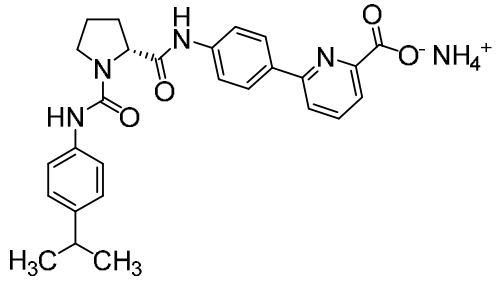
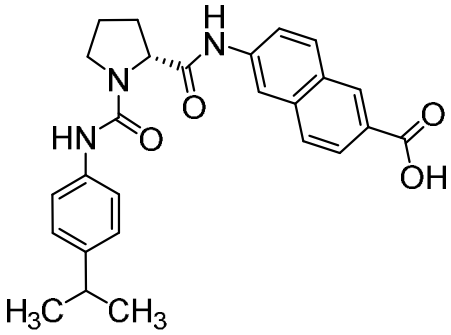
Etapa 5. Síntesis de ácido 3-[6-({1-[(4-ciclobutilfenil)carbamoil]-D-prolil}amino)piridin-3-il]benzoico (**38**).

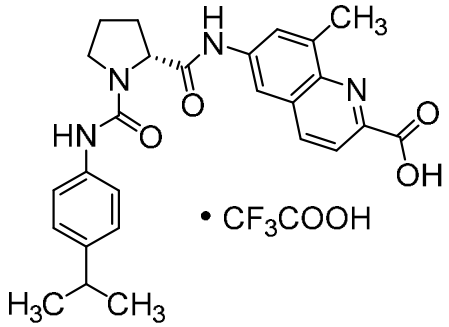
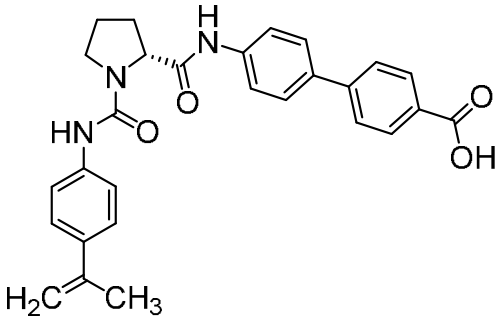
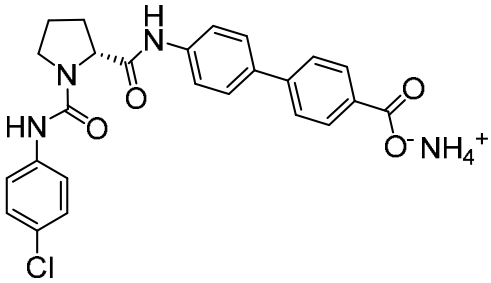
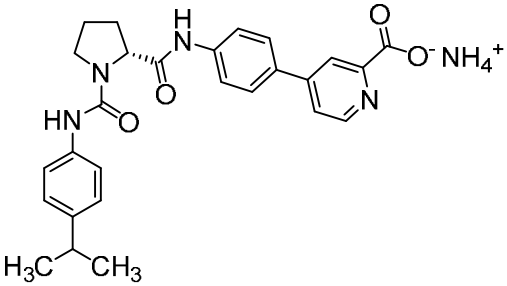
Se trató por goteo una solución de **C71** (49,0 mg, 90,6 µmol) en diclorometano (0,45 ml) con ácido trifluoroacético (0,15 ml), tras lo cual la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora y 40 minutos. Después de concentrarse al vacío, el residuo se purificó mediante HPLC en fase inversa (Columna: Waters Sunfire C18, 19 x 100 mm, 5 µm; fase móvil A: 0,05 % de ácido trifluoroacético en agua (v/v); fase móvil B: 0,05 % de ácido trifluoroacético en acetonitrilo (v/v); gradiente: 5 % a 95 % de B durante 8,54 minutos, luego 95 % de B durante 1,46 minutos; velocidad de flujo: 25 ml/minuto), con lo que se obtuvo ácido 3-[6-({1-[(4-ciclobutilfenil)carbamoil]-D-prolil}amino)piridin-3-il]benzoico (**38**). Rendimiento: 39,9 mg, 82,3 µmol, 91 %. LCMS *m/z* 485,5 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6), picos característicos: δ 10,64 (s, 1H), 8,70 – 8,65 (m, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,19 (br s, 1H), 8,17 (d, mitad del cuarteto AB, *J* = 8,9 Hz, 1H), 8,14 (dd, componente del sistema ABX, *J* = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 7,99 – 7,92 (m, 2H), 7,61 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,43 – 7,38 (m, 2H), 7,08 (d , *J* = 8,5 Hz, 2H), 4,64 – 4,59 (m, 1H), 3,67 – 3,60 (m, 1H, asumido; parcialmente oscurecido por el pico de agua), 2,27 – 2,20 (m, 2H), 2,20 – 2,14 (m, 1H), 2,07 – 1,89 (m, 6H), 1,81 – 1,74 (m, 1H).

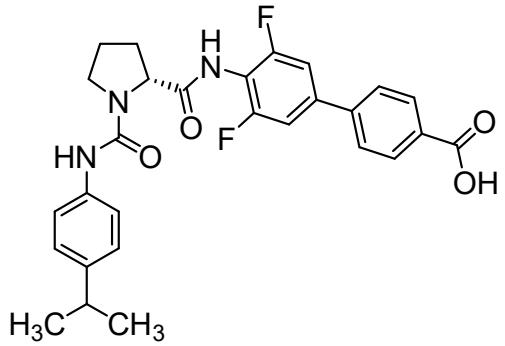
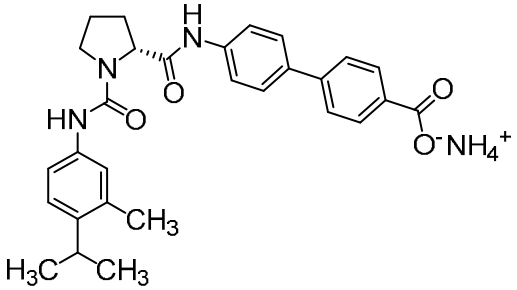
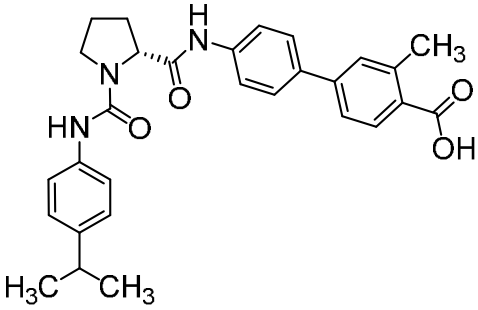
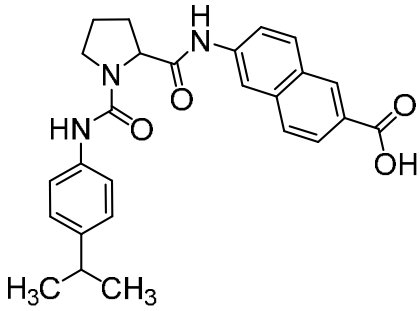
Los ejemplos 8–15 y 39–229 se prepararon mediante el uso de métodos similares a los descritos en la presente, con los materiales de inicio, reactivos y

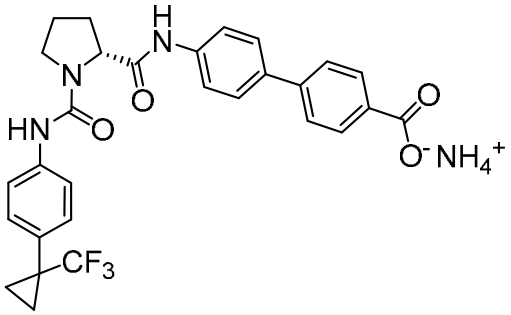
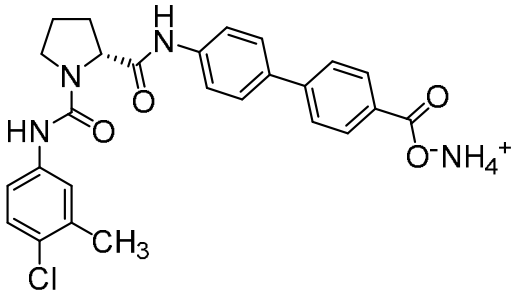
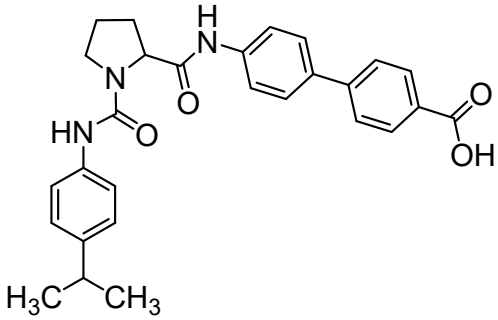
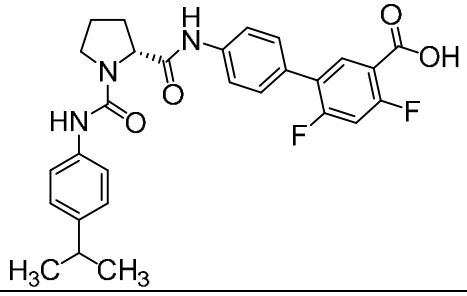
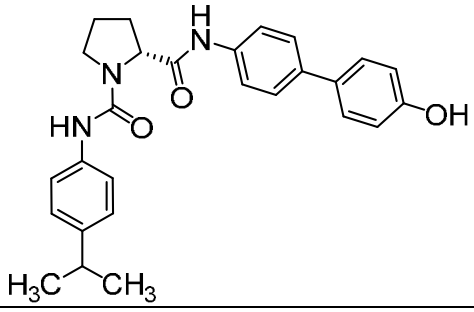
agentes adecuados. La Tabla 1 incluye sus estructuras y datos fisicoquímicos

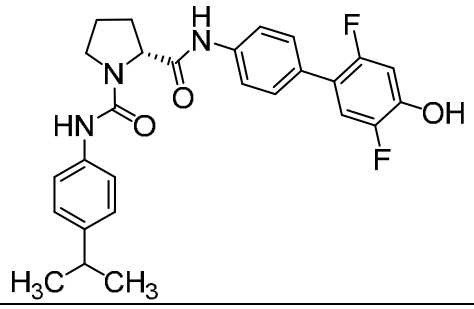
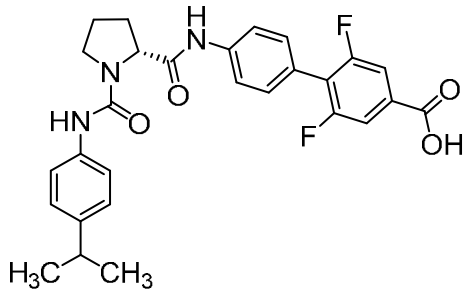
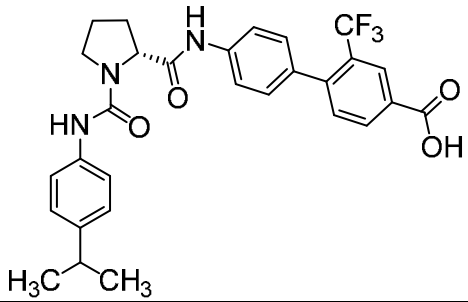
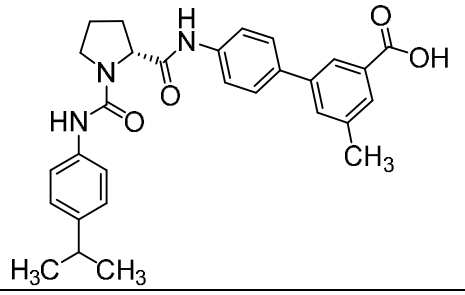
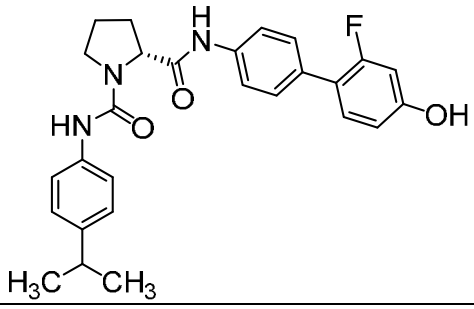
Tabla 1. Estructura y datos fisicoquímicos de los Ejemplos 8 – 15 y 39 –229.

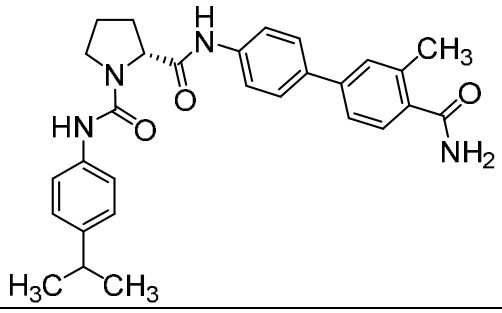
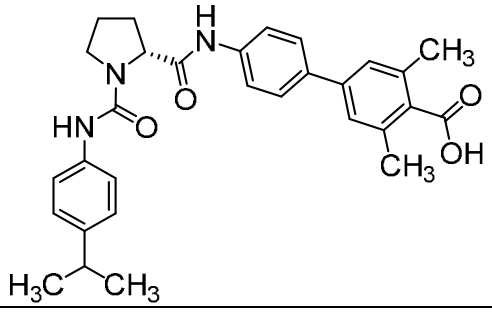
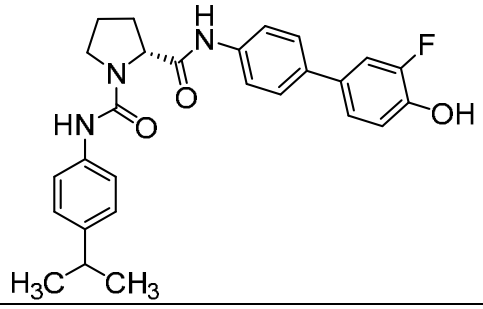
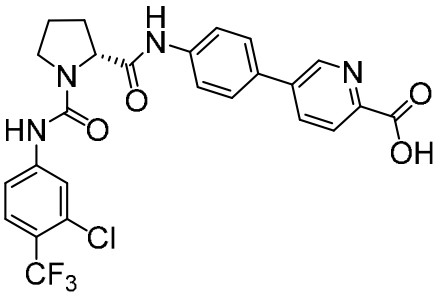
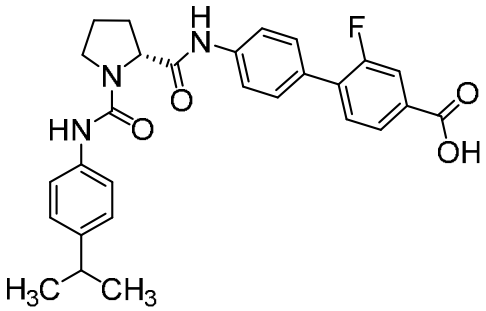
Ejemplo	Estructura	^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ; espectro de masas, ion observado *m/z* $[M+H]^+$ o Tiempo de retención de HPLC; espectro de masa *m/z* $[M+H]^+$ (a menos que se indique lo contrario)
8		^{1}H NMR, picos característicos: δ 10,31 (s, 1H), 9,22 (s, 2H), 8,40 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 8,21 (s, 1H), 7,80 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 7,39 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 7,08 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 4,48 (dd, *J* = 8,3, 3,8 Hz, 1H), 3,68 – 3,61 (m, 1H, asumido, parcialmente oscurecido por el pico de agua), 2,79 (septeto, *J* = 7,0 Hz, 1H), 2,24 – 2,15 (m, 1H), 2,08 – 2,00 (m, 1H), 2,00 – 1,90 (m, 2H), 1,15 (d, *J* = 6,9 Hz, 6H) ; 474,4
9		^{1}H NMR, picos característicos: δ 10,19 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,18 – 8,13 (m, 3H), 8,02 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,94 (dd, componente del sistema ABX, *J* = 7,6, 0,9 Hz , 1H), 7,76 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 7,41 – 7,37 (m, 2H), 7,08 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 4,47 (dd, *J* = 8,3, 3,7 Hz, 1H) , 3,68 – 3,61 (m, 1H, asumido; parcialmente oscurecido por el pico de agua), 2,79 (septeto, *J* = 7,0 Hz, 1H), 2,24 – 2,14 (m, 1H), 2,08 – 1,99 (m, 1H), 1,99 – 1,89 (m, 2H), 1,16 (d, *J* = 6,9 Hz, 6H); 473,4
10		12,93 (br s, 1H), 10,34 (s, 1H), 8,50 (br s, 1H), 8,39 (br s, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,05 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 7,91 (dd, componente del sistema ABX, *J* = 8,5, 1,7 Hz, 1H), 7,86 (d, mitad del cuarteto AB, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,68 (dd, *J* = 8,9, 2,1 Hz, 1H), 7,40 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,08 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 4,52 (dd, *J* = 8,4, 3,6 Hz, 1H), 3,69 – 3,63 (m, 1H), 3,56 – 3,50 (m, 1H), 2,80 (septeto, *J* = 6,9 Hz, 1H), 2,26 – 2,17 (m, 1H),

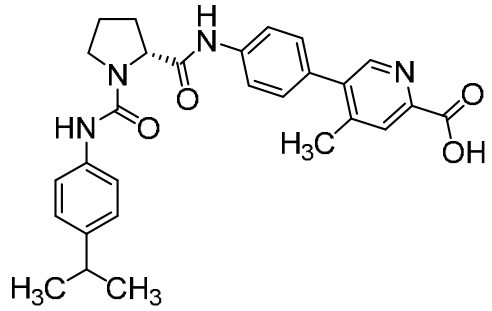
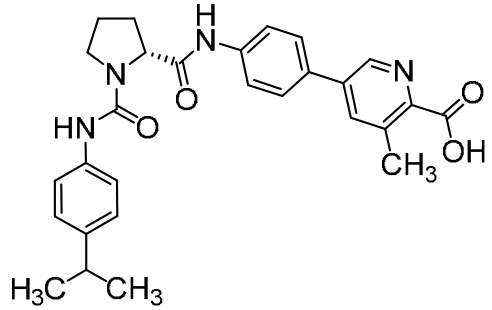
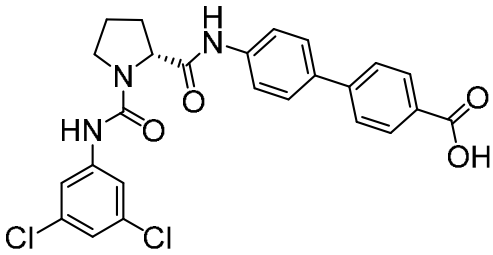
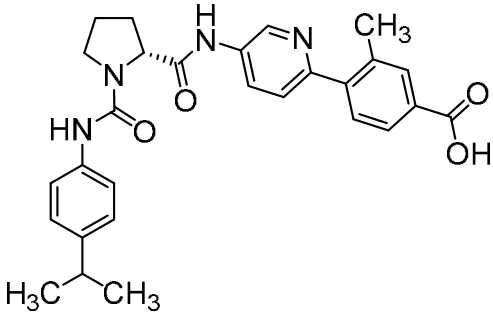
		2,10 – 2,01 (m, 1H), 2,01 – 1,92 (m, 2H), 1,15 (d, *J* = 6,9 Hz, 6H); 446,4
11		10,35 (s, 1H), 8,37 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 8,28 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,04 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,80 – 7,77 (m, 1H), 7,40 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 7,08 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 4,51 (dd, *J* = 8,4, 3,7 Hz, 1H), 3,69 – 3,63 (m, 1H), 3,56 – 3,50 (m, 1H), 2,80 (septeto, *J* = 6,9 Hz, 1H), 2,75 (s, 3H), 2,25 – 2,17 (m, 1H), 2,09 – 2,00 (m, 1H), 2,00 – 1,92 (m, 2H), 1,15 (d, *J* = 6,9 Hz, 6H); 461,4
12		^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d_4) δ 8,07 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,75 – 7,69 (m, 4H), 7,66 (d, mitad del cuarteto AB, *J* = 8,7 Hz, 2H), 7,40 (s, 4H), 5,31 (br s, 1H), 5,01 – 4,97 (m, 1H), 4,59 (dd, *J* = 8,3, 3,5 Hz, 1H), 3,80 – 3,71 (m, 1H), 3,65 – 3,56 (m, 1H), 2,39 – 2,26 (m, 1H), 2,25 – 2,03 (m, 3H), 2,11 (br s, 3H); 470,3
13		10,15 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 7,99 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,78 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,72 (cuarteto AB, J_{AB} = 8,8 Hz, $\Delta\nu_{AB}$ = 15,0 Hz, 4H), 7,55 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,27 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H), 4,47 (dd, *J* = 8,3, 3,8 Hz, 1H), 3,68 – 3,62 (m, 1H), 3,56 – 3,50 (m, 1H), 2,24 – 2,16 (m, 1H), 2,07 – 1,99 (m, 1H), 1,99 – 1,89 (m, 2H); 464,4 (patrón de isótopo de cloro observado)
14		10,22 (s, 1H), 8,71 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 8,28 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,93 (dd, *J* = 5,2, 1,9 Hz, 1H), 7,82 (cuarteto AB, J_{AB} = 8,8 Hz, $\Delta\nu_{AB}$ = 39,5 Hz, 4H), 7,39 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,08 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 4,47 (dd, *J* = 8,3, 3,8 Hz, 1H), 3,65 (ddd, *J* = 9,4, 7,7, 4,7 Hz, 1H), 3,54 – 3,48 (m, 1H, asumido; parcialmente oscurecido por el pico de agua), 2,80 (septeto, *J* = 6,9 Hz, 1H), 2,24 – 2,15 (m, 1H), 2,08 – 1,99 (m, 1H), 1,99 – 1,90

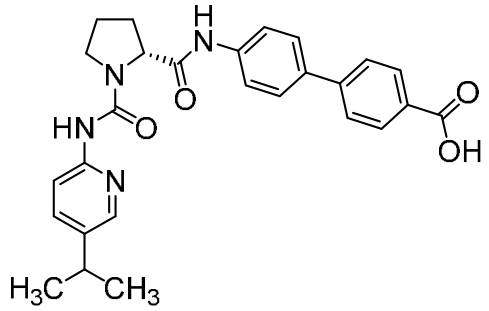
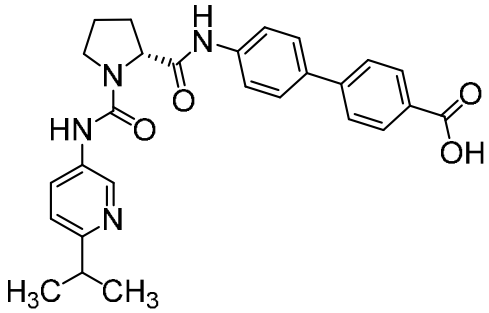
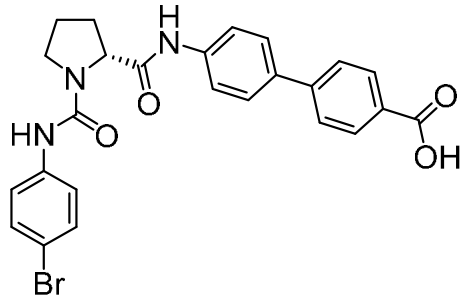
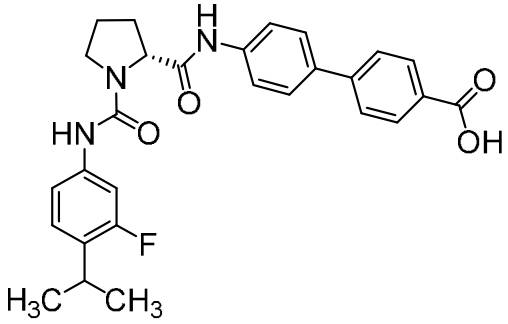
		(m, 2H), 1,16 (d, *J* = 6,9 Hz, 6H); 473,5
15		13,06 (br s, 1H), 9,76 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,95 (cuarteto AB, J_{AB} = 8,4 Hz, $\Delta\nu_{AB}$ = 74,9 Hz, 4H), 7,60 (d, *J* = 9,0 Hz, 2H), 7,42 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 7,10 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 4,57 (dd, *J* = 8,6, 3,0 Hz, 1H), 3,70 – 3,63 (m, 1H), 3,51 – 3,45 (m, 1H), 2,81 (septeto, *J* = 7,0 Hz, 1H), 2,26 – 2,17 (m, 1H), 2,04 – 1,92 (m, 3H), 1,17 (d, *J* = 6,9 Hz, 6H); 508,4
39		10,13 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,98 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,77 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,72 (cuarteto AB, J_{AB} = 8,8 Hz, $\Delta\nu_{AB}$ = 17,9 Hz, 4H), 7,29 – 7,25 (m, 2H), 7,06 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 4,46 (dd, *J* = 8,3, 3,7 Hz, 1H), 3,67 – 3,60 (m, 1H), 3,53 – 3,47 (m, 1H), 3,01 (septeto, *J* = 6,8 Hz, 1H), 2,22 (s, 3H), 2,21 – 2,15 (m, 1H), 2,07 – 1,99 (m, 1H), 1,99 – 1,89 (m, 2H), 1,13 (d, *J* = 6,8 Hz, 6H); 486,4
40		^{1}H NMR, picos característicos: δ 10,12 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,89 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,70 (cuarteto AB, J_{AB} = 8,9 Hz, $\Delta\nu_{AB}$ = 14,7 Hz, 4H), 7,60 (br s, 1H), 7,56 (dd, *J* = 8,1, 2,0 Hz, 1H), 7,39 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,08 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 4,46 (dd, *J* = 8,3, 3,7 Hz, 1H), 3,67 – 3,61 (m, 1H), 2,80 (septeto, *J* = 7,0 Hz, 1H), 2,58 (s, 3H), 2,23 – 2,15 (m, 1H), 2,07 – 1,99 (m, 1H), 1,99 – 1,89 (m, 2H), 1,16 (d, *J* = 6,9 Hz, 6H); 486,4
41		10,35 (s, 1H), 8,50 (br s, 1H), 8,39 (br s, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,05 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 7,91 (dd, componente del sistema ABX , *J* = 8,6, 1,7 Hz, 1H), 7,86 (d, mitad del cuarteto AB, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,68 (dd, *J* = 9,0, 2,1 Hz, 1H), 7,39 (d, *J* = 8,7 Hz , 2H), 7,08 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 4,51 (dd, *J* = 8,4, 3,7 Hz, 1H), 3,69 – 3,62 (m, 1H), 3,56 – 3,50 (m, 1H, asumido; parcialmente oscurecido por el pico de agua), 2,79 (septeto, *J* = 6,9 Hz, 1H), 2,25 – 2,17 (m, 1H), 2,09 – 2,01 (m, 1H), 2,01 – 1,92 (m, 2H), 1,15 (d, *J* = 6,9 Hz, 6H); 446,4

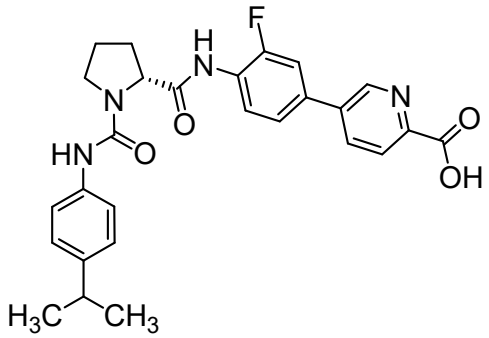
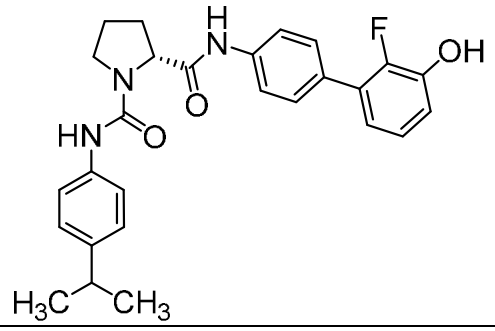
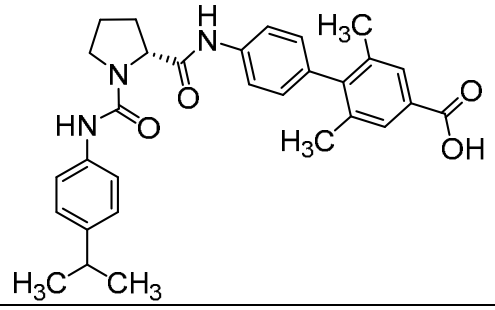
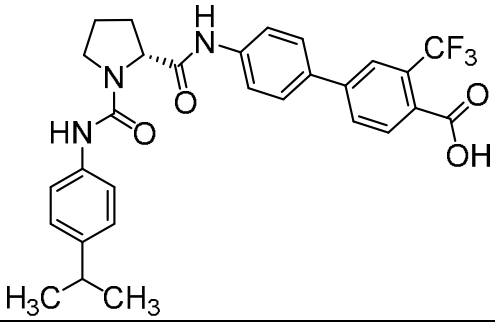
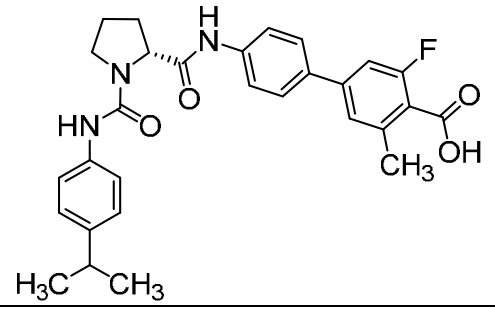
42		10,15 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 7,98 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,77 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,72 (cuarteto AB, J_{AB} = 8,9 Hz, Δv_{AB} = 16,2 Hz, 4H), 7,51 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,30 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 4,48 (dd, *J* = 8,3, 3,8 Hz, 1H), 3,69 – 3,63 (m, 1H), 3,56 – 3,50 (m, 1H), 2,24 – 2,16 (m, 1H), 2,08 – 1,99 (m, 1H), 1,99 – 1,90 (m, 2H), 1,29 – 1,24 (m, 2H), 1,07 – 1,01 (m, 2H); 538,4
43		10,15 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,99 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,78 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,72 (cuarteto AB, JAB = 8,9 Hz, ΔvAB = 15,3 Hz, 4H), 7,53 (br s, 1H), 7,38 (dd, componente del sistema ABX, J = 8,8, 2,6 Hz, 1H), 7,23 (d, mitad del cuarteto AB, *J* = 8,8 Hz, 1H), 4,46 (dd, *J* = 8,3, 3,8 Hz, 1H), 3,67 – 3,61 (m, 1H), 3,55 – 3,49 (m, 1H), 2,25 (s, 3H), 2,22 – 2,16 (m, 1H), 2,07 – 1,99 (m, 1H), 1,99 – 1,89 (m, 2H); 478,4 (patrón de isótopo de cloro observado)
44		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,90 (br s, 1H), 10,13 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,99 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,78 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,72 (cuarteto AB , J_{AB} = 9,0 Hz, Δv_{AB} = 12,3 Hz, 4H), 7,40 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 7,09 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 4,47 (dd, *J* = 8,3, 3,6 Hz, 1H), 3,70 – 3,60 (m, 1H), 3,56 – 3,47 (m, 1H), 2,80 (septeto, *J* = 6,9 Hz, 1H), 2,25 – 2,13 (m, 1H), 2,10 – 1,88 (m, 3H), 1,16 (d, *J* = 6,9 Hz, 6H); 472,4
45		3,06 minutos[1]; 508,4
46		2,98 minutos[1]; 444,4

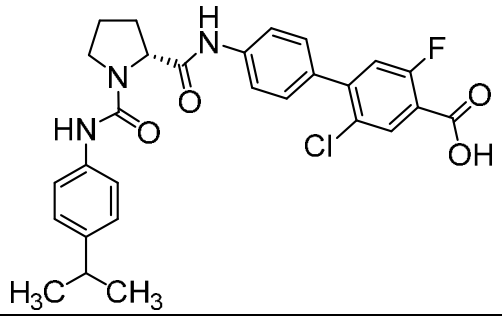
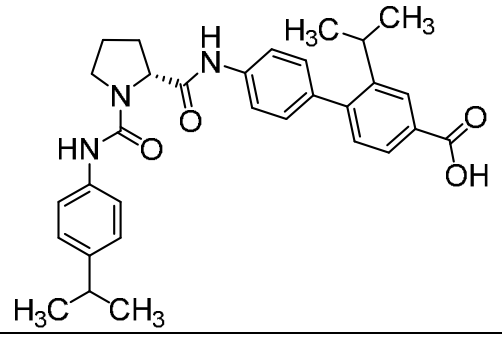
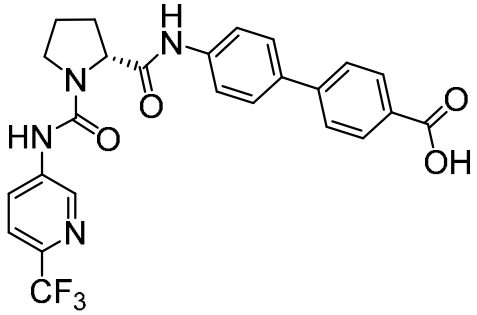
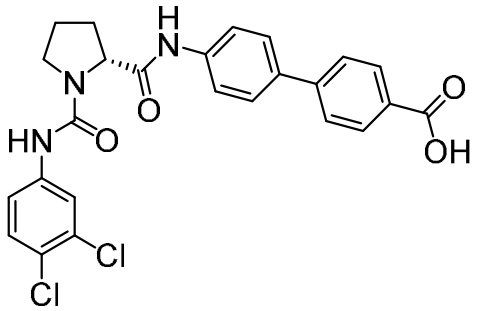
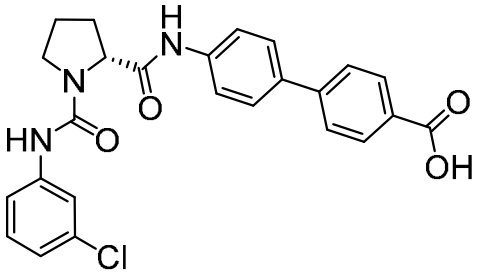
47		3,12 minutos[1]; 480,4
48		3,09 minutos[1]; 508,4
49		3,17 minutos[1]; 540,4
50		3,12 minutos[1]; 486,4
51		3,06 minutos[1]; 462,4

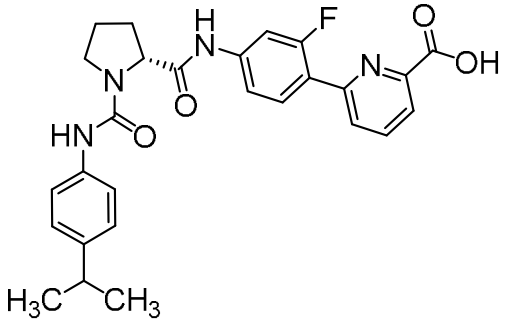
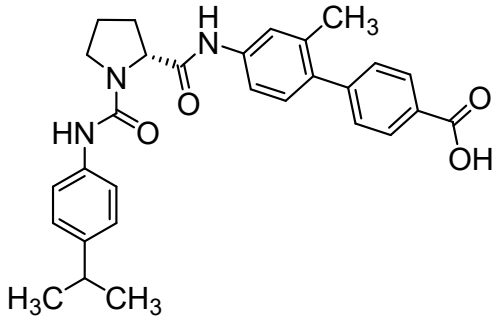
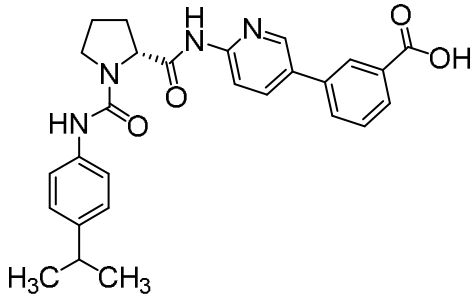
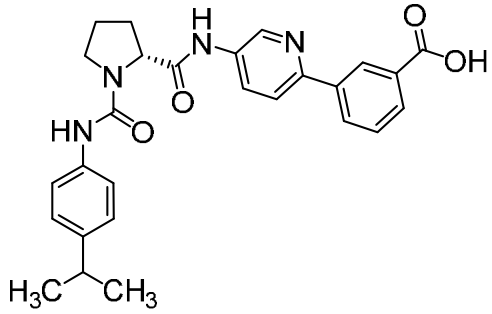
52		2,82 minutos[1]; 485,5
53		3,06 minutos[1]; 500,5
54		3,05 minutos[1]; 462,4
55		10,24 (s, 1H), 9,01 (br d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,24 (dd, *J* = 8,2, 2,4 Hz, 1H), 8,09 (dd, *J* = 8,2, 0,8 Hz, 1H), 7,97 (br s, 1H), 7,79 (cuarteto AB, J_{AB} = 8,9 Hz, $\Delta\nu_{AB}$ = 14,3 Hz, 4H), 7,69 (cuarteto AB, se amplía el doblete de campo elevado, J_{AB} = 8,9 Hz, $\Delta\nu_{AB}$ = 18,4 Hz , 2H), 4,49 (dd, *J* = 8,5, 3,9 Hz, 1H), 3,70 – 3,64 (m, 1H), 3,60 – 3,54 (m, 1H, asumido; parcialmente oscurecido por el pico de agua), 2,28 – 2,19 (m, 1H), 2,08 – 1,90 (m, 3H); 533,3 (patrón de isótopo de cloro observado)
56		10,17 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,83 (dd, *J* = 8,0, 1,6 Hz, 1H), 7,76 – 7,71 (m, 3H), 7,66 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,56 (br d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,39 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,08 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 4,47 (dd, *J* = 8,3, 3,7 Hz, 1H), 3,67 – 3,61 (m, 1H), 3,54 – 3,48 (m, 1H, asumido; parcialmente oscurecido por el pico de agua), 2,80 (septeto, *J* = 6,9 Hz, 1H), 2,23 – 2,15 (m, 1H), 2,08 – 1,99 (m, 1H), 1,99 – 1,89 (m, 2H), 1,16 (d, *J* = 6,9 Hz, 6H); 490,4

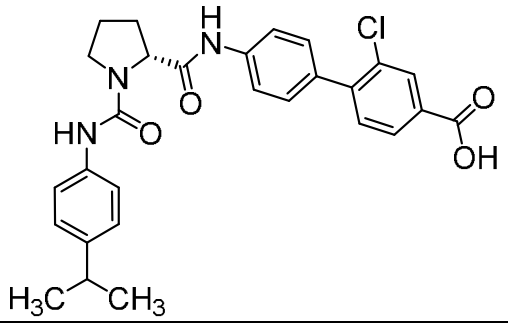
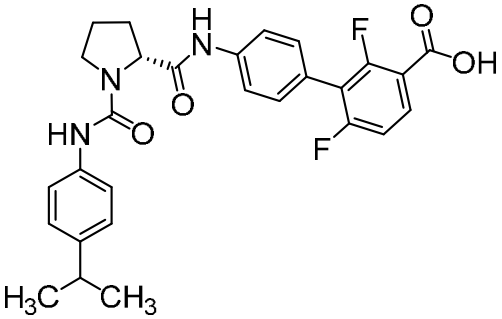
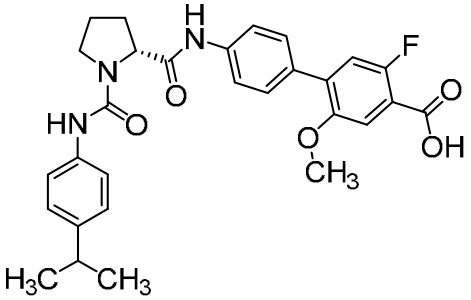
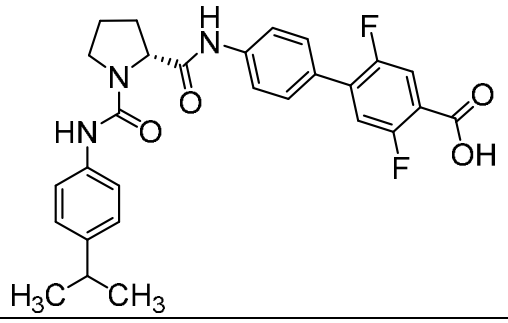
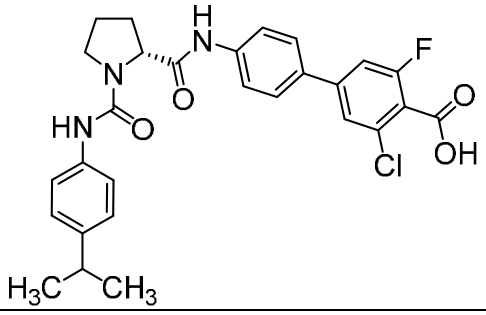
57		10,16 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,75 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 7,40 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 7,40 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 7,09 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 4,48 (dd, *J* = 8,3, 3,7 Hz, 1H), 3,68 – 3,62 (m, 1H), 3,54 – 3,48 (m, 1H, asumido, parcialmente oscurecido por el pico de agua), 2,80 (septeto, *J* = 7,0 Hz, 1H), 2,36 (s, 3H), 2,24 – 2,15 (m, 1H), 2,08 – 1,99 (m, 1H), 1,99 – 1,90 (m, 2H), 1,16 (d, *J* = 6,9 Hz, 6H); 487,5
58		10,18 (s, 1H), 8,78 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,07 (br d, *J* = 2 Hz, 1H), 7,77 (cuarteto AB, J_{AB} = 9,2 Hz, Δ_{AB} = 7,5 Hz, 4H), 7,40 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 7,09 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 4,47 (dd, *J* = 8,3, 3,7 Hz, 1H), 3,65 (ddd, *J* = 9,3, 7,7, 4,7 Hz, 1H), 3,55 – 3,48 (m, 1H, asumido; parcialmente oscurecido por el pico de agua), 2,80 (septeto, *J* = 7,0 Hz, 1H), 2,55 (s, 3H), 2,24 – 2,15 (m, 1H), 2,08 – 1,99 (m, 1H), 1,99 – 1,89 (m, 2H), 1,16 (d, *J* = 6,9 Hz, 6H); 487,5
59		10,16 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 7,99 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,78 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,73 (cuarteto AB, J_{AB} = 8,9 Hz, $\Delta\nu_{AB}$ = 12,5 Hz, 4H), 7,67 (d, *J* = 1,9 Hz, 2H), 7,11 (t, *J* = 1,9 Hz, 1H), 4,47 (dd, *J* = 8,3, 3,9 Hz, 1H), 3,67 – 3,61 (m, 1H), 3,57 – 3,50 (m, 1H), 2,26 – 2,17 (m, 1H), 2,07 – 1,89 (m, 3H); 498,3 (patrón de isótopo de dicloro observado)
60		10,35 (s, 1H), 8,88 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H), 8,22 (s, 1H), 8.,17 (dd, *J* = 8,5, 2,6 Hz, 1H), 7,87 (br s, 1H), 7,83 (br d, *J* = 8 Hz, 1H), 7,55 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,50 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,42 – 7,37 (m, 2H), 7,09 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 4,48 (dd, *J* = 8,3, 3,8 Hz, 1H), 3,69 – 3,62 (m, 1H), 3,55 – 3,49 (m, 1H, asumido; parcialmente oscurecido por el pico de agua), 2,80 (septeto,, *J* = 7,0 Hz, 1H), 2,37 (s, 3H), 2,25 – 2,17 (m, 1H), 2,08 – 2,00 (m, 1H), 2,00 – 1,91 (m, 2H), 1,16 (d, *J* = 6,9 Hz, 6H); 487,5

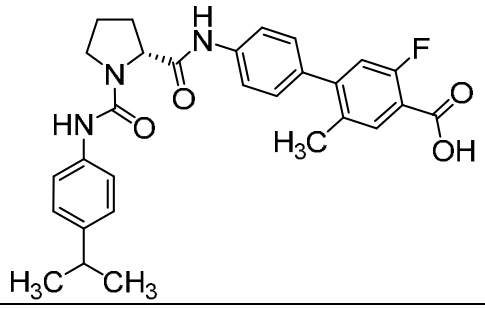
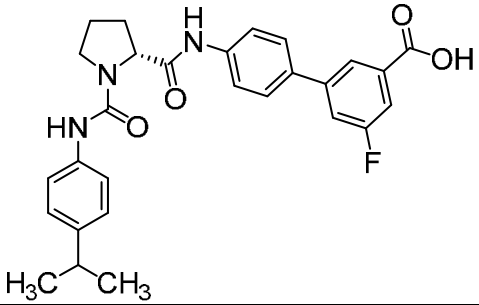
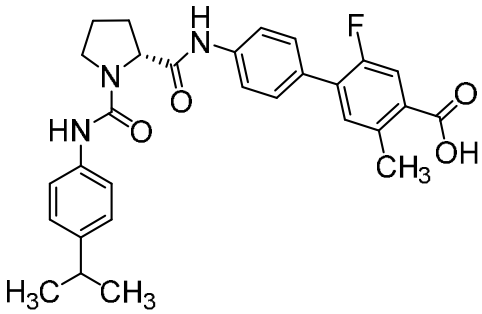
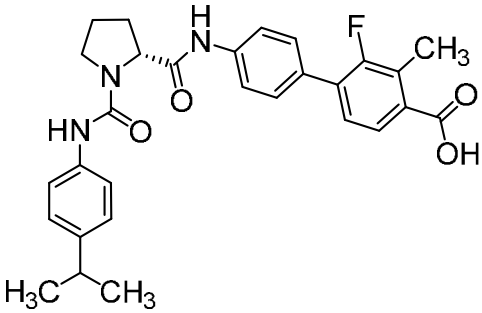
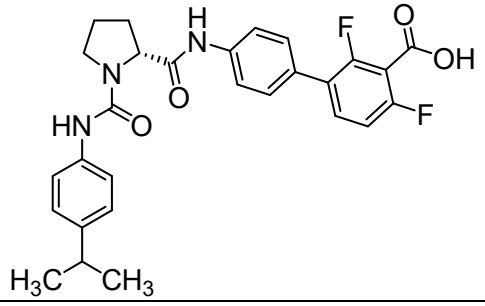
61		10,23 (s, 1H), 9,50 (br s, 1H), 8,11 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 7,99 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,96 – 7,86 (br m, 1H), 7,78 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,75 – 7,69 (m, 5H), 4,56 – 4,49 (m, 1H), 3,73 – 3,66 (m, 1H, asumido; parcialmente oscurecido por el pico de agua), 3,64 – 3,57 (m, 1H, asumido; parcialmente oscurecido por el pico de agua), 2,96 – 2,89 (m, 1H), 2,30 – 2,20 (m, 1H), 2,08 – 1,92 (m, 3H), 1,19 (d, *J* = 6,9 Hz, 6H); 473,3
62		10,20 (s, 1H), 8,96 (br s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,29 – 8,19 (m, 1H), 7,99 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,78 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 7,72 (cuarteto AB, J_{AB} = 9,1 Hz, Δv_{AB} = 8,9 Hz, 4H), 7,67 – 7,59 (m, 1H), 4,50 (dd, *J* = 8,3, 3,8 Hz, 1H), 3,71 – 3,63 (m, 1H, asumido; parcialmente oscurecido por el pico del agua), 3,59 – 3,53 (m, 1H, asumido; parcialmente oscurecido por el pico del agua), 3,12 (septeto, *J* = 6,8 Hz, 1H, asumido; parcialmente oscurecido por el pico del agua), 2,28 – 2,20 (m, 1H), 2,09 – 1,92 (m, 3H), 1,26 (d, *J* = 6,9 Hz, 6H); 473,3
63		10,15 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 7,99 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,78 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,72 (cuarteto AB, J_{AB} = 8,9 Hz, Δv_{AB} = 14,0 Hz, 4H), 7,50 (d, *J* = 9,0 Hz, 2H), 7,39 (d, *J* = 9,0 Hz, 2H), 4,47 (dd, *J* = 8,3, 3,8 Hz, 1H), 3,68 – 3,61 (m, 1H), 3,56 – 3,49 (m, 1H, asumido; parcialmente oscurecido por el pico del agua), 2,24 – 2,16 (m, 1H), 2,07 – 1,89 (m, 3H); 508,2 (patrón de isótopo de bromo observado)
64		10,15 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,99 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,78 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,72 (cuarteto AB, J_{AB} = 8,8 Hz, Δv_{AB} = 14,0 Hz, 4H), 7,40 (br d, *J* = 13,4 Hz, 1H), 7,23 (br d, mitad de cuarteto AB, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,16 (t, *J* = 8,7 Hz, 1H), 4,47 (dd, *J* = 8,4, 3,8 Hz, 1H), 3,67 – 3,61 (m, 1H), 3,54 – 3,48 (m, 1H, asumido; parcialmente oscurecido por el pico del agua), 3,06 (septeto, *J* = 6,9 Hz, 1H), 2,24 – 2,15 (m, 1H), 2,08 – 1,88 (m, 3H), 1,17 (d, *J* = 6,9 Hz, 6H); 490,3

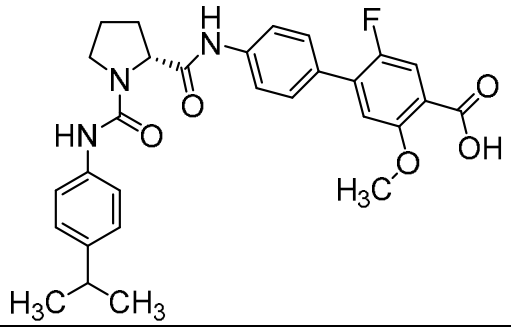
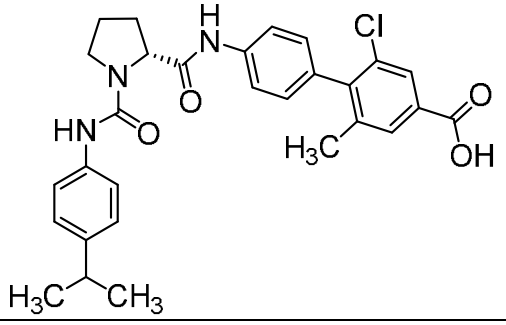
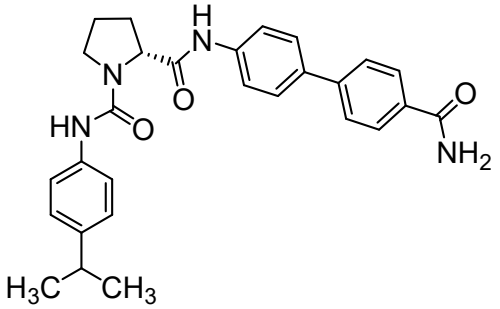
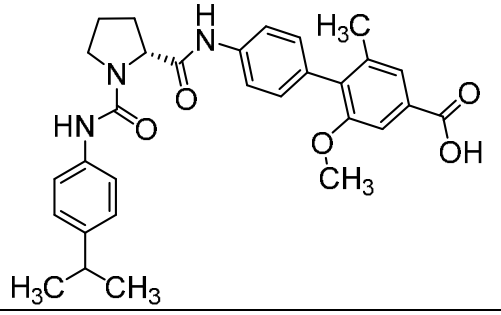
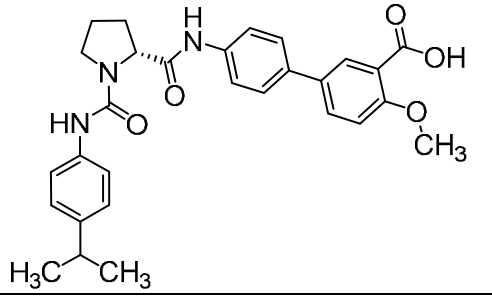
65		^{1}H NMR, picos característicos: δ 10,04 (s, 1H), 9,06 – 9,03 (m, 1H), 8,29 (dd, *J* = 8,2, 2,4 Hz, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,16 – 8,11 (m, 1H), 8,09 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,82 (br d, *J* = 12,2 Hz, 1H), 7,66 (br d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,42 – 7,37 (m, 2H), 7,10 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 4,67 – 4,63 (m, 1H), 3,66 – 3,59 (m, 1H, asumido; parcialmente oscurecido por el pico del agua), 2,81 (septeto, *J* = 6,9 Hz, 1H), 2,20 – 2,11 (m, 1H), 2,04 – 1,93 (m, 3H), 1,16 (d, *J* = 6,9 Hz, 6H); 491,4
66		3,01 minutos[1]; 462,4
67		3,10 minutos[1]; 500,4
68		3,12 minutos[1]; 540,4
69		3,04 minutos[1]; 504,4

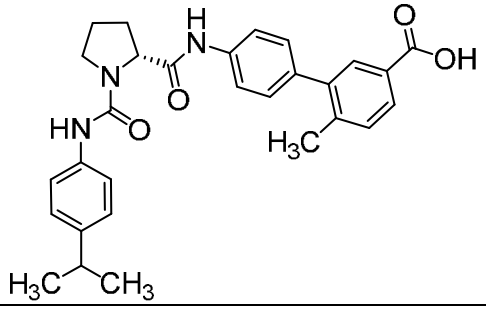
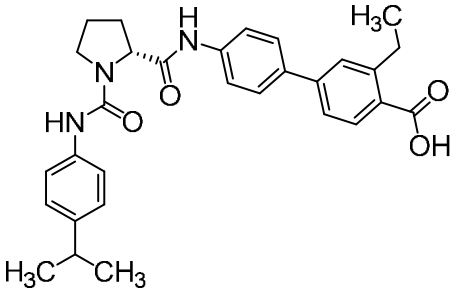
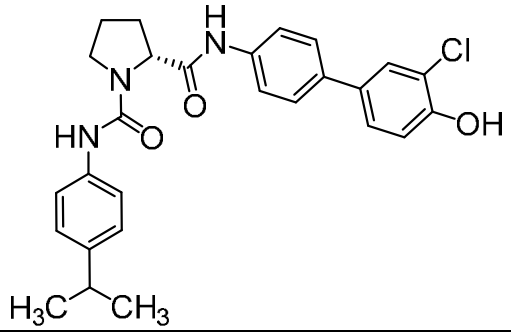
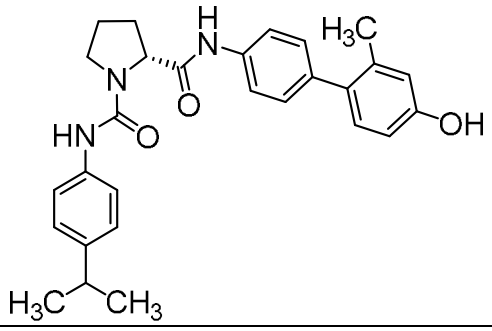
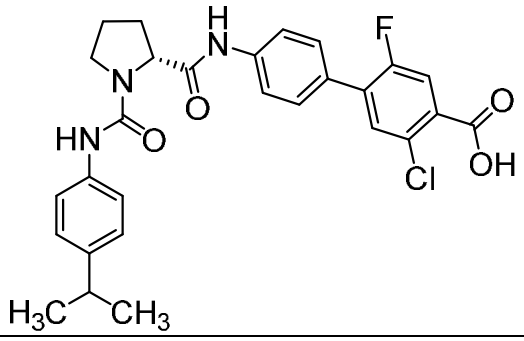
70		3,10 minutos[1]; 524,4 (patrón de isótopo de cloro observado)
71		3,21 minutos[1]; 514,5
72		2,46 minutos[1]; 499,2
73		10,16 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 7,99 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,91 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 7,78 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,72 (cuarteto AB, J_{AB} = 8,9 Hz, $\Delta\nu_{AB}$ = 14,5 Hz, 4H), 7,52 (dd, componente del sistema ABX, *J* = 8,9, 2,5 Hz, 1H), 7,47 (d, mitad de cuarteto AB, *J* = 8,9 Hz, 1H), 4,47 (dd, *J* = 8,3, 3,8 Hz, 1H), 3,64 (ddd, *J* = 9,2, 7,5, 4,8 Hz, 1H), 3,57 – 3,50 (m, 1H), 2,26 – 2,17 (m, 1H), 2,08 – 1,89 (m, 3H); 498,3 (patrón de isótopos de dicloro observado)
74		10,16 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 7,99 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,78 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,75 – 7,69 (m, 5H), 7,46 – 7,43 (m, 1H), 7,24 (t, *J* = 8,1 Hz, 1H), 6,97 (ddd, *J* = 7,9, 2,1, 0,9 Hz, 1H), 4,47 (dd, *J* = 8,4, 3,9 Hz, 1H), 3,64 (ddd, *J* = 9,3, 7,6, 4,9 Hz, 1H), 3,56 – 3,50 (m, 1H, asumido; parcialmente oscurecido por el pico del agua), 2,25 – 2,16 (m, 1H), 2,07 – 1,89 (m, 3H); 464,4 (patrón de isótopo de cloro observado)

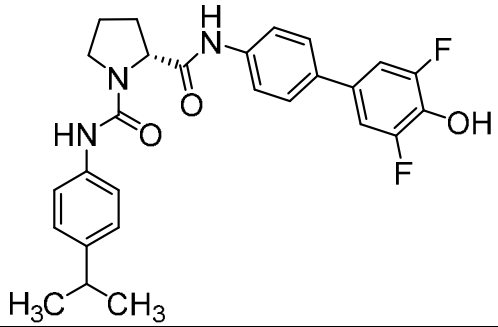
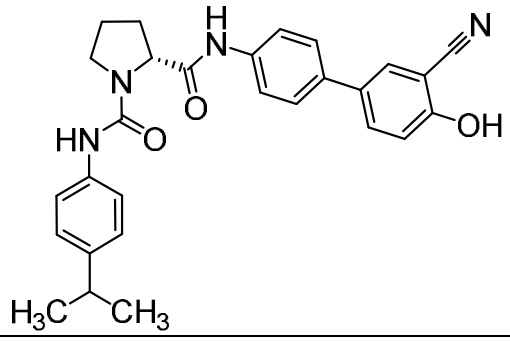
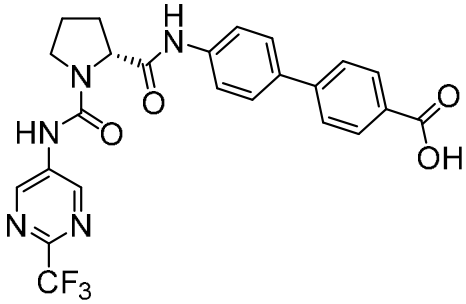
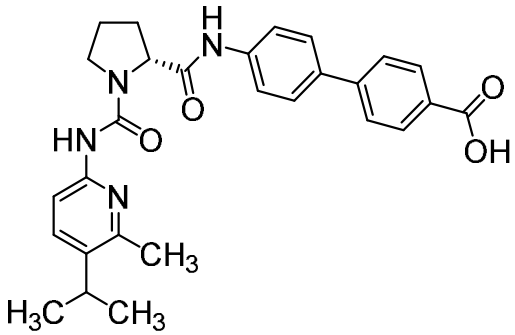
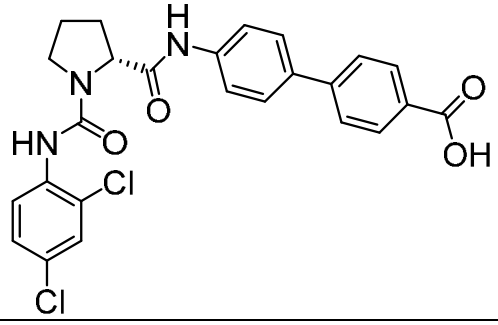
75		10,40 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,09 – 8,03 (m, 2H), 8,00 – 7,96 (m, 2H), 7,80 (dd, *J* = 14,3, 2,0 Hz, 1H), 7,46 (dd, *J* = 8,6, 2,0 Hz, 1H), 7,40 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 7,09 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 4,46 (dd, *J* = 8,3, 3,8 Hz, 1H), 3,65 (ddd, *J* = 9,3, 7,6, 4,7 Hz, 1H), 3,55 – 3,49 (m, 1H), 2,80 (septeto, *J* = 6,9 Hz, 1H), 2,25 – 2,15 (m, 1H), 2,08 – 2,00 (m, 1H), 2,00 – 1,90 (m, 2H), 1,16 (d, *J* = 6,9 Hz, 6H); 491,4
76		δ 10,01 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,98 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,58 (br s, 1H), 7,52 (dd, *J* = 8,3, 2,2 Hz, 1H), 7,44 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,40 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,17 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,09 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H).), 4,46 (dd, *J* = 8,4, 3,6 Hz, 1H), 3,67 – 3,61 (m, 1H), 3,54 – 3,47 (m, 1H), 2,80 (septeto, *J* = 6,9 Hz, 1H), 2,22 (s, 3H), 2,21 – 2,13 (m, 1H), 2,07 – 1,88 (m, 3H), 1,16 (d, *J* = 6,9 Hz, 6H); 486,5
77		10,64 (s, 1H), 8,71 – 8,65 (m, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,20 (br s, 1H), 8,17 (d, mitad de cuarteto AB, *J* = 8,7 Hz, 1H), 8,14 (dd, componente del sistema ABX, *J* = 8,7, 2,4 Hz, 1H), 7,98 – 7,93 (m, 2H), 7,61 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,39 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 7,09 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 4,62 (dd, *J* = 8,6, 3,4 Hz, 1H), 3,67 – 3,60 (m, 1H), 3,54 – 3,48 (m, 1H), 2,80 (septeto, *J* = 6,9 Hz, 1H), 2,21 – 2,13 (m, 1H), 2,05 – 1,91 (m, 3H), 1,16 (d, *J* = 6,9 Hz, 6H); 473,5
78		10,35 (s, 1H), 8,87 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H), 8,63 (t, *J* = 1,9 Hz, 1H), 8,28 – 8,25 (m, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,19 (dd, *J* = 8,7, 2,6 Hz, 1H), 8,00 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,95 (dt, *J* = 7,7, 1,4 Hz, 1H), 7,60 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,40 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 7,09 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 4,48 (dd, *J* = 8,4, 3,8 Hz, 1H), 3,69 – 3,62 (m, 1H), 3,55 – 3,49 (m, 1H, asumido; parcialmente oscurecido por el pico del agua), 2,79 (septeto, *J* = 6,9 Hz, 1H), 2,25 – 2,16 (m, 1H), 2,09 – 1,90 (m, 3H), 1,16 (d, *J* = 6,9 Hz, 6H); 473,5

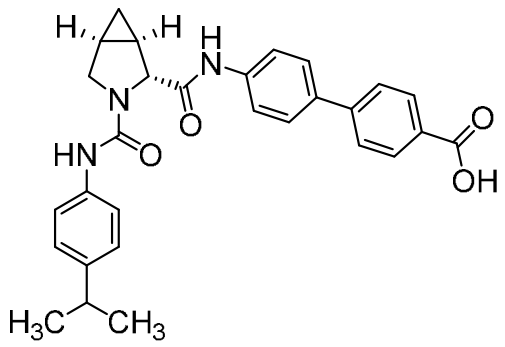
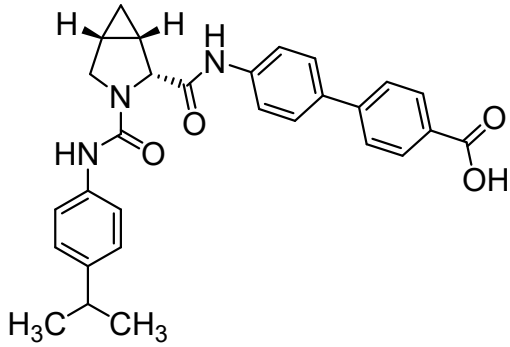
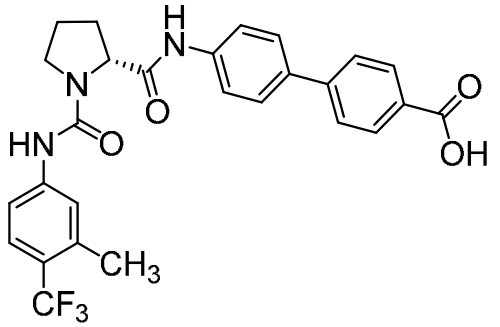
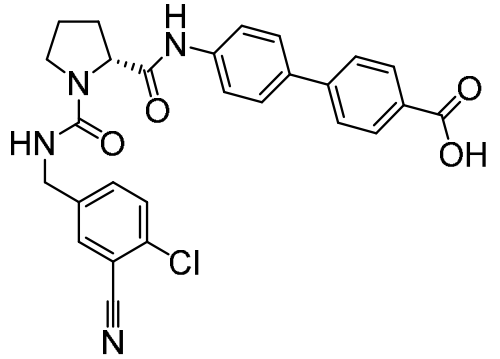
79		3,16 minutos[1]; 506,4 (patrón de isótopo de cloro observado)
80		3,06 minutos[1]; 508,4
81		3,05 minutos[1]; 520,4
82		3,09 minutos[1]; 508,4
83		3,15 minutos[1]; 524,3 (patrón de isótopo de cloro observado)

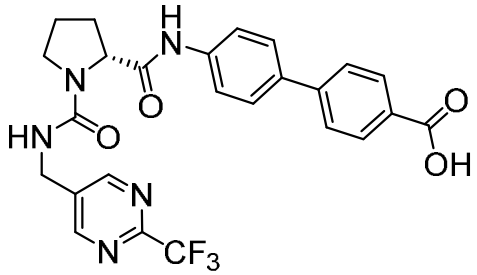
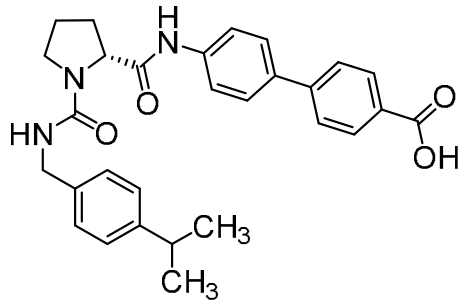
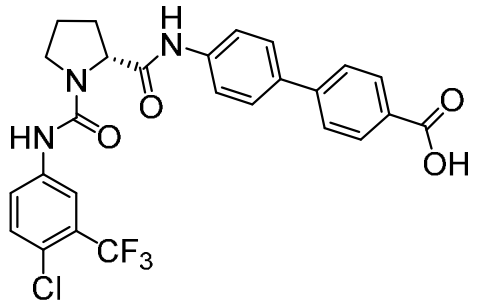
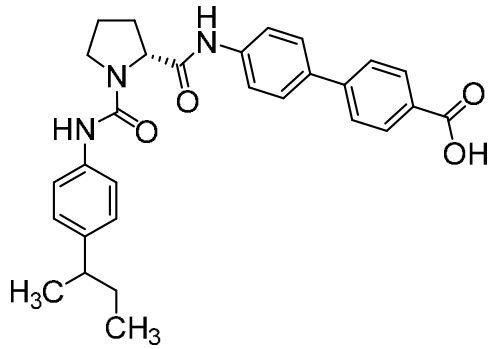
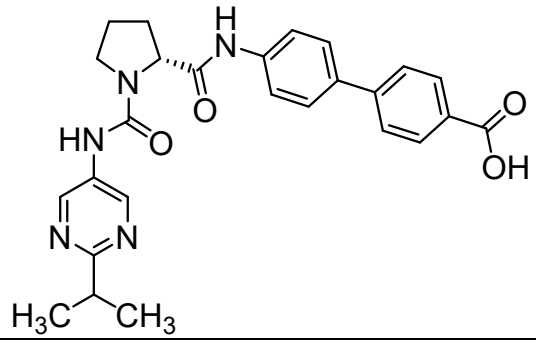
84		3,11 minutos[1]; 504,4
85		3,15 minutos[1]; 490,4
86		3,19 minutos[1]; 504,4
87		3,17 minutos[1]; 504,4
88		3,04 minutos[1]; 508,4

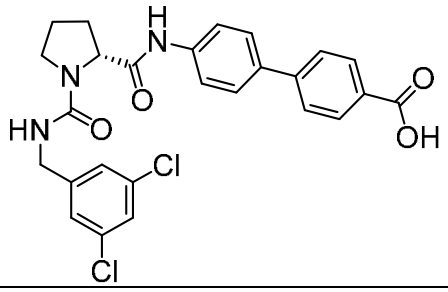
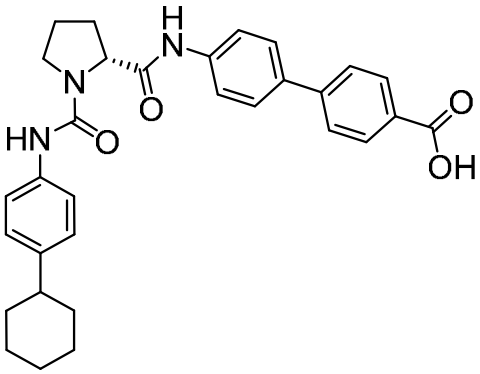
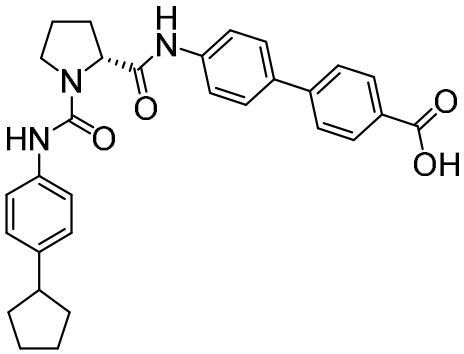
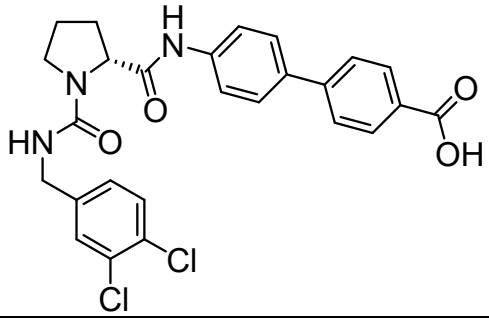
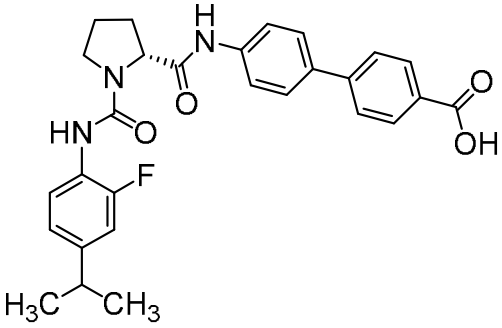
89		3,06 minutos[1]; 520,4
90		3,23 minutos[1]; 520,4 (patrón de isótopo de cloro observado)
91		2,60 minutos[1]; 471,4
92		2,85 minutos[1]; 516,3
93		2,75 minutos[1]; 502,3

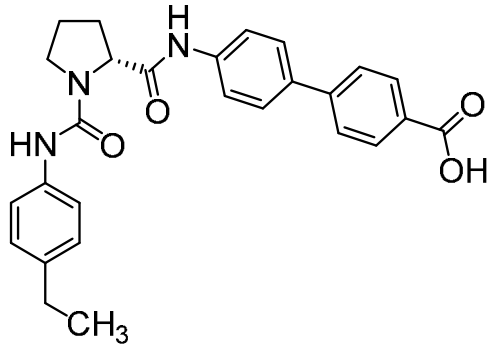
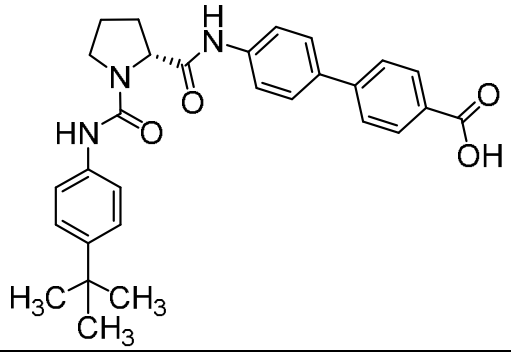
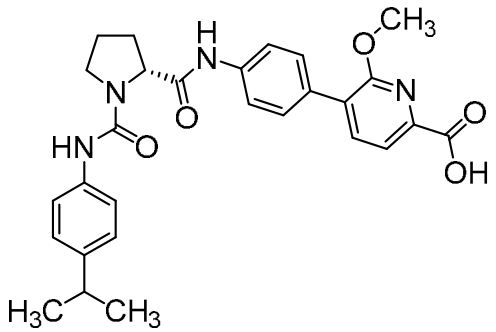
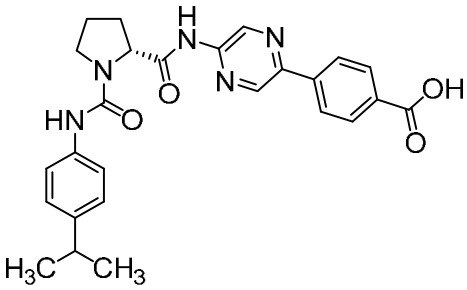
94		2,89 minutos[1]; 486,3
95		2,98 minutos[1]; 500,3
96		2,98 minutos[1]; 478,3 (patrón de isótopo de cloro observado)
97		2,89 minutos[1]; 458,3
98		2,96 minutos[1]; 524,2 (patrón de isótopo de cloro observado)

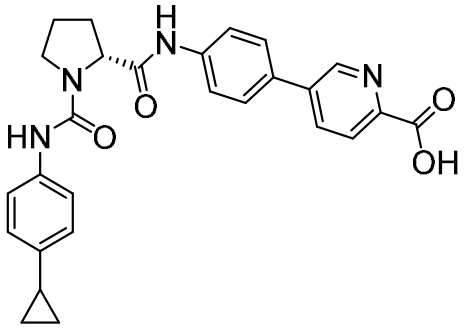
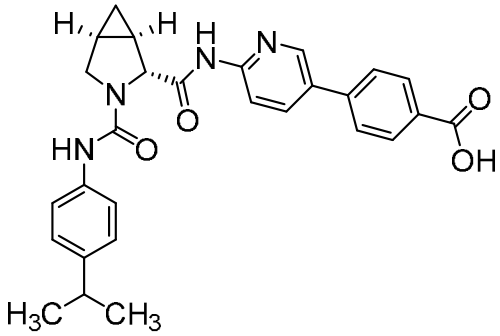
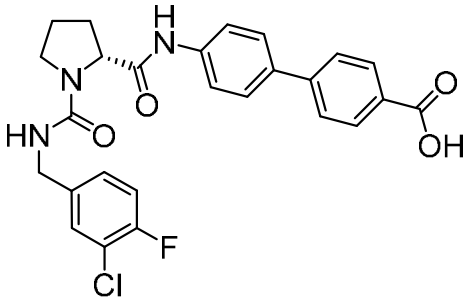
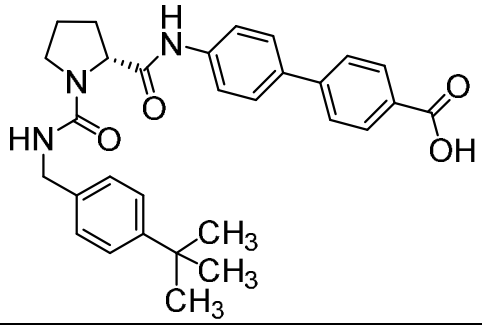
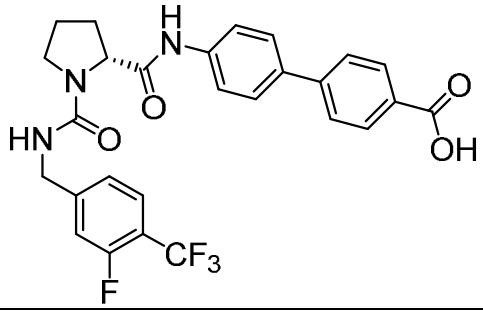
99		2,94 minutos[1]; 480,3
100		2,84 minutos[1]; 469,3
101		2,46 minutos[1]; 500,3
102		2,25 minutos[1]; 487,5
103		12,92 (v br s, 1H), 10,17 (s, 1H), 7,99 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 7,85 (br s, 1H), 7,78 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 7,75 – 7,69 (m, 5H), 7,61 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,36 (dd, *J* = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 4,49 (dd, *J* = 8,7, 3,4 Hz, 1H), 3,70 – 3,64 (m, 1H), 3,59 – 3,53 (m, 1H), 2,27 – 2,18 (m, 1H), 2,09 – 1,93 (m, 3H); 498,3 (patrón de isótopos de dicloro observado)

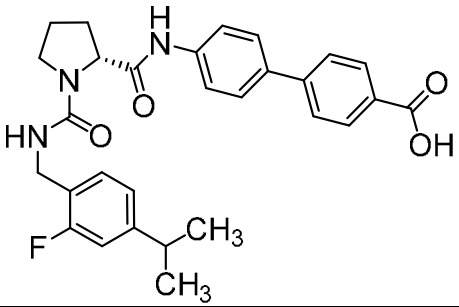
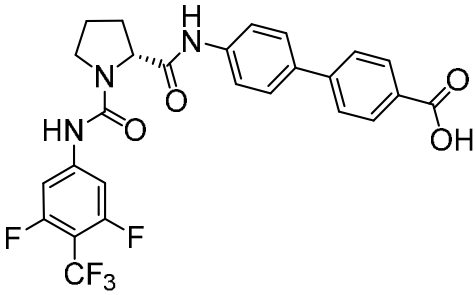
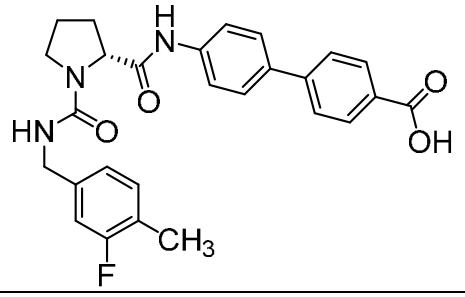
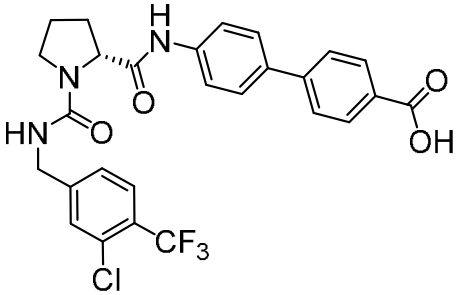
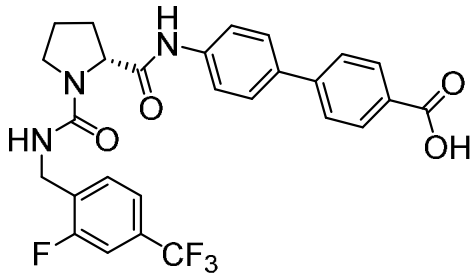
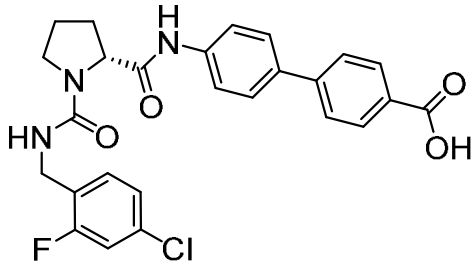
104		12,92 (v br s, 1H), 10,33 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,99 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,78 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,74 (cuarteto AB, J_{AB} = 8,8 Hz, Δv_{AB} = 24,0 Hz, 4H), 7,37 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,08 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 4,55 (s, 1H), 3,73 (d, mitad de cuarteto AB, *J* = 9,3 Hz, 1H), 3,70 (dd, componente del sistema ABX, *J* = 9,3, 3,9 Hz, 1H), 2,79 (septeto, *J* = 6,9 Hz, 1H), 1,76 – 1,70 (m, 1H), 1,68 – 1,63 (m, 1H), 1,15 (d, *J* = 6,9 Hz, 6H), 0,82 – 0,76 (m, 1H), 0,33 – 0,28 (m, 1H); 484,4
105		12,92 (v br s, 1H), 10,04 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,99 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,78 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,73 (cuarteto AB, J_{AB} = 8,7 Hz, Δv_{AB} = 19,2 Hz, 4H), 7,36 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 7,08 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H).), 4,49 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 3,83 (d, J = 9,3 Hz, 1H).), 3,58 (dd, *J* = 9,3, 5,1 Hz, 1H), 2,79 (septeto, *J* = 6,9 Hz, 1H), 1,97 – 1,89 (m, 1H), 1,80 – 1,73 (m, 1H), 1,15 (d, *J* = 6,9 Hz, 6H), 0,82 – 0,78 (m, 1H), 0,65 – 0,59 (m, 1H); 484,4
106		2,83 minutos[1]; 512,2
107		2,49 minutos[1]; 503,2 (patrón de isótopo de cloro observado)

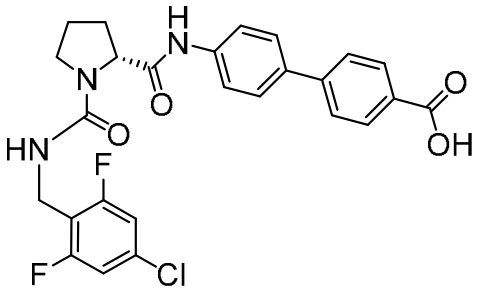
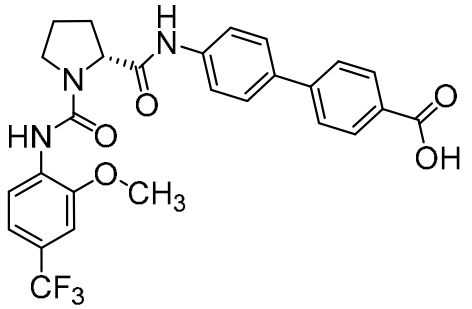
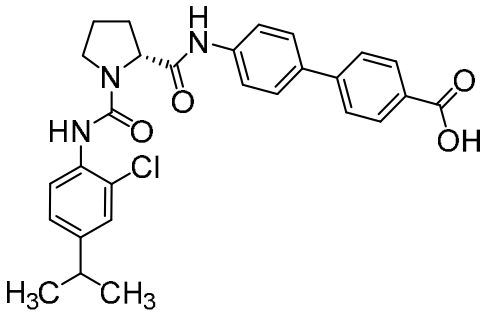
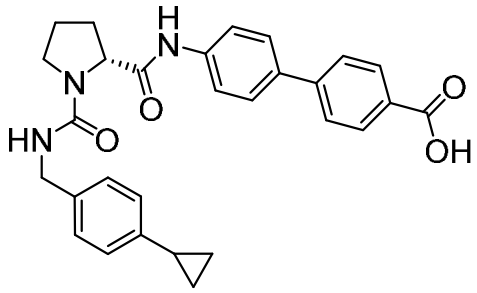
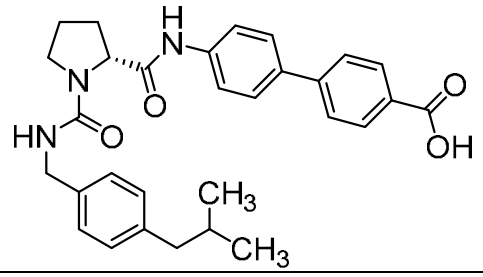
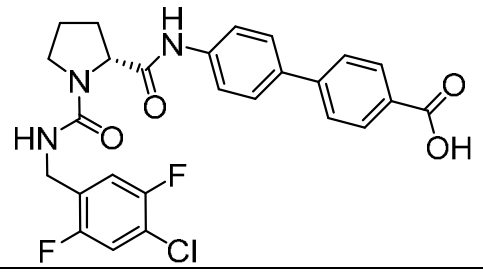
108		2,31 minutos[1]; 514,2
109		2,80 minutos[1]; 486,3
110		2,87 minutos[1]; 532,3 (patrón de isótopo de cloro observado)
111		2,95 minutos[1]; 486,3
112		2,17 minutos[1]; 474,3

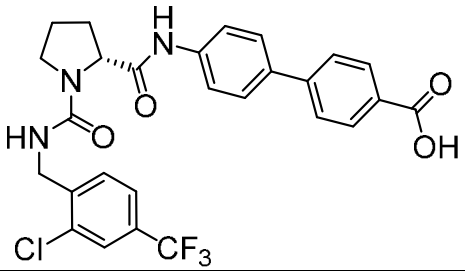
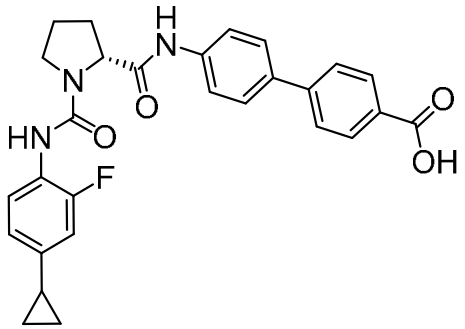
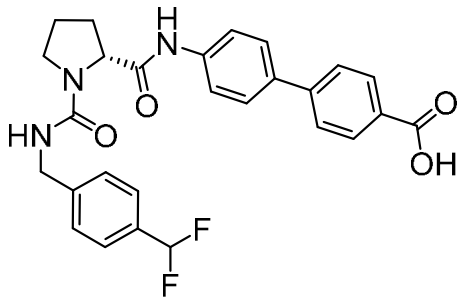
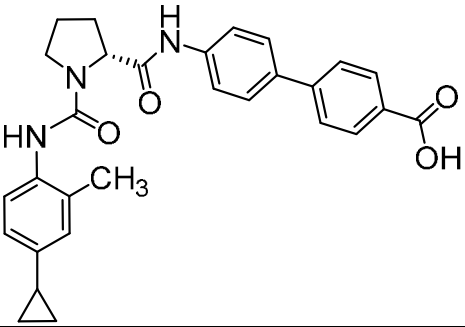
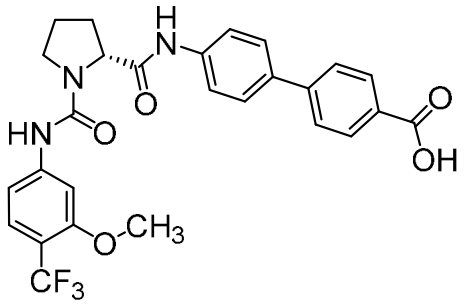
113		2,76 minutos[1]; 512,2 (patrón de isótopos de dicloro observado)
114		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6), picos característicos: δ 12,89 (br s, 1H), 10,13 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,99 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,78 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,72 (cuarteto AB, J_{AB} = 9,0 Hz, $\Delta\nu_{AB}$ = 11,8 Hz, 4H), 7,39 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 7,06 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 4,47 (dd, *J* = 8,3, 3,6 Hz, 1H), 3,69 – 3,60 (m, 1H), 3,56 – 3,46 (m, 1H), 2,44 – 2,35 (m, 1H), 2,25 – 2,13 (m, 1H), 1,81 – 1,63 (m, 5H), 1,42 – 1,26 (m, 4H); 512,4
115		10,14 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,99 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 7,78 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 7,75 – 7,72 (m, 2H), 7,70 (d, mitad de cuarteto AB, *J* = 8,6 Hz, 2H), 7,41 – 7,36 (m, 2H), 7,09 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 4,49 – 4,44 (m, 1H), 3,68– 3,60 (m, 1H), 3,54 – 3,48 (m, 1H, asumido, oscurecido por el pico del agua), 2,93 – 2,83 (m, 1H), 2,23 – 2,14 (m, 1H), 2,07 – 1,99 (m, 1H), 1,99 – 1,89 (m, 4H), 1,78 – 1,69 (m, 2H), 1,66 – 1,56 (m, 2H), 1,53 – 1,42 (m, 2H); 498,4
116		2,71 minutos[1]; 512,1 (patrón de isótopos de dicloro observado)
117		12,92 (v br s, 1H), 10,14 (s, 1H), 7,99 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,93 (s, 1H), 7,78 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,71 (cuarteto AB, J_{AB} = 9,0 Hz, $\Delta\nu_{AB}$ = 9,7 Hz, 4H), 7,39 (t, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,06 (dd, *J* = 12,1, 2,0 Hz, 1H), 6,98 (dd, *J* = 8,3, 2,0 Hz, 1H), 4,47 (dd, *J* = 8,4, 3,6 Hz, 1H), 3,67 – 3,61 (m, 1H), 3,55 – 3,48 (m, 1H), 2,86 (septeto, *J* = 6,9 Hz, 1H), 2,24 – 2,15 (m, 1H), 2,08 – 1,99 (m, 1H), 1,99 – 1,91 (m, 2H), 1,17 (d, *J* = 6,9 Hz, 6H); 490,4

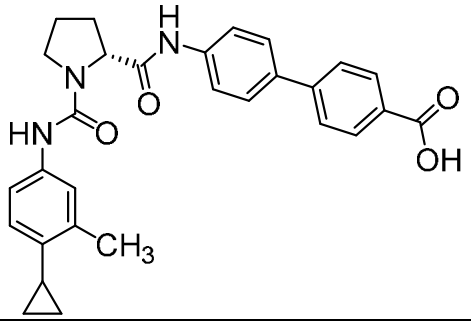
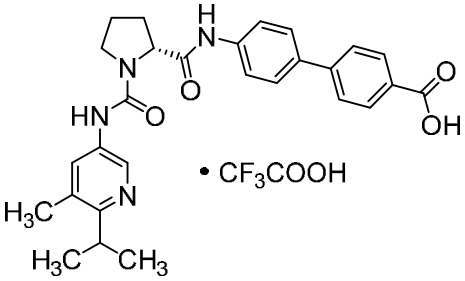
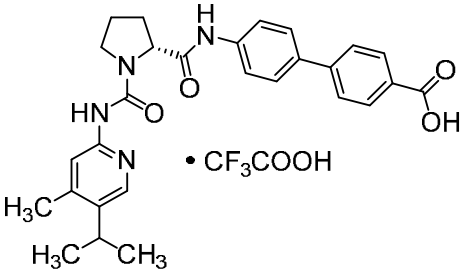
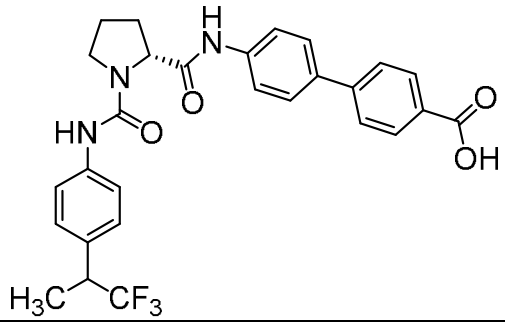
118		^{1}H NMR, picos característicos: δ 10,14 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,98 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,78 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,72 (cuarteto AB, J_{AB} = 8,8 Hz, $\Delta\nu_{AB}$ = 15,2 Hz, 4H), 7,39 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 7,05 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 4,46 (dd, *J* = 8,3, 3,8 Hz, 1H), 3,68 – 3,60 (m, 1H, asumido; parcialmente oscurecido por el pico del agua), 2,23 – 2,14 (m, 1H), 2,07 – 1,99 (m, 1H), 1,99 – 1,88 (m, 2H), 1,13 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H); 458,4
119		^{1}H NMR, picos característicos: δ 10,14 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,98 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,78 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,72 (cuarteto AB, J_{AB} = 8,9 Hz, $\Delta\nu_{AB}$ = 14,2 Hz, 4H), 7,39 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 7,23 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 4,47 (dd, *J* = 8,3, 3,7 Hz, 1H), 2,22 – 2,14 (m, 1H), 2,07 – 1,99 (m, 1H), 1,99 – 1,89 (m, 2H), 1,23 (s, 9H); 486,4
120		10,13 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,88 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,73 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,69 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,57 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 7,41 – 7,37 (m, 2H), 7,09 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 4,47 (dd, *J* = 8,5, 3,7 Hz, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,68 – 3,61 (m, 1H, asumido; parcialmente oscurecido por el pico del agua), 3,53 – 3,47 (m, 1H, asumido; parcialmente oscurecido por el pico del agua), 2,79 (septeto, *J* = 6,8 Hz, 1H), 2,23 – 2,14 (m, 1H), 2,07 – 1,98 (m, 1H), 1,98 – 1,88 (m, 2H), 1,16 (d, *J* = 6,9 Hz, 6H); 503,3
121		11,03 (s, 1H), 9,41 (s, 1H), 9,10 – 9,08 (m, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,23 – 8,20 (m, 2H), 8,05 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 7,41 – 7,36 (m, 2H), 7,09 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 4,68 – 4,60 (m, 1H), 3,69 – 3,60 (m, 1H, asumido; parcialmente oscurecido por el pico del agua), 3,55 – 3,48 (m, 1H, asumido; parcialmente oscurecido por el pico del agua), 2,84 – 2,76 (m, 1H), 2,24 – 2,15 (m, 1H), 2,07 – 1,92 (m, 3H), 1,16 (br d, *J* = 6,9 Hz, 6H); 474,4

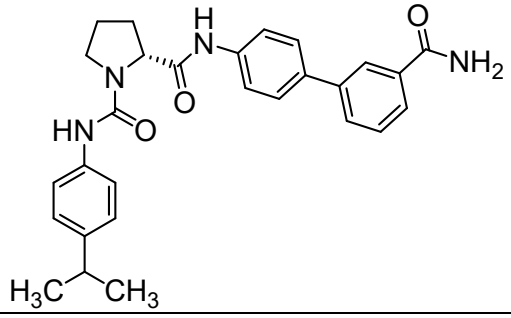
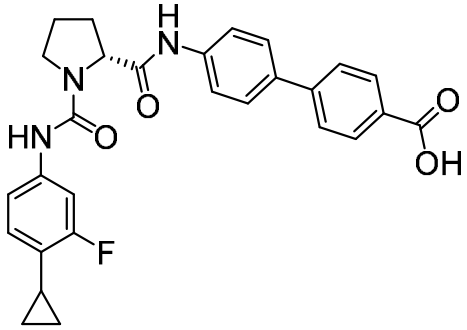
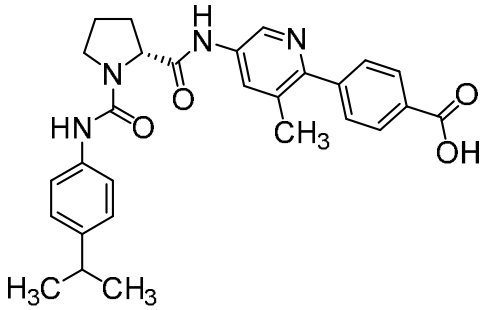
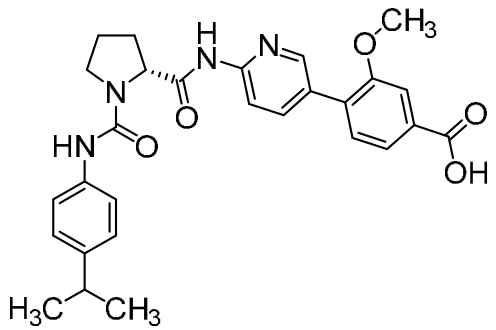
122		^{1}H NMR, picos característicos: δ 10,19 (s, 1H), 9,01 (br s, 1H), 8,24 (dd, *J* = 8,2, 2,4 Hz, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,08 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,78 (cuarteto AB, J_{AB} = 8,9 Hz, $\Delta\nu_{AB}$ = 10,5 Hz, 4H), 7,39 – 7,34 (m, 2H), 6,93 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 4,46 (dd, *J* = 8,4, 3,7 Hz, 1H), 3,67 – 3,60 (m, 1H, asumido; parcialmente oscurecido por el pico del agua), 2,23 – 2,15 (m, 1H), 2,07 – 1,98 (m, 1H), 1,98 – 1,89 (m, 2H), 1,85 – 1,79 (m, 1H), 0,89 – 0,83 (m, 2H), 0,59 – 0,55 (m, 2H); 471,4
123		10,86 (s, 1H), 8,76 – 8,73 (m, 1H), 8,20 – 8,15 (m, 3H), 8,02 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,86 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 7,35 (br d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 7,08 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 4,69 (s, 1H), 3,73 (d, mitad de cuarteto AB, *J* = 9,3 Hz, 1H), 3,69 (dd, componente del sistema ABX, *J* = 9,3, 4,0 Hz, 1H), 2,79 (septeto, *J* = 6,9 Hz, 1H), 1,74 – 1,68 (m, 1H), 1,68 – 1,63 (m, 1H), 1,15 (d, *J* = 6,9 Hz, 6H), 0,82 – 0,75 (m, 1H), 0,32 – 0,27 (m, 1H); 485,4
124		2,61 minutos[1]; 496,2 (patrón de isótopo de cloro observado)
125		2,89 minutos[1]; 500,3
126		2,69 minutos[1]; 530,2

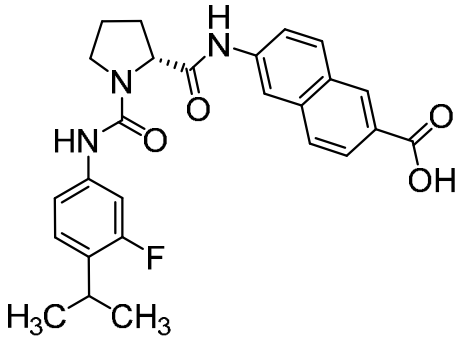
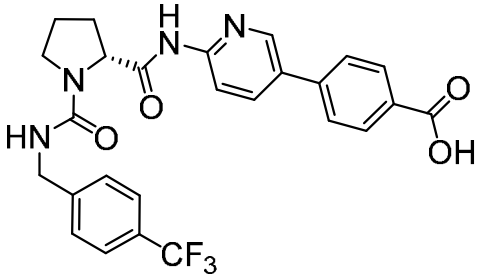
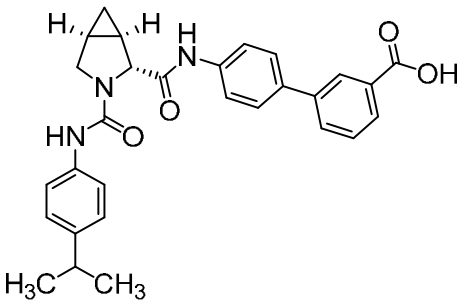
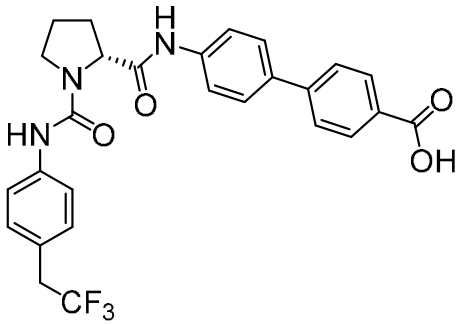
127		3,01 minutos[1]; 504,4
128		2,89 minutos[1]; 534,2
129		2,60 minutos[1]; 476,2
130		2,78 minutos[1]; 546,2 (patrón de isótopo de cloro observado)
131		2,71 minutos[1]; 530,2
132		2,78 minutos[1]; 496,4 (patrón de isótopo de cloro observado)

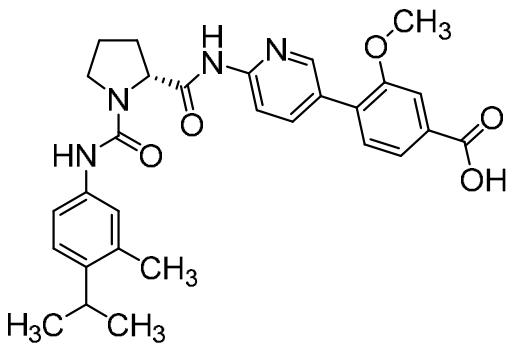
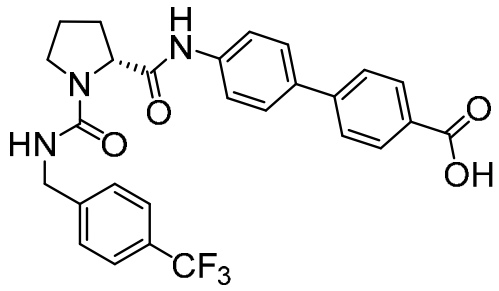
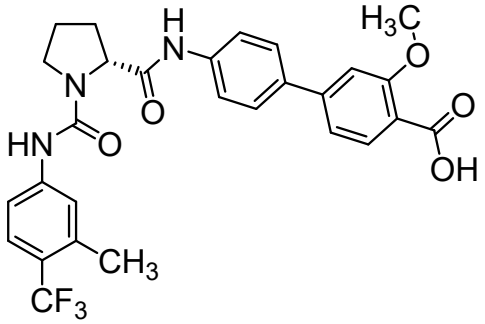
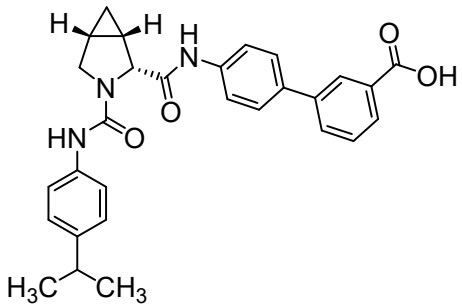
133		2,79 minutos[1]; 514,3 (patrón de isótopo de cloro observado)
134		3,05 minutos[1]; 528,3
135		3,21 minutos[1]; 506,4 (patrón de isótopo de cloro observado)
136		2,83 minutos[1]; 484,4
137		3,12 minutos[1]; 500,4
138		2,80 minutos[1]; 514,3 (patrón de isótopo de cloro observado)

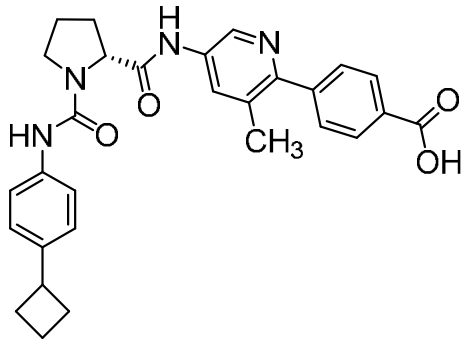
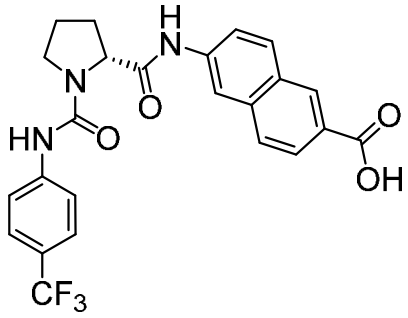
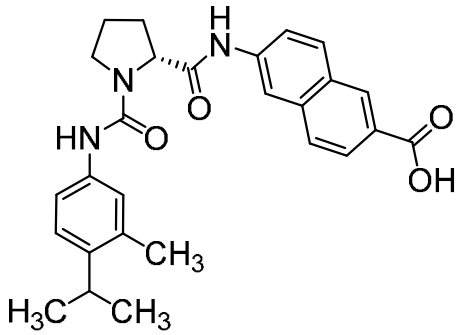
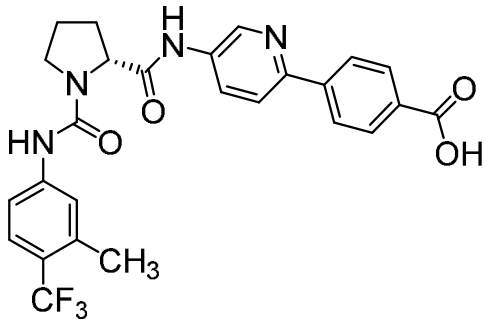
139		2,97 minutos[1]; 546,3 (patrón de isótopo de cloro observado)
140		2,86 minutos[1]; 488,4
141		2,65 minutos[1]; 494,4
142		2,87 minutos[1]; 484,4
143		2,91 minutos[1]; 528,4

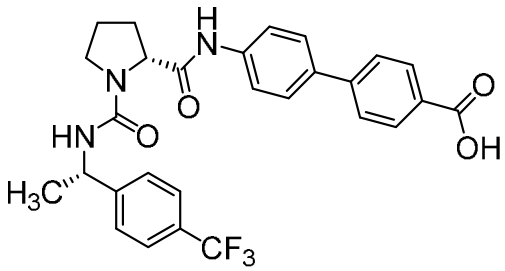
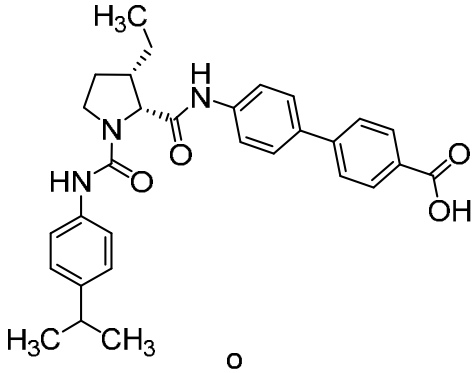
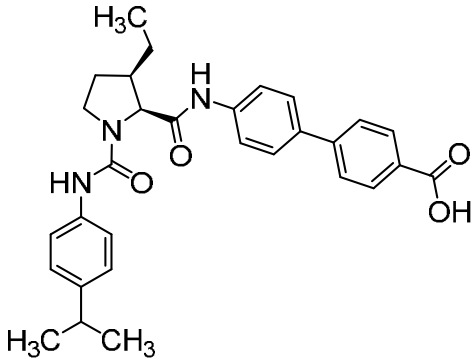
144		2,97 minutos[1]; 484,4
145		^{1}H NMR, picos característicos: δ 10,19 (s, 1H), 8,90 (v br s, 1H), 8,68 (br s, 1H), 8,11 (v br s, 1H), 7,99 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,78 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,72 (cuarteto AB, J_{AB} = 8,8 Hz, Δv_{AB} = 8,9 Hz, 4H), 4,53 – 4,47 (m, 1H), 3,69 – 3,63 (m, 1H, asumido; parcialmente oscurecido por el pico de agua), 3,59 – 3,52 (m, 1H, asumido; parcialmente oscurecido por el pico de agua), 2,38 (s, 3H), 2,28 – 2,19 (m, 1H), 2,09 – 1,91 (m, 3H), 1,24 (d, *J* = 6,9 Hz, 6H); 487,5
146		^{1}H NMR, picos característicos: δ 10,26 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,99 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,78 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,75 – 7,70 (m, 4H), 7,56 – 7,51 (m, 1H), 4,57 – 4,49 (m, 1H), 3,73 – 3,66 (m, 1H, asumido; parcialmente oscurecido por el pico de agua), 3,65 – 3,58 (m, 1H, asumido; parcialmente oscurecido por el pico de agua), 3,09 (septeto, *J* = 6,9 Hz, 1H), 2,41 (s, 3H), 2,31 – 2,22 (m, 1H), 2,10 – 1,93 (m, 3H), 1,19 (d, *J* = 6,9 Hz, 6H); 487,5
147		10,15 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,99 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,78 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,72 (cuarteto AB, J_{AB} = 8,8 Hz, Δv_{AB} = 16,9 Hz, 4H), 7,51 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 7,23 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 4,48 (dd, *J* = 8,4, 3,8 Hz, 1H), 3,70 – 3,62 (m, 2H), 3,56 – 3,50 (m, 1H), 2,24 – 2,16 (m, 1H), 2,08 – 2,00 (m, 1H), 2,00 – 1,90 (m, 2H), 1,40 (d, *J* = 7,2 Hz, 3H); 526,4

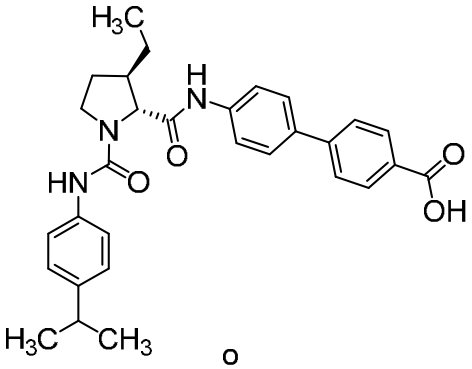
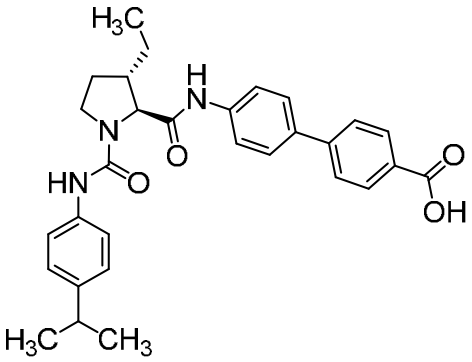
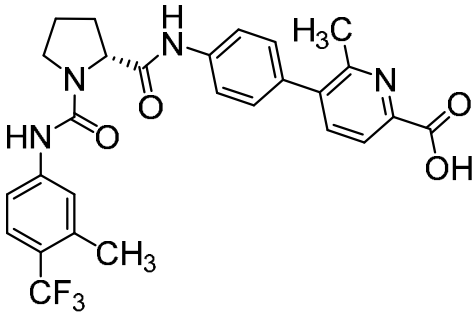
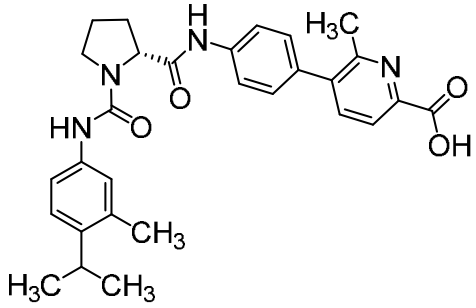
148		2,66 minutos[1]; 471,3
149		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,91 (br s, 1H), 10,14 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 7,99 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,78 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,72 (cuarteto AB, J_{AB} = 9,1 Hz, Δv_{AB} = 10,8 Hz, 4H), 7,43 (dd, *J* = 13,4, 2,1 Hz, 1H), 7,20 (dd, *J* = 8,6, 2,1 Hz, 1H), 6,84 (t, *J* = 8,8 Hz, 1H), 4,47 (dd, *J* = 8,3, 3,7 Hz, 1H), 3,69 – 3,59 (m, 1H), 3,57 – 3,46 (m, 1H), 2,26 – 2,13 (m, 1H), 2,10 – 1,86 (m, 4H), 0,93 – 0,84 (m, 2H), 0,67 – 0,59 (m, 2H); 488,3
150		^{1}H NMR, picos característicos: δ 10,29 (s, 1H), 8,70 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,04 (br s, 1H), 8,01 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,65 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,39 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,09 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 4,47 (dd, *J* = 8,4, 3,8 Hz, 1H), 3,67 – 3,61 (m, 1H, asumido, parcialmente oscurecido por el pico de agua), 2,80 (septeto, *J* = 6,9 Hz, 1H), 2,32 (s, 3H), 2,25 – 2,16 (m, 1H), 2,08 – 1,89 (m, 3H), 1,16 (d, *J* = 6,9 Hz, 6H); 487,5
151		^{1}H NMR, picos característicos: δ 10,57 (s, 1H), 8,49 – 8,45 (m, 1H), 8,24 – 8,20 (m, 1H), 8,12 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,97 – 7,93 (m, 1H), 7,65 – 7,61 (m, 1H), 7,60 (br s, 1H), 7,50 – 7,46 (m, 1H), 7,39 (br d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 7,09 (br d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 4,64 – 4,59 (m, 1H), 3,84 (br s, 3H), 3,68 – 3,60 (m, 1H), 2,85 – 2,75 (m, 1H), 2,22 – 2,13 (m, 1H), 2,06 – 1,91 (m, 3H), 1,16 (br d, *J* = 6,9 Hz, 6H); 503,5

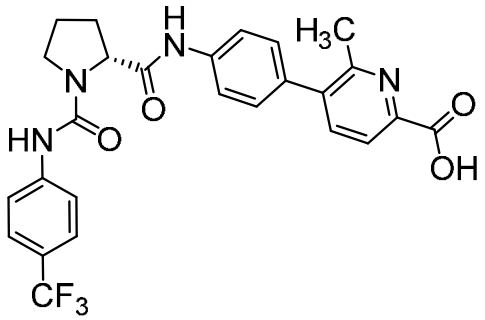
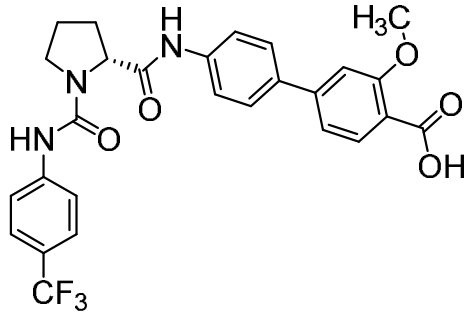
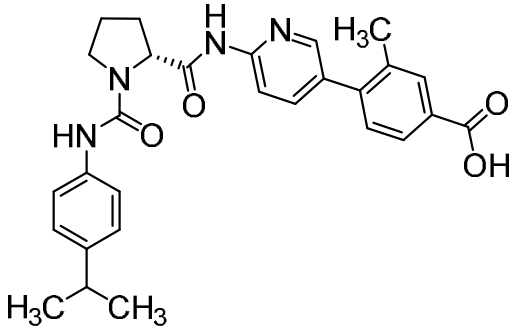
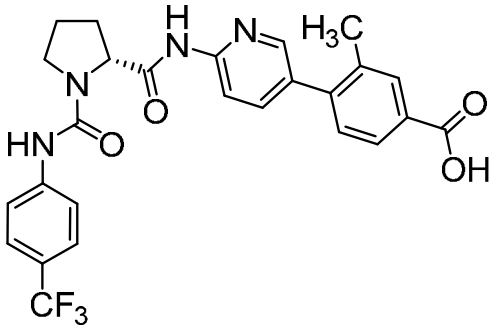
152		^{1}H NMR, picos característicos: δ 10,36 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,05 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 7,91 (dd, componente del sistema ABX, *J* = 8,6, 1,7 Hz, 1H), 7,86 (d, mitad de cuarteto AB, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,68 (br d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 7,42 – 7,35 (m, 1H), 7,25 – 7,20 (m, 1H), 7,15 (t, *J* = 8,6 Hz, 1H), 4,55 – 4,48 (m, 1H), 3,69 – 3,61 (m, 1H, asumido; muy oscurecido por el pico de solvente), 3,09 – 3,01 (m, 1H), 2,27 – 2,18 (m, 1H), 2,09 – 1,91 (m, 3H), 1,16 (dd, *J* = 6,9, 1,8 Hz, 6H); 464,4
153		^{1}H NMR, picos característicos: δ 10,60 (s, 1H), 8,74 – 8,69 (m, 1H), 8,19 – 8,15 (m, 2H), 8,02 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,85 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,64 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,49 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,05 (br t, *J* = 6,0 Hz, 1H), 4,56 – 4,51 (m, 1H), 4,36 (dd, componente del sistema ABX, *J* = 16,0, 5,9 Hz, 1H), 4,28 (dd, componente del sistema ABX, *J* = 16,0, 5,8 Hz, 1H), 2,17 – 2,06 (m, 1H), 2,01 – 1,87 (m, 3H); 513,4
154		10,31 (s, 1H), 8,16 (br s, 2H), 7,92 – 7,87 (m, 2H), 7,75 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 7,67 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 7,57 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,36 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 7,07 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 4,55 (s, 1H), 3,72 (d, mitad de cuarteto AB, *J* = 9,4 Hz, 1H), 3,69 (dd, componente del sistema ABX, *J* = 9,4, 3,6 Hz, 1H), 2,79 (septeto, *J* = 6,8 Hz, 1H), 1,76 – 1,69 (m, 1H), 1,68 – 1,62 (m, 1H), 1,15 (d, *J* = 6,9 Hz, 6H), 0,82 – 0,76 (m, 1H), 0,33 – 0,27 (m, 1H); 484,5
155		12,92 (br s, 1H), 10,15 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,99 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,78 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 7,72 (cuarteto AB, J_{AB} = 8,6 Hz, $\Delta\nu_{AB}$ = 17,6 Hz, 4H), 7,51 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 7,20 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 4,48 (dd, *J* = 8,4, 3,8 Hz, 1H), 3,70 – 3,62 (m, 1H), 3,57 – 3,47 (m, 3H), 2,25 – 2,15 (m, 1H), 2,09 – 1,89 (m, 3H); 512,4

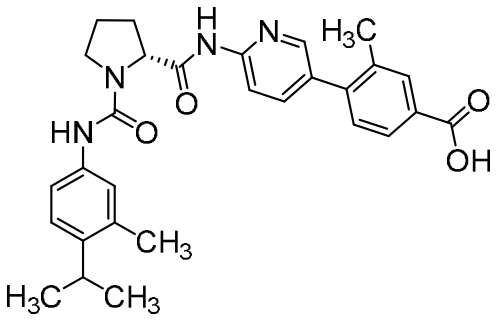
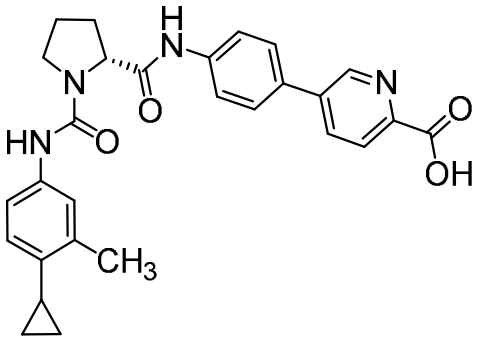
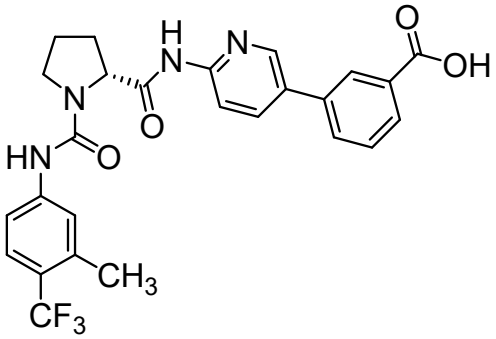
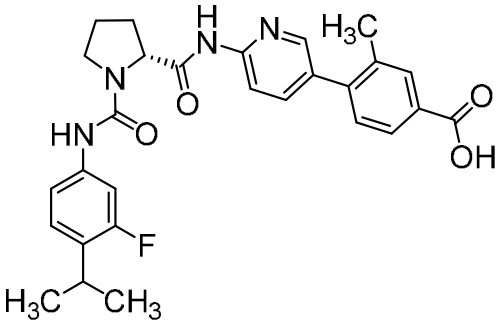
156		^{1}H NMR, picos característicos: δ 10,56 (s, 1H), 8,46 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,11 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 7,95 (dd, *J* = 8,7, 2,5 Hz, 1H), 7,63 (br d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,48 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,28 – 7,23 (m, 2H), 7,07 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 4,63 – 4,57 (m, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,66 – 3,59 (m, 1H, asumido; parcialmente oscurecido por el pico de agua), 3,05 – 2,97 (m, 1H), 2,22 (s, 3H), 2,20 – 2,12 (m, 1H), 2,04 – 1,91 (m, 3H), 1,13 (d, *J* = 6,8 Hz, 6H); 517,5
157		^{1}H NMR, picos característicos; δ 10,08 (s, 1H), 7,99 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 7,78 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 7,74 – 7,67 (m, 4H), 7,65 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,49 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,02 (t, *J* = 6,1 Hz, 1H), 4,42 – 4,32 (m, 2H), 4,28 (dd, componente del sistema ABX,, *J* = 16,1, 6,0 Hz, 1H), 3,56 – 3,48 (m, 1H), 2,19 – 2,08 (m, 1H), 2,04 – 1,87 (m, 3H); 512,3
158		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,18 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 7,73 (s, 4H), 7,71 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,61 br (s, 1H), 7,53 (cuarteto AB, el doblete de campo descendente se amplía, J_{AB} = 8,9 Hz, Δv_{AB} = 17,9 Hz, 2H), 7,32 (d, mitad de cuarteto AB, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,27 (dd, componente del sistema ABX, *J* = 8,0, 1,6 Hz, 1H), 4,50 (dd, *J* = 8,3, 3,8 Hz, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,72 – 3,63 (m, 1H), 3,60 – 3,51 (m, 1H), 2,36 (br s, 3H), 2,28 – 2,16 (m, 1H), 2,11 – 1,88 (m, 3H); 542,3
159		10,02 (s, 1H), 8,17 – 8,15 (m, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,92 – 7,87 (m, 2H), 7,70 (cuarteto AB, J_{AB} = 8,7 Hz, Δv_{AB} = 43,1 Hz, 4H), 7,57 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,36 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,07 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 4,49 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 3,82 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 3,58 (dd, *J* = 9,3, 5,1 Hz, 1H), 2,79 (septeto, *J* = 6,9 Hz, 1H), 1,96 – 1,90 (m, 1H), 1,80 – 1,73 (m, 1H), 1,15 (d, *J* = 6,9 Hz, 6H), 0,82 – 0,77 (m, 1H), 0,66 – 0,59 (m, 1H); 484,4

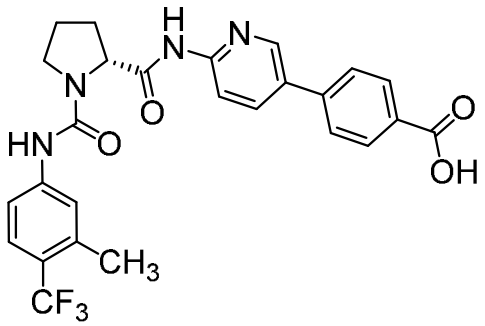
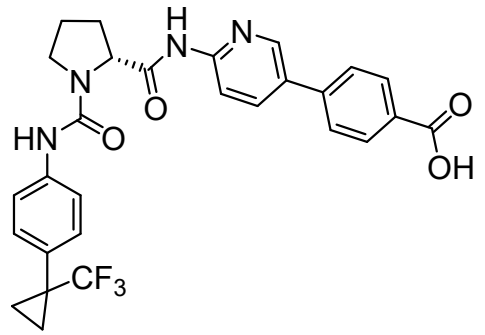
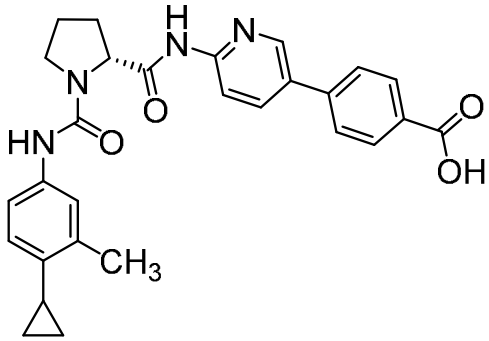
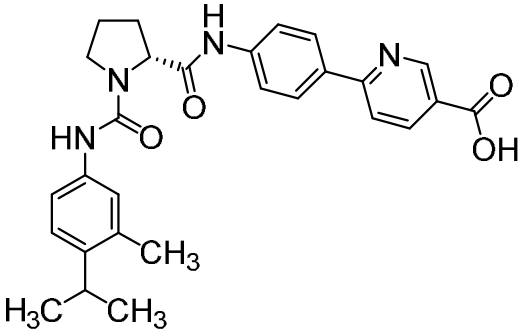
160		^{1}H NMR, picos característicos: δ 10,30 (m, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,01 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,66 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,42 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 7,09 (dd, *J* = 8,3, Hz, 2H), 4,47 (d, *J* = 8,3, 3,7 Hz, 1H), 3,68 – 3,61 (m, 1H), 3,55 – 3,49 (m, 1H), asumido; parcialmente oscurecido por el pico de agua), 2,33 (s, 3H), 2,27 – 2,17 (m, 3H), 2,09 – 1,87 (m, 6H), 1,82 – 1,73 (m, 1H); 499,6
161		10,38 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,05 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 7,89 (cuarteto AB, J_{AB} = 8,7 Hz, $\Delta\nu_{AB}$ = 32,1 Hz, 2H), 7,75 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 7,68 (br d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 7,57 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 4,54 (dd, *J* = 8,4, 3,8 Hz, 1H), 3,74 – 3,66 (m, 1H), 3,62 – 3,55 (m, 1H, asumido; parcialmente oscurecido por el pico de agua), 2,29 – 2,20 (m, 1H), 2,11 – 1,92 (m, 3H); 472,2
162		10,34 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,05 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 7,89 (cuarteto AB, J_{AB} = 8,6 Hz, $\Delta\nu_{AB}$ = 33,0 Hz, 2H), 7,68 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,30 – 7,23 (m, 2H), 7,06 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 4,50 (dd, *J* = 8,4, 3,6 Hz, 1H), 3,69 – 3,61 (m, 1H), 3,56 – 3,47 (m, 1H, asumido; parcialmente oscurecido por el pico de agua), 3,00 (septeto, *J* = 6,9 Hz, 1H), 2,25 – 2,16 (m, 1H), 2,21 (s, 3H), 2,10 – 2,00 (m, 1H), 2,00 – 1,91 (m, 2H), 1,12 (d, *J* = 6,8 Hz, 6H); 460,3
163		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,43 (s, 1H), 8,88 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,20 (dd, *J* = 8,8, 2,6 Hz, 1H), 8,15 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 8,05 – 7,99 (m, 3H), 7,61 (br s, 1H), 7,53 (cuarteto AB, el doblete de campo descendente se amplía, J_{AB} = 8,9 Hz, $\Delta\nu_{AB}$ = 16,9 Hz, 2H), 4,51 (dd, *J* = 8,6, 3,6 Hz, 1H), 3,72 – 3,63 (m, 1H), 3,61 – 3,52 (m, 1H), 2,38 – 2,34 (m, 3H), 2,29 – 2,18 (m, 1H), 2,09 – 1,91 (m, 3H); 513,3

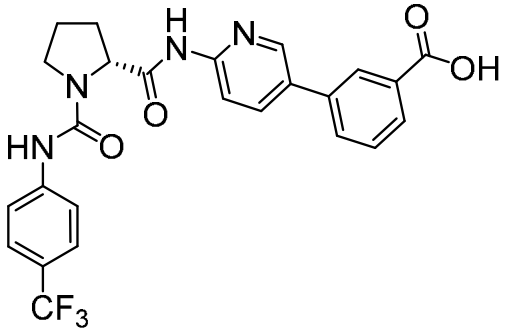
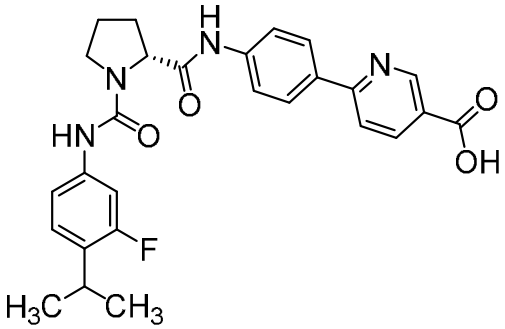
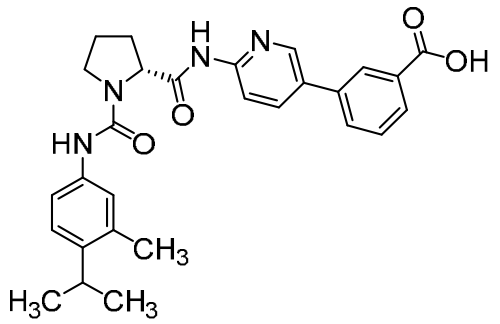
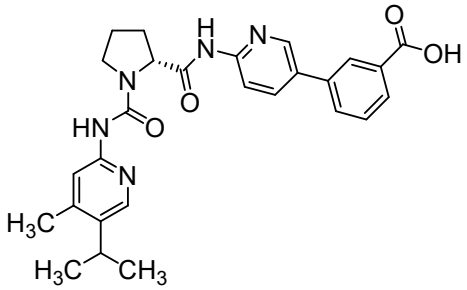
164		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,04 (s, 1H), 7,98 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,75 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,69 – 7,61 (m, 6H), 7,58 (d, mitad de cuarteto AB, *J* = 8,1 Hz, 2H), 6,71 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 4,95 – 4,85 (m, 1H), 4,44 – 4,37 (m, 1H), 3,61 – 3,52 (m, 1H), 3,42 – 3,35 (m, 1H, asumido; parcialmente oscurecido por el pico de agua), 2,16 – 2,04 (m, 1H), 2,04 – 1,87 (m, 3H), 1,40 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H); 526,3
165	 o  Desde DIAST-1 de precursor (ver nota a pie de página 27 en la Tabla 2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,22 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,99 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,77 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,72 (cuarteto AB, J_{AB} = 8,7 Hz, $\Delta\nu_{AB}$ = 20,7 Hz, 4H), 7,40 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,08 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 4,49 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 3,75 (t, *J* = 9,0 Hz, 1H), 3,51 – 3,39 (m, 1H, asumido; parcialmente oscurecido por el pico de agua), 2,80 (septeto, *J* = 6,9 Hz, 1H), 2,35 – 2,21 (m, 1H), 2,16 – 2,05 (m, 1H), 1,92 – 1,77 (m, 1H), 1,65 – 1,51 (m, 1H), 1,20 – 1,05 (m, 1H), 1,16 (d, *J* = 6,9 Hz, 6H), 0,94 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H); 500,4

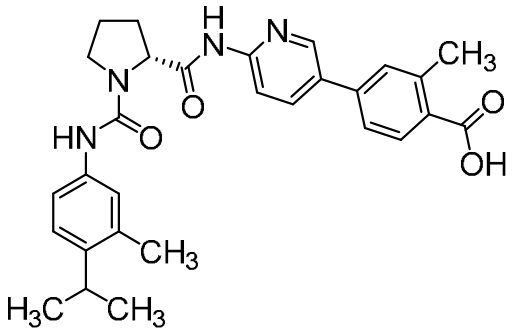
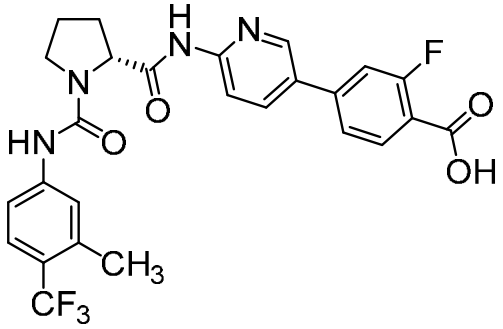
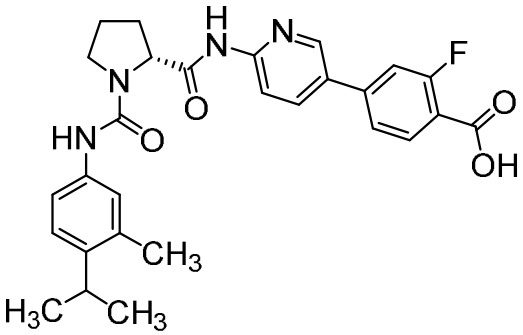
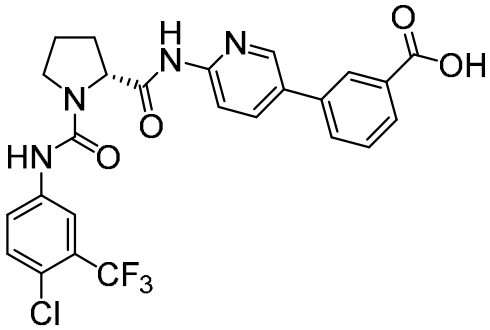
166	 o  Desde DIAST-2 de precursor (ver nota a pie de página 27 en la Tabla 2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,17 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,99 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,78 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,73 (cuarteto AB, J_{AB} = 8,8 Hz, $\Delta\nu_{AB}$ = 20,8 Hz, 4H), 7,38 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 7,08 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 4,10 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H), 3,65 – 3,56 (m, 2H), 2,86 – 2,73 (m, 1H), 2,22 – 2,05 (m, 2H), 1,73 – 1,56 (m, 2H), 1,46 – 1,33 (m, 1H), 1,15 (d, *J* = 6,9 Hz, 6H), 0,95 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H); 500,1
167		10,18 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 7,93 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,77 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,74 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 7,61 (br s, 1H), 7,53 (cuarteto AB, el doblete de campo descendente se amplía, J_{AB} = 8,8 Hz, $\Delta\nu_{AB}$ = 25,7 Hz, 2H), 7,40 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 4,49 (dd, *J* = 8,3, 3,9 Hz, 1H), 3,71 – 3,64 (m, 1H, asumido; parcialmente oscurecido por el pico de agua), 3,59 – 3,53 (m, 1H, asumido; parcialmente oscurecido por el pico de agua), 2,51 (s, 3H), 2,36 (br s, 3H), 2,27 – 2,18 (m, 1H), 2,09 – 2,00 (m, 1H), 2,00 – 1,91 (m, 2H); 527,4
168		10,15 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,92 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,76 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,74 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 7,39 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 7,29 – 7,25 (m, 2H), 7,07 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 4,46 (dd, *J* = 8,2, 3,8 Hz, 1H), 3,67 – 3,61 (m, 1H), 3,53 – 3,47 (m, 1H, asumido; parcialmente oscurecido por el pico de agua), 3,05 – 2,97 (m, 1H), 2,50 (s, 3H, asumido; parcialmente oscurecido por el pico de solvente), 2,22 (s, 3H), 2,21 – 2,15 (m, 1H), 2,08 – 1,99 (m, 1H), 1,99 – 1,89 (m, 2H), 1,13 (d, *J* = 6,8 Hz, 6H); 501,5

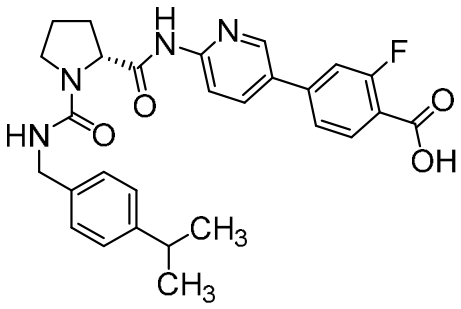
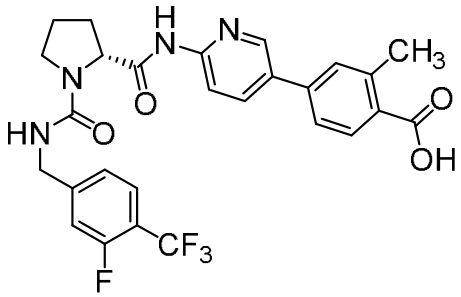
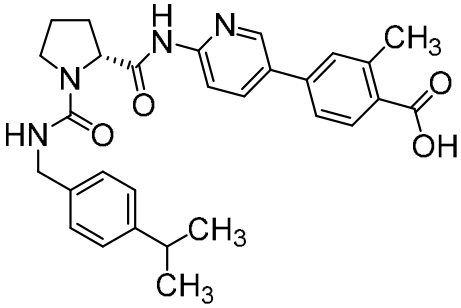
169		10,19 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 7,93 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,78 – 7,72 (m, 5H), 7,58 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 7,40 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 4,50 (dd, *J* = 8,3, 3,9 Hz, 1H), 3,72 – 3,66 (m, 1H), 3,60 – 3,54 (m, 1H, asumido; parcialmente oscurecido por el pico de agua), 2,51 (s, 3H, asumido; parcialmente oscurecido por el pico de solvente), 2,27 – 2,18 (m, 1H), 2,10 – 1,88 (m, 3H); 513,2
170		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,18 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 7,76 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 7,73 (s, 4H), 7,71 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,58 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 7,32 (d, mitad de cuarteto AB, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,27 (dd, componente del sistema ABX, *J* = 8,1, 1,6 Hz, 1H), 4,51 (dd, *J* = 8,3, 3,8 Hz, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,74 – 3,65 (m, 1H), 3,61 – 3,53 (m, 1H), 2,29 – 2,17 (m, 1H), 2,11 – 1,89 (m, 3H); 528,3
171		^{1}H NMR, picos característicos: δ 10,61 (s, 1H), 8,33 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,15 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,86 – 7,81 (m, 2H), 7,39 (br d, *J* = 8 Hz, 2H), 7,37 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,09 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 4,64 – 4,59 (m, 1H), 3,67 – 3,60 (m, 1H, asumido; parcialmente oscurecido por el pico de agua), 2,80 (septeto, *J* = 6,9 Hz, 1H), 2,31 (s, 3H), 2,21 – 2,13 (m, 1H), 2,05 – 1,91 (m, 3H), 1,16 (d, *J* = 6,9 Hz, 6H); 487,4
172		10,67 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,34 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,15 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,89 (br s, 1H), 7,86 – 7,82 (m, 2H), 7,74 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,58 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 7,37 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 4,68 – 4,60 (m, 1H), 3,71 – 3,64 (m, 1H, asumido; parcialmente oscurecido por el pico de agua), 3,60 – 3,54 (m, 1H, asumido; parcialmente oscurecido por el pico de agua), 2,31 (s, 3H), 2,26 – 2,18 (m, 1H), 2,07 – 1,91 (m, 3H); 513,4

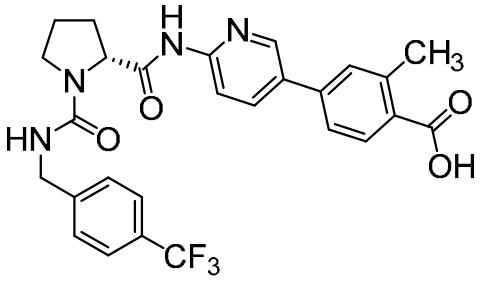
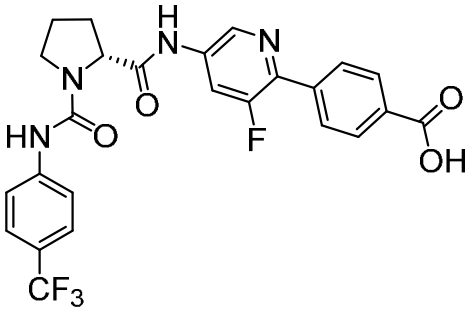
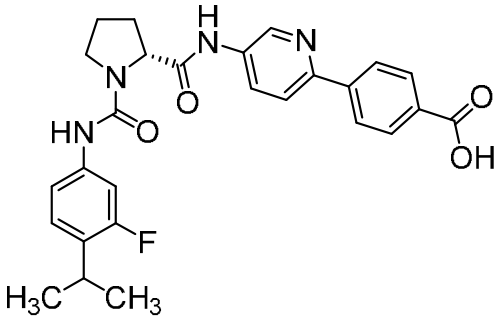
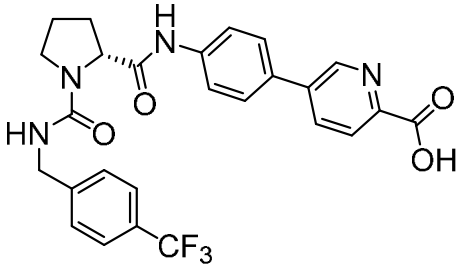
173		^{1}H NMR, picos característicos: δ 10,61 (s, 1H), 8,33 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 8,17 – 8,12 (m, 2H), 7,89 (br s, 1H), 7,86 – 7,81 (m, 2H), 7,37 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,28 – 7,23 (m, 2H), 7,07 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 4,64 – 4,57 (m, 1H), 3,66 – 3,59 (m, 1H, asumido; parcialmente oscurecido por el pico de agua), 3,01 (septeto, J = 6,8 Hz, 1H), 2,31 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 2,21 – 2,13 (m, 1H), 2,05 – 1,91 (m, 3H), 1,13 (d, *J* = 6,8 Hz, 6H); 501,4
174		^{1}H NMR, picos característicos: δ 10,19 (s, 1H), 9,00 (br s, 1H), 8,24 (dd, *J* = 8,2, 2,4 Hz, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,09 (dd, *J* = 8,2, 0,8 Hz, 1H), 7,78 (cuarteto AB, J_{AB} = 8,8 Hz, Δv_{AB} = 10,8 Hz, 4H), 7,29 (br s, 1H), 7,21 (br d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,79 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 4,46 (dd, *J* = 8,3, 3,8 Hz, 1H), 3,65 – 3,59 (m, 1H, asumido; parcialmente oscurecido por el pico de agua), 2,30 (s, 3H), 2,23 – 2,14 (m, 1H), 2,07 – 1,98 (m, 1H), 1,98 – 1,88 (m, 2H), 1,83 – 1,76 (m, 1H), 0,86 – 0,80 (m, 2H), 0,53 – 0,47 (m, 2H); 485,4
175		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,69 (s, 1H), 8,69 (dd, *J* = 2,2, 1,1 Hz, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,20 (t, *J* = 1,8 Hz, 1H), 8,18 (d, mitad de cuarteto AB, *J* = 8,8 Hz, 1H), 8,14 (dd, componente del sistema ABX, *J* = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 7,98 – 7,93 (m, 2H), 7,63 – 7,58 (m, 2H), 7,53 (cuarteto AB, el doblete de campo descendente se amplía, J_{AB} = 8,8 Hz, Δv_{AB} = 14,4 Hz, 2H), 4,69 – 4,59 (m, 1H), 3,71 – 3,62 (m, 1H), 3,61 – 3,52 (m, 1H), 2,36 (br s, 3H), 2,27 – 2,15 (m, 1H), 2,08 – 1,89 (m, 3H); 513,3
176		^{1}H NMR, picos característicos: δ 10,63 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,35 – 8,32 (m, 1H), 8,15 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,86 – 7,81 (m, 2H), 7,42 – 7,35 (m, 2H), 7,25 – 7,21 (m, 1H), 7,16 (t, *J* = 8,6 Hz, 1H), 4,65 – 4,58 (m, 1H), 3,67 – 3,59 (m, 1H, asumido; parcialmente oscurecido por el pico de agua), 3,10 – 3,01 (m, 1H), 2,31 (s, 3H), 2,23 – 2,13 (m, 1H), 2,06 – 1,91 (m, 3H), 1,17 (d, *J* = 6,9 Hz, 6H); 505,5

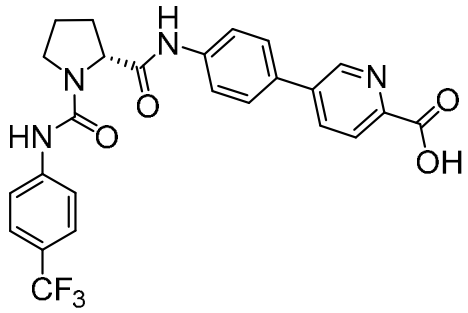
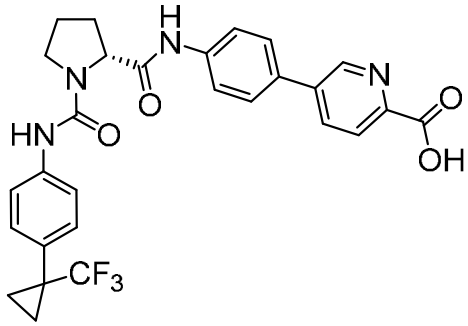
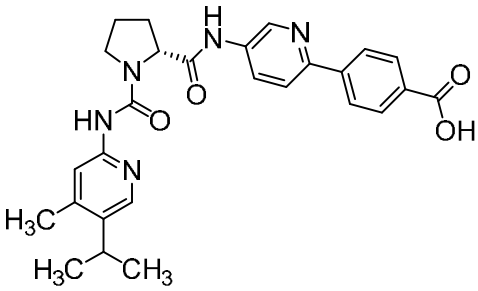
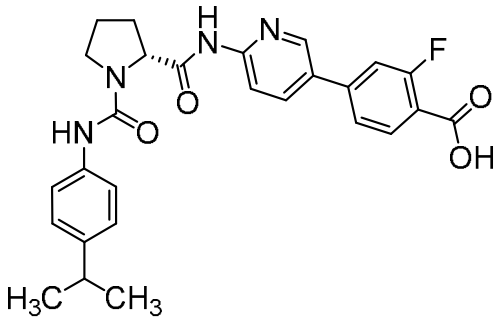
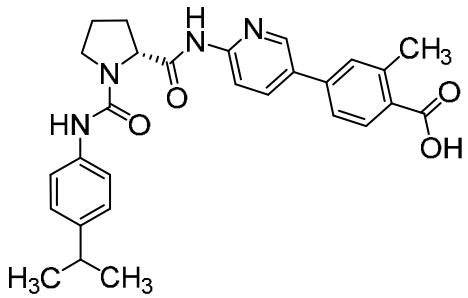
177		10,71 (s, 1H), 8,73 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,20 – 8,15 (m, 2H), 8,02 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,86 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,59 (br s, 1H), 7,52 (cuarteto AB, el doblete de campo descendente se amplía, J_{AB} = 8,8 Hz, $\Delta\nu_{AB}$ = 17,3 Hz, 2H), 4,67 – 4,59 (m, 1H), 3,69 – 3,62 (m, 1H), 3,59 – 3,52 (m, 1H, asumido; parcialmente oscurecido por el pico de agua), 2,36 (s, 3H), 2,26 – 2,17 (m, 1H), 2,06 – 1,89 (m, 3H); 513,4
178		^{1}H NMR, picos característicos: δ 10,67 (s, 1H), 8,73 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,20 – 8,15 (m, 2H), 8,02 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 7,85 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 7,52 – 7,47 (m, 2H), 7,30 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 4,66 – 4,59 (m, 1H), 3,69 – 3,60 (m, 1H, asumido; parcialmente oscurecido por el pico de agua), 2,24 – 2,14 (m, 1H), 2,06 – 1,90 (m, 3H), 1,30 – 1,24 (m, 2H), 1,07 – 1,01 (m, 2H); 539,4
179		10,65 (s, 1H), 8,74 – 8,71 (m, 1H), 8,20 – 8,13 (m, 3H), 8,02 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,85 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,29 (br s, 1H), 7,20 (dd, *J* = 8,4, 2,3 Hz, 1H), 6,80 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 4,60 (dd, *J* = 8,7, 3,5 Hz, 1H), 3,65 – 3,58 (m, 1H), 3,53 – 3,46 (m, 1H, asumido; parcialmente oscurecido por el pico de agua), 2,30 (s, 3H), 2,21 – 2,12 (m, 1H), 2,05 – 1,89 (m, 3H), 1,83 – 1,77 (m, 1H), 0,86 – 0,80 (m, 2H), 0,53 – 0,48 (m, 2H); 485,4
180		^{1}H NMR, picos característicos: δ 10,22 (s, 1H), 9,12 – 9,07 (m, 1H), 8,28 (dd, *J* = 8,4, 2,3 Hz, 1H), 8,16 – 8,10 (m, 3H), 8,05 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,76 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,29 – 7,23 (m, 2H), 7,06 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 4,46 (dd, *J* = 8,3, 3,7 Hz, 1H), 3,67 – 3,59 (m, 1H, asumido; parcialmente oscurecido por el pico de agua), 3,05 – 2,95 (m, 1H), 2,23 – 2,14 (m, 1H), 2,22 (s, 3H), 2,07 – 1,98 (m, 1H), 1,98 – 1,89 (m, 2H), 1,13 (d, *J* = 6,9 Hz, 6H); 487,5

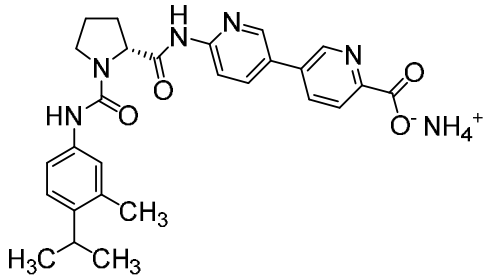
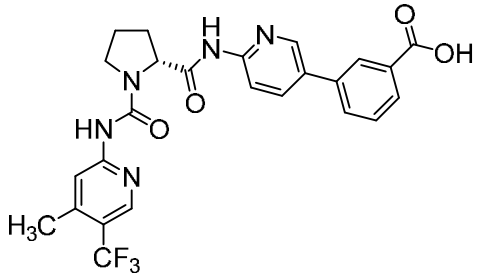
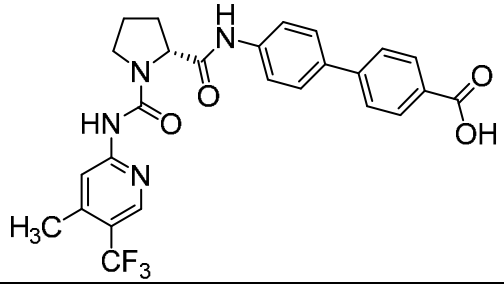
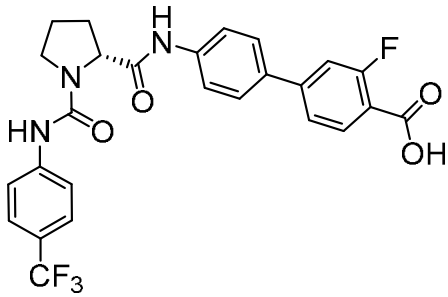
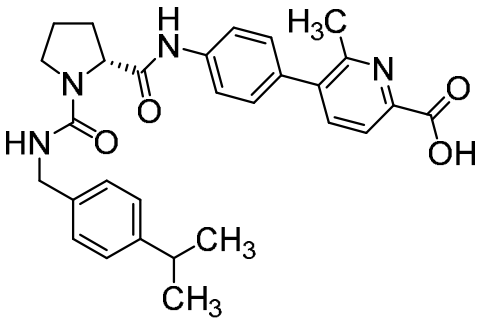
181		10,69 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,69 (br s, 1H), 8,21 – 8,18 (m, 1H), 8,17 (d, mitad de cuarteto AB, *J* = 8,7 Hz, 1H), 8,15 (dd, componente del sistema ABX, *J* = 8,7, 2,3 Hz, 1H), 7,99 – 7,93 (m, 2H), 7,74 (br d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 7,61 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,58 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 4,67 – 4,61 (m, 1H), 3,71 – 3,64 (m, 1H, asumido; parcialmente oscurecido por el pico de agua), 3,61 – 3,53 (m, 1H, asumido; parcialmente oscurecido por el pico de agua), 2,26 – 2,18 (m, 1H), 2,07 – 1,91 (m, 3H); 499,4
182		^{1}H NMR, picos característicos: δ 10,23 (s, 1H), 9,11 – 9,07 (m, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,28 (dd, *J* = 8,4, 2,3 Hz, 1H), 8,13 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 8,06 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,76 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,39 (br d, *J* = 13,6 Hz, 1H), 7,23 (br d, mitad de cuarteto AB, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,15 (dd, componente del sistema ABX, *J* = 8,7, 8,7 Hz, 1H), 4,47 (dd, *J* = 8,4, 3,9 Hz, 1H), 3,67 – 3,60 (m, 1H, asumido; parcialmente oscurecido por el pico de agua), 3,06 (septeto, *J* = 6,9 Hz, 1H), 2,25 – 2,16 (m, 1H), 2,07 – 1,99 (m, 1H), 1,99 – 1,89 (m, 2H), 1,16 (d, *J* = 6,9 Hz, 6H); 491,5
183		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,63 (s, 1H), 8,68 (dd, *J* = 2,3, 1,1 Hz, 1H), 8,21 – 8,14 (m, 3H), 8,13 (s, 1H), 7,98 – 7,93 (m, 2H), 7,61 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,29 – 7,25 (m, 2H), 7,07 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 4,65 – 4,58 (m, 1H), 3,67 – 3,59 (m, 1H), 3,55 – 3,46 (m, 1H), 3,01 (septeto, *J* = 6,8 Hz, 1H), 2,23 (s, 3H), 2,22 – 2,10 (m, 1H), 2,07 – 1,89 (m, 3H), 1,14 (d, *J* = 6,8 Hz, 6H); 487,4
184		^{1}H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*), picos característicos: δ 10,18 (s, 1H), 8,96 (s, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,33 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 8,10 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 8,05 – 7,98 (m, 2H), 7,89 (s, 1H), 7,76 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,55 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 4,94 – 4,87 (m, 1H), 3,93 – 3,84 (m, 1H), 3,78 – 3,68 (m, 1H), 3,12 – 3,02 (m, 1H), 2,40 (s, 3H), 2,30 – 2,23 (m, 3H), 2,05 – 1,95 (m, 1H), 1,25 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H), 1,22 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H); 488,4

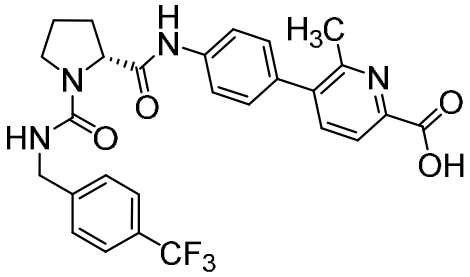
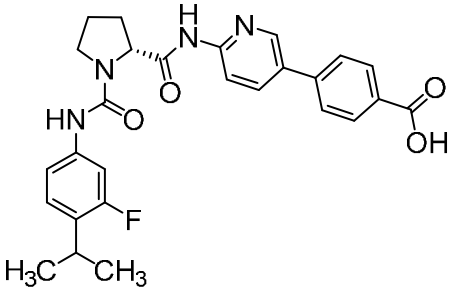
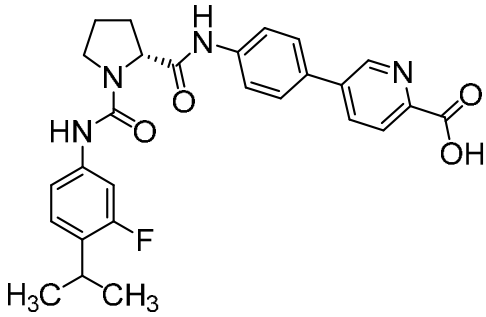
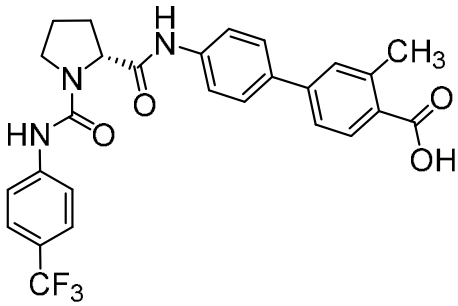
185		^{1}H NMR, picos característicos: δ 10,64 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,18 – 8,15 (m, 2H), 8,13 (s, 1H), 7,91 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,68 (br s, 1H), 7,63 (dd, *J* = 8,2, 1,9 Hz, 1H), 7,28 – 7,23 (m, 2H), 7,07 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 4,64 – 4,57 (m, 1H), 3,66 – 3,58 (m, 1H, asumido; parcialmente oscurecido por el pico de agua), 3,05 – 2,97 (m, 1H), 2,59 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 2,20 – 2,12 (m, 1H), 2,05 – 1,90 (m, 3H), 1,13 (d, *J* = 6,8 Hz, 6H); 501,5
186		^{1}H NMR, picos característicos: δ 10,75 (s, 1H), 8,80 – 8,77 (m, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,19 (cuarteto AB, el doblete de campo descendente se amplía, J_{AB} = 8,7 Hz, $\Delta\nu_{AB}$ = 32,1 Hz, 2H), 7,94 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,74 (br d, *J* = 12,2 Hz, 1H), 7,69 (br d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,59 (br s, 1H), 7,52 (cuarteto AB, el doblete de campo descendente se amplía, J_{AB} = 8,9 Hz, $\Delta\nu_{AB}$ = 15,9 Hz, 2H), 4,66 – 4,59 (m, 1H), 3,69 – 3,62 (m, 1H, asumido; parcialmente oscurecido por el pico del agua), 2,36 (s, 3H), 2,24 – 2,17 (m, 1H), 2,05 – 1,89 (m, 3H); 531,4
187		^{1}H NMR, picos característicos: δ 10,69 (s, 1H), 8,79 – 8,75 (m, 1H), 8,19 (cuarteto AB, el doblete de campo descendente se amplía, J_{AB} = 8,6 Hz, $\Delta\nu_{AB}$ = 30,1 Hz, 2H), 8,14 (s, 1H), 7,94 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,73 (br d, *J* = 12,3 Hz, 1H), 7,68 (br d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,28 – 7,23 (m, 2H), 7,07 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 4,64 – 4,57 (m, 1H), 3,66 – 3,57 (m, 1H, asumido; parcialmente oscurecido por el pico del agua), 3,05 – 2,97 (m, 1H), 2,22 (s, 3H), 2,20 – 2,13 (m, 1H), 2,04 – 1,90 (m, 3H), 1,13 (d, *J* = 6,8 Hz, 6H); 505,5
188		^{1}H NMR, picos característicos: δ 10,70 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,70 – 8,67 (m, 1H), 8,21 – 8,18 (m, 1H), 8,18 – 8,13 (m, 2H), 8,12 (br s, 1H), 7,99 – 7,93 (m, 2H), 7,83 (br d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,61 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,56 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 4,67 – 4,59 (m, 1H), 3,68 – 3,60 (m, 1H, asumido; parcialmente oscurecido por el pico del agua), 2,26 – 2,17 (m, 1H), 2,07 – 1,90 (m, 3H); 533,4 (patrón de isótopo de cloro observado)

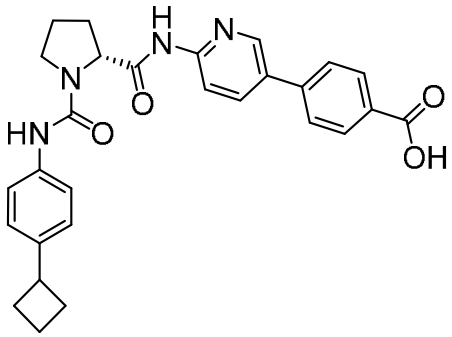
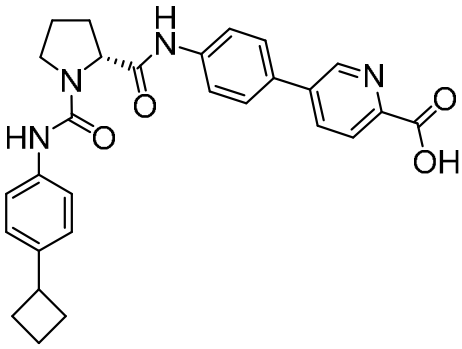
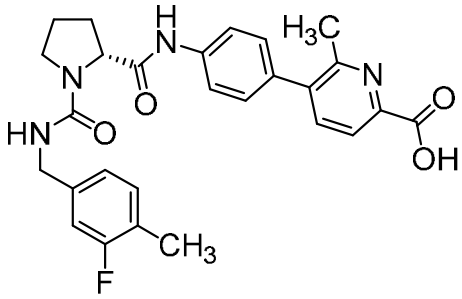
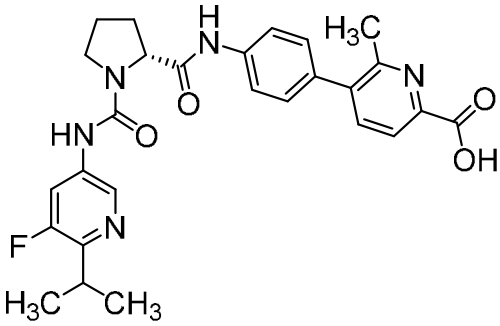
189		^{1}H NMR, picos característicos: δ 10,65 (s, 1H), 8,77 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H), 8,23 (dd, componente del sistema ABX, *J* = 8,7, 2,6 Hz, 1H), 8,17 (d, mitad de cuarteto AB, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,94 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,74 (dd, *J* = 12,3, 1,7 Hz, 1H), 7,69 (dd, *J* = 8,2, 1,7 Hz, 1H), 7,16 (cuarteto AB, J_{AB} = 8,0 Hz, Δv_{AB} = 25,2 Hz, 4H), 6,86 (br t, *J* = 6,0 Hz, 1H), 4,54 (dd, *J* = 8,4, 2,9 Hz, 1H), 4,24 (dd, componente del sistema ABX, *J* = 15,3, 6,1 Hz, 1H), 4,16 (dd, componente del sistema ABX, *J* = 15,3, 5,8 Hz, 1H), 2,83 (septeto, *J* = 6,9 Hz, 1H), 2,15 – 2,04 (m, 1H), 2,00 – 1,86 (m, 3H), 1,16 (d, *J* = 6,9 Hz, 6H); 505,6
190		^{1}H NMR, picos característicos: δ 10,60 (s, 1H), 8,72 – 8,68 (m, 1H), 8,16 (br s, 2H), 7,91 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,70 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,68 (br s, 1H), 7,63 (dd, *J* = 8,1, 2,0 Hz, 1H), 7,37 (d, *J* = 11,9 Hz, 1H), 7,31 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,07 (br t, *J* = 6,1 Hz, 1H), 4,56 – 4,51 (m, 1H), 4,35 (dd, componente del sistema ABX, *J* = 16,4, 5,9 Hz, 1H), 4,29 (dd, componente del sistema ABX *J* = 16,4, 6,0 Hz, 1H), 3,53 – 3,47 (m, 1H), 2,60 (s, 3H), 2,18 – 2,08 (m, 1H), 2,00 – 1,89 (m, 3H); 545,5
191		^{1}H NMR, picos característicos: δ 10,60 (s, 1H), 8,72 – 8,70 (m, 1H), 8,17 (s, 2H), 7,92 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,64 (br d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,16 (cuarteto AB, J_{AB} = 7,9 Hz, Δv_{AB} = 26,2 Hz, 4H), 6,86 (br t, *J* = 6,0 Hz, 1H), 4,54 (dd, *J* = 8,4, 2,9 Hz, 1H), 4,24 (dd, componente del sistema ABX, *J* = 15,3, 6,1 Hz, 1H), 4,16 (dd, componente del sistema ABX, *J* = 15,3, 5,8 Hz, 1H), 3,50 – 3,43 (m, 1H, asumido; parcialmente oscurecido por el pico del agua), 2,83 (septeto, *J* = 6,9 Hz, 1H), 2,60 (s, 3H), 2,14 – 2,04 (m, 1H), 2,01 – 1,86 (m, 3H), 1,16 (d, *J* = 6,9 Hz, 6H); 501,6

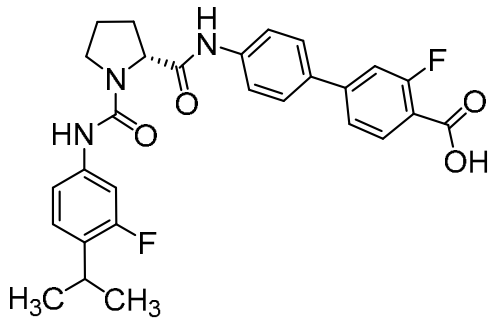
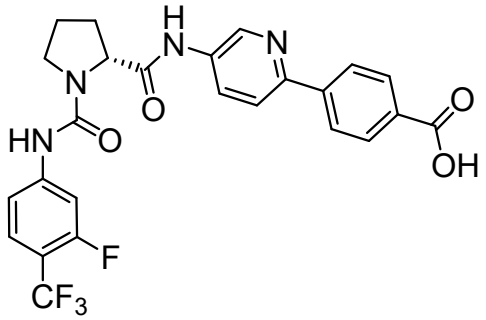
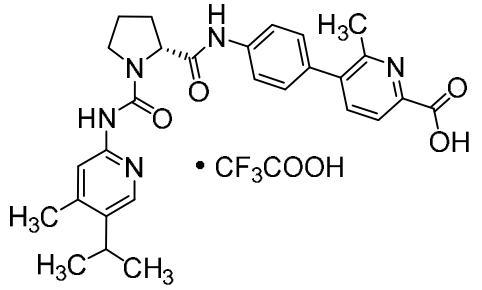
192		^{1}H NMR, picos característicos: δ 10,60 (s, 1H), 8,72 – 8,69 (m, 1H), 8,16 (s, 2H), 7,91 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,68 (br s, 1H), 7,66 – 7,62 (m, 3H), 7,49 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,04 (br t, *J* = 6,0 Hz, 1H), 4,56 – 4,51 (m, 1H), 4,36 (dd, componente del sistema ABX, *J* = 16,0, 5,9 Hz, 1H), 4,28 (dd, componente del sistema ABX, *J* = 16,1, 5,8 Hz, 1H), 3,53 – 3,46 (m, 1H, asumido; parcialmente oscurecido por el pico del agua), 2,60 (s, 3H), 2,16 – 2,07 (m, 1H), 2,00 – 1,88 (m, 3H); 527,5
193		^{1}H NMR, picos característicos: δ 10,69 (s, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,20 (dd, *J* = 13,8, 2,0 Hz, 1H), 8,04 (cuarteto AB, el doblete de campo ascendente se amplía, J_{AB} = 8,3 Hz, $\Delta\nu_{AB}$ = 18,6 Hz, 4H), 7,75 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,58 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 4,53 – 4,48 (m, 1H), 3,73 – 3,65 (m, 1H, asumido; parcialmente oscurecido por el pico del agua), 2,30 – 2,20 (m, 1H); 517,3
194		10,40 (s, 1H), 8,88 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,21 – 8,18 (m, 1H), 8,16 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 8,05 – 8,00 (m, 3H), 7,40 (br d, *J* = 13,6 Hz, 1H), 7,26 – 7,21 (m, 1H), 7,16 (t, *J* = 8,7 Hz, 1H), 4,48 (dd, *J* = 8,4, 3,8 Hz, 1H), 3,68 – 3,61 (m, 1H), 3,56 – 3,49 (m, 1H, asumido; parcialmente oscurecido por el pico del agua), 3,06 (septeto, *J* = 6,9 Hz, 1H), 2,26 – 2,18 (m, 1H), 2,08 – 1,91 (m, 3H), 1,17 (d, *J* = 6,9 Hz, 6H); 491,5
195		^{1}H NMR, picos característicos: δ 10,14 (s, 1H), 9,02 – 8,97 (m, 1H), 8,23 (dd, *J* = 8,2, 2,3 Hz, 1H), 8,09 (br d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,80 – 7,76 (m, 2H), 7,76 – 7,72 (m, 2H), 7,66 – 7,62 (m, 2H), 7,49 (d, *J* = 7,8 Hz, 2H), 7,02 (br t, *J* = 6,0 Hz, 1H), 4,42 – 4,37 (m, 1H), 4,35 (dd, componente del sistema ABX, *J* = 15,8, 5,4 Hz, 1H), 4,28 (dd, componente del sistema ABX, *J* = 16,0, 5,9 Hz, 1H), 2,19 – 2,10 (m, 1H), 2,04 – 1,88 (m, 3H); 513,4

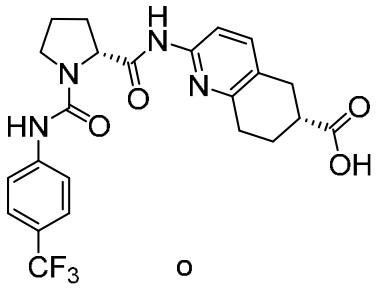
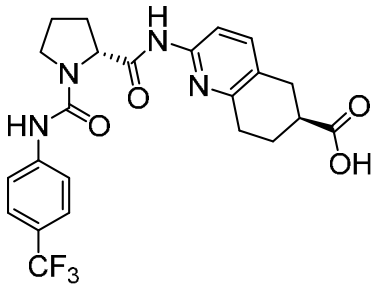
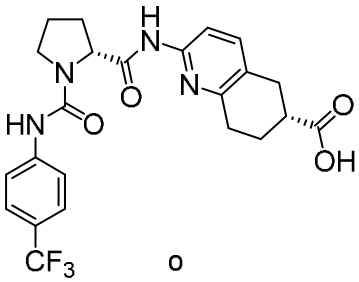
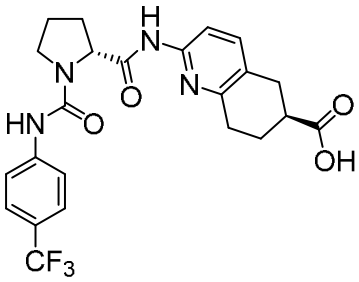
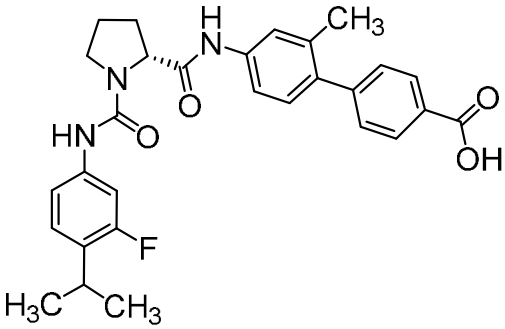
196		^{1}H NMR, picos característicos: δ 10,23 (s, 1H), 9,02 – 8,99 (m, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,24 (dd, *J* = 8,2, 2,4 Hz, 1H), 8,08 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,79 (br cuarteto AB, J_{AB} = 8,7 Hz, $\Delta\nu_{AB}$ = 10,7 Hz, 4H), 7,75 (br d, *J* = 8 Hz, 2H), 7,58 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 4,53 – 4,47 (m, 1H), 3,72 – 3,65 (m, 1H, asumido; parcialmente oscurecido por el pico del agua), 2,27 – 2,18 (m, 1H), 2,09 – 1,90 (m, 3H); 499,3
197		^{1}H NMR, picos característicos: δ 10,21 (s, 1H), 9,02 – 8,98 (m, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,23 (dd, *J* = 8,2, 2,4 Hz, 1H), 8,08 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,81 – 7,75 (m, 4H), 7,53 – 7,48 (m, 2H), 7,30 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 4,51 – 4,45 (m, 1H), 3,69 – 3,62 (m, 1H, asumido; parcialmente oscurecido por el pico del agua), 2,25 – 2,17 (m, 1H), 2,08 – 1,89 (m, 3H), 1,29 – 1,24 (m, 2H), 1,07 – 1,01 (m, 2H); 539,3
198		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,38 (s, 1H), 8,90 – 8,86 (m, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,24 – 8,12 (m, 3H), 8,08 – 7,98 (m, 4H), 7,63 (s, 1H), 4,56 – 4,46 (m, 1H), 3,74 – 3,63 (m, 1H), 3,62 – 3,53 (m, 1H, asumido; parcialmente oscurecido por el pico del agua), 3,09 – 2,97 (m, 1H), 2,24 (s, 3H), 2,08 – 1,88 (m, 4H), 1,20 (d, *J* = 6,9 Hz, 6H); 488,4
199		^{1}H NMR, picos característicos: δ 10,72 – 10,66 (m, 1H), 8,79 – 8,74 (m, 1H), 8,25 – 8,19 (m, 2H), 8,16 (d, mitad de cuarteto AB, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,94 (t, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,75 – 7,70 (m, 1H), 7,68 (br d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,41 – 7,35 (m, 2H), 7,09 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 4,66 – 4,57 (m, 1H), 2,79 (septeto, *J* = 7,0 Hz, 1H), 2,22 – 2,12 (m, 1H), 2,05 – 1,90 (m, 3H), 1,18 – 1,13 (m, 6H); 491,3
200		^{1}H NMR, picos característicos: δ 10,66 – 10,62 (m, 1H), 8,73 – 8,68 (m, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,16 (br s, 2H), 7,91 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,68 (br s, 1H), 7,63 (br d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,40 – 7,36 (m, 2H), 7,09 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 4,65 – 4,58 (m, 1H), 3,67 – 3,59 (m, 1H, asumido; parcialmente oscurecido por el pico del agua), 2,80 (septeto, *J* = 6,8 Hz, 1H), 2,59 (s, 3H), 2,22 – 2,12 (m, 1H), 2,05 – 1,90 (m, 3H), 1,16 (d, *J*

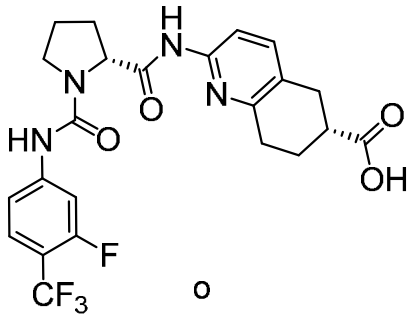
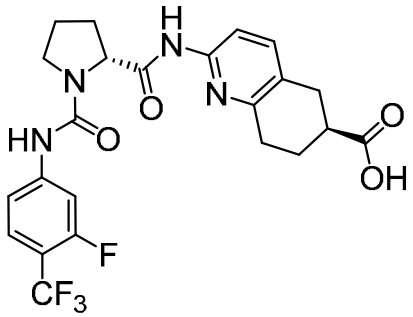
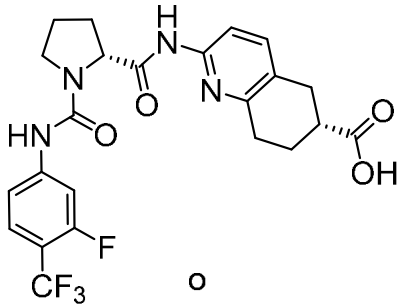
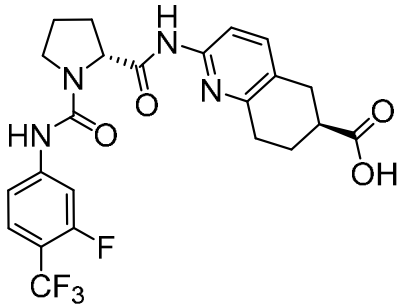
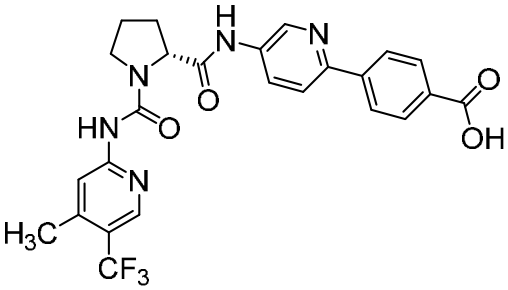
		= 6,9 Hz, 6H); 487,3
201		^{1}H NMR, picos característicos: δ 10,70 (s, 1H), 9,08 – 9,04 (m, 1H), 8,81 – 8,78 (m, 1H), 8,31 (dd, *J* = 8,2, 2,3 Hz, 1H), 8,26 (dd, componente del sistema ABX, *J* = 8,7, 2,5 Hz, 1H), 8,20 (d, mitad de cuarteto AB, *J* = 8,7 Hz, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,11 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,28 – 7,22 (m, 2H), 7,06 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 4,64 – 4,58 (m, 1H), 3,01 (septeto, *J* = 6,8 Hz, 1H), 2,22 (s, 3H), 2,21 – 2,12 (m, 1H), 2,05 – 1,90 (m, 3H), 1,12 (d, *J* = 6,8 Hz, 6H); 488,6
202		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,73 (s, 1H), 9,34 (s, 1H), 8,70 (br t, *J* = 1,7 Hz, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,21 (br t, *J* = 1,8 Hz, 1H), 8,19 – 8,13 (m, 2H), 7,99 – 7,91 (m, 3H), 7,61 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 4,73 – 4,61 (m, 1H), 3,76 – 3,66 (m, 1H), 3,66 – 3,56 (m, 1H), 2,39 (s, 3H), 2,29 – 2,16 (m, 1H), 2,06 – 1,87 (m, 3H); 514,3
203		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,19 (s, 1H), 9,33 (br s, 1H), 8,47 (s, 1H), 7,98 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 7,95 (s, 1H), 7,76 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 7,75 – 7,68 (m, 4H), 4,58 – 4,48 (m, 1H), 3,77 – 3,66 (m, 1H), 3,66 – 3,56 (m, 1H), 2,39 (s, 3H), 2,30 – 2,17 (m, 1H), 2,07 – 1,87 (m, 3H); 513,3
204		^{1}H NMR, picos característicos: δ 10,20 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 7,91 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,78 – 7,71 (m, 6H), 7,64 – 7,59 (m, 2H), 7,57 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 4,52 – 4,46 (m, 1H), 3,72 – 3,64 (m, 1H, asumido; parcialmente oscurecido por el pico del agua), 2,26 – 2,18 (m, 1H), 2,08 – 1,89 (m, 3H); 516,3
205		^{1}H NMR, picos característicos: δ 10,10 (s, 1H), 7,93 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,76 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,73 – 7,69 (m, 2H), 7,39 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 7,16 (cuarteto AB, J_{AB} = 7,7 Hz, $\Delta\nu_{AB}$ = 27,7 Hz, 4H), 6,83 (br t, *J* = 6,0 Hz, 1H), 4,39 (dd, *J* = 8,3, 2,9 Hz, 1H), 4,23 (dd, componente del sistema ABX, *J* = 15,3, 5,8 Hz, 1H), 4,16 (dd, componente del sistema ABX, *J* = 15,3, 5,7 Hz, 1H), 2,83 (septeto, *J* = 6,9 Hz, 1H), 2,17 – 2,07 (m, 1H), 2,03 – 1,86 (m, 3H),

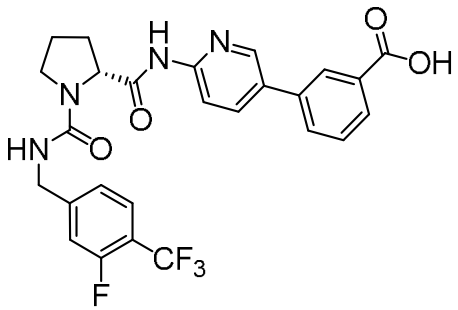
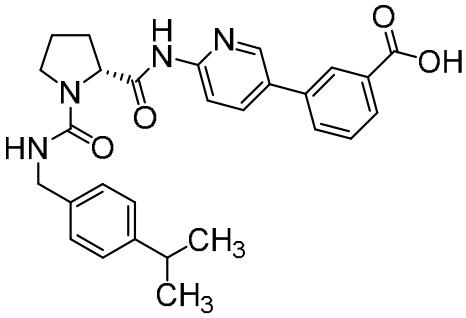
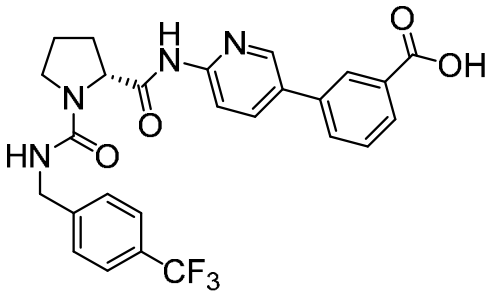
		1,19 – 1,13 (m, 6H); 501,6
206		^{1}H NMR, picos característicos: δ 10,09 (s, 1H), 7,93 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,76 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,71 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,64 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,49 (d, *J* = 7,9 Hz, 2H), 7,38 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 7,01 (t, *J* = 6,0 Hz, 1H), 4,39 (dd, *J* = 8,5, 3,1 Hz, 1H), 4,35 (dd, componente del sistema ABX, *J* = 16,1, 6,0 Hz, 1H), 4,28 (dd, componente del sistema ABX *J* = 16,0, 5,9 Hz, 1H), 2,19 – 2,09 (m, 1H), 2,04 – 1,88 (m, 3H); 527,5
207		^{1}H NMR, picos característicos: δ 10,68 (s, 1H), 8,74 – 8,71 (m, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,17 (br s, 2H), 8,02 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,85 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 7,39 (br d, *J* = 13 Hz, 1H), 7,23 (br d, mitad de cuarteto AB, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,16 (dd, componente del sistema ABX, *J* = 8,8, 8,6 Hz, 1H), 4,65 – 4,58 (m, 1H), 3,10 – 3,01 (m, 1H), 2,23 – 2,14 (m, 1H), 2,05 – 1,89 (m, 3H), 1,17 (d, *J* = 6,9 Hz, 6H); 491,3
208		10,20 (s, 1H), 9,01 (dd, *J* = 2,3, 0,8 Hz, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,24 (dd, *J* = 8,2, 2,4 Hz, 1H), 8,09 (br d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,79 (cuarteto AB, J_{AB} = 9,0 Hz, Δv_{AB} = 11,2 Hz, 4H), 7,40 (dd, *J* = 13,6, 2,1 Hz, 1H), 7,24 (dd, mitad de cuarteto AB, *J* = 8,5, 2,1 Hz, 1H), 7,16 (dd, componente del sistema ABX, *J* = 8,6, 8,6 Hz, 1H), 4,47 (dd, *J* = 8,4, 3,9 Hz, 1H), 3,68 – 3,61 (m, 1H), 3,56 – 3,48 (m, 1H, asumido; parcialmente oscurecido por el pico del agua), 3,06 (septeto, *J* = 6,9 Hz, 1H), 2,25 – 2,16 (m, 1H), 2,08 – 1,89 (m, 3H), 1,17 (d, *J* = 6,9 Hz, 6H); 491,4
209		10,15 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 7,89 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,75 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 7,71 (cuarteto AB, J_{AB} = 8,9 Hz, Δv_{AB} = 15,1 Hz, 4H), 7,61 – 7,55 (m, 4H), 4,49 (dd, *J* = 8,3, 3,9 Hz, 1H), 3,72 – 3,65 (m, 1H), 3,60 – 3,53 (m, 1H), 2,59 (s, 3H), 2,27 – 2,18 (m, 1H), 2,09 – 2,00 (m, 1H), 2,00 – 1,90 (m, 2H); 512,4

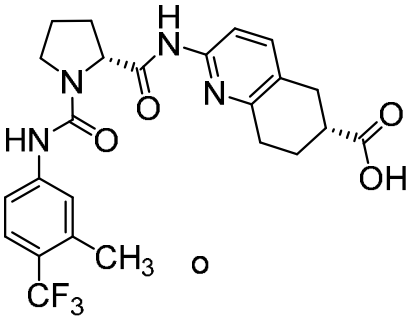
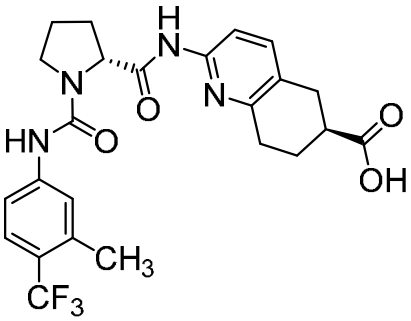
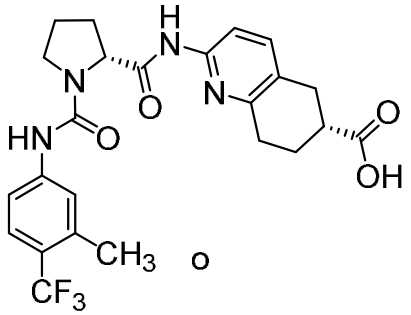
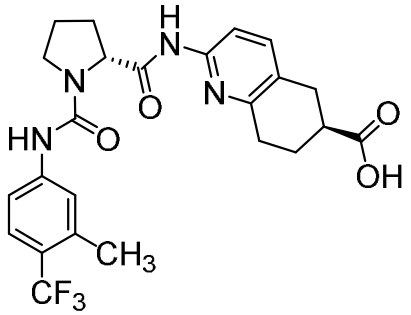
210		^{1}H NMR, picos característicos: δ 10,67 – 10,63 (m, 1H), 8,75 – 8,70 (m, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,17 (br s, 2H), 8,02 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,85 (br d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 7,42 – 7,37 (m, 2H), 7,08 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 4,65 – 4,57 (m, 1H), 2,27 – 2,20 (m, 2H), 2,20 – 2,13 (m, 1H), 2,07 – 1,89 (m, 6H), 1,81 – 1,73 (m, 1H); 485,3
211		^{1}H NMR, picos característicos: δ 10,20 (s, 1H), 9,01 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,24 (dd, *J* = 8,2, 2,4 Hz, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,08 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,79 (cuarteto AB, J_{AB} = 9,0 Hz, Δv_{AB} = 9,8 Hz, 4H), 7,41 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,08 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 4,47 (dd, *J* = 8,2, 3,8 Hz, 1H), 3,67 – 3,61 (m, 1H), 3,55 – 3,48 (m, 1H, asumido; parcialmente oscurecido por el pico del agua), 2,27 – 2,15 (m, 3H), 2,07 – 1,88 (m, 6H), 1,81 – 1,73 (m, 1H); 485,4
212		^{1}H NMR, picos característicos: δ 10,09 (s, 1H), 7,92 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,76 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,71 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 7,38 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 7,18 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,02 (br d, *J* = 11,0 Hz, 1H), 7,00 (br d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 6,90 (t, *J* = 6,1 Hz, 1H), 4,39 (dd, *J* = 8,5, 3,1 Hz, 1H), 4,23 (dd, componente del sistema ABX, *J* = 15,7, 6,0 Hz, 1H), 4,18 (dd, componente del sistema ABX, *J* = 15,7, 6,0 Hz, 1H), 2,18 (s, 3H), 2,17 – 2,09 (m, 1H), 2,01 – 1,88 (m, 3H); 491,5
213		^{1}H NMR, picos característicos: δ 10,19 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 7,93 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,86 – 7,81 (m, 1H), 7,77 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,73 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 7,39 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 4,49 (dd, *J* = 8,4, 3,8 Hz, 1H), 3,69 – 3,62 (m, 1H, asumido; parcialmente oscurecido por el pico del agua), 3,25 – 3,19 (m, 1H, asumido; parcialmente oscurecido por el pico del agua), 2,26 – 2,18 (m, 1H), 2,09 – 1,91 (m, 3H), 1,19 (d, *J* = 6,8 Hz, 6H); 506,6

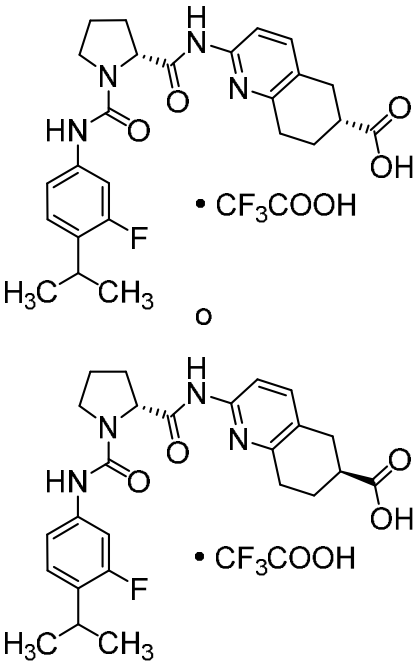
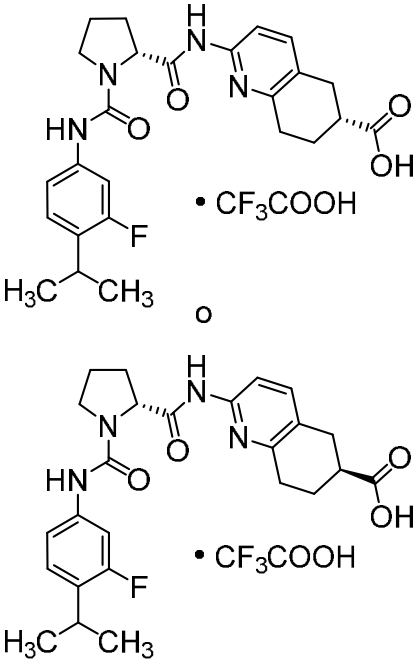
214		^{1}H NMR, picos característicos: δ 10,19 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 7,91 (t, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,74 (cuarteto AB, J_{AB} = 9,0 Hz, $\Delta\nu_{AB}$ = 13,5 Hz, 4H), 7,62 (s, 1H), 7,61 – 7,59 (m, 1H), 7,38 (dd, *J* = 13,6, 2,1 Hz, 1H), 7,22 (dd, mitad de cuarteto AB, *J* = 8,5, 2,1 Hz, 1H), 7,15 (dd, componente del sistema ABX, *J* = 8,7, 8,7 Hz, 1H), 4,46 (dd, *J* = 8,4, 4,0 Hz, 1H), 3,05 (septeto, *J* = 7,0 Hz, 1H), 2,24 – 2,15 (m, 1H), 2,06 – 1,87 (m, 3H), 1,16 (d, *J* = 6,9 Hz, 6H); 508,4
215		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,98 (br s, 1H), 10,42 (s, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,88 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H), 8,20 (dd, *J* = 8,8, 2,6 Hz, 1H), 8,17 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 8,04 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 8,02 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 7,76 (br d, *J* = 14,3 Hz, 1H), 7,62 (dd, componente del sistema ABX, *J* = 8,7, 8,7 Hz, 1H), 7,52 (br d, mitad de cuarteto AB, *J* = 8,9 Hz, 1H), 4,52 (dd, *J* = 8,6, 3,6 Hz, 1H), 3,73 – 3,63 (m, 1H), 3,63 – 3,53 (m, 1H), 2,31 – 2,19 (m, 1H), 2,11 – 1,92 (m, 3H); 517,4
216		^{1}H NMR, picos característicos: δ 10,29 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,93 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,76 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,73 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 7,55 (s, 1H), 7,40 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 4,59 – 4,50 (m, 1H), 3,73 – 3,66 (m, 1H, asumido; parcialmente oscurecido por el pico del agua), 3,09 (septeto, *J* = 6,9 Hz, 1H), 2,42 (s, 3H), 2,32 – 2,23 (m, 1H), 2,11 – 1,94 (m, 3H), 1,20 (d, *J* = 6,8 Hz, 6H); 502,4

217	 o  DIAST-1 (ver nota al pie 43 en la Tabla 2)	10,36 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 7,79 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,73 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 7,57 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 7,47 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 4,58 (dd, *J* = 8,5, 4,0 Hz, 1H), 3,68 – 3,62 (m, 1H), 3,57 – 3,51 (m, 1H, asumido; parcialmente oscurecido por el pico del agua), 2,87 (dd, componente del sistema ABX, *J* = 16,7, 5,4 Hz, 1H), 2,84 – 2,75 (m, 3H), 2,66 – 2,59 (m, 1H), 2,21 – 2,08 (m, 2H), 2,02 – 1,85 (m, 3H), 1,85 – 1,77 (m, 1H); 477,3
218	 o  DIAST-2 (ver la nota al pie 4 en la Tabla 2)	^{1}H NMR (600 MHz, DMSO_ASAP) δ 10,36 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 7,79 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,73 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,57 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 7,46 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 4,62 – 4,55 (m, 1H), 3,68 – 3,61 (m, 1H, asumido; parcialmente oscurecido por el pico del agua), 3,57 – 3,51 (m, 1H, asumido; parcialmente oscurecido por el pico del agua), 2,86 (dd, componente del sistema ABX, *J* = 16,6, 5,5 Hz, 1H), 2,83 – 2,75 (m, 3H), 2,64 – 2,58 (m, 1H), 2,22 – 2,07 (m, 2H), 2,02 – 1,85 (m, 3H), 1,85 – 1,76 (m, 1H); 477,3
219		^{1}H NMR, picos característicos: δ 10,03 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,98 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 7,57 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,51 (dd, *J* = 8,4, 2,2 Hz, 1H), 7,44 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,40 (dd, *J* = 13,6, 2,2 Hz, 1H), 7,23 (dd, *J* = 8,5, 2,1 Hz, 1H), 7,17 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,15 (t, *J* = 8,6 Hz, 1H), 4,46 (dd, *J* = 8,3, 3,9 Hz, 1H), 3,66 – 3,60 (m, 1H, asumido; parcialmente oscurecido por el pico del agua), 3,06 (septeto, *J* = 6,9 Hz, 1H), 2,21 (s, 3H), 2,21 – 2,15 (m, 1H), 2,07 – 1,87 (m, 3H), 1,17 (d, *J* = 6,9 Hz, 6H); 504,5

220	 o  DIAST-1 (ver la nota al pie 46 en la Tabla 2)	10,39 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 7,78 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,73 (d, *J* = 14,3 Hz, 1H), 7,60 (t, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,51 – 7,44 (m, 2H), 4,62 – 4,54 (m, 1H), 3,67 – 3,60 (m, 1H, asumido; parcialmente oscurecido por el pico del agua), 3,57 – 3,51 (m, 1H, asumido; parcialmente oscurecido por el pico del agua), 2,91 – 2,74 (m, 4H), 2,65 – 2,58 (m, 1H), 2,24 – 2,07 (m, 2H), 2,03 – 1,76 (m, 4H); 495,3
221	 o  DIAST-2 (ver la nota al pie 46 en la Tabla 2)	10,40 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 7,78 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,73 (d, *J* = 14,3 Hz, 1H), 7,60 (t, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,51 – 7,44 (m, 2H), 4,62 – 4,55 (m, 1H), 3,67 – 3,60 (m, 1H, asumido; parcialmente oscurecido por el pico del agua), 3,58 – 3,50 (m, 1H, asumido; parcialmente oscurecido por el pico del agua), 2,91 – 2,74 (m, 4H), 2,66 – 2,59 (m, 1H), 2,23 – 2,07 (m, 2H), 2,02 – 1,76 (m, 4H); 495,3
222		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,44 (s, 1H), 9,37 (s, 1H), 8,88 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,20 (dd, *J* = 8,8, 2,6 Hz, 1H), 8,16 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 8,06 – 7,99 (m, 3H), 7,94 (s, 1H), 4,60 – 4,49 (m, 1H), 3,78 – 3,67 (m, 1H), 3,67 – 3,57 (m, 1H), 2,39 (s, 3H), 2,30 – 2,19 (m, 1H), 2,08 – 1,89 (m, 3H); 514,3

223		^{1}H NMR, picos característicos: δ 10,59 (s, 1H), 8,69 – 8,64 (m, 1H), 8,20 (br s, 1H), 8,17 (d, mitad de cuarteto AB, *J* = 8,8 Hz, 1H), 8,14 (dd, componente del sistema ABX, *J* = 8,7, 2,4 Hz, 1H), 7,98 – 7,93 (m, 2H), 7,70 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,61 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,37 (d, *J* = 12,0 Hz, 1H), 7,31 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,07 (br t, *J* = 6,0 Hz, 1H), 4,56 – 4,51 (m, 1H), 4,35 (dd, componente del sistema ABX, *J* = 16,4, 5,8 Hz, 1H), 4,29 (dd, componente del sistema ABX, *J* = 16,3, 6,0 Hz, 1H), 2,18 – 2,08 (m, 1H), 2,00 – 1,88 (m, 3H); 531,3
224		^{1}H NMR, picos característicos: δ 10,58 (s, 1H), 8,69 – 8,65 (m, 1H), 8,21 – 8,19 (m, 1H), 8,18 (d, mitad de cuarteto AB, *J* = 8,8 Hz, 1H), 8,15 (dd, componente del sistema ABX, *J* = 8,7, 2,5 Hz, 1H), 7,99 – 7,93 (m, 2H), 7,62 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,16 (cuarteto AB, J_{AB} = 8,0 Hz, $\Delta\nu_{AB}$ = 27,4 Hz, 4H), 6,86 (br t, *J* = 6,0 Hz, 1H), 4,54 (dd, *J* = 8,4, 3,0 Hz, 1H), 4,24 (dd, componente del sistema ABX, *J* = 15,3, 6,0 Hz, 1H), 4,16 (dd, componente del sistema ABX, *J* = 15,3, 5,7 Hz, 1H), 2,83 (septeto, *J* = 6,9 Hz, 1H), 2,15 – 2,04 (m, 1H), 2,01 – 1,86 (m, 3H), 1,16 (d, *J* = 6,9 Hz, 6H); 487,4
225		^{1}H NMR, picos característicos: δ 10,58 (s, 1H), 8,69 – 8,65 (m, 1H), 8,21 – 8,19 (m, 1H), 8,17 (d, mitad de cuarteto AB, *J* = 8,8 Hz, 1H), 8,15 (dd, componente del sistema ABX, *J* = 8,7, 2,5 Hz, 1H), 7,98 – 7,93 (m, 2H), 7,65 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,61 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,49 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,04 (br t, *J* = 6,0 Hz, 1H), 4,56 – 4,52 (m, 1H), 4,37 (dd, componente del sistema ABX, *J* = 16,0, 6,0 Hz, 1H), 4,29 (dd, componente del sistema ABX, *J* = 16,0, 5,8 Hz, 1H), 3,53 – 3,47 (m, 1H, asumido; parcialmente oscurecido por el pico del agua), 2,16 – 2,06 (m, 1H), 2,01 – 1,88 (m, 3H); 513,3

226	 o  DIAST-1 (ver la nota al pie 48 en la Tabla 2)	^{1}H NMR, picos característicos: δ 10,34 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 7,77 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,51 (cuarteto AB, el doblete de campo descendente se amplía, J_{AB} = 8,8 Hz, $\Delta\nu_{AB}$ = 20,2 Hz, 2H), 7,43 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 4,62 – 4,55 (m, 1H), 3,67 – 3,60 (m, 1H, asumido; parcialmente oscurecido por el pico del agua), 2,85 – 2,68 (m, 3H), 2,35 (s, 3H), 2,19 – 2,13 (m, 1H), 2,12 – 2,05 (m, 1H), 2,01 – 1,94 (m, 1H), 1,94 – 1,84 (m, 2H), 1,81 – 1,72 (m, 1H); 491,4
227	 o  DIAST-2 (ver la nota al pie 48 en la Tabla 2)	^{1}H NMR, picos característicos: δ 10,32 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 7,76 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,51 (cuarteto AB, el doblete de campo descendente se amplía, J_{AB} = 8,7 Hz, $\Delta\nu_{AB}$ = 20,7 Hz, 2H), 7,41 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 4,63 – 4,54 (m, 1H), 3,67 – 3,60 (m, 1H), 3,56 – 3,49 (m, 1H, asumido; parcialmente oscurecido por el pico del agua), 2,35 (s, 3H), 2,21 – 2,12 (m, 1H), 2,08 – 2,01 (m, 1H), 2,01 – 1,94 (m, 1H), 1,94 – 1,85 (m, 2H), 1,79 – 1,69 (m, 1H); 491,4

228	 DIAST-1 (ver la nota al pie 49 en la Tabla 2)	^{1}H NMR, picos característicos: δ 10,31 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,79 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,47 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,38 (dd, *J* = 13,6, 2,1 Hz, 1H), 7,21 (dd, *J* = 8,5, 2,2 Hz, 1H), 7,15 (t, *J* = 8,7 Hz, 1H), 4,55 (dd, *J* = 8,4, 3,9 Hz, 1H), 3,64 – 3,57 (m, 1H, asumido; parcialmente oscurecido por el pico del agua), 3,06 (septeto, *J* = 6,9 Hz, 1H), 2,88 (dd, componente del sistema ABX, *J* = 16,6, 5,4 Hz, 1H), 2,84 – 2,75 (m, 3H), 1,17 (d, *J* = 6,9 Hz, 6H); 469,4
229	 DIAST-2 (ver la nota al pie 49 en la Tabla 2)	^{1}H NMR, picos característicos: δ 10,31 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,79 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,47 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,37 (dd, *J* = 13,6, 2,1 Hz, 1H), 7,24 – 7,19 (m, 1H), 7,15 (t, *J* = 8,7 Hz, 1H), 4,55 (dd, *J* = 8,4, 3,9 Hz, 1H), 3,64 – 3,57 (m, 1H, asumido; parcialmente oscurecido por el pico del agua), 3,06 (septeto, *J* = 6,9 Hz, 1H), 2,88 (dd, componente del sistema ABX, *J* = 16,6, 5,5 Hz, 1H), 2,84 – 2,74 (m, 3H), 1,17 (d, *J* = 6,9 Hz, 6H); 469,4

1. Condiciones analíticas. Columna: Waters Atlantis dC18, 4,6 x 50 mm, 5 µm; fase móvil A: agua que contiene 0,05 % de ácido trifluoroacético (v/v); fase móvil B: acetonitrilo que contiene 0,05 % de ácido trifluoroacético (v/v); gradiente: de 5,0 % a 95 % de B, lineal durante 4,0 minutos, luego 95 % de B durante 1,0 minuto; velocidad de flujo: 2 ml/minuto.

Tabla 2. Método de síntesis para los Ejemplos 8 – 15 y 39 –229.

Número de ejemplo	Método de síntesis; materiales de inicio no comerciales
8	Ejemplo 2; **C2**
9	Ejemplo 2; **C2**
10	**C1**[1]
11	Ejemplo 10[2]; **C1**
12	Ejemplo 4[3]; **C15**
13	Ejemplo 7
14	Ejemplo 21; **C2**
15	Ejemplo 6; **C1**
39	Ejemplo 16; **C15**
40	Ejemplo 21[4]; **C2**
41	**C1**[5,6]
42	Ejemplo 16; **C15**
43	Ejemplo 21[7]; **C15**
44	Ejemplo 36[5]; **C11**
45	**C2**[8]
46	**C2**[8]
47	**C2**[8]
48	**C2**[8]
49	**C2**[8]
50	**C2**[8]
51	**C2**[8]
52	**C2**[8]
53	**C2**[8]
54	**C2**[8]
55	Ejemplo 19; **C21**
56	Ejemplo 2; **C2**
57	Ejemplo 21[4]; **C2**
58	Ejemplo 21[4]; **C2**
59	Ejemplo 19[10]; **C35**
60	**C22**[11]
61	Ejemplo 25; **C67**
62	Ejemplo 25; **C67**
63	Ejemplo 19; **C67**
64	Ejemplo 19; **C67**
65	Ejemplo 6; **C5**

66	**C2**[8]
67	**C2**[8]
68	**C2**[8]
69	**C2**[8]
70	**C2**[8]
71	**C2**[8]
72	Ejemplo 23; **C35**
73	Ejemplo 19[10]; **C35**
74	Ejemplo 19[10]; **C35**
75	Ejemplo 4[12]; **C1**
76	Ejemplo 3[13]; **C1**
77	Ejemplo 3[13]; **C1**
78	Ejemplo 3[13]; **C1**
79	**C2**[8]
80	**C2**[8]
81	**C2**[8]
82	**C2**[8]
83	**C2**[8]
84	**C2**[8]
85	**C2**[8]
86	**C2**[8]
87	**C2**[8]
88	**C2**[8]
89	**C2**[8]
90	**C2**[8]
91	**C2**[8]
92	**C2**[8]
93	**C2**[8]
94	**C2**[8]
95	**C2**[8]
96	**C2**[8]
97	**C2**[8]
98	**C2**[8]
99	**C2**[8]
100	**C2**[8]
101	Ejemplo 19[14]; **C35**
102	Ejemplo 19[10]; **C35**
103	Ejemplo 19[10]; **C35**
104	Ejemplo 24[15]; **C11**
105	Ejemplo 104; **C11**
106	Ejemplo 19[10]; **C35**
107	Ejemplo 19[10]; **C35**
108	Ejemplo 19[10]; **C35**

109	Ejemplo 23; **C35**
110	Ejemplo 22; **C35**
111	Ejemplo 23; **C35**
112	Ejemplo 23; **C35**
113	Ejemplo 23; **C35**
114	Ejemplo 23; **C35**
115	Ejemplo 23; **C35**
116	Ejemplo 23; **C35**
117	Ejemplo 19[14]; **C35**
118	**C35**[16]
119	**C35**[16]
120	**C2**[17]
121	Ejemplo 25[18]
122	Ejemplo alternativo 16; **C8**
123	Ejemplo 24[19]; **C13**
124	Ejemplo 19[10]; **C35**
125	Ejemplo 19[10]; **C35**
126	Ejemplo 19[10]; **C35**
127	Ejemplo 19[10]; **C35**
128	Ejemplo 19[10]; **C35**
129	Ejemplo 19[10]; **C35**
130	Ejemplo 19[10]; **C35**
131	Ejemplo 19[10]; **C35**
132	Ejemplo 19[10]; **C35**
133	Ejemplo 19[10]; **C35**
134	Ejemplo 19[10]; **C35**
135	Ejemplo 19[10]; **C35**
136	Ejemplo 19[10]; **C35**
137	Ejemplo 19[10]; **C35**
138	Ejemplo 19[10]; **C35**
139	Ejemplo 19[10]; **C35**
140	Ejemplo 19[10]; **C35**
141	Ejemplo 19[10]; **C35**
142	Ejemplo 19[10]; **C35**
143	Ejemplo 19[10]; **C35**
144	Ejemplo 19[10]; **C35**
145	Ejemplo 19[10]; **C35**
146	Ejemplo 19[10]; **C35**
147	Ejemplo 26; **C35**
148	**C2**[8]
149	**C35**[20,10]
150	Ejemplo 4[21]; **C1**
151	Ejemplo 24[22,23]

152	**C42**[1]
153	Ejemplo 25; **C53**
154	Ejemplo 33[24]
155	Ejemplo 149; **C35**
156	Ejemplo 25[22]
157	Ejemplo 25; **C67**
158	Ejemplo 30; **C50**
159	Ejemplo 154
160	Nota al pie 25
161	**C17**[1]
162	Notas al pie 26, 1
163	Ejemplo 30; **C30**
164	Ejemplo 30; **C67**
165	Ejemplo 34[27]; **C11**
166	Ejemplo 34[27]; **C11**
167	Ejemplo 25; **C26**
168	Ejemplo 25; **C26**
169	Ejemplo 25; **C26**
170	Ejemplo 30; **C50**
171	Ejemplo 151
172	Ejemplo 151
173	Ejemplo 25[28]
174	Ejemplo 25; **C21**
175	Ejemplo 30; **C68**
176	Ejemplo 25[28]
177	Ejemplo 31; **C53**
178	Ejemplo 31; **C53**
179	Ejemplo 31; **C53**
180	Ejemplo 17[29,14]
181	Ejemplo 24[10]; **C70**
182	Ejemplo 17[29,14]
183	Ejemplo 30; **C68**
184	Ejemplo 30[30]; **C68**
185	Ejemplo 38; **C68**
186	Ejemplo 38[31]; **C68**
187	Ejemplo 186; **C68**
188	Ejemplo 24[10]; **C70**
189	Ejemplo 186; **C68**
190	Ejemplo 38; **C68**
191	Ejemplo 38; **C68**
192	Ejemplo 38; **C68**
193	Ejemplo 24; **C57**
194	Ejemplo 17[14]; **C32**

195	Síntesis alternativa del Ejemplo 1[32]; **C8**
196	Ejemplo 17[33]; **C20**
197	Ejemplo 196
198	Ejemplo 30[34]; **C30**
199	Ejemplo 24[31,10]; **C68**
200	Ejemplo 24[35,10]; **C68**
201	Ejemplo 17[36,14]
202	Ejemplo 30[37]; **C68**
203	Ejemplo 30[37]; **C67**
204	Ejemplo 28; **C17**, **C46**
205	Ejemplo 25; **C26**
206	Ejemplo 25; **C26**
207	Ejemplo 17; **C53**
208	Ejemplo 196; **C20**
209	Ejemplo 21[38]; **C17**
210	Ejemplo 19; **C53**
211	Ejemplo 196; **C20**
212	Ejemplo 19; **C26**
213	Ejemplo 19[39]; **C26**
214	Ejemplo 5[45]; **C42**, **C46**
215	Síntesis alternativa del Ejemplo 22[40]**; C24**
216	Ejemplo 25[30]; **C26**
217	Notas al pie 41, 42, 43
218	Notas al pie 41, 42, 43
219	Ejemplo 5[44,45]; **C42**
220	Ejemplo 217[46]
221	Ejemplo 217[46]
222	Ejemplo 198[37]; **C30**
223	Ejemplo 25[10]; **C70**
224	Ejemplo 25[10]; **C70**
225	Ejemplo 25[10]; **C70**
226	Notas al pie 41, 47, 48
227	Notas al pie 41, 47, 48
228	Ejemplo 226[49]
229	Ejemplo 226[49]

1. El acoplamiento de amida se llevó a cabo con 2,4,6-tripropil-1,3,5,2,4,6-trioxatrifosfinano 2,4,6-trióxido y 4-metilmorfolina.

2. 2-cloro-8-metil-6-nitroquinolina (ver W. E. Blankenstein y J. D. Capps, J. Am. *Chem. Soc.* **1954,** *76*, 3211–3213) puede convertirse en el ácido 6-amino-8-metilquinolina-2-carboxílico requerido mediante el método descrito por A. L Marzinzik et al., *ChemMedChem* **2015,** *10*, 1884–1891.

3. La reacción de 4-(prop-1-en-2-il)anilina con 4-nitrofenil carbonocloridato en presencia de piridina proporcionó 4-nitrofenil [4-(prop-1-en-2-il)fenil]carbamato, que se utilizó para acilar C15 en presencia de *N,N*-diisopropiletilamina; se obtuvo la (2*R*)-N^2-(4-bromofenil)-N^1-[4-(prop-1-en-2-il)fenil]pirrolidina-1,2-dicarboxamida necesaria.

4. El acoplamiento se llevó a cabo con fosfato tripotásico en lugar de carbonato de sodio.

5. Se preparó una muestra racémica de 1-{[4-(propan-2-il)fenil]carbamoil}prolina mediante la mezcla de cantidades iguales de **C1** y su enantiómero (sintetizado de la misma manera a partir de L-prolina).

6. Se acopló 1-{[4-(propan-2-il)fenil]carbamoil}prolina con ácido 6-aminonaftaleno-2-carboxílico mediante 2,4,6-tripropil-1,3,5,2,4, 2,4,6-trióxido de 6-trioxatrifosfinano, hexafluorofosfato de bromotripirrolidinofosfonio y 4-metilmorfolina para obtener el Ejemplo 41.

7. Se preparó (2*R*)-N^2-(4-bromofenil)-N^1-(4-cloro-3-metilfenil)pirrolidina-1,2-dicarboxamida de **C15** mediante el uso del método descrito en la Etapa 2 del Ejemplo 16.

8. El acoplamiento de C2 con el reactivo apropiado de fenol, amida o ácido carboxílico sustituido con cloro o bromo se llevó a cabo mediante tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) y carbonato de sodio.

10. La etapa final fue retirar el grupo protector mediante tratamiento con ácido trifluoroacético.

11. El acoplamiento con el ácido borónico apropiado se llevó a cabo mediante [1,1′-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) y carbonato de potasio.

12. La reacción mediada por clorhidrato de 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etilcarbodiimida de **C1** con 3-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina proporcionó el (2*R*)-N^2-[3-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-N^1-[4-(propan-2-il)fenil]pirrolidina-1,2-dicarboxamida requerida.

13. En este caso, la porción de ácido carboxílico en el reactivo de ácido borónico estaba protegida como su éster *ter*-butilo; por lo tanto, la etapa final de desprotección se llevó a cabo con ácido trifluoroacético.

14. La etapa final fue retirar el grupo protector mediante tratamiento con ácido metanosulfónico.

15. La reacción del ácido (1*R*,2*R*,5*S*)-3-(*ter*-butoxicarbonil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-2-carboxílico con **C11** se llevó a cabo con el uso de clorhidrato de 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etilcarbodiimida para obtener *ter*-butil (1*R*,2*R*,5*S*)-2-{[4'-(*ter*-

butoxicarbonil)[1,1'-bifenil]-4-il]carbamoil}-3-azabiciclo[3.1.0] requerido] hexan-3-carboxilato.

16. A la reacción de **C35** con el reactivo isocianato adecuado le siguió la desprotección con ácido trifluoroacético.

17. La reacción de **C2** con el reactivo de ácido carboxílico bromosustituido apropiado se llevó a cabo mediante [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) y carbonato de cesio.

18. Ácido 4-[5-(D-Prolilamino)pirazin-2-il]benzoico se sintetizó mediante el método descrito para la preparación de **C38** en el Ejemplo 24.

19. En este caso, la formación inicial de amida se llevó a cabo con *O*-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio hexafluorofosfato (HATU) y *N,N*-diisopropiletilamina.

20. La reacción de 4-ciclopropil-3-fluoroanilina con carbonocloridato de 4-nitrofenilo en presencia de piridina, seguida de la adición de **C35** y *N,N*-dietilisopropilamina, produjo *ter*-butil 4'-({1-[(4-ciclopropil-3-fluorofenil)carbamoil]-D-prolil}amino)[1,1'-bifenil]-4-carboxilato.

21. En este caso, el acoplamiento inicial de amida se llevó a cabo mediante clorhidrato de 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etilcarbodiimida.

22. El acoplamiento de ácido (6-aminopiridin-3-il)borónico y *ter*-butil 4-bromo-3-metoxibenzoato se llevó a cabo mediante tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) y fosfato de tripotasio para generar *ter*-butil 4-(6-aminopiridin-3-il)-3-metoxibenzoato.

23. Se hizo reaccionar 4-(6-aminopiridin-3-il)-3-metoxibenzoato de *ter*-butil (ver nota al pie 22) con 1-(*ter*-butoxicarbonil)-D-prolina, *O*-(7-azabenzotriazol-1-il)-hexafluorofosfato de *N,N,N',N'*-tetrametiluronio (HATU) y *N,N*-diisopropiletilamina. La eliminación del grupo protector con cloruro de hidrógeno produjo el ácido 3-metoxi-4-[6-(D-prolilamino)piridin-3-il]benzoico necesario.

24. La reacción de ácido (4-aminofenil)borónico y *ter*-butil 3-bromobenzoato, en presencia de dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II) y carbonato de potasio, produjo *ter*-butil 4'-amino[1,1'-bifenil]-3-carboxilato; este material se acopló a ácido (1*R*,2*R*,5*S*)-3-(*ter*-butoxicarbonil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-2-carboxílico mediante clorhidrato de 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etilcarbodiimida para obtener *ter*-butil (1*R*,2*R*,5*S*)-2-{[3'-(*ter*-butoxicarbonil)[1,1'-bifenil]-4-il]carbamoil}-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato requerido.

25. El acoplamiento de 1-(*ter*-butoxicarbonil)-D-prolina y 6-bromo-5-metilpiridin-3-amina mediante clorhidrato de 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etilcarbodiimida, seguido de

la eliminación del grupo protector con ácido metanosulfónico, produjo *N*-(6-bromo-5-metilpiridin-3-il)-D-prolina. Este material se hizo reaccionar con 4-ciclobutilanilina y carbonato de bis(triclorometilo) para obtener (2*R*)-N^2-(6-bromo-5-metilpiridin-3-il)-N^1-(4-ciclobutilfenil)pirrolidin-1.(2-dicarboxamida), que se acopló con ácido 4-boronobenzoico en presencia de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) y carbonato de cesio, para obtener el Ejemplo 160.

26. La 1-{[3-metil-4-(propan-2-il)fenil]carbamoil}-D-prolina necesaria se preparó mediante la reacción de 3-metil-4-(propan-2-il)anilina con D-prolina, mediante 1,1'-carbonildiimidazol y *N,N*-diisopropiletilamina.

27. La separación de los cuatro isómeros individuales del intermedio penúltimo *ter*-butil 4'-[(3-etil-1-{[4-(propan-2-il)fenil]carbamoil}-D-prolil)amino][1,1'-bifenil]-4-carboxilato se llevó a cabo mediante cromatografía en fase supercrítica [Columna: Regis Technologies, (S,S)-Whelk-O 1, 25 x 250 mm, 10 µm; fase móvil: 55:45 dióxido de carbono/(etanol que contenía 0,1 % de hidróxido de amonio; velocidad de flujo: 80 ml/minuto]

DIAST-1 – Tiempo de retención: 1,63 minutos; condiciones analíticas. [Columna: Regis Technologies, (S,S)-Whelk-O 1, 4,6 x 100 mm, 5,0 µm; fase móvil: 1:1 dióxido de carbono/etanol que contiene 0,05 % de dietilamina); velocidad de flujo: 2,5 ml/minuto; contrapresión: 100 bar].

DIAST-2 – Tiempo de retención 2,32 minutos (condiciones analíticas idénticas a las utilizadas para DIAST-1)

DIAST-3 – Tiempo de retención 3,45 minutos (condiciones analíticas idénticas a las utilizadas para DIAST-1)

DIAST-4 – Tiempo de retención 4,12 minutos (condiciones analíticas idénticas a las utilizadas para DIAST-1)

La comparación de los espectros de ^{1}H NMR de estos materiales con los de **C59** (DIAST-1), **C60** (DIAST-2), **C61** (DIAST-3) y **C62** (DIAST-4) del Ejemplo 34 indicó claramente que DIAST-1 y DIAST-4 son enantiómeros, de la misma configuración relativa que **C59** y **C62**. De manera similar, DIAST-2 y DIAST-3 son enantiómeros entre sí, y tienen la misma configuración relativa que **C60** y **C61**.

El Ejemplo 165 se sintetizó de DIAST-1, y el Ejemplo 166 se sintetizó de DIAST-2.

28. El ácido 3-metil-4-[6-(D-prolilamino)piridin-3-il]benzoico necesario se preparó mediante el método general descrito en la nota al pie 22.

29. El acoplamiento de *ter*-butil 6-bromopiridin-3-carboxilato y ácido (4-aminofenil)borónico, con dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II) y

carbonato de potasio, produjo *ter*-butil 6-(4-aminofenil)piridin-3-carboxilato. Este material se convirtió en el *ter*-butil 6-[4-(D-prolilamino)fenil]piridin-3-carboxilato necesario de acuerdo con el procedimiento descrito para la síntesis de **C35** en el Ejemplo 23.

30. Se acoplaron 5-bromo-4-metilpiridin-2-amina y 4,4,5,5-tetrametil-2-(prop-1-en-2-il)-1,3,2-dioxaborolano mediante tetrakis(trifenilfosfina) paladio(0) y carbonato de potasio. La hidrogenación del producto en paladio sobre carbono permitió obtener la 4-metil-5-(propan-2-il)piridin-2-amina necesaria.

31. La reacción entre **C68** y *ter*-butil 2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoato fue catalizada por mesilato[(di(1-adamantil)-*n*-butilfosfina)-2-(2′-amino-1,1′-bifenil)]paladio(II) (cataCXium® A Pd G3), en presencia de carbonato de sodio, lo que produjo *ter*-butil (2*R*)-2-({5-[4-(*ter*-butoxicarbonil)-3-fluorofenil]piridin-2-il}carbamoil)pirrolidina-1-carboxilato.

32. El acoplamiento de amida de D-prolina y 1-[4-(trifluorometil)fenil]metanamina con carbonato de bis(triclorometil) y 4-(dimetilamino)piridina produjo 1-({[4-(trifluorometil)fenil]metil}carbamoil)-D-prolina.

33. En este caso, la eliminación del grupo protector de **C20** produjo *ter*-butil 5-[4-(D-prolilamino)fenil]piridin-2-carboxilato, por lo que después de la etapa con carbonato de bis(triclorometil), el producto se desprotegió con ácido metanosulfónico.

34. La reacción de **C30** y el ácido 4-boronobenzoico, mediada por tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) y carbonato sódico, fue seguida de desprotección con cloruro de hidrógeno, con lo que se obtuvo el ácido 4-[5-(D-prolamino)piridin-2-il]benzoico necesario.

35. El acoplamiento de **C68** con 2-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoato de *ter*-butil, mediante [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) y carbonato de sodio, produjo el (2*R*)-2-({5-[4-(*ter*-butoxicarbonil)-3-metilfenil]piridin-2-il}carbamoil)pirrolidin-1-carboxilato de *ter*-butil necesario. La desprotección posterior con ácido clorhídrico en acetato de etilo produjo el benzoato de 2-metil-4-[6-(D-prolamino)piridin-3-il]*ter*-butil necesario.

36. La reacción entre la 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-amina y el 5-bromopiridin-2-carboxilato de *ter*-butil fue catalizada por mesilato[(di(1-adamantil)-*n*-butilfosfina)-2-(2′-amino-1, 1′-bifenil)]paladio(II) (cataCium® A Pd G3), en presencia de carbonato de sodio, para obtener 6'-amino[3,3'-bipiridina]-6-carboxilato de *ter*-butil. Este material se sometió a formación de amida con 1-(*ter*-butoxicarbonil)-D-prolina, mediada por clorhidrato de 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etilcarbodiimida, para obtener

6'-{[1-(*ter*-butoxicarbonil)-D-proil]amino}[3,3'-bipiridina]-6-carboxilato de *ter*-butil. La desprotección con cloruro de hidrógeno produjo el 6'-(D-prolamino)[3,3'-bipiridina]-6-carboxilato de *ter*-butil necesario.

37. La reacción de 2-cloro-4-metil-5-(trifluorometil)piridina y 1-(4-metoxifenil)metanamina en presencia de *N,N*-diisopropiletilamina, seguida de la escisión del grupo protector con ácido metansulfónico, produjo 4-metil-5-(trifluorometil)piridin-2-amina. La conversión a la 2-isocianato-4-metil-5-(trifluorometil)piridina requerida se llevó a cabo con 1,1'-carbonildiimidazol y trietilamina.

38. El acoplamiento de amida de **C17** y 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina, mediante clorhidrato de 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etilcarbodiimida, produjo el (2R)-N^2-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-N^1-[4-(trifluorometil)fenil]pirrolidina-1,2-dicarboxamida necesario.

39. Se acoplaron 6-bromo-5-fluoropiridin-3-amina y 4,4,5,5-tetrametil-2-(prop-1-en-2-il)-1,3,2-dioxaborolano con tetrakis(trifenilfosfina) paladio(0) y carbonato de potasio. La hidrogenación del producto en paladio sobre carbono permitió obtener la 5-fluoro-6-(propan-2-il)piridin-3-amina necesaria.

40. La reacción de D-prolina con 3-fluoro-4-(trifluorometil)anilina, 1,1′-carbonildiimidazol y 4-metilmorfolina produjo 1-{[3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]carbamoil}-D-prolina.

41. El tratamiento del ácido 2-aminoquinolina-6-carboxílico con anhídrido acético y ácido acético produjo ácido 2-acetamidoquinolina-6-carboxílico; este material se esterificó con yodometano y carbonato de potasio, tras lo cual la hidrogenación en óxido de platino(IV) a 65 °C en ácido trifluoroacético produjo 2-acetamido-5,6,7,8-tetrahidroquinolina-6-carboxilato de metilo. El intercambio de éster mediante tratamiento con ácido sulfúrico en butan-1-ol produjo butil 2-amino-5,6,7,8-tetrahidroquinolina-6-carboxilato.

42. La reacción de 1-(*ter*-butoxicarbonil)-D-prolina con butil 2-amino-5,6,7,8-tetrahidroquinolina-6-carboxilato mediante clorhidrato de 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etilcarbodiimida y *N,N*-diisopropiletilamina, seguida por tratamiento con ácido trifluoroacético, proporcionó butil 2-(D-prolilamino)-5,6,7,8-tetrahidroquinolina-6-carboxilato. Este material reaccionó con 1-isocianato-4-(trifluorometil)benceno, en presencia de 4-metilmorfolina, tras lo cual el producto se sometió a hidrólisis del éster con hidróxido de litio, lo que produjo una mezcla diastereomérica de Ejemplos 217 y 218.

43. El producto se separó en sus diastereómeros componentes mediante cromatografía de fluido supercrítico (columna: Chiral Technologies Chiralpak AS-H, 21 x 250 mm, 5 µm; fase móvil: 4:1 de dióxido de carbono/metanol; velocidad de flujo: 75 ml/minuto; contrapresión: 120 bar).

El diastereómero que se eluyó en primer lugar se designó como Ejemplo 217, y el diastereómero que se eluyó en segundo lugar como Ejemplo 218. En cromatografía de fluido supercrítico analítica (columna: Chiral Technologies Chiralpak AS-H, 4,6 x 100 mm, 5 µm; fase móvil: 3:1 dióxido de carbono/metanol; velocidad de flujo: 1,5 ml/minuto; contrapresión: 120 bar), el Ejemplo 217 exhibió un tiempo de retención de 5,51 minutos. El Ejemplo 218 tuvo un tiempo de retención de 6,97 minutos en las mismas condiciones.

44. El acoplamiento de ácido borónico [4-(*ter*-butoxicarbonil)fenil] y 4-bromo-3-metilanilina se llevó a cabo mediante tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) y fosfato de tripotasio para proporcionar el *ter*-butil 4'-amino-2'-metil[1,1'-bifenil]-4-carboxilato necesario.

45. La etapa final fue retirar el grupo protector mediante tratamiento con cloruro de hidrógeno.

46. El producto se separó en sus diastereómeros componentes mediante cromatografía de fluido supercrítico (columna: Chiral Technologies Chiralpak AS-H, 21 x 250 mm, 5 µm; fase móvil: 4:1 de dióxido de carbono/metanol; velocidad de flujo: 75 ml/minuto; contrapresión: 120 bar).

El diastereómero que se eluyó en primer lugar se designó como Ejemplo 220, y el diastereómero que se eluyó en segundo lugar como Ejemplo 221. En cromatografía de fluido supercrítico analítica (columna: Chiral Technologies Chiralpak AS-H, 4,6 x 100 mm, 5 µm; fase móvil: 3:1 dióxido de carbono/metanol; velocidad de flujo: 1,5 ml/minuto; contrapresión: 120 bar), el Ejemplo 220 exhibió un tiempo de retención de 5,6 minutos. El Ejemplo 221 tuvo un tiempo de retención de 7,22 minutos en las mismas condiciones.

47. La reacción de butil 2-(D-prolilamino)-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-6-carboxilato (ver la nota al pie 42) con 3-metil-4-(trifluorometil)anilina y bis(triclorometil) carbonato en presencia de 4-metilmorfolina y 4-(dimetilamino)piridina proporcionó butil 2-[(1-{[3-metil-4-(trifluorometil)fenil]carbamoil}-D-prolil)amino]-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-6-carboxilato. De la hidrólisis de éster posterior con el uso de hidróxido de litio se obtuvo una mezcla diastereomérica de los Ejemplos 226 y 227.

48. El producto se separó en sus diastereómeros componentes mediante

cromatografía de fluido supercrítico (columna: Chiral Technologies Chiralpak IA, 21 x 250 mm, 5 µm; fase móvil: 3:1 de dióxido de carbono/metanol; velocidad de flujo: 75 ml/minuto; contrapresión: 120 bar).

El diastereómero que se eluyó en primer lugar se designó como Ejemplo 226, y el diastereómero que se eluyó en segundo lugar como Ejemplo 227. En cromatografía de fluido supercrítico analítica (columna: Chiral Technologies Chiralpak IA, 4,6 x 100 mm, 5 µm; fase móvil: 65:35 dióxido de carbono/metanol; velocidad de flujo: 1,5 ml/minuto; contrapresión: 120 bar), el Ejemplo 226 exhibió un tiempo de retención de 6,69 minutos. El Ejemplo 227 tuvo un tiempo de retención de 7,7 minutos en las mismas condiciones.

49. El producto se separó en sus diastereómeros componentes mediante cromatografía de fluido supercrítico [columna: Chiral Technologies Chiralpak IH, 21 x 250 mm, 5 µm; fase móvil: 7:3 dióxido de carbono/(0,1 % de ácido trifluoroacético en una mezcla 1:1:1 de propan-2-ol/etanol/metanol); velocidad de flujo: 75 ml/minuto; contrapresión: 120 bar].

El diastereómero que se eluyó en primer lugar se designó como Ejemplo 228, y el diastereómero que se eluyó en segundo lugar como Ejemplo 229. En cromatografía de fluido supercrítico analítica [columna: Chiral Technologies Chiralpak IH, 4,6 x 100 mm, 5 µm; fase móvil: 65:35 dióxido de carbono/(0,1 % de ácido trifluoroacético en una mezcla 1:1:1 de propan-2-ol/etanol/metanol); velocidad de flujo: 1,5 ml/minuto; contrapresión: 120 bar], el Ejemplo 228 exhibió un tiempo de retención de 5,24 minutos. El Ejemplo 229 tuvo un tiempo de retención de 6,01 minutos en las mismas condiciones.

Ejemplo AA. Ensayo de la potencia del antagonista de GIPR funcional *in vitro*

La potencia del antagonista funcional *in vitro* para los compuestos de prueba se determinó al monitorear los niveles de monofosfato de adenosina cíclico (cAMP) intracelular en células de ovario de hámster chino (CHO)-K1 que expresan de manera estable el receptor de polipéptido insulinotrópico dependiente de glucosa humano (hGIPR). Después de la activación del agonista, el hGIPR se asocia con el complejo de proteína G, lo que provoca que la subunidad Gαs intercambie el guanosín difosfato (GDP) unido por guanosín trifosfato (GTP), seguido de la disociación del complejo Gαs-GTP. La subunidad Gαs activada puede acoplarse a efectores secuencia abajo para regular los niveles de segundos mensajeros o cAMP dentro de la célula. Por lo tanto, la determinación de los niveles de cAMP intracelular permite la caracterización farmacológica. Los niveles de cAMP intracelular se cuantifican mediante un ensayo

homogéneo que utiliza la tecnología de fluorescencia homogénea de resolución temporal (HTRF) de Perkin Elmer. El método es un inmunoensayo competitivo entre el cAMP nativo producido por las células y el cAMP etiquetado con el tinte aceptor, d2. Las dos entidades compiten por la unión a un anticuerpo anti-cAMP monoclonal etiquetado con criptato. La señal específica es inversamente proporcional a la concentración de cAMP en las células.

Los compuestos de prueba se solubilizaron hasta una concentración de 30 mM en 100 % de dimetilsulfóxido (DMSO). Se creó una dilución en serie de 11 puntos con diluciones en serie de 1 en 3,162 veces en 100 % de DMSO con una concentración máxima de 8 mM. El compuesto diluido en serie se colocó con un distribuidor de líquidos Echo Acoustic (Beckman Coulter) en una placa de ensayo de 384 cavidades (Corning, N.° de catálogo 3824) a 50 nl/cavidad con puntos duplicados en cada concentración, a una concentración de ensayo final de 200x (FAC). El rango de concentración de compuesto final en el ensayo fue de 40 µM a 400 pM, con una concentración final de DMSO de 0,5 %.

Viales congelados listos para el ensayo (a $1x10^7$ células/vial) de células CHO-K1 que expresaban de manera estable el receptor GIPR humano acoplado a Gs (Eurofins, DiscoverX, N.° de catálogo 95-0146C2) se descongelaron, contaron y resuspendieron en amortiguador de ensayo que contenía solución salina equilibrada de Hank (HBSS, N.° de catálogo de Lonza 10-527) que contenía ácido (4-(2-hidroxietil)-1-piperazinetansulfónico 20 mM (HEPES, N.° de catálogo de Lonza 17-737E), 0,1 % de albúmina de suero bovino (BSA, Sigma, N.° de catálogo A7979), y 3-isobutil-1-metilxantina 200 µM (IBMX, Sigma, N.° de catálogo I5879) a una densidad de $4x10^5$ células/ml. Las células se agregaron a una placa de ensayo (5 µl/cavidad de una reserva de $4x10^5$ células/ml, hasta 2.000 células finales/cavidad) que contenía 50 nl de compuesto de prueba a 200x FAC, y se incubaron a 37 °C (95 % de O_2: 5 % de CO_2) durante 2 horas, con tapas de microclima (Labcyte, N.° de catálogo LLS-0310). Tras las 2 horas de incubación de células y compuesto, se agregó una mezcla de estimulación que comprendía el polipéptido insulinotrópico dependiente de glucosa humano (hGIP, longitud completa, N.° de catálogo de Sigma G2269) agonista de hGIPR en amortiguador de ensayo/0,1 % de DMSO a la placa de ensayo (5 µl/cavidad) a una FAC EC_{80} estimada (en función de las curvas de agonista de hGIP anteriores) y esto se incubó durante 30 minutos adicionales con tapas de microclima a 37 °C (95 % de O_2: 5 % de CO_2), después de lo cual se cuantificaron los niveles intracelulares de cAMP según el protocolo de Perkin Elmer (5 µl de d2 y luego 5 µl de

criptato, incubados durante 1 hora a temperatura ambiente). Se midió el espectro de emisión de muestras en un lector de placas Pherastar (BMG Labtech Inc) con el uso de un protocolo de HTRF (excitación, 320 nm; emisión, 665 nm/620 nm).

Se determinó diariamente la EC_{50} de hGIP al incubar las células (5 µl/cavidad de una reserva de $4x10^5$ células/ml, hasta 2.000 células finales/cavidad) con 50 nl de 100 % de DMSO durante 2 horas a 37 °C (95 % de O_2: 5 % de CO_2), con una tapa de microclima. Tras las 2 horas de incubación de células y DMSO, se agregó una curva de concentración de hGIP a 2x FAC (curva de 12 puntos con el uso de diluciones en serie de 1 en 3, con puntos triplicados en cada concentración, concentración máxima final de 100 nM) en amortiguador de ensayo/1 % de DMSO (5 µl/cavidad) y esto se incubó durante 30 minutos adicionales con una tapa de microclima a 37 °C (95 % de O_2: 5 % de CO_2), después de lo cual se cuantificación los niveles intracelulares de cAMP y se midieron las muestras como se describió anteriormente. Los experimentos aprobaron el control de calidad si la concentración de agonista usada para la estimulación estuvo entre la EC_{50}-EC_{90} de ese día.

Los datos se analizaron mediante la relación de intensidad de fluorescencia a 620 y 665 nm para cada cavidad, extrapolada de la curva estándar de cAMP para expresar los datos como nanomolar (nM) de cAMP para cada cavidad. Los datos expresados como nM de cAMP luego se normalizaron a las cavidades de control mediante Activity Base (*software* de gestión de datos de IDBS). El efecto de cero por ciento (ZPE) se definió como nM de cAMP generado a partir de la mezcla de estimulación de hGIP, mientras que el efecto de 100 %, o efecto de ciento por ciento (HPE), se definió como nM de cAMP generado a partir de los efectos combinados de la mezcla de estimulación de hGIP + antagonismo por 80 µM de ácido (-)-3-(6-(2-metil-1-(4'-(trifluorometil)bifenil-4-il)propilamino)nicotinamido)propanoico como antagonista de GIPR. Los valores de concentración y % de efecto para cada compuesto se representaron mediante ActivityBase con una ecuación de respuesta a la dosis logística de cuatro parámetros, y se determinó la concentración requerida para un 50 % de inhibición (IC_{50}).

La Tabla 3 enumera las actividades biológicas (valores de IC_{50}) y los nombres de los compuestos de los Ejemplos 1-229.

Tabla 3. Actividad biológica y nombre del compuesto para los Ejemplos 1 –229.

Ejemplo	Antagonista de hGIPR IC_{50} (nM)[1]	Antagonista de hGIPR IC_{50} recuento de réplicas	Nombre del compuesto
1[2]	16	12	5-{4-[(1-{[4-(propan-2-il)fenil]carbamoil}-D-prolil)amino]fenil}piridin-2-carboxilato de amonio
2	74	3	Ácido 6-{4-[(1-{[4-(propan-2-il)fenil]carbamoil}-D-prolil)amino]fenil}piridin-3-carboxílico
3	17	6	Ácido 4'-[(1-{[4-(propan-2-il)fenil]carbamoil}-D-prolil)amino][1,1'-bifenil]-3-carboxílico
4	4,1	14	Ácido 4'-[(1-{[4-(propan-2-il)fenil]carbamoil}-D-prolil)amino][1,1'-bifenil]-4-carboxílico
5[2]	9,1	6	4-{6-[(1-{[4-(propan-2-il)fenil]carbamoil}-D-prolil)amino]piridin-3-il}benzoato de amonio
6	6,5	5	Ácido 3'-fluoro-4'-[(1-{[4-(propan-2-il)fenil]carbamoil}-D-prolil)amino][1,1'-bifenil]-4-carboxílico
7	8,1	5	4'-({1-[(4-ciclopropilfenil)carbamoil]-D-prolil}amino)[1,1'-bifenil]-4-carboxilato de amonio
8[2]	150	5	2-{4-[(1-{[4-(propan-2-il)fenil]carbamoil}-D-prolil)amino]fenil}pirimidin-5-carboxilato de amonio
9	130	3	6-{4-[(1-{[4-(propan-2-il)fenil]carbamoil}-D-prolil)amino]fenil}piridin-2-carboxilato de amonio
10[2]	67	3	Ácido 6-[(1-{[4-(propan-2-il)fenil]carbamoil}-D-prolil)amino]naftalen-2-carboxílico
11[2]	180	3	Ácido 8-metil-6-[(1-{[4-(propan-2-il)fenil]carbamoil}-D-prolil)amino]quinolin-2-carboxílico, sal de trifluoroacetato
12	10	5	Ácido 4'-[(1-{[4-(prop-1-en-2-il)fenil]carbamoil}-D-prolil)amino][1,1'-bifenil]-4-carboxílico
13	12	9	4'-({1-[(4-clorofenil)carbamoil]-D-prolil}amino)[1,1'-bifenil]-4-carboxilato de amonio
14	88	3	4-{4-[(1-{[4-(propan-2-il)fenil]carbamoil}-D-prolil)amino]fenil}piridin-2-carboxilato de amonio
15	8,1	6	Ácido 3',5'-difluoro-4'-[(1-{[4-(propan-2-il)fenil]carbamoil}-D-prolil)amino][1,1'-bifenil]-4-carboxílico
16	3,7	7	4'-[(1-{[4-(trifluorometil)fenil]carbamoil}-D-prolil)amino][1,1'-bifenil]-4-carboxilato de amonio
17	14	9	Ácido 5-{4-[(1-{[3-metil-4-(trifluorometil)fenil]carbamoil}-D-prolil)amino]fenil}piridin-2-carboxílico
18	15	9	Ácido 4-{5-[(1-{[4-(propan-2-il)fenil]carbamoil}-D-prolil)amino]piridin-2-il}benzoico
19	11	10	Ácido 5-{4-[(1-{[3-metil-4-(propan-2-il)fenil]carbamoil}-D-prolil)amino]fenil}piridin-2-carboxílico
20	12	14	Ácido 6-metil-5-{4-[(1-{[4-(propan-2-

			il)fenil]carbamoil}-D-prolil)amino]fenil}piridin-2-carboxílico
21[2]	11	19	Ácido 3-metoxi-4'-[(1-{[4-(propan-2-il)fenil]carbamoil}-D-prolil)amino][1,1'-bifenil]-4-carboxílico
22	62	10	Ácido 4-{5-[(1-{[4-(trifluorometil)fenil]carbamoil}-D-prolil)amino]piridin-2-il}benzoico
23	2,7	5	Ácido 4'-({1-[(4-ciclobutilfenil)carbamoil]-D-prolil}amino)[1,1'-bifenil]-4-carboxílico
24	110	4	Ácido 4-{5-fluoro-6-[(1-{[4-(trifluorometil)fenil]carbamoil}-D-prolil)amino]piridin-3-il}benzoico
25	86	4	Ácido 4-{5-fluoro-6-[(1-{[4-(propan-2-il)fenil]carbamoil}-D-prolil)amino]piridin-3-il}benzoico
26	2,1	4	Ácido 4'-[(1-{[4-ciclopropil-3-(trifluorometil)fenil]carbamoil}-D-prolil)amino][1,1'-bifenil]-4-carboxílico
27[2]	4,8	18	Ácido 5-{4-[(1-{[3-fluoro-4-(propan-2-il)fenil]carbamoil}-D-prolil)amino]fenil}-6-metilpiridin-2-carboxílico
28[2]	10	16	Ácido 3-fluoro-4'-[(1-{[4-(propan-2-il)fenil]carbamoil}-D-prolil)amino][1,1'-bifenil]-4-carboxílico
29	17	14	Ácido 2-metoxi-4'-[(1-{[4-(propan-2-il)fenil]carbamoil}-D-prolil)amino][1,1'-bifenil]-4-carboxílico
30	5,7	10	Ácido 3-metoxi-4'-[(1-{[3-metil-4-(propan-2-il)fenil]carbamoil}-D-prolil)amino][1,1'-bifenil]-4-carboxílico
31	7,8	10	Ácido 4-{6-[(1-{[4-(trifluorometil)fenil]carbamoil}-D-prolil)amino]piridin-3-il}benzoico
32	6,1	3	Ácido 4'-[(1-{[3-fluoro-4-(propan-2-il)fenil]carbamoil}-D-prolil)amino]-3-metoxi[1,1'-bifenil]-4-carboxílico
33	6,3	6	Ácido 4-{3-fluoro-5-[(1-{[4-(propan-2-il)fenil]carbamoil}-D-prolil)amino]piridin-2-il}benzoico
34	10	5	Ácido 4'-{[(3*S*)-3-metil-1-{[4-(propan-2-il)fenil]carbamoil}-D-prolil]amino}[1,1'-bifenil]-4-carboxílico o Ácido 4'-{[(3*R*)-3-metil-1-{[4-(propan-2-il)fenil]carbamoil}-L-prolil]amino}[1,1'-bifenil]-4-carboxílico
35	4,6	4	Ácido 4'-{[(3*R*)-3-metil-1-{[4-(propan-2-il)fenil]carbamoil}-D-prolil]amino}[1,1'-bifenil]-4-carboxílico o Ácido 4'-{[(3*S*)-3-metil-1-{[4-(propan-2-il)fenil]carbamoil}-L-prolil]amino}[1,1'-bifenil]-4-carboxílico

36	46	3	Ácido 4'-{[(4*R*)-4-metoxi-1-{[4-(propan-2-il)fenil]carbamoil}-D-prolil]amino}[1,1'-bifenil]-4-carboxílico
37	58	3	Ácido 4'-{[1-({(1*S*)-1-[4-(propan-2-il)fenil]etil}carbamoil)-D-prolil]amino}[1,1'-bifenil]-4-carboxílico
38	17	3	Ácido 3-[6-({1-[(4-ciclobutilfenil)carbamoil]-D-prolil}amino)piridin-3-il]benzoico
39	3,7	3	4'-[(1-{[3-metil-4-(propan-2-il)fenil]carbamoil}-D-prolil)amino][1,1'-bifenil]-4-carboxilato de amonio
40	7,3	7	Ácido 3-metil-4'-[(1-{[4-(propan-2-il)fenil]carbamoil}-D-prolil)amino][1,1'-bifenil]-4-carboxílico
41	160	3	Ácido 6-[(1-{[4-(propan-2-il)fenil]carbamoil}prolil)amino]naftalen-2-carboxílico
42[2]	15	5	4'-{[1-({4-[1-(trifluorometil)ciclopropil]fenil}carbamoil)-D-prolil]amino}[1,1'-bifenil]-4-carboxilato de amonio
43	49	3	4'-({1-[(4-cloro-3-metilfenil)carbamoil]-D-prolil}amino)[1,1'-bifenil]-4-carboxilato de amonio
44	6,8	4	Ácido 4'-[(1-{[4-(propan-2-il)fenil]carbamoil}prolil)amino][1,1'-bifenil]-4-carboxílico
45	540	5	Ácido 4,6-difluoro-4'-[(1-{[4-(propan-2-il)fenil]carbamoil}-D-prolil)amino][1,1'-bifenil]-3-carboxílico
46	160	3	(2*R*)-N^2-(4'-hidroxi[1,1'-bifenil]-4-il)-N^1-[4-(propan-2-il)fenil]pirrolidin-1,2-dicarboxamida
47	47	3	(2*R*)-N^2-(2',5'-difluoro-4'-hidroxi[1,1'-bifenil]-4-il)-N^1-[4-(propan-2-il)fenil]pirrolidin-1,2-dicarboxamida
48	23	3	Ácido 2,6-difluoro-4'-[(1-{[4-(propan-2-il)fenil]carbamoil}-D-prolil)amino][1,1'-bifenil]-4-carboxílico
49	14	4	Ácido 4'-[(1-{[4-(propan-2-il)fenil]carbamoil}-D-prolil)amino]-2-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-4-carboxílico
50	83	2	Ácido 5-metil-4'-[(1-{[4-(propan-2-il)fenil]carbamoil}-D-prolil)amino][1,1'-bifenil]-3-carboxílico
51	280	4	(2*R*)-N^2-(2'-fluoro-4'-hidroxi[1,1'-bifenil]-4-il)-N^1-[4-(propan-2-il)fenil]pirrolidin-1,2-dicarboxamida
52	120	3	(2*R*)-N^2-(4'-carbamoil-3'-metil[1,1'-bifenil]-4-il)-N^1-[4-(propan-2-il)fenil]pirrolidin-1,2-dicarboxamida
53	15	1	Ácido 3,5-dimetil-4'-[(1-{[4-(propan-2-il)fenil]carbamoil}-D-prolil)amino][1,1'-bifenil]-4-carboxílico
54	140	4	(2*R*)-N^2-(3'-fluoro-4'-hidroxi[1,1'-bifenil]-4-il)-N^1-[4-(propan-2-il)fenil]pirrolidin-1,2-dicarboxamida
55	7,6	3	Ácido 5-{4-[(1-{[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]carbamoil}-D-

			prolil)amino]fenil}piridin-2-carboxílico
56	6,3	7	Ácido 2-fluoro-4'-[(1-{[4-(propan-2-il)fenil]carbamoil}-D-prolil)amino][1,1'-bifenil]-4-carboxílico
57	65	3	Ácido 4-metil-5-{4-[(1-{[4-(propan-2-il)fenil]carbamoil}-D-prolil)amino]fenil}piridin-2-carboxílico
58	50	3	Ácido 3-metil-5-{4-[(1-{[4-(propan-2-il)fenil]carbamoil}-D-prolil)amino]fenil}piridin-2-carboxílico
59	35	3	Ácido 4'-({1-[(3,5-diclorofenil)carbamoil]-D-prolil}amino)[1,1'-bifenil]-4-carboxílico
60	21	4	Ácido 3-metil-4-{5-[(1-{[4-(propan-2-il)fenil]carbamoil}-D-prolil)amino]piridin-2-il}benzoico
61	150	4	Ácido 4'-[(1-{[5-(propan-2-il)piridin-2-il]carbamoil}-D-prolil)amino][1,1'-bifenil]-4-carboxílico
62	110	5	Ácido 4'-[(1-{[6-(propan-2-il)piridin-3-il]carbamoil}-D-prolil)amino][1,1'-bifenil]-4-carboxílico
63	6,2	5	Ácido 4'-({1-[(4-bromofenil)carbamoil]-D-prolil}amino)[1,1'-bifenil]-4-carboxílico
64	2,9	10	Ácido 4'-[(1-{[3-fluoro-4-(propan-2-il)fenil]carbamoil}-D-prolil)amino][1,1'-bifenil]-4-carboxílico
65	13	4	Ácido 5-{3-fluoro-4-[(1-{[4-(propan-2-il)fenil]carbamoil}-D-prolil)amino]fenil}piridin-2-carboxílico
66	390	54	(2*R*)-N^2-(2'-fluoro-3'-hidroxi[1,1'-bifenil]-4-il)-N^1-[4-(propan-2-il)fenil]pirrolidin-1,2-dicarboxamida
67	14	3	Ácido 2,6-dimetil-4'-[(1-{[4-(propan-2-il)fenil]carbamoil}-D-prolil)amino][1,1'-bifenil]-4-carboxílico
68	38	3	Ácido 4'-[(1-{[4-(propan-2-il)fenil]carbamoil}-D-prolil)amino]-3-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-4-carboxílico
69	47	2	Ácido 3-fluoro-5-metil-4'-[(1-{[4-(propan-2-il)fenil]carbamoil}-D-prolil)amino][1,1'-bifenil]-4-carboxílico
70	49	1	Ácido 2-cloro-5-fluoro-4'-[(1-{[4-(propan-2-il)fenil]carbamoil}-D-prolil)amino][1,1'-bifenil]-4-carboxílico
71	2,5	3	Ácido 2-(propan-2-il)-4'-[(1-{[4-(propan-2-il)fenil]carbamoil}-D-prolil)amino][1,1'-bifenil]-4-carboxílico
72	69	1	Ácido 4'-[(1-{[6-(trifluorometil)piridin-3-il]carbamoil}-D-prolil)amino][1,1'-bifenil]-4-carboxílico
73	12	4	Ácido 4'-({1-[(3,4-diclorofenil)carbamoil]-D-prolil}amino)[1,1'-bifenil]-4-carboxílico
74	82	4	Ácido 4'-({1-[(3-clorofenil)carbamoil]-D-prolil}amino)[1,1'-bifenil]-4-carboxílico
75	140	4	Ácido 6-{2-fluoro-4-[(1-{[4-(propan-2-

			il)fenil]carbamoil}-D-prolil)amino]fenil}piridin-2-carboxílico
76	9,9	7	Ácido 2'-metil-4'-[(1-{[4-(propan-2-il)fenil]carbamoil}-D-prolil)amino][1,1'-bifenil]-4-carboxílico
77	16	7	Ácido 3-{6-[(1-{[4-(propan-2-il)fenil]carbamoil}-D-prolil)amino]piridin-3-il}benzoico
78	145	4	Ácido 3-{5-[(1-{[4-(propan-2-il)fenil]carbamoil}-D-prolil)amino]piridin-2-il}benzoico
79	15	3	Ácido 2-cloro-4'-[(1-{[4-(propan-2-il)fenil]carbamoil}-D-prolil)amino][1,1'-bifenil]-4-carboxílico
80	400	4	Ácido 2,6-difluoro-4'-[(1-{[4-(propan-2-il)fenil]carbamoil}-D-prolil)amino][1,1'-bifenil]-3-carboxílico
81	210	4	Ácido 5-fluoro-2-metoxi-4'-[(1-{[4-(propan-2-il)fenil]carbamoil}-D-prolil)amino][1,1'-bifenil]-4-carboxílico
82	27	3	Ácido 2,5-difluoro-4'-[(1-{[4-(propan-2-il)fenil]carbamoil}-D-prolil)amino][1,1'-bifenil]-4-carboxílico
83	230	3	Ácido 3-cloro-5-fluoro-4'-[(1-{[4-(propan-2-il)fenil]carbamoil}-D-prolil)amino][1,1'-bifenil]-4-carboxílico
84	19	5	Ácido 5-fluoro-2-metil-4'-[(1-{[4-(propan-2-il)fenil]carbamoil}-D-prolil)amino][1,1'-bifenil]-4-carboxílico
85	260	4	Ácido 5-fluoro-4'-[(1-{[4-(propan-2-il)fenil]carbamoil}-D-prolil)amino][1,1'-bifenil]-3-carboxílico
86	7,5	4	Ácido 2-fluoro-5-metil-4'-[(1-{[4-(propan-2-il)fenil]carbamoil}-D-prolil)amino][1,1'-bifenil]-4-carboxílico
87	11	3	Ácido 2-fluoro-3-metil-4'-[(1-{[4-(propan-2-il)fenil]carbamoil}-D-prolil)amino][1,1'-bifenil]-4-carboxílico
88	430	5	Ácido 2,4-difluoro-4'-[(1-{[4-(propan-2-il)fenil]carbamoil}-D-prolil)amino][1,1'-bifenil]-3-carboxílico
89	18	3	Ácido 2-fluoro-5-metoxi-4'-[(1-{[4-(propan-2-il)fenil]carbamoil}-D-prolil)amino][1,1'-bifenil]-4-carboxílico
90	45	5	Ácido 2-cloro-6-metil-4'-[(1-{[4-(propan-2-il)fenil]carbamoil}-D-prolil)amino][1,1'-bifenil]-4-carboxílico
91	39	2	(2*R*)-N^2-(4'-carbamoil[1,1'-bifenil]-4-il)-N^1-[4-(propan-2-il)fenil]pirrolidin-1,2-dicarboxamida
92	87	3	Ácido 2-metoxi-6-metil-4'-[(1-{[4-(propan-2-il)fenil]carbamoil}-D-prolil)amino][1,1'-bifenil]-4-carboxílico
93	79	2	Ácido 4-metoxi-4'-[(1-{[4-(propan-2-il)fenil]carbamoil}-D-prolil)amino][1,1'-bifenil]-3-

			carboxílico
94	190	3	Ácido 6-metil-4'-[(1-{[4-(propan-2-il)fenil]carbamoil}-D-prolil)amino][1,1'-bifenil]-3-carboxílico
95	13	3	Ácido 3-etil-4'-[(1-{[4-(propan-2-il)fenil]carbamoil}-D-prolil)amino][1,1'-bifenil]-4-carboxílico
96	180	4	(2*R*)-*N*^{2}-(3'-cloro-4'-hidroxi[1,1'-bifenil]-4-il)-*N*^{1}-[4-(propan-2-il)fenil]pirrolidin-1,2-dicarboxamida
97	230	3	(2*R*)-*N*^{2}-(4'-hidroxi-2'-metil[1,1'-bifenil]-4-il)-*N*^{1}-[4-(propan-2-il)fenil]pirrolidin-1,2-dicarboxamida
98	30	3	Ácido 5-cloro-2-fluoro-4'-[(1-{[4-(propan-2-il)fenil]carbamoil}-D-prolil)amino][1,1'-bifenil]-4-carboxílico
99	18	3	(2*R*)-*N*^{2}-(3',5'-difluoro-4'-hidroxi[1,1'-bifenil]-4-il)-*N*^{1}-[4-(propan-2-il)fenil]pirrolidin-1,2-dicarboxamida
100	27	3	(2*R*)-*N*^{2}-(3'-ciano-4'-hidroxi[1,1'-bifenil]-4-il)-*N*^{1}-[4-(propan-2-il)fenil]pirrolidin-1,2-dicarboxamida
101	92	3	Ácido 4'-[(1-{[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]carbamoil}-D-prolil)amino][1,1'-bifenil]-4-carboxílico
102	690	5	Ácido 4'-[(1-{[6-metil-5-(propan-2-il)piridin-2-il]carbamoil}-D-prolil)amino][1,1'-bifenil]-4-carboxílico
103	29	3	Ácido 4'-({1-[(2,4-diclorofenil)carbamoil]-D-prolil}amino)[1,1'-bifenil]-4-carboxílico
104	2,9	4	Ácido 4'-{[(1*R*,2*R*,5*S*)-3-{[4-(propan-2-il)fenil]carbamoil}-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-2-carbonil]amino}[1,1'-bifenil]-4-carboxílico
105	8,8	7	Ácido 4'-{[(1*S*,2*R*,5*R*)-3-{[4-(propan-2-il)fenil]carbamoil}-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-2-carbonil]amino}[1,1'-bifenil]-4-carboxílico
106	3,0	3	Ácido 4'-[(1-{[3-metil-4-(trifluorometil)fenil]carbamoil}-D-prolil)amino][1,1'-bifenil]-4-carboxílico
107	720	6	Ácido 4'-[(1-{[(4-cloro-3-cianofenil)metil]carbamoil}-D-prolil)amino][1,1'-bifenil]-4-carboxílico
108	260	4	Ácido 4'-{[1-({[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]metil}carbamoil)-D-prolil]amino}[1,1'-bifenil]-4-carboxílico
109	5,1	3	Ácido 4'-{[1-({[4-(propan-2-il)fenil]metil}carbamoil)-D-prolil]amino}[1,1'-bifenil]-4-carboxílico
110	3,7	5	Ácido 4'-[(1-{[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbamoil}-D-prolil)amino][1,1'-bifenil]-4-carboxílico
111	11	4	Ácido 4'-[(1-{[4-(butan-2-il)fenil]carbamoil}-D-prolil)amino][1,1'-bifenil]-4-carboxílico
112	840	4	Ácido 4'-[(1-{[2-(propan-2-il)pirimidin-5-il]carbamoil}-D-prolil)amino][1,1'-bifenil]-4-carboxílico
113	21	4	Ácido 4'-[(1-{[(3,5-diclorofenil)metil]carbamoil}-D-

			prolil)amino][1,1'-bifenil]-4-carboxílico
114	40	5	Ácido 4'-({1-[(4-ciclohexylfenil)carbamoil]-D-prolil}amino)[1,1'-bifenil]-4-carboxílico
115	4,8	4	Ácido 4'-({1-[(4-ciclopentylfenil)carbamoil]-D-prolil}amino)[1,1'-bifenil]-4-carboxílico
116	12	3	Ácido 4'-[(1-{[(3,4-diclorofenil)metil]carbamoil}-D-prolil)amino][1,1'-bifenil]-4-carboxílico
117	26	3	Ácido 4'-[(1-{[2-fluoro-4-(propan-2-il)fenil]carbamoil}-D-prolil)amino][1,1'-bifenil]-4-carboxílico
118	15	3	Ácido 4'-({1-[(4-etilfenil)carbamoil]-D-prolil}amino)[1,1'-bifenil]-4-carboxílico
119	24	3	Ácido 4'-({1-[(4-*ter*-butilfenil)carbamoil]-D-prolil}amino)[1,1'-bifenil]-4-carboxílico
120	26	4	Ácido 6-metoxi-5-{4-[(1-{[4-(propan-2-il)fenil]carbamoil}-D-prolil)amino]fenil}piridin-2-carboxílico
121	27	4	Ácido 4-{5-[(1-{[4-(propan-2-il)fenil]carbamoil}-D-prolil)amino]pirazin-2-il}benzoico
122	99	4	Ácido 5-[4-({1-[(4-ciclopropilfenil)carbamoil]-D-prolil}amino)fenil]piridin-2-carboxílico
123	11	4	Ácido 4-(6-{[(1*R*,2*R*,5*S*)-3-{[4-(propan-2-il)fenil]carbamoil}-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-2-carbonil]amino}piridin-3-il)benzoico
124	74	3	Ácido 4'-[(1-{[(3-cloro-4-fluorofenil)metil]carbamoil}-D-prolil)amino][1,1'-bifenil]-4-carboxílico
125	19	6	Ácido 4'-[(1-{[(4-*ter*-butilfenil)metil]carbamoil}-D-prolil)amino][1,1'-bifenil]-4-carboxílico
126	6,6	4	Ácido 4'-{[1-({[3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]metil}carbamoil)-D-prolil]amino}[1,1'-bifenil]-4-carboxílico
127	69	3	Ácido 4'-{[1-({[2-fluoro-4-(propan-2-il)fenil]metil}carbamoil)-D-prolil]amino}[1,1'-bifenil]-4-carboxílico
128	9,3	3	Ácido 4'-[(1-{[3,5-difluoro-4-(trifluorometil)fenil]carbamoil}-D-prolil)amino][1,1'-bifenil]-4-carboxílico
129	14	4	Ácido 4'-[(1-{[(3-fluoro-4-metilfenil)metil]carbamoil}-D-prolil)amino][1,1'-bifenil]-4-carboxílico
130	11	4	Ácido 4'-{[1-({[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]metil}carbamoil)-D-prolil]amino}[1,1'-bifenil]-4-carboxílico
131	140	3	Ácido 4'-{[1-({[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]metil}carbamoil)-D-prolil]amino}[1,1'-bifenil]-4-carboxílico
132	77	4	Ácido 4'-[(1-{[(4-cloro-2-fluorofenil)metil]carbamoil}-D-prolil)amino][1,1'-bifenil]-4-carboxílico
133	180	4	Ácido 4'-[(1-{[(4-cloro-2,6-difluorofenil)metil]carbamoil}-D-prolil)amino][1,1'-

			bifenil]-4-carboxílico
134	140	4	Ácido 4'-[(1-{[2-metoxi-4-(trifluorometil)fenil]carbamoil}-D-prolil)amino][1,1'-bifenil]-4-carboxílico
135	52	3	Ácido 4'-[(1-{[2-cloro-4-(propan-2-il)fenil]carbamoil}-D-prolil)amino][1,1'-bifenil]-4-carboxílico
136	7,8	3	Ácido 4'-[(1-{[(4-ciclopropilfenil)metil]carbamoil}-D-prolil)amino][1,1'-bifenil]-4-carboxílico
137	9,8	3	Ácido 4'-{[1-({[4-(2-metilpropil)fenil]metil}carbamoil)-D-prolil]amino}[1,1'-bifenil]-4-carboxílico
138	42	3	Ácido 4'-[(1-{[(4-cloro-2,5-difluorofenil)metil]carbamoil}-D-prolil)amino][1,1'-bifenil]-4-carboxílico
139	93	3	Ácido 4'-{[1-({[2-cloro-4-(trifluorometil)fenil]metil}carbamoil)-D-prolil]amino}[1,1'-bifenil]-4-carboxílico
140	67	3	Ácido 4'-({1-[(4-ciclopropil-2-fluorofenil)carbamoil]-D-prolil}amino)[1,1'-bifenil]-4-carboxílico
141	97	3	Ácido 4'-{[1-({[4-(difluorometil)fenil]metil}carbamoil)-D-prolil]amino}[1,1'-bifenil]-4-carboxílico
142	130	3	Ácido 4'-({1-[(4-ciclopropil-2-metilfenil)carbamoil]-D-prolil}amino)[1,1'-bifenil]-4-carboxílico
143	35	1	Ácido 4'-[(1-{[3-metoxi-4-(trifluorometil)fenil]carbamoil}-D-prolil)amino][1,1'-bifenil]-4-carboxílico
144	6,1	7	Ácido 4'-({1-[(4-ciclopropil-3-metilfenil)carbamoil]-D-prolil}amino)[1,1'-bifenil]-4-carboxílico
145	70	3	Ácido 4'-[(1-{[5-metil-6-(propan-2-il)piridin-3-il]carbamoil}-D-prolil)amino][1,1'-bifenil]-4-carboxílico, sal de trifluoroacetato
146	9,7	4	Ácido 4'-[(1-{[4-metil-5-(propan-2-il)piridin-2-il]carbamoil}-D-prolil)amino][1,1'-bifenil]-4-carboxílico, sal de trifluoroacetato
147	13	3	Ácido 4'-[(1-{[4-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)fenil]carbamoil}-D-prolil)amino][1,1'-bifenil]-4-carboxílico
148	240	3	(2*R*)-N^2-(3'-carbamoil[1,1'-bifenil]-4-il)-N^1-[4-(propan-2-il)fenil]pirrolidin-1,2-dicarboxamida
149	21	5	Ácido 4'-({1-[(4-ciclopropil-3-fluorofenil)carbamoil]-D-prolil}amino)[1,1'-bifenil]-4-carboxílico
150	86	3	Ácido 4-{3-metil-5-[(1-{[4-(propan-2-il)fenil]carbamoil}-D-prolil)amino]piridin-2-il}benzoico
151	110	3	Ácido 3-metoxi-4-{6-[(1-{[4-(propan-2-il)fenil]carbamoil}-D-prolil)amino]piridin-3-il}benzoico
152	44	3	Ácido 6-[(1-{[3-fluoro-4-(propan-2-il)fenil]carbamoil}-D-prolil)amino]naftalen-2-carboxílico

153	11	5	Ácido 4-(6-{[1-({[4-(trifluorometil)fenil]metil}carbamoil)-D-prolil]amino}piridin-3-il)benzoico
154	58	3	Ácido 4'-{[(1*R*,2*R*,5*S*)-3-{[4-(propan-2-il)fenil]carbamoil}-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-2-carbonil]amino}[1,1'-bifenil]-3-carboxílico
155	22	4	Ácido 4'-[(1-{[4-(2,2,2-trifluoroetil)fenil]carbamoil}-D-prolil)amino][1,1'-bifenil]-4-carboxílico
156	45	4	Ácido 3-metoxi-4-{6-[(1-{[3-metil-4-(propan-2-il)fenil]carbamoil}-D-prolil)amino]piridin-3-il}benzoico
157	10	7	Ácido 4'-{[1-({[4-(trifluorometil)fenil]metil}carbamoil)-D-prolil]amino}[1,1'-bifenil]-4-carboxílico
158	7,7	6	Ácido 3-metoxi-4'-[(1-{[3-metil-4-(trifluorometil)fenil]carbamoil}-D-prolil)amino][1,1'-bifenil]-4-carboxílico
159	110	4	Ácido 4'-{[(1*S*,2*R*,5*R*)-3-{[4-(propan-2-il)fenil]carbamoil}-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-2-carbonil]amino}[1,1'-bifenil]-3-carboxílico
160	75	3	Ácido 4-[5-({1-[(4-ciclobutilfenil)carbamoil]-D-prolil}amino)-3-metilpiridin-2-il]benzoico
161	77	3	Ácido 6-[(1-{[4-(trifluorometil)fenil]carbamoil}-D-prolil)amino]naftalen-2-carboxílico
162	44	3	Ácido 6-[(1-{[3-metil-4-(propan-2-il)fenil]carbamoil}-D-prolil)amino]naftalen-2-carboxílico
163	19	5	Ácido 4-{5-[(1-{[3-metil-4-(trifluorometil)fenil]carbamoil}-D-prolil)amino]piridin-2-il}benzoico
164	22	4	Ácido 4'-{[1-({(1*S*)-1-[4-(trifluorometil)fenil]etil}carbamoil)-D-prolil]amino}[1,1'-bifenil]-4-carboxílico
165	4,6	3	Ácido 4'-{[(3*R*)-3-etil-1-{[4-(propan-2-il)fenil]carbamoil}-L-prolil]amino}[1,1'-bifenil]-4-carboxílico o ácido 4'-{[(3*S*)-3-etil-1-{[4-(propan-2-il)fenil]carbamoil}-D-prolil]amino}[1,1'-bifenil]-4-carboxílico [De DIAST-2 del precursor (ver la nota al pie 27 en la Tabla 2]
166	5,7	3	Ácido 4'-{[(3*R*)-3-etil-1-{[4-(propan-2-il)fenil]carbamoil}-D-prolil]amino}[1,1'-bifenil]-4-carboxílico o Ácido 4'-{[(3*S*)-3-etil-1-{[4-(propan-2-il)fenil]carbamoil}-L-prolil]amino}[1,1'-bifenil]-4-carboxílico [De DIAST-2 del precursor (ver la nota al pie 27 en la Tabla 2]

167	7,2	7	Ácido 6-metil-5-{4-[(1-{[3-metil-4-(trifluorometil)fenil]carbamoil}-D-prolil)amino]fenil}piridin-2-carboxílico
168	15	5	Ácido 6-metil-5-{4-[(1-{[3-metil-4-(propan-2-il)fenil]carbamoil}-D-prolil)amino]fenil}piridin-2-carboxílico
169	49	3	Ácido 6-metil-5-{4-[(1-{[4-(trifluorometil)fenil]carbamoil}-D-prolil)amino]fenil}piridin-2-carboxílico
170	40	3	Ácido 3-metoxi-4'-[(1-{[4-(trifluorometil)fenil]carbamoil}-D-prolil)amino][1,1'-bifenil]-4-carboxílico
171	16	4	Ácido 3-metil-4-{6-[(1-{[4-(propan-2-il)fenil]carbamoil}-D-prolil)amino]piridin-3-il}benzoico
172	31	4	Ácido 3-metil-4-{6-[(1-{[4-(trifluorometil)fenil]carbamoil}-D-prolil)amino]piridin-3-il}benzoico
173	4,4	3	Ácido 3-metil-4-{6-[(1-{[3-metil-4-(propan-2-il)fenil]carbamoil}-D-prolil)amino]piridin-3-il}benzoico
174	49	5	Ácido 5-[4-({1-[(4-ciclopropil-3-metilfenil)carbamoil]-D-prolil}amino)fenil]piridin-2-carboxílico
175	8,3	4	Ácido 3-{6-[(1-{[3-metil-4-(trifluorometil)fenil]carbamoil}-D-prolil)amino]piridin-3-il}benzoico
176	11	3	Ácido 4-{6-[(1-{[3-fluoro-4-(propan-2-il)fenil]carbamoil}-D-prolil)amino]piridin-3-il}-3-metilbenzoico
177	8,2	5	Ácido 4-{6-[(1-{[3-metil-4-(trifluorometil)fenil]carbamoil}-D-prolil)amino]piridin-3-il}benzoico
178	11	4	Ácido 4-(6-{[1-({4-[1-(trifluorometil)ciclopropil]fenil}carbamoil)-D-prolil]amino}piridin-3-il)benzoico
179	3,7	3	Ácido 4-[6-({1-[(4-ciclopropil-3-metilfenil)carbamoil]-D-prolil}amino)piridin-3-il]benzoico
180	53	4	Ácido 6-{4-[(1-{[3-metil-4-(propan-2-il)fenil]carbamoil}-D-prolil)amino]fenil}piridin-3-carboxílico
181	24	4	Ácido 3-{6-[(1-{[4-(trifluorometil)fenil]carbamoil}-D-prolil)amino]piridin-3-il}benzoico
182	23	4	Ácido 6-{4-[(1-{[3-fluoro-4-(propan-2-il)fenil]carbamoil}-D-prolil)amino]fenil}piridin-3-carboxílico
183	9,3	5	Ácido 3-{6-[(1-{[3-metil-4-(propan-2-il)fenil]carbamoil}-D-prolil)amino]piridin-3-il}benzoico
184	43	3	Ácido 3-{6-[(1-{[4-metil-5-(propan-2-il)piridin-2-il]carbamoil}-D-prolil)amino]piridin-3-il}benzoico

185	4,2	4	Ácido 2-metil-4-{6-[(1-{[3-metil-4-(propan-2-il)fenil]carbamoil}-D-prolil)amino]piridin-3-il}benzoico
186	36	3	Ácido 2-fluoro-4-{6-[(1-{[3-metil-4-(trifluorometil)fenil]carbamoil}-D-prolil)amino]piridin-3-il}benzoico
187	51	4	Ácido 2-fluoro-4-{6-[(1-{[3-metil-4-(propan-2-il)fenil]carbamoil}-D-prolil)amino]piridin-3-il}benzoico
188	32	3	Ácido 3-{6-[(1-{[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbamoil}-D-prolil)amino]piridin-3-il}benzoico
189	42	3	Ácido 2-fluoro-4-(6-{[1-({[4-(propan-2-il)fenil]metil}carbamoil)-D-prolil]amino}piridin-3-il)benzoico
190	9,9	3	Ácido 4-(6-{[1-({[3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]metil}carbamoil)-D-prolil]amino}piridin-3-il)-2-metilbenzoico
191	14	3	Ácido 2-metil-4-(6-{[1-({[4-(propan-2-il)fenil]metil}carbamoil)-D-prolil]amino}piridin-3-il)benzoico
192	12	3	Ácido 2-metil-4-(6-{[1-({[4-(trifluorometil)fenil]metil}carbamoil)-D-prolil]amino}piridin-3-il)benzoico
193	17	3	Ácido 4-{3-fluoro-5-[(1-{[4-(trifluorometil)fenil]carbamoil}-D-prolil)amino]piridin-2-il}benzoico
194	14	4	Ácido 4-{5-[(1-{[3-fluoro-4-(propan-2-il)fenil]carbamoil}-D-prolil)amino]piridin-2-il}benzoico
195	35	6	Ácido 5-(4-{[1-({[4-(trifluorometil)fenil]metil}carbamoil)-D-prolil]amino}fenil)piridin-2-carboxílico
196	49	3	Ácido 5-{4-[(1-{[4-(trifluorometil)fenil]carbamoil}-D-prolil)amino]fenil}piridin-2-carboxílico
197	29	3	Ácido 5-(4-{[1-({4-[1-(trifluorometil)ciclopropil]fenil}carbamoil)-D-prolil]amino}fenil)piridin-2-carboxílico
198	69	3	Ácido 4-{5-[(1-{[4-metil-5-(propan-2-il)piridin-2-il]carbamoil}-D-prolil)amino]piridin-2-il}benzoico
199	71	2	Ácido 2-fluoro-4-{6-[(1-{[4-(propan-2-il)fenil]carbamoil}-D-prolil)amino]piridin-3-il}benzoico
200	9,9	4	Ácido 2-metil-4-{6-[(1-{[4-(propan-2-il)fenil]carbamoil}-D-prolil)amino]piridin-3-il}benzoico
201	91	3	6'-[(1-{[3-metil-4-(propan-2-il)fenil]carbamoil}-D-prolil)amino][3,3'-bipiridin]-6-carboxilato de amonio
202	22	3	Ácido 3-{6-[(1-{[4-metil-5-(trifluorometil)piridin-2-il]carbamoil}-D-prolil)amino]piridin-3-il}benzoico
203	8,4	4	Ácido 4'-[(1-{[4-metil-5-(trifluorometil)piridin-2-

			il]carbamoil}-D-prolil)amino][1,1'-bifenil]-4-carboxílico
204	14	4	Ácido 3-fluoro-4'-[(1-{[4-(trifluorometil)fenil]carbamoil}-D-prolil)amino][1,1'-bifenil]-4-carboxílico
205	14	3	Ácido 6-metil-5-(4-{[1-({[4-(propan-2-il)fenil]metil}carbamoil)-D-prolil]amino}fenil)piridin-2-carboxílico
206	14	4	Ácido 6-metil-5-(4-{[1-({[4-(trifluorometil)fenil]metil}carbamoil)-D-prolil]amino}fenil)piridin-2-carboxílico
207	1,3	5	Ácido 4-{6-[(1-{[3-fluoro-4-(propan-2-il)fenil]carbamoil}-D-prolil)amino]piridin-3-il}benzoico
208	4,9	5	Ácido 5-{4-[(1-{[3-fluoro-4-(propan-2-il)fenil]carbamoil}-D-prolil)amino]fenil}piridin-2-carboxílico
209	7,4	4	Ácido 3-metil-4'-[(1-{[4-(trifluorometil)fenil]carbamoil}-D-prolil)amino][1,1'-bifenil]-4-carboxílico
210	9,3	3	Ácido 4-[6-({1-[(4-ciclobutilfenil)carbamoil]-D-prolil}amino)piridin-3-il]benzoico
211	7,0	4	Ácido 5-[4-({1-[(4-ciclobutilfenil)carbamoil]-D-prolil}amino)fenil]piridin-2-carboxílico
212	18	3	Ácido 5-{4-[(1-{[(3-fluoro-4-metilfenil)metil]carbamoil}-D-prolil)amino]fenil}-6-metilpiridin-2-carboxílico
213	90	3	Ácido 5-{4-[(1-{[5-fluoro-6-(propan-2-il)piridin-3-il]carbamoil}-D-prolil)amino]fenil}-6-metilpiridin-2-carboxílico
214	6,7	4	Ácido 3-fluoro-4'-[(1-{[3-fluoro-4-(propan-2-il)fenil]carbamoil}-D-prolil)amino][1,1'-bifenil]-4-carboxílico
215	15	3	Ácido 4-{5-[(1-{[3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]carbamoil}-D-prolil)amino]piridin-2-il}benzoico
216	65	3	Ácido 6-metil-5-{4-[(1-{[4-metil-5-(propan-2-il)piridin-2-il]carbamoil}-D-prolil)amino]fenil}piridin-2-carboxílico, sal de trifluoroacetato
217	140	2	Ácido 2-[(1-{[4-(trifluorometil)fenil]carbamoil}-D-prolil)amino]-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-6-carboxílico, DIAST-1 (ver la nota al pie 43 en la Tabla 2)
218	33	3	Ácido 2-[(1-{[4-(trifluorometil)fenil]carbamoil}-D-prolil)amino]-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-6-carboxílico, DIAST-2 (ver la nota al pie 43 en la Tabla 2)
219	2,9	3	Ácido 4'-[(1-{[3-fluoro-4-(propan-2-il)fenil]carbamoil}-D-prolil)amino]-2'-metil[1,1'-bifenil]-4-carboxílico
220	47	3	Ácido 2-[(1-{[3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]carbamoil}-D-prolil)amino]-

			5,6,7,8-tetrahidroquinolin-6-carboxílico, DIAST-1 (ver la nota al pie 46 en la Tabla 2)
221	11	4	Ácido 2-[(1-{[3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]carbamoil}-D-prolil)amino]-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-6-carboxílico, DIAST-2 (ver la nota al pie 46 en la Tabla 2)
222	100	3	Ácido 4-{5-[(1-{[4-metil-5-(trifluorometil)piridin-2-il]carbamoil}-D-prolil)amino]piridin-2-il}benzoico
223	51	3	Ácido 3-(6-{[1-({[3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]metil}carbamoil)-D-prolil]amino}piridin-3-il)benzoico
224	79	5	Ácido 3-(6-{[1-({[4-(propan-2-il)fenil]metil}carbamoil)-D-prolil]amino}piridin-3-il)benzoico
225	51	3	Ácido 3-(6-{[1-({[4-(trifluorometil)fenil]metil}carbamoil)-D-prolil]amino}piridin-3-il)benzoico
226	81	3	Ácido 2-[(1-{[3-metil-4-(trifluorometil)fenil]carbamoil}-D-prolil)amino]-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-6-carboxílico, DIAST-1 (ver la nota al pie 48 en la Tabla 2)
227	53	3	Ácido 2-[(1-{[3-metil-4-(trifluorometil)fenil]carbamoil}-D-prolil)amino]-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-6-carboxílico, DIAST-2 (ver la nota al pie 48 en la Tabla 2)
228	36	3	Ácido 2-[(1-{[3-fluoro-4-(propan-2-il)fenil]carbamoil}-D-prolil)amino]-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-6-carboxílico, sal de trifluoroacetato, DIAST-1 (ver la nota al pie 49 en la Tabla 2)
229	11	3	Ácido 2-[(1-{[3-fluoro-4-(propan-2-il)fenil]carbamoil}-D-prolil)amino]-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-6-carboxílico, sal de trifluoroacetato, DIAST-2 (ver la nota al pie 49 en la Tabla 2)

1. Los valores representan la media geométrica

2. Los valores incluyen la media geométrica general de múltiples formas (incluso sales) evaluadas

A lo largo de la presente solicitud, se hace referencia a diversas publicaciones. Las divulgaciones de estas publicaciones se incorporan en la presente por referencia en su totalidad para todos los fines.

Será evidente para las personas del oficio de nivel medio que se pueden realizar diversas modificaciones y variaciones en la presente invención sin apartarse del alcance o espíritu de la invención. Otras formas de realización de la invención serán evidentes para las personas del oficio de nivel medio a partir de la memoria descriptiva y la puesta en práctica de la invención divulgada en la presente. Se

pretende que la memoria descriptiva y los ejemplos se consideren únicamente a modo de ejemplo, mientras que las siguientes reivindicaciones indican un alcance y espíritu verdaderos de la invención.