(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 819 534**

(51) Int. CI.:

C07D 403/06 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)
C07D 403/10 (2006.01)
C07D 403/14 (2006.01)
C07D 409/12 (2006.01)
C07D 409/14 (2006.01)
A61P 3/00 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **24.07.2015 PCT/US2015/042114**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **28.01.2016 WO16015014**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.07.2015 E 15745738 (3)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.07.2020 EP 3172199**

(54) Título: **Derivados de pirimidina como moduladores del receptor GLP-1**

(30) Prioridad:

25.07.2014 US 201462028962 P
10.12.2014 US 201462090040 P
14.05.2015 US 201562161650 P

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
16.04.2021

(73) Titular/es:

RECEPTOS LLC (100.0%)
430 East 29th Street, 14 Floor
New York, NY 10016, US

(72) Inventor/es:

BOEHM, MARCUS, F.;
MARTINBOROUGH, ESTHER;
MOORJANI, MANISHA;
TAMIYA, JUNKO;
HUANG, LIMING;
YEAGER, ADAM R.;
BRAHMACHARY, ENUGURTHI;
FOWLER, THOMAS;
NOVAK, ANDREW;
MEGHANI, PREMJI y
KNAGGS, MICHAEL

(74) Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Derivados de pirimidina como moduladores del receptor GLP-1

CAMPO DE LA INVENCIÓN

[0001] La invención se refiere a compuestos que se unen al receptor de péptido 1 de tipo glucagón (GLP-1). También se describen métodos para su síntesis y métodos para su uso terapéutico y/o profiláctico. La presente invención está dirigida a compuestos adaptados para actuar como moduladores del receptor GLP-1 y potenciadores de péptidos incretinos, tales como GLP-1(7-36), GLP-1(9-36) y oxintomodulina, también como terapias basadas en péptidos como exenatida y liraglutida.

ANTECEDENTES

[0002] El receptor de péptido 1 de tipo glucagón (GLP-1R) pertenece a la familia de B1 de los receptores acoplados a proteína G de siete transmembranas, y su ligando agonista natural es el péptido 1 de tipo glucagón de hormona peptídica (GLP-1). GLP-1 es una hormona peptídica que surge por su escisión enzimática alternativa del proglucagón, el precursor prohormonal del GLP-1, que se expresa en gran medida en las células enteroendocrinas del intestino, las células alfa del páncreas endocrino (islotes de Langerhans) y el cerebro (Kieffer T. J. y Habener, J. F. Endocrin. Rev.20: 876-913 (1999); Drucker, D. J., Endocrinology 142: 521-7 (2001); Holst, J. J., Diabetes Metab. Res. Rev.18: 430-41 (2002)). Las acciones iniciales del GLP-1 observadas fueron sobre las células productoras de insulina de los islotes, donde estimula la secreción de insulina dependiente de glucosa. Posteriormente, se descubrieron múltiples acciones antidiabetogénicas adicionales del GLP-1, incluida la estimulación del crecimiento y la inhibición de la apoptosis de las células beta pancreáticas (Drucker, D. J., Endocrinology 144: 5145-8 (2003); Holz, G. G. y Chepurny O. G., Curr. Med. Chem. 10: 2471 - 83 (2003); List, JF y Habener, JF, Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab. 286: E875-81 (2004)).

[0003] Al igual que GLP-1, la oxintomodulina también se genera a partir proglucagón derivado de células L por proteolisis alternativa. La oxintomodulina es idéntica al glucagón más una extensión carboxiterminal adicional de 8 aminoácidos (Bataille D., et al, Peptides 2 Suppl s: 41-4 (1981)). La oxintomodulina es un agonista dual del receptor de GLP-1 y del receptor de glucagón. La oxintomodulina induce la secreción de insulina dependiente de glucosa de las células β pancreáticas (Maida, A., et al, Endocrinology 149: 5670-8 (2008), y oxintomodulina *in vivo* modula la ingesta de alimentos (Dakin, C. L. et al, Endocrinology 142: 4244-50 (2001)) y es significativamente anorexígeno (Baggio, L. L. et al, Gastroenterology 127: 46-58 (2004)).

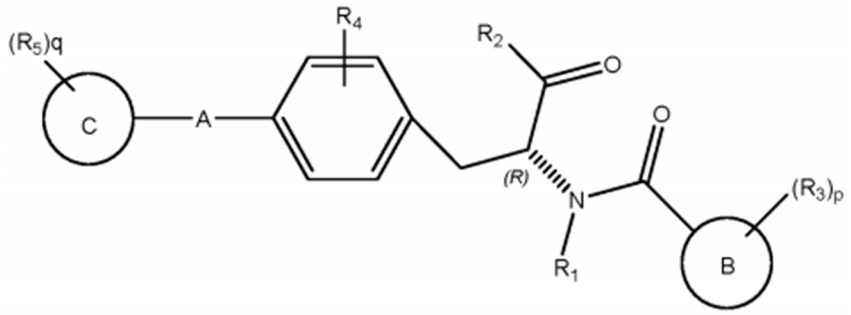
[0004] En la activación, los receptores GLP-1 se acoplan la subunidad α de la proteína G, con la activación subsiguiente de adenilato ciclasa y aumento de los niveles de AMPc, lo que potencia la secreción de insulina estimulada por glucosa. Por lo tanto, el GLP-1 es una diana terapéutica atractiva para disminuir la glucosa en sangre y preservar las células β del páncreas de pacientes diabéticos. El glucagón se ha utilizado durante décadas en práctica médica dentro de la diabetes y varios péptidos similares al glucagón se están desarrollando para diversas indicaciones terapéuticas. Se están desarrollando análogos y derivados de GLP-1 para el tratamiento de pacientes que padecen diabetes.

[0005] El documento WO 2013/090454 da a conocer compuestos que modulan el receptor del péptido 1 de tipo glucagón (GLP-1), métodos de su síntesis y métodos de su uso terapéutico.

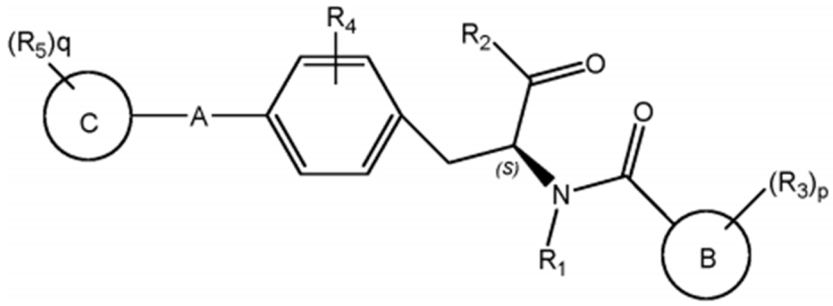
SUMARIO DE LA INVENCIÓN

[0006] Las formas de realización de la invención se establecen en las reivindicaciones adjuntas. La presente invención está dirigida a compuestos adaptados para actuar como potenciadores o moduladores del receptor GLP-1. También se describen métodos para su preparación y métodos para su uso, tales como en el tratamiento de una enfermedad mediada por la activación del receptor de GLP-1, o cuando la modulación o potenciación del receptor de GLP-1 está médicamente indicada.

[0007] Ciertas realizaciones de la presente invención comprenden un compuesto que tiene la estructura de Fórmula **I-R** o **I-S** o un diastereómero, enantiómero, racemato, sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptables de los mismos:



I-R



I-S

en donde

A es pirimidinilo, piridinilo, piridazinilo o pirazinilo, cada de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de R_4;
B es fenilo o heterociclo;
C es un carbociclilo no aromático;
cada R_1 es independientemente H o C_{1-4} alquilo;
R_2 es -OH, -O-R_8, -N(R_1)-SO_2-R_7, -N$R_{41}R_{42}$, -N(R_1)-(CR_aR_b)$_m$-COORs, -N(R_1)-(CR_aR_b)$_m$-CO-N(R_1)(R_{40}), -N(R_1)-(CR_aR_b)$_m$-N(R_1)C(O)O(R_8), -N(R_1)-(CR_aR_b)$_m$-N(R_1)(R_{40}), -N(R_1)-(CR_aR_b)$_m$-CO-N (R_1)-heterociclilo, o -N(R_1)-(CR_aR_b)$_m$-heterociclilo, heterociclilo que puede estar opcionalmente sustituido (de forma simple o múltiple) con R_7;
cada R_3 y R_4 es independientemente H, halo, alquilo, alquilo sustituido (de forma simple o múltiple) con R_{31}, alcoxi, haloalquilo, perhaloalquilo, haloalcoxi, perhaloalcoxi, arilo, heterociclilo, -OH, -OR_7, -CN, -NO_2, -NR_1R_7, -C(O)R_7, -(O)NR_1R_7, -NR_1C(O)R_7, -SR_7, -S(O)R_7, -S(O)$_2R_7$, -OS(O)$_2R_7$, -S(O)$_2$NR_1R_7, -NR_1S(O)$_2R_7$, -(CR_aR_b)$_m$NR_1R_7, -(CR_aR_b)$_m$O(CR_aR_b)$_m$R$_7$, -(CR_aR_b)$_m$NR_1 (CR_aR_b)$_m$R$_7$ o -(CR_aR_b)$_m$NR_1 (CR_aR_b)$_m$COOR_8; o dos grupos R_3 o R_4 cualesquiera en el mismo átomo de carbono tomados juntos forman oxo;
R_5 es R_7, -(CR_aR_b)$_m$-(CR_aR_b)$_m$-R_7, o -(-L_3-(CR_aR_b)$_r$-L_3-R_7, en donde los átomos de carbono de dos grupos cualesquiera adyacentes -(CR_aR_b)$_m$O(CR_aR_b)$_r$ pueden tomarse juntos para formar un doble enlace (-(C(R_a)=(C(R_a)-) o triple enlace (-C=C-);
R_6 es H, alquilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, heterocicloalquilo, cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido (de forma simple o múltiple) con R_7 o -(CR_aR_b)$_m$-L_2-(CR_aR_b)$_m$-R_7;
cada R_7 es independientemente R_{10}; un resto de anillo seleccionado entre cicloalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo o heterociclilalquilo, donde dicho resto de anillo está opcionalmente (de forma simple o múltiple) sustituido con R_{10}; o cuando un átomo de carbono tiene dos grupos R_7, tales dos grupos R_7 se toman juntos para formar oxo o tioxo, o se toman juntos (cuando están unidos al mismo átomo de carbono o diferentes átomos de carbono) para formar un resto de anillo seleccionado entre cicloalquilo, arilo, heterociclilo o heterociclilalquilo, en donde dicho resto de anillo está opcionalmente sustituido de forma simple o múltiple con R_{10};
cada R_8 es independientemente H, alquilo, haloalquilo, arilo, -(CR_aR_b)$_m$-L_2-(CR_aR_b)$_m$-R_1 o -(-L_3-(CR_aR_b)$_r$-)$_s$-L_3-R_1;
cada R_{10} es independientemente H, halo, alquilo, haloalquilo, haloalcoxi, perhaloalquilo, perhaloalcoxi, -(CR_aR_b)$_m$OH, -(CR_aR_b)$_m$OR_8, -(CR_aR_b)$_m$CN, -(CR_aR_b)$_m$NH(C=NH)NH_2, -(CR_aR_b)$_m$NR_1R_8, -(CR_aR_b)$_m$O(CR_aR_b)$_m$R$_8$, -(CR_aR_b)$_m$NR_1(CR_aR_b)$_m$R$_8$, -(CR_aR_b)$_m$C(O)Rs, -(CR_aR_b)$_m$C(O)OR_8, -(CR_aR_b)$_m$C(O)NR_1R_8, -(CR_aR_b)$_m$NR_1(CR_aR_b)$_m$C(O)OR_8, -(CR_aR_b)$_m$NR_1C(O)R_8, -(CR_aR_b)$_m$C(O)NR_1S(O)$_2R_8$, -(CR_aR_b)$_m$SR_8, -(CR_aR_b)$_m$S(O)R_8, -(CR_aR_b)$_m$S(O)$_2R_8$, -(CR_aR_b)$_m$S(O)$_2$NR_1R_8 o -(CR_aR_b)$_m$NR_1S(O)$_2R_8$;

cada R_{31} es independientemente H, halo, hidroxilo, $-NR_{41}R_{42}$ o alcoxi;
cada R_{40} es independientemente H, R_7, alquilo que puede estar opcionalmente (de forma simple o múltiple) sustituido con R_7, o R_{40} y R_1 tomados junto con el átomo de N al que están unidos forman un heterociclilo de 3 a 7 miembros que puede estar opcionalmente (de forma simple o múltiple) sustituido con R_7;
cada R_{41} y R_{42} es independientemente R_{40}, $-(CHR_{40})_n-C(O)O-R_{40}$, $-(CHR_{40})_n-C(O)-R_{40}$, $-(CH_2)_n-N(R_1)(R_7)$, arilo o heteroarilo cualquiera de los cuales arilo o el heteroarilo puede estar opcionalmente (de forma simple o múltiple) sustituido con R_7; o dos R_{41} y R_{42} cualesquiera tomados junto con el átomo de N al que están unidos forman un heterociclilo de 3 a 7 miembros que puede estar opcionalmente (de forma simple o múltiple) sustituido con R_7;
cada R_a y R_b es independientemente H, halo, alquilo, alcoxi, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo (cualquiera de los cuales alquilo, alcoxi, arilo, aralquilo, heterociclilo o heterociclilalquilo puede estar opcionalmente (de forma simple o múltiple) sustituido con R_7), $-(CHR_{40})_mC(O)OR_{40}$, $-(CHR_{40})_mOR_{40}$, $-(CHR_{40})_mSR_{40}$, $-(CHR_{40})_mNR_{41}R_{42}$, $-(CHR_{40})_mC(O)NR_{41}R_{42}$, $-(CHR_{40})_mC(O)N(R_1)(CHR_{40})_mNR_{41}R_{42}$, $-(CHR_{40})_mC(O)N(R_1)(CHR_{40})_mC(O)NR_{41}R_{42}$, $-(CHR_{40})_mC(O)N(R_1)-(CHR_{40})_mC(O)OR_{40}$, o $-(CHR_{40})_m-S-S-R_{40}$; o dos R_a y R_b cualesquiera tomados junto con el (los) átomo(s) de carbono a los que están unidos forman un cicloalquilo o heterociclilo opcionalmente sustituido (de forma simple o múltiple) con R_7; o R_1 y cualquiera de R_a o R_b tomados junto con los átomos a los que están unidos forman heterociclilo opcionalmente sustituido (de forma simple o múltiple) con R_7;
L_2 es independientemente, desde el extremo proximal al distal de la estructura de fórmula **I-R** o **I-S,** nulo, -O-, $-OC(O)-$, $-NR_1-$, $-C(O)NR_1-$, $-N(R_1)-C(O)-$, $-S(O_2)-$, -S(O)-, -S-, -C(O)- o $-S(O_2)-N(R_1)-$;
cada L_3 es independientemente nulo, -O- o $-N(R_1)-$
cada m es independientemente 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6;
p es 0, 1, 2 o 3;
q es 0, 1, 2 o 3;
cada r es independientemente 2, 3 o 4; y
cada s es independientemente 1, 2, 3, o 4.

[0008] En ciertas realizaciones, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención junto con al menos un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptables.

[0009] En ciertas realizaciones de la divulgación, se proporciona un método de uso de un compuesto de la invención que comprende la preparación de un medicamento.

[0010] En ciertas realizaciones, la invención proporciona una combinación farmacéutica que comprende un compuesto de la invención y un segundo medicamento. En varias de tales realizaciones, el segundo medicamento es un agonista o modulador del receptor de glucagón, receptor de GIP, receptor de GLP-2 o receptor de PTH o receptor de péptido 1 de tipo glucagón (GLP-1). En varias de tales realizaciones, el segundo medicamento es exenatida, liraglutida, taspoglutida, albiglutida o lixisenatida u otro péptido regulador de insulina. En varias realizaciones, el segundo medicamento está indicado médicamente para el tratamiento de la diabetes de tipo II. En varias formas de realización, el segundo medicamento es una biguanida, una sulfonilurea, una meglitinida, una tiazolidindiona, un inhibidor de la α-glucosidasa, un secuestrante de ácidos biliares, un inhibidor de SGLT y/o un agonista de la dopamina-2, y en formas de realización más específicas es metformina (una biguanida), sitagliptina (un inhibidor de DPPIV) o canagliflozina, dapagliflozina o empagliflozina (un inhibidor de SGLT).

[0011] En ciertas realizaciones de la descripción, se proporciona un método de activación, potenciación o agonismo de un receptor de GLP-1 que comprende poner en contacto el receptor con un compuesto, composición farmacéutica o combinación farmacéutica de la invención.

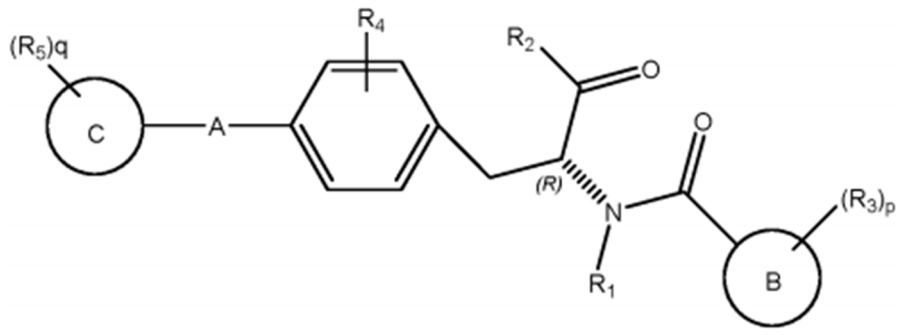
[0012] En ciertas realizaciones de la descripción, se proporciona un método para el tratamiento de una afección en una materia para la cual la activación, potenciación o agonismo de un receptor de GLP-1 está indicado médicamente donde dicho método comprende administrar a dicho sujeto un compuesto, composición farmacéutica o combinación farmacéutica de la invención. En varias de tales realizaciones, la activación selectiva, la potenciación o el agonismo de un receptor de GLP-1 está médicamente indicado. En varias de dichas realizaciones, la afección comprende diabetes de tipo I, diabetes de tipo II, diabetes gestacional, obesidad, apetito excesivo, saciedad insuficiente o trastorno metabólico.

[0013] En ciertas realizaciones de la descripción, la invención proporciona métodos para la síntesis de ciertos compuestos, incluyendo compuestos de la invención. En ciertas otras realizaciones, la invención proporciona ciertos compuestos intermedios asociados con tales métodos de síntesis.

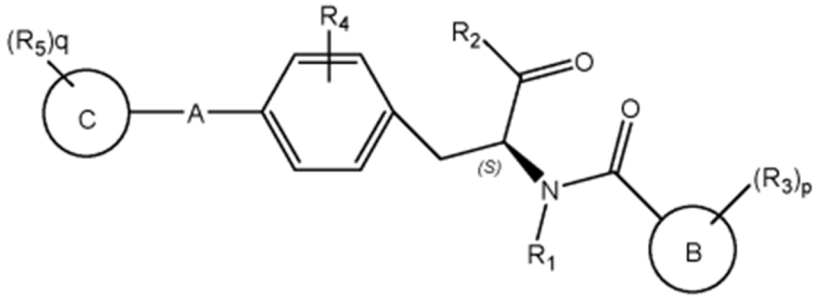
DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

[0014] Ciertas realizaciones comprenden un compuesto que tiene la estructura quiral de fórmula **I-R** o **I-S** (con la quiralidad como se indica) o un diastereómero, enantiómero, racemato, sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptables de los mismos:

[0015] Ciertas realizaciones de la presente invención comprenden un compuesto que tiene la estructura de Fórmula **I-R** o **I-S** o un diastereoisómero, enantiómero, racemato, sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptables de los mismos:



I-R



I-S

donde A, B, C, R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, p y q son como se definieron anteriormente.

[0016] En ciertas realizaciones, la invención proporciona un compuesto de Fórmula **I-R** y/o Fórmula **I-S** donde B es fenilo.

[0017] En ciertas realizaciones, la invención proporciona un compuesto de Fórmula **I-R** y/o Fórmula **I-S** donde B es heterociclo.

[0018] En ciertas realizaciones, la invención proporciona un compuesto de Fórmula **I-R** y/o Fórmula **I-S** donde B es tiofenilo.

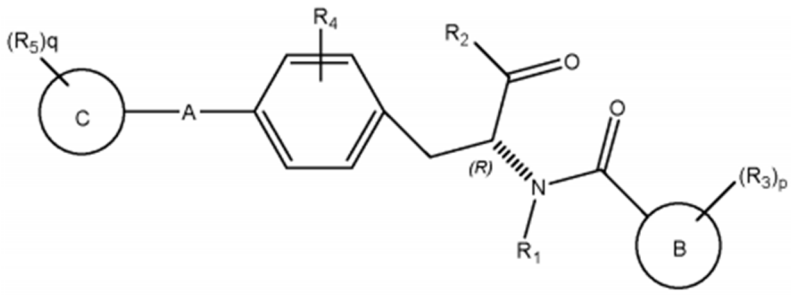
[0019] En ciertas realizaciones, la invención proporciona un compuesto de Fórmula **I-R** y/o Fórmula **I-S** donde B es pirimidinilo.

[0020] En ciertas realizaciones, la invención proporciona un compuesto de Fórmula **I-R** y/o Fórmula **I-S** donde B es pirazolilo.

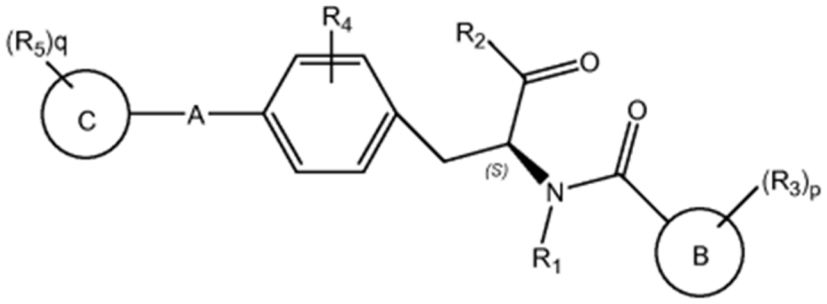
[0021] En ciertas realizaciones, la invención proporciona un compuesto de Fórmula **I-R** y/o Fórmula **I-S** donde B es piridinilo.

[0022] En ciertas realizaciones, la invención proporciona un compuesto de Fórmula **I-R** y/o Fórmula **I-S** donde B es indolilo.

[0023] Ciertas realizaciones de la presente invención comprenden un compuesto que tiene la estructura de Fórmula **I-R** o **I-S** o un diastereómero, enantiómero, racemato, sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptables de los mismos:



I-R



I-S

en donde

A es pirimidinilo, piridinilo, piridazinilo o pirazinilo, cada de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de R_4;

B es fenilo o tiofenilo;

C es un carbociclilo no aromático;

cada R_1 es independientemente H o C_{1-4} alquilo;

R_2 es -OH, -O-R_8, -N(R_1)-SO_2-R_7, -N$R_{41}R_{42}$, -N(R_1)-(CR_aR_b)$_m$-COORs, -N(R_1)-(CR_aR_b)$_m$-CO-N(R_1)(R_{40}), -N(R_1)-(CR_aR_b)$_m$-N(R_1)C(O)O(R_8), -N(R_1)-(CR_aR_b)$_m$-N(R_1)(R_{40}), -N(R_1))-(CR_aR_b)$_m$-CO-N(R_1)-heterociclilo, o -N(R_1)-(CR_aR_b)$_m$-heterociclilo, cuyo heterociclilo puede estar opcionalmente (de forma simple o múltiple) sustituido con R_7;

cada R_3 y R_4 es independientemente H, halo, alquilo, alquilo sustituido (de forma simple o múltiple) con R_{31}, alcoxi, haloalquilo, perhaloalquilo, haloalcoxi, perhaloalcoxi, arilo, heterociclilo, -OH, -OR_7, -CN, -NO_2, -NR_1R_7, -C(O)R_7, -(O)NR_1R_7, -NR_1C(O)R_7, -SR_7, -S(O)R_7, -S(O)$_2R_7$, -OS(O)$_2R_7$, -S(O)$_2$NR_1R_7, -NR_1S(O)$_2R_7$, -(CR_aR_b)$_m$NR_1R_7, -(CR_aR_b)$_m$O(CR_aR_b)$_m$R$_7$, -(CR_aR_b)$_m$NR_1(CR_aR_b)$_m$R$_7$ o -(CR_aR_b)$_m$NR_1(CR_aR_b)$_m$COOR_8; o dos grupos R_3 o R_4 cualesquiera en el mismo átomo de carbono tomados juntos forman oxo;

R_5 es R_7, -(CR_aR_b)$_m$-(CR_aR_b)$_m$-R_7, o -(-L_3-(CR_aR_b)$_r$-L_3-R_7, en donde los átomos de carbono de dos grupos fcualesquiera adyacentes -(CR_aR_b)$_m$O(CR_aR_b)$_r$ pueden tomarse juntos para formar un doble enlace (-(C(R_a)=(C(R_a)-) o triple enlace (-C=C-); R_6 es H, alquilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, heterocicloalquilo, cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido (de forma simple o múltiple) con R_7 o -(CR_aR_b)$_m$-L_2-(CR_aR_b)$_m$-R_7;

cada R_7 es independientemente R_{10}; un resto de anillo seleccionado entre cicloalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo o heterociclilalquilo, donde tal resto de anillo está opcionalmente (de forma simple o múltiple) sustituido con R_{10}; o cuando un átomo de carbono tiene dos grupos R_7, tales dos grupos R_7 se toman juntos para formar oxo o tioxo, o se toman juntos para formar un resto de anillo seleccionado de cicloalquilo, arilo, heterociclilo o heterociclilalquilo, en donde dicho resto del anillo está opcionalmente sustituido de forma simple o múltiple con R_{10};

cada R_8 es independientemente H, alquilo, haloalquilo, arilo, -(CR_aR_b)$_m$-L_2-(CR_aR_b)$_m$-R_1 o -(-L_3-(CR_aR_b)$_r$-)$_s$-L_3-R_1;

cada R_{10} está en dependientemente H, halo, alquilo, haloalquilo, haloalcoxi, perhaloalquilo, perhaloalcoxi, -(CR_aR_b)$_m$OH, -(CR_aR_b)$_m$OR_8, -(CR_aR_b)$_m$CN, -(CR_aR_b)$_m$NH(C=NH)NH_2, -(CR_aR_b)$_m$NR_1R_8, -(CR_aR_b)$_m$O(CR_aR_b)$_m$R$_8$, -(CR_aR_b)$_m$NR_1(CR_aR_b)$_m$R$_8$, -(CR_aR_b)$_m$C(O)R_8, -(CRR_b)$_m$C(O)OR_8, -(CR_aR_b)$_m$C(O)NR_1R_8, -(CR_aR_b)$_m$NR_1(CR_aR_b)$_m$C(O)OR_8, -(CR_aR_b)$_m$NR_1C(OR_8, -(CR_aR_b)$_m$C(O)NR_1S(O)$_2R_8$, -(CR_aR_b)$_m$SR_8, -(CR_aR_b)$_m$S(O)R_8, -(CR_aR_b)$_m$S(O)$_2R_8$, -(CR_aR_b)$_m$S(O)$_2$NR_1R_8 o -(CR_aR_b)$_m$NR_1S(O)$_2R_8$;

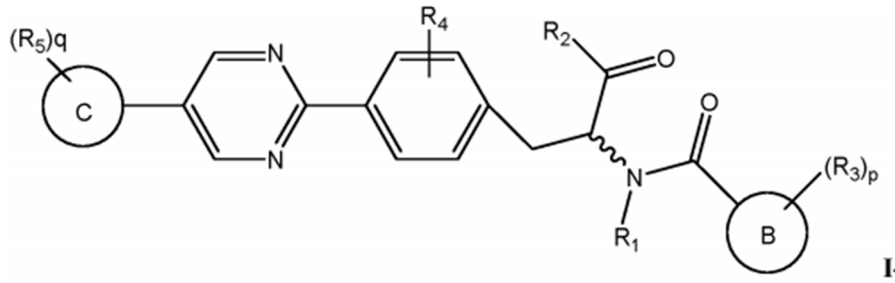
cada R_{31} es independientemente H, halo, hidroxilo, -N$R_{41}R_{42}$ o alcoxi; cada R_{40} es independientemente H, R_7, alquilo que puede estar opcionalmente (de forma simple o múltiple) sustituido con R_7, o R_{40} y R_1 tomados

junto con el átomo de N al que están unidos forman un heterociclilo de 3 a 7 miembros que puede estar opcionalmente (de forma simple o múltiple) sustituido con R_7;
cada R_{41} y R_{42} es independientemente R_{40}, $-(CHR_{40})_n-C(O)O-R_{40}$, $-(CHR_{40})_n-C(O)-R_{40}$, $-(CH_2)_n-N(R_1)(R_7)$, arilo o heteroarilo cualquiera de los cuales arilo o el heteroarilo puede estar opcionalmente (de forma simple o múltiple) sustituido con R_7; o dos R_{41} y R_{42} cualesquiera tomados junto con el átomo de N al que están unidos forman un heterociclilo de 3 a 7 miembros que puede estar opcionalmente (de forma simple o múltiple) sustituido con R_7;
cada R_a y R_b es independientemente H, halo, alquilo, alcoxi, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo (cualquiera de los cuales alquilo, alcoxi, arilo, aralquilo, heterociclilo o heterociclilalquilo puede estar opcionalmente (de forma simple o múltiple) sustituido con R_7), $-(CHR_{40})_mC(O)OR_{40}$, $-(CHR_{40})_mOR_{40}$, $-(CHR_{40})_mSR_{40}$, $-(CHR_{40})_mNR_{41}R_{42}$, $-(CHR4\ o)_mC(O)NR_{41}R_{42}$, $-(CHR_{40})_mC(O)N(R_1)(CHR_{40})_mNR_{41}R_{42}$, $-(CHR_{40})_mC(O)N(R_1)(CHR_{40})_mC(O)NR_{41}R_{42}$, $-(CHR_{40})_mC(O)N(R_1)-(CHR_{40})_mC(O)OR_{40}$, o $-(CHR_{40})_m-S-S-R_{40}$; o dos R_a y R_b cualesquiera tomados junto con el (los) átomo(s) de carbono a los que están unidos forman un cicloalquilo o heterociclilo opcionalmente sustituido (de forma simple o múltiple) con R_7; o R_1 y cualquiera de R_a o R_b tomados junto con los átomos a los que están unidos forman heterociclilo opcionalmente sustituido (de forma simple o múltiple) con R_7;
L_2 es independientemente, desde el extremo proximal al distal de la estructura de la fórmula **I-R** o **I-S,** nulo, -O-, $-OC(O)-$, $-NR_1-$, $-C(O)NR_1-$, $-N(R_1)-C(O)-$, $-S(O_2)-$, -S(O)-, -S-, -C(O)- o $-S(O_2)-N(R_1)-$;
cada L_3 es independientemente nulo, -O- o $-N(R_1)-$
cada m es independientemente 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6;
p es 0, 1, 2 o 3;
q es 0, 1, 2 o 3;
cada r es independientemente 2, 3 o 4; y
cada s es independientemente 1, 2, 3, o 4.

[0024] En ciertas realizaciones, los compuestos tienen la estructura de Fórmula **I-R** o un diastereómero, enantiómero, sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptables de los mismos. En otras realizaciones, los compuestos tienen la estructura de Fórmula **I-S** o un diastereoisómero, enantiómero, sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptables de los mismos.

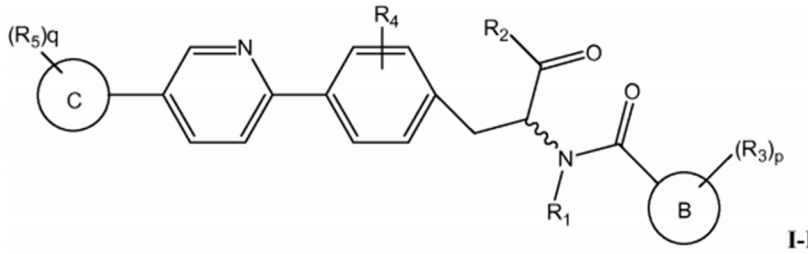
[0025] En ciertas realizaciones, los compuestos pueden ser sustancialmente enantioméricamente puros.

[0026] En ciertas realizaciones, la invención proporciona un compuesto de Fórmula **I-R** y/o Fórmula **I-S** donde A es pirimidinilo opcionalmente sustituido con uno o más de R_4. Los compuestos representativos de esta realización incluyen compuestos de las siguientes estructuras (en donde "〰" representa una o ambas formas R y S del compuesto):

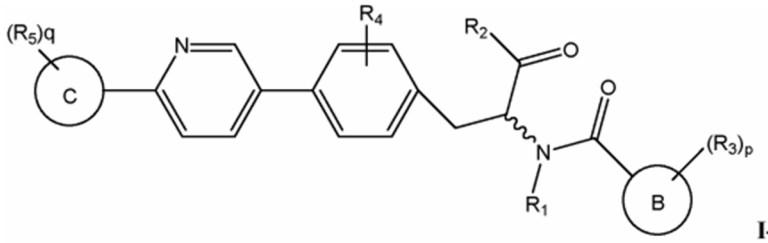


I-R/S (1)

[0027] En ciertas realizaciones, la invención proporciona un compuesto de Fórmula **I-R** y/o Fórmula **I-S** donde A es piridinilo opcionalmente sustituido con uno o más de R_4. Los compuestos representativos de esta realización incluyen compuestos de las siguientes estructuras (en donde "〰" representa una o ambas formas R y S del compuesto):

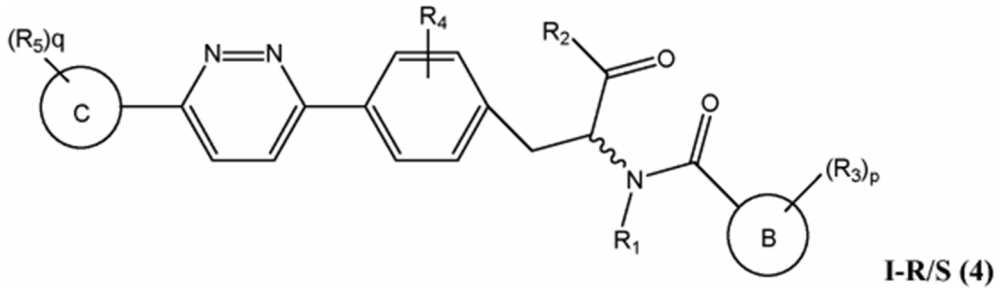


I-R/S (2)



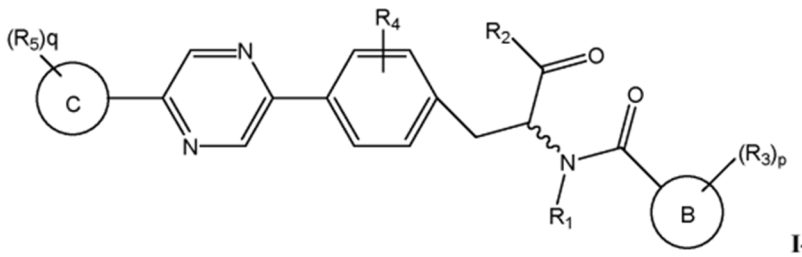
I-R/S (3)

[0028] En ciertas realizaciones, la invención proporciona un compuesto de Fórmula **I-R** y/o Fórmula **I-S** donde A es piridazinilo opcionalmente sustituido con uno o más de R_4. Los compuestos representativos de esta realización incluyen com libras de las siguientes estructuras (en donde "〰" representa una o ambas formas R y S del compuesto):



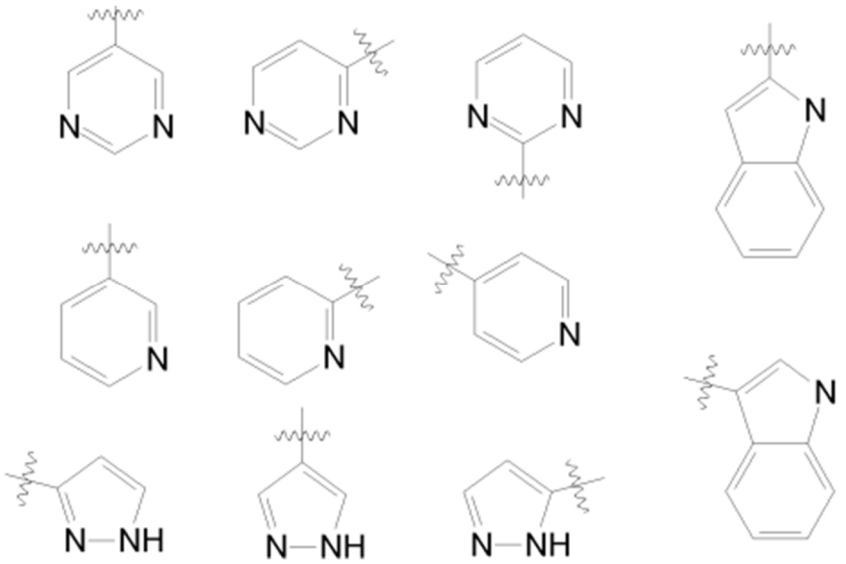
I-R/S (4)

[0029] En ciertas realizaciones, la invención proporciona un compuesto de Fórmula **I-R** y/o Fórmula **I-S** donde A es pirazinilo opcionalmente sustituido con uno o más de R_4. Los compuestos representativos de esta realización incluyen compuestos de las siguientes estructuras (en donde "〰" representa una o ambas formas R y S del compuesto):

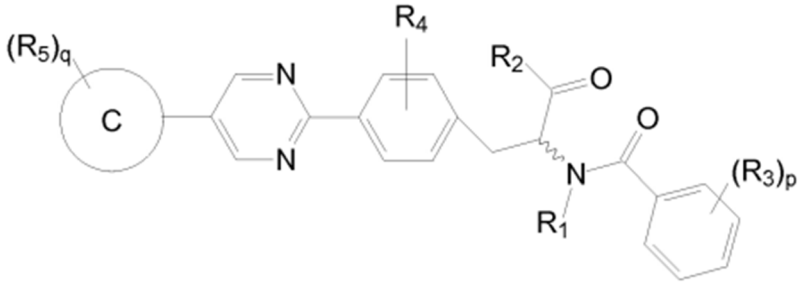


I-R/S (5)

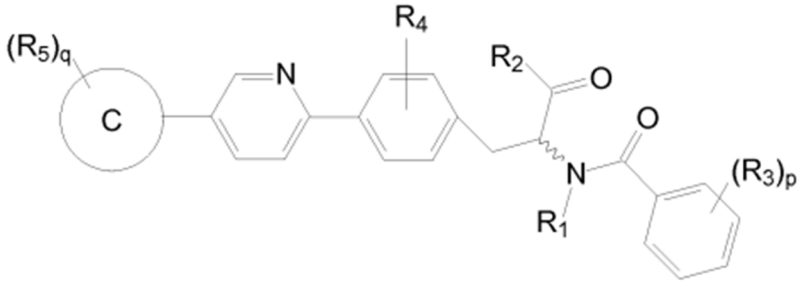
[0030] En ciertas realizaciones, la invención proporciona compuestos de cada una de las estructuras de **I-R/S (1)-(5)** donde B es pirimidinilo, pirazolilo, piridinilo o indolilo, y en realizaciones adicionales la invención proporciona compuestos de cada una de las estructuras **I-R/S (1)-(5) donde el** grupo B es:



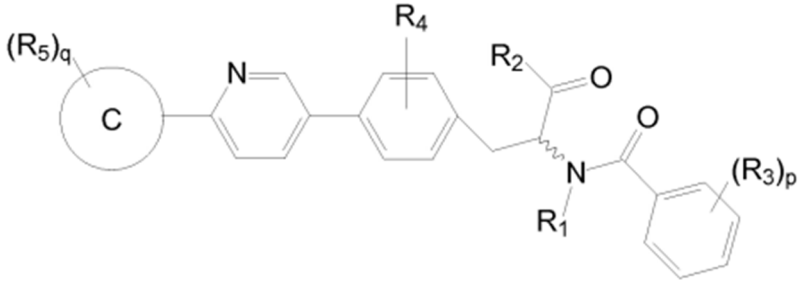
[0031] En ciertas realizaciones, la invención proporciona compuestos de cada una de las estructuras **I-R/S (1)-(5) donde el** grupo B es fenilo. Los compuestos representativos de esta realización incluyen compuestos de las siguientes estructuras (en donde "〰" representa una o ambas formas R y S del compuesto):



I-R/S (10)

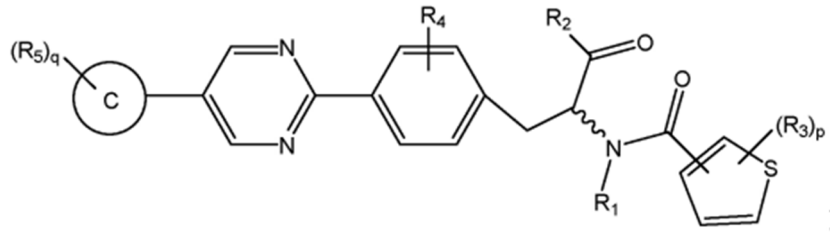


I-R/S (11)

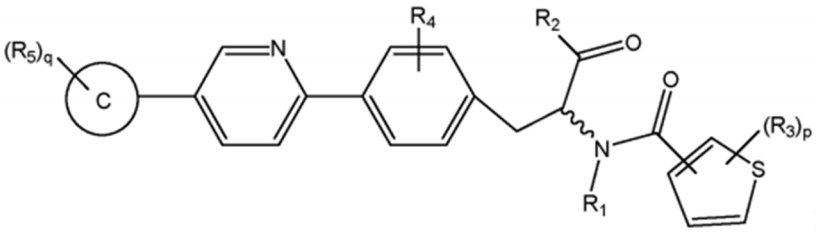


I-R/S (12)

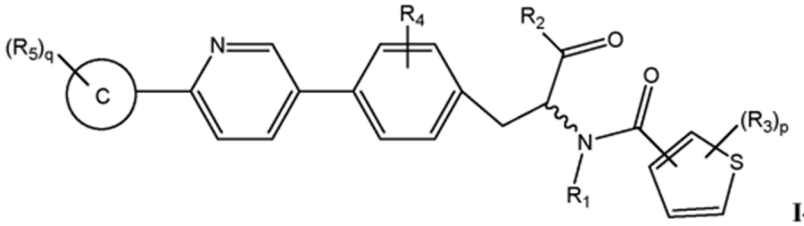
[0032] En ciertas realizaciones, la invención proporciona compuestos de cada una de las estructuras de **I-R/S (1)-(3) donde el** grupo B es tiofenilo. Los compuestos representativos de esta realización incluyen compuestos de las siguientes estructuras (en donde "〰" representa una o ambas formas R y S del compuesto):



I-R/S (13)

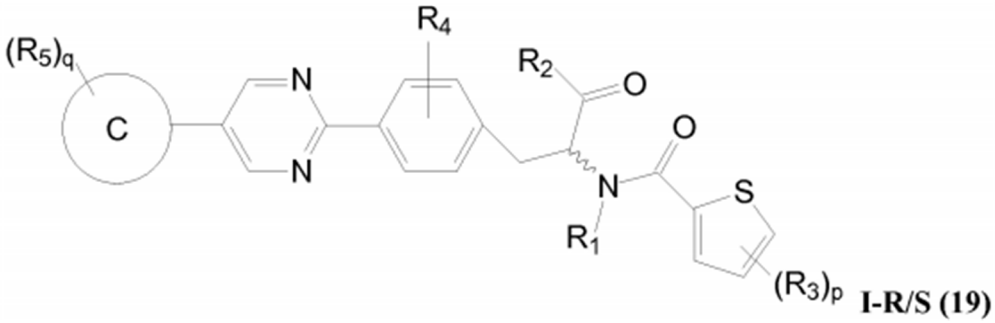


I-R/S (14)

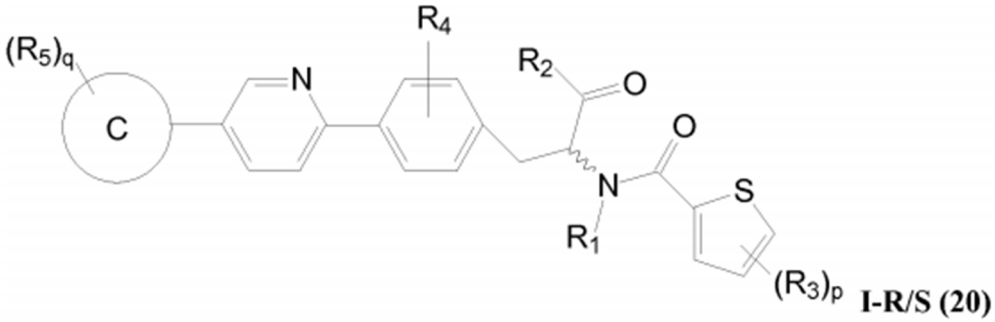


I-R/S (15)

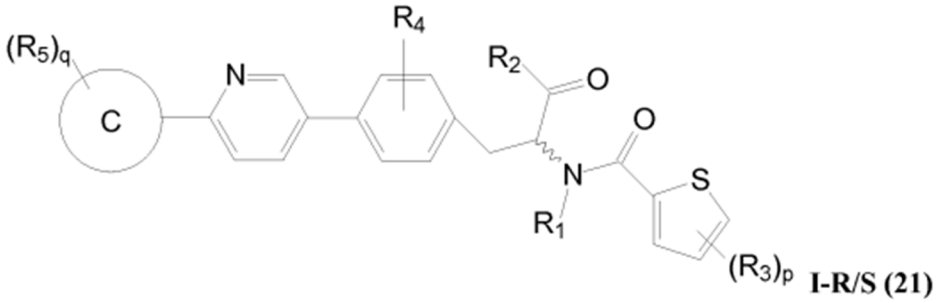
[0033] En ciertas realizaciones, la invención proporciona compuestos de cada una de las estructuras de **I-R/S (13)-(15) donde el** grupo B es tiofen-2-ilo. Los compuestos representativos de esta realización incluyen compuestos de las siguientes estructuras (en donde "〰" representa una o ambas formas R y S del compuesto):



I-R/S (19)



I-R/S (20)



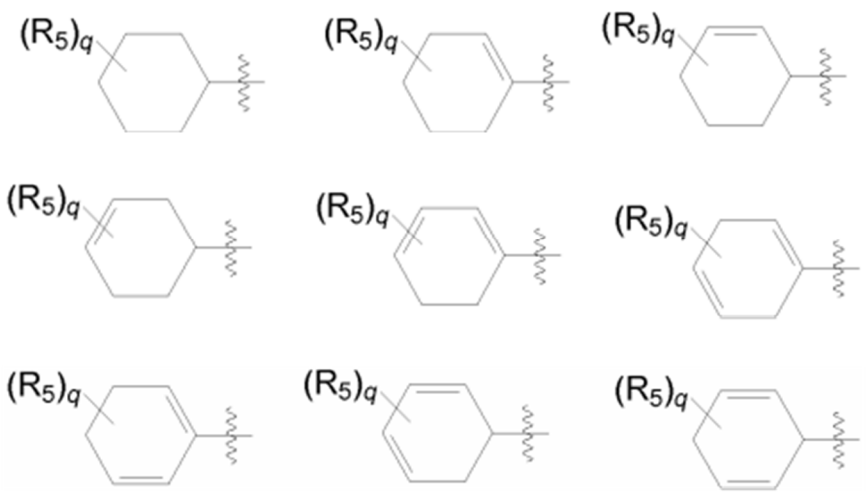
I-R/S (21)

[0034] En ciertas realizaciones, la invención proporciona compuestos de cada una de las estructuras de **I-R/S (1)-(21) donde el** grupo C es carbociclilo no aromático.

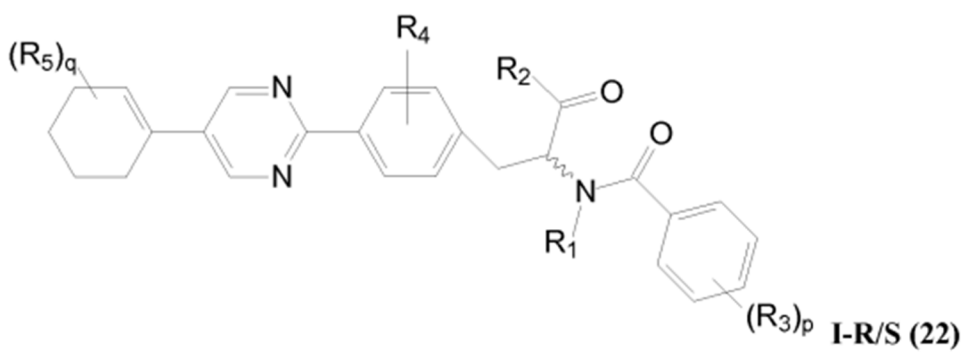
[0035] En ciertas realizaciones, la invención proporciona compuestos de cada una de las estructuras de **I-R/S (1)-(21) donde el** C grupo es cicloalquilo.

[0036] En ciertas realizaciones, la invención proporciona compuestos de cada una de las estructuras de **I-R/S (1)-(21) donde el** C grupo es cicloalquenilo.

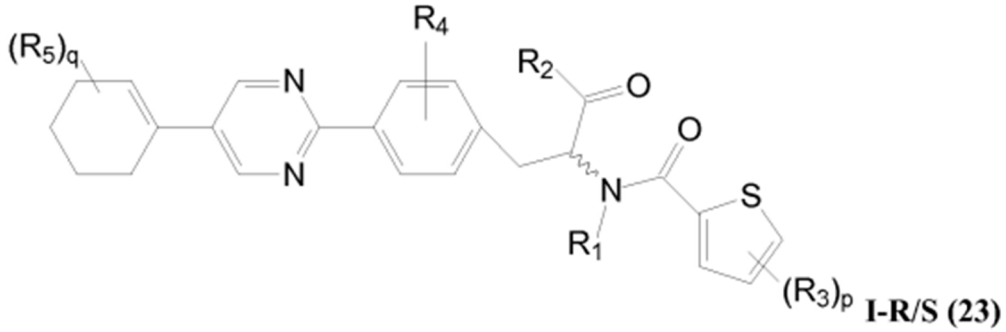
[0037] En ciertas realizaciones, la invención proporciona compuestos de cada una de las estructuras de **I-R/S (1)-(21) donde el** C grupo es:



[0038] En ciertas realizaciones, la invención proporciona compuestos de estructuras **I-R/S (22)-(23):**



I-R/S (22)



I-R/S (23)

[0039] En ciertas realizaciones, la invención proporciona compuestos de cada una de las estructuras de **I-R/S (1)-(23)** donde R_1 es H.

[0040] En ciertas realizaciones, la invención proporciona compuestos de cada una de estructuras **I-R/S (1)-(23)** donde R_4 es H.

[0041] En ciertas realizaciones, la invención proporciona compuestos de cada una de las estructuras de **I-R/S (1)-(23)** donde q es cero.

[0042] En ciertas realizaciones, la invención proporciona compuestos de cada una de las estructuras de **I-R/S (1)-(23)** donde q es uno, dos o tres.

[0043] En ciertas realizaciones, la invención proporciona compuestos de cada una de las estructuras de **I-R/S (1)-(23)** donde q es uno.

[0044] En ciertas realizaciones, la invención proporciona compuestos de estructura **I-R/S (1)-(23)** donde q es uno y R_5 es $-(CR_aR_b)_m-L_2-(CR_aR_b)_m-R_7$ o $-(-L_3-(CR_aR_b)_r-)_s-L_3-R_7$.

[0045] En ciertas realizaciones, la invención proporciona compuestos de estructura **I-R/S (1)-(23)** donde q es uno y R_5 es R_7.

[0046] En ciertas realizaciones, la invención proporciona compuestos de estructura **I-R/S (1)-(23)** donde q es uno y R_5 es R_7 y R_7 es halo, alquilo, haloalquilo, perhaloalquilo, alcoxi, $-(CR_aR_b)_mOH$, $-(CR_aR_b)_mOR_8$, $-(CR_aR_b)_mCN$, $-(CR_aR_b)_mNH(C=NH)NH_2$, $-(CR_aR_b)_mNR_1(CR_aR_b)_mR_8$, $-(CRaRb)_mNR_1(CRaRb)_mR_8$,$-(CRaRb)_mC(O)R_8$, $-(CRaRb)_mC(O)OR_8$,$-(CRaRb)_mC(O)NR_1R_8$, $-(CRaRb)_mNR_1(CRaRb)_mC(O)OR_8$, $-(CRaRb)_m\ NR_1C(O)R_8$, $-(CRaRb)_mC(O)NR_1R_8$, $-(CRaRb)_mSR_8$, $-(CRaRb)_mS(O)R_8$, $-(CRaRb)_mS(O)_2R_8$, $-(CRaRb)_mS(O)_2NR_1R_8$, $-(CRaRb)_mNR_1S(O)_2R_8$

[0047] En ciertas realizaciones, la invención proporciona compuestos de estructura **I-R/S (1)-(23)** donde q es uno y R_5 es R_7 y R_7 es un resto de anillo seleccionado entre cicloalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo o heterociclilalquilo, donde tal resto de anillo está opcionalmente (de forma simple o múltiple) sustituido con halo, -OH, -CN, alquilo, alcoxi, haloalquilo o perhaloalquilo.

[0048] En ciertas realizaciones, la invención proporciona compuestos de estructura **I-R/S (1)-(23)** donde q es uno y R_5 es R_7 y R_7 es un resto de anillo seleccionado entre cicloalquilo individualmente sustituido con alquilo.

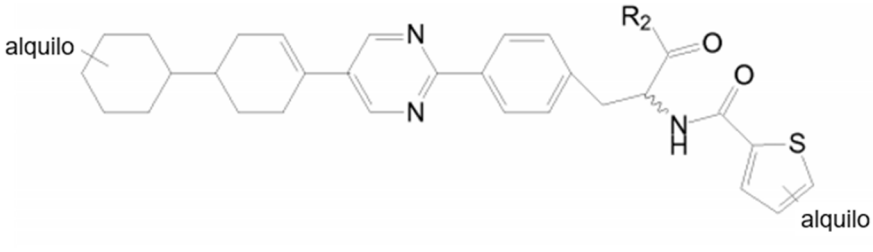
[0049] En ciertas realizaciones, la invención proporciona compuestos de estructura **I-R/S (1)-(23)** donde q es uno y R_5 es R_7 y R_7 es un resto de anillo seleccionado entre cicloalquilo individualmente sustituido con un C_{3-6} alquilo lineal.

[0050] En ciertas realizaciones, la invención proporciona compuestos de estructura **I-R/S (1)-(23)** donde p es uno y R_3 es halo, alquilo, alquilo sustituido con R_{31}, alcoxi, haloalquilo, perhaloalquilo, haloalcoxi, perhaloalcoxi, arilo, heterociclilo, -OH, $-OR_7$, -CN, $-NO_2$, $-NR_1R_7$, $-C(O)R_7$, $-C(O)NR_1R_7$, $-NR_1C(O)R_7$, $-SR_7$, $-S(O)R_7$, $-S(O)_2R_7$, $-OS(O)_2R_7$, $-S(O)_2NR_1R_7$, $-NR_1S(O)_2R_7$, $-(CR_aR_b)_mNR_1R_7$, $-(CR_aR_b)_mO(CR_aR_b)_mR_7$, $-(CR_aR_b)_mNR_1(CR_aR_b)_mR_7$ o $-(CR_aR_b)_mNR_1(CR_aR_b)_mCOOR_8$.

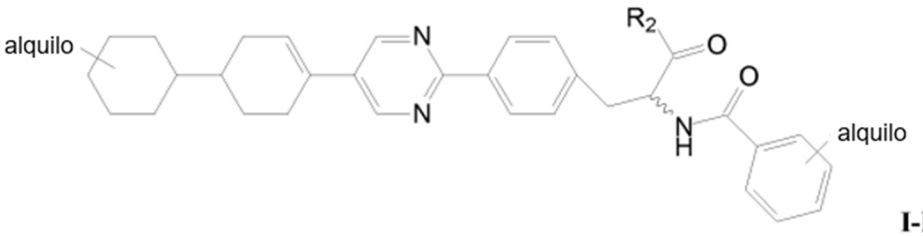
[0051] En ciertas realizaciones, la invención proporciona compuestos de estructura **I-R/S (1)-(23)** donde p es uno y R_3 es alquilo.

[0052] En ciertas realizaciones, la invención proporciona compuestos de estructura **I-R/S (1)-(23)** donde p es uno y R_3 es t-butilo.

[0053] En ciertas realizaciones, la invención proporciona compuestos de estructuras **I-R/S (26)-(27):**



I-R/S (26)



I-R/S (27)

[0054] En ciertas realizaciones, la invención proporciona compuestos de estructura **I-R/S (26)-(27)** donde cada alquilo representado es un alquilo de cadena lineal o ramificada, y en algunas realizaciones es un C_1-C_8 alquilo de cadena lineal o ramificada, como metilo, etilo, n-propilo, n-butilo, n-pentilo, n-hexilo, isopropilo, iso -butilo, sec-butilo o t-butilo.

[0055] En ciertas realizaciones, la invención proporciona compuestos de estructura **I-R/S (1)-(27)** donde R_2 es -OH.

[0056] En ciertas realizaciones, la invención proporciona compuestos de estructura **I-R/S (1)-(27)** donde R_2 es -

$N(R_1)(CR_aR_b)_mCOOR_8$.

[0057] En ciertas realizaciones, la invención proporciona compuestos de estructura **I-R/S (1)-(27)** donde R_2 es $-N(R_1)SO_2R_7$.

[0058] En ciertas realizaciones, la invención proporciona compuestos de estructura **I-R/S (1)-(27)** donde R_2 es $-NHCH_2COOH$.

[0059] En ciertas realizaciones, la invención proporciona compuestos de estructura **I-R/S(1)-(27),** donde R_2 es $-NH(CHR_b)$ COOH donde R_b es alquilo opcionalmente sustituido con R_7, $-(CHR_{40})_mOR_{40}$, $-(CHR_{40})_mSR_{40}$, $-(CHR_{40})_mNR_{41}R_{42}$, $-(CHR_{40})_mC(O)NR_{41}R_{42}$, $-(CHR_{40})_mC(O)N(R_1)(CHR_{40})_mNR_{41}R_{42}$, $-(CHR_{40})_mC(O)N(R_1)(CHR_{40})_mC(O)NR_{41}R_{42}$, $-(CHR_{40})_mC(O)N(R_1)(CHR_{40})_mC(O)OR_{40}$ o $-(CHR_{40})_m$-S-S-R_{40}.

[0060] En ciertas realizaciones, la invención proporciona compuestos de estructura **I-R/S(1)-(27),** donde R_2 es $-NH(CR_aR_b)_mCOOH$ donde R_a y R_b son independientemente H, alquilo opcionalmente sustituido con R_7, $-(CHR_{40})_mOR_{40}$, $-(CHR_{40})_mSR_{40}$, $-(CHR_{40})_mNR_{41}R_{42}$, $-(CHR_{40})_mC(O)NR_{41}R_{42}$, $-(CH R_{40})_mC(O)N(R_1)(CHR_{40})_m$-$NR_{41}R_{42}$, $-(CHR_{40})_mC(O)N(R_1)$-$(CHR_{40})_mC(O)NR_{41}R_{42}$, $-(CHR_{40})_mC(O)N(R_1)(CHR_{40})_mC(O)OR_{40}$ o $-(CHR_{40})_m$-S-S-R_{40}.

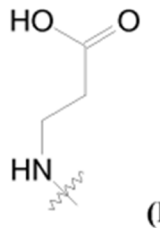
[0061] En ciertas realizaciones, la invención proporciona compuestos de estructura **I-R/S(1)-(27)** donde R_2 es $-NR_1(ChrB)_mCOOH$ donde R_1 y R_b tomados juntos forman heterociclilo.

[0062] En ciertas realizaciones, la invención proporciona compuestos de estructura **I-R/S(1)-(27)** donde R_2 es $-NR_1(CR_aR_b)_mCOOH$ donde R_1 y R_b tomados juntos forman heterociclilo.

[0063] En ciertas realizaciones, la invención proporciona compuestos de estructura **I-R/S(1)-(27)** donde R_2 es $-NR_1(CR_aR_b)_mCOOH$ donde dos cualquiera R_a y R_b tomados junto con el carbono al que están unidos forman un cicloalquilo.

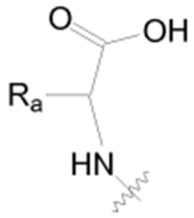
[0064] En ciertas realizaciones, la invención proporciona compuestos de estructura **I-R/S(1)-(27),** donde R_2 es $-NH(CR_aR_b)_mCOOH$ donde uno de R_a y R_b es H y el otro R_a y R_b es arilo sustituido con R_7.

[0065] En ciertas realizaciones, la invención proporciona compuestos de estructura **I-R/S(1)-(27)** donde R_2 es $-NR_1(CR_aR_b)_mCOOH$, m es 2, R_1 es hidrógeno, cada aparición de R_a y R_b son hidrógeno y R_8 es hidrógeno:



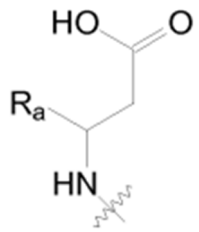
(R_2-a)

[0066] En ciertas realizaciones, la invención proporciona compuestos de estructura **I-R/S(1)-(27)** donde R_2 es $-NR_1(CR_aR_b)_mCOOH$, m es 1 y R_1, R_b y R_8 son hidrógeno:



(R_2-b)

[0067] En ciertas realizaciones, la invención proporciona compuestos de la estructura **I-R/S(1)-(27)** donde R_2 es $-NR_1(CR_aR_b)_mCOOH$, m es 2, una sola R_a (es decir, uno de los dos) es hidrógeno, cada aparición de R_b es hidrógeno, y R_8 es hidrógeno:



(R_2-c)

[0068] En ciertas realizaciones, la invención proporciona compuestos de estructura **I-R/S(1)-(27)** donde R_2 es **(R_2-b)** o **(R_2-c)** donde R_a es alquilo opcionalmente sustituido con R_7, donde alquilo incluye grupos alquilo lineales y ramificados tales como metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, iso-butilo, sec-butilo y terc-butilo, así como grupos cicloalquilo como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

[0069] En ciertas realizaciones, la invención proporciona compuestos de estructura **I-R/S(1)-(27)** donde R_2 es **(R_2-b)** o **(R_2-c)** en donde R_a es metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, iso-butilo, sec-butilo o terc-butilo.

[0070] En ciertas realizaciones, la invención proporciona compuestos de estructura **I-R/S(1)-(27)** donde R_2 es **(R_2-b)** o **(R_2-c)** en donde R_a es metilo.

[0071] En ciertas realizaciones, la invención proporciona compuestos de estructura **I-R/S(1)-(27)** donde R_2 es **(R_2-b)** o **(R_2-c)** donde R_a es ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo.

[0072] En ciertas realizaciones, la invención proporciona compuestos de estructura **I-R/S(1)-(27)** donde R_2 es **(R_2-b)** o **(R_2-c)** donde R_a es heterociclo o heterociclilalquilo, cualquiera de los mismos puede estar opcionalmente sustituido con R_7.

[0073] En ciertas realizaciones, la invención proporciona compuestos de estructura **I-R/S(1)-(27)** donde R_2 es **(R_2-b)** o **(R_2-c)** donde R_a es heterociclo, tal como pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo, imidazolinilo, hexahidropirimidinilo, diazepanilo, triazinilo, imidazolilo, pirrolidinilo, furanilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidro-2H-piranilo, dioxolanilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, isoxazol, pirrolilo, piperidinilo, morfolinilo, tetrazolilina, pirrolinilo tiofenilo, benzotiofenilo, benzofuranilo, dihidrobenzofuranilo, indolilo, dihidroindolilo, azaindolilo, indazolilo, bencimidazolilo, azabencimidazolilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzotiadiazolilo, imidazopiridinilo, isoxazolopiridinilo, tianaftalenilo, purinilo, xantinilo, adeninilo, guaninilo, quinolinilo, isoquinolinilo, tetrahidroquinolinilo, quinoxalinilo y quinazolinilo, cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con R_7.

[0074] En ciertas realizaciones, la invención proporciona compuestos de estructura **I-R/S(1)-(27)** donde R_2 es **(R_2-b)** o **(R_2-c)** en donde R_a es arilo o aralquilo, cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con R_7.

[0075] En ciertas realizaciones, la invención proporciona compuestos de estructura **I-R/S(1)-(27)** donde R_2 es **(R_2-b)** o **(R_2-c)** en donde R_a es arilo o aralquilo, tal como fenilo o bencilo.

[0076] En ciertas realizaciones, la invención proporciona compuestos de estructura **I-R/S(1)-(27)** donde R_2 es **(R_2-b)** o **(R_2-c)** en donde R_a es arilo o heteroarilo sustituido con R_7.

[0077] En ciertas realizaciones, la invención proporciona compuestos de estructura **I-R/S(1)-(27)** donde R_2 es **(R_2-b)** o **(R_2-c)** en donde R_a es fenilo o bencilo sustituido con hidroxilo.

[0078] En ciertas realizaciones, la invención proporciona compuestos de estructura **I-R/S(1)-(27)** donde R_2 es **(R_2-b)** o **(R_2-c)** donde R_a es $-CH(OH)C_6H_5$.

[0079] En ciertas realizaciones, la invención proporciona compuestos de estructura **I-R/S(1)-(27)** donde R_2 es **(R_2-b)** o **(R_2-c)** donde R_a es $-(CHR_{40})_mC(O)OR_{40}$.

[0080] En ciertas realizaciones, la invención proporciona compuestos de estructura **I-R/S(1)-(27)** donde R_2 es **(R_2-b)** o **(R_2-c)** donde R_a es $-(CH_2)_mC(O)OH$.

[0081] En ciertas realizaciones, la invención proporciona compuestos de estructura **I-R/S(1)-(27)** donde R_2 es **(R_2-b)** o **(R_2-c)** donde R_a es $-(CHR_{40})_mOR_{40}$.

[0082] En ciertas realizaciones, la invención proporciona compuestos de estructura **I-R/S(1)-(27)** donde R_2 es **(R_2-b)** o **(R_2-c)** donde R_a es $-(CH_2)_mOH$.

[0083] En ciertas realizaciones, la invención proporciona compuestos de estructura **I-R/S(1)-(27)** donde R_2 es **(R_2-b)** o **(R_2-c)** donde R_a es $-CH_2OH$.

[0084] En ciertas realizaciones, la invención proporciona compuestos de estructura **I-R/S(1)-(27)** donde R_2 es **(R_2-b)** o **(R_2-c)** donde R_a es $-(CHR_{40})_mSR_{40}$.

[0085] En ciertas realizaciones, la invención proporciona compuestos de estructura **I-R/S(1)-(27)** donde R_2 es **(R_2-b)** o **(R_2-c)** donde R_a es $-(CH_2)_mSR_{40}$, donde R_{40} es H o alquilo.

[0086] En ciertas realizaciones, la invención proporciona compuestos de estructura **I-R/S(1)-(27)** donde R_2 es **(R_2-b)** o **(R_2-c)** donde R_a es $-(CHR_{40})_mNR_{41}R_{42}$.

[0087] En ciertas realizaciones, la invención proporciona compuestos de estructura **I-R/S(1)-(27)** donde R_2 es **(R_2-b)** o **(R_2-c)** donde R_a es $-(CH_2)_mNR_{41}R_{42}$.

[0088] En ciertas realizaciones, la invención proporciona compuestos de estructura **I-R/S(1)-(27)** donde R_2 es **(R_2-b)** o **(R_2-c)** donde R_a es $-(CHR_{40})_mC(O)NR_{41}R_{42}$.

[0089] En ciertas realizaciones, la invención proporciona compuestos de estructura **I-R/S(1)-(27)** donde R_2 es **(R_2-b)** o **(R_2-c)** donde R_a es $-(CH_2)_mC(O)NR_{41}R_{42}$.

[0090] En ciertas realizaciones, la invención proporciona compuestos de estructura **I-R/S(1)-(27)** donde R_2 es **(R_2-b)** o **(R_2-c)** donde R_a es $-CH_2C(O)NH_2$ o $-CH_2CH_2C(O)NH_2$

[0091] En ciertas realizaciones, la invención proporciona compuestos de estructura **I-R/S(1)-(27)** donde R_2 es **(R_2-b)** o **(R_2-c)** donde R_a es $-(CHR_{40})_mC(O)N(R_1)(CHR_{40})_mNR_{41}R_{42}$.

[0092] En ciertas realizaciones, la invención proporciona compuestos de estructura **I-R/S(1)-(27)** donde R_2 es **(R_2-b)** o **(R_2-c)** donde R_a es $-(CH_2)_mC(O)N(R_1)(CH_2)_mNR_{41}R_{42}$.

[0093] En ciertas realizaciones, la invención proporciona compuestos de estructura **I-R/S(1)-(27)** donde R_2 es **(R_2-b)** o **(R_2-c)** donde R_a es $-(CHR_{40})_mC(O)N(R_1)(CHR_{40})_mC(O)NR_{41}R_{42}$.

[0094] En ciertas realizaciones, la invención proporciona compuestos de estructura **I-R/S(1)-(27)** donde R_2 es **(R_2-b)** o **(R_2-c)** donde R_a es $-(CH_2)_mC(O)N(R_1)(CH_2)_mC(O)NR_{41}R_{42}$.

[0095] En ciertas realizaciones, la invención proporciona compuestos de estructura **I-R/S(1)-(27)** donde R_2 es **(R_2-b)** o **(R_2-c)** donde R_a es $-(CHR_{40})_mC(O)N(R_1)(CHR_{40})_mC(O)OR_{40}$.

[0096] En ciertas realizaciones, la invención proporciona compuestos de estructura **I-R/S(1)-(27)** donde R_2 es **(R_2-b)** o **(R_2-c)** donde R_a es $-(CH_2)_mC(O)N(R_1)(CH_2)_mC(O)OR_{40}$.

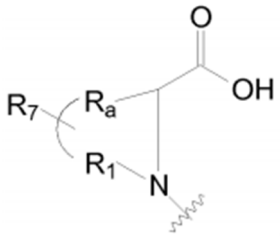
[0097] En ciertas realizaciones, la invención proporciona compuestos de estructura **I-R/S(1)-(27)** donde R_2 es **(R_2-b)** o **(R_2-c)** donde R_a es $-(CHR_{40})_m$-S-S-R_{40}.

[0098] En ciertas realizaciones, la invención proporciona compuestos de estructura **I-R/S(1)-(27)** donde R_2 es **(R_2-b)** o **(R_2-c)** donde, dentro del grupo R_a, R_1, R_{40}, R_{41} y R_{42} son hidrógeno.

[0099] En ciertas realizaciones, la invención proporciona compuestos de estructura **I-R/S(1)-(27)** donde R_2 es **(R_2-b)** o **(R_2-c)** donde, dentro del grupo R_a, m es 1.

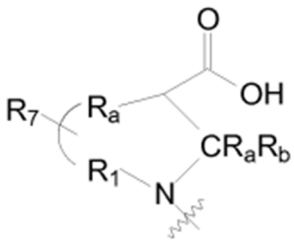
[0100] En determinadas realizaciones, la invención proporciona compuestos de estructura **I-R/S(1)-(27)** donde R_2 es **(R_2-b)** o **(R_2-c)** donde, dentro del grupo R_a, m es 2.

[0101] En determinadas realizaciones, la invención proporciona compuestos de estructura **I-R/S(1)-(27)** donde R_2 es $-N(R_1)(CR_aR_b)_mCOOR_8$ donde m es 1, R_8 es hidrógeno, R_b es hidrógeno y R_1 y R_a tomados junto con los átomos a los que están unidos forman un heterociclilo opcionalmente sustituido (de forma simple o múltiple) con R_7:



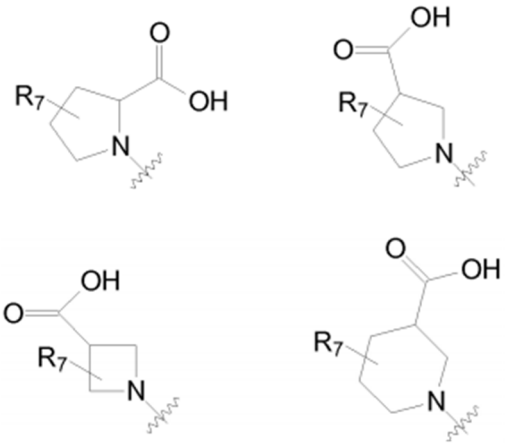
(R_2-d)

[0102] En ciertas realizaciones, la invención proporciona compuestos de estructura **I-R/S(1)-(27)** donde R_2 es -$N(R_1)(CR_aR_b)_mCOOR_8$ donde m es 2, R_8 es hidrógeno, R_b del segundo grupo (CR_aR_b) es hidrógeno y R_1 y R_a del segundo grupo (CR_aR_b) tomados junto con los átomos a los que están unidos forman un heterociclilo opcionalmente sustituido (de forma simple o múltiple) con R_7:

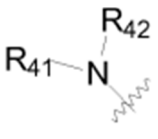


(R_2-e)

[0103] En ciertas realizaciones, la invención proporciona compuestos de estructura **I-R/S(1)-(27)** donde R_2 es **(R_2-d)** o **(R_2-e)** donde R_1 y R_a tomados junto con los átomos a los que están unidos forman azetidinilo, pirrolindinilo o piperidinilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido (de forma simple o múltiple) con R_7. Los compuestos representativos de esta realización incluyen compuestos de estructura **I-R/S(1)-(27)** donde R_2 es:



[0104] En ciertas realizaciones, la invención proporciona compuestos de estructura **I-R/S(1)-(27)** donde R_2 es $N(R_1)(R_{42})$:



(R2-f)

[0105] En determinadas realizaciones, la invención proporciona compuestos de estructura **I-R/S(1)-(27)** donde R_2 es **(R_2-f)** donde R_{41} y R_{42} son independientemente R_{40}, -$(CHR_{40})_n$-C(O) OR_{40}, -$(CHR_{40})_n$-$C(O)R_{40}$, -$(CH_2)_n$-$N(R_1)(R_7)$, arilo o heteroarilo, cuyo arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido (de forma simple o múltiple) con R_7.

[0106] En ciertas realizaciones, la invención proporciona compuestos de estructura **I-R/S(1)-(27)** donde R_2 es **(R_2-f)** donde R_{41} es hidrógeno y R_{42} es alquilo opcionalmente sustituido (de forma simple o múltiple) con R_7.

[0107] En ciertas realizaciones, la invención proporciona compuestos de estructura **I-R/S(1)-(27)** donde R_2 es **(R_2-f)** en donde R_{41} es hidrógeno y R_{42} es $-(CHR_{40})_n-C(O)OR_{40}$.

[0108] En ciertas realizaciones, la invención proporciona compuestos de estructura **I-R/S(1)-(27)** donde R_2 es **(R_2-f)** en donde R_{41} es hidrógeno y R_{42} es $-(CHR_{40})_n-C(O)R_{40}$.

[0109] En ciertas realizaciones, la invención proporciona compuestos de estructura **I-R/S(1)-(27)** donde R_2 es **(R_2-f)** donde R_{41} es hidrógeno y R_{42} es $-(CH_2)_n-N(R_1)(R_7)$.

[0110] En ciertas realizaciones, la invención proporciona compuestos de estructura **I-R/S(1)-(27)** donde R_2 es **(R_2-f)** en donde R_{41} es hidrógeno y R_{42} es arilo opcionalmente sustituido (de forma simple o múltiple) con R_7.

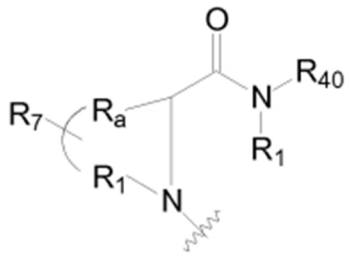
[0111] En ciertas realizaciones, la invención proporciona compuestos de estructura **I-R/S(1)-(27)** donde R_2 es **(R_2-f)** en donde R_{41} es hidrógeno y R_{42} es heteroarilo opcionalmente sustituido (de forma simple o múltiple) con R_7.

[0112] En ciertas realizaciones, la invención proporciona compuestos de estructura **I-R/S(1)-(27)** donde R_2 es **(R_2-f)** donde R_{41} y R_{42} tomados junto con el átomo de N al que están unidos forman un heterociclilo de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido (de forma simple o múltiple) con R_7.

[0113] En ciertas realizaciones, la invención proporciona compuestos de estructura **I-R/S(1)-(27)** donde R_2 es **(R_2-f),** donde R_{41} y R_{42} tomados junto con el átomo de N al que están unidos forman pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo, imidazolinilo, hexahidropirimidinilo, diazepanilo, triazinilo, imidazolilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, pirrolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo o piridinilo, cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido (de forma simple o múltiple) con R_7.

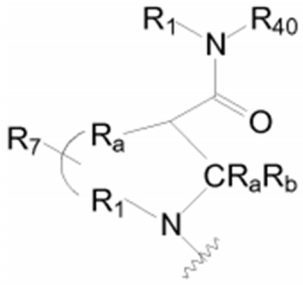
[0114] En ciertas realizaciones, la invención proporciona compuestos de estructura **I-R/S(1)-(27)** donde R_2 es $N(R_1)(CR_aR_b)_mCON(R_1)(R_{40})$.

[0115] En ciertas realizaciones, la invención proporciona compuestos de estructura **I-R/S(1)-(27)** donde R_2 es R_2 es $N(R_1)(CR_aR_b)_mCON(R_1)(R_{40})$, donde m es 1, R_b es hidrógeno y R_1 y R_a tomados junto con los átomos a los que están unidos forman un heterociclilo opcionalmente sustituido (de forma simple o múltiple) con R_7:



(R_2-g)

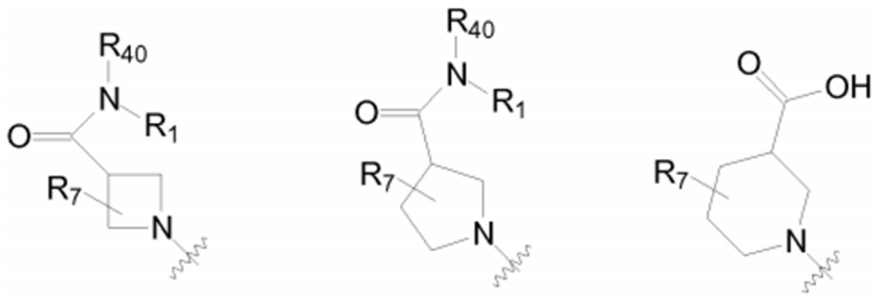
[0116] En ciertas realizaciones, la invención proporciona compuestos de estructura **I-R/S(1)-(27)** donde R_2 es R_2 es $N(R_1)(CR_aR_b)_mCON(R_1)(R_{40})$ donde m es 2, R_b del segundo grupo (CR_aR_b) es hidrógeno y R_1 y R_a del segundo grupo (CR_aR_b) tomados junto con los átomos a los que que están unidos forman un heterociclilo opcionalmente sustituido (de forma simple o múltiple) con R_7:



(R_2-h)

[0117] En ciertas realizaciones, la invención proporciona compuestos de estructura **I-R/S(1)-(27)** donde R_2 es **(R_2-h)** donde R_1 y R_a tomados junto con los átomos a los que están unidos forman azetidinilo, pirrolindinilo, piperidinilo opcionalmente sustituido (de forma simple o múltiple) con R_7. Los compuestos representativos de esta realización

incluyen compuestos de estructura **I-R/S(1)-(27)** donde R_2 es:



[0118] En ciertas realizaciones, la invención proporciona compuestos de estructura **I-R/S(1)-(27)** donde R_2 es $N(R_1)(CR_aR_b)_m$-$N(R_1)C(O)O(R_8)$.

[0119] En ciertas realizaciones, la invención proporciona compuestos de estructura **I-R/S(1)-(27)** donde R_2 es $N(R_1)(CR_aR_b)_m$-$N(R_1)(R_7)$.

[0120] En ciertas realizaciones, la invención proporciona compuestos de estructura **I-R/S(1)-(27)** donde R_2 es $N(R_1)(CR_aR_b)_mCON(R_1)$ heterociclilo.

[0121] En ciertas realizaciones, la invención proporciona compuestos de estructura **I-R/S(1)-(27)** donde R_2 es $N(R_1)(CR_aR_b)_m$-heterociclilo, heterociclilo que puede estar opcionalmente sustituido con R_7.

[0122] En ciertas realizaciones, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención junto con al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable, diluyente o excipiente.

[0123] En determinadas realizaciones, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención y un segundo medicamento. En algunas de tales realizaciones, el segundo medicamento es un agonista de GLP-1 o un inhibidor de DPPIV.

[0124] En ciertas realizaciones, la invención proporciona el uso de compuestos de la invención para la preparación de un medicamento.

[0125] En determinadas realizaciones, la invención proporciona una combinación farmacéutica que comprende un compuesto de la invención y un segundo medicamento. En varias de tales realizaciones, el segundo medicamento es un agonista o modulador del receptor de glucagón, receptor de GIP, receptor de GLP-2 o receptor de PTH o receptor de péptido 1 de tipo glucagón (GLP-1). En varias de tales realizaciones, el segundo medicamento es exenatida, liraglutida, taspoglutida, albiglutida o lixisenatida u otro péptido regulador de insulina. En varias de tales realizaciones, el segundo medicamento es un inhibidor de DPPIV, tal como sitagliptina. En varias de tales realizaciones, el segundo medicamento está médicamente indicado para el tratamiento de la diabetes de tipo II. En varias combinaciones, el segundo medicamento es un inhibidor del cotransportador de sodio-glucosa (SGLT), como un inhibidor de SGLT1 y/o SGLT2, que incluye dapagliflozina, empagliflozina y canagliflozina. En varias de tales realizaciones, el segundo medicamento es una biguanida tal como metformina, una sulfonilurea tal como glibenclamida, glipizida, gliclazida y glimepirida, una meglitinida tal como repaglinida y mateglinida, una tiazolidindiona tal como pioglitazona y rosiglitacosidasa, un inhibidor de α-glutazona tal como acarbosa y miglitol, un secuestrante de ácidos biliares como colesevelam, y/o un agonista de dopamina-2 como bromocriptina.

[0126] En ciertas realizaciones, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención y un segundo medicamento, en donde el segundo medicamento es metformina.

[0127] En ciertas realizaciones, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención y un segundo medicamento, en donde el segundo medicamento se sitagliptina.

[0128] En ciertas realizaciones, se proporciona un compuesto, composición farmacéutica o combinación farmacéutica de la invención para uso en un método para la activación, potenciación o agonismo de un péptido de tipo glucagón 1 que comprende poner en contacto el receptor con una cantidad eficaz de dicho compuesto, composición farmacéutica o combinación farmacéutica de la invención.

[0129] En realizaciones adicionales, un compuesto, composición farmacéutica o combinación farmacéutica de la invención se proporciona para su uso en un método para la activación o agonismo de un receptor de GLP-1 poniendo en contacto el receptor con una cantidad eficaz de un compuesto de la invención y péptidos GLP-1 GLP-1(9-36) y GLP-1(7-36), composición farmacéutica o combinación farmacéutica, en donde el receptor de GLP-1 está dispuesto

dentro de un mamífero vivo; en determinadas realizaciones en las que dicho mamífero es un ser humano.

[0130] En ciertas realizaciones, se proporciona un compuesto de la invención para uso en un método para el tratamiento de una afección en un sujeto para el que está indicado médicamente activación, potenciación o agonismo de un receptor de GLP-1, mediante la administración de una cantidad eficaz de dicho compuesto de la invención al sujeto con una frecuencia y durante un tiempo suficiente para proporcionar un efecto beneficioso al paciente. En otras realizaciones más, se proporciona un compuesto de la invención para su uso en un método para el tratamiento de una enfermedad en un paciente para el que la activación, potenciación o agonismo de un receptor de GLP-1 está indicada médicamente, mediante la administración de una cantidad eficaz de dicho compuesto de la invención al paciente con una frecuencia y durante un período de tiempo suficiente para proporcionar un efecto beneficioso al paciente, en donde el mal estado comprende diabetes tipo I, diabetes tipo II, diabetes gestacional, obesidad, apetito excesivo, saciedad insuficiente o trastorno metabólico. En determinadas formas de realización, el sujeto es un paciente o un ser humano. En ciertas realizaciones, el ser humano padece, o corre el riesgo de desarrollar, una enfermedad o afección seleccionada del grupo que consiste en diabetes tipo I, diabetes tipo II, diabetes gestacional, obesidad, apetito excesivo, saciedad insuficiente y trastorno metabólico. En algunas de tales realizaciones, dicha enfermedad es diabetes de tipo I o diabetes de tipo II.

[0131] En ciertas realizaciones, la invención proporciona métodos para la síntesis de ciertos compuestos, incluyendo compuestos de la invención como se ilustra más completamente en este documento. En ciertas otras realizaciones, la invención proporciona ciertos compuestos intermedios asociados con tales métodos de síntesis como se ilustra en el presente documento.

[0132] En ciertas realizaciones, el uso de un compuesto de la invención para la preparación de un medicamento adaptado para el tratamiento de un trastorno o una afección en donde se proporciona la activación o inhibición de un receptor de GLP-1 está indicado médicamente. En determinadas realizaciones, la enfermedad comprende diabetes de tipo I, diabetes de tipo II, diabetes gestacional, obesidad, apetito excesivo, saciedad insuficiente y trastorno metabólico. Preferiblemente, dicha enfermedad es diabetes de tipo I o diabetes de tipo II.

[0133] En ciertas realizaciones, el método comprende adicionalmente administrar al sujeto un segundo medicamento seleccionado del grupo de biguanidas, agonistas peptídicos de GLP-1 e inhibidores de DPPIV, donde dicho segundo medicamento es un componente de la composición farmacéutica o una segunda composición farmacéutica. En algunas de estas realizaciones, el segundo medicamento puede ser metformina, exenatida o sitagliptina.

[0134] Como se usa en la especificación y las reivindicaciones adjuntas, las formas singulares “un”, “una”, “el” y “ella” incluyen plurales referentes a menos que el contexto dicte claramente lo contrario.

[0135] Los términos "que comprende", "incluye", "que tiene", "compuesto de," son términos abiertos tal como se usa en el presente documento, y que no excluye la existencia de elementos o componentes adicionales. En un elemento de la reivindicación, el uso de las formas "que comprende", "que incluye", "que tiene" o "que está compuesto de" significa que cualquier elemento que esté comprendido, tenido, incluido o compuesto no es necesariamente el único elemento abarcado por el sujeto de la cláusula que contiene esa palabra

[0136] como se usa en el presente documento, "individual" (como en el sujeto del tratamiento) significa mamíferos y no mamíferos. Los mamíferos incluyen, por ejemplo, los seres humanos; primates no humanos, por ejemplo, simios y monos, vacas, caballos, ovejas y cabras. Entre los no mamíferos se incluyen, por ejemplo, peces y aves.

[0137] Un "receptor", como es bien conocido en la técnica, es una entidad biomolecular que generalmente comprende una proteína que se une específicamente a una clase estructural de ligandos o un único ligando nativo en un organismo vivo, cuya unión hace que el receptor transduzca la señal de unión en otro tipo de acción biológica, como señalar a una célula que ha ocurrido un evento de unión, lo que hace que la célula altere su función de alguna manera. Un ejemplo de transducción es la unión al receptor de un ligando que causa la alteración de la actividad de una "proteína G" en el citoplasma de una célula viva. Cualquier molécula, de origen natural o no, que se une a un receptor y lo activa para la transducción de señales, se denomina "agonista" o "activador". Cualquier molécula, de origen natural o no, que se une a un receptor, pero que no provoca la transducción de señales, y que puede bloquear la unión de un agonista y su consecuente transducción de señales, se denomina "antagonista". Ciertas moléculas se unen a receptores en ubicaciones distintas de los sitios de unión de sus ligandos naturales y tales moléculas de unión alostéricas pueden potenciar, activar o agonizar el receptor y pueden potenciar el efecto de un ligando natural o un ligando coadministrado.

[0138] Un "compuesto GLP-1" o "agonista GLP-1" o "activador GLP-1" o "inhibidor GLP-1" o "antagonista GLP-1" o "potenciador GLP-1" o "modulador GLP-1", como se usan los términos en este documento, se refieren a compuestos que interactúan de alguna manera con el receptor de GLP-1. Pueden ser agonistas, potenciadores o activadores, o pueden ser antagonistas o inhibidores. Un "compuesto GLP-1" de la invención puede ser selectivo para la acción de la familia de receptores GLP-1.

[0139] "Sustancialmente", como el término se usa en este documento significa completamente o casi completamente;

por ejemplo, una composición que está "sustancialmente libre" de un componente o no tiene ninguno de los componentes o contiene una cantidad tan traza que cualquier propiedad funcional relevante de la composición no se ve afectada por la presencia de la cantidad traza, o un compuesto es "sustancialmente puro" si sólo hay rastros insignificantes de impurezas presentes.

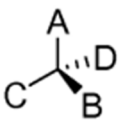
[0140] "Sustancialmente enantioméricamente o diasteroméricamente" puro significa un nivel de enriquecimiento de los enantiómeros o diastereoisómeros de un enantiómero con respecto al otro enantiómero o diastereómero de al menos aproximadamente 80%, y más preferiblemente en exceso de 80%, 85%, 90%, 95%, 98%, 99%, 99,5% o 99,9%.

[0141] "Tratar" o "tratamiento" en el sentido en el presente documento se refiere a un alivio de los síntomas asociados con un trastorno o enfermedad, o la inhibición de la progresión adicional o empeoramiento de esos síntomas, o la prevención o profilaxis de la enfermedad o trastorno.

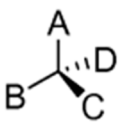
[0142] La expresión "cantidad eficaz", cuando se usa para describir el uso de un compuesto de la invención en el suministro de la terapia para un paciente que sufre de un trastorno o afección mediada por GLP-1 se refiere a la cantidad de un compuesto de la invención que es eficaz para unirse como agonista o como antagonista a un receptor de GLP-1 en los tejidos del individuo, en donde el GLP-1 está implicado en el trastorno, en donde dicha unión se produce en un grado suficiente para producir un efecto terapéutico beneficioso en el paciente. De manera similar, como se usa en este documento, una "cantidad eficaz" o una "cantidad terapéuticamente eficaz" de un compuesto de la invención se refiere a una cantidad del compuesto que alivia, en su totalidad o en parte, los síntomas asociados con el trastorno o afección, o detiene o retarda la progresión adicional o el empeoramiento de esos síntomas, o previene o proporciona profilaxis para el trastorno o afección. En particular, una "cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a una cantidad eficaz, en las dosis y durante los períodos de tiempo necesarios, para lograr el resultado terapéutico deseado actuando como agonista de la actividad del GLP-1. Una cantidad terapéuticamente eficaz es también aquella en donde cualquier efecto tóxico o perjudicial de los compuestos de la invención se ve compensado por los efectos terapéuticamente beneficiosos. Por ejemplo, en el contexto del tratamiento de una afección mediada por la activación de un receptor de GLP-1, una cantidad terapéuticamente eficaz de un agonista del receptor de GLP-1 de la invención es una cantidad suficiente para controlar la afección, para mitigar el progreso de la afección., o para aliviar los síntomas del mal estado. Ejemplos de enfermedades que pueden tratarse de esta manera incluyen la diabetes tipo II.

[0143] Todas las formas quirales, diastereoméricas, racémicas de una estructura, a menos que una forma estereoquímica particular o isomérica se indique específicamente. Los compuestos usados en la presente invención pueden incluir isómeros ópticos enriquecidos o resueltos en cualquiera o en todos los átomos asimétricos como son evidentes a partir de las representaciones, en cualquier grado de enriquecimiento. Tanto las mezclas racémicas como diastereoméricas, así como los isómeros ópticos individuales se pueden sintetizar para que estén sustancialmente libres de sus parejas enantioméricas o diastereoméricas, y todas ellas están dentro del alcance de ciertas realizaciones de la invención.

[0144] Los isómeros resultantes de la presencia de un centro quiral comprenden un par de isómeros no superponibles que se denominan "enantiómeros". Los enantiómeros individuales de un compuesto puro son ópticamente activos, es decir, son capaces de rotar el plano de la luz polarizada plana. Los enantiómeros simples se designan según el sistema *Cahn-Ingold-Prelog.* Una vez que se determina la clasificación de los cuatro grupos de prioridad, la molécula está orientada de modo que el grupo de clasificación más bajo se orienta en dirección opuesta al espectador. Entonces, si el orden de rango descendente de los otros grupos avanza en sentido horario, la molécula se designa (R) y si el rango descendente de los otros grupos avanza en sentido antihorario, la molécula se designa (*S).* En el ejemplo del *Esquema 14,* la clasificación de *Cahn-Ingold-Prelog* es A > B > C > D. El átomo de clasificación más bajo, D, está orientado en dirección contraria al espectador.



configuración (*R*)



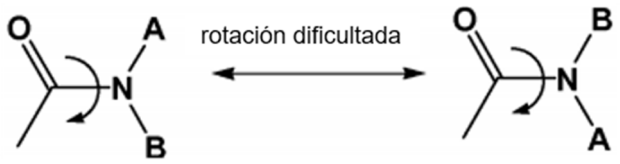
configuración (*S*)

[0145] "Isómero óptico aislado" significa un compuesto que ha sido sustancialmente purificado a partir del correspondiente isómero óptico de la misma fórmula. Preferiblemente, el isómero aislado es al menos aproximadamente 80%, y preferiblemente al menos 80% o incluso al menos 85% puro. En otras realizaciones, el isómero aislado es al menos 90% puro o al menos 98% puro, o al menos aproximadamente 99% puro, en peso.

[0146] Los enantiómeros a veces se denominan isómeros ópticos porque un enantiómero puro hace girar la luz polarizada en un plano en una dirección particular. Si la luz gira en el sentido de las agujas del reloj, entonces ese enantiómero está etiquetado como "(+)" o "d" para dextrorrotatorio, su contraparte girará la luz en sentido antihorario y está etiquetado como "(-)" o "1" para levorrotatorio.

[0147] Los términos "racemato" y "mezcla racémica" se utilizan con frecuencia indistintamente. Un racemato es una mezcla igual de dos enantiómeros. Un racemato se etiqueta "(6)" porque no es ópticamente activo (es decir, no rotará la luz polarizada en plano en ninguna dirección ya que sus enantiómeros constituyentes se cancelan entre sí).

[0148] Se entiende que debido a las propiedades químicas (es decir, resonancia dando un poco de carácter de enlace doble al enlace C-N) de la rotación restringida alrededor del enlace de unión amida (tal como se ilustra a continuación), es posible observar especies de rotámeros separadas e incluso, bajo algunas circunstancias, para aislar tales especies, ejemplo que se muestra a continuación. Se entiende además que ciertos elementos estructurales, que incluyen el volumen estérico o sustituyentes en el nitrógeno de la amida, pueden mejorar la estabilidad de un rotámero en la medida en que un compuesto puede aislarse como un rotámero estable único y existir indefinidamente. Por tanto, la presente invención incluye cualquier posible rotámero estable de compuestos de la invención que sean biológicamente activos en el tratamiento de la diabetes tipo I, diabetes tipo II, diabetes gestacional, obesidad, apetito excesivo, saciedad insuficiente o trastorno metabólico.



[0149] Todas las estructuras abarcadas dentro de una reivindicación son "químicamente factibles", lo cual quiere decir que la estructura representada por cualquier combinación o subcombinación de los sustituyentes opcionales destinados a ser recitados por la reivindicación es físicamente capaz de existencia con al menos algo de estabilidad como puede determinarse por las leyes de la química estructural y por la experimentación. Las estructuras que no son químicamente factibles no se encuentran dentro de un conjunto de compuestos reivindicados. Además, los isótopos de los átomos representados (tales como deuterio y tritio en el caso del hidrógeno) están incluidos dentro del alcance de esta invención. Por ejemplo, debe entenderse que la descripción en el presente documento de compuestos que tienen uno o más átomos de hidrógeno pretende abarcar compuestos que tienen tales átomos de hidrógeno reemplazados con deuterio (o tritio) en una o más ubicaciones. Dichos "compuestos deuterados", ya sean parciales (es decir, menos que todos los átomos de hidrógeno reemplazados por deuterio) o completos (es decir, todos los átomos de hidrógeno reemplazados por deuterio) están dentro del alcance de los compuestos de esta invención.

[0150] En general, "sustituido" se refiere a un grupo orgánico como se define en el presente documento en donde uno o más enlaces a un átomo de hidrógeno contenido en el mismo se reemplazan por uno o más enlaces a un átomo que no es hidrógeno tal como un halógeno (es decir, F, Cl, Br e I); un átomo de oxígeno en grupos tales como grupos hidroxilo, grupos alcoxi, grupos ariloxi, grupos aralquiloxi, grupos oxo (carbonilo), grupos carboxilo que incluyen ácidos carboxílicos, carboxilatos y ésteres carboxilato; un átomo de azufre en grupos tales como grupos tiol, grupos alquilo y arilo sulfuro, grupos sulfóxido, grupos sulfona, grupos sulfonilo y grupos sulfonamida; un átomo de nitrógeno en grupos tales como aminas, hidroxilaminas, nitrilos, grupos nitro, N-óxidos, hidrazidas, azidas y enaminas; y otros heteroátomos en varios otros grupos. Ejemplos de sustituyentes que pueden unirse a un átomo de carbono sustituido (u otro) incluyen F, Cl, Br, I, OR', $OC(O)N(R')_2$, CN, CF_3, OCF_3, R', O, S, C(O), S(O), metilendioxi, etilendioxi, $N(R')_2$, SR', SOR', SO_2R', $SO_2N(R')_2$, SO_3R', C(O)R', C(O)C(O)R', $C(O)CH_2C(O)R'$, $C(S)_r$', C(O)OR', OC(O)R', $C(O)N(R')_2$, $OC(O)N(R')_2$, $C(S)N(R')_2$, $(CH_2)_{0-2}NHC(O)R'$, $(CH_2)_{0-2}N(R')N(R')_2$, N(R')N(R')C(O)R', N(R')N(R')C(O)OR', $N(R')N(R')CON(R')_2$, $N(R')SO_2R'$, $N(R')SO_2N(R')_2$, N(R')C(O)OR', N(R')C(O)R', N(R')C(S)R, $N(R')C(O)N(R')_2$, $N(R')C(S)N(R')_2$, N(COR') COR', N(OR')R', $C(=NH)N(R')_2$, C(O)N(OR')R', o C(=NOR')R' en donde R' puede ser hidrógeno o un resto basado en carbono, y en donde el resto basado en carbono puede sustituirse en sí mismo.

[0151] Grupos sustituidos de alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo y cicloalquenilo, así como otros grupos sustituidos también incluyen grupos en los que uno o más enlaces a un átomo de hidrógeno están reemplazados por uno o más enlaces, incluyendo dobles o triples enlaces, a un átomo de carbono, o a un heteroátomo tal como, pero sin limitarse a, oxígeno en grupos carbonilo (oxo), carboxilo, éster, amida, imida, uretano y urea; y nitrógeno en iminas, hidroxiiminas, oximas, hidrazonas, amidinas, guanidinas y nitrilos.

[0152] Grupos de anillo sustituidos incluyen grupos sustituidos de arilo, heterociclilo y heteroarilo. Los grupos de anillo sustituidos pueden estar sustituidos con uno o más sustituyentes en cualquier posición de anillo disponible. En algunas realizaciones, dos sustituyentes en un grupo de anillo sustituido pueden tomarse junto con el anillo al que están unidos para formar un anillo, de modo que los dos anillos se fusionen entre sí. Por ejemplo, el benzodioxolilo es un sistema de anillo condensado formado por dos sustituyentes tomados juntos en un grupo fenilo.

[0153] Tales grupos de anillos sustituidos también incluyen anillos y sistemas de anillos condensados en los que un enlace a un átomo de hidrógeno está reemplazado con un enlace a un átomo de carbono. Por lo tanto, los grupos arilo, heterociclilo y heteroarilo sustituidos también pueden estar sustituidos con grupos alquilo, alquenilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo y alquinilo como se definen en el presente documento, que pueden estar ellos mismos sustituidos adicionalmente.

[0154] El término "heteroátomos" como se utiliza aquí se refiere a átomos distintos de carbono y distintos de hidrógeno, capaces de formar enlaces covalentes con el carbono. Los heteroátomos típicos son N, O y S. Cuando se hace referencia a azufre (S), se sobreentiende que el azufre puede encontrarse en cualquiera de los estados de oxidación en los que se encuentra, por lo que se incluyen los sulfóxidos (R-S(O)-R') y sulfonas (R-$S(O)_2$-R'), a menos que se especifique el estado de oxidación; por tanto, el término "sulfona" abarca sólo la forma sulfona del azufre; el término "sulfuro" abarca sólo la forma sulfuro (R-S-R') del azufre. Cuando se utilizan frases como "heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en O, NH, NR' y S", o "[variable] es O, S...", se entiende que abarcan todos los estados de oxidación sulfuros, sulfóxido y sulfonas del azufre.

[0155] Los grupos "alquilo" incluyen grupos alquilo de cadena lineal y ramificada y grupos cicloalquilo que tienen de 1 a aproximadamente 20 átomos de carbono, y típicamente de 1 a 12 átomos de carbono (C_1-C_{12} alquilo), o, en algunas realizaciones, de 1 a 8 átomos de carbono (C_1-C_8 alquilo) o, en algunas realizaciones, de 1 a 4 átomos de carbono (C_1-C_4 alquilo). En el caso de los grupos cicloalquilo, dichos grupos tienen de 3 a 20 átomos de carbono. Los ejemplos de grupos alquilo de cadena lineal incluyen grupos metilo, etilo, n-propilo, n-butilo, n-pentilo, n-hexilo, n-heptilo y n-octilo. Los ejemplos de grupos alquilo ramificados incluyen grupos isopropilo, iso-butilo, sec-butilo, t-butilo, neopentilo, isopentilo y 2,2-dimetilpropilo. Los grupos alquilo como se usan en este documento pueden incluir opcionalmente uno o más grupos sustituyentes adicionales. Los grupos alquilo sustituidos representativos pueden estar sustituidos una o más veces con cualquiera de los grupos enumerados anteriormente, por ejemplo, grupos amino, hidroxi, ciano, carboxi, nitro, tio, alcoxi y halógeno.

[0156] Los grupos "alquenilo" incluyen grupos alquilo de cadena lineal y ramificada y cíclicos como se define anteriormente, excepto que existe al menos un doble enlace entre dos átomos de carbono. Por tanto, los grupos alquenilo tienen de 2 a aproximadamente 20 átomos de carbono y típicamente de 2 a 12 átomos de carbono o, en algunas formas de realización, de 2 a 8 átomos de carbono. Los ejemplos incluyen -$CH=CH_2$, -$CH=CH(CH_3)$, -$CH=C(CH_3)_2$, -$C(CH_3)=CH_2$, -$C(CH_3)=CH(CH_3)$, -$C(CH_2CH_3)=CH_2$, -$CH=CHCH_2CH_3$, -$CH=CH(CH_2)_2CH_3$, -$CH=CH(CH_2)_3CH_3$, -$CH=CH(CH_2)_4CH_3$, vinilo, ciclohexenilo, ciclopentenilo, ciclohexadienilo, butadienilo, pentadienilo y hexadienilo entre otros.

[0157] Los grupos "alquinilo" incluyen grupos alquilo de cadena lineal y ramificada, excepto que existe al menos un triple enlace entre dos átomos de carbono. Por tanto, los grupos alquinilo tienen de 2 a aproximadamente 20 átomos de carbono y típicamente de 2 a 12 átomos de carbono o, en algunas formas de realización, de 2 a 8 átomos de carbono. Los ejemplos incluyen -C≡CH, -C≡$C(CH_3)$, -C≡$C(CH_2CH_3)$, -CH_2C≡CH, -CH_2C≡$C(CH_3)$ y -CH_2C≡$C(CH_2CH_3)$, entre otros.

[0158] Grupos "cicloalquilo" son grupos alquilo que forman una estructura de anillo, que puede estar sustituido o no sustituido, en donde el anillo está o bien completamente saturado, parcialmente insaturado, o totalmente insaturado, en donde si hay insaturación, la conjugación de los electrones pi en el anillo no dan lugar a aromaticidad. Los ejemplos de cicloalquilo incluyen grupos ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo. En algunas realizaciones, el grupo cicloalquilo tiene de 3 a 8 miembros del anillo, mientras que en otras realizaciones el número de átomos de carbono del anillo varía de 3 a 5, de 3 a 6 o de 3 a 7. Los grupos cicloalquilo incluyen además grupos cicloalquilo policíclicos tales como norbornilo, grupos adamantilo, bornilo, canfenilo, isocampenilo y carenilo, y anillos condensados tales como, pero sin limitación, decalinilo. Los grupos cicloalquilo también incluyen anillos que están sustituidos con grupos alquilo de cadena lineal o ramificada como se definió anteriormente. Los grupos cicloalquilo sustituidos representativos pueden estar monosustituidos o sustituidos una o más veces con cualquiera de los grupos enumerados anteriormente, por ejemplo, grupos amino, hidroxi, ciano, carboxi, nitro, tio, alcoxi y halógeno.

[0159] Los grupos "(cicloalquilo)alquilo", también denominados "cicloalquilalquilo", son grupos alquilo como se definieron anteriormente en los que un enlace de hidrógeno o carbono del grupo alquilo se reemplaza con un enlace a un grupo cicloalquilo como se definió anteriormente.

[0160] El término "cicloalquenilo", solo o en combinación significa un grupo alquenilo cíclico en donde al menos un doble enlace está presente en la estructura de anillo. Los grupos cicloalquenilo incluyen grupos cicloalquilo que tienen al menos un doble enlace entre dos átomos de carbono adyacentes. Así, por ejemplo, grupos cicloalquenilo que incluyen grupos ciclohexenilo, ciclopentenilo y ciclohexadienilo, así como sistemas de anillo policíclico y/o puente tales como adamantina.

[0161] Los grupos "(cicloalquenilo)alquilo", también conocidos como "cicloalquilalquilo", son grupos alquilo como se han definido anteriormente en donde un enlace de hidrógeno o carbono del grupo alquilo está sustituido con un enlace a un grupo cicloalquenilo como se ha definido anteriormente.

[0162] Los términos "carbocíclico" y "carbociclilo" denotan una estructura de anillo en donde los átomos del anillo son carbono. En algunas realizaciones, el carbociclilo tiene de 3 a 8 miembros del anillo, mientras que en otras realizaciones el número de átomos de carbono del anillo es 4, 5, 6 o 7. El carbociclilo incluye, por ejemplo, cicloalquilo y cicloalquenilo. A menos que se indique específicamente lo contrario, el anillo carbocíclico puede estar sustituido con hasta N sustituyentes en los que N es el tamaño del anillo carbocíclico con, por ejemplo, grupos amino, hidroxi, ciano, carboxi, nitro, tio, alquilo, alcoxi y halógeno.

[0163] Los grupos "(carbociclilo)alquilo", también conocidos como "carbociclilalquilos", son grupos alquilo como se han definido anteriormente en donde un enlace de hidrógeno o carbono del grupo alquilo está sustituido con un enlace a un carbociclilo como se define anteriormente.

[0164] Un "carbociclilo no aromático" o un "carbociclilalquilo no aromático" es un grupo en donde el anillo carbocíclico del carbociclilo o carbociclilalquilo es un carbociclilo completamente saturado, parcialmente insaturado, o totalmente insaturado, en donde si hay insaturación, la conjugación de los electrones pi del anillo carbocíclico no dan lugar a aromaticidad.

[0165] Grupos "arilo" son hidrocarburos aromáticos cíclicos que no contienen heteroátomos. Por tanto, los grupos arilo incluyen grupos fenilo, azulenilo, heptalenilo, bifenilo, indacenilo, fluorenilo, fenantrenilo, trifenilenilo, pirenilo, naftacenilo, crisenilo, bifenilenilo, antracenilo y naftilo. En algunas realizaciones, los grupos arilo contienen de 6 a 14 carbonos en las porciones de anillo de los grupos. La frase "grupos arilo" incluye grupos que contienen anillos condensados, tales como sistemas de anillos aromático-alifáticos condensados (por ejemplo, indanilo, tetrahidronaftilo), y también incluye grupos arilo sustituidos que tienen otros grupos que incluyen grupos alquilo, halo, amino, hidroxi, ciano, carboxi, nitro, tio o alcoxi, unidos a uno de los átomos del anillo. Los grupos arilo sustituidos representativos pueden estar monosustituidos o sustituidos más de una vez, tales como grupos fenilo o naftilo 2, 3, 4, 5 o 6 sustituidos, que pueden estar sustituidos con grupos que incluyen los enumerados anteriormente.

[0166] Los grupos "aralquilo" son grupos alquilo, alquenilo o alquinilo como se definieron anteriormente en los que un átomo de hidrógeno de un grupo alquilo, alquenilo o alquinilo se reemplaza con un grupo arilo como se definió anteriormente. Los grupos aralquilo representativos incluyen grupos bencilo (-CH_2fenilo), feniletilo (-CH_2CH_2fenilo) y feniletileno (-CH=CHfenilo) y grupos (cicloalquilarilo)alquilo condensados tales como 4-etilo-indanilo. El resto arilo o el resto alquilo, alquenilo o alquinilo o ambos están opcionalmente sustituidos con otros grupos, incluidos los grupos alquilo, halo, amino, hidroxi, ciano, carboxi, nitro, tio o alcoxi.

[0167] Grupos "heterociclilo" o "heterocíclicos" incluyen restos de anillos aromáticos y no aromáticos que contienen 3 o más miembros en el anillo, de los cuales uno o más es un heteroátomo tal como N, O, S, o P. En algunas realizaciones, heterociclilo los grupos incluyen de 3 a 20 miembros de anillo, mientras que otros grupos de este tipo tienen de 3 a 15 miembros de anillo, incluidos, por ejemplo, sistemas de anillo único que contienen 5, 6 o 7 miembros de anillo. Al menos un anillo contiene un heteroátomo, pero no es necesario que cada anillo de un sistema policíclico contenga un heteroátomo. Por ejemplo, un anillo de dioxolanilo y un sistema de anillo de benzdioxolanilo (sistema de anillo de metilendioxifenilo) son ambos grupos heterociclilo dentro del significado de la presente. Un grupo heterociclilo designado como heterociclilo C2 puede ser un anillo 5 con dos átomos de carbono y tres heteroátomos, un anillo 6 con dos átomos de carbono y cuatro heteroátomos, y así sucesivamente. Asimismo, un heterociclilo C4 puede ser un anillo 5 con un heteroátomo, un anillo 6 con dos heteroátomos, etc. El número de átomos de carbono más el número de heteroátomos se suma para igualar el número total de átomos del anillo.

[0168] El término "heterociclilo" incluye especies de anillo fusionadas incluidas las que tienen grupos aromáticos y no aromáticos fusionados. La frase también incluye sistemas de anillos policíclicos y/o puente que contienen un heteroátomo como quinuclidilo y 7-azabiciclo[2.2.1]heptano, y también incluye grupos heterociclilo que tienen sustituyentes, incluidos grupos alquilo, halo, amino, hidroxi, ciano, carboxi, nitro, tio o alcoxi, unidos a uno de los miembros del anillo. Un grupo heterociclilo como se define en este documento puede ser un grupo heteroarilo o un grupo cíclico saturado parcial o completamente que incluye al menos un heteroátomo de anillo. Los grupos heterociclilo incluyen grupos pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo, imidazolinilo, hexahidropirimidinilo, diazepanilo, triazinilo, imidazolilo, pirrolidinilo, furanilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidro-2H-pirrolilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidro-2H-pirrolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, piridinilo, tiofenilo, benzotiofenilo, benzofuranilo, dihidrobenzofuranilo, indolilo, dihidroindolilo, azaindolilo, indazolilo, bencimidazolilo, azabencimidazolilo, benzoxazolilo, benzotialdiaridina, benzoxazolilo, benzotialdiaridina, benzoxazolilo, benzotialdiaridina, isoquinolinilo, tetrahidroquinolinilo, quinoxalinilo y quinazolinilo. Los grupos heterociclilo pueden estar sustituidos. Los grupos heterociclilo sustituidos representativos pueden estar monosustituidos o sustituidos más de una vez, incluidos los anillos que contienen al menos un heteroátomo que son mono, di, tri, tetra, penta, hexa o con sustituyentes superiores con sustituyentes como los enumerados anteriormente, incluidos grupos alquilo, halo, amino, hidroxi, ciano, carboxi, nitro, tio y alcoxi, y en el caso de dos sustituyentes en el mismo átomo de carbono del heterociclo se incluyen oxo (=O) y tioxo (=S).

[0169] Los grupos "heteroarilo" son restos de anillos aromáticos que contienen 5 o más miembros del anillo, de los cuales, uno o más es un heteroátomo tal como, pero no limitado a N, O y S. Un grupo heteroarilo designado como C2-el heteroarilo puede ser un anillo de 5 con dos átomos de carbono y tres heteroátomos, un anillo 6 con dos átomos de carbono y cuatro heteroátomos y así sucesivamente. Asimismo, un heteroarilo C4 puede ser un anillo 5 con un heteroátomo, un anillo 6 con dos heteroátomos, etc. El número de átomos de carbono más el número de heteroátomos se suma para igualar el número total de átomos del anillo. Los grupos heteroarilo incluyen grupos tales como grupos pirrolilo, pirazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidilo, pirazilo, pirazinilo, pirimidinilo, tiadiazolilo, imidazolilo, oxadiazolilo, tienilo, triazolilo, tetrazolilo, triazinilo, tiazolilo, tiofenilo, oxazolilo, isoxazolilo, benzotiofenilo, benzofuranilo, indolilo, azaindolilo, indazolilo, bencimidazolilo, azabencimidazolilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzotiadiazolilo,

imidazopiridinilo, isoxazolopiridinilo, tianaftalenilo, purinilo, xantinilo, adeninilo, guaninilo, quinolinilo, isoquinolinilo, tetrahidroquinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, quinoxalinilo y quinazolinilo. Los términos "heteroarilo" y "grupos heteroarilo" incluyen compuestos de anillo condensados tales como en los que al menos un anillo, pero no necesariamente todos los anillos, son aromáticos, incluidos tetrahidroquinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, indolilo y 2,3-dihidro indolilo. El término también incluye grupos heteroarilo que tienen otros grupos unidos a uno de los miembros del anillo, incluidos los grupos alquilo, halo, amino, hidroxi, ciano, carboxi, nitro, tio o alcoxi. Los grupos heteroarilo sustituidos representativos se pueden sustituir una o más veces con grupos como los enumerados anteriormente.

[0170] Los ejemplos adicionales de grupos arilo y heteroarilo incluyen fenilo, bifenilo, indenilo, naftilo (1-naftilo, 2-naftilo), N-hidroxitetrazolilo, N-hidroxitriazolilo, N-hidroxiimidazolilo, antracenilo (1-antracenilo, 2-antracenilo, 3-antracenilo), tiofenilo (2-tienilo, 3-tienilo), furilo (2-furilo, 3-furilo), indolilo, oxadiazolilo (1,2,4-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo), tiadiazolilo (1,2,4-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo), isoxazolilo, quinazolinilo, fluorenilo, xantenilo, isoindanilo, benzhidrilo, acridinilo, tiazolilo, pirrolilo (2-pirrolilo), pirazolilo (3-pirazolilo), imidazolilo (1-imidazolilo, 2-imidazolilo, 4-imidazolilo, 5-imidazolilo), triazolilo (1,2,3-triazol-1-ilo, 1,2,3-triazol-2-ilo, 1,2,3-triazol-4-ilo, 1,2,4-triazol-3-ilo), oxazolilo (2-oxazolilo, 4-oxazolilo, 5-oxazolilo), tiazolilo (2-tiazolilo, 4-tiazolilo, 5-tiazolilo), piridilo (2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, pirimidinilo (2-pirimidinilo, 4-pirimidinilo, 5-pirimidinilo, 6-pirimidinilo), pirazinilo, piridazinilo (3-piridazinilo, 4-piridazinilo, 5-piridazinilo), prazolo[1,5-α]piridinilo, quinolilo (2-quinolilo, 3-quinolilo, 4-quinolilo, 5-quinolilo, 6-quinolilo, 7-quinolilo, 8-quinolilo), isoquinolilo (1-isoquinolilo, 3-isoquinolilo, 4-isoquinolilo, 5-isoquinolilo, 6-isoquinolilo, 7-isoquinolilo, 8-isoquinolilo), benzo[b]furanilo (2-benzo[b]furanilo, 3-benzo[b]furanilo, 4-benzo[b]furanilo, 5-benzo[b]furanilo, 6-benzo[b]furanilo, 7-benzo[b]furanilo), isobenzofuranilo, 2,3-dihidro-benzo[b]furanilo (2-(2,3-dihidro-benzo[b]furanilo), 3-(2,3-dihidro-benzo[b]furanilo), 4-(2,3-dihidro-benzo[b]furanilo), 5-(2,3-dihidro-benzo[b]furanilo), 6-(2,3-dihidro-benzo[b]furanilo), 7-(2,3-dihidro-benzo[b]furanilo), benzo[b]tiofenilo (2-benzo[b]tiofenilo, 3-benzo[b]tiofenilo, 4-benzo[b]tiofenilo, 5-benzo[b]tiofenilo, 6-benzo[b]tiofenilo, 7-benzo[b]tiofenilo), 2,3-dihidro-benzo[b]tiofenilo, (2-(2,3-dihidro-benzo[b]tiofenilo), 3-(2,3-dihidro-benzo[b]tiofenilo), 4-(2,3-dihidro-benzo[b]tiofenilo), 5-(2,3-dihidro-benzo[b]tiofenilo), 6-(2,3-dihidrobenzo[b]tiofenilo), 7-(2,3-dihidro-benzo[b]tiofenilo), indolilo (1-indolilo, 2-indolilo, 3-indolilo, 4-indolilo, 5-indolilo, 6-indolilo, 7-indolilo), indazol (1-indazolilo, 3 -indazolilo, 4-indazolilo, 5-indazolilo, 6-indazolilo, 7-indazolilo), bencimidazolilo (1-bencimidazolilo, 2-bencimidazolilo, 4-bencimidazolilo, 5-bencimidazolilo, 6-bencimidazolilo, 7-bencimidazolilo, 8-bencimidazolilo), benzoxazolilo (1-benzoxazolilo, 2-benzoxazolilo), benzotiazolilo (1-benzotiazolilo, 2-benzotiazolilo, 4-benzotiazolilo, 5-benzotiazolilo, 6-benzotiazolilo, 7-benzotiazolilo), benzo[d]isoxazolilo, carbazolilo (1-carbazolilo, 2-carbazolilo, 3-carbazolilo, 4-carbazolilo), 5H-dibenz[b,f]azepina (5H-dibenz[b,f]azepina-1-ilo, 5H-dibenz[b,f]azepina-2-ilo, 5H-dibenz[b,f]azepina-3-ilo, 5H-dibenz[b,f]azepina-4-ilo, 5H-dibenz[b,f]azepina-5-ilo), 10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepina (10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepina-1-ilo, 10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepina-2-ilo, 10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepina-3-ilo, 10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepina-4-ilo, 10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepina-5-ilo).

[0171] Grupos heterociclilalquilo son grupos alquilo, alquenilo o alquinilo como se define anteriormente en donde un enlace de hidrógeno o de carbono de un grupo alquilo, alquenilo o alquinilo se reemplaza con un enlace a un grupo heterociclilo como se definió anteriormente. Los grupos alquilo heterociclilo representativos incluyen furano-2-ilo metilo, furano-3-ilo metilo, piridin-2-ilo metilo (α-picolilo), piridin-3-ilo metilo (β-picolilo), piridin-4-ilo metilo (γ-picolilo), tetrahidrofuran-2-ilo etilo e indol-2-ilo propilo. Los grupos heterociclilalquilo pueden estar sustituidos en el resto heterociclilo, el resto alquilo, alquenilo o alquinilo, o ambos.

[0172] Los grupos "heteroarilalquilo" son grupos alquilo, alquenilo o alquinilo como se definieron anteriormente en los que un enlace de hidrógeno o carbono de un grupo alquilo, alquenilo o alquinilo se reemplaza con un enlace a un grupo heteroarilo como se definió anteriormente. Los grupos heteroarilalquilo pueden estar sustituidos en el resto heteroarilo, el resto alquilo, alquenilo o alquinilo, o ambos.

[0173] Por un "sistema de anillo", como el término se utiliza aquí, se entiende un resto que comprende uno, dos, tres o más anillos, que puede estar sustituido con grupos no cíclicos o con otros sistemas de anillos, o ambos, que puede ser completamente saturado, parcialmente insaturado, completamente insaturado o aromático, y cuando el sistema de anillo incluye más de un solo anillo, los anillos pueden ser condensados, formando puentes o espirocíclicos. Por "espirocíclico" se entiende la clase de estructuras en las que dos anillos están fusionados en un único átomo de carbono tetraédrico, como es bien conocido en la técnica.

[0174] Un "anillo monocíclico, bicíclico o policíclico, aromático o parcialmente aromático" como el término se usa en este documento se refiere a un sistema de anillo que incluye un anillo insaturado que posee electrones pi 4n + 2, o una forma parcialmente reducida (hidrogenada) de los mismos. El anillo aromático o parcialmente aromático puede incluir anillos adicionales condensados, con puentes o espiro que no son en sí mismos aromáticos o parcialmente aromáticos. Por ejemplo, naftaleno y tetrahidronaftaleno son ambos un "anillo monocíclico, bicíclico o policíclico, aromático o parcialmente aromático" dentro del significado de la presente. Además, por ejemplo, un benzo-[2.2.2]-biciclooctano es también un "anillo monocíclico, bicíclico o policíclico, aromático o parcialmente aromático" dentro del significado de la presente, que contiene un anillo de fenilo condensado con un sistema bicíclico con puente. Un anillo completamente saturado no tiene dobles enlaces en el mismo y es carbocíclico o heterocíclico dependiendo de la presencia de heteroátomos dentro del significado de la presente.

[0175] Cuando se dice que dos grupos "R" están unidos entre sí o se toman juntos para formar un anillo, se entiende

que junto con el átomo de carbono o un átomo que no es carbono (por ejemplo, un átomo de nitrógeno), a los que están unidos, pueden formar un sistema de anillo. En general, están unidos entre sí para formar un anillo de 3 a 7 miembros, o un anillo de 5 a 7 miembros. Ejemplos específicos no limitantes son el ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, piperidinilo, piperazinilo, pirolidinilo, pirrolilo, piridinilo.

[0176] El término "alcoxi" se refiere a un átomo de oxígeno conectado a un grupo alquilo, incluyendo un grupo cicloalquilo, como se ha definido anteriormente. Los ejemplos de grupos alcoxi lineales incluyen metoxi, etoxi, n-propoxi, n-butoxi, n-pentiloxi, n-hexiloxi, n-heptiloxi, n-octiloxi n-noniloxi. Los ejemplos de alcoxi ramificado incluyen isopropoxi, sec-butoxi, terc-butoxi, isopentiloxi, isohexiloxi. Los ejemplos de alcoxi cíclico incluyen ciclopropiloxi, ciclobutiloxi, ciclopentiloxi, ciclohexiloxi.

[0177] Los términos "ariloxi" y "arilalcoxi" se refieren, respectivamente, a un grupo arilo unido a un átomo de oxígeno y un grupo aralquilo unido al átomo de oxígeno en el resto alquilo. Los ejemplos incluyen fenoxi, naftiloxi y benciloxi.

[0178] Un grupo "acilo", como el término se utiliza aquí se refiere a un grupo que contiene un resto carbonilo en donde el grupo está unido a través del átomo de carbono del carbonilo. El átomo de carbono del carbonilo también está unido a otro átomo de carbono, que puede ser parte de un grupo alquilo, arilo, aralquil cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo. En el caso especial en donde el átomo de carbono del carbonilo está unido a un hidrógeno, el grupo es un grupo "formilo", un grupo acilo como se define en el presente documento. Un grupo acilo puede incluir de 0 a aproximadamente 12-20 átomos de carbono adicionales unidos al grupo carbonilo. Un grupo acilo puede incluir enlaces dobles o triples dentro del significado de la presente. Un grupo acriloilo es un ejemplo de un grupo acilo. Un grupo acilo también puede incluir heteroátomos dentro del significado aquí. Un grupo nicotinoílo (piridilo-3-carbonilo) es un ejemplo de un grupo acilo dentro del significado de la presente. Otros ejemplos incluyen grupos acetilo, benzoílo, fenilacetilo, piridilacetilo, cinamoílo y acriloílo. Cuando el grupo que contiene el átomo de carbono que está unido al átomo de carbono del carbonilo contiene un halógeno, el grupo se denomina grupo "haloacilo". Un ejemplo es un grupo trifluoroacetilo.

[0179] El término "amina" incluye aminas primarias, secundarias, y terciarias que tienen, por ejemplo, la fórmula $N(grupo)_3$ en donde cada grupo puede ser independientemente H o no H, tal como alquilo, y arilo. Las aminas incluyen $R\text{-}NH_2$, por ejemplo, alquilaminas, arilaminas, alquilarilaminas; R_2NH en donde cada R se selecciona independientemente, tales como dialquilaminas, diarilaminas, aralquilaminas, heterociclilaminas; y R_3N en donde cada R se selecciona independientemente, tales como trialquilaminas, dialquilarilaminas, alquildiarilaminas, triarilaminas. El término "amina" también incluye iones amonio como se usa en este documento.

[0180] Un grupo "amino" es un sustituyente de la forma $-NH_2$, -NHR, $-NR_2$, $-NR_3^+$, en donde cada R se selecciona independientemente y las formas protonadas de cada uno. Por consiguiente, cualquier compuesto sustituido con un grupo amino puede verse como una amina.

[0181] Un ion "amonio" incluye el ion amonio no sustituido NH_4^+, pero a menos que se especifique lo contrario, sino que también incluye cualesquiera formas protonadas o cuaternizadas de aminas. Por tanto, el clorhidrato de trimetilamonio y el cloruro de tetrametilamonio son ambos iones amonio y aminas, en el sentido de la presente.

[0182] El término "amida" (o "amido") incluye grupos amida C y N, es decir, grupos $-C(O)NR_2$, y -NRC(O)R, respectivamente. Por tanto, los grupos amida incluyen grupos carbamoílo ($-C(O)NH_2$) y grupos formamida (-NHC(O)H). Un grupo "carboxamido" es un grupo de la fórmula $C(O)NR_2$, en donde R puede ser H, alquilo, arilo, etc.

[0183] El término "carbonilo", se refiere a un grupo -C(O)-.

[0184] "Halo", "halógeno" y "haluro" incluyen flúor, cloro, bromo y yodo.

[0185] El término "perhaloalquilo" se refiere a un grupo alquilo en donde todos los átomos de hidrógeno están reemplazados por átomos de halógeno. Los grupos perhaloalquilo incluyen $-CF_3$ y $-C(CF_3)_3$. El término "haloalquilo" se refiere a un grupo alquilo en donde algunos, pero no necesariamente todos, los átomos de hidrógeno están reemplazados por átomos de halógeno. Los grupos haloalquilo incluyen $-CHF_2$ y $-CH_2F$.

[0186] El término "perhaloalcoxi" se refiere a un grupo alcoxi, donde todos los átomos de hidrógeno están reemplazados por los átomos de halógeno. Los grupos perhaloalcoxi incluyen $-OCF_3$ y $-OC(CF_3)_3$. El término "haloalcoxi" se refiere a un grupo alcoxi en donde algunos, pero no necesariamente todos, los átomos de hidrógeno están reemplazados por átomos de halógeno. Los grupos haloalcoxi incluyen $-OCHF_2$ y $-OCH_2F$.

[0187] Una "sal" tal como es bien conocido en la técnica incluye un compuesto orgánico tal como un ácido carboxílico, un ácido sulfónico, o una amina, en forma iónica, en combinación con un contraión. Por ejemplo, los ácidos en su forma aniónica pueden formar sales con cationes tales como cationes metálicos, por ejemplo sodio, potasio; con sales de amonio tales como NH_4^+ o los cationes de varias aminas, incluyendo sales de tetraalquilo amonio tales como tetrametilamonio, u otros cationes tales como trimetilsulfonio. Una sal "farmacéuticamente aceptable" o "farmacológicamente aceptable" es una sal formada a partir de un ión que ha sido aprobado para el consumo humano

y generalmente no es tóxico, como una sal de cloruro o una sal de sodio. Un "zwiterión" es una sal interna que se puede formar en una molécula que tiene al menos dos grupos ionizables, uno formando un anión y el otro un catión, que sirven para equilibrarse entre sí. Por ejemplo, los aminoácidos como la glicina pueden existir en forma zwiteriónica. Un "zwiterión" es una sal dentro del significado de la presente. Los compuestos de la presente invención pueden tomar forma de sales. El término "sales" abarca las sales de adición de ácidos libres o bases libres que son compuestos de la invención. Las sales pueden ser "sales farmacéuticamente aceptables". El término "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a sales que poseen perfiles de toxicidad dentro de un rango que proporciona utilidad en aplicaciones farmacéuticas. No obstante, las sales farmacéuticamente inaceptables pueden poseer propiedades tales como alta cristalinidad, que tienen utilidad en la práctica de la presente invención, tales como, por ejemplo, utilidad en el proceso de síntesis, purificación o formulación de compuestos de la invención.

[0188] Se pueden preparar sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables adecuadas a partir de un ácido inorgánico o de un ácido orgánico. Los ejemplos de ácidos inorgánicos incluyen los ácidos clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, nítrico, carbónico, sulfúrico y fosfórico. Los ácidos orgánicos apropiados pueden seleccionarse de clases de ácidos orgánicos alifáticos, cicloalifáticos, aromáticos, aralifáticos, heterocíclicos, carboxílicos y sulfónicos, ejemplos de los cuales incluyen ácido fórmico acético, propiónico, succínico, glicólico, glucónico, láctico, málico, tartárico, cítrico, ascórbico, glucurónico, maleico, fumárico, pirúvico, aspártico, glutámico, benzoico, antranílico, 4-hidroxibenzoico, fenilacético, mandélico, embónico (pamoico), metanosulfónico, etanosulfónico, bencenosulfónico, pantoténico, trifluorometanosulfónico, 2-hidroxietanosulfónico, alfanilometanosulfónico, 2-hidroxietanosulfónico, ciclohexilaminosulfónico, esteárico, algínico, β-hidroxibutírico, salicílico, galactárico y galacturónico. Los ejemplos de sales de adición de ácido farmacéuticamente inaceptables incluyen, por ejemplo, percloratos y tetrafluoroboratos.

[0189] Las sales adecuadas farmacéuticamente aceptables de adición de base de compuestos de la invención incluyen, por ejemplo, sales metálicas, incluyendo metal alcalino, metal alcalinotérreo y sales de metales de transición tales como, por ejemplo, calcio, magnesio, potasio, sales de zinc y sodio. Las sales de adición de bases farmacéuticamente aceptables también incluyen sales orgánicas preparadas a partir de aminas básicas tales como, por ejemplo, *N,N'*-dibenciletilendiamina, cloroprocaína, colina, dietanolamina, etilendiamina, meglumina (N-metilglucamina) y procaína. Los ejemplos de sales de adición de bases farmacéuticamente inaceptables incluyen sales de litio y sales de cianato. Aunque las sales farmacéuticamente inaceptables no son generalmente útiles como medicamentos, tales sales pueden ser útiles, por ejemplo, como intermedios en la síntesis de compuestos de Fórmula I, por ejemplo en su purificación por recristalización. Todas estas sales pueden prepararse por medios convencionales a partir del correspondiente compuesto según la Fórmula **I** haciendo reaccionar, por ejemplo, el ácido o base apropiado con el compuesto de acuerdo con la Fórmula **I.** El término "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a sales de adición de ácidos y/o bases inorgánicas u orgánicas no tóxicas, véase, por ejemplo, Lit et al., Salt Selection for Basic Drugs (1986), Int J. Pharm., 33, 201-217.

[0190] Un "hidrato" es un compuesto que existe en una composición con moléculas de agua. La composición puede incluir agua en cantidades estequiométricas, como un monohidrato o un dihidrato, o puede incluir agua en cantidades aleatorias. Como se usa el término en este documento, "hidrato" se refiere a una forma sólida, es decir, un compuesto en solución acuosa, aunque puede estar hidratado, no es un hidrato como se usa el término en este documento.

[0191] Un "solvato" es una composición similar excepto que un disolvente distinto del agua reemplaza al agua. Por ejemplo, el metanol o el etanol pueden formar un "alcoholato", que de nuevo puede ser estequiométrico o no estequiométrico. Como se usa el término en este documento, un "solvato" se refiere a una forma sólida, es decir, un compuesto en solución en un disolvente, aunque puede estar solvatado, no es un solvato como se usa el término en este documento.

[0192] Un "profármaco" tal como es bien conocido en la técnica es una sustancia que puede ser administrada a un paciente cuando la sustancia se convierte in vivo por la acción de productos bioquímicos dentro del cuerpo del paciente, tales como enzimas, al ingrediente farmacéutico activo. Los ejemplos de profármacos incluyen ésteres de grupos de ácido carboxílico, que pueden hidrolizarse mediante esterasas endógenas como se encuentran en el torrente sanguíneo de seres humanos y otros mamíferos.

[0193] Los "isótopos" son bien conocidos en la técnica y se refieren a átomos con el mismo número de protones pero diferente número de neutrones. Por ejemplo, el carbono 12, la forma más común de carbono, tiene seis protones y seis neutrones, mientras que el carbono 14 tiene seis protones y ocho neutrones.

[0194] Además, cuando se describen características o aspectos de la invención en términos de grupos de Markush, los expertos en la técnica reconocerán que la invención también se describe de este modo en términos de cualquier miembro individual o subgrupo de miembros del grupo Markush. Por ejemplo, si X se describe como seleccionado del grupo que consiste en bromo, cloro y yodo, las reivindicaciones de que X es bromo y las reivindicaciones de X que es bromo y cloro se describen completamente. Además, cuando las características o aspectos de la invención se describen en términos de grupos Markush, los expertos en la técnica reconocerán que la invención también se describe en términos de cualquier combinación de miembros individuales o subgrupos de miembros de grupos Markush. Así, por ejemplo, si X se describe como seleccionado del grupo que consiste en bromo, cloro y yodo, e Y se describe como seleccionado del grupo que consiste en metilo, etilo y propilo, las reivindicaciones de que X es bromo e Y es metilo.

están completamente descritos.

[0195] Los compuestos de GLP-1, sus sales farmacéuticamente aceptables o ésteres hidrolizables de la presente invención se pueden combinar con un vehículo farmacéuticamente aceptable para proporcionar composiciones farmacéuticas útiles para el tratamiento de las condiciones biológicas o trastornos observados en el presente documento en especies de mamíferos, y más preferiblemente, inhumanos. El vehículo particular empleado en estas composiciones farmacéuticas puede variar dependiendo del tipo de administración deseada (por ejemplo, intravenosa, oral, tópica, supositorio o parenteral).

[0196] En la preparación de las composiciones en formas orales de dosificación líquida (por ejemplo, suspensiones, elixires y soluciones), medios farmacéuticos típicos, tales como agua, glicoles, aceites, alcoholes, agentes aromatizantes, conservantes, agentes colorantes se pueden emplear. De manera similar, cuando se preparan formas de dosificación sólidas orales (por ejemplo, polvos, tabletas y cápsulas), se pueden emplear vehículos tales como almidones, azúcares, diluyentes, agentes de granulación, lubricantes, aglutinantes, agentes desintegrantes.

[0197] Otro aspecto de una realización de la invención proporciona composiciones de los compuestos de la invención, solo o en combinación con otro agonista GLP-1 u otro tipo de agente terapéutico o de segundo medicamento, o ambos. Los ejemplos no limitantes de los agonistas del receptor de GLP-1 incluyen exenatida, liraglutida, taspoglutida, albiglutida, lixisenatida y mezclas de las mismas.

[0198] En una realización, el agonista de GLP-1 es exenatida (Byetta®) o Byetta LAR®. La exenatida se describe, por ejemplo, en la patente de EE.UU. Nº 5.424.286; 6.902.744; 7.297.761.

[0199] En una realización, el agonista de GLP-1 es liraglutida (VICTOZA®) (también llamada NN-2211 y [Arg34, Lys26]-(Nepsilon-(gamma-Glu(N-alfa-hexadecanoílo))-GLP-1 (7-37)), incluye la secuencia HAEGTFTSDVSSYLEGQAAKEFIAWKVRGRG y está disponible en Novo Nordisk (Dinamarca) o Scios (Fremont, California, EE.UU.). Véase, por ejemplo, Elbrond et al., 2002, Diabetes Care. Agosto; 25 (8): 1398404; Agerso et al., 2002, Diabetologia. Febrero; 45 (2): 195-202).

[0200] En una realización, el agonista de GLP-1 es taspoglutida (número de registro CAS 275371-94-3) y está disponible en Hoffman La-Roche. Véase, por ejemplo, la patente de EE.UU. Nº 7.368.427.

[0201] En una realización, el agonista de GLP-1 es albiglutida (SYNCRIA® de GlaxoSmithKline).

[0202] En otra realización, el agonista de GLP-1 es lixisenatida (Lyxumia® de Sanofi-Aventis/Zealand Pharma).

[0203] Los ejemplos no limitantes de los segundos medicamentos son como se describen anteriormente. En varias de tales realizaciones, el segundo medicamento es exenatida, liraglutida, taspoglutida, albiglutida o lixisenatida u otro péptido regulador de insulina. En varias de tales realizaciones, el segundo medicamento es un inhibidor de DPPIV. En varias de tales realizaciones, el segundo medicamento está médicamente indicado para el tratamiento de la diabetes de tipo II. En varias de tales realizaciones, el segundo medicamento es una biguanida, una sulfonilurea, una meglitinida, una tiazolidindiona, un inhibidor de la α-glucosidasa, un secuestrante de ácidos biliares y/o un agonista de la dopamina-2.

[0204] En otra realización, el segundo medicamento es metformina.

[0205] En otra realización, el segundo medicamento es sitagliptina.

[0206] Como se establece en el presente documento, los compuestos de la invención incluyen los estereoisómeros, tautómeros, solvatos, hidratos, sales que incluyen sales farmacéuticamente aceptables, y mezclas de los mismos. Las composiciones que contienen un compuesto de la invención se pueden preparar mediante técnicas convencionales, por ejemplo, como se describe en Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 19ª Ed., 1995. Las composiciones pueden aparecer en formas convencionales, por ejemplo, cápsulas, comprimidos, aerosoles, soluciones, suspensiones o aplicaciones tópicas.

[0207] Las composiciones típicas incluyen un compuesto de la invención y un excipiente farmacéuticamente aceptable que puede ser un vehículo o un diluyente. Por ejemplo, el compuesto activo normalmente se mezclará con un vehículo, o se diluirá con un vehículo, o se incluirá en un vehículo que puede estar en forma de ampolla, cápsula, sobre, papel u otro recipiente. Cuando el compuesto activo se mezcla con un vehículo, o cuando el vehículo sirve como diluyente, puede ser un material sólido, semisólido o líquido que actúa como vehículo, excipiente o medio para el compuesto activo. El compuesto activo se puede adsorber en un vehículo sólido granular, por ejemplo contenido en un sobre. Algunos ejemplos de vehículos adecuados son agua, soluciones salinas, alcoholes, polietilenglicoles, aceite de ricino polihidroxietoxilado, aceite de cacahuete, aceite de oliva, gelatina, lactosa, terra alba, sacarosa, dextrina, carbonato de magnesio, azúcar, ciclodextrina, amilosa, estearato de magnesio, talco, gelatina, agar, pectina, goma arábiga, ácido esteárico o éteres de alquilo inferiores de celulosa, ácido silícico, ácidos grasos, aminas de ácidos grasos, monoglicéridos y diglicéridos de ácidos grasos, ésteres de ácidos grasos de pentaeritritol, polioxietileno,

hidroximetilcelulosa y polivinilpirrolidona. De manera similar, el vehículo o diluyente puede incluir cualquier material de liberación sostenida conocido en la técnica, tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo, solo o mezclado con una cera.

[0208] Las formulaciones se pueden mezclar con agentes auxiliares que no reaccionan perjudicialmente con los compuestos activos. Dichos aditivos pueden incluir agentes humectantes, agentes emulsionantes y de suspensión, sal para influir en la presión osmótica, tampones y/o agentes conservantes de sustancias colorantes, agentes edulcorantes o agentes aromatizantes. Las composiciones también se pueden esterilizar si se desea.

[0209] La vía de administración puede ser cualquier vía que transporte eficazmente el compuesto activo de la invención a la apropiada o sitio de acción deseado, tal como oral, nasal, pulmonar, bucal, subdérmica, intradérmica, transdérmica o parenteral, por ejemplo, rectal, solución de depósito, subcutánea, intravenosa, intrauretral, intramuscular, intranasal, oftálmica o un ungüento, prefiriéndose la vía oral.

[0210] Para la administración parenteral, el vehículo normalmente comprenderá agua estéril, aunque otros ingredientes que ayudan la solubilidad o sirven como conservantes pueden también ser incluidos. Además, también se pueden preparar suspensiones inyectables, en cuyo caso se pueden emplear vehículos líquidos apropiados, agentes de suspensión.

[0211] Para la administración tópica, los compuestos de la presente invención se pueden formular usando sosa, la hidratación de bases tales como pomadas o cremas.

[0212] Si un vehículo sólido se usa para la administración oral, la preparación puede ser en comprimidos, colocada en una cápsula de gelatina dura en polvo o en forma de gránulos o puede estar en la forma de un troche o pastilla. Si se usa un vehículo líquido, la preparación puede estar en forma de jarabe, emulsión, cápsula de gelatina blanda o líquido inyectable estéril tal como una suspensión o solución líquida acuosa o no acuosa.

[0213] Las formas de dosificación inyectables generalmente incluyen suspensiones acuosas o suspensiones de aceite que se pueden preparar usando un agente dispersante o humectante adecuado y un agente de suspensión. Las formas inyectables pueden estar en fase de solución o en forma de suspensión, que se prepara con un disolvente o diluente. Los disolventes o vehículos aceptables incluyen agua esterilizada, solución de Ringer o una solución salina acuosa isotónica. Alternativamente, se pueden emplear aceites estériles como disolventes o agentes de suspensión. Preferiblemente, el aceite o ácido graso no es volátil, incluyendo aceites naturales o sintéticos, ácidos grasos, mono, di o triglicéridos.

[0214] Para la inyección, la formulación también puede ser un polvo adecuado para reconstitución con una solución apropiada como se describió anteriormente. Ejemplos de estos incluyen polvos liofilizados, secados por rotación o secados por pulverización, polvos amorfos, gránulos, precipitados o particulados. Para inyección, las formulaciones pueden contener opcionalmente estabilizadores, modificadores de pH, tensioactivos, modificadores de biodisponibilidad y combinaciones de estos. Los compuestos pueden formularse para administración parenteral mediante inyección, como por inyección en bolo o infusión continua. Una forma de dosificación unitaria para inyección puede estar en ampollas o en recipientes multidosis.

[0215] Las formulaciones de la invención pueden ser diseñadas para proporcionar una liberación rápida, sostenida o retardada del activo ingrediente después de la administración al paciente empleando procedimientos bien conocidos en la técnica. Por tanto, las formulaciones también se pueden formular para liberación controlada o liberación lenta.

[0216] Las composiciones contempladas por la presente invención pueden incluir, por ejemplo, micelas o liposomas, o alguna otra forma encapsulada, o pueden administrarse en una forma de liberación prolongada para proporcionar un efecto de almacenamiento y/o suministro prolongado. Por lo tanto, las formulaciones pueden comprimirse en gránulos o cilindros e implantarse por vía intramuscular o subcutánea como inyecciones de depósito. Dichos implantes pueden emplear materiales inertes conocidos tales como siliconas y polímeros biodegradables, por ejemplo, polilactida-poliglicólido. Ejemplos de otros polímeros biodegradables incluyen poli(ortoésteres) y poli(anhídridos).

[0217] Para la administración nasal, la preparación puede contener un compuesto de la invención, disuelto o suspendido en un vehículo líquido, preferiblemente un vehículo acuoso, para aplicación de aerosoles. El portador puede contener aditivos tales como agentes solubilizantes, por ejemplo, propilenglicol, tensioactivos, potenciadores de la absorción tales como lecitina (fosfatidilcolina) o ciclodextrina, o conservantes tales como parabenos.

[0218] Para la aplicación parenteral, son particularmente adecuadas las soluciones o suspensiones inyectables, acuosas preferiblemente soluciones con el compuesto activo disuelto en aceite de ricino polihidroxilado.

[0219] Las formas de dosificación se pueden administrar al día, o más de una vez al día, tal como dos veces o tres veces al día. Alternativamente, las formas de dosificación se pueden administrar con menos frecuencia que a diario, como en días alternos, o semanalmente, si el médico que prescribe lo considera aconsejable. Los regímenes de dosificación incluyen, por ejemplo, la titulación de la dosis en la medida necesaria o útil para la indicación a tratar,

permitiendo así que el cuerpo del paciente se adapte al tratamiento y/o minimizar o evitar efectos secundarios no deseados asociados con el tratamiento. Otras formas de dosificación incluyen formas de liberación retardada o controlada. Los regímenes y/o formas de dosificación adecuados incluyen los establecidos, por ejemplo, en la última edición de *Physicians' Desk Reference.*

[0220] Una realización de la descripción también abarca profármacos de un compuesto de la invención que en administración experimentan conversión química por procesos fisiológicos metabólicos u otros antes de convertirse en sustancias farmacológicas activas. La conversión por procesos metabólicos u otros fisiológicos incluye la transformación química enzimática (por ejemplo, catalizada enzimáticamente específica) y no enzimática (por ejemplo, general o específica inducida por ácido o base) del profármaco en la sustancia farmacológica activa. En general, tales profármacos serán derivados funcionales de un compuesto de la invención que se pueden convertir fácilmente *in vivo* en un compuesto de la invención. Los procedimientos convencionales para la selección y preparación de derivados de profármacos adecuados se describen, por ejemplo, en Design of Prodrugs, ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985.

[0221] En otra realización, se proporcionan métodos de fabricación de una composición de un compuesto descrito en el presente documento, incluyendo la formulación de un compuesto de la invención con un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable. En algunas realizaciones, el vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable es adecuado para la administración oral. En algunas de tales realizaciones, los métodos pueden incluir además la etapa de formular la composición en una tableta o cápsula. En otras realizaciones, el portador o diluyente farmacéuticamente aceptable es adecuado para administración parenteral. En algunas de tales realizaciones, los métodos incluyen además la etapa de liofilizar la composición para formar una preparación liofilizada.

[0222] Los compuestos de la invención pueden usarse terapéuticamente en combinación con i) uno o más de otros moduladores de GLP-1 y/o ii) uno o más otros tipos de agentes terapéuticos o segundos medicamentos que se pueden administrar por vía oral en la misma forma de dosificación, en una forma de dosificación oral separada (por ejemplo, secuencialmente o no secuencialmente) o por inyección juntos o por separado (por ejemplo, secuencialmente o no secuencialmente). Los ejemplos de agentes terapéuticos combinados incluyen metformina, sitagliptina (MK-0431, Januvia), un antihiperglucémico oral (fármaco antidiabético) de la clase de inhibidores de la dipeptidilo peptidasa-4 (DPP-4) y exenatida (Byetta) un mimético de incretina. En otras realizaciones, el segundo medicamento es una biguanida tal como metformina, una sulfonilurea tal como glibenclamida, glipizida, gliclazida y glimepirida, una meglitinida tal como repaglinida y nateglinida, una tiazolidinadiona tal como pioglitazona y rosiglitacosona, un inhibidor de α-glutazona tal como asidasa acarbosa y miglitol, un secuestrante de ácidos biliares como colesevelam, y/o un agonista de dopamina-2 como bromocriptina.

[0223] Las combinaciones de la invención incluyen mezclas de compuestos de i) y ii) en una única formulación y compuestos de i) y ii) como formulaciones separadas. Algunas combinaciones de la invención se pueden empaquetar como formulaciones separadas en un kit. En algunas realizaciones, dos o más compuestos de ii) se formulan juntos mientras que un compuesto de la invención se formula por separado.

[0224] Las dosis y formulaciones para los otros agentes a emplear, cuando sea aplicable, serán las que se establecen en la última edición de *Physicians' Desk Reference.*

[0225] En ciertas realizaciones, la presente invención abarca compuestos que se unen con alta afinidad y especificidad para el receptor de GLP-1 de una manera agonista o como un activador o un potenciador. En determinadas realizaciones, un compuesto de la invención actúa como modulador alostérico positivo del receptor de GLP-1.

[0226] En ciertas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de la invención para su uso en un método para activar, potenciar o agonizar (es decir, tener un efecto agónico, actuar como agonista) un receptor GLP-1, con dicho compuesto de la invención. El método implica poner en contacto el receptor con una concentración adecuada de un compuesto de la invención para provocar la activación del receptor. El contacto puede tener lugar *in vitro,* por ejemplo en la realización de un ensayo para determinar la actividad de activación del receptor de GLP-1 de un compuesto inventivo sometido a experimentación relacionado con una presentación para la aprobación reglamentaria.

[0227] En ciertas realizaciones, el método para la activación de un receptor de GLP-1, también se puede llevar a cabo *in vivo,* es decir, dentro del cuerpo vivo de un mamífero, tal como un paciente humano o un animal de ensayo. El compuesto de la invención se puede suministrar al organismo vivo a través de una de las rutas descritas anteriormente, por ejemplo, por vía oral, o se puede proporcionar localmente dentro de los tejidos corporales. En presencia del compuesto de la invención, tiene lugar la activación del receptor y puede estudiarse su efecto.

[0228] Una realización de la presente invención proporciona el compuesto de la invención para su uso en un método de tratamiento de una afección en un paciente para el que la activación de un receptor de GLP-1 está indicado médicamente, en donde el paciente se administra el compuesto de la invención en una dosificación, a una frecuencia y durante un tiempo para producir un efecto beneficioso en el paciente. El compuesto de la invención se puede administrar por cualquier medio adecuado, cuyos ejemplos se describen anteriormente.

[0229] En ciertas realizaciones, la presente invención está dirigida a compuestos adaptados para actuar como moduladores o potenciadores de clase B GPCRs. Estos compuestos pueden tener actividad por sí mismos o en presencia de ligandos de receptor. Los receptores incluyen péptidos de incretina que incluyen GLP-1 (7-36) y GLP-1 (9-36).

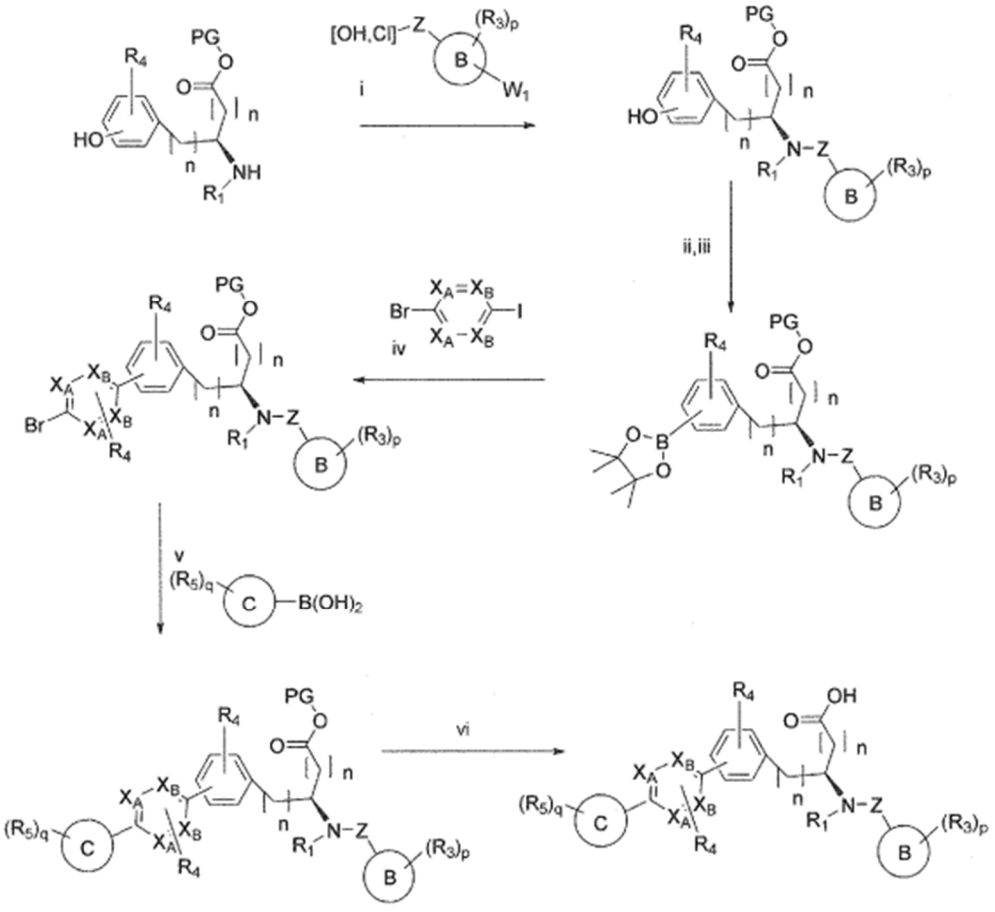
[0230] Los compuestos de la invención se proporcionan para su uso en métodos de tratamientos descritos en el presente documento que incluyen la administración de un compuesto de la invención, solo o en combinación con otro agente farmacológicamente activo o segundo medicamento a un sujeto o paciente que tiene una enfermedad para la cual está médicamente indicada la activación, la potenciación o el agonismo de un receptor del péptido 1 de tipo glucagón tal como diabetes tipo I, diabetes tipo II, diabetes gestacional, obesidad, apetito excesivo, saciedad insuficiente o trastorno metabólico.

[0231] En otra realización, se proporcionan compuestos de la invención para uso en métodos de tratamiento descritos en el presente documento, que incluyen la administración de un compuesto de la invención para el tratamiento de la enfermedad no alcohólica del hígado graso (NAFLD) y/o esteatohepatitis no alcohólica (EHNA). Se cree que la NAFLD es causada por la alteración de la homeostasis de los lípidos hepáticos y, al menos en una parte de los pacientes, puede progresar a NASH. La EHGNA se asocia con la resistencia a la insulina en la diabetes mellitus tipo 2 y el GLP1 aumenta la sensibilidad a la insulina y ayuda al metabolismo de la glucosa. Los compuestos de esta invención son beneficiosos en este contexto al servir para aumentar la oxidación de ácidos grasos, disminuir la lipogénesis y/o mejorar el metabolismo de la glucosa hepática (*ver, por ejemplo,* Lee et. Al., Diabetes Metab. J. 36: 262-267, 2012; Trevaskis et al. Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol. 302: G762-G772, 2012; Kim et al. Korean J. Physiol. Pharmacol. 18: 333-339, 2014; y ver: Armstrong et., Journal of Hepatology 62: S187-S212, 2015 para obtener resultados con liraglutida en ensayos de fase II).

Métodos generales de síntesis para preparar compuestos

[0232] Realizaciones moleculares de la presente invención pueden sintetizarse usando técnicas de síntesis estándar conocidas por los expertos en la técnica. Los compuestos de la presente invención se pueden sintetizar usando los procedimientos sintéticos generales expuestos 5 en los Esquemas 1-9.

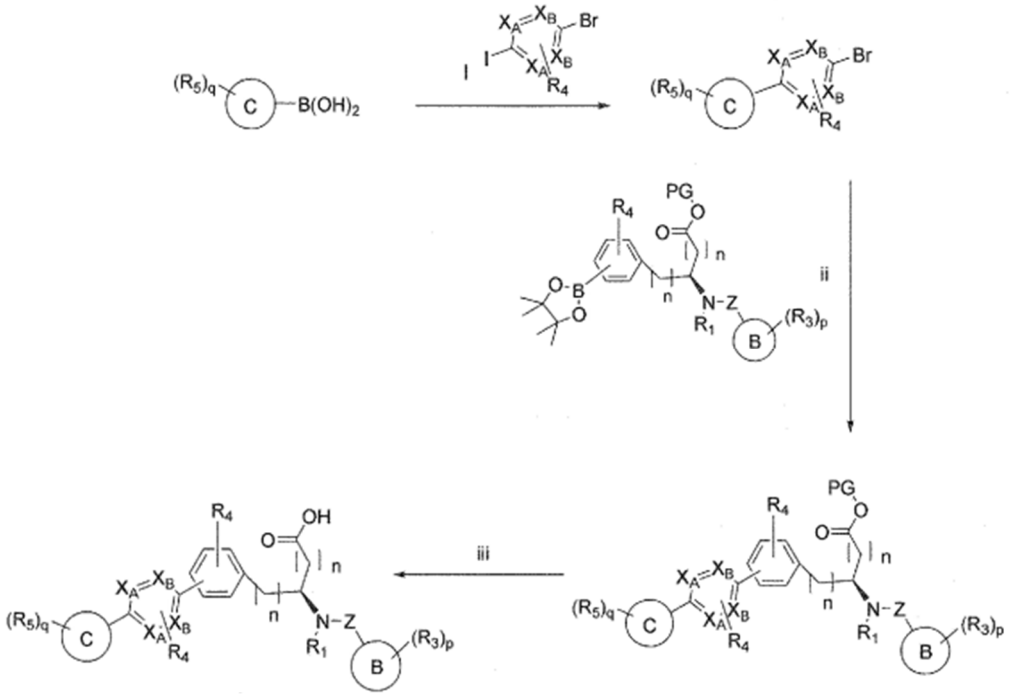
Esquema 1:



Reactivos: PG es un grupo protector y X_A y X_B son CR_4 o N; (i) Para Z = CO, entonces acoplamiento de amida con cloruro de ácido: DIEA, DCM o acoplamiento de amida con ácido: EDC, 10 HOBt, DMF o HATU, DMF; Para Z = SO_2, luego acoplamiento con cloruro de sulfonilo: DIEA o NEt_3, DCM o DMF (ii) DIEA, 1,1,1-trifluoro-*N*-fenilo-*N*-((trifluorometilo)sulfonilo)metanosulfonamida, DCM; (iii) KOAc, bis-pinacolatoborano, $PdCl_2$(dppf) o Pd(dppf)Cl_2, Na_2CO_3, THF, ACN, agua; (iv) Pd(dppf)Cl_2, Na_2CO_3, THF, ACN, agua; (v) Pd(dppf)Cl_2, Na_2CO_3, THF, ACN, agua; (vi) Desprotección, por ejemplo, desprotección del éster metílico: NaOH, MeOH, agua.

[0233] El otro enantiómero y/o diastereómeros se pueden preparar de una manera similar usando el Esquema 1.

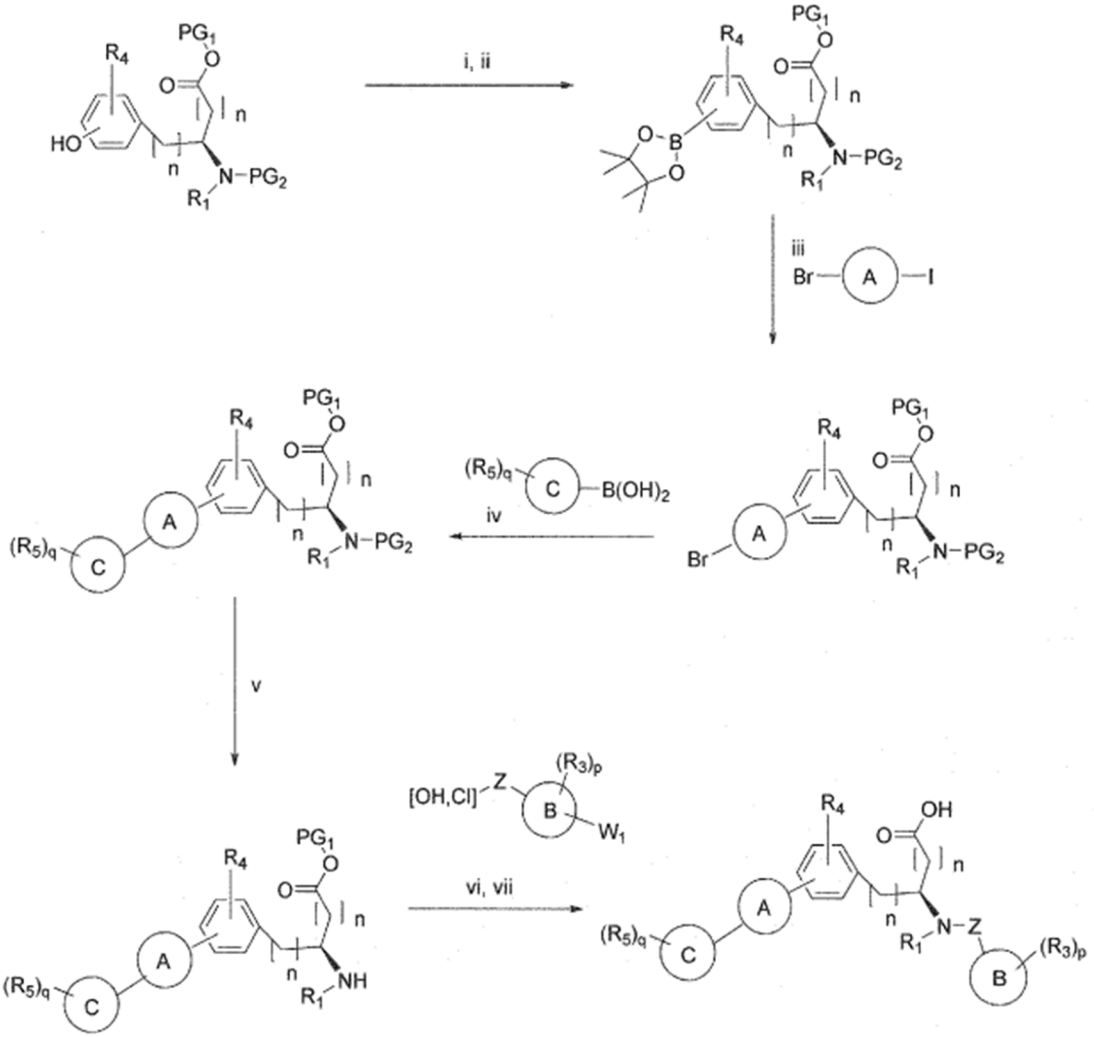
Esquema 2:



Reactivos: PG es un grupo protector y X_A y X_B son CR_4 o N; (i) Pd(dppf)Cl_2, Na_2CO_3, THF, ACN, agua; (ii) Pd(dppf)Cl_2, Na_2CO_3, THF, ACN, agua; (iii) Desprotección, por ejemplo, desprotección del éster metílico: NaOH, MeOH, agua.

[0234] El otro enantiómero y/o diastereómeros se pueden preparar de una manera similar usando el Esquema 2.

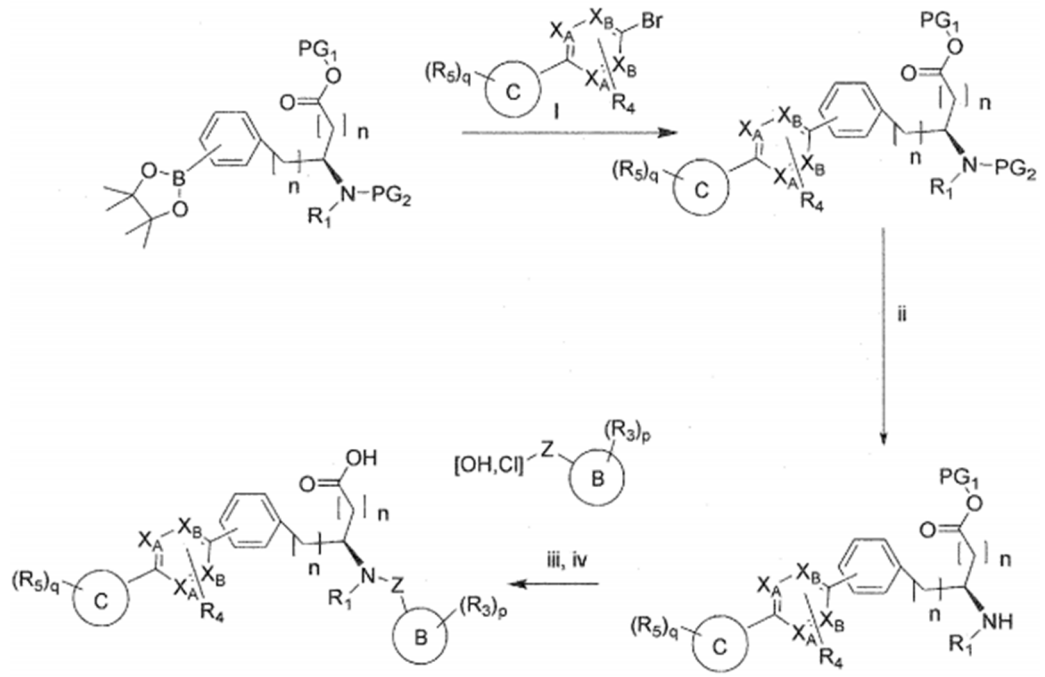
Esquema 3:



Reactivos: PG_1 y PG_2 son grupos protectores; (i) DIEA, 1,1,1-trifluoro-*N*-fenilo-*N*-((trifluorometilo)sulfonilo)metanosulfonamida, DCM; (ii) KOAc, bis-pinacolatoborano, $PdCl_2(dppf)$; (iii) $Pd(dppf)Cl_2$, Na_2CO_3, THF, ACN, agua; (iv) $Pd(dppf)Cl_2$, Na_2CO_3, THF, ACN, agua; (v) Desprotección de PG_2, por ejemplo CBZ: Pd/C, H_2, EA; (vi) Si Z = CO entonces acoplamiento de amida con cloruro de ácido: DIEA, DCM o acoplamiento de amida con ácido: EDC, HOBt, DMF o HATU, DMF; Si Z = SO_2, entonces acoplamiento con cloruro de sulfonilo: DIEA o NEt_3, DCM o DMF; (vii) Desprotección de PG_1, por ejemplo, desprotección del éster *terc*-butílico: DCM, TFA.

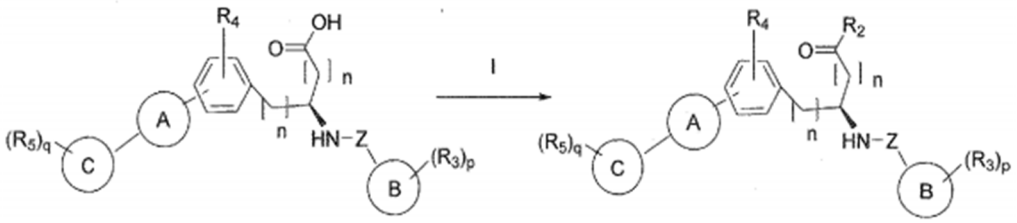
[0235] El otro enantiómero y/o diastereómeros se pueden preparar de una manera similar usando el Esquema 3.

Esquema 4:



Reactivos: PG_1 y PG_2 son grupos protectores y X_A y X_B son CR_4 o N; (i) $Pd(dppf)Cl_2$, Na_2CO_3, THF, ACN, agua; (ii) Desprotección de PG_2, por ejemplo CBZ: Pd/C, H_2, EA; (iii) Si Z = CO entonces acoplamiento de amida con cloruro de ácido: DIEA, DCM o acoplamiento de amida con ácido: EDC, HOBt, DMF o HATU, DMF; Si Z = SO_2, entonces acoplamiento con cloruro de sulfonilo: DIEA o NEt_3, DCM o DMF; (iv) Desprotección de PG_1, por ejemplo, desprotección del éster *terc*-butílico: DCM, TFA.

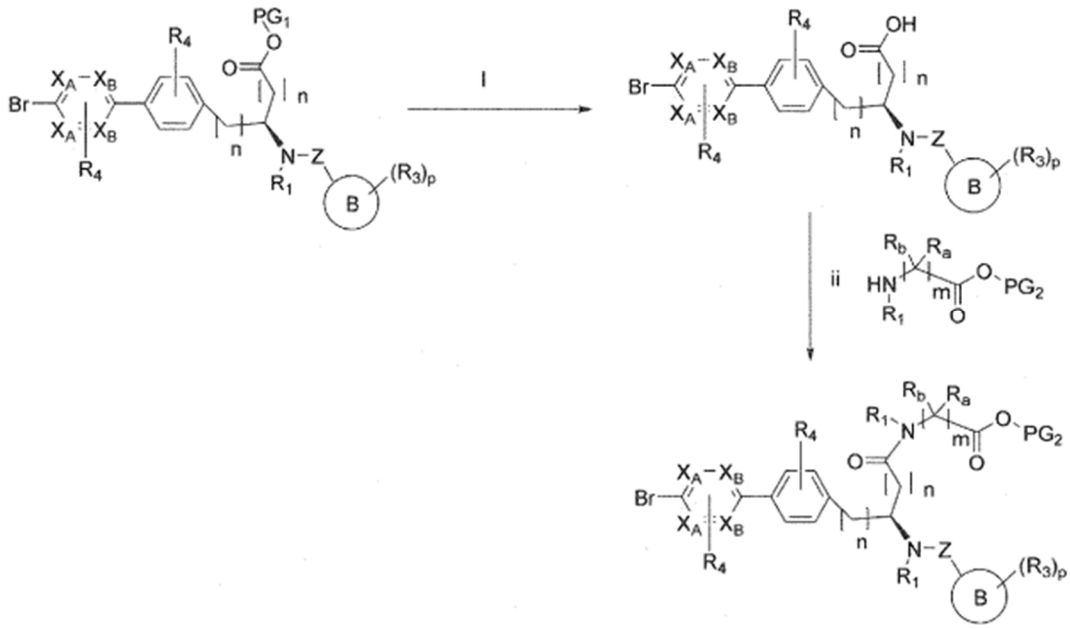
[0236] El otro enantiómero y/o diastereómeros se pueden preparar de una manera similar usando el Esquema 4.



Reactivos: PG es un grupo protector; (i) (a) donde R_2 es NR_1-$(CR_aR_b)_m$-COOH: NHR_1-$(CR_aR_b)_m$-COOPG, HATU, DMF luego desprotección, por ejemplo, desprotección de éster *terc*-butílico: DCM, TFA; (b) donde R_2 es NH-SO_2-R_8: $R_8SO_2NH_2$, DCC, DMAP, DCM (c) donde R_2 es $NR_{41}R_{42}$: $HNR_{41}R_{42}$, HATU, DMF luego desprotección, por ejemplo, desprotección del éster *terc*-butílico: DCM, TFA; (d) donde R_2 es $N(R_1)$-$(CR_aR_b)_m$-CO-$N(R_1)$-heterociclilo: $HN(R_1)$-$(CR_aR_b)_m$-CO-$N(R_1)$-heterociclilo, HATU, DMF luego desprotección p. ej., desprotección del éster *terc*-butílico: DCM, TFA; (e) donde R_2 es-$N(R_1)$-$(CR_aR_b)_m$-CO-$N(R_1)(R_7)$: NH_2-$(CR_aR_b)_m$-COOPG, HATU, DMF luego desprotección, por ejemplo, desprotección de éster *terc*-butílico: DCM, TFA luego $HN(R_1)(R_7)$, HATU, DMAP, DCM (f) donde R_2 es $N(R_1)$-$(CR_aR_b)_m$-heterociclilo: $HN(R_1)$-$(CR_aR_b)_m$-heterociclilo, HATU, DMF luego desprotección, por ejemplo, desprotección del éster *terc*-butílico: DCM, TFA.

[0237] El otro enantiómero y/o diastereoisómeros se pueden preparar de una manera similar usando el Esquema 5.

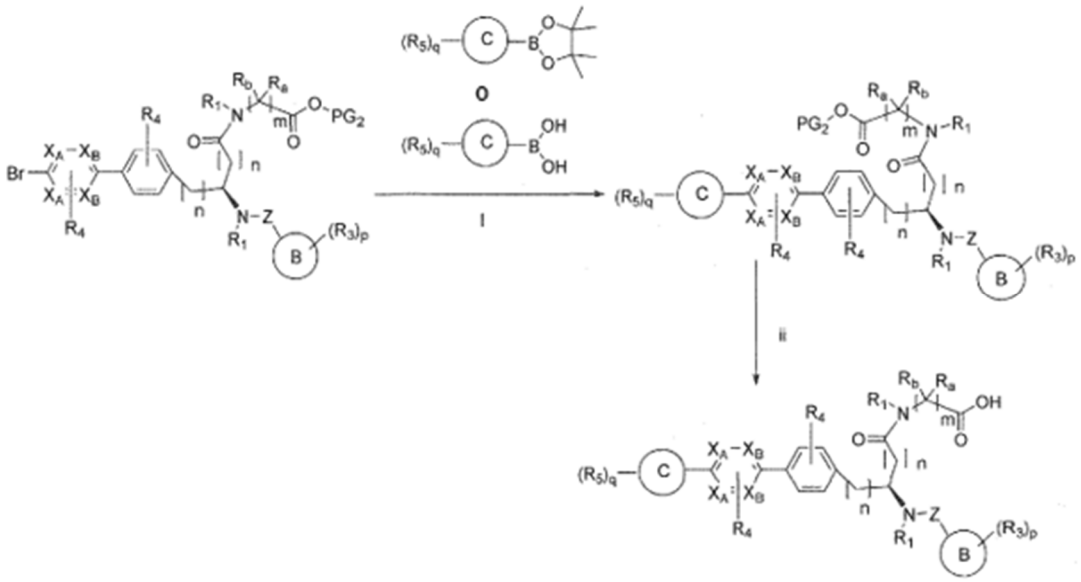
Esquema 6:



Reactivos: PG_1 y PG_2 son grupos protectores y X_A y X_B son CR_4 o N; (i) Desprotección de PG_1, por ejemplo, desprotección del éster *terc*- butílico: DCM, TFA; (ii) HATU, DIEA, DMF.

[0238] El otro enantiómero y/o diastereoisómeros se pueden preparar de una manera similar usando el Esquema 6.

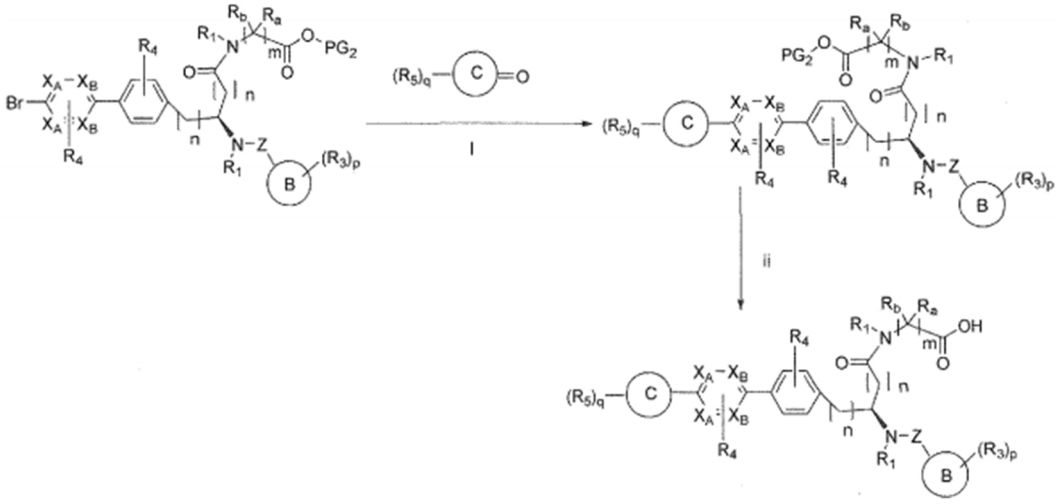
Esquema 7:



Reactivos: PG_1 y PG_2 son grupos protectores y X_A y X_B son CR_4 o N; (i) $Pd(dppf)Cl_2$, Na_2CO_3, THF, ACN, agua; (ii) Desprotección de PG_2, por ejemplo, desprotección del éster *terc*-butílico: DCM, TFA.

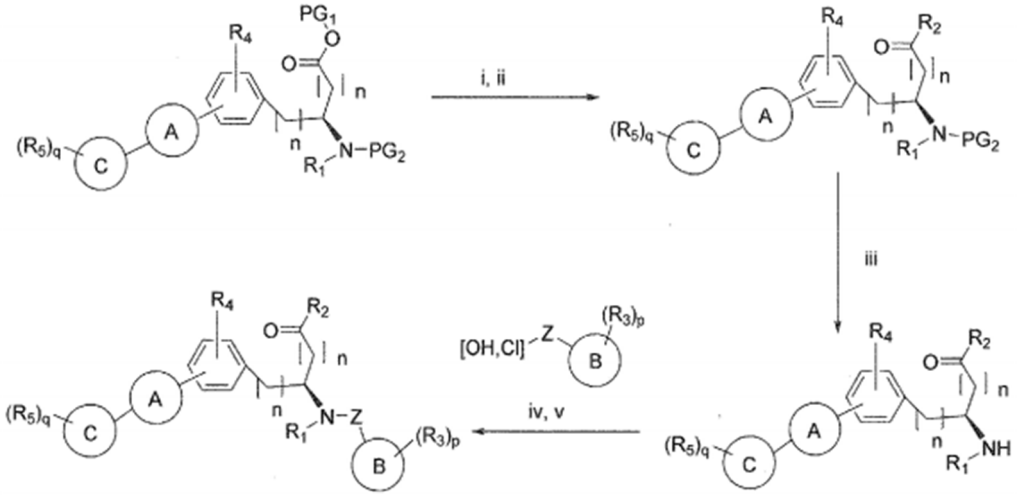
[0239] El otro enantiómero y/o diastereoisómeros se pueden preparar de una manera similar usando el Esquema 7.

Esquema 8:



Reactivos: PG_1 y PG_2 son grupos protectores y X_A y X_B son CR_4 o N; (i) Tosilhidrazina, LiOtBu, XPhos, $Pd_2(dba)_3$, diaoxano, 100°C. (ii) Desprotección de PG_2, por ejemplo, desprotección del éster *terc*-butílico: DCM, TFA.

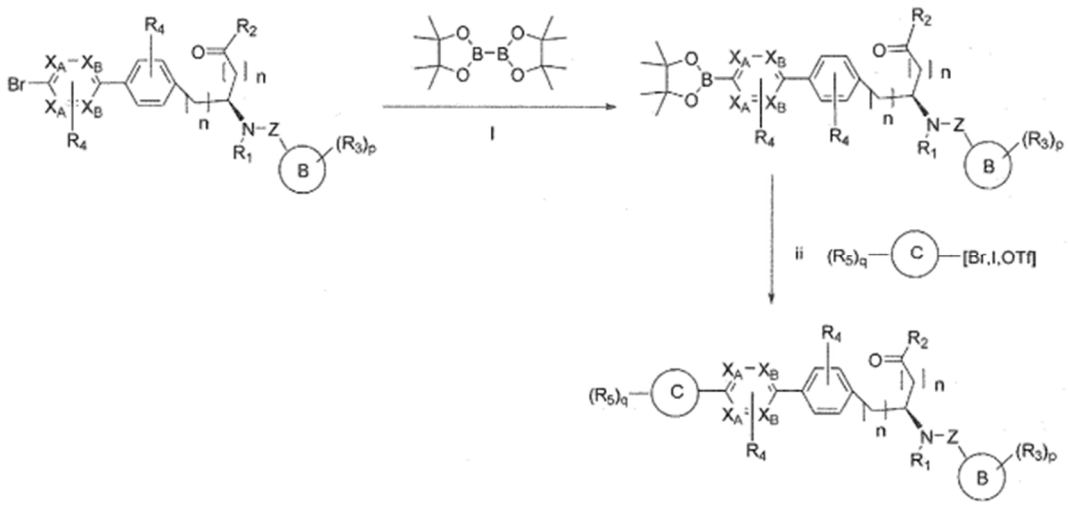
[0240] El otro enantiómero y/o diastereoisómeros se pueden preparar de una manera similar usando el Esquema 8.



Reactivos: PG_1, PG_2, PG_3 y son grupos protectores; (i) Desprotección de PG_1, por ejemplo, desprotección del éster *terc*-butílico: DCM, TFA; (ii) (a) donde R_2 es NR_1-$(CR_aR_b)_m$-COOH: NHR_1-$(CR_aR_b)_m$-$COOPG_3$, HATU, DMF; (b) donde R_2 es NH-SO_2-R_8: $R_8SO_2NH_2$, DCC, DMAP, DCM (c) donde R_2 es $NR_{41}R_{42}$: $HNR_{41}R_{42}$ HATU, DMF (d) donde R_2 es N(R_1)-$(CR_aR_b)_m$-CON(R_1)-heterociclilo: HN(R_1)-$(CR_aR_b)_m$-CO-N(R_1)-heterociclilo, HATU, DMF (e) donde R_2 es -N(R_1)-$(CR_aR_b)_m$-CON(R_1)(R_7): NH_2-$(CR_aR_b)_m$-$COOPG_3$, HATU, DMF luego desprotección p. ej., desprotección del éster *terc*-butílico: DCM, TFA luego HN(R_1)(R_7), HATU, DMAP, DCM (f) donde R_2 es N(R_1)-heterociclilo: HN(R_1)-heterociclilo, HATU, (iii) Desprotección de PG 2, por ejemplo CBZ: Pd/C, H_2, EA; (iv) Si Z = CO entonces acoplamiento amida con cloruro de ácido: DIEA, DCM o acoplamiento amida con ácido: EDC, HOBt, DMF o HATU, DMF; Si Z = SO_2, entonces acoplamiento con cloruro de sulfonilo: DIEA o NEt_3, DCM o DMF; (v) Desprotección de PG_3, por ejemplo, desprotección del éster *terc*-butílico: DCM, TFA.

[0241] El otro enantiómero y/o diastereoisómeros se pueden preparar de una manera similar usando el Esquema 9.

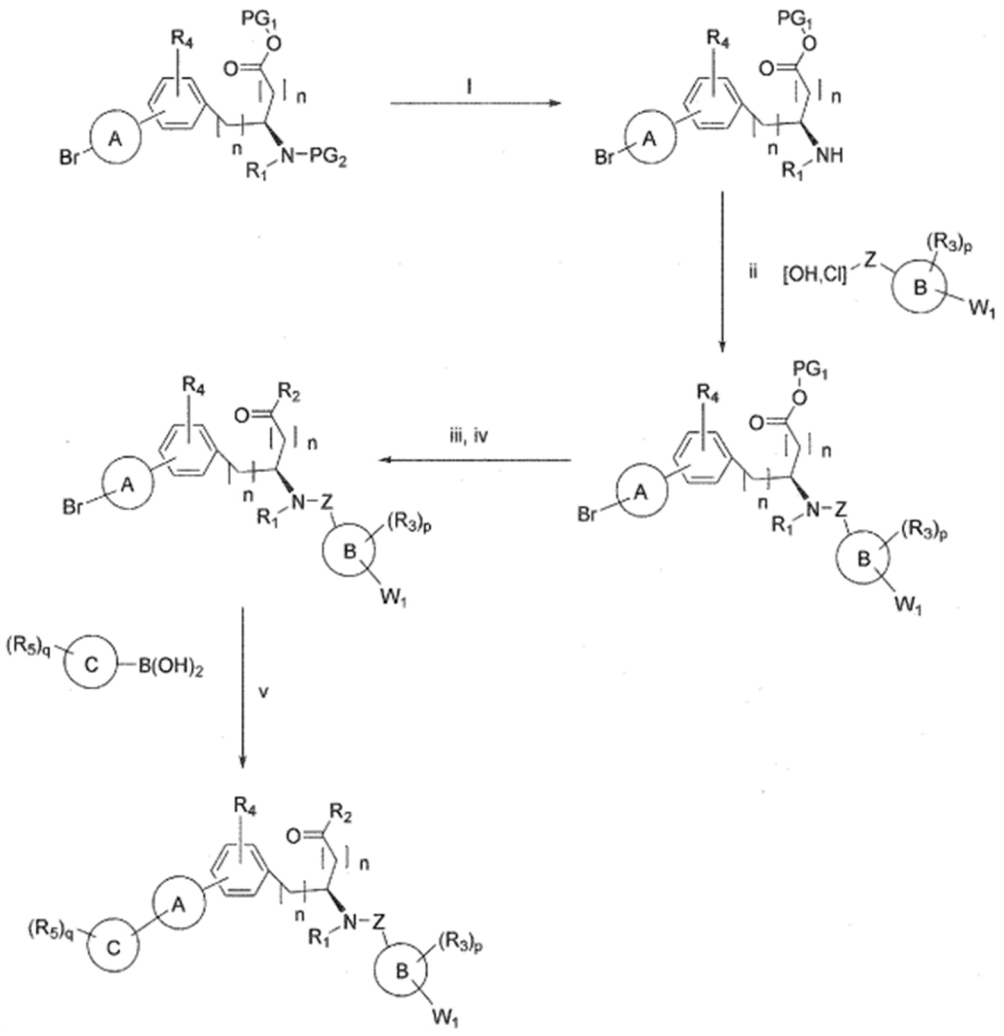
Esquema 10:



Reactivos: PG_1 y PG_2 son grupos protectores y X_A y X_B son CR_4 o N; (i) $Pd(dppf)Cl_2$, KOAc, Na_2CO_3, THF, ACN, agua; (ii) $Pd(dppf)Cl_2$, Na_2CO_3, THF, ACN, agua.

[0242] El otro enantiómero y/o diastereoisómeros se pueden preparar de una manera similar usando el Esquema 10.

Esquema 11:



Reactivos: PG_1, PG_2, PG_3 y son grupos protectores; (i) Desprotección de PG_2, por ejemplo, desprotección de Boc: 6 N HCl en isopropanol, DCM; (ii) Si Z = CO entonces acoplamiento amida con cloruro de ácido: DIEA, DCM o acoplamiento amida con ácido: EDC, HOBt, DMF o HATU, DMF; Si Z = SO_2, entonces acoplamiento con cloruro de sulfonilo: DIEA o NEt_3, DCM o DMF; (iii) Desprotección de PG_1, por ejemplo, desprotección del éster *terc*-butílico: DCM, TFA; (iv) (a) donde R_2 es NH-$(CR_aR_b)_m$-COOH: NH_2-$(CR_aR_b)_m$-$COOPG_3$, HATU, DMF luego desprotección, por ejemplo, desprotección de éster *terc*-butílico: DCM, TFA; (b) donde R_2 es NH-SO_2-R_8: $R_8SO_2NH_2$, DCC, DMAP, DCM (c) donde R_2 es $NR_{41}R_{42}$: $HNR_{41}R_{42}$, HATU, DMF luego desprotección, p. ej., desprotección del éster *terc-butílico:* DCM, TFA: (d) donde R_2 es N(R_1)-$(CR_aR_b)_m$-CO-N(R_1)-heterociclilo: HN(R_1)-$(CR_aR_b)_m$-CO-N(R_1)-heterociclilo, HATU, DMF, luego desprotección, por ejemplo, desprotección del éster *terc-butílico:* DCM, TFA; (e) donde R_2 es -N(R_1)-$(CR_aR_b)_m$-CO-N(R_1)(R_7): NH_2-$(CR_aR_b)_m$-$COOPG_3$, HATU, DMF luego desprotección, por ejemplo, desprotección de éster *terc*-butílico: DCM, TFA entonces HN(R_1)(R_7), HATU, DMAP, DCM (f) donde R_2 es N(R_1) heterociclilo: HN(R_1) heterociclilo HATU, DMF luego desprotección por ejemplo, *terc*-butil éster de desprotección: DCM, TFA; (v) Pd(dppf)Cl_2, Na_2CO_3, THF, ACN, agua.

[0243] El otro enantiómero y/o diastereoisómeros se pueden preparar de una manera similar usando el Esquema 11.

EJEMPLOS

[0244] La invención se ilustra adicionalmente mediante los siguientes ejemplos. Los ejemplos siguientes no son limitativos y son simplemente representativos de varios aspectos de la invención.

[0245] Cuñas sólidas y discontinuas dentro de las estructuras descritas en este documento ilustran estereoquímica relativa, con absoluta estereoquímica representada sólo cuando se especifique o se delinee.

Métodos generales

Espectros de RMN

[0246] ^{1}H RMN (400 MHz) y ^{13}C RMN (100 MHz) se obtuvieron en solución de cloroformo deuterado ($CDCl_3$) o dimetilo sulfóxido (d_6-DMSO). Los espectros de RMN se procesaron usando MestReNova 6.0.3-5604.

Datos de CLEM

[0247] Los espectros de masas (CLEM) se obtuvieron usando uno de los 6 sistemas. Sistema **1a:** Sistema HPLC Agilent 1100/6110 equipado con una columna Thompson ODS-A, 100A, 5 µ (50 x 4,6 mm) que utiliza agua con ácido fórmico al 0,1% como fase móvil A, acetonitrilo con ácido fórmico al 0,1% como móvil fase B, agua con acetato de amonio 5 mM como fase móvil C y acetonitrilo con acetato de amonio 5 mM como fase móvil D con un caudal de 1 ml/min. *Método 1:* 20-100% de fase móvil B (80-0% A) durante 2,5 min y luego mantenido al 100% B durante 2,5 min. *Método 2:* fase móvil B al 5% (95% A) durante 1 min, 5-95% B durante 9 min, luego se mantuvo a 95% B durante 5 min. *Método 3:* 20-100% de fase móvil B (80-0% A) durante 2,5 min y luego mantenido al 100% B durante 4,5 min. *Método 12:* 5% D (95% C) durante 1 min. luego 5-95% D durante 9 min. y se mantuvo al 95% de D durante 5 min. Sistema **1b:** Agilent sistema 1100/6110 HPLC equipado con un Agilent Poroshell 120 EC-C8, 2,7 µ (50 columna x 3 mm) utilizando agua con acetato amónico 5 mM como fase móvil C, y acetonitrilo con amonio 5 mM de etilo como fase móvil D con un caudal de 1 mL/min. *Método 13:* 5% D (95% C) a 95% D durante 12 min. luego se mantuvo a 95% D durante 2,8 min. ya 5% de D durante 0,2 min. **Sistema 1c:** Sistema de HPLC Agilent 1100/6110 equipado con una columna Agilent Poroshell 120 EC-C18 de 2,7 µ (50 x 3 mm) que utiliza agua con acetato de amonio 5 mM como fase móvil C y acetonitrilo con acetato de amonio 5 mM como fase móvil D con un caudal de 1 mL/min. *Método 14:* 5% D (95% C) a 95% D durante 12 min. luego se mantuvo a 95% D durante 2,8 min. y luego al 5% de D durante 0,2 min. *Método 15:* 20% D (80% C) a 95% D durante 3 min. y mantener a 95% D 1,8 min y luego a 20% D durante 0,2 min. *Método 16:* 20% D (80% C) a 95% D durante 3,0 min. y mantener a 95% D durante 3,8 min. luego 20% D durante 0,2 min. **Sistema 1d:** Sistema HPLC Agilent 1100/6110 equipado con una columna Agilent Poroshell 120 EC-C8 de 2,7 µ (50 x 3 mm) que utiliza agua con acetato de amonio 5 mM como fase móvil C y acetonitrilo con acetato de amonio 5 mM como fase móvil D con un caudal de 1 mL/min. *Método 18:* 20% D (80% C) a 95% D durante 3 min. y mantener a 95% D 1,8 min y luego a 20% D durante 0,2 min. *Método 19:* 20% D (80% C) a 95% D durante 3,0 min. y mantener a 95% D durante 3,8 min. luego 20% D durante 0,2 min. *Método 20:* 5% D (95% C) a 95% D durante 12 min y luego se mantuvo a 95% D durante 2,8 min. y luego al 5% de D durante 0,2 min. **Sistema 1e:** Sistema HPLC Agilent 1100/6110 equipado con una columna Waters X-Bridge C-8 de 3,5 µ (50 x 4,6 mm) que utiliza agua con acetato de amonio 5 mM como fase móvil C y acetonitrilo con acetato de amonio 5 mM como la fase móvil D con un caudal de 1 mL/min. *Método 25:* 20% D (80% C) a 95% D durante 3 min. luego se mantuvo a 95% D durante 3,8 min. y luego al 5% de D durante 0,2 min. *Método 26:* 20% D (80% C) a 95% D durante 3 min. y mantener a 95% D 1,8 min y luego a 20% D durante 0,2 min. *Método 28:* 20% D (80% C) a 95% D durante 12,0 min. y mantener a 95% D durante 2,8 min. luego 20% D durante 0,2 min. **Sistema 2:** Agilent 1200 CLEM equipado con una columna Agilent Zorbax Extend RRHT de 1,8 mm (4,6 x 30 mm) que utiliza agua con ácido fórmico al 0,1% como fase móvil A y acetonitrilo con ácido fórmico al 0,1% como fase móvil B. *Método 4:* Fase móvil B al 5-95% durante 3,0 min con un caudal de 2,5 ml/min, luego se mantuvo al 95% durante 0,5 min con un caudal de 4,5 ml/min. *Método 5:* 5-95% de fase móvil B durante 14 min con una velocidad de flujo de 2,5 ml/min, luego se mantuvo al 95% durante 0,5 min con una velocidad de flujo de 4,5 ml/min.

Sistema 3: Sistema CLEM Waters Fractionlynx equipado con una columna Agilent Zorbax Extend RRHT de 1,8 mm (4,6 x 30 mm) que utiliza agua con ácido fórmico al 0,1% como fase móvil A y acetonitrilo con ácido fórmico al 0,1% como fase móvil B. *Método 6:* 5-95% de fase móvil B durante 3,0 min con un caudal de 2,5 ml/min, luego se mantuvo al 95% durante 0,5 min con un caudal de 4,5 ml/min. *Método* 7: 5-95% de fase móvil B durante 14 min con una velocidad de flujo de 2,5 ml/min, luego se mantuvo al 95% durante 0,5 min con una velocidad de flujo de 4,5 ml/min. **Sistema 4:** Agilent 1260 CLEM equipado con una columna Agilent Zorbax Extend RRHT de 1,8 mm (4,6 x 30 mm) que utiliza agua con ácido fórmico al 0,1% como fase móvil A y acetonitrilo con ácido fórmico al 0,1% como fase móvil B. *Método 8:* Fase móvil B al 5-95% durante 3,0 min con un caudal de 2,5 ml/min, luego se mantuvo al 95% durante 0,5 min con un caudal de 4,5 ml/min. *Método 9:* 5-95% de fase móvil B durante 14 min con un caudal de 2,5 mL/min, luego mantenido al 95% durante 0,5 min con un caudal de 4,5 mL/min. **Sistema 5:** Agilent 1260 CLEM equipado con una columna Waters Xselect CSH C18 de 3,5 mm (4,6 x 50 mm) que utiliza agua con ácido fórmico al 0,1% como fase móvil A y acetonitrilo con ácido fórmico al 0,1% como fase móvil B. *Método 10:* El gradiente fue 5-95% de fase móvil B durante 13,0 min con un caudal de 2,5 ml/min, luego se mantuvo al 95% durante 1,0 min con un caudal de 4,5 ml/min. *Método 11:* El gradiente fue de 5-95% de fase móvil B durante 3.0 min con una velocidad de flujo de 2.5 mL/min, luego se mantuvo al 95% durante 0.6 min con una velocidad de flujo de 4.5 mL/min. **Sistema 6:** Sistema Waters Acquity UPLC equipado con una columna Acquity UPLC BEH C18, 1,7 mm (2,1 x 50 mm) o Phenomenex Kinetex C18, 1,7 mm (2,1 x 50 mm) que utiliza agua con formiato de amonio 10 mM como fase móvil A, acetonitrilo como fase móvil B con un caudal de 0,5 mL/min. *Método 17:* 10% de fase móvil B (90% A) durante 0,5 min, 10-95% B durante 3 min, luego se mantiene al 95% B durante 1,1 min, 95-10% B durante 0,1 min y luego se mantiene durante 0,3 min y el tiempo de ejecución total es de 5 min. *Método 23:* 20% de fase móvil B (80% A) durante 0,5 min, 20-95% B durante 3 min, luego se mantiene al 95% B durante 1,1 min, 95-20% B durante 0,1 min, luego se mantiene durante 0,3 min y el tiempo de ejecución total es de 5 min. *Método 24:* 30% de fase móvil B (70% A) durante 0,5 min, 30-95% B durante 2,2 min, luego se mantiene al 95% B durante 1,9 min, 95-30% B durante 0,1 min, luego se mantiene durante 0,3 min y el tiempo de ejecución total es de 5 min. *Método* 27: 40% de fase móvil B (60% A) durante 0,5 min, 40-95% B durante 1,9 min, luego se mantiene a 95% B durante 2,2 min, 95-40% B durante 0,1 min, luego se mantiene durante 0,3 min y el tiempo de ejecución total es de 5 min. *Método 21:* 20% de fase móvil B (80% A) durante 0,5 min, 20-95% B durante 2,7 min, luego se mantiene a 95% B durante 1,4 min, 95-20% B durante 0,1 min, luego se mantiene durante 0,3 min y el tiempo de ejecución total es de 5 min. *Método 22:* 40% de fase móvil B (60% A) durante 0,5 min, 40-95% B durante 1,6 min, luego se mantiene al 95% B durante 2,5 min, 95-40% B durante 0,1 min, luego se mantiene durante 0,3 min y el tiempo de ejecución total es de 5 min.

Hidrogenaciones

[0248] Las reacciones de hidrogenación se llevaron a cabo usando un reactor de Thales Nanotechnology cubo H equipado con el CatCart especificado o el uso de técnicas estándar de laboratorio.

Condiciones de reacción y abreviaturas

[0249] La piridina, el diclorometano (DCM), el tetrahidrofurano (THF) y el tolueno utilizados en los procedimientos procedían de botellas Aldrich Sure-Seal o disolvente seco Acros AcroSeal y se mantuvieron bajo nitrógeno (N_2). Todas las reacciones se agitaron magnéticamente y las temperaturas son temperaturas de reacción externas. Se utilizan las siguientes abreviaturas: acetato de etilo (AE), 1-metilo-2-pirrolidinona (NMP), trietilamina (TEA), *N*-hidroxibenzotriazol (HOBt), clorhidrato de carbodiimida 1-etilo-3-(3-dimetilaminopropilo) (EDC), *N,N*-dimetilformamida (DMF), dimetilacetamida (DMA), dicarbonato de di-*terc*-butilo (Boc_2O), *N,N*-diisopropiletilamina (DIEA), ácido acético (AcOH), ácido clorhídrico (HCl), *O*-(7-azabenzotriazol-1-ilo)-*N,N,N',N'*-hexafluorofosfato de tetrametiluronio (HATU), 4-dimetilaminopiridina (DMAP), *terc*-butanol (*t*-BuOH), hidruro de sodio (NaH), triacetoxiborohidruro de sodio ($Na(OAc)_3BH$), etanol (EtOH), metanol (MeOH), acetonitrilo (ACN).

Purificaciones

[0250] Las cromatografías se llevaron a cabo usando un sistema de purificación de flash Combiflash Rf (Teledyne Isco) equipado con columnas Redisep (Teledyne Isco), Telos (Kinesis) o GraceResolv (Grace Davison Discovery Sciences) de gel de sílice (SiO_2). Las purificaciones por HPLC preparativa se realizaron usando uno de dos sistemas. **Sistema 1:** Sistema Varian ProStar/PrepStar equipado con una columna Waters SunFire Prep C18 OBD de 5 mm (19 x 150 mm) que utiliza agua que contiene ácido trifluoroacético al 0,05% como fase móvil A y acetonitrilo con ácido trifluoroacético al 0,05% como fase móvil B. El gradiente fue 40-95% de fase móvil B durante 10 min, se mantuvo al 95% durante 5-10 min y luego volvió al 40% durante 2 min con un caudal de 18 ml/min. Las fracciones se recogieron usando un colector de fracciones Varian Prostar mediante detección UV a 254 nm y se evaporaron usando una bomba de vacío Savant SpeedVac Plus o una Genevac EZ-2. Sistema 2: Sistema Waters Fractionlynx equipado con una columna Agilent Prep-C18 de 5 mm (21,2 x 50 mm) que utiliza agua que contiene ácido fórmico al 0,1% como fase móvil A y acetonitrilo con ácido fórmico al 0,1% como fase móvil B. El gradiente era fase móvil B al 45-95% durante 7,5 min, mantenida al 95% durante 1 min, y luego volvió al 45% durante 1,5 min con un caudal de 28 ml/min. Las fracciones se recogieron mediante detección UV a 254 nm o en masa y se evaporaron usando un Genevac EZ-2.

Métodos quirales

[0251] Método quiral 1: Este método se utilizó para detectar exceso enantiomérico del centro quiral de tirosina y no otros estereocentros dentro de los compuestos ejemplificados. El exceso enantiomérico se determinó mediante la integración de picos que se separaron en una columna Diacel Chiralpak IA, 4,6 x 250 mm, tamaño de partícula de 5 mm. Los disolventes utilizados fueron "Disolvente A": 4:1 (hexanos con TFA al 0,2%): DCM y "Disolvente B": EtOH. El caudal se mantuvo a 1,0 ml/min con el siguiente gradiente: aumentar el disolvente B del 2 al 10% durante 30 minutos, mantener el disolvente B al 10% durante 15 minutos.

[0252] Método quiral 2: Exceso enantiomérico se determinó por integración de los picos que fueron separados en un Daicel Chiralpak IC, columna de 4,6 x 250 mm, tamaño de partícula 5 mm corriendo una mezcla isocrática de 76% (0,2% de TFA en *iso*-hexanos), DCM al 19% y EtOH al 5% a un caudal de 1,5 ml/min.

[0253] HPLC preparativa quiral: Esto se llevó a cabo usando un sistema de HPLC preparativa Gilson equipado con una columna Daicel Chiralpak IC, columna de 20 x 250 mm, tamaño de partícula de 5 mm corriendo una mezcla isocrática de fase móvil A (60% (0,2% TFA en *iso*-hexanos) y 40% de DCM) a 15 ml/min y columna a dilución con fase móvil B (EtOH) a 1,5 ml/min. Las fracciones se recogieron por detección UV a 254 nm y se evaporaron usando un Genevac EZ-2.

Procedimientos generales

Procedimiento general 4: Hidrólisis de ésteres a ácidos.

[0254] A una solución en agitación de éster (1 eq) en THF o dioxano y agua, se añadió NaOH o LiOH (1-3 eq). La mezcla de reacción se agitó hasta 60ºC durante hasta 18 h. La mezcla de reacción se neutralizó con AcOH o HCl y se diluyó con agua o se concentró. Si la mezcla de reacción se diluyó con agua, entonces se añadió HCl para acidificar la mezcla de reacción a un pH de aproximadamente 2. El precipitado resultante se aisló por filtración para producir un producto que se puede purificar por cromatografía, HPLC preparativa o usar sin purificación. Si la mezcla de reacción se concentró, el material bruto se diluyó con DCM o AE y se lavó con salmuera. La capa orgánica se concentró y se purificó mediante cromatografía o HPLC preparativa para dar el producto final. Alternativamente, el material crudo se puede transportar sin purificación.

Procedimiento general 7: Preparación de amidas mediante acoplamiento peptídico.

[0255] Se trató una solución de amina (1,0 eq) y base (DIEA, TEA o NMM) (0 - 3,0 eq) en DCM o DMF (0,08 - 0,10 M) con el ácido carboxílico apropiado (1,0 - 1,5 eq). A esta mezcla se le añadió el reactivo de acoplamiento. El reactivo de acoplamiento podría ser HATU (1,05 - 2,5 eq) opcionalmente con DMAP (0,01 - 1 eq), EDC (1,5 eq) con HOBt (1,5 eq) o DMAP (0,01 - 1 eq), DCC (1,1 eq) con HOBt (1,1 eq) o DCC (1,5 eq) con DMAP (2,0 eq). La mezcla de reacción se agitó hasta que se completó la reacción. La reacción se diluyó con AE y se lavó con $NaHCO_3$ acuoso saturado. La capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró. El producto se purificó mediante cromatografía o, alternativamente, se puede llevar a la siguiente etapa sin purificación adicional.

Procedimiento general 8: Desprotección de los ésteres a ácidos, desprotección de Boc-aminas, y/o protodesililación de alcoholes protegidos

[0256] Una solución de éster *terc*-butílico o Boc-amina (1,00 eq) en DCM (0,06 M) se trató con TFA (0,16 - 0,33 M) o 1 - 4 N HCl en éter o dioxano (10,0 - 20,0 eq). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente o bien a 30ºC hasta que se completó. El disolvente se eliminó y el producto se purificó mediante cromatografía o HPLC preparativa. Este procedimiento también fue aplicable para la protodesililación de alcoholes protegidos con *terc*-butilo y dimetilsililo. Se trató una solución del éster metílico (1,00 eq) en dioxano (0,04 - 0,08 M) con HCl acuoso 1 - 6 N (10 - 100 eq). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente o bien a 30ºC hasta que se completó. El disolvente se eliminó y el producto se purificó mediante cromatografía o HPLC preparativa.

Procedimiento general 9: Formación de triflato.

[0257] Se trató una solución del fenol (1,0 eq) en DCM (0,25 M) con 1,1-trifluoro-N-fenilo-N-((trifluorometilo)sulfonilo)metanosulfonamida (1,1 eq). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente hasta que se completó. La reacción se agitó con agua y $NaHCO_3$ acuoso saturado. Las capas orgánicas se secaron y concentraron. El material se purificó por cromatografía o alternativamente se usó sin purificación.

Procedimiento general 10: Reacciones de acoplamiento catalizadas por paladio.

[0258] Una solución de ácido borónico o éster de boronato (1,0 - 1.3 eq), haluro (1,0 - 1.3 eq), bicarbonato de sodio o carbonato de sodio decahidratado (2,0 - 2,5 eq) y dicloro[1,1'-bis(di-*terc*-butilfosfino)ferroceno]paladio(II) o $Pd(dppf)Cl_2$ se combinaron en THF, acetonitrilo o dioxano (0,1 - 0,2 M) y agua (0,25 - 0,50 M). La reacción se calentó de 80 a 100ºC hasta que se completó. La reacción se diluyó con AE y se lavó con $NaHCO_3$ acuoso saturado. La capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró. El producto se puede purificar mediante cromatografía, HPLC preparativa o continuar con el siguiente paso sin purificación adicional.

Procedimiento general 13: Formación de sulfonato o sulfonamida.

[0259] A una solución de alcohol o amina en DCM (0,02 M) se añadió el cloruro de sulfonilo (2 eq) y trietilamina (3 eq). La reacción se agitó a temperatura ambiente hasta que se completó. La reacción se diluyó con DCM y se lavó con $NaHCO_3$ acuoso saturado. La capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró. El producto se puede purificar mediante cromatografía, HPLC preparativa o continuar con el siguiente paso sin purificación adicional.

[0260] A una solución de ácido en DCM (0,02 M) se le añadió sulfonamida (2 eq), EDC (2 eq) y DMAP (2 eq) a 0ºC. La mezcla de reacción se agitó y se dejó agitar a temperatura ambiente hasta que se completó. La reacción se diluyó con DCM y se lavó con $NaHCO_3$ acuoso saturado, agua y luego salmuera. La capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró. El producto se puede purificar mediante cromatografía o HPLC preparativa.

Procedimiento general 18: Desprotección de Cbz a amina o desprotección de ésteres de bencilo a ácidos.

[0261] Hidrogenaciones convencionales: A una solución en agitación de amina protegida con Cbz o éster de bencilo protegido (1,0 eq) en AE, THF, EtOH, o MeOH (0,01 - 0,05 M) se le añadió Pd/C y la reacción se agitó bajo hidrógeno hasta completar. Se filtró el catalizador y se eliminó el disolvente. El producto se purificó mediante cromatografía o, alternativamente, se puede llevar al siguiente paso sin purificación adicional.

[0262] La hidrogenación usando cubo H: Una solución de amina protegida con Cbz o éster protegido de bencilo (1,0 eq) en dioxano o THF (0,01 - 0,03 M) se hizo pasar a través de una 10% de Pd/C CatCart en una Thales Nanotechnology H-Cube Reactor a 1 mL/min. El disolvente se evaporó y el producto se llevó al siguiente paso sin purificación adicional.

Procedimiento general 37: acoplamiento de cetona

[0263] A una solución en agitación de bromuro de arilo (1 eq) en dioxano (0,06 M) se le añadió la cetona (1-2 eq), tosilhidrazina (1-2 eq), litio *terc*-butóxido (3 -5,5 eq), Pd_2dba_3 (2% en moles) y Xphos (8% en moles). La mezcla se calentó a 100ºC durante 16 h, luego se inactivó con ácido acético acuoso y se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre $MgSO_4$ y los disolventes se evaporaron. El producto se aisló mediante cromatografía en columna o HPLC preparativa.

Síntesis de compuestos representativos

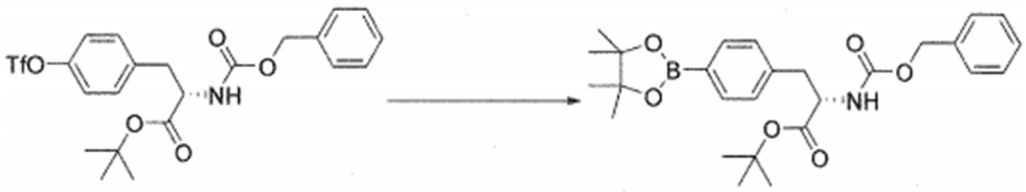
(*S*)-*terc*-butilo 2-(((benciloxi)carbonilo)amino)-3-(4-(((trifluorometilo)sulfonilo)oxi)-fenilo)propanoato (**INT-5)**

[0264]

[0265] Preparado usando el Procedimiento general 9: Una solución agitada de (*S*)-*terc*-butilo 2-(((benciloxi)carbonilo)amino)-3-(4-hidroxifenilo)propanoato hidratado (25 g, 64,2 mmol) en DCM (100 ml) se trató con $MgSO_4$ (4,01 g, 33,7 mmol). Después de 15 min, la mezcla se filtró y se lavó con DCM (2 x 20 mL). Los extractos orgánicos se trataron con *N*-etilo-*N*-isopropilpropan-2-amina (17,41 g, 134,7 mmol) y se agitaron. Esta solución se trató con 1,1,1-trifluoro-*N*-fenilo-*N*-((trifluorometilo)sulfonilo)metanosulfonamida (26,44 g, 74,01 mmol) y la mezcla se dejó en agitación durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla se trató con agua (50 mL) y $NaHCO_3$ acuoso saturado (20 mL) y se agitó vigorosamente durante 10 min. Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó adicionalmente con $NaHCO_3$ acuoso saturado (2 x 50 mL), agua (50 mL) y $NaHCO_3$ acuoso saturado (50 mL) y se concentró. El compuesto se purificó mediante cromatografía (AE/hexanos) para proporcionar 26,85 g (79%) de (*S*)-*terc*-butilo 2-(((benciloxi)carbonilo)amino)-3-(4-(((trifluorometilo)sulfonilo)oxi)fenilo)propanoato **INT-5.** CLEM-ESI (m/z) calculado para $C_{22}H_{24}F_3NO_7S$: 503,1; encontrado 526,1 $[M+Na]^+$, t_R = 4,12 min (*Método 3)*.

(*S*)-*Terc*-butilo 2-(((benciloxi)carbonilo)amino)-3-(4-(4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolan-2-ilo)fenilo)propanoato (**INT-6)**

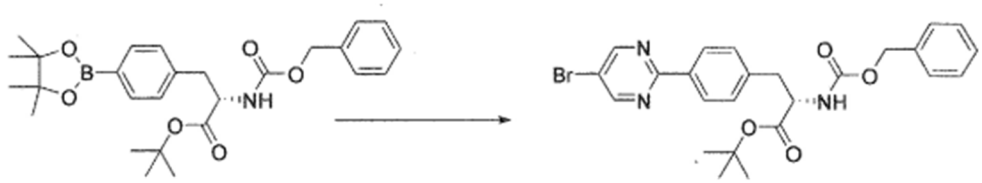
[0266]



[0267] Una solución de (*S*)-*terc*-butilo 2-(((benciloxi)carbonilo)amino)-3-(4-(((trifluorometilo)sulfonilo)oxi)fenilo) Se desgasificó propanoato **INT-5** (26,85 g, 53,4 mmol), acetato de potasio (15,71 g, 160,1 mmol), bis-pinacolatoborano (27,1 g, 106,7 mmol) y DMSO (100 ml) con un flujo constante de gas nitrógeno durante 5 minutos. A esta solución se le añadió $PdCl_2$(dppf) (1,95 g, 2,67 mmol) y la solución se desgasificó adicionalmente y se mantuvo bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se calentó a 100°C durante 18 h, luego se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con AE (50 ml) y se lavó con $NaHCO_3$ acuoso saturado (20 ml), agua (3 x 30 ml), se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se eliminó el disolvente a presión reducida. El compuesto se purificó por cromatografía en columna para dar 11,10 g (41%) de (*S*)-*terc*-butilo 2-(((benciloxi)carbonilo)amino)-3-(4-(4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolan-2-ilo)fenilo)propanoato **INT-6** en forma de aceite. CLEM-ESI (m/z) calculado para $C_{27}H_{36}BNO_6$: 481,3; encontrado 504,3 $[M+Na]^+$, t_R = 4,21 min (*Método 3).* ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 7,72 (d, *J* = 8,3 Hz, 1 H), 7,60 (d, *J* = 8,0 Hz, 2 H), 7,42 - 7,11 (m, 6 H), 4,98 (s, 2 H), 4,22 - 4,08 (m, 1 H), 3,03 (dd, *J* = 13,7, 5,2 Hz, 1 H), 2,85 (dd, *J* = 13,6, 10,1 Hz, 1 H), 1,36 (s, 6 H), 1,30 (s, 9 H), 1,22 - 1,13 (m, 6 H).

(*S*)-*Terc*-butilo 2-(((benciloxi)carbonilo)amino)-3-(4-(5-bromopirimidina-2-ilo)fenilo)propanoato de etilo (**INT-7)**

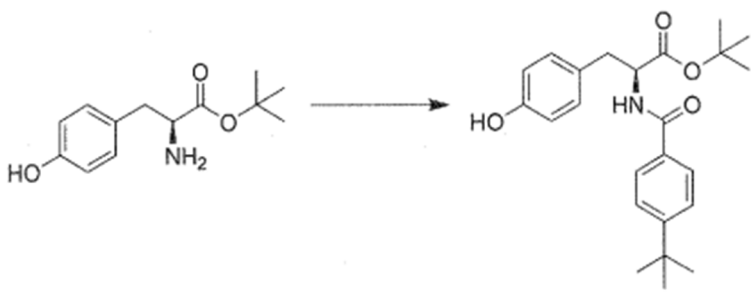
[0268]



[0269] Preparado usando Procedimiento General 10: Una mezcla agitada de (*S*)-*terc*-butilo 2-(((benciloxi)carbonilo)amino)-3-(4-(4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2- dioxaborolan-2-ilo)fenilo)propanoato **INT-6** (21,7 g, 45,0 mmol) y 5-bromo-2-yodopirimidina (15,4 g, 54,0 mmol) en dioxano (400 ml) con carbonato de sodio decahidratado (25,7 g, 90 mmol) en agua (100 ml) se desgasificó. Se añadió $PdCl_2$(dppf) (0,99 g, 1,4 mmol) y la mezcla se desgasificó adicionalmente y luego se calentó a reflujo durante 5 h. Se dejó enfriar la mezcla mientras se agitaba durante la noche. La mezcla se vertió sobre agua (1 L) y AE (300 ml) y se agitó durante 30 min. La mezcla se filtró y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo adicionalmente con AE (2 x 200 ml) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 x 100 ml) y luego con salmuera (50 ml), se secaron sobre $MgSO_4$ y se concentraron. La cromatografía en columna (AE/hexanos) dio 14,84 g (63%) de (*S*)-*terc*-butilo 2-(((benciloxi)carbonilo)amino)-3-(4-(5-bromopirimidina-2-ilo)fenilo)propanoato **INT-7.** CLEM-ESI (m/z) calculado para $C_{25}H_{26}BrN_3O_4$: 511,1; encontrado 534,0 $[M+Na]^+$, t_R = 2,97 min *(Método 11).*

Terc-butilo (4-(*terc*-butilo)benzoílo)-*L*-tirosinato

[0270]

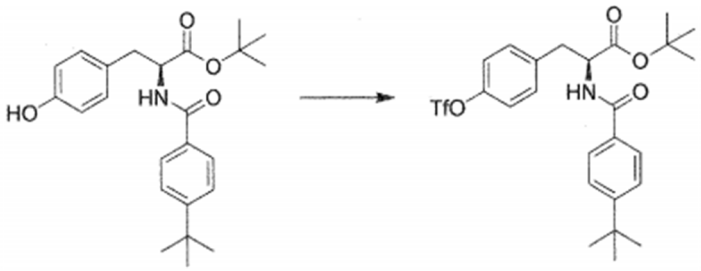


[0271] Se preparó usando el Procedimiento general 7: A una solución de 4-(*terc*-butilo)ácido benzoico (8,3 g, 46,4

mmol) en DMF (100 ml) se añadieron HATU (19,2 g, 50,6 mmol), TEA (17,6 ml, 126,4 mmol) y (*S*)-*terc*-butilo 2-amino-3-(4-hidroxifenilo)propanoato (10,0 g, 42,1 mmol). Después de 5 h, la mezcla de reacción se diluyó con AE, se lavó con $NaHCO_3$ acuoso saturado y salmuera, luego se secó (Na_2SO_4), se concentró y se purificó por cromatografía (AE/hexanos) para proporcionar 12,9 g (69%) de *terc*-butilo (4-(*terc*-butilo)benzoílo)-*L*-tirosinato. CLEM-ESI (m/z) calculado para $C_{24}H_{31}NO_4$: 397,5; no se observó m/z, t_R = 3,59 min (*Método 1)*. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,71 - 7,65 (m, 2H), 7,47 - 7,39 (m, 2H), 7,04 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 6,78 - 6,70 (m, 2H), 6,59 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 4,91 (dt, J = 7,5, 5,6 Hz, 1H), 3,15 (qd, J = 14,0, 5,6 Hz, 2H), 1,45 (s, 9H), 1,33 (s, 9H).

<u>*Terc*-butilo (*S*)-2-(4-(*terc*-butilo) benzamido)-3-(4-(((trifluorometilo)sulfonilo)oxi)fenilpropanoato **(INT-12)**</u>

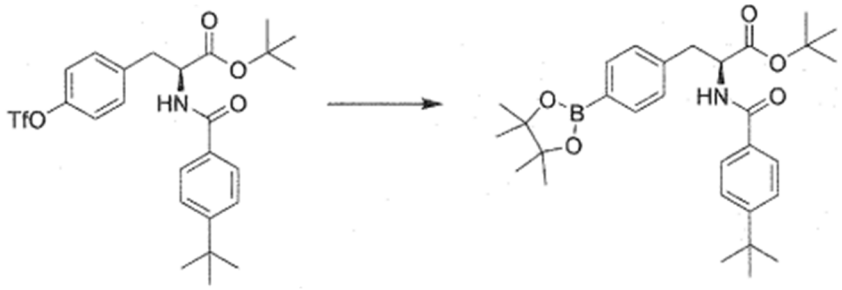
[0272]



[0273] Preparado usando Procedimiento General 9: a una solución de *terc*-butilo (4-(*terc*-butilo)benzoílo)-*L*-tirosinato (8,0 g, 17,9 se añadieron DIEA (3,7 ml, 1,2 mmol) y mmol) *N*-fenilo bis(trifluorometanosulfonimida) (7,0 g, 19,7 mmol). Después de agitar durante 36 h, la mezcla de reacción se diluyó con DCM, luego se lavó con ácido cítrico acuoso al 10% y $NaHCO_3$ acuoso saturado. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró para proporcionar 9,5 g (100%) *terc*-butilo (*S*)-2-(4-(*terc*-butilo)benzamido)-3-(4-(((trifluorometilo)sulfonilo)oxi)fenilo)propanoato **INT-12,** que se utilizó sin purificación adicional. CLEM -ESI (m/z) calculado para $C_{25}H_{30}F_3NO_6S$: 529,6; no se observó m/z, t_R = 4,42 min (*Método 1)*. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,71 - 7,65 (m, 2H), 7,49 - 7,43 (m, 2H), 7,32 - 7,26 (m, 2H), 7,22 - 7,16 (m, 2H), 6,69 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 4,94 (dt, J = 6,9, 5,9 Hz, 1H), 3,24 (t, J = 7,1 Hz, 2 H), 1,41 (s, 9 H), 1,33 (s, 9 H).

<u>*Terc*-butilo (*S*)-2-(4-(*terc*-butilo)benzamido)-3-(4-(4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolan-2-ilo)fenilo)propanoato (**INT-13)**</u>

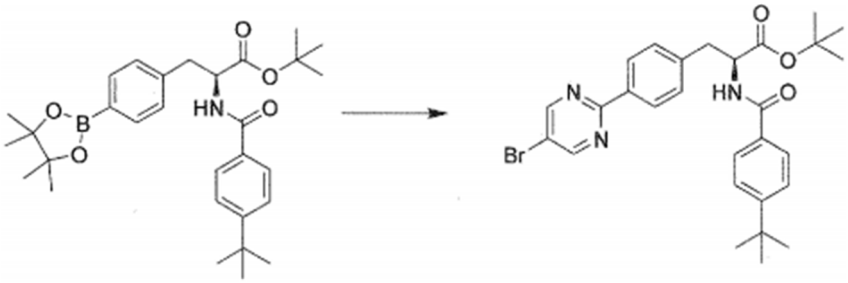
[0274]



[0275] En una solución desgasificada de (*S*)-2-(4-(*terc*-butilo)benzamido)-3-(4-(((trifluorometilo)sulfonilo)oxi)fenilo)propanoato **INT-12** (9,5 g, 24 mmol), KOAc (7,0 g, 72 mmol) y bis-pinacolatoborano (9,1 g, 36 mmol) en DMSO (20 ml) se añadió $Pd(dppf)Cl_2$ (0,87 g, 1 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 100°C durante 12 h en una atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se diluyó con AE y luego se lavó con $NaHCO_3$ acuoso saturado y H_2O. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se concentró y se purificó por cromatografía (AE/hexanos) para proporcionar 7,2 g (60%) de *terc*-butilo (*S*)-2-(4-(*terc*-butilo)benzamido)-3-(4-(4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolan-2-ilo)fenilo)-propanoato **INT-13.** LCMS-ESI (m/z) calculado para $C_{30}H_{42}BNO_5$: 507,5; no se observó m/z, t_R = 4,53 min (*Método 1)*. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,74 (d, J = 8,0 Hz, 2 H), 7,72 - 7,67 (m, 2 H), 7,48 - 7,43 (m, 2 H), 7,21 (d, J = 8,0 Hz, 2 H), 6,59 (d, J = 7,4 Hz, 1 H), 5,05 - 4,92 (m, 1 H), 3,27 (qd, J = 13,7, 5,4 Hz, 2 H), 1,47 (s, 9 H), 1,36 (m, 21 H).

<u>*Terc*-butilo (*S*)-3-(4-(5-bromopirimidina-2-ilo)fenilo)-2-(4-(*terc*-butilo)benzamido)propanoato de metilo (**INT-14)**</u>

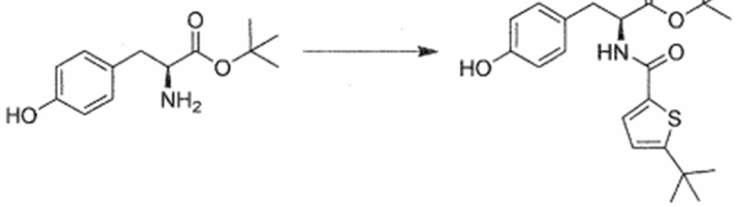
[0276]



[0277] Preparado usando el Procedimiento general 10: En una solución desgasificada de (*S*)-2-(4-(*terc*-butilo)benzamido)-3-(4-(4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolan-2-ilo)fenilo)-propanoato **INT-13** (1,0 g, 2,0 mmol), $NaHCO_3$ (420 mg, 3,9 mmol) y 5-bromo-2-yodopirimidina (615 mg, 2,2 mmol) en 2/2/1 ACN/THF/H_2O se añadió $Pd(dppf)Cl_2$ (140 mg, 0,2 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 110°C durante 1 h en un reactor de microondas. La mezcla de reacción se concentró, se disolvió en DCM y se lavó con H_2O. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se concentró y se purificó por cromatografía (AE/hexanos) para proporcionar 630 mg (58%) de *terc*-butilo (*S)*-3-(4-(5-bromopirimidina-2-ilo)fenilo)-2-(4-(*terc*-butilo)benzamido)propanoato **INT-14.** CLEM-ESI (m/z) calculado para $C_{28}H_{32}BrN_4O_3$: 538,5; no se observó m/z, t_R = 4,66 min (*Método 1)*. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,84 - 8,78 (s, 2 H), 8,31 (t, J = 7,0 Hz, 2 H), 7,75 - 7,64 (m, 2 H), 7,46 - 7,38 (m, 2 H), 7,30 (dd, J = 12,9, 7,1 Hz, 2 H), 6,65 (d, J = 7,2 Hz, 1 H), 5,10 - 4,94 (m, 1 H), 3,43 - 3,20 (m, 2 H), 1,45 (s, 9 H), 1,32 (s, 9 H).

<u>*Terc*-butilo (5-(*terc*-butilo)tiofeno-2-carbonilo)-*L*-tirosinato</u>

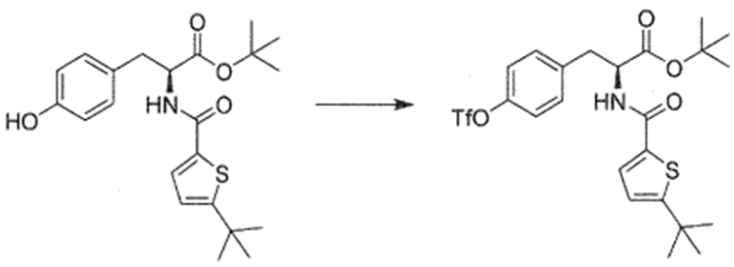
[0278]



[0279] Se preparó usando el Procedimiento general 7: A una solución de *5-(terc*-butilo)tiofeno-2-carboxílico (1,93 g, 10,0 mmol) en DMF (20 ml) se añadieron HATU (4,56 g, 12,0 mmol) y TEA (4,18 ml, 30,0 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min y se añadió (*S)-terc*-butilo 2-amino-3-(4-hidroxifenilo)propanoato (2,37 g, 10,0 mmol). Después de 1 h, se vertió la mezcla de reacción en 400 mL de agua helada y se filtró el sólido. El sólido se disolvió en DCM y AE, se secó sobre $MgSO_4$, se concentró y se purificó por cromatografía (AE/hexanos) para proporcionar 3,6 g (89%) de *terc*-butilo (5-(*terc*-butilo)tiofeno-2-carbonilo)-L-tirosinato. CLEM-ESI (m/z) calculado para $C_{22}H_{29}NO_4S$: 403,2; encontrado: 426,1 $[M+Na]^+$, t_R = 9,07 min (*Método 2)*.

<u>*Terc*-butilo (*S*)-2-(5-(*terc*-butilo)tiofeno-2-carboxamido)-3-(4-(((trifluorometilo)sulfonilo)oxi)fenilo)propanoato (**INT 15)**</u>

[0280]

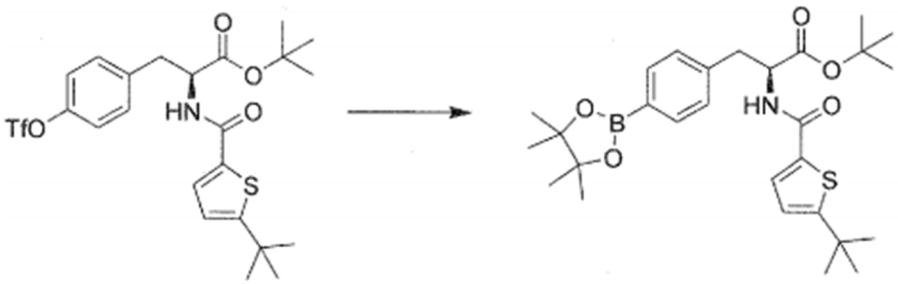


[0281] se preparó usando el Procedimiento General 9: A una solución de *terc-butilo* (5-(*terc*-butilo)tiofeno-2-carbonilo)-L-tirosinato (3,52 g, 8.72 mmol) se añadieron DIEA (4,56 ml, 26,17 mmol) y *N*-fenilo bis(trifluorometanosulfonimida)

(3,27 g, 9,16 mmol). Después de agitar durante 18 h, la mezcla de reacción se diluyó con DCM y luego se lavó con $NaHCO_3$ acuoso saturado. La capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró. El producto bruto se purificó mediante cromatografía para proporcionar 4,10 g (87,6%) de *terc*-butilo (*S*)-2-(5-(*terc*-butilo)tiofeno-2-carboxamido)-3-(4-(((trifluorometilo)sulfonilo)oxi)fenilo)propanoato **INT-15.** CLEM-ESI (m/z) calculado para $C_{23}H_{28}F_3NO_6S_2$: 535,1; no se observó m/z, t_R = 4,22 min (*Método 3)*.

Terc-butilo (S)-2-(5-(*terc*-butilo)tiofeno-2-carboxamido)-3-(4-(4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolan-2-ilo)fenilo)propanoato (**INT-16)**

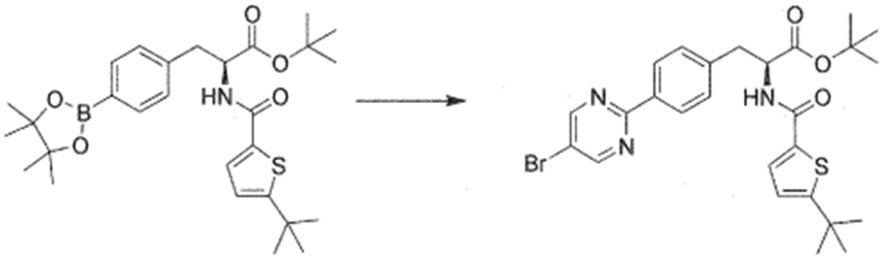
[0282]



[0283] En una solución desgasificada de *terc*-butilo (*S*)-2-(5-(*terc*-butilo)tiofeno-2-carboxamido)-3-(4-(((trifluorometilo)sulfonilo)oxi)fenilo)propanoato **INT-15** (3,89 g, 7,26 mmol), KOAc (2,14 g, 21,79 mmol) y bis-pinacolatoborano (2,40 g, 9,44 mmol) en DMSO (50 ml) se añadió $Pd(dppf)Cl_2$ (0,27 g, 0,36 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 100°C durante 18 h en una atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se vertió en 600 mL de agua helada y el sólido se filtró. El precipitado se diluyó con AE, se secó sobre $MgSO_4$, se concentró y se purificó por cromatografía (AE/hexanos) para proporcionar 3,68 g (99%) de *terc*-butilo (*S*)-2-(5-(*terc*-butilo)tiofeno-2-carboxamido)-3-(4-(4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolan-2-ilo)fenilo)propanoato **INT-16.** CLEM-ESI (m/z) calculado para $C_{28}H_{40}BNO_5S$: 513,3; no se observó m/z, t_R = 4,51 min (*Método 3)*.

Terc-butilo (*S)*-3-(4-(5-bromopirimidina-2-ilo)fenilo)-2-(5-(*terc*-butilo)tiofeno-2-carboxamido)propanoato de etilo (**INT-17)**

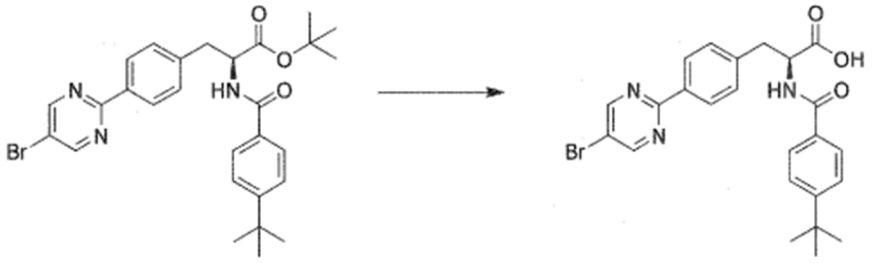
[0284]



[0285] Preparado usando el Procedimiento General 10: En una solución desgasificada de *terc*-butilo (*S*)-2-(5-(*terc*-butilo)tiofeno-2-carboxamido)-3-(4-(4,4,5,5)-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolan-2-ilo)fenilo)propanoato **INT-16** (510 mg, 1,0 mmol) y 5 bromo-2-yodopirimidina (570 mg, 2,0 mmol) en 2/2/1 ACN/THF/$NaHCO_3$ acuoso saturado (10 ml) se añadió $Pd(dppf)Cl_2$ (30 mg, 0,4 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 120°C durante 1 h en un reactor de microondas. La mezcla de reacción se diluyó con agua (100 ml) y AE (50 ml) y se filtró sobre Celite. La capa acuosa se extrajo con AE (3 x 30 ml) y la capa orgánica combinada se secó sobre $MgSO_4$, se concentró y se purificó mediante cromatografía (AE/hexanos) para proporcionar 342 mg (63%) de *terc*-butilo (*S)-3*-(4-(5-bromopirimidina-2-ilo)fenilo)-2-(5-(*terc*-butilo)tiofeno-2-carboxamido)propanoato **INT-17.** CLEM-ESI (m/z) calculado para $C_{26}H_{30}BrN_3O_3S$: 543,1; encontrado: 488,0 $[M\text{-}tBu+H]^+$, t_R = 10,95 min (*Método 2)*.

(*S)*-3-(4-(5-bromopirimidina-2-ilo)fenilo)-2-(4-(*terc*-butilo)benzamido)ácido propanoico (**INT-27)**

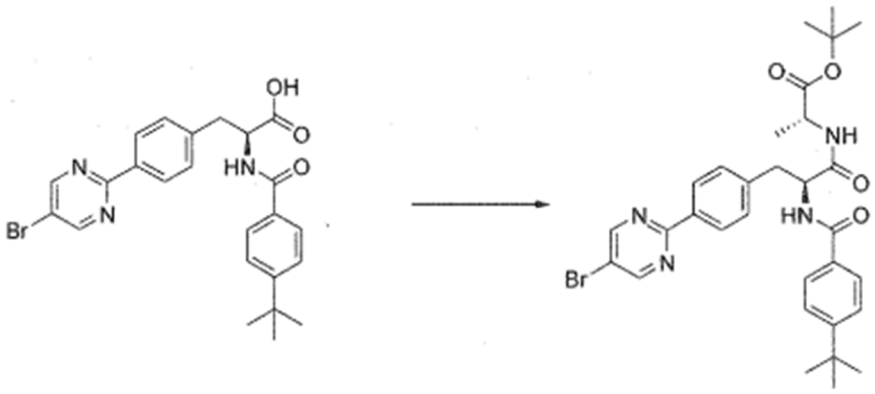
[0286]



[0287] Preparado usando el Procedimiento General 8 e **INT-14:** CLEM-ESI (m/z) calculado para $C_{24}H_{24}BrN_3O_3$: 482,3; encontrado 481,1 $[M-H]^+$, t_R = 2,6 min (*Método 15)* y 98,7% ee (*Método quiral 1,* isocrático con 2% de disolvente A, 98% de disolvente B). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,87 (s, 2 H), 8,32 (d, *J* = 8,3 Hz, 2 H), 7,64 (d, J = 8,5 Hz, 2 H), 7,45 (d, J = 8,5 Hz, 2 H), 7,36 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 6,64 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 5,16 (dd, J = 12.7, 5.7 Hz, 1H), 3,42 (ddd, J = 38,8, 14,0, 5,7 Hz, 2 H), 1,32 (s, 9 H).

Terc-butilo ((*S)*-3-(4-(5-bromopirimidina-2-ilo)fenilo)-2-(4-(*terc*-butilo)benzamido)-propanoil)-*D*-alaninato (**INT-32)**

[0288]



[0289] Preparado usando el Procedimiento General 7: A una solución con agitación de (*S)*-3-(4-(5-bromopirimidina-2-ilo)fenilo)-2-(4-(*terc*-butilo)benzamido)ácido propanoico **INT-27** (1,50 g, 3,10 mmol) en DMF (15 ml) se añadieron D-alaninato de *terc*-butilo (680,0 mg, 3,73 mmol) y Et_3N (802,3 mg, 6,2 mmol). La reacción se agitó durante 1 hora a 0ºC y luego se añadió HATU (877,5 mg, 3,37 mmol) en 2 ml de DMF. La reacción se agitó durante 1 hora a 0ºC y luego se calentó a temperatura ambiente con agitación durante 18 horas. La solución de reacción se extrajo con $NaHCO_3$ acuoso (3 x 20 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre $MgSO_4$ y se evaporaron. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna (50% AE en hexanos) para proporcionar 1,44 g (76%) de *terc*-butilo ((*S)*-3-(4-(5- bromopirimidina-2-ilo)fenilo)-2-(4-(*terc*-butilo)benzamido)-propanoílo)-D-alaninato **INT-32** como un polvo sólido. CLEM-ESI (m/z) calculado para $C_{31}H_{37}BrN_4O_4$: 609,6; encontrado 610,2 $[M+H]^+$, t_R = 4,05 min. (*Método 16)*. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 9,03 (s, 2 H), 8,49 (d, *J* = 8,7 Hz, 1 H), 8,41 (d, *J* = 7,2 Hz, 1 H), 8,24 (d, *J* = 8,2 Hz, 2 H), 7,73 (t, *J* = 7,4 Hz, 2H), 7,54 - 7,37 (m, 4H), 4,85 (td, *J* = 10,1, 4,6 Hz, 1H), 4,16 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H), 3,24 - 2,97 (m, 2 H), 1,50 - 1,29 (m, 9 H), 1,32 - 1,17 (m, 12 H).

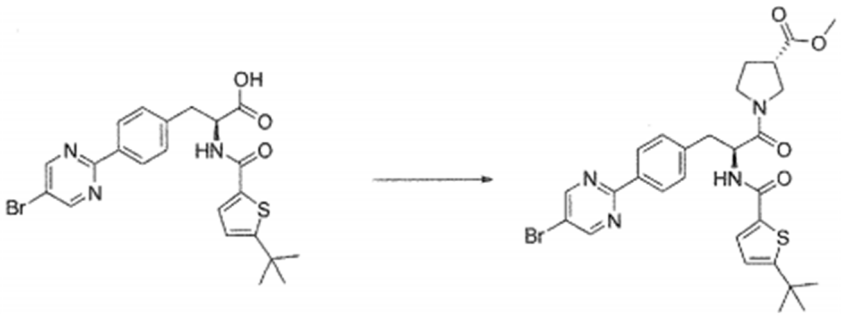
(*S)*-3-(4-(5-bromopirimidina-2-ilo)fenilo)-2-(5-(*terc*-butilo)tiofeno-2 carboxamido)-ácido propanoico

[0290]

[0291] Preparado usando el Procedimiento General 8: A una solución con agitación de *terc-butilo* (*S)*-3-(4-(5-bromopirimidina-2-ilo)fenilo)-2-(5-(*terc*-butilo)tiofeno-2-carboxamido)propanoato **INT-17** (15,7 g, 28,8 mmol) en DCM (30 ml) se trató con TFA (30,0 g, 263,1 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas para completar. El disolvente se evaporó y luego se coevaporó con tolueno (3 x 20 ml) para eliminar las trazas de TFA. El compuesto se secó al vacío durante la noche para proporcionar 13,7 g (97%) de *(S)*-3-(4-(5-bromopirimidina-2-ilo)fenilo)-2-(5-(*terc*-butilo)tiofeno-2-carboxamido)ácido propanoico en polvo. CLEM-ESI (m/z) calculado para $C_{22}H_{22}BrN_3O_3S$: 487,1; encontrado 488,1 $[M+H]^+$, t_R = 2,55 min. (*Método 16)*. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 9,05 (d, *J* = 5,0 Hz, 2 H), 8,64 (d, *J* = 8,4 Hz, 1 H), 8,25 (d, *J* = 8,1 Hz, 2 H), 7,62 (d, *J* = 3,8 Hz, 1 H), 7,45 (d, *J* = 8,2 Hz, 2 H), 6,92 (d, *J* = 3,8 Hz, 2 H), 4,64 (td, *J* = 10,5, 4,5 Hz, 1 H), 3,26 (dd, *J* = 13,8, 4,4 Hz, 1 H), 3,11 (dd, *J* = 13,7, 10,7 Hz, 1 H), 1,32 (s, 9 H).

Metilo (*S)*-1-((S)-3-(4-(5-bromopirimidina-2-ilo)fenilo)-2-(5-(*terc*-butilo)tiofeno-2-carboxamido)propanoílo)pirrolidina-3-carboxilato (**INT-35)**

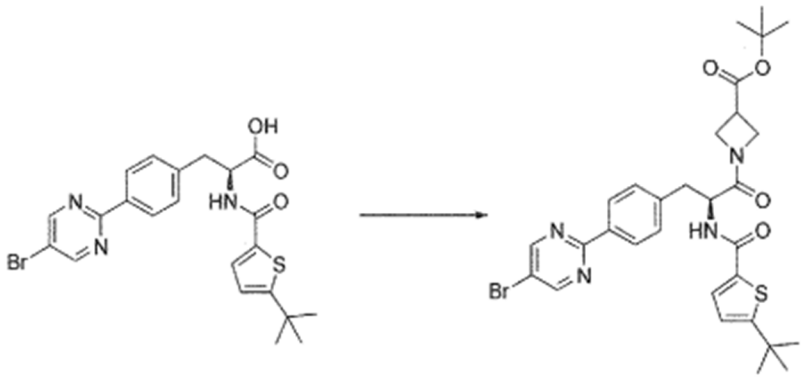
[0292]



[0293] Se preparó usando el Procedimiento General 7: A una solución en agitación de (*S)*-pirrolidina-3-carboxilato de metilo (357,0 mg, DIEA 2,16 mmol) en DMF (10 ml) se añadieron (465,26 mg, 3,60 mmol) y (*S)*-3-(4-(5-bromopirimidina-2-ilo)fenilo)-2-(5-(*terc*-butilo)tiofeno-2-carboxamido)ácido propanoico (700,0 mg 1,44 mmol). La solución se enfrió a 0ºC en un baño de hielo y luego se añadió lentamente HATU (677,55 mg, 2,88 mmol) en 2 ml de solución de DMF. La reacción se agitó durante 1 hora a 0ºC y luego se calentó a TA con agitación durante 2 horas. La solución de reacción se extrajo con DCM (3 x 20 ml) y $NaHCO_3$ acuoso (3 x 10 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre $MgSO_4$ y se evaporaron. El compuesto final se purificó mediante cromatografía en columna (40% de DCM en hexano) para producir 501,0 mg (58%) de (*S)*-1-((*S)*-3-(4-(5- bromopirimidina-2-ilo)fenilo)-2-(5-(*terc*-butilo)tiofeno-2-carboxamido)propanoílo)pirrolidina-3-carboxilato de metilo **INT-35** en forma de polvo. CLEM-ESI (m/z) calculado para $C_{28}H_{31}BrN_4O_4S$: 598,1; encontrado 599,3 $[M+H]^+$, t_R = 3,553 min. (*Método 16)*. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 9,05 (d, *J* = 1,1 Hz, 2 H), 8,77 (dd, *J* = 11,5, 8,3 Hz, 1 H), 8,25 (d, *J* = 7,7 Hz, 2 H), 7,72 (d, *J* = 3,5 Hz, 1 H), 7,46 (d, *J* = 8,3 Hz, 2 H), 6,92 (d, *J* = 3,8 Hz, 1 H), 4,98 - 4,73 (m, 1 H), 3,88 (dd, *J* = 10,3, 8,0 Hz, 1 H), 3,71 (dd, *J* = 15,5, 7,5 Hz, 1 H), 3,50 (ddd, *J* = 18,3, 12,2, 5,4 Hz, 2 H), 3,38 (dd, *J* = 17,3, 7,6 Hz, 1 H), 3,23 (ddd, *J* = 28,0, 15,0, 8,7 Hz, 1 H), 3,18 - 2,85 (m, 3 H), 2,17 - 1,96 (m, 2 H), 1,87 (td, *J* = 15,2, 7,4 Hz, 1 H), 1,32 (s, 9 H).

Terc-butilo (*S)*-1-(3-(4-(5-bromopirimidina-2-ilo)fenilo)-2-(5-(*terc*-butilo)tiofeno-2-carboxamido)propanoílo)azetidina-3-carboxilato de metilo (**INT-38)**

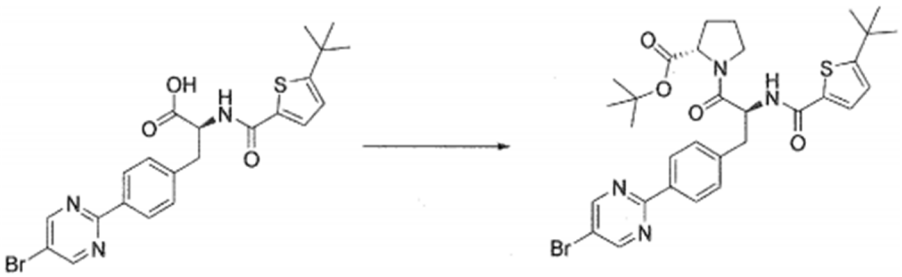
[0294]



[0295] Se preparó usando el Procedimiento General 7: A una solución en agitación de *terc-butilo* azetidina-3-carboxilato de metilo (64,55 mg, 0,41 mmol) en DMF (1 ml) se añadieron DIEA (169,6 mg, 1,31 mmol) y (*S)*-3-(4-(5-bromopirimidina-2-ilo)fenilo)-2-(5-(*terc*-butilo)tiofeno-2-carboxamido)ácido propanoico (100,0 mg, 0,21 mmol). La solución se enfrió a 0ºC en un baño de hielo y luego se añadió lentamente HATU (74,11 mg, 1,31 mmol) en 1 ml de solución de DMF. La reacción se agitó durante 1 hora a 0ºC y luego se calentó a TA con agitación durante 2 horas. La solución de reacción se extrajo con DCM (3 x 10 ml) y $NaHCO_3$ acuoso (3 x 10 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre $MgSO_4$ y se evaporaron para proporcionar 117,6 mg (85%) de *terc*-butilo (*S)*-1-(3-(4-(5-bromopirimidina-2-ilo)fenilo)-2-(5-(*terc*-butilo)tiofeno-2-carboxamido)propanoílo)azetidina-3-carboxilato **INT-38** como un polvo sólido sin purificación adicional para el paso siguiente. CLEM-ESI (m/z) calculado para $C_{30}H_{35}BrN_4O_4S$: 626,2; encontrado 627,2 $[M+H]^+$, t_R = 3,884 min. (*Método 16)*. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 9,03 (d, *J* = 1,0 Hz, 2 H), 8,66 (dd, *J* = 30,6, 8,1 Hz, 1 H), 8,25 (dd, *J* = 8,1, 6,1 Hz, 2 H), 7,82 - 7,60 (m, 1H), 7,44 (dd, *J* = 8,2, 4,5 Hz, 2H), 6,91 (dd, *J* = 3,8, 1,2 Hz, 1H), 4,77 - 4,49 (m, 1H), 4,36 (t, *J* = 8,9 Hz, 0,5 H), 4,31 - 4,24 (m, 0,5 H), 4,20 (t, *J* = 8,8 Hz, 0,5 H), 4,06 - 3,94 (m, 1 H), 3,93 - 3,83 (m, 1 H), 3,78 (dd, *J* = 9,6, 6,1 Hz, 0,5 H), 3,44 - 3,30 (m, 1 H), 3,06 (tdd, *J* = 13,6, 11,5, 5,4 Hz, 2 H), 1,40 (d, *J* = 5,7 Hz, 4 H), 1,35 - 1,27 (m, 14H).

(*S)-terc*-butilo 1-((*S)*-3-(4-(5-bromopirimidina-2-ilo)fenilo)-2-(5-(*terc*-butilo)tiofeno-2-carboxamido)propanoílo)pirrolidina-2-carboxilato (**INT-54)**

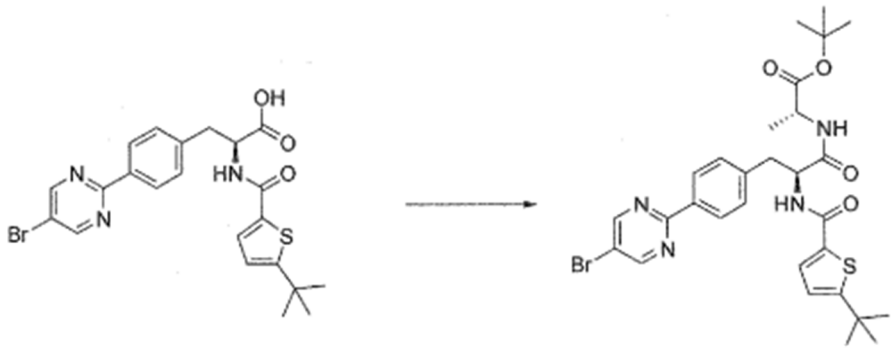
[0296]



[0297] Preparado usando el Procedimiento General 7: A una solución agitada de (S)-3-(4-(5-bromopirimidina-2-ilo)fenilo)-2-(5-(*terc*-butilo)tiofeno-2-carboxamido)ácido propanoico (1,0 g, 2,05 mmol) de DIPEA en DMF (5 ml) a 0°C se añadió (2,14 ml, 12,28 mmol) seguido de *terc*-butilo-*L*-clorhidrato de prolinato (0,468 g, 2,25 mmol). A la mezcla se le añadió HATU (0,856 g, 2,25 mmol) disuelto en DMF (1,5 ml), en porciones, durante 10 minutos. Se dejó calentar la reacción a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La reacción se diluyó con una solución saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo con DCM (3 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$ y los disolventes se evaporaron. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna (0-40% EtOAc/Hexanos) para producir 1,06 g (81%) de (*S)-terc*-butilo 1-((*S)*-3-(4-(5-bromopirimidina-2-ilo)fenilo)-2-(5-(*terc*-butilo)tiofeno-2-carboxamido)propanoílo)pirrolidina-2-carboxilato (**INT-54)**. CLEM-ESI (m/z) calculado para $C_{31}H_{37}BrN_4O_4S$: 640,2; encontrado 641,3 $[M+H]^+$, t_R = 10,63 min (*Método 14)*. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,03 (s, 2 H), 8,70 (d, *J* = 8,4 Hz, 1 H), 8,23 (d, *J* = 9,1 Hz, 2 H), 7,68 (d, *J* = 3,9 Hz, 1 H), 7,52 (d, *J* = 8,3 Hz, 2 H), 6,90 (d, *J* = 3,8 Hz, 1 H), 4,97 - 4,84 (m, 1 H), 4,23 (m, 1 H), 3,83-3,62 (m, 2 H), 3,09 (m, 2 H)), 2,18 (m, 1 H), 1,96 (m, 2 H), 1,82 (m, 1 H), 1,39-1,28 (m, 18 H).

Terc-butilo ((*S)*-3-(4-(5-bromopirimidina-2-ilo)fenilo)-2-(5-(*terc*-butilo)tiofeno-2-carboxamido)propanoílo)-*D*-alaninato

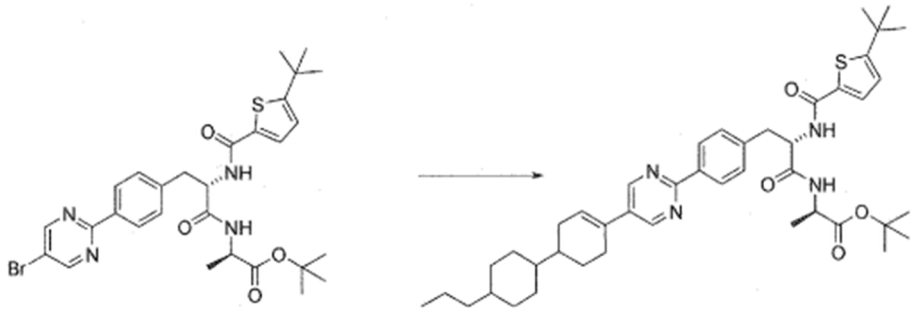
[0298]



[0299] Preparado usando el Procedimiento General 7: A una solución en agitación de D-alaninato de *terc-butilo* (5,60 g, 30,80 mmol) en DMF (50 ml) se le añadió DIEA (8,29 g, 64,18 mmol) y (S)-3-(4-(5-bromopirimidina-2-ilo)fenilo)-2-(5-(terc-butilo)tiofeno-2-carboxamido)-ácido propanoico (12,5 g, 25,67 mmol). La solución se enfrió a 0ºC en un baño de hielo y luego se añadió lentamente HATU (9,06 g, 38,50 mmol) en 15 ml de solución de DMF. La reacción se agitó durante 1 hora a 0ºC y luego se calentó a TA con agitación durante 2 horas. La solución de reacción se extrajo con DCM (3 x 50 mL) y $NaHCO_3$ acuoso (3 x 30 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre $MgSO_4$ y se evaporaron. El compuesto final se purificó mediante cromatografía en columna (40% de DCM en hexano) para proporcionar 14,7 g (94%) de *terc*-butilo ((*S)*-3-(4-(5-bromopirimidina-2-ilo)fenilo)-2-(5-(*terc*-butilo)tiofeno-2-carboxamido)propanoílo)-D-alaninato como polvo sólido. CLEM-ESI (m/z) calculado para $C_{29}H_{35}BrN_4O_4S$: 614,2; encontrado 615,3 $[M+H]^+$, t_R = 3,914 min. *(Método 16)*. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,83 (d, *J* = 3,6 Hz, 2 H), 8,36 (d, *J* = 8,2 Hz, 2 H), 7,39 (d, *J* = 8,2 Hz, 2 H), 7,34 (d, *J* = 3,8 Hz, 1 H), 6,81 (d, *J* = 3,8 Hz, 1 H), 6,66 (d, *J* = 7,6 Hz, 1 H), 6,34 (d, *J* = 7,2 Hz, 1 H), 4,88 (d, *J* = 5,9 Hz, 1 H), 4,41 (t, *J* = 7,2 Hz, 1 H), 3,31 (dd, *J* = 13,6, 5,8 Hz, 1 H), 3,20 (dd, *J* = 13,6, 7,8 Hz, 1 H), 1,51 -1,32 (m, 18 H), 1,27 (d, *J* = 7,1 Hz, 3 H). ^{13}C RMN (101 MHz, DMSO) δ 172,02, 171,31, 162,28, 162,13, 161,42, 158,55, 142,27, 136,34, 134,66, 130,20, 128,82, 127,92, 123.07, 118,63, 80,90, 54,45, 48,86, 39,59, 39,38, 32,39, 28,04, 17,68.

(*2R)-terc*-butilo 2-((2*S*)-2-(5-(*terc*-butilo)tiofeno-2-carboxamido)-3-(4-(5-(4'-propilo-[1,1'-bi(ciclohexano)]-3-en-4-ilo)pirimidina-2-ilo)fenilo)propanamido)propanoato

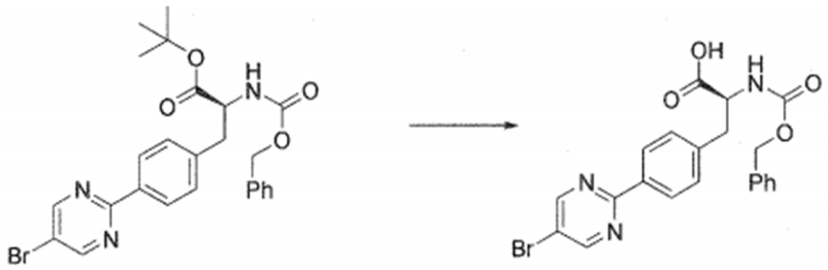
[0300]



[0301] Preparado usando el Procedimiento General 10: Una solución agitada de (*R)-terc-2-*((*S)*-3-(4-(5-bromopirimidina-2-ilo)fenilo)-2-(5-(*terc*-butilo)tiofeno-2-carboxamido)propanamido)propanoato de butilo (0,15 g, 0,244 mmol) y (4'-propilo-[1,1'-bi(ciclohexano)]-3-en-4-ilo)ácido borónico (0,061 g, 0,244 mmol) en dioxano (12 ml) se trató con hidrogenocarbonato de sodio (0,54 mL de una solución acuosa 0,9 M, 0,487 mmol), se calentó a 40°C y se desgasificó. Se cargó $PdCl_2$dppf (7,13 mg, 9,75 mmol), se desgasificó la mezcla y después se calentó a reflujo durante 3 h. La reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, se vertió sobre agua (50 ml) y se extrajo con AE (3 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na_2SO_4 y se evaporaron. La cromatografía en columna (AE/*iso*-hexanos) dio 142 mg (78%) de una mezcla de diastereómeros (2 *R)-terc*-butilo 2-((2*S*)-2-(5-(*terc*-butilo)tiofeno-2-carboxamido)-3-(4-(5-(4'-propilo-[1,1'-bi(ciclohexano)]-3-en-4-ilo)pirimidina-2-ilo)fenilo)propanamido)propanoato como un sólido blanquecino. CLEM-ESI (m/z) calculado para $C_{44}H_{60}N_4O_4S$: 741,1; no se observó m/z, t_R = 3,49 min (*Método 11)*.

(*S*)-2-(((benciloxi)carbonilo)amino)-3-(4-(5-bromopirimidina-2-ilo)fenilo)ácido propanoico

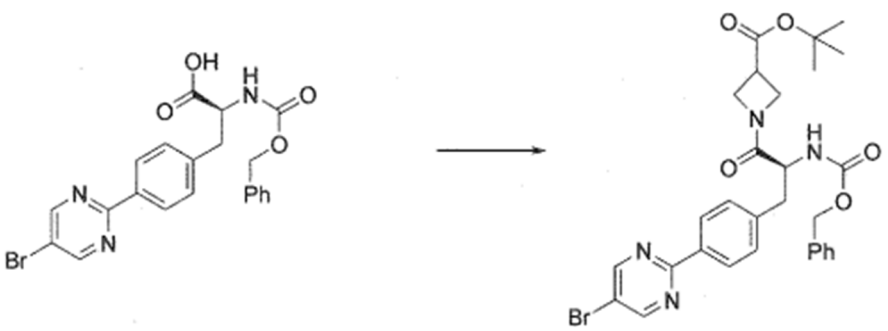
[0302]



[0303] Preparado usando el Procedimiento General 8: Para agitar solución de *terc-butilo* (*S*)-2-(((benciloxi)carbonilo)amino)-3-(4-(5-bromopirimidina-2-ilo)fenilo)propanoato INT-7 (3,0 g, 5,8 mmol) en DCM (20 ml) se trató con TFA (10 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. El disolvente se evaporó y luego se coevaporó con tolueno (3 x 20 ml) para eliminar el TFA residual. El compuesto se secó al vacío durante la noche para producir 13,7 g (97%) de *(S)*-3-(4-(5-bromopirimidina-2-ilo)fenilo)-2-(5-(terc-butilo)tiofeno-2-carboxamido)ácido propanoico en polvo. CLEM-ESI (m/z) calculado para $C_{21}H_{18}BrN_3O_4$: 456,30; encontrado 457,43 $[M+H]^+$, t_R = 2,21 min (*Método 16)*.

Terc-butilo (*S)*-1-(2-(((benciloxi)carbonilo)amino)-3-(4-(5-bromopirimidina-2-ilo)fenilo)propanoílo)azetidina-3-carboxilato

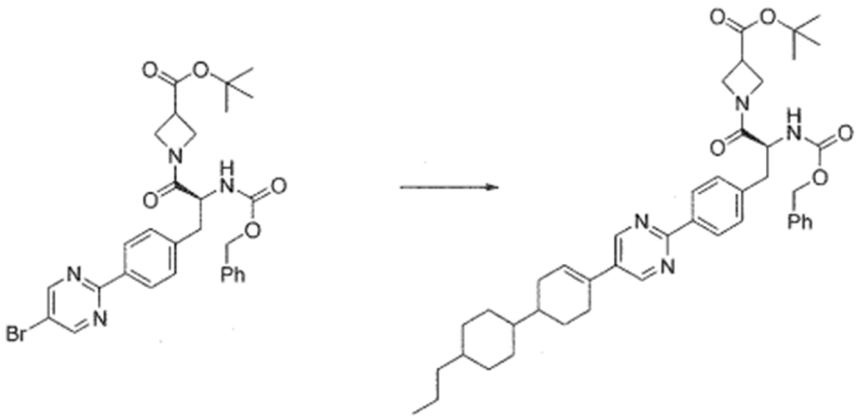
[0304]



[0305] Preparado usando el Procedimiento General 7: A una solución agitada de (*S*)-2-(((benciloxi)carbonilo)amino)-3-(4-(5-bromopirimidina-2-ilo)fenilo)ácido propanoico (6,0 g, 12,2 mmol) en DMF (20 ml) a 0ºC se añadió DIPEA (15,8 g, 122 mmol) seguido de hidrocloruro de *terc*-butilo azetidina-3-carboxilato (2,85 g, 14,7 mmol). A la mezcla se le añadió HATU (14 g, 36 mmol) lentamente en tres porciones con intervalos de 30 minutos. La reacción se dejó agitar a 0ºC durante 2 h y luego se dejó calentar a TA durante 2 h. Luego, la mezcla de reacción se diluyó con una solución saturada de bicarbonato de sodio (25 ml), agua (25 ml) y AE (100 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con AE (2 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, salmuera y luego se secaron sobre $MgSO_4$ y se concentraron. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna (0-40% AE/Hexanos) para producir 4,6 g (60%) de *terc-butilo* (*S*)-1-(2-(((benciloxi)carbonilo)amino)-3-(4-(5-bromopirimidina-2-ilo)fenilo)propanoílo)azetidina-3-carboxilato. CLEM-ESI (m/z) calculado para $C_{29}H_{31}BrN_4O_5$: 595,5; encontrado 596,6 $[M+H]^+$, t_R = 3,59 min (*Método 16)*.

Terc-butilo 1-((2*S*)-2-(((benciloxi)carbonilo)amino)-3-(4-(5-(4'-propilo-[1,1'-bi(ciclohexano)]-3-en-4-ilo)pirimidina-2-ilo)fenilo)propanoílo)azetidina-3-carboxilato de metilo

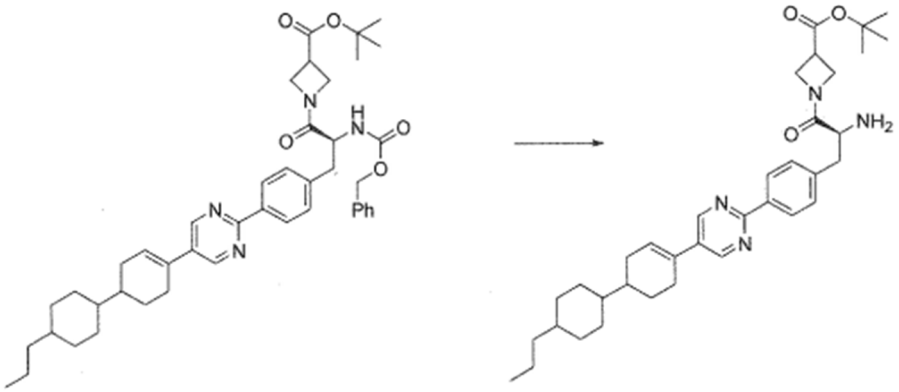
[0306]



[0307] Se preparó usando el Procedimiento General 10: Una solución agitada de *terc*-butilo (*S*)-1-(2-(((benciloxi)carbonilo)amino)-3-(4-(5-bromopirimidina-2-ilo)fenilo)propanoílo)azetidina-3-carboxilato (1,5 g, 2,52 mmol) y (4'-propilo-[1,1'-bi(ciclohexano)]-3-en-4-ilo) ácido borónico (0,76 g, 3,02 mmol) en una mezcla 3:1 de dioxano y agua (20 ml) se trató con carbonato de sodio (0,30 g, 5,0 mmol) y la mezcla se desgasificó durante 5 min. Se cargó $PdCl_2$dppf (0,18 g, 0,25 mmol), la mezcla se desgasificó de nuevo durante 2 min y luego se calentó a 70ºC durante 7 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a TA y luego se diluyó con AE (20 ml) y agua (20 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con AE (3 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre $MgSO_4$ y se evaporó el disolvente. La cromatografía en columna del producto bruto (0-60% AE/hexanos) dio 1,56 g (85%) de una mezcla de diastereoisómeros *terc*-butilo 1-((2S)-2-(((benciloxi)carbonilo)amino)-3-(4-(5-(4'-propilo-[1,1'-bi(ciclohexano)]-3-en-4-ilo)pirimidina-2-ilo)fenilo)propanoílo)azetidina-3-carboxilato como un sólido blanquecino. CLEM-ESI (m/z) calculado para $C_{44}H_{56}N_4O_5$: 720,95; encontrado 721,63 $[M+H]^+$, t_R = 7,02 min (*Método 16)*.

Terc-butilo 1-((2*S*)-2-amino-3-(4-(5-(4-propilo-[1,1'-bi(ciclohexano)]-3-en-4-ilo)pirimidina-2-ilo)fenilo)propanoílo)azetidina-3-carboxilato (**INT-64)**

[0308]

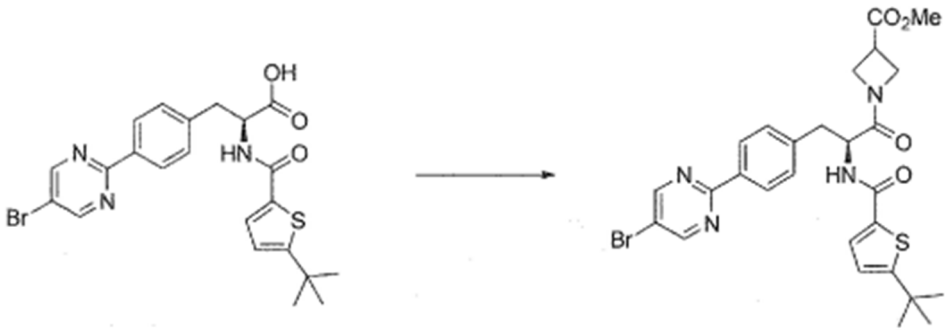


[0309] Se preparó usando el Procedimiento General 18. A una solución en agitación de una mezcla diastereomérica de *terc*-butilo 1-((2*S*)-2-(((benciloxi)carbonilo)amino)-3-(4-(5-(4'-propilo-[1,1'-bi(ciclohexano)]-3-en-4-ilo)pirimidina-2-ilo)fenilo)propanoílo)azetidina-3-carboxilato (1,0 g, 1,38 mmol) en AE (40 ml) se añadió Pd/C (0,1 g, 0,1 mmol) y la reacción se lavó con gas hidrógeno tres veces. La mezcla de reacción se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno durante 36 horas, la mezcla se filtró sobre Celite y luego se concentró para dar 0,75 g (92%) de una mezcla de diastereoisómeros *terc*-butilo 1-((2*S*)-2-amino-3-(4-(5-(4'-propilo-[1,1'-bi(ciclohexano)]-3-en-4-ilo)pirimidina-2-ilo)fenilo)propanoílo)azetidina-3-carboxilato (**INT-64)** como un sólido gris. El material se utilizó sin purificación adicional. CLEM-ESI (m/z) calculado para $C_{36}H_{50}N_4O_3$: 586,8 encontrado 587,4 $[M+H]^+$, t_R = 5,82 min (*Método 16)*. Este material contiene ~ 10% de biproducto de olefina reducida, *terc*-butilo (*S)*-1-(2-amino-3-(4-(5-(4'-propilo-[1,1'-bi(ciclohexano))]-4-ilo)pirimidina-2-ilo)fenilo)propanoílo)azetidina-3-carboxilato y no pudo separarse mediante cromatografía en columna. CLEM-ESI (m/z) calculado para $C_{36}H_{52}N_4O_3$: 588,82; encontrado 589,4 $[M+H]^+$, t_R = 5,58 min (*Método 16)*.

(*S)*-1-(3-(4-(5-bromopirimidina-2-ilo)fenilo)-2-(5-(terc-butilo)tiofeno-2-carboxamido)propanoílo)azetidina-3-carboxilato

de metilo

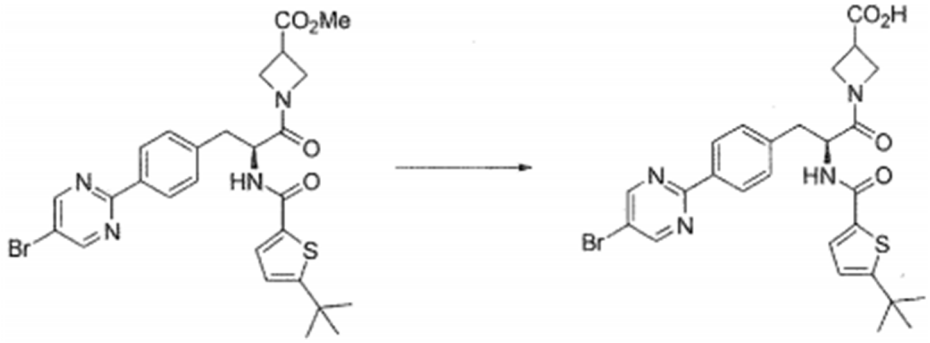
[0310]



[0311] Preparado usando los Procedimientos generales 7: A una solución agitada de (S)-3-(4-(5-bromopirimidina-2-ilo)fenilo)-2-(5-(terc-butilo)tiofeno-2-carboxamido)ácido propanoico (3,85 g, 7,90 mmol) en DMF (50 mL), tratado con hidrocloruro de metilo azetidina-3-carboxilato (3,59 g, 23,69 mmol) y enfriado a -5°C con lo cual DIEA (8,75 mL, 47,4 mmol)) fue añadido. Cuando se observó una solución clara, se añadió HATU (7,51 g, 19,74 mmol) en porciones, para mantener la temperatura interna entre 0 y -5ºC. Después de 15 min, se cargó más HATU (0,75 g, 1,97 mmol). Después de 30 min más, la mezcla se inactivó con agua (2 ml) y se dejó calentar a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con agua (~ 30 ml) y se acidificó con AcOH. El precipitado se recogió mediante filtración, lavando sucesivamente con agua (3 x 30 ml) y luego con ACN (2 x 5 ml) para producir 4,25 g (92%) de (*S)*-1-(3-(4-(5-bromopirimidina-2-ilo)fenilo)-2-(5-(*terc*-butilo)tiofeno-2-carboxamido)propanoílo)azetidina-3-carboxilato de metilo. CLEM-ESI (m/z) calculado para $C_{27}H_{29}BrN_4O_4S$: 584,1; encontrado 585,0 $[M+H]^+$, t_R = 2,55 min (*Método 11)*.

(*S)*-1-(3-(4-(5-bromopirimidina-2-ilo)fenilo)-2-(5-(*terc*-butilo)tiofeno-2-carboxamido)propanoílo)azetidina-3-ácido carboxílico (**INT -71)**

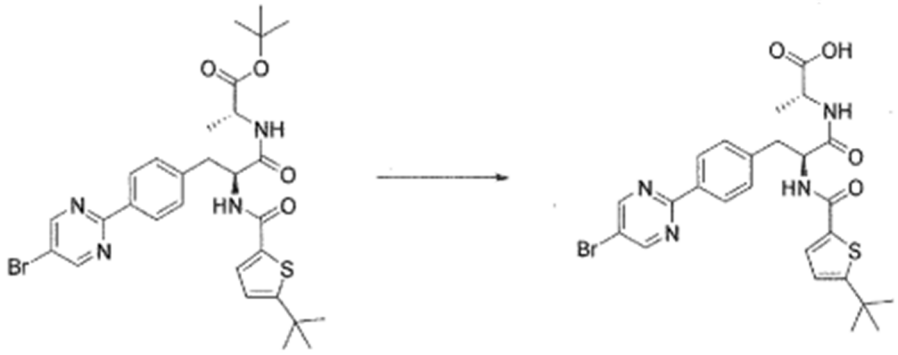
[0312]



[0313] A una mezcla agitada de agua (140 ml) y AcOH (140 ml) se añadió ácido sulfúrico (53,2 ml, 993 mmol) y la mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente. A continuación, se añadió a una solución agitada de (*S)*-metilo 1-(3-(4-(5-bromopirimidina-2-ilo)fenilo)-2-(5-(terc-butilo)tiofeno-2-carboxamido)propanoílo)azetidina-3-carboxilato (19,39 g, 33,1 mmol) en dioxano (225 ml). Después de 20 h, la mezcla se diluyó con agua helada (500 ml) y se extrajo con DCM (2 x 350 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (2 x 500 ml), se secaron sobre $MgSO_4$ y se evaporaron los disolventes. La cromatografía en columna (DCM/AE/AcOH) dio 12,96 g (69%) de *(S)*-1-(3-(4-(5-bromopirimidina-2-ilo)fenilo)-2-(5-(*terc*-butilo)tiofeno-2-carboxamido)propanoílo)azetidina-3-ácido carboxílico **INT-71.** CLEM-ESI (m/z) calculado para $C_{26}H_{27}BrN_4O_4S$: 570,1; encontrado 571,0 $[M+H]^+$, t_R = 2,36 min *(Método 11)*.

((*S)*-3-(4-(5-bromopirimidina-2-ilo)fenilo)-2-(5-(terc-butilo)tiofeno-2-carboxamido)propanoílo)-D-alanina (**INT-72)**

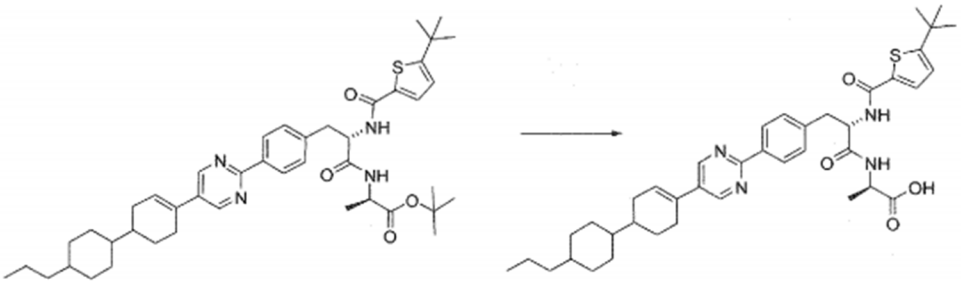
[0314]



[0315] Preparado usando el Procedimiento General 8: A una solución agitada de *(R)-terc*-butilo 2-((*S)*-3-(4-(5-bromopirimidina-2-ilo)fenilo)-2-(5-(*terc*-butilo)tiofeno-2-carboxamido)propanamido)propanoato (4,8 g, 7,80 mmol) en DCM (150 ml) se añadió TFA (18 ml). Después de 16 h, la reacción se diluyó con tolueno (100 ml) y los disolventes se evaporaron para proporcionar 4,36 g (100%) de ((*S)*-3-(4-(5-bromopirimidina-2-ilo)fenilo)-2-(5-(*terc*-butilo)tiofeno-2-carboxamido)propanoílo)-D-alanina **INT-72.** CLEM-ESI (m/z) calculado para $C_{25}H_{27}BrN_4O_4S$: 558,1; no se observó m/z, t_R = 2,43 min (*Método 11)*.

((2*S*)-2-(5-(*terc*-butilo)tiofeno-2-carboxamido)-3-(4-(5-(4'-propilo-[1,1'-bi(ciclohexano))]-3-en-4-ilo)pirimidina-2-ilo)fenilo)propanoílo)-D-alanina (Compuesto **1)**

[0316]



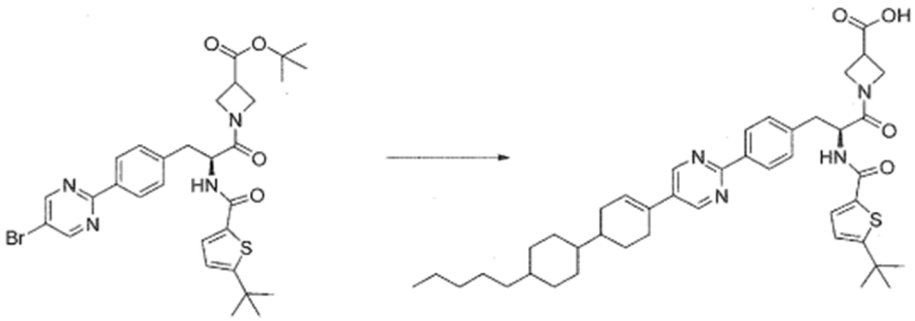
[0317] Preparado usando el Procedimiento General 8: A una solución con agitación de una mezcla diastereomérica de (*2R)*-terc-butilo 2-((2*S*)-2-(5-(*terc*-butilo)tiofeno-2-carboxamido)-3-(4-(5-(4'-propilo-[1,1'-bi(ciclohexano)]-3-en-4-ilo)pirimidina-2-ilo)fenilo)propanamido)propanoato (136 mg, 0,184 mmol) en DCM (10 ml) se añadió TFA (1,7 ml, 22 mmol). Después de 16 h, la reacción se diluyó con tolueno (10 ml) y los disolventes se evaporaron. La mezcla se co-evaporó adicionalmente con tolueno (2 x 10 ml) para dar un vidrio de color marrón pálido. La cromatografía en columna (AE/AcOH/DCM/*iso*-hexanos) dio 94 mg (75%) de una mezcla de diastereómeros (2*R*)-2-((2*S*)-2-(5-(*terc*-butilo)tiofeno-2-carboxamido)-3-(4-(5-(4'-propilo-[1,1'-bi(ciclohexano)]-3-en-4-ilo)pirimidina-2-ilo)fenilo)propanamido)ácido propanoico (Compuesto **1)** como un sólido crema. CLEM-ESI (m/z) calculado para $C_{40}H_{52}N_4O_4S$: 684,4; no se observó m/z, t_R = 12,15 min *(Método 10)*. El análisis quiral mostró un 92,8% de t_R = 21,00 min (*Método Quiral 1)*. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,60 (s, 1 H), 8,90 (s, 2 H), 8,51 (d, *J* = 8,7 Hz, 1 H), 8,44 (d, *J* = 7,4 Hz, 1 H), 8,31 - 8,20 (m, 2H), 7,67 - 7,65 (m, 1H), 7,51 - 7,44 (m, 2H), 6,91 (dd, *J* = 3,9, 2,0 Hz, 1H), 6,44 (br s, 1H), 4,80 (td, *J* = 9,5, 4,4 Hz, 1H), 4,25 (p, *J* = 7,1 Hz, 1H), 3,17 - 2,95 (m, 2H), 2,47 - 2,18 (m, 2H), 1,99 - 1,92 (m, 2H), 1,83 - 1,75 (m, 4 H), 1,44 - 0,78 (m, 28 H).

[0318] El compuesto 2 se preparó a partir de (*R)-terc*-butilo 2-((*S)*-3-(4-(5-bromopirimidina-2-ilo)fenilo)-2-(5-(*terc*-butilo)tiofeno-2-carboxamido)propanamido)propanoato usando los Procedimientos Generales 10 y luego 8.

[0319] El compuesto 3 se preparó a partir de **INT-35** usando los Procedimientos Generales 10 y luego 4.

1-((2*S*)-2-(5-(*terc*-butilo))tiofeno-2-carboxamido)-3-(4-(5-(4'-pentil-[1,'-bi(ciclohexano)]-3-en-4-ilo)pirimidina-2-ilo)fenilo)propanoílo)azetidina-3-ácido carboxílico (Compuesto **4)**

[0320]

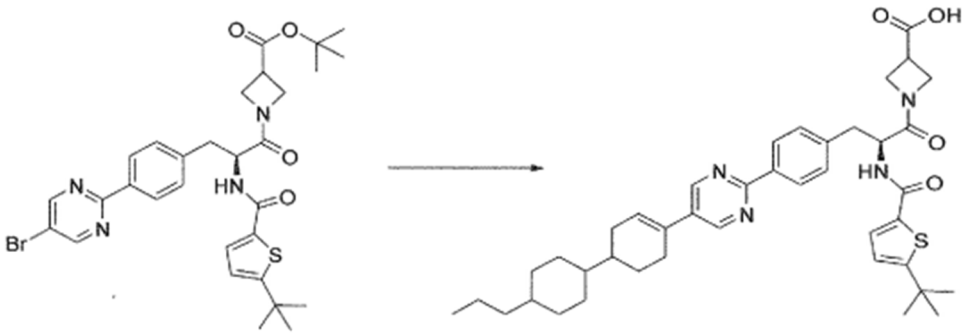


[0321] Preparado usando los Procedimientos Generales 10 y 8: Una solución con agitación de (4'-pentilo-[1,1'-bi(ciclohexano)]-3-en-4-ilo)ácido borónico (200,3 mg, 0,72 mmol), carbonato de sodio decahidratado (57,6 mg, 0,96 mmol), *terc*-butilo (*S)*-1-(3-(4-(5-bromopirimidina-2-ilo))fenilo)-2-(5-(*terc*-butilo)tiofeno-2-carboxamido)propanoílo)azetidina-3-carboxilato **INT-38** (300,0 mg, 0,48 mmol) y $Pd(dppf)Cl_2$ (35,1 mg, 0,048 mmol) en dioxano (9 ml) y agua (3 ml) se desgasificó con nitrógeno y se calentó a 60ºC durante 2 horas. La solución de reacción se evaporó a presión reducida y luego se diluyó con DCM (20 ml). El material crudo se extrajo con $NaHCO_3$ acuoso (3 x 20 mL). Los orgánicos combinados se secaron sobre $MgSO_4$ y se evaporó el disolvente. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna (50% AE en hexanos) para producir 302,5 mg (80,8%) de *terc*-butilo 1-((2*S*)-2-(5-(*terc*-butilo)tiofeno-2-carboxamido)-3-(4-(5-(4'-pentilo-[1,1'-bi(ciclohexano)]-3-en-4-ilo)pirimidina-2-ilo)fenilo)propanoílo)azetidina-3-carboxilato como intermedio. El intermedio se disolvió en DCM (10 ml) y se trató con 5,0 ml de TFA y se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. El producto se co-evaporó con CH_3CN (5 x 10 ml) para proporcionar 268,2 mg (77%) de una mezcla de diastereómeros 1-((2*S*)-2-(5-(terc-butilo)tiofeno-2-carboxamido)-3-(4-(5-(4'-pentilo-[1,1'-bi(ciclohexano)]-3-en-4-ilo)pirimidina-2-ilo)fenilo)propanoílo)azetidina-3-ácido carboxílico (compuesto **4)** como un polvo sólido. CLEM-ESI (m/z) calculado para $C_{43}H_{56}N_4O_4S$: 724,4; encontrado 725,3 $[M+H]^+$, t_R = 12,55 min. (*Método 14)*; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,90 (d, *J* = 1,0 Hz, 2 H), 8,70 (d, *J* = 8,1 Hz, 1 H), 8,27 (dd, *J* = 8,1, 4,6 Hz, 2 H), 7,69 (d, *J* = 3,9 Hz, 1 H), 7,43 (d, *J* = 8,0 Hz, 2 H), 6,92 (d, *J* = 3,8 Hz, 1 H), 6,42 (s, 1 H), 4,76 - 4,54 (m, 3 H), 4,43 (t, *J* = 8,8 Hz, 1H), 4,37 - 4,23 (m, 1H), 4,17 (dd, *J* = 18,4, 7,7 Hz, 1H), 4,11 - 3,96 (m, 2H), 3,95 - 3,77 (m, 1H), 3,38 (d, *J* = 44,3 Hz, 1 H), 3,18 - 2,94 (m, 2 H), 2,40 (s, 1 H), 2,27 (d, *J* = 18,8 Hz, 1 H), 1,97 (d, *J* = 18,0 Hz, 2H), 1,86 - 1,63 (m, 4H), 1,46 - 1,19 (m, 16H), 1,15 (s, 4H), 0,98 (dd, *J* = 24,6, 11,9 Hz, 2H), 0,8 - 0,95 (m, *J* = 7,0 Hz, 4 H), ^{13}C RMN (101 MHz, DMSO) δ 173,44, 170,43, 162,00, 161,32, 160,81, 153,27, 140,57, 135,44, 135,27, 131,62, 130,53, 129,53, 129,49, 128,47, 127,22, 122,66, 52,60, 50,29, 50,17, 41,77, 39,52, 39,31, 39,10, 38,89, 38,02, 37,25, 34,36, 32,94, 31,88, 31,56, 29,54, 29,32, 29,28, 26,30, 25,97, 25,68, 22,04, 13,86.

[0322] Los compuestos **5** y **8** se prepararon a partir de **INT-54** usando los Procedimientos Generales 10 y luego 8.

1-((2S)-2-(5-(*terc*-butilo)tiofeno-2-carboxamido)-3-(4-(5-(4'-propilo-[1,1'-bi(ciclohexano)]-3-en-4-ilo)pirimidina-2-ilo)fenilo)propanoílo)azetidina-3-ácido carboxílico (Compuesto **6)**

[0323]



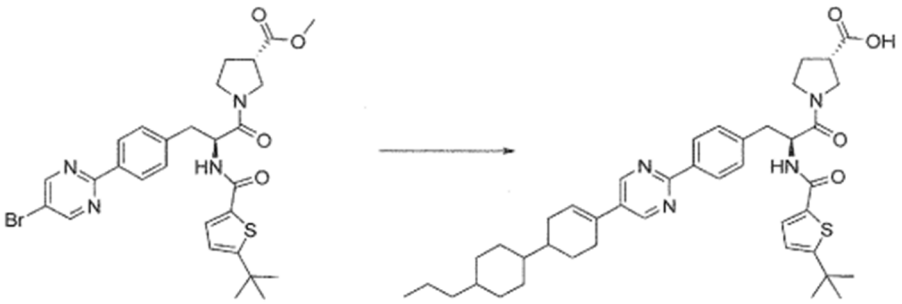
[0324] Preparado usando los Procedimientos Generales 10 y 8: a una solución con agitación de ácido (4'-propilo-[1,1'-bi(ciclohexano)]-3-en-4-ilo)ácido borónico (31,9 mg, 0,13 mmol), carbonato de sodio decahidratado (7,8 mg, 0,13 mmol), *terc*-butilo (*S)*-1-(3-(4-(5-bromopirimidina-2-ilo)fenilo)-2-(5-(*terc*-butilo))tiofeno-2-carboxamido)propanoílo)-azetidina-3-carboxilato **INT-38** (40,0 mg, 0,064 mmol) y $Pd(dppf)Cl_2$ (46,8 mg, 0,048 mmol) en dioxano (3 ml) y agua (1,0 ml). La solución de reacción se desgasificó con nitrógeno y se calentó a 60ºC durante 2 horas. El disolvente de reacción se evaporó a presión reducida y luego se diluyó en DCM (10 ml). El material crudo se extrajo con $NaHCO_3$ acuoso (2 x 3 ml). Los orgánicos combinados se secaron sobre $MgSO_4$ y se evaporó el disolvente. Al material crudo en 1 ml de DCM se le añadió 0,1 ml de TFA y se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. El producto final se purificó por HPLC para proporcionar 1,14 mg (2,6%) de una mezcla de diastereómeros 1-((2*S*)-2-(5-(*terc*-butilo)tiofeno-

2-carboxamido)-3-(4-(5-(4'-propilo-[1,1'-bi(ciclohexano)]-3-en-4-ilo)pirimidina-2-ilo)fenilo)propanoílo)azetidina-3-ácido carboxílico (Compuesto **6)** como un sólido. CLEM-ESI (m/z) calculado para $C_{41}H_{52}N_4O_4S$: 696,4; encontrado: 697,4 $[M+H]^+$, t_R = 11,38 min. (*Método 14)*. El análisis quiral mostró 97,2% de t_R = 21,01 min (*método quiral 1)*; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 12,59 (s, 1 H), 8,90 (d, *J* = 1,5 Hz, 2 H), 8,68 (dd, *J* = 8,2, 2,6 Hz, 0,9 H), 8,56 (d, *J* = 8,0 Hz, 0,1 H), 8,26 (dd, *J* = 8,1, 4,5 Hz, 2 H), 7,68 (d, *J* = 3,9 Hz, 0,8 H), 7,61 (d, *J* = 3,8 Hz, 0,2 H), 7,42 (d, *J* = 7,9 Hz, 2 H), 6,91 (d, *J* = 3,8 Hz, 1 H), 6,42 (s, 1 H), 4,64 (dd, *J* = 11,5, 6,3 Hz, 1 H), 4,43 - 4,2 (m, 0,5 H), 4,33 - 4,22 (m, 0,5 H), 4,23 - 4,09 (m, 1 H), 4,09 - 3,95 (m, 1 H), 3,96 - 3,79 (m, 1 H), 3,47 - 3,37 (m, 1 H), 3,07 - 3,08 (m, 2H), 2,53-2,52 (m, 0,5H), 2,32 (dd, *J* = 45,3, 16,2 Hz, 2,5H), 1,97 (d, *J* = 18,6 Hz, 2H), 1,86 - 1,65 (m, 4H), 1,43 - 1,20 (m, 13 H), 1,21 - 1,07 (m, 4 H), 0,99 (dt, *J* = 24,4, 12,2 Hz, 2 H), 0,92 - 0,77 (m, 5 H). ^{13}C RMN (101 MHz, DMSO) δ 173,44, 172,90, 170,44, 162,00, 161,31, 160,82, 153,25, 140,56, 135,48, 135,28, 135,25, 131,60, 130,52, 129,53, 129,48, 129,35, 128,47, 127,23, 127,19, 127,14, 122,65, 53,65, 52,61, 50,30, 50,17, 41,78, 38,02, 36,96, 36,31, 36,19, 32,90, 31,88, 31,58, 29,53, 29,31, 29,28, 28,96, 26,31, 25,68, 19,42, 14,20.

[0325] 1-((2*R*)-2-(5-(*terc*-butilo)tiofeno-2-carboxamido)-3-(4-(5-(4'-propilo-[1,1'-bi(ciclohexano)]-3-en-4-ilo)pirimidina-2-ilo)fenilo)propanoílo)azetidina-3-ácido carboxílico (Compuesto **81)** se preparó usando procedimientos similares. El análisis quiral mostró un 97,3% ee en el centro quiral de tirosina. t_R = 14,84 min (*Chiral Método 1).*

(3*S)*-1-((2*S*)-2-(5-(*terc*-butilo)tiofeno-2-carboxamido)-3-(4-(5-(4'-propilo-[1,1'-bi(ciclohexano)]-3-en-4-ilo)pirimidina-2-ilo)fenilo)propanoílo)pirrolidina-3-ácido carboxílico (Compuesto 7)

[0326]



[0327] Preparado usando el Procedimiento General 10 y 4. A una solución de agitación de (4'-propilo-[1,1'-bi(ciclohexano)]-3-en-4-ilo)ácido borónico (31,9 mg, 0,13 mmol), carbonato de sodio decahidratado (7,8 mg, 0,13 mmol), metilo (*S)*-1-((S)-3-(4-(5-bromopirimidina-2-ilo)fenilo)-2-(5-(terc-butilo)tiofeno-2-carboxamido)propanoílo)-pirrolidina-3-carboxilato **INT-35** (38,9 mg, 0,064 mmol) y Pd(dppf)Cl_2 (46,8 mg, 0,048 mmol) en dioxano (3 ml) y agua (1,0 ml). La solución de reacción se desgasificó con nitrógeno y se calentó a 60ºC durante 2 horas. El disolvente de reacción se evaporó a presión reducida y luego se diluyó en DCM (5 ml). El material crudo se extrajo con $NaHCO_3$ acuoso (2 x 1 mL). Los orgánicos combinados se secaron sobre $MgSO_4$ y se evaporó el disolvente. El material crudo se disolvió en 1 ml de MeOH y 0,1 ml de NaOH acuoso 1N y se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. El producto final se purificó por HPLC para proporcionar 0,52 mg (1,1%) de una mezcla de diastereómeros (3*S)*-1-((2*S*)-2-(5-(*terc*-butilo)tiofeno-2-carboxamido)-3-(4-(5-(4'-propilo-[1,1'-bi(ciclohexano)]-3-en-4-ilo)pirimidina-2-ilo)fenilo)-propanoílo)pirrolidina-3-ácido carboxílico (Compuesto 7) como un sólido. CLEM-ESI (m/z) calculado para $C_{42}H_{54}N_4O_4S$: 710,4; encontrado: 711,4 $[M+H]^+$, t_R = 11,84 min. *(Método 14).* ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 12,47 (s, 1 H), 8,90 (s, 2 H), 8,70 (d, *J* = 7,9 Hz, 1 H), 8,26 (d, *J* = 7,9 Hz, 2 H), 7,71 (s, 1H), 7,56 - 7,12 (m, 2H), 6,91 (d, *J* = 3,8 Hz, 1H), 6,42 (s, 1H), 5,06 - 4,68 (m, 1H), 3,69 (*d, J* = 7,6 Hz, 0,5 H), 3,63 - 3,50 (m, 1,5 H), 3,43 (dd, *J* = 17,0, 10,2 Hz, 1 H), 3,05 (ddd, J = 23,8, 16,8, 8,0 Hz, 4 H), 2,42 - 2,17 (m, 2H), 1,97 (dd, *J* = 28,0, 9,5 Hz, 4H), 1,86 - 1,61 (m, 4H), 1,50 - 1,21 (m, 13H), 1,21 - 1,09 (m, 4H), 1,00 (dt, *J* = 24,7, 12,2 Hz, 3 H), 0,92 - 0,78 (m, 5 H).

[0328] El compuesto **9** se preparó a partir de **INT-17** usando los Procedimientos Generales 10 y luego 8.

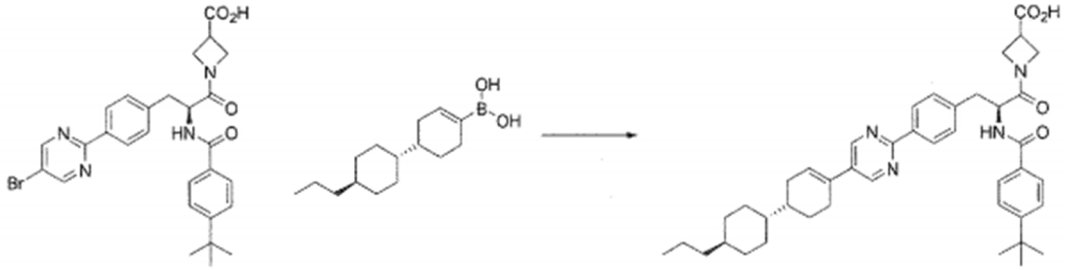
[0329] El compuesto **10** se preparó a partir de **INT-17** usando los Procedimientos Generales 10, 7 y luego 8.

[0330] El compuesto **11** se preparó a partir de **INT-38** usando Procedimientos Generales 10 luego 8.

[0331] Los compuestos **13, 15, 17, 19, 21-24, 26, 27, 29, 30, 32, 33, 34** y **35** se prepararon a partir **INT-64** usando generales Procedimientos 7 entonces 8.

1-((*S*)-2-(4-(terc-butilo)benzamido)-3-(4-(5-((1*RS*,1'*s*,4'*RS)*-4'-propilo-[1,1'-bi(ciclohexano)]-3-en-4-ilo)pirimidina-2-ilo)fenilo)propanoílo)azetidina-3-ácido carboxílico (Compuesto **14)**

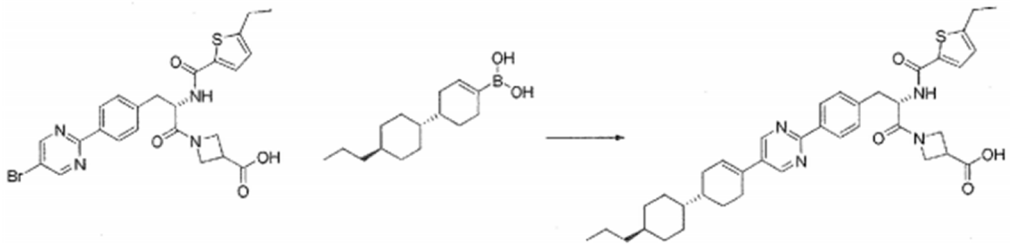
[0332]



[0333] Se preparó usando el *Procedimiento General 10:* A una solución agitada de (*S)*-1-(3-(4-(5-bromopirimidina-2-ilo)fenilo)-2-(4-(*terc*-butilo)benzamido)propanoílo)azetidina-3-ácido carboxílico (preparado de **INT-27** utilizando el Procedimiento General 7 seguido del Procedimiento General 4) (21,3 g, 37,7 mmol) y racémico (1RS,1's,4'RS)-4'-propilo-[1,1'-bi(ciclohexano)]-3-en-4-ilo)ácido borónico (11,66 g, 45,2 mmol) en dioxano (500 ml) se añadió ácido a una solución de hidrogenocarbonato de sodio (105 ml de una solución acuosa 0,9 M, 94 mmol). La mezcla se calentó a 40°C y se desgasificó. Se añadió $PdCl_2$dppf (1,230 g, 1,51 mmol) y la mezcla se calentó a 95ºC durante 1,5 h. La mezcla se dejó enfriar, luego se diluyó con 1 M HCl (400 ml) y se extrajo con AE (2 x 500 ml). Los extractos orgánicos combinados se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía en columna (THF/AcOH/*iso*-hexanos/DCM) luego re-suspensión de ACN para dar 16,42 g (63%) de una mezcla de diastereoisómeros 1-((S)-2-(4-(terc-butilo)benzamido)-3-(4-(5-((1RS,1's,4'RS)-4'-propilo-[1,1'-bi(ciclohexano)]-3-en-4-ilo)pirimidina-2-ilo)fenilo)propanoílo)azetidina-3-ácido carboxílico. CLEM-ESI (m/z) calculado para $C_{43}H_{54}N_4O_4$: 690,4; no se observó m/z, t_R = 3,46 min (*Método 11)*. El análisis quiral (*método quiral 1)* mostró >95% de pico único. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,71 (s, 1 H), 8,91 (s, 2 H), 8,74 - 8,68 (m, 1 H), 8,30 - 8,24 (m, 2 H), 7,76 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,49 - 7,41 (m, 4H), 6,43 (s, 1H), 4,74 - 4,65 (m, 1H), 4,45 (app t, *J* = 8,6 Hz, 0,5H), 4,34 - 4,27 (m, 0,5 H), 4,25 - 4,13 (m, 1 H), 4,10 - 3,98 (m, 1H), 3,96 - 3,85 (m, 1H), 3,48 - 3,40 (m, 1H), 3,17 - 3.02 (m, 2H), 2,45 - 2,21 (m, 2H), 2.02 - 1,87 (m, 2H), 1,85 - 1,69 (m, 4H), 1,42 - 0,78 (m, 25H).

1-((S)-2-(5-etiltiofeno-2-carboxamido)-3-(4-5-((1*RS*,1's,4'*RS)*-4'-propilo-[1,1'-bi(ciclohexano)]-3-en-4-ilo)pirimidina-2-ilo)fenilo)propanoílo)azetidina-3-ácido carboxílico (Compuesto **31)**

[0334]



[0335] Preparado usando el Procedimiento General 10: Una mezcla con agitación de (*S)*-1-(3-(4-(5-bromopirimidina-2-ilo)fenilo)-2-(5-etiltiofeno-2-carboxamido)propanoílo)azetidina-3-ácido carboxílico (4,4 g, 8,10 mmol) (de **INT-73** usando el Procedimiento General 8) y (1RS,1's,4'RS)-4'-propilo-[1,1'-bi(ciclohexano)]-3-en-4-ilo)ácido borónico racémico (2,228 g, 8,91 mmol) en dioxano (100 ml) y $NaHCO_3$ (27,0 ml, de una solución acuosa 0,9 M, 24,29 mmol) se calentó a 40ºC y se desgasificó. Se cargó $PdCl_2$dppf (0,178 g, 0,24 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo. Después de 6 h, la mezcla se diluyó con agua (200 ml) y se acidificó con ácido acético (3,41 ml, 48,6 mmol). Después de agitar durante 1 h, el precipitado se recogió por filtración, se lavó con agua (2 x 30 ml) y luego con MeOH (20 ml). El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (AcOH/EtOAc/DCM) y luego se volvió a suspender en MeOH (100 ml) para producir 4,1 g (76%) de una mezcla de diastereómeros 1-((S)-2-(5-etiltiofeno).-2-carboxamido)-3-(4-(5-((1RS,1's,4'RS)-4'-propilo-[1,1'-bi(ciclohexano)]-3-en-4-ilo)pirimidina-2-ilo)fenilo)propanoílo)azetidina-3-ácido carboxílico. CLEM-ESI (m/z) calculado para $C_{39}H_{48}N_4O_4S$: 688,3; no se observó m/z, t_R = 11,44 min (*Método 10)*. El análisis quiral (*método quiral 1)* mostró >95% de pico único. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,70 (s, 1 H), 8,91 (app d, *J* = 1,7 Hz, 2 H), 8,73 (app dd, *J* = 8,3, 2,2 Hz, 1 H), 8,40 - 8,20 (m, 2H), 7,70 (d, *J* = 3,7 Hz, 1 H), 7,43 (app dd, *J* = 8,3, 1,4 Hz, 2 H), 6,87 (app dd, *J* = 3,7, 1,2 Hz, 1 H), 6,54 - 6,35 (m, 1H), 4,67 - 4,60 (m, 1H), 4,45 (t, *J* = 8,0 Hz, 0,5H), 4,31 - 4,27 (m, 0,5H), 4,25 - 4,10 (m, 1H), 4.08 - 3,98 (m, 1H), 3,93 - 3,85 (m, 1H), 3,47 - 3,39 (m, 0,5H), 3,33 - 3,27 (m, 0,5H), 3,18 - 2,95 (m, 2H), 2,79 (q, *J* = 7,5 Hz, 2 H), 2,55 - 2,26 (m, 3 H), 2,00 - 1,92 (m, 2 H), 1,83 - 1,74 (m, 4 H), 1,35 - 1,11 (m, 11 H), 1,11 - 0,95 (m, 2H), 0,91 - 0,84 (t, *J* = 7,3 Hz, 5H).

[0336] Los compuestos **12, 16, 18, 20, 25,** y **28** se prepararon a partir de *terc-butilo* (*S)*-1-(2-amino-3-(4-(5-(4'-propilo-[1,1'-bi(ciclohexano)]-4-ilo)pirimidina-2-ilo)fenilo)propanoílo)azetidina-3-carboxilato usando los Procedimientos

Generales 7 y luego 8.

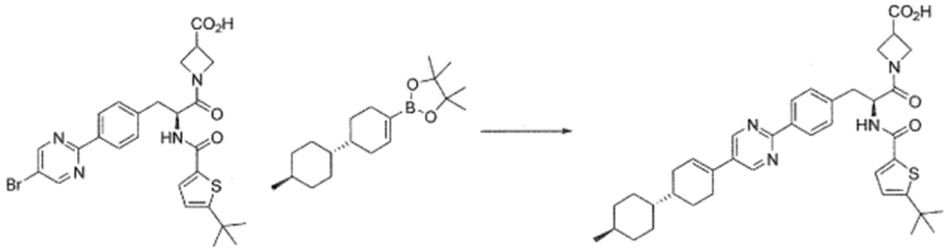
[0337] Los compuestos **36-40** y **77** se prepararon a partir de **INT- 71** usando el Procedimiento General 10.

[0338] El compuesto **41** se preparó a partir de **INT-71** usando los Procedimientos Generales 10 y 18 secuencialmente.

[0339] Los compuestos **43, 45-47** y **48** se prepararon a partir **INT-71** usando el Procedimiento General 37.

1-((*S*)-2-(5-(terc-butilo)tiofeno-2-carboxamido)-3-(4-(5-((1*RS*,1'*r*,4'*RS*)-4'-metilo-[1,1'-bi(ciclohexano)]-3-en-4-ilo)pirimidina-2-ilo)fenilo)propanoílo)azetidina-3-ácido carboxílico (Compuesto **44)**

[0340]



[0341] Se preparó usando el Procedimiento General 10: a una solución en agitación de (*S)*-1-(3-(4-(5-bromopirimidina-2-ilo)fenilo)-2-(5-(*terc*-butilo)tiofeno-2-carboxamido)propanoílo)azetidina-3-ácido carboxílico **INT-71** (3,14 g, 5,50 mmol) y 4,4,5,5-tetrametilo-2-((1RS,1'r,4'RS)-4'-metilo-[1,1'-bi(ciclohexano)]-3-en-4-ilo)-1,3,2-dioxaborolano (1,84 g, 6,05 mmol) en dioxano (110 ml) se añadió $NaHCO_3$ (18,3 ml de una solución acuosa 0,9 M, 16,49 mmol). La mezcla se desgasificó y se trató con $PdCl_2$(dppf) (0,201 g, 0,28 mmol) y después se calentó a reflujo durante 4 h. Se dejó enfriar la mezcla, luego se diluyó con 1 M HCl (100 ml) y se extrajo con AE (3 x 150 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre $MgSO_4$ y los disolventes se evaporaron. La cromatografía en columna (AcOH/AE/DCM/*iso*-hexanos) luego resuspender de ACN y luego DCM/*iso*-hexanos dio 2,78 g (76%) de una mezcla de diastereómeros 1-((S)-2-(5-(terc-butilo)tiofeno-2-carboxamido)-3-(4-(5-((1RS,1'r,4'RS)-4'-metilo-[1,1'-bi(ciclohexano)]-3-en-4-ilo)pirimidina-2-ilo)fenilo)propanoílo)azetidina-3-ácido carboxílico. CLEM-ESI (m/z) calculado para $C_{39}H_{48}N_4O_4S$: 688,3; no se observó m/z, t_R = 11,03 min (*Método 10)*. El análisis quiral (*método quiral 1)* mostró >95% de pico único. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,74 (s, 1 H), 8,91 (d, *J* = 1,9 Hz, 2 H), 8,75 (dd, *J* = 8,5, 2,9 Hz, 1 H), 8,32 - 8,18 (m, 2H), 7,69 (d, *J* = 3,9 Hz, 1 H), 7,43 (d, *J* = 8,0 Hz, 2 H), 6,92 (dd, *J* = 3,9, 1,6 Hz, 1 H), 6,51 - 6,36 (m, 1 H), 4,79 - 4,55 (m, 1H), 4,52 - 3,77 (m, 4H), 3,49 - 3,37 (m, 0,5H), 3,34 - 3,31 (m, 0,5H), 3,17 - 2,95 (m, 2H), 2,59 - 2,19 (m, 3 H), 2,10 - 1,85 (m, 2 H), 1,86 - 1,58 (m, 4 H), 1,45 - 1,20 (m, 12 H), 1,17 - 0,71 (m, 8 H).

[0342] Los compuestos **49-66** y **69** se prepararon a partir **INT-72** Usando el Procedimiento General 10.

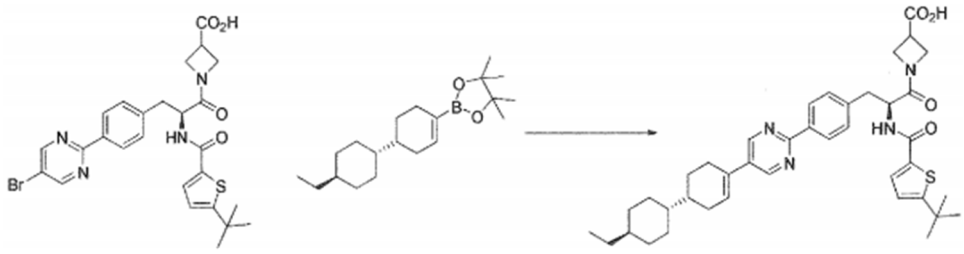
[0343] El compuesto **67** se preparó a partir **INT-72** empleando los Procedimientos Generales 10 y 18 secuencialmente.

[0344] El compuesto **70** se preparó a partir **INT-72** usando el Procedimiento General 37.

[0345] Los compuestos **71, 73, 74** y **75** se prepararon a partir del compuesto **9** empleando los Procedimientos Generales 7 luego 8.

1-((*S*)-2-(5-(terc-butilo)tiofeno-2-carboxamido)-3-(4-(5-((1*RS*,1'*r*,4'*RS)*-4'-etilo-[1,1'-bi(ciclohexano)]-3-en-4-ilo)pirimidina-2-ilo)fenilo)propanoílo)azetidina-3-ácido carboxílico (Compuesto 76)

[0346]



[0347] Se preparó usando el *Procedimiento General 10:* a una solución en agitación de (*S)*-1-(3-(4-(5-bromopirimidina-

2-ilo)fenilo)-2-(5-(*terc*-butilo)tiofeno-2-carboxamido)propanoílo)azetidina-3-ácido carboxílico **INT-71** (5,5 g, 9,62 mmol) y 2-((1RS,1'r,4'RS)-4'-etilo-[1,1'-bi(ciclohexano)]-3-en-4-ilo)-4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolano racémico (3,37 g, 10,59 mmol) en dioxano (100 ml) se añadió a una solución de $NaHCO_3$ (2,021 g, 24,06 mmol) en agua (100 ml) y se mezcla desgasificada. Se añadió $PdCl_2$(dppf) (0,352 g, 0,48 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante 1 h. La mezcla se dejó enfriar y luego se diluyó con agua (200 ml), se acidificó con AcOH y se extrajo con AE (2 x 150 ml). Los extractos orgánicos combinados se evaporaron y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna (AcOH/AE/DCM/*iso*-hexanos*)* y luego se volvió a suspender en ACN para proporcionar 5,7 g (87%) de una mezcla de diastereómeros 1-((S)-2-(5-(terc-butilo)tiofeno-2-carboxamido)-3-(4-(5-((1RS,1'r,4'RS)-4'-etilo-[1,1'-bi(ciclohexano)]-3-en-4-ilo)pirimidina-2-ilo)fenilo)propanoílo)azetidina-3-ácido carboxílico. CLEM-ESI (m/z) calculado para $C_{40}H_{50}N_4O_4S$: 682,4; encontrado 683,4$[M+H]^+$, t_R = 3,41 min (*Método 11)*. El análisis quiral (*método quiral 1)* mostró >95% de pico único. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,68 (s, 1 H), 8,90 (app d, *J* = 1,8 Hz, 2 H), 8,74 (app dd, *J* = 8,3, 2,9 Hz, 1 H), 8,32 - 8,20 (m, 2 H), 7,68 (d, *J* = 3,9 Hz, 1 H), 7,42 (d, *J* = 8,0 Hz, 2 H), 6,91 (dd app, *J* = 3,9, 1,5 Hz, 1 H), 6,51 - 6,30 (m, 1H), 4,64 (tt, *J* = 9,4,4,5 Hz, 1H), 4,42 (t, *J* = 8,0 Hz, 0,5H), 4,29 (dd, *J* = 8,7, 6,1 Hz, 0,5H), 4,24 - 4,10 (m, 1H), 4.07 - 3,98 (m, 1H), 3,94 - 3,85 (m, 1H), 3,42 (ddd, *J* = 15,2, 9,2, 6,0 Hz, 0,5H), 3,31 - 3,27 (m, 0,5H), 3,13 - 2,99 (m, 2H), 2,53 - 2,24 (m, 3H), 1,98 - 1,91 (m, 2H), 1,82 - 1,75 (m, 4H), 1,36 - 1,29 (m, 10H), 1,23 - 0,78 (m, 12H).

[0348] Compuesto **72** se preparó a partir del compuesto **9** Empleando los Procedimientos Generales 7, 4 a continuación, 8.

[0349] Compuesto **78** y **80** se prepararon a partir del compuesto **9** Empleando los Procedimientos Generales 7 luego 4.

[0350] El compuesto **79** se preparó a partir del compuesto **9** usando Procedimiento General 13.

[0351] El compuesto **82** se preparó a partir de (*S)-terc*-butilo 3-(4-(5-bromopirimidina-2-ilo)fenilo)-2-(5-(*terc*-butilo)tiofeno 2-carboxamido)propanoato **INT-17** utilizando los Procedimientos Generales 8, 10, 7 y 8 secuencialmente.

(1*s*,4*s)*-4-(1,4-dioxaspiro[4,5]decan-8-ilo)ciclohexan-1-ol

[0352]

[0353] A una solución con agitación de L-selectida (7,24 ml de una Solución 1,0 M en THF, 7,24 mmol) se añadió una solución de 4-(1,4-dioxaspiro[4,5]decan-8-ilo)ciclohexanona (1,15 g, 4,83 mmol) en THF (10 ml). La mezcla de reacción resultante se agitó durante 3 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua (1 ml) y EtOH (4 ml). Después de 5 min de agitación, se añadió 2 M NaOH (9 ml) seguido de la adición lenta de H_2O_2 acuoso al 30% (4 ml). Después de 5 min, se añadió Na_2CO_3 acuoso saturado (10 ml). La mezcla se extrajo con Et_2O (3 x 10 ml), se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporaron los disolventes. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (AE/*iso*-hexano*)* para producir 748 mg (65%) de (1*s*,4*s)*-4-(1,4-dioxaespiro[4,5]decan-8-ilo)ciclohexan-1-ol como un sólido blanco.

8-((1*s*,4*s*)-4-etoxiciclohexilo)-1,4-dioxaspiro[4,5]decano

[0354]

[0355] A una solución con agitación de (1*s*,4*s*)-4-(1,4-dioxaespiro[4,5]decan-8-ilo)ciclohexanol (748 mg, 3,11 mmol) en THF (6 ml) a 0ºC se añadió con hidruro de sodio (149 mg de una dispersión al 60% en aceite mineral, 3,73 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a 0ºC durante 10 min. Después se añadió yodoetano (747 ml, 9,34 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadieron más hidruro de sodio (75 mg, 1,89 mmol)

y yodetano (375 ml, 4,69 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadieron AE (20 ml), agua (5 ml) y una solución saturada de NH_4Cl (10 ml) y se separaron las capas. La fase acuosa se extrajo con AE (2 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con 1 M HCl (10 ml), se secaron sobre $MgSO_4$ y se evaporaron los disolventes. El residuo se purificó por cromatografía de columna (AE/*iso*-hexano) para proporcionar 345 mg (39%) de 8-((1*s*,4*s*)-4-etoxiciclohexilo)-1,4-dioxaespiro[4,5]decano como una aceite incoloro.

(1'*s*,4'*s*)-4'-etoxi-[1,1'-bi(ciclohexano)]-4-ona

[0356]

[0357] A una solución con agitación de 8-((1*s*,4*s*)-4-etoxiciclohexilo)-1,4-dioxaespiro[4,5]decano (345 mg, 1,29 mmol) en una mezcla de acetona (3 ml) y agua (1,5 ml) se añadió TFA (2,4 ml, 31,2 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 72 h. Los disolventes se evaporaron y se eliminaron con tolueno. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (AE/*iso*-hexano) para producir 219 mg (74%) de (1'*s*,4'*s*)-4'-etoxi-[1,1'-bi(ciclohexano)]-4-uno como aceite amarillo pálido. Fórmula molecular: $C_{14}H_{24}O_2$. ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 3,56 - 3,49 (m, 1H), 3,44 (q, *J* = 7,0 Hz, 2H), 2,43 - 2,24 (m, 4H), 2,10 - 2,02 (m, 2H), 1,92 - 1,85 (m, 2 H), 1,64 - 1,54 (m, 1 H), 1,51 - 1,36 (m, 8 H), 1,29 - 1,22 (m, 1 H), 1,19 (t, *J* = 7,0 Hz, 3 H).

[0358] El compuesto **83** se preparó a partir de (*S*)-1-(3-(4-(5-bromopirimidina-2-ilo)fenilo)-2-(5-(*terc*-butilo)tiofeno-2-carboxamido)propanoílo)azetidina-3-ácido carboxílico **INT-71** y (1'*s*,4'*s*)-4'-etoxi-[1,1'-bi(ciclohexano)]-4-ona usando el Procedimiento General 37.

(1*r*,4*r*)-4-(1,4-dioxaespiro[4,5]decan-8-ilo)ciclohexan-1-ol

[0359]

[0360] A una suspensión con agitación de 4-(1,4-dioxaespiro[4,5]decan-8-ilo)ciclohexanona (1,18 g, 4,95 mmol) en MeOH (10 ml) se añadió borohidruro de sodio (375 mg, 9,90 mmol) a 0ºC. La mezcla de reacción resultante se agitó durante 3 h y luego se inactivó con agua (50 ml). La capa acuosa se extrajo con DCM (50 ml), se acidificó con 1 M HCl (10 ml) y luego se volvió a extraer con DCM (20 ml). Se combinaron las capas orgánicas y se evaporaron los disolventes. El residuo se disolvió en tolueno (20 ml), se calentó a 60ºC y luego se dejó enfriar lentamente a temperatura ambiente. El precipitado se recogió por filtración y se lavó con hexano para producir 795 mg (67%) de (1*r*,4*r*)-4-(1,4-dioxaspiro[4,5]decan-8-ilo)ciclohexanol como un sólido blanco.

8-((1*r*,4*r*)-4-etoxiciclohexilo)-1,4-dioxaspiro[4,5]decano

[0361]

[0362] A una solución con agitación de (1*r*,4*r*)-4-(1,4-dioxaespiro[4,5]decan-8-ilo)ciclohexanol (795 mg, 3,31 mmol) en THF (12 ml) a 0ºC se añadió hidruro de sodio (159 mg de una dispersión al 60% en aceite mineral, 3,97 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a 0ºC durante 10 min. Luego se añadió yodoetano (794 mL, 9,92 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadieron más hidruro de sodio (80 mg de una dispersión al 60% en aceite mineral, 1,99 mmol) y yodetano (400 ml, 4,99 mmol). La mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante la noche. Se añadieron AE (20 ml), agua (5 ml) y una solución saturada de NH_4Cl (10 ml) y se separaron las capas. La fase acuosa se extrajo con AE (2 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con 1 M HCl (10 ml), se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se evaporaron los disolventes. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (AE/*Iso*-hexano) para producir 546 mg (58%) de 8-((1*r*,4*r*)-4-etoxiciclohexilo)-1,4-dioxaspiro[4,5]decano como un aceite incoloro.

(1'*r*,4'*r*)-4'-etoxi-[1,1'-bi(ciclohexano)]-4-ona

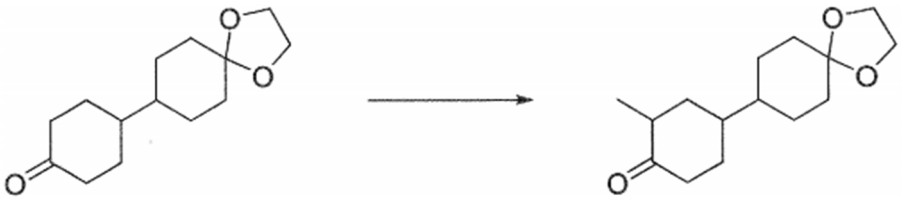
[0363]

[0364] A una solución con agitación de 8-((1*r*,4*r*)-4-etoxiciclohexilo)-1,4-dioxaspiro[4,5]decano (546 mg, 2,03 mmol) en una mezcla de acetona (4 ml) y agua (2 ml) se añadió TFA (3 ml, 38,9 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 72 h. La mezcla de reacción se concentró *al vacío* y se *destiló* azeotrópicamente con tolueno. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (*AE/iso*-hexano*)* para producir 330 mg (69%) de (1'*r*,4'*r*)-4'-etoxi-[1,1'-bi(ciclohexano)]-4-ona como aceite incoloro. Fórmula molecular: $C_{14}H_{24}O_2$. ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 3,52 (q, *J* = 7,0 Hz, 2H), 3,19 - 3,13 (m, 1H), 2,41 - 2,26 (m, 4H), 2,13 - 2,00 (m, 4H), 1,80 - 1,76 (m, 2 H), 1,52 - 1,40 (m, 3 H), 1,27 - 1,15 (m, 6 H), 1,11 - 0,98 (m, 2 H).

[0365] El compuesto **84** se preparó a partir de (*S*)-1-(3-(4-(5-bromopirimidina-2-ilo)fenilo)-2-(5-(*terc*-butilo)tiofeno-2-carboxamido)propanoílo)azetidina-3-ácido carboxílico **INT-71** y (1'*r*,4'*r*)-4'-etoxi-[1,1'-bi(ciclohexano)]-4-ona utilizando el Procedimiento General 37.

2-metilo-4-(1,4-dioxaspiro[4,5]decan-8-ilo)ciclohexan-1-ona

[0366]



[0367] A una solución con agitación de LDA (4,62 ml de una solución 2,0 M en THF/heptano/etilbenceno, 9,23 mmol) en THF (20 ml) a -78ºC se añadió lentamente 4-(1,4-dioxaspiro[4,5]decan-8-ilo)ciclohexanona (2,0 g, 8,39 mmol) en THF (15 ml). La mezcla de reacción resultante se agitó a -78ºC durante 1 hora y se añadió una solución de yodometano (0,577 ml, 9,23 mmol) en THF (10 ml). La mezcla de reacción se agitó a -78ºC durante 1 h, se dejó calentar a temperatura ambiente durante 2 h y se añadió NH_4Cl acuoso saturado (40 ml). La mezcla de reacción se extrajo con Et_2O (100 ml) y la capa orgánica se lavó con agua (100 ml) y salmuera (100 ml). A continuación, la fase orgánica se secó sobre $MgSO_4$ y se evaporaron los disolventes. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (AE/*iso*-hexano) para producir 1,30 g (58%) de 2-metilo-4-(1,4-dioxaspiro[4,5]decan-8-ilo)ciclohexanona en forma de un color blanquecino sólido.

(Z)-8-(3-metilo-4-propilidenciclohexilo)-1,4-dioxaspiro[4,5]decano

[0368]

[0369] A una solución con agitación de bromuro de trifenilo(propilo)fosfonio (1,17 g, 3,04 mmol) en THF (10 ml) se añadió *terc*-butóxido de potasio (341 mg, 3,04 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, luego se añadió gota a gota una solución de 2-metilo-4-(1,4-dioxaspiro[4,5]decan-8-ilo)ciclohexanona (590 mg, 2,34 mmol) en THF (5 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Se evaporaron los disolventes. El residuo se trató con Et_2O (50 ml) y se agitó durante 1 h. La mezcla se filtró, se lavó con más Et_2O y se evaporaron los disolventes. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (AE/*Iso*-hexano) para producir 457 mg (70%) de (Z)-8-(3-metilo-4-propilidenciclohexilo)-1,4-dioxaspiro[4,5]decano como un aceite incoloro.

8-(3-metilo-4-propilciclohexilo)-1,4-dioxaspiro[4,5]decano

[0370]

[0371] A una solución con agitación de 8-(3-metilo-4-propilidenciclohexilo)-1,4-dioxaspiro[4,5]decano (760 mg, 2,73 mmol) en MeOH/THF (1: 1, 20 ml) se añadió Pd al 10%/C (76 mg). La mezcla de reacción resultante se hidrogenó a 50°C. La mezcla se filtró y los disolventes se evaporaron para producir 769 mg (99%) de 8-(3-metilo-4-propilciclohexilo)-1,4-dioxaspiro[4,5]decano como un aceite incoloro.

3'-metilo-4'-propilo-[1,1'-bi(ciclohexano)]-4-ona

[0372]

[0373] A una solución con agitación de 8-(3-metilo-4-propilciclohexilo)-1,4-dioxaespiro[4,5]decano (769 mg, 2,74 mmol) en una mezcla de acetona (5 ml) y agua (2,5 ml), se añadió TFA (5 ml, 64,9 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se añadió a AE (200 ml) y H_2O (150 ml). Las capas se separaron. La capa orgánica se lavó con salmuera (150 ml) y $NaHCO_3$ acuoso saturado (150 ml), se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporaron los disolventes. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (*AE/iso*-hexano*)* para proporcionar 580 mg (89%) de 3'-metilo-4'-propilo-[1,1'-bi(ciclohexano)]-4-ona como aceite incoloro.

3'-metilo-4'-propilo-[1,1'-bi(ciclohexano)]-3-en-4-ilo trifluorometanosulfonato

[0374]

[0375] A una solución con agitación de LDA (795 µl de una solución 2,0 M en THF/heptano/etilbenceno, 1,59 mmol) en THF (4 ml) a -78°C se añadió 3'-metilo-4'-propilo-[1,1'-bi(ciclohexano)]-4-ona (289 mg, 1,22 mmol) en THF (4 ml). La mezcla de reacción se agitó a -78°C durante 30 min y luego se añadió 1,1,1-trifluoro-*N*-fenilo-*N*-((trifluorometilo)sulfonilo)metanosulfonamida (480 mg, 1,35 mmol) en THF (4 ml). La mezcla de reacción se agitó a -78ºC durante 30 min y luego a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadió una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ (20 ml) a la mezcla de reacción y la capa acuosa se extrajo con AE (2 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$ y los disolventes se evaporaron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (AE/*iso*-hexano) para producir 270 mg (59%) de 3'-metilo-4'-propilo-[1,1'-bi(ciclohexano)]-3-en-4-ilo trifluorometanosulfonato como aceite incoloro.

4,4,5,5-tetrametilo-2-(3'-metilo-4'-propilo-[1,1'-bi(ciclohexano)]-3-en-4-ilo)-1,3,2-dioxaborolano

[0376]

[0377] A una solución en agitación de 3'-metilo-4'-propilo-[1,1'-bi(ciclohexano)]-3-en-4-ilo trifluorometanosulfonato (335 mg, 0,91 mmol) en dioxano (8 mL) se agregaron 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametilo-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (231 mg, 0,91 mmol) y acetato de potasio (268 mg, 2,73 mmol). La mezcla de reacción resultante se calentó a 40ºC y se desgasificó. Se añadió $PdCl_2$(dppf) (13,31 mg, 0,02 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 90ºC durante 3 h. La mezcla de reacción se repartió entre AE (20 ml) y agua (20 ml). La capa acuosa se extrajo con AE (20 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$ y los disolventes se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía de columna (AE/*iso*-hexanos) para proporcionar 165 mg (51%) de 4,4,5,5-tetrametilo-2-(3'-metilo-4'-propilo-[1,1 '-bi(ciclohexano)]-3-en-4-ilo)-1,3,2-dioxaborolano como aceite incoloro. Fórmula molecular: $C_{22}H_{39}BO_2$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 6,44 (s, 1 H), 2,20 - 2,00 (m, 2 H), 1,97 - 1,85 (m, 1 H), 1,83 - 0,95 (m, 27 H), 0,93 - 0,65 (8H). El compuesto **85** se preparó a partir de (*S*)-1-(3-(4-(5-bromopirimidina-2-ilo)fenilo)-2-(5-(*terc*-butilo)tiofeno-2-carboxamido)propanoílo)azetidina-3-ácido carboxílico **INT-71** y 4,4,5,5-tetrametilo-2-(3'-metilo-4'-propilo-[1,1'-bi(ciclohexan)]-3-en-4-ilo)-1,3,2-dioxaborolano usando el Procedimiento General 10.

8-(4-(2-metilpropilideno)ciclohexilo)-1,4-dioxaespiro[4,5]decano

[0379]

[0380] A una solución con agitación de bromuro de isobutiltrifenilfosfonio (5,66 g, 14,18 mmol) en THF (45 ml) se añadió *terc*-butóxido de potasio (1,591 g, 14,18 mmol) en porciones. La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y luego se añadió en porciones 4-(1,4-dioxaspiro[4,5]decan-8-ilo)ciclohexanona (2,6 g, 10,91 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 72 h. Se evaporaron los disolventes. El residuo se trató con Et_2O (60 ml) y se agitó durante 1 h. La mezcla se filtró, se lavó con más Et_2O y el filtrado se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (AE/*Iso*-hexano) para proporcionar 1,63 g (51%) de 8-(4-(2-metilpropilideno)ciclohexilo)-1,4-dioxaespiro[4,5]decano en forma de un aceite incoloro.

8-(4-iso-butilciclohexilo)-1,4-dioxaspiro[4,5]decano

[0381]

[0382] A una solución con agitación de 8-(4-(2-metilpropilideno)ciclohexilo)-1,4-dioxaespiro[4,5]decano (1,97 g, 6,37 mmol) en IPA (14 ml) se añadieron fenilsilano (0,786 ml, 6,37 mmol) y una solución de hidroperóxido de *terc*-butilo (1,74 ml de una solución 5-6 M en decano, 9,55 mmol). La mezcla resultante se desgasificó, luego se añadió tris(2,2,6,6-tetrametilo-3,5-heptanodionato)manganeso (III) (0,385 g, 0,65 mmol) y la mezcla se desgasificó durante 30 segundos solamente. La mezcla de reacción se agitó durante 2 h a temperatura ambiente y el disolvente se evaporó. El residuo se purificó por columna de cromatografía (AE/*iso*-hexanos) para proporcionar 680 mg (38%) de 8-(4-iso-butilciclohexilo)-1,4-dioxaespiro[4,5]decano como un sólido blanco.

4'-*iso*-butilo-[1,1'-bi(ciclohexano)]-4-ona

[0383]

[0384] A una solución con agitación de 8-(4-iso-butilciclohexilo)-1,4-dioxaspiros[4,5]decano (630 mg, 2,25 mmol) en una mezcla de acetona (4 ml) y agua (2 ml) se añadió ácido trifluoroacético (3 ml, 38,9 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche y los disolventes se evaporaron. La mezcla de reacción se añadió a AE (200 ml) y H_2O (150 ml) y las capas se separaron. La capa orgánica se lavó con salmuera (150 ml) y $NaHCO_3$ acuoso saturado (150 ml), se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporaron los disolventes. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de cromatografía (AE/*Iso*-hexano) para producir 399 mg (74%) de 4'-iso-butilo-[1,1'-bi(ciclohexano)]-4-ona en forma de sólido blanco.

4'-*iso*-butilo-[1,1'-bi(ciclohexano)]-3-en-4-ilo trifluorometanosulfonato

[0385]

[0386] A una solución con agitación de LDA (495 µl de una solución de 2,0 M en THF/heptano/etilbenceno, 0,99mmol) en THF (3 ml) a -78°C se añadió una solución de 4'-iso-butilo-[1,1'-bi(ciclohexano)]-4-ona (180 mg, 0,76 mmol) en THF (3 ml). La mezcla de reacción se agitó a -78°C durante 30 min y luego una solución de *N*-(5-cloropiridin-2-ilo)-1,1,1-trifluoro-*N*-((trifluorometilo)sulfonilo)metanosulfonamida (359 mg, 0,91 mmol) en THF (3 ml). La mezcla de reacción se agitó a -78ºC durante 30 min y luego a temperatura ambiente. Se añadió una solución saturada de $NaHCO_3$ (20 ml) a la mezcla de reacción y la capa acuosa se extrajo con AE (2 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$ y los disolventes se evaporaron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (AE/*iso*-hexano) para producir 163 mg (58%) de 4'-iso-butilo-[1,1'-bi(ciclohexano)]-3-en-4-ilo trifluorometanosulfonato como aceite incoloro.

2-(4'-iso-butilo-[1,1'-bi(ciclohexano)]-3-en-4-ilo)-4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolano

[0387]

[0388] A una solución en agitación de 4'-isobutilo-[1,1'-bi(ciclohexano)]-3-en-4-ilo trifluorometanosulfonato (155 mg, 0,42 mmol) en dioxano (4 ml) se añadieron 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametilo-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (112 mg, 0,44 mmol) y acetato de potasio (124 mg, 1,26 mmol). La mezcla de reacción resultante se calentó a 40ºC y se desgasificó. Se añadió $PdCl_2$(dppf) (6,16 mg, 8,41 mmol) y la mezcla se desgasificó de nuevo y luego se calentó a 90ºC durante 3 h. La mezcla de reacción se repartió entre AE (20 ml) y agua (20 ml). La capa acuosa se extrajo una vez más con AE (20 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y los disolventes se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía en columna (AE/*iso*-hexano) para dar 78 mg (51%) de 2-(4'-iso-butilo-[1,1'-bi(ciclohexano)]-3-en-4-ilo)-4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolano como aceite incoloro. Fórmula molecular: $C_{22}H_{39}BO_2$. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 6,44 (s, 1 H), 2,16 - 2,04 (m, 2 H), 1,98 - 1,86 (m, 1 H), 1,79 - 0,90 (m, 27 H), 0,88 - 0,80 (m, 8 H).

[0389] El compuesto **86** se preparó a partir de (*S*)-1-(3-(4-(5-bromopirimidina-2-ilo)fenilo)-2-(5-(*terc*-butilo)tiofeno-2-carboxamido)propanoílo)azetidina-3-ácido carboxílico **INT-71** y 2-(4'-iso-butilo-[1,1'-bi(ciclohexano)]-3-en-4-ilo)-4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolano utilizando el Procedimiento General 10.

(1*RS*,1'*s*,4'*RS*)-3-metilo-4'-propilo-[1,1'-bi(ciclohexano)]-4-ona

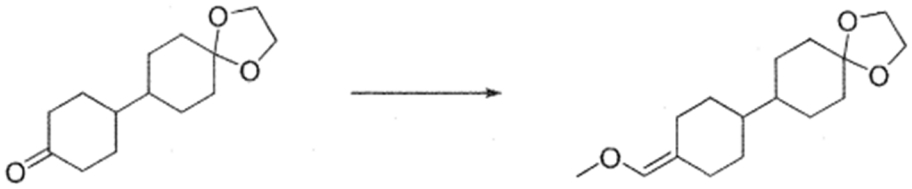
[0390]

[0391] A una solución agitada de LDA (5,67 ml de una solución 2,0 M en THF/heptano/etilbenceno, 11,33 mmol) en THF se añadió lentamente (20 ml) a -78°C *trans*-4'-propilo-[1,1'-bi(ciclohexano)]-4-ona (2,1 g, 9,44 mmol) en THF (15 ml). La mezcla de reacción se agitó a -78ºC durante 1 hora y se añadió una solución de yodometano (0,709 ml, 11,33 mmol) en THF (10 ml). La mezcla de reacción se agitó a -78ºC durante 1 h, se dejó calentar a temperatura ambiente durante 2 h y se añadió NH_4Cl acuoso saturado (40 ml). La mezcla de reacción se diluyó con Et_2O (100 ml) y la capa orgánica se lavó con agua (100 ml) y salmuera (100 ml). Después, la orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporaron los disolventes. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna (AE/*Iso*-hexano) para producir 1,50 g (67%) de (1*RS*,1'*s*,4'*RS*)-3-metilo-4'-propilo-[1,1'-bi(ciclohexano)]-4-ona como aceite amarillo pálido. Fórmula molecular: $C_{16}H_{28}O$. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 2,47 - 2,35 (m, 1 H), 2,25 (app t, J = 6,7 Hz, 1 H), 2,20 - 2,06 (m, 1 H), 2,04 - 1,9 (m, 1 H), 1,97 - 1,60 (m, 6 H), 1,55 - 1,46 (m, 1 H), 1,40 - 1,23 (m, 3 H), 1,19 - 0,80 (m, 14 H).

[0392] El compuesto **87** se preparó a partir de (*S*)-1-(3-(4-(5-bromopirimidina-2-ilo)fenilo)-2-(5-(*terc*-butilo)tiofeno-2-carboxamido)propanoílo)azetidina-3-ácido carboxílico **INT-71** y (1*RS*,1'*s*,4'*RS*)-3-metilo-4'-propilo-[1,1'-bi(ciclohexano)]-4-ona usando el Procedimiento General 37.

8-(4-(metoximetilen)ciclohexilo)-1,4-dioxaspiro[4,5]decano

[0393]



[0394] A una solución con agitación de cloruro de (metoximetilo)trifenilfosfonio (3,74 g, 10,91 mmol) en THF (16 ml) se añadió *terc*-butóxido de potasio (1,224 g, 10,91 mmol) en porciones. La solución se agitó a temperatura ambiente durante 50 min y luego se añadió lentamente una solución de 4-(1,4-dioxaspiro[4,5]decan-8-ilo)ciclohexanona (2 g, 8,39 mmol) en THF (16 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 3,5 h. El disolvente se eliminó a vacío. El residuo se trató con Et_2O (44 ml) y se agitó durante 1 h. La mezcla se filtró, se lavó con Et_2O (2 x 50 ml) y el filtrado se evaporó. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna (*AE/iso*-hexano*)* para proporcionar 1,8 g(76%) de 8-(4-(metoximetilen)ciclohexilo)-1,4-dioxaespiro[4,5]decano como un aceite incoloro.

8-((4-(metoximetilo)ciclohexilo)-1,4-dioxaspiro[4,5]decano

[0395]

[0396] A una solución con agitación de 8-(4-(metoximetilo)ciclohexilo)-1,4-dioxaespiro[4,5]decano (1,8 g, 6,76 mmol) en EtOH (20 ml) se añadió paladio al 5% sobre carbón activado (pasta Johnson y Matthey Tipo 58, 0,132 g, 1,24 mmol). La reacción se dejó en agitación a 3 bar de presión de hidrógeno a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla se filtró a través de celite y se enjuagó con EtOH (150 ml). El disolvente se evaporó para producir 1,8 g (99%) de 8-((1*r*,4*r*)-4-(metoximetilo)ciclohexilo)-1,4-dioxaespiro[4,5]decano como aceite incoloro.

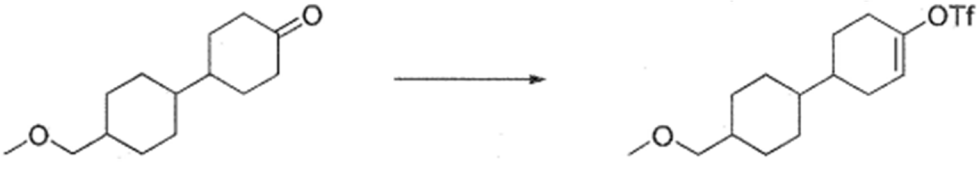
4'-(metoximetilo)-[1,1'-bi(ciclohexano)]-4-ona

[0397]

[0398] A una solución con agitación de 8-(4-(metoximetilo)ciclohexilo)-1,4-dioxaspiro[4,5]decano (1,8 g, 6,71 mmol) en una mezcla de acetona (10 mL) y agua (5 mL), se añadió TFA (7,23 mL, 94 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Los disolventes se evaporaron para proporcionar 1,65 g (97%) de 4'-(metoximetilo)-[1,1'-bi(ciclo hexan)]-4-one como aceite incoloro.

4'-(metoximetilo)-[1,1'-bi(ciclohexano)]-3-en-4-ilo trifluorometanosulfonato

[0399]



[0400] A una solución de diisopropilamina (1,09 ml, 7,77 mmol) en THF (10 ml) se añadió n-BuLi (3,11 ml, 7,77 mmol) a -20ºC. La mezcla se enfrió a -78ºC. Se añadió lentamente una solución de 4'-(metoximetilo)-[1,1'-bi(ciclohexano)]-4-ona (1,65 g, 6,47 mmol) en THF (10 ml) seguido de 1,1,1-trifluoro-*N*-fenilo-*N*-((trifluorometilo)sulfonilo)metanosulfonamida (2,43 g, 6,80 mmol). La mezcla resultante se agitó a -78ºC durante 1,75 h, luego se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Se añadió una solución saturada de $NaHCO_3$ (20 ml) a la mezcla de reacción y la capa acuosa se extrajo con AE (2 x 30 ml). Las capas orgánicas se lavaron con salmuera (30 ml), se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y el disolvente se evaporó para proporcionar 2,31 g (100%) de 4'-(metoximetilo)-[1,1'-bi(ciclohexano)]-3-en-4-ilo trifluorometanosulfonato como un aceite de naranja.

2-(4'-(metoximetilo)-[1,1'-bi(ciclohexano)]-3-en-4-ilo)-4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolano

[0401]

[0402] A una solución con agitación de 4'-(metoximetilo)-[1,1'-bi(ciclohexano)]-3-en-4-ilo trifluorometanosulfonato (4,52 g, 6,47 mmol) en DMSO (10 ml) se añadieron 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametilo-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (1,642 g, 6,47 mmol) y acetato de potasio (1,904 g, 19,40 mmol). La mezcla de reacción resultante se calentó a 40ºC y se desgasificó. Se cargó $PdCl_2$dppf (0,095 g, 0,13 mmol) y la mezcla se desgasificó adicionalmente. La mezcla de reacción se calentó a 100°C durante 8 h y luego a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se extrajo con Et_2O (4 x 50 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (2 x 50 ml), salmuera (50 ml), se secaron sobre $MgSO_4$ y se evaporaron para producir 1,70 g (78%) de 2-(4'-(metoximetilo)-[1,1'-bi(ciclohexano)]-3-en-4-ilo)-4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolano en forma de aceite de naranja. Fórmula molecular: $C_{20}H_{35}BO_3$. ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 6,56 (s, 1 H), 3,30 (s, 3 H), 3,16 (d, *J* = 6,5 Hz, 2 H), 2,25 - 2,0 (m, 3 H), 1,85 - 0,81 (m, 26H)

[0403] El compuesto **88** se preparó a partir de (*S*)-1-(3-(4-(5-bromopirimidina-2-ilo)fenilo)-2-(5-(*terc*-butilo)tiofeno-2-carboxamido)propanoílo)azetidina-3-ácido carboxílico **INT-71** y 2-(4'-(metoximetilo)-[1,1'-bi(ciclohexano)]-3-en-4-ilo)-4,4,5, 5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolano utilizando el Procedimiento General 10.

Trimetilo (((1*RS*,1'*s*,4'*RS*)-3-metilo-4'-propilo-[1,1'-bi(ciclohexano)]-3-en-4-ilo)oxi) silano

[0404]

[0405] A una solución con agitación de (1*RS*,1'*s*,4'*RS*)-3-metilo-4'-propilo-[1,1'-bi(ciclohexano)]-4-ona racémica (500 mg, 2,12 mmol) en ACN (20 ml) se le añadió trietilamina (884 µl, 6,35 mmol), clorotrimetilsilano (403 µl, 3,17 mmol) y yoduro de sodio (476 mg, 3,17 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Una solución saturada de $NaHCO_3$ (50 ml) se añadió a la mezcla de reacción y la capa acuosa se extrajo con *iso*-hexano (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y los disolventes se evaporaron para dar 538 mg (74%) de trimetilo(((1*RS*,1'*s*,4'*RS*)-3-metilo-4'-propilo-[1,1'-bi(ciclohexano)]-3-en-4-ilo)oxi)silano racémico en forma de aceite amarillo.

(1*RS*,1'*s*,4'*RS*)-3-metilo-4'-propilo-[1,1'-bi(ciclohexano)]-3-en-4-ilo trifluorometano sulfonato

[0406]

[0407] Para una solución con agitación de trimetilo(((1*RS*,1'*s*,4'*RS*)-3-metilo-4'-propilo-[1,1'-bi(ciclohexano)]-3-en-4-ilo)oxi)silano racémico (484 mg, 1,41 mmol) en THF (6 ml) a 0ºC se añadió y metilo-litio (1147 ml de una solución 1,6 M en Et_2O, 1,84 mmol). Después de 30 min, se añadió TMEDA (1065 ml, 7,06 mmol), seguido de una solución de 1,1,1-trifluoro-*N*-fenilo *N*-((trifluorometilo)sulfonilo)metanosulfonamida (656 mg, 1,84 mmol) en THF (3 ml). La reacción se agitó a 0ºC durante 1 hora y luego se dejó calentar a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se inactivó con $NaHCO_3$ acuoso saturado (30 ml) y la capa acuosa se extrajo con AE (2 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y los disolventes se evaporaron. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna (AE/*iso*-hexano) para producir 224 mg (43%) de (1*RS*,1'*s*,4'*RS*)-3-metilo-4'-propilo-[1,1'-bi(ciclohexano)]-3-en-4-ilo trifluorometanosulfonato como un aceite incoloro.

4,4,5,5-tetrametilo-2-((1*RS*,1'*s*,4'*RS*)-3-metilo-4'-propilo-[1,1'-bi(ciclohexano)]-3-en-4-ilo)-1,3,2-dioxaborolano

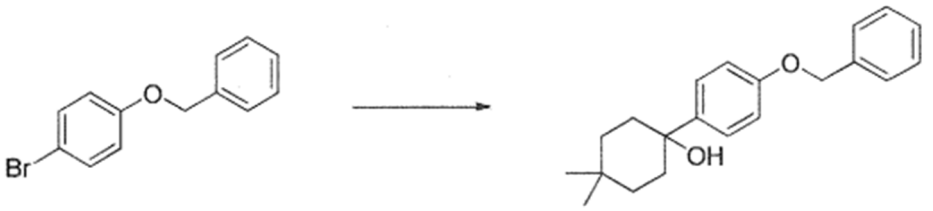
[0408]

[0409] A una solución en agitación de (1*RS*,1'*s*,4'*RS*)-3-metilo-4'-propilo-[1,1'-bi(ciclohexano)]-3-en-4-ilo trifluorometanosulfonato (260 mg, 0,71 mmol) en dioxano (5 ml) se añadieron 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametilo-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (179 mg, 0,71 mmol) y acetato de potasio (208 mg, 2,12 mmol). La mezcla de reacción resultante se calentó a 40ºC y se desgasificó. Se añadió $PdCl_2$(dppf) (10,33 mg, 0,014 mmol) y la mezcla se desgasificó de nuevo y luego se calentó a 90ºC durante 3 h. La mezcla de reacción se repartió entre AE (20 ml) y agua (20 ml). La capa acuosa se extrajo una vez más con AE (20 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$ y los disolventes se evaporaron. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna (AE/*iso*-hexano) para dar 146 mg (57%) de 4,4,5,5-tetrametilo-2-((1*RS*,1'*s*,4'*RS*)-3-metilo-4'-propilo-[1,1'-bi(ciclohexano)]-3-en-4-ilo)-1,3,2-dioxaborolano racémico como un sólido blanco. Fórmula molecular: $C_{22}H_{39}BO_2$. ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 2,28 - 2,19 (m, 1H), 2,05 - 1,95 (m, 2H), 1,90 (s, 3H), 1,83 - 1,68 (m, 6H), 1,35 - 1,21 (m, 14H), 1,16 - 0,82 (m, 13H).

[0410] El compuesto **89** se preparó a partir de (*S*)-1-(3-(4-(5-bromopirimidina-2-ilo)fenilo)-2-(5-(*terc*-butilo)tiofeno-2-carboxamido)propanoílo)azetidina-3-ácido carboxílico **INT-71** y 4,4,5,5-tetrametilo-2-((1RS,1's,4'RS)-3-metilo-4'-propilo-[1,1'-bi(ciclohexano)]-3-en-4-ilo)-1,3,2-dioxaborolano usando el Procedimiento General 10.

1-(4-(benciloxi)fenilo)-4,4-dimetilciclohexanol

[0411]



[0412] A una suspensión en agitación de magnesio (1,847 g, 76 mmol) en THF (15 ml) a ~ 60°C se añadió yodo (~ 20 mg). Después de 30 min, se añadió lentamente una solución de 1-(benciloxi)-4-bromobenceno (10 g, 38,0 mmol) en THF (45 ml) para mantener el reflujo límite (~ 2 h de adición). La mezcla se agitó a ~ 60°C durante otras 2 h, después se dejó enfriar a temperatura ambiente y después se enfrió adicionalmente a -10°C después de lo cual una solución de 4,4-dimetilciclohexanona (8,5 ml, 34,5 mmol) en THF (15 ml) se añadió para mantener la temperatura interna entre -5°C y -10°C. Después de 1 h más, la mezcla se inactivó con NH_4Cl (100 ml) y se extrajo con éter dietílico

(2 x 100 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se evaporaron para producir 10,7 g (100%) de 1-(4-(benciloxi)fenilo)-4,4-dimetilciclohexanol como un aceite amarillo. CLEM-ESI (m/z) calculado para $C_{21}H_{26}O_2$: 310,2; encontrado 293,2 [M+H-H_2O] + t_R = 2,90 min (Método 11).

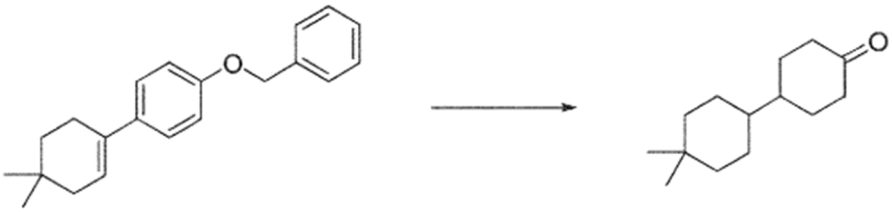
4'-(benciloxi)-4,4-dimetilo-2,3,4,5-tetrahidro-1,1'-bifenilo

[0413]

[0414] A una solución con agitación de 1-(4-(benciloxi)fenilo)-4,4-dimetilciclohexanol (10,7 g, 34,5 mmol) en MeOH (135 ml) se añadió HCl concentrado (15 ml). La mezcla de reacción resultante se calentó a 50ºC durante 1 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar y el producto se recogió por filtración, se lavó con MeOH para dar 4,32 g (39%) de 4-(benciloxi)-4,4-dimetilo-2,3,4,5-tetrahidro-1,1'-bifenilo como un sólido amarillo. CLEM-ESI (m/z) sin ionización, t_R = 3,26 min (Método 11).

4',4'-dimetilo-[1,1'-bi(ciclohexano)]-4-ona

[0415]



[0416] A una solución con agitación de 4'-(benciloxi)-4,4-dimetilo-2,3,4,5-tetrahidro-1,1'-bifenilo (4,32 g, 14,77 mmol) en xileno (55 ml) se añadió paladio al 5% sobre alúmina (polvo tipo 325; 1 g). La mezcla de reacción resultante se purgó con nitrógeno y gas hidrógeno y luego se agitó a 100ºC bajo hidrógeno (5 bares) durante la noche. La mezcla de reacción se filtró a través de un filtro de microfibra de vidrio y se lavó con EtOH. Se evaporaron los disolventes. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna (AE/*iso*-hexano) para producir 1,55 g (50%) de 4',4'-dimetilo-[1,1'-bi(ciclohexano)]-4-ona como aceite incoloro.

4',4'-dimetilo-[1,1'-bi(ciclohexano)]-3-en-4-ilo trifluorometanosulfonato

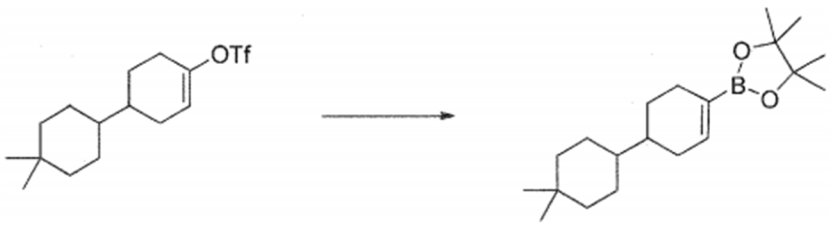
[0417]

[0418] A una solución con agitación de diisopropilamina (1,251 ml, 8,93 mmol) en THF (35 mL) se añadió *N*-BuLi (3,57 mL, 8,93 mmol) a -20°C. La mezcla se enfrió a -78°C. Se añadió lentamente 4',4'-dimetilo-[1,1'-bi(ciclohexano)]-4-ona

(1,55 g, 7,44 mmol) en THF (35 ml) seguido de 1,1,1-trifluoro-*N*-fenilo-*N*-((trifluorometilo)sulfonilo)metanosulfonamida (2,79 g, 7,81 mmol). La mezcla resultante se agitó a -78ºC durante 1 h, luego se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Se añadió una solución saturada de $NaHCO_3$ (80 ml) a la mezcla de reacción y la capa acuosa se extrajo con AE (2 x 120 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre $MgSO_4$ y los disolventes se evaporaron. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna (AE/*iso*-hexano) para producir 807 mg (32%) de 4',4'-dimetilo-[1,1'-bi(ciclohexano)]-3-en-4-trifluorometanosulfonato de ilo como aceite incoloro.

2-(4',4'-dimetilo-[1,1'-bi(ciclohexano)]-3-en-4-ilo)-4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolano

[0419]

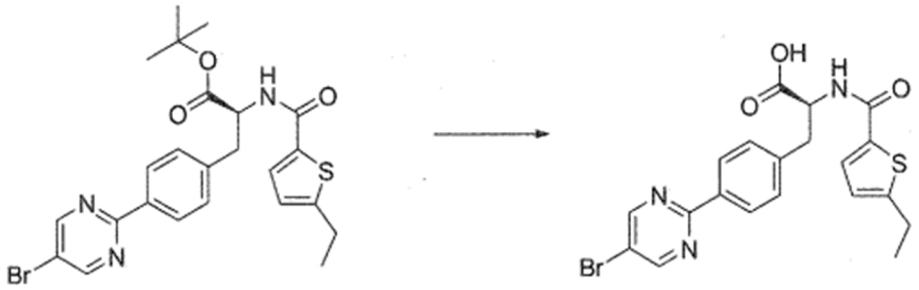


[0420] A una solución con agitación de 4',4'-dimetilo-[1,1'-bi(ciclohexano)]-3-en-4-ilo trifluorometanosulfonato (807 mg, 2,37 mmol) en dioxano (15 mL) se agregaron 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametilo-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (602 mg, 2,37 mmol) y potasio acetato (698 mg, 7,11 mmol). La mezcla de reacción resultante se calentó a 40ºC y se desgasificó. Se añadió $PdCl_2$(dppf) (34,7 mg, 0,047 mmol) y la mezcla se desgasificó de nuevo y luego se calentó a 90ºC durante 4 h. La mezcla de reacción se repartió entre AE (20 ml) y agua (20 ml). La capa acuosa se extrajo con AE (3 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$ y los disolventes se evaporaron. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna (AE/*iso*-hexano) para producir 450 mg (57%) de 2-(4',4'-dimetilo-[1,1'-bi(ciclohexano)]-3-en-4-ilo)-4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolano como un aceite amarillo que cristalizó al reposar. Fórmula molecular: $C_{20}H_{35}BO_2$. ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 6,57 (s, 1 H), 2,28 - 1,98 (m, 3 H), 1,89 - 1,73 (m, 2 H), 1,59 - 1,45 (m, 3 H), 1,41 -1,30 (m, 3 H), 1,28 - 0,95 (m, 17 H), 0,88 (s, 3 H), 0,85 (s, 3 H).

[0421] El compuesto **90** se preparó a partir de (*S*)-1-(3-(4-(5-bromopirimidina-2-ilo)fenilo)-2-(5-(*terc*-butilo)tiofeno-2-carboxamido)propanoílo)azetidina-3-ácido carboxílico **INT-71** y 2-(4,4'-dimetilo-[1,1'-bi(ciclohexano)]-3-en-4-ilo)-4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolano utilizando el Procedimiento General 10.

(*S*)-3-(4-(5-bromopirimidina-2-ilo)fenilo)-2-(5-etiltiofeno-2-carboxamido)ácido propanoico

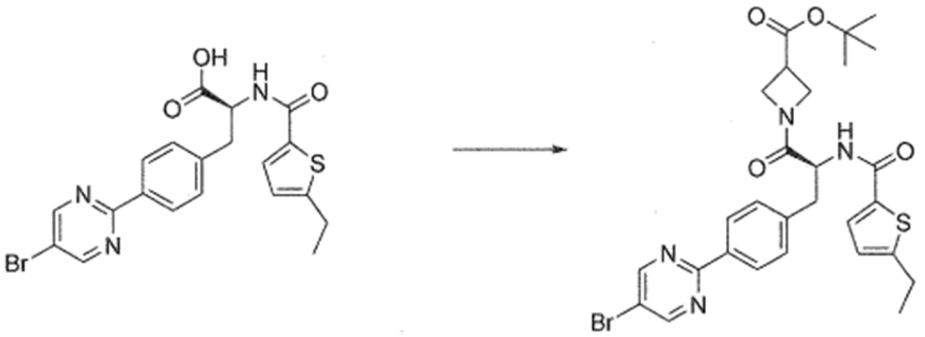
[0422]



[0423] Se preparó usando el Procedimiento General 8: a una solución en agitación de *terc*-butilo (*S*)-3-(4-(5-bromopirimidina-2-ilo)fenilo)-2-(5-etiltiofeno-2-carboxamido)propanoato (0,8 g, 1,5 mmol) en DCM (10 ml) se trató con TFA (4 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas para completar. El disolvente se evaporó y luego se coevaporó con tolueno (3 x 20 ml) para eliminar las trazas de TFA. El residuo se suspendió en acetonitrilo (10 ml) y el sólido formado se filtró. El compuesto se secó al vacío durante la noche para proporcionar 0,46 g (68%) de (S)-3-(4-(5-bromopirimidina-2-ilo)fenilo)-2-(5-etiltiofeno-2-carboxamido)ácido propanoico como polvo medio blanco. CLEM-ESI (m/z) calculado para $C_{20}H_{18}BrN_3O_3S$: 460,3; encontrado 462,3 $[M + 2]^+$, t_R = 2,76 min (Método 18).

terc-Butilo (*S*)-1-(3-(4-(5-bromopirimidina-2-ilo)fenilo)-2-(5-etiltiofeno-2-carboxamido)propanoílo)azetidina-3-carboxilato

[0424]



[0425] Preparado usando el Procedimiento General 7: A una solución agitada de (S)-3-(4-(5-bromopirimidina-2-ilo)fenilo)-2-(5-etiltiofeno-2-carboxamido)ácido propanoico (0,43 g, 0,93 mmol) en DMF (5 ml) a 0ºC se añadió DIPEA (0,6 g, 4,6 mmol) seguido de hidrocloruro de azetidina-3-carboxilato de terc-butilo (0,22 g, 1,1 mmol). A la mezcla se le añadió HATU (0,88 g, 2,33 mmol). Se dejó que la reacción se agitara a 0ºC durante 2 horas y luego se dejó calentar a TA durante 16 horas. Luego, la mezcla de reacción a **70ºC** se diluyó con una solución saturada de bicarbonato de sodio (5 ml), agua (5 ml) y AE (10 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con AE (2 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con ácido clorhídrico 1 N, agua, salmuera y luego se secaron sobre $MgSO_4$ y se concentraron. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna (0-40% AE/Hexanos) para producir 0,43 g (76%) de *terc-butilo* (*S*)-1-(3-(4-(5-bromopirimidina-2-ilo)fenilo)-2-(5-etiltiofeno-2-carboxamido)propanoílo)azetidina-3-carboxilato **INT 73.** CLEM-ESI (m/z) calculado para $C_{28}H_{31}BrN_4O_4S$: 599,5; encontrado 601,3 $[M + 2]^+$, t_R = 4,22 min (Método 25).

(1*RS*,1'*r*,4'*RS*)-4'-metilo-[1,1'-bi(ciclohexano)]-trifluorometanosulfonato de 3-en-4-ilo

[0426]

[0427] A una solución con agitación de diisopropilamina (17,3 ml, 124 mmol) en THF (350 ml) a 0ºC se añadió butillitio (41,9 ml de una solución 2,7 M en hexanos, 113 mmol). Después de 30 min, la mezcla se enfrió a -78°C y se trató con una solución de (1'*r*,4'*r*)-4'-metilo-[1,1'-bi(ciclohexano)]-4-ona (20 g, 103 mmol) en THF (100 ml) añadido durante 1 h. Después de 30 min, se añadió una solución de 1,1,1-trifluoro-*N*-fenilo-*N*-((trifluorometilo)sulfonilo)metanosulfonamida (44,1 g, 124 mmol) en THF (180 ml) durante 1 h. La mezcla resultante se dejó calentar lentamente a TA. La mezcla de reacción se inactivó cuidadosamente con hielo/$NaHCO_3$ (200/250 ml) y se extrajo con AE (2 x 300 ml). Los orgánicos combinados se secaron sobre $MgSO_4$ y se evaporaron los disolventes. La cromatografía de columna (AE/*iso*-hexanos) dio 30,7 g (91%) de (1RS,1r,4'RS)-4'-metilo-[1,1'-bi(ciclohexano)]-3-en-4-iltrifluorometanosulfonato racémico.

4,4,5,5-tetrametilo-2-((1*RS*,1'r,4'*RS*)-4'-metilo-[1,1'-bi(ciclohexano)]-3-en-4-ilo)-1,3,2-dioxaborolano

[0428]

[0429] A una solución con agitación de (1RS,1'r,4'RS)-4'-metilo-[1,1'-bi(ciclohexano)]-3-en-4-ilo trifluorometanosulfonato racémico (30,7 g, 94 mmol) y 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametilo-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (26,3 g, 103 mmol) en dioxano (400 ml) a 40ºC se añadió acetato de potasio (27,7 g, 282 mmol) y la mezcla se desgasificó. Se añadió $PdCl_2$(dppf) (1,377 g, 1,881 mmol) y se calentó a 100ºC durante 4 h. La mezcla se dejó enfriar, luego se inactivó con agua (500 ml) y se extrajo con AE (3 x 700 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre

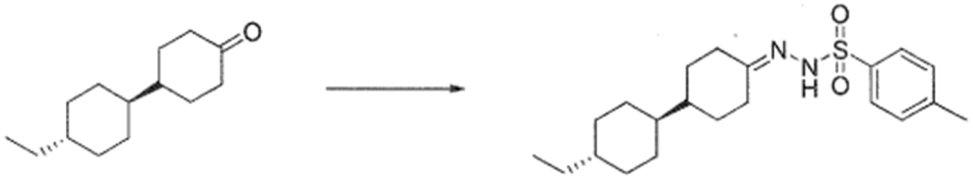
$MgSO_4$ y los disolventes se evaporaron. La cromatografía de columna (AE/*iso*-hexanos) dio 12,1 g (42%) de 4,4,5,5 tetrametilo-2-((1RS,1'r,4'RS)-4'-metilo-[1,1'-bi(ciclohexano)]-3-en-4-ilo)-1,3,2-dioxaborolano racémico. Fórmula molecular: $C_{19}H_{33}BO_2$. ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 6,60 - 6,57 (m, 1H), 2,36 - 1,96 (m, 3H), 1,95 - 1,67 (m, 6H), 1,40-0,78 (m, 23H).

[0430] El compuesto **91** se preparó a partir de **INT-73** usando el Procedimiento General 10 con 4,4,5,5-tetrametilo-2-((1RS,1'r,4'RS)-4'-metilo-[1,1'-bi(ciclohexano)]-3-en-4-ilo)-1,3,2-dioxaborolano seguido del Procedimiento General 8.

[0431] El compuesto **92** se preparó a partir de **INT-73** usando el Procedimiento General 10 con 2-(4',4'-dimetilo-[1,1'-bi(ciclohexano)]-3-en-4-ilo)-4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolano y luego Procedimiento General 8.

(Z)-N'-((1*RS'*,1'*r*,4'*RS*)-4'-etilo-[1,1'-bi(ciclohexano)]-4-iliden)-4-metilbencenosulfonohidrazida

[0432]



[0433] Una mezcla con agitación de (1'*r*,4'*r*)-4'-etilo-[1,1'-bi(ciclohexano)]-4-ona (100 g, 470 mmol) y 4-metilbencenosulfonohidrazida (90 g, 470 mmol) en EtOH (1700 ml) se calentó a 100ºC durante 3 h. Se dejó enfriar la mezcla de reacción a temperatura ambiente. El precipitado se recogió por filtración, se lavó con EtOH frío (100 ml) y se secó en el horno de vacío a 50°C para producir 170 g (94%) de (Z)-N'-((1*RS*,1'*r*,4'*RS*)-4'-etilo-[1,1'-bi(ciclohexano)]-4-iliden)-4-metilbencenosulfonohidrazida como un sólido blanco.

2-((1*RS*,1'*r*,4'*RS*)-4'-etilo-[1,1'-bi(ciclohexano)]-3-en-4-ilo)-4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolano

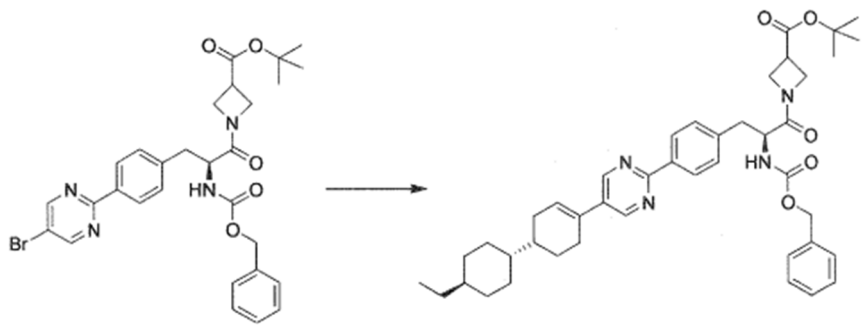
[0434]

[0435] Una mezcla con agitación de (Z)-N'-((1*RS*,1'*r*,4'*RS*)-4'-etilo-[1,1'-bi(ciclohexano)]-4-ilideno)-4-metilbencenosulfonohidrazida (47 g, 125 mmol) y *N1,N1,N2,N2*-tetrametiletano-1,2-diamina (381 ml, 2496 mmol) en *iso*-hexanos (400 mL) se enfrió a -78°C y luego se trató después de 15 min con *N*-BuLi (200 mL de una solución 2,5 M, 499 mmol). Después de 20 min, se retiró el baño de enfriamiento. Después de 2 h más de agitación, la mezcla se enfrió a -78ºC y se añadió lentamente 2-isopropoxi-4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolano (105 ml, 499 mmol). La mezcla de reacción se agitó a -78°C y luego se dejó calentar a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se inactivó con NH_4Cl (400 ml). La mezcla de reacción se repartió entre agua (2,5 L) y Et_2O (1,5 L). La capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporaron los disolventes. El residuo se trató con MeOH (200 ml) y se enfrió usando un baño de agua helada. El sólido formado se recogió por filtración para dar 23,78 g (59%) de 2-((1*RS*,1'r,4'*RS*)-4'-etilo-[1,1'-bi(ciclohexano)]-3-en-4-ilo)-4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolano racémico como un sólido blanquecino. Fórmula molecular: $C_{20}H_{35}BO_2$. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 6,43 (s, 1 H), 2,17 - 2,04 (m, 2 H), 1,98 - 1,86 (m, 1 H), 1,84 - 1,65 (m, 6 H), 1,31 - 0,77 (m, 25 H).

[0436] El compuesto **93** se preparó a partir de **INT-73** usando el Procedimiento General 10 con 2-((1*RS*,1'*r*,4'*RS*)-4'-etilo-[11'-bi(ciclohexano)]-3-en-4-ilo)-4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolano racémico seguido del Procedimiento General 8.

terc-butilo 1-((*S*)-2-(((benciloxi)carbonilo)amino)-3-(4-(5-((1*RS*,1'*r*,4'*RS*)-4'-etilo-[1,1'-bi(ciclohexano)]-3-en-4-ilo)pirimidina-2-ilo)fenilo)propanoílo)azetidina-3-carboxilato

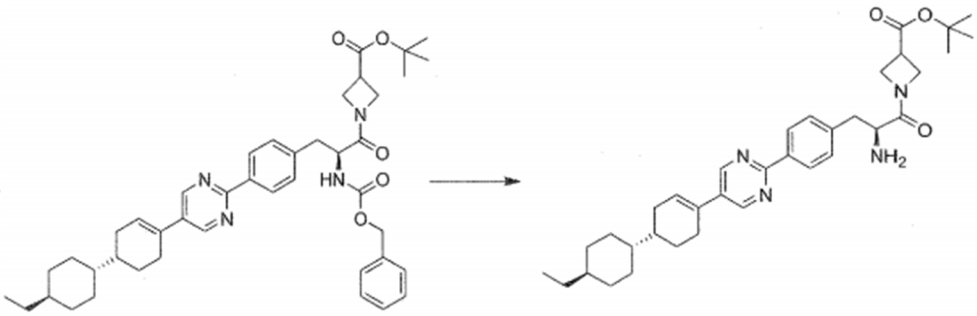
[0437]



[0438] Preparado usando el Procedimiento General 10: A una solución con agitación de *terc-butilo* (*S*)-1-(2-(((benciloxi)carbonilo)amino)-3-(4-(5-bromopirimidina-2-ilo)fenilo)propanoílo)azetidina-3-carboxilato (1,1 g, 1,9 mmol) y 2-((1*RS*,1'*r*,4'*RS*)-4'-etilo-[1,1'-bi(ciclohexano)]-3-en-4-ilo)-4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolano racémico (0,7 g, 2,2 mmol) en dioxanos: H_2O 3:1 (14 ml) se añadió carbonato de sodio, decahidratado (1,1 g, 3,7 mmol). La mezcla se desgasificó utilizando burbujeo de nitrógeno y luego se añadió $PdCl_2$(dppf) (0,14 g, 0,2 mmol) y la mezcla se calentó a 70ºC. Después de 3 h, la mezcla de reacción se diluyó con DCM y se lavó con salmuera. La capa orgánica se secó (Na_2SO_4) y se purificó mediante cromatografía en columna (AE/hex) para proporcionar 1,3 g (99%) de una mezcla de diastereómeros *terc*-butilo 1-((*S*)-2-(((benciloxi) carbonilo)amino)-3-(4-(5-((1*RS*,1'*r*,4'*RS*)-4'-etilo-[1,1'-bi(ciclohexano)]-3-en-4-ilo)pirimidina-2-ilo)fenilo)propanoílo)azetidina-3-carboxilato. CLEM-ESI (m/z) calculado para $C_{43}H_{54}N_4O_5$: 706,9; encontrado 707,4 $[M+H]^+$, t_R = 5,3 min (Método 25).

terc-butilo 1-((*S*)-2-amino-3-(4-(5-((1*RS*,1'*r*,4'*RS*)-4'-etilo-[1,1'-bi(ciclohexano)]-3-en-4-ilo)pirimidina-2-ilo)fenilo)propanoílo)azetidina-3-carboxilato (**INT-74)**

[0439]



[0440] Preparado usando el Procedimiento General 18. A una solución con agitación de una mezcla de diastereómeros de terc-butilo 1-((*S*)-2-(((benciloxi)carbonilo)amino)-3-(4-(5-((1*RS*,1'*r*,4'*RS*)-4'-etilo-[1,1'-bi(ciclohexano)]-3-en-4-ilo)pirimidina-2-ilo)fenilo)propanoílo)azetidina-3-carboxilato (100 mg, 0,14 mmol) en AE (6 ml) se añadió Pd/C (10 mg, 0,01 mmol) y la reacción se lavó abundantemente con gas hidrógeno tres veces. La mezcla de reacción se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno durante 36 horas, luego se concentró, se disolvió en MeOH, se filtró a través de Celite y se concentró nuevamente para dar 76 mg (95%) de una mezcla de diastereómeros terc-butilo 1-((S)-2-amino-3-(4-(5-((1RS,1'r,4'RS)-4'-etilo-[1,1'-bi(ciclohexano)]-3-en-4-ilo)pirimidina-2-ilo)fenilo)propanoílo)azetidina-3-carboxilato **INT-74.** CLEM-ESI (m/z) calculado para $C_{35}H_{48}N_4O_3$: 572,8 encontrado 573,4 $[M+H]^+$, t_R = 5,02 min (*Método 25)*.

[0441] Los compuestos **94** - **104** se prepararon a partir **INT-74** usando el Procedimiento General 7 con el respectivo ácido carboxílico seguido por el Procedimiento General 8.

[0442] Los compuestos **105 a 108** se prepararon a partir del compuesto **119** usando el Procedimiento General 7 con la respectiva amina seguido por el Procedimiento General 8.

(*S*)-2-(((benciloxi)carbonilo)amino)-3-(4-(5-ácido bromopirimidina-2-ilo)fenilo)ácido propanoico

[0443]

[0444] Preparado usando el Procedimiento General 8: a una solución con agitación de (*S*)-*terc*-butilo 2-(((benciloxi)carbonilo)amino)-3-(4-(5-bromopirimidina-2-ilo)fenilo)propanoato **INT-7** (12 g, 23,42 mmol) en DCM (210 ml) se añadió TFA (150 ml). Después de 3 h, la mezcla se diluyó con DCM (100 ml) y se vertió en agua helada (500 ml). La fase orgánica se separó, se lavó con agua (2 x 100 ml), se secó sobre $MgSO_4$ y se evaporaron los disolventes para dar 10,7 g (100%) de (*S*)-2-(((benciloxi)carbonilo)amino)-3-(4-(5-bromopirimidina-2-ilo)fenilo)ácido propanoico (12,16 g, 23,45 mmol, rendimiento del 100%). CLEM-ESI (m/z) calculado para $C_{21}H_{18}BrN_3O_4$: 455,1; encontrado 456,1 $[M+H]^+$, t_R = 6,08 min (Método 10).

(*S*)-bencilo (3-(4-(5-bromopirimidina-2-ilo)fenilo)-1-(metilsulfonamido)-1-oxopropan-2-ilo)carbamato

[0445]

[0446] Se preparó usando el Procedimiento General 7: a una solución con agitación de (*S*)-2-(((benciloxi)carbonilo)amino)-3-(4-(5-bromopirimidina-2-ilo)fenilo)ácido propanoico (12,16 g, 23,45 mmol) en DCM (250 mL) se añadió metanosulfonamida (22,31 g, 235 mmol), DMAP (5,73 g, 46,9 mmol) y DIEA (20,48 mL, 117 mmol) seguido de EDC (6,29 g, 32,8 mmol). La mezcla de reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante 3 días, luego se inactivó en agua helada (200 ml), se acidificó con 1 M HCl (250 ml) y se extrajo con DCM (400 ml). La capa orgánica se lavó con 0,1 M HCl (3 x 200 ml), se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y los disolventes se evaporaron para dar 10,5 g (84%) de (S)-bencilo (3-(4-(5-bromopirimidina-2)-ilo)fenilo)-1-(metilsulfonamido)-1-oxopropan-2-ilo)carbamato. CLEM-ESI (m/z) calculado para $C_{22}H_{21}BrN_4O_5S$: 532,0; encontrado 533,0 $[M+H]^+$, t_R = 2,34 min (Método 11).

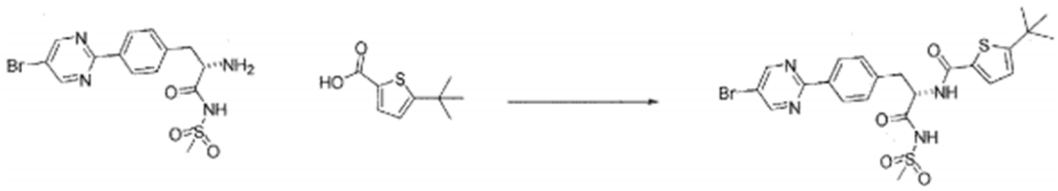
(*S*)-2-amino-3-(4-(5-bromopirimidina-2-ilo)fenilo)-N-(metilsulfonilo)propanamida

[0447]

[0448] Para agitar bromuro de hidrógeno (107 ml de una solución al 33% en AcOH, 591 mmol) se añadió (*S*)-bencilo (3-(4-(5-bromopirimidina-2-ilo)fenilo)-1-(metilsulfonamido)-1-oxopropan-2-ilo)carbamato (10,5 g, 19,70 mmol). Después de 2 h, éter dietílico (100 ml) se añadió y el precipitado se recogió por filtración, se lava con *iso*-hexanos (4 x 50 ml) para proporcionar 9,5 g (100%) de (*S*)-2-amino-3-(4-(5-bromopirimidina-2-ilo)fenilo)-N-(metilsulfonilo)propanamida como la sal de HBr. LCMS-ESI (m/z) calculado para $C_{14}H_{15}BrN_4O_3S$: 398,0; encontrado 399,1 $[M+H]^+$, t_R = 1,21 min (Método 11).

(*S*)-*N*-(3-(4-(5-bromopirimidina-2-ilo)fenilo)-1-(metilsulfonamido)-1-oxopropan-2-ilo)-5-(*terc*-butilo)tiofeno-2-carboxamida

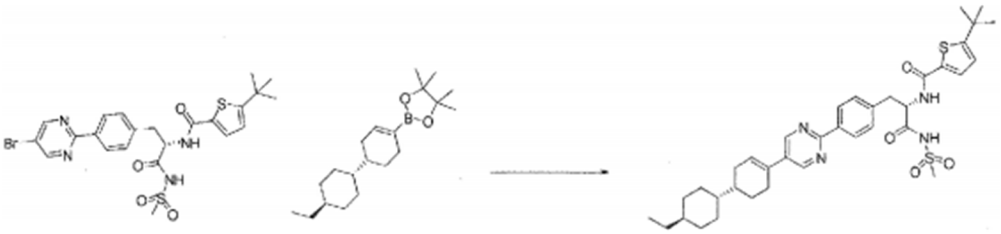
[0449]



[0450] Se preparó usando el Procedimiento General 7: a una solución agitada de 5-(*terc*-butilo)tiofeno-2-ácido carboxílico (4,56 g, 23,53 mmol) y DIEA (21,72 ml, 118 mmol) en DMF (95 ml) se añadió en porciones HATU (8,95 g, 23,53 mmol). Después de 30 min, se añadió la solución amarilla a una solución en agitación de (S)-2-amino-3-(4-(5-bromopirimidina-2-ilo)fenilo)-*N*-(metilsulfonilo)propanamida, HBr (9,5 g, 19,61 mmol) en DMF (190 ml). Después de 1,5 h, se añadió agua helada (190 ml). Después de 10 min se añadió ácido acético (8,97 ml, 157 mmol). Después de 10 min más, se añadió más agua (300 mL). Se dejó agitar la mezcla a temperatura ambiente durante 15 min. El precipitado se recogió por filtración, se lavó sucesivamente con agua (2 x 100 ml), iso-hexanos (2 x 100 ml), agua (2 x 100 ml) y *iso*-hexanos (2 x 100 ml) para dar 11,1 g (100 %) de (*S*)-*N*-(3-(4-(5-bromopirimidina-2-ilo)fenilo)-1-(metilsulfonamido)-1-oxopropan-2-ilo)-5-(*terc*-butilo)tiofeno-2-carboxamida. CLEM-ESI (m/z) calculado para $C_{23}H_{25}BrN_4O_4S_2$: 564,1; encontrado 565,1 $[M+H]^+$, t_R = 2,58 min (Método 11).

5-(terc-butilo)-N-((*S*)-3-(4-(5-((1*RS,1'r,*4'*RS*)-4'-etilo-[1,1'-bi(ciclohexano)]-3-en-4-ilo)pirimidina-2-ilo)fenilo)-1-(metilsulfonamido)-1-oxopropan-2-ilo)tiofeno-2-carboxamida (Compuesto **109)**

[0451]



[0452] Preparado usando el Procedimiento General 10: A una solución con agitación de (*S*)-*N*-(3-(4-(5-bromopirimidina-2-ilo)fenilo)-1-(metilsulfonamido)1-oxopropan-2-ilo)-5-(*terc*-butilo)tiofeno-2-carboxamida (5,25 g, 9,28 mmol) y 2-((1RS,1'r,4'RS)-4'-etilo-[1,1'-bi(ciclohexano)]-3-en-4-ilo)-4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolano racémico (3,55 g, 11,14 mmol) en dioxano (200 ml) se añadió hidrogenocarbonato de sodio (25,8 ml de una solución acuosa 0,9 M, 23,21 mmol). La mezcla se calentó a 40ºC, se desgasificó, luego se trató con $PdCl_2$dppf (0,303 g, 0,371 mmol) y luego se calentó a reflujo durante 6 h. La mezcla se dejó enfriar, luego se vertió en 1 M HCl (200 ml) y se extrajo con AE (3 x 200 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (200 ml), se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se evaporaron los disolventes. El residuo se purificó por cromatografía en columna (AcOH/AE/DCM/*iso*-hexanos) a continuación, volver a suspender a partir de ACN. El residuo se purificó adicionalmente mediante cromatografía en columna de fase inversa (RP Flash C18, ACN/agua/ácido fórmico) para producir 4,25 g (68%) de una mezcla de diastereoisómeros 5-(terc-butilo)-N-((S)-3-(4-(5-((1RS,1'r,4'RS)-4'-etilo-[1,1'-bi(ciclohexano)]-3-en-4-ilo)pirimidina-2-ilo)fenilo)-1-(metilsulfonamido)-1-oxopropan-2-ilo)tiofeno-2-carboxamida. CLEM-ESI (m/z) calculado para $C_{37}H_{48}N_4O_4S_2$: 676,3; encontrado 677,3 $[M+H]^+$, t_R = 3,39 min (*Método 11)*. El análisis quiral (*método quiral 1)* mostró > 95% de pico único. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,18 (s, 1 H), 8,91 (s, 2 H), 8,70 - 8,68 (m, 1 H), 8,45 - 8,19 (m, 2 H), 7,67 (d, *J* = 3,9 Hz, 1 H), 7,51 (d, *J* = 8,3 Hz, 2 H), 6,93 (d, *J* = 3,8 Hz, 1 H), 6,49 - 6,34 (m, 1 H), 4,75 - 4,69 (m, 1 H), 3,24 - 3,17 (m, 4 H), 3,06 (dd, *J* = 13,6, 10,8 Hz, 1 H), 2,49 - 2,19 (m, 3 H), 2,00 - 1,92 (m, 2 H), 1,87 - 1,70 (m, 4 H), 1,38- 1,29 (m, 11 H), 1,23 - 0,95 (m, 6 H), 0,91 - 0,82 (m, 5 H).

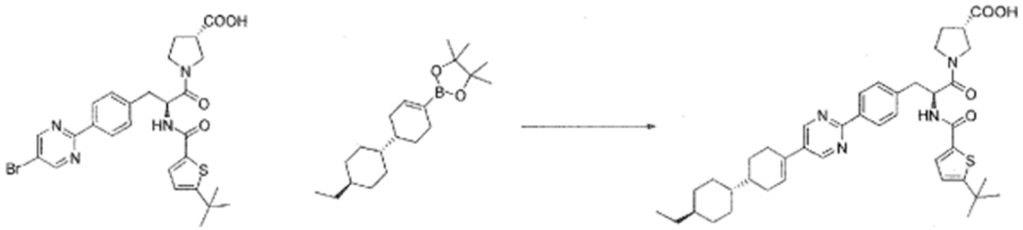
(*S*)-1-((*S*)-3-(4-(5-bromopirimidina-2-ilo)fenilo)-2-(5-(*terc*-butilo)tiofeno-2-carboxamido)propanoílo)pirrolidina-3-ácido carboxílico

[0453]

[0454] Una solución de ácido sulfúrico (119 ml, 2,228 mmol) en ácido acético (300 ml) y agua (300 ml) se preparó y se dejó enfriar a temperatura ambiente. Esto se añadió a una solución agitada de metilo 1-((*S*)-3-(4-(5-bromopirimidina-2-ilo)fenilo)-2-(5-(*terc*-butilo)tiofeno-2-carboxamido)propanoilo)pirrolidina-3-carboxilato **INT-35** (44,5 g, 74,3 mmol) en dioxano (500 ml). Después de 16 h, la mezcla se vertió en agua helada (1 L) y se extrajo con DCM (2 x 1 L). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (2 x 1 L), se secaron sobre $MgSO_4$ y se evaporaron los disolventes. La cromatografía en columna (AcOH/AE/DCM/*iso*-hexanos) dio el producto limpio y fracciones mixtas. Estas fracciones mezcladas se purificaron adicionalmente por cromatografía en columna (AcOH/AE/DCM/*iso*-hexanos) y los productos limpios se combinaron y se re-suspendieron en ACN para permitirse 26,3 g (60%) de (*S*)-1-((*S*)-3-(4-(5-bromopirimidina-2-ilo)fenilo)-2-(5-(*terc*-butilo)tiofeno-2-carboxamido)propanoílo)pirrolidina-3-ácido carboxílico. CLEM-ESI (m/z) calculado para $C_{27}H_{29}BrN_4O_4S$: 584,1; encontrado 585,1 $[M+H]^+$, t_R = 2,48 min (Método 11).

(*S*)-1-((*S*)-2-(5-(terc-butilo)tiofeno-2-carboxamido)-3-(4-(5-((1*RS*,1'*r*,4'*RS*)-4'-etilo-[1,1'-bi(ciclohexano)]-3-en-4-ilo)pirimidina-2-ilo)fenilo)propanoílo)pirrolidina-3-ácido carboxílico (Compuesto **110)**

[0455]



[0456] Preparado usando el Procedimiento General 10: A una solución con agitación de (*S*)-1-((*S*)-3-(4-(5-bromopirimidina-2-ilo)fenilo)-2-(5-(*terc*-butilo)tiofeno-2-carboxamidopropanoil)pirrolidina-3-ácido carboxílico (5,7 g, 9,74 mmol) y 2-((1RS,1'r,4'RS)-4'-etilo-[1,1'-bi(ciclohexano)]-3-en-4-ilo)-4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolano (3,41 g, 10,71 mmol) en dioxano (150 ml), se añadió $NaHCO_3$ (32,5 ml de una solución acuosa 0,9 M, 29,2 mmol) y la mezcla se desgasificó. Se añadió $PdCl_2$(dppf) (0,356 g, 0,487 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo. Después de 3 h, la mezcla se dejó enfriar y luego se vertió en una mezcla de agua helada (75 mL) y 1 M HCl (125 mL). El precipitado se recogió mediante filtración, lavando con agua (50 mL). El sólido se volvió a suspender en ACN (150 mL) y luego se purificó por cromatografía en columna (AcOH/THF/DCM/*iso*-hexanos). El producto se volvió a suspender en ACN (200 ml) para producir 4,74 g (70%) de una mezcla de diastereómeros (S)-1-((S)-2-(5-(terc-butilo)tiofeno-2-carboxamido)-3-(4-(5-((1RS,1'r,4'RS)-4'-etilo-[1,1'-bi(ciclohexano)]-3-en-4-ilo)pirimidina-2-ilo)fenilo)propanoílo)pirrolidina-3-ácido carboxílico. CLEM-ESI (m/z) calculado para $C_{41}H_{52}N_4O_4S$: 696,4; no se observó m/z, t_R = 11,05 min (*Método 10).* El análisis quiral (*método quiral 1)* mostró >95% de pico único. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,53 (s, 1 H), 8,91 (d, *J* = 0,8 Hz, 2 H), 8,78 (t, *J* = 8,2 Hz, 1 H), 8,27 (d, *J* = 8,0 Hz, 2 H), 7,73 (d, *J* = 3,9 Hz, 1 H), 7,44 (dd, *J* = 8,5, 2,3 Hz, 2 H), 6,92 (dd, *J* = 3,9, 0,9 Hz, 1 H), 6,51 - 6,37 (m, 1 H), 5,00 - 4,73 (m, 1 H), 3,88 - 3,83 (m, 0,5 H), 3,72 - 3,66 (m, 0,5 H), 3,62 - 3,36 (m, 2 H), 3,17 - 2,87 (m, 3 H), 2,49 - 2,19 (m, 3 H), 2,13 - 1,69 (m, 8 H), 1,36 -1,32 (m, 11 H), 1,23 - 0,67 (m, 12 H).

[0457] Los compuestos **111** - **114** y **116** se prepararon a partir del compuesto **123** usando el Procedimiento General 7 usando la amina correspondiente, seguido por el Procedimiento General 8.

[0458] El compuesto **115** se preparó a partir del compuesto **123** usando el Procedimiento General 7.

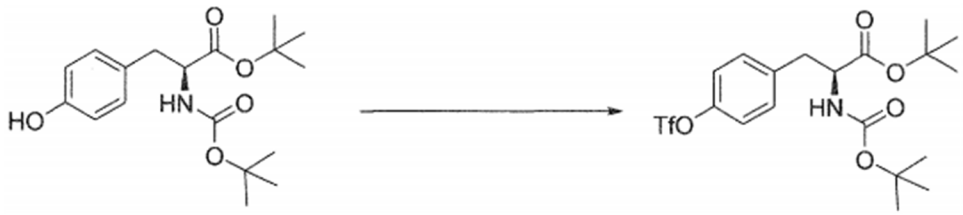
terc-butilo (*terc*-butoxicarbonilo)-*L*-tirosinato

[0459]

[0460] A una solución agitada de bicarbonato de sodio (37,4 g, 445 mmol) en agua (1 L) se añadió (*S*)-*terc*-butilo 2-amino-3-(4-hidroxifenilo)propanoato (96 g, 405 mmol) y acetona (850 mL). A continuación, se añadió lentamente una solución de dicarbonato de di-*terc*-butilo (97 g, 445 mmol) en acetona (220 ml) durante 2 h. Después de 16 h más, la mezcla se trató con agua (1,7 L) y luego se trató con una solución de AcOH (30 ml) en agua (300 ml) añadida lentamente. La mezcla se extrajo con AE (1 L) y los orgánicos se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron parcialmente. El residuo se re-suspendió con *iso*-hexanos (1 L). El precipitado se recogió por filtración, lavado con *iso*-hexanos (100 ml) para dar 128,4 g (94%) de *terc*-butilo (*terc*-butoxicarbonilo)-*L*-tirosinato. CLEM-ESI (m/z) calculado para $C_{18}H_{27}NO_5$: 337,2; encontrado 360,2 $[M+Na]^+$, t_R = 5,93 min (Método 10).

terc-butilo (*S*)-2-((*terc*-butoxicarbonilo)amino)-3-(4-(((trifluorometilo)sulfonilo)oxi)fenilo)propanoato

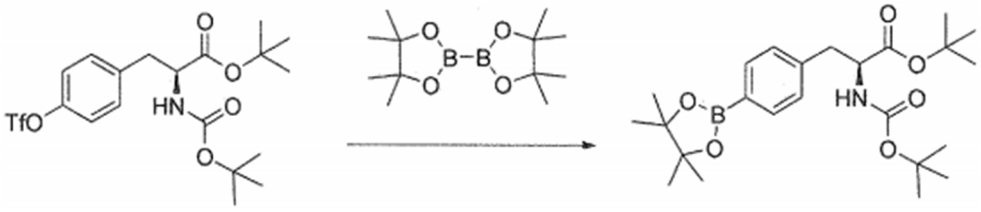
[0461]



[0462] A una solución agitada de *terc*-butilo (*terc*-butoxicarbonilo)-*L*-tirosinato (145 g, 429 mmol) en DCM (1,5 L) se añadió DIEA (95 ml, 514 mmol) luego 1,1,1-trifluoro-*N*-fenilo-*N*-((trifluorometilo)sulfonilo)metanosulfonamida (7,66 g, 21,5 mmol). Después de 16 h, se añadió 1,1,1-trifluoro-*N*-fenilo-*N*-((trifluorometilo)sulfonilo)metanosulfonamida adicional (7,66 g, 21,5 mmol). Después de 3 h más, se añadió 1,1,1-trifluoro-*N*-fenilo-*N*-((trifluorometilo)sulfonilo)metanosulfonamida adicional (153,11 g, 429 mmol). Después de 20 h más, la mezcla se lavó sucesivamente con una solución de ácido cítrico monohidrato (105 g, 500 mmol) en agua (1,5 L) y luego con bicarbonato de sodio acuoso saturado (1 L). Los orgánicos se secaron sobre Na_2SO_4 y los disolventes se evaporaron para proporcionar *terc*-butilo (*S*)-2-((*terc*-butoxicarbonilo)amino)-3-(4-(((trifluorometilo)sulfonilo)oxi)fenilo)propanoato, el sobrepeso con feniltriflimida y utilizado crudo para el siguiente paso. CLEM-ESI (m/z) calculado para $C_{19}H_{26}F_3NO_7S$: 469,1; encontrado 492,2 $[M+Na]^+$, t_R = 2,87 min (Método 11).

terc-butilo (*S*)-2-((*terc*-butoxicarbonilo)amino)-3-(4-(4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolan-2-ilo)fenilo)propanoato

[0463]

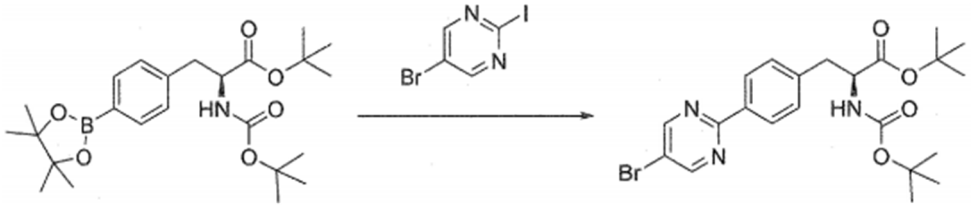


[0464] Una mezcla de agitación de *terc*-butilo (*S*)-2-((*terc*-butoxicarbonilo)amino)-3-(4-(((trifluorometilo)sulfonilo)oxi)fenilo)propanoato (bruto de la etapa anterior, asumió 429 mmol), acetato de potasio (126 g, 1287 mmol) y 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametilo-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (109 g, 429 mmol) en DMSO (750 ml) se calentó a 40ºC y se desgasificó. Se cargó el $PdCl_2$dppf (6,28 g, 8,58 mmol), se desgasificó de nuevo la mezcla y después se calentó a 100ºC. Después de 2,5 h, se dejó enfriar la mezcla y luego se extrajo con Et_2O (3 x 750 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (2 x 600 mL y luego 1 x 1 L), se secaron sobre Na_2SO_4 y los

disolventes se evaporaron para proporcionar 188,9 g (98%) de terc-butilo (*S*)-2-((*terc*-butoxicarbonilo)amino)-3-(4-(4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolan-2-ilo)fenilo)propanoato como un sólido marrón usado directamente para el siguiente paso. CLEM-ESI (m/z) calculado para $C_{24}H_{38}BNO_6$: 447,3; encontrado 470,3 $[M+Na]^+$, t_R = 2,99 min (Método *11)*. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,63 - 7,55 (m, 2 H), 7,25 (d, *J* = 7,8 Hz, 2 H), 7,15 (d, *J* = 8,1 Hz, 1 H), 4,01 (ddd, *J* = 9,7, 8,1, 5,5 Hz, 1 H), 3,05 - 2,78 (m, 2 H), 1,36 (s, 9 H), 1,34 (s, 9 H), 1,29 (s, 12 H).

terc-butilo (*S*)-3-(4-(5-bromopirimidina-2-ilo)fenilo)-2-((*terc*-butoxicarbonilo)amino)propanoato de metilo

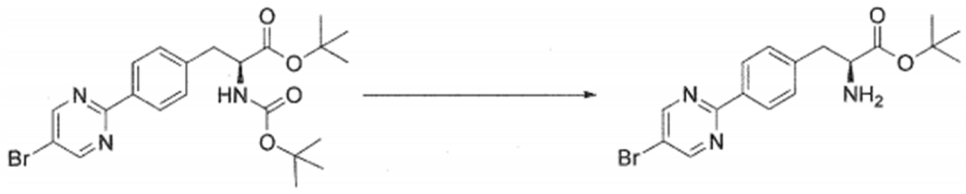
[0465]



[0466] Una solución agitada de carbonato de sodio decahidratado (242 g, 844 mmol) en agua (0,9 L) se trató con (*S*)-*terc*-butilo 2-((*terc*-butoxicarbonilo)amino)-3-(4-(4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolan-2-ilo)fenilo)propanoato (188,9 g, 422 mmol) y 5-bromo-2-yodopirimidina (120 g, 422 mmol) en dioxano (1,8 L) y la mezcla resultante se calentó a 40°C y desgasificado burbujeando con N_2. Se cargó $PdCl_2$dppf (6,18 g, 8,44 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo suave durante 6 h. La mezcla se dejó enfriar a 40ºC, luego se trató con agua (1,8 L) y se enfrió a 20ºC. El precipitado se recogió mediante filtración. El recipiente de reacción se lavó con acetona (250 ml) y esta solución se trató con agua (300 ml) para producir una segunda cosecha de precipitado que se combinó con el material a granel. El sólido precipitado se lavó sucesivamente con agua (2 x 500 ml) y *iso*-hexanos (2 x 500 ml). A continuación, se suspendió en EtOH (550 ml) y se calentó a reflujo durante 30 min. La suspensión se enfrió a 20°C y el precipitado se recogió por filtración, lavando con EtOH (200 ml) para proporcionar 146,8 g (73%) de *terc*-butilo (*S*)-3-(4-(5-bromopirimidina-2-ilo)fenilo)-2-((*terc*-butoxicarbonilo)amino)propanoato como un polvo beige fino. CLEM-ESI (m/z) calculado para $C_{22}H_{28}BrN_3O_4$: 477,1; encontrado 500,1 $[M+Na]^+$, t_R = 2,18 min (Método 6). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,00 (s, 2 H), 8,25 - 8,12 (m, 2 H), 7,34 (d, *J* = 8,2 Hz, 2 H), 7,18 (d, *J* = 8,0 Hz, 1 H) 4,05-3,94 (m, 1 H), 3,06-2,73 (m, 2 H), 1,28 (m, 18 H).

terc-butilo (*S*)-2-amino-3-(4-(5-bromopirimidina-2-ilo)fenilo)propanoato de metilo **(INT-79)**

[0467]



[0468] A una solución agitada de (*S*)-*terc*-butilo 3-(4-(5-bromopirimidina-2-ilo)fenilo)-2-((*terc*-butoxicarbonilo)amino)propanoato (146,77 g, 307 mmol) en DCM (500 ml) se añadió cloruro de hidrógeno (614 ml de una solución 5-6 N en IPA, ~ 3,1 mol). Después de 1 h, el producto se recogió por filtración, se lavó con IPA (100 ml) y luego con éter (2 x 100 ml) para proporcionar 122,3 g (96%) de *terc*-butilo (*S*)-2-amino-3-(4-(5-bromopirimidina-2-ilo)fenilo)propanoato (sal hidrocloruro). CLEM-ESI (m/z) calculado para $C_{17}H_{20}BrN_3O_2$ * HCl: 377,1; encontrado 378,1 $[M+H]^+$, t_R = 2,99 min (Método 10). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,09 (s, 2H), 8,61 (br s, 3 H), 8,39 - 8,25 (m, 2 H), 7,57 - 7,37 (m, 2 H), 4,21 (br s, 1 H), 3,42 - 3,19 (m, 1 H), 3,09 (dd, *J* = 14,0, 8,4 Hz, 1 H), 1,31 (s, 9 H).

[0469] El producto se disolvió en $CHCl_3$/MeOH y se lavó con bicarbonato de sodio acuoso saturado para proporcionar la base libre.

[0470] Los compuestos **117** y **118** se prepararon a partir de (*S*)-*terc*-butilo 2-amino-3-(4-(5-bromopirimidina-2-ilo)fenilo)propanoato **INT-79** usando los Procedimientos Generales 7, 8, 7, 4 y 10 secuencialmente.

[0471] El compuesto **119** se preparó a partir de **INT-17** usando los Procedimientos Generales 10 y luego 8.

8-ciclohexilo-1,4-dioxaspiro[4,5]decano

[0472]

[0473] A una solución en agitación de 4-(1,4-dioxaspiro[4,5]decan-8-ilo)ciclohexanona (1 g, 4,20 mmol) en dietilenglicol (15 ml) se le añadieron hidrazina (3,92 ml, 62,9 mmol) e hidróxido de potasio (2,354 g, 42,0 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta 160°C durante 16 h y luego hasta 210°C durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se inactivó con una solución de NH_4Cl (120 ml). La capa acuosa se extrajo con AE (3 x 80 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y los disolventes se evaporaron. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna (AE/*Iso*-hexano) para producir 728 mg (77%) de 8-ciclohexilo-1,4-dioxaespiro[4,5]decano como un sólido blanco.

[1,1'-bi(ciclohexano)]-4-ona

[0474]

[0475] A una solución con agitación de 8-ciclohexilo-1,4-dioxaspiro[4,5]decano (724 mg, 3,23 mmol) en una mezcla de acetona (4 ml) y agua (2 ml) se añadió ácido trifluoroacético (3 ml, 38,9 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Se evaporaron los disolventes. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna (AE/*Iso*-hexano) para proporcionar 582 mg (100%) de[1,1'-bi(ciclohexano)]-4-ona como un aceite incoloro.

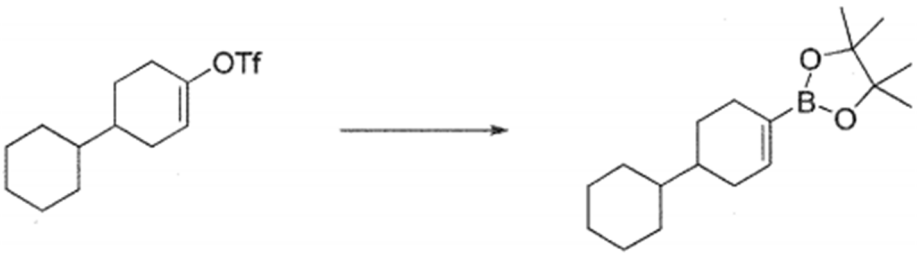
[1,1'-bi(ciclohexano)]-3-en-4-ilo trifluorometanosulfonato

[0476]

[0477] A una solución con agitación de [1,1'-bi(ciclohexano)]-4-ona (622 mg, 3,45 mmol) en THF (10 ml) a -78°C se añadió 1,1,1-trifluoro-*N*-fenilo-*N*-((trifluorometilo)sulfonilo)metanosulfonamida (1233 mg, 3,45 mmol) y bis(trimetilsililo)amida de litio (3,8 ml de una solución 1 M en THF, 3,80 mmol). La solución se agitó durante 2 h a -78ºC y luego se agitó a temperatura ambiente durante 72 h. Se añadió una solución saturada de $NaHCO_3$ (20 ml) a la mezcla de reacción y la capa acuosa se extrajo con AE (3 x 30 ml). Las capas orgánicas se secaron sobre $MgSO_4$ y los disolventes se evaporaron. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna (AE/*iso*-hexano) para producir 519 mg (48%) de trifluorometanosulfonato de[1,1'-bi(ciclohexano)]-3-en-4-ilo como un aceite incoloro.

2-([1,1'-bi(ciclohexano)]-3-en-4-ilo)-4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolano

[0478]



[0479] Una solución de agitación de [1,1'-bi(ciclohexano)]-3-en-4-ilo trifluorometanosulfonato (519 mg, 1,66 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametilo-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (422 mg, 1,66 mmol) y acetato de potasio (489 mg, 4,98 mmol) en dioxano (10 ml) se calentó a 40ºC y se desgasificó. Se añadió $PdCl_2$(dppf) (24,32 mg, 0,033 mmol) y la mezcla se desgasificó de nuevo y luego se calentó a 90ºC durante 3 h. La mezcla de reacción se repartió entre AE (20 ml) y agua (20 ml). La capa acuosa se extrajo una vez más con AE (20 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y los disolventes se evaporaron. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna (AE/*iso*-hexano) para producir 100 mg (20%) de 2-([1,1'-bi(ciclohexano)]-3-en-4-ilo)-4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolano como aceite incoloro. Fórmula molecular: $C_{18}H_{31}BO_2$. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 5,70 (m, 1 H), 1,43 - 1,27 (m, 2 H), 1,32 - 1,27 (m, 1 H), 1,08 - 0,81 (m, 7 H), 0,53 - 0,12 (m, 20 H). El compuesto se preparó a partir de (*S*)-*terc*-butilo 3-(4-(5-bromopirimidina-2-ilo)fenilo)-2-(5-(*terc*-butilo)tiofeno-2-carboxamido)propanoato **INT-17** usando el Procedimiento General 8 seguido del Procedimiento General 10 usando 2-([1,1'-bi(ciclohexano)]-3-en-4-ilo)-4,4,5,5-tetrametilo-1,3, 2-dioxaborolano.

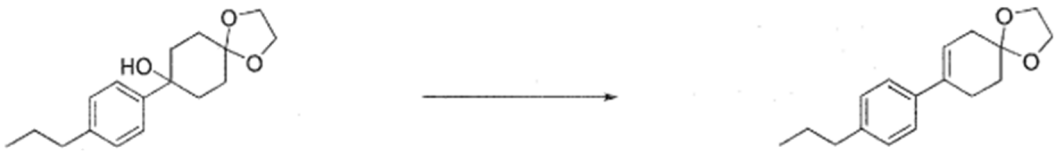
8-(4-propilfenilo)-1,4-dioxaspiro[4,5]decan-8-ol

[0481]

[0482] A una solución con agitación de 1,4-dioxaspiro[4,5]decan-8-ona (1 g, 6,40 mmol) en THF (10 ml) se añadió (4-propilfenilo)bromuro de magnesio (23 ml de una solución 0,5 M en THF, 11,50 mmol). La reacción se calentó a reflujo durante 5 h. Se dejó enfriar la mezcla, luego se inactivó en NH_4Cl acuoso saturado y se extrajo con AE (2 x 40 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre $MgSO_4$ y los disolventes se evaporaron. La cromatografía en columna (AE/*iso*-hexanos) dio 1,38 g al 77% de 8-(4-propilfenilo)-1,4-dioxaespiro[4,5]decan-8-ol en forma de un sólido blanco.

8-(4-propilfenilo)-1,4-dioxaspiro[4,5]dec-7-eno

[0483]



[0484] A una mezcla con agitación de 8-(4-propilfenilo)-1,4-dioxaespiro[4,5]decan-8-ol (1,38 g, 4,99 mmol) en THF (24 ml) se añadió reactivo de Burgess (2,38 g, 9,99 mmol). La mezcla se calentó a 50°C durante 3 h. El disolvente se evaporó y la mezcla de reacción se repartió entre agua (30 ml) y DCM (50 ml). Los disolventes se evaporaron y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna (AE/*iso*-hexanos) para proporcionar 1,21 g (93%) de 8-(4-propilfenilo)-1,4-dioxaespiro[4,5]dec-7-eno (1,21 g, 4,64 mmol, 93% de rendimiento) como un aceite incoloro.

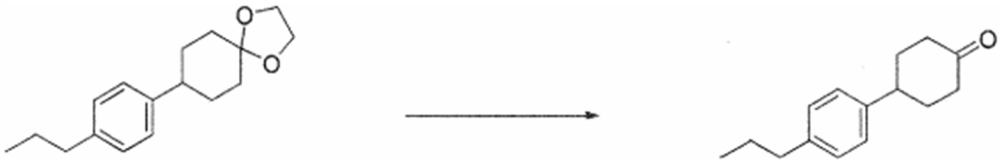
8-(4-propilfenilo)-1,4-dioxaspiro[4,5]decano

[0485]

[0486] A una solución con agitación de 8-(4-propilfenilo)-1,4-dioxaespiro[4,5]dec-7-eno (1,208 g, 4,68 mmol) en EtOH (30 ml) se añadió paladio sobre carbono (pasta de Johnson y Matthey al 10% Tipo 39, 200 mg) y la mezcla se hidrogenó a 5 bar durante 4 h. La mezcla se filtró a través de Celite y los disolventes se evaporaron para proporcionar 1,18 g (96%) de 8-(4 - propilfenilo)-1,4-dioxaespiro[4,5]decano.

4-(4-propilfenilo)ciclohexanona

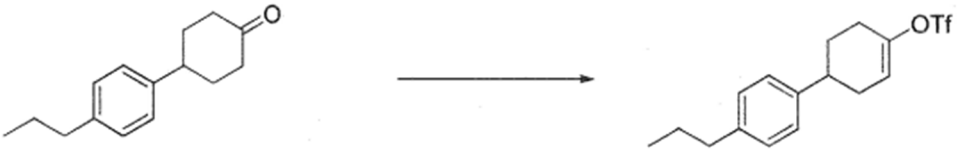
[0487]



[0488] A una solución con agitación de 8-(4-propilfenilo)-1,4-dioxaspiro[4,5]decano (1,12 g, 4,30 mmol) en acetona (6 ml) y se añadió agua (3 ml), TFA (4,5 ml, 58,4 mmol). Después de 16 h, los disolventes se evaporaron y el residuo se purificó por cromatografía de columna (AE/*iso*-hexanos) para proporcionar el producto y material de partida recuperado. El material de partida recuperado se volvió a someter a las condiciones de reacción anteriores y los productos se combinaron para proporcionar 678 mg (69%) de 4-(4-propilfenilo)ciclohexanona.

4'-propilo-1,2,3,6-tetrahidro-[1,1'-bifenilo]-4-ilo trifluorometanosulfonato

[0489]



[0490] A una solución en agitación de diisopropilamina (0,53 ml, 3,76 mmol) en THF (15 ml) a -20ºC se añadió butillitio (1,5 ml de una solución 2,5 M en hexanos, 3,76 mmol). La mezcla se enfrió a -78°C, después de lo cual se añadió lentamente una solución de 4-(4-propilfenilo)ciclohexanona (678 mg, 3,13 mmol) en THF (15 ml) seguido de 1,1,1-trifluoro-*N*-fenilo-*N*-((trifluorometilo)sulfonilo)metanosulfonamida (1176 mg, 3,29 mmol). Después de 1 h, la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente. La mezcla se inactivó en $NaHCO_3$ (40 ml) y se extrajo con AE (3 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre $MgSO_4$ y los disolventes se evaporaron. La cromatografía de columna (AE/*iso*-hexanos) dio 506 mg (46%) de 4'-propilo-1,2,3,6-tetrahidro-[1,1'-bifenilo]-4-ilo trifluorometanosulfonato.

4,4,5,5-tetrametilo-2-(4'-propilo-1,2,3,6-tetrahidro-[1,1'-bifenilo]-4-ilo)-1,3,2-dioxaborolano

[0491]

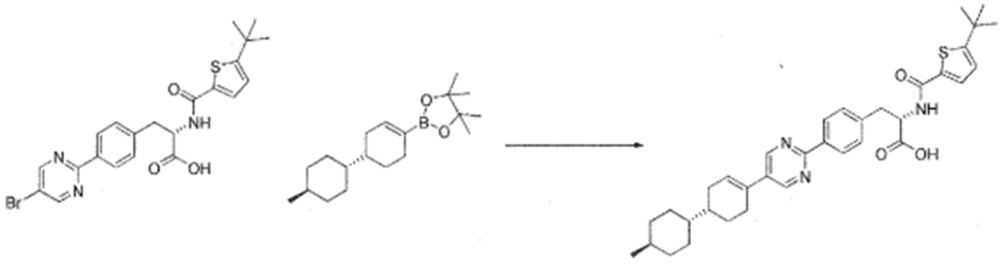
[0492] A una solución con agitación de 4'-propilo-1,2,3,6-tetrahidro-[1,1'-bifenilo]-4-ilo trifluorometanosulfonato (506 mg, 1,452 mmol) y 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametilo-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (369 mg, 1,452 mmol) en dioxano (8 ml) se añadió acetato de potasio (428 mg, 4,36 mmol). La mezcla se calentó a 40ºC y se desgasificó, luego se trató con $PdCl_2$(dppf) (21 mg, 0,029 mmol) y se calentó a 90ºC durante 4 h. La mezcla se dejó enfriar, luego se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con AE (4 x 20 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre $MgSO_4$ y los disolventes se evaporaron. La cromatografía en columna dio 146 mg (31%) de 4,4,5,5-tetrametilo-2-(4'-propilo-1,2,3,6-tetrahidro-[1,1'-bifenilo]-4-ilo)-1,3,2-dioxaborolano. Fórmula molecular: $C_{21}H_{31}BO_2$. ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 7,17 - 7,10 (m, 4H), 6,76 - 6,57 (m, 1H), 2,87 - 2,68 (m, 1H), 2,61 - 2,54 (m, 2H), 2,47 - 2,16 (m, 3 H), 1,96 (ddd, *J* = 10,2, 5,2, 2,7 Hz, 1 H), 1,77 - 1,60 (m, 3 H), 1,30 - 1,24 (m, 13 H), 0,96 (t, *J* = 7,3 Hz, 3 H).

[0493] El compuesto **121** se preparó a partir de (*S*)-*terc*-butilo 3-(4-(5-bromopirimidina-2-ilo)fenilo)-2-(5-(*terc*-butilo)tiofeno-2-carboxamido)propanoato **INT-17** usando el Procedimiento General 8 seguido del Procedimiento General 10 usando 4,4,5,5-tetrametilo-2-(4'-propilo-1,2,3,6-tetrahidro-[1,1'-bifenilo]-4-ilo)-1,3,2-dioxaborolano.

[0494] El compuesto **122** se preparó a partir de (*S*)-*terc*-butilo 3-(4-(5-bromopirimidina-2-ilo)fenilo)-2-(5-(*terc*-butilo)tiofeno-2-carboxamido)propanoato **INT-17** usando el Procedimiento General 8 seguido del Procedimiento General 10 usando 2-(4',4'-dimetilo-[1,1'-bi(ciclohexano)]-3-en-4-ilo)-4,4,5, 5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolano.

(*S*)-2-(5-(terc-butilo)tiofeno-2-carboxamido)-3-(4-(5-((1*RS*,1'*r*,4'*RS*)-4'-metilo-[1,1'-bi(ciclohexano)]-3-en-4-ilo)pirimidina-2-ilo)fenilo)ácido propanoico (Compuesto **123)**

[0495]

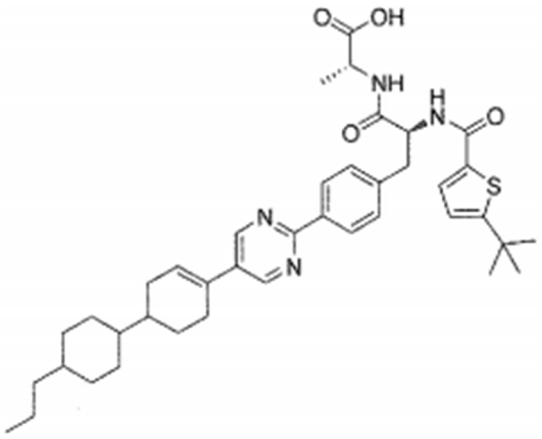
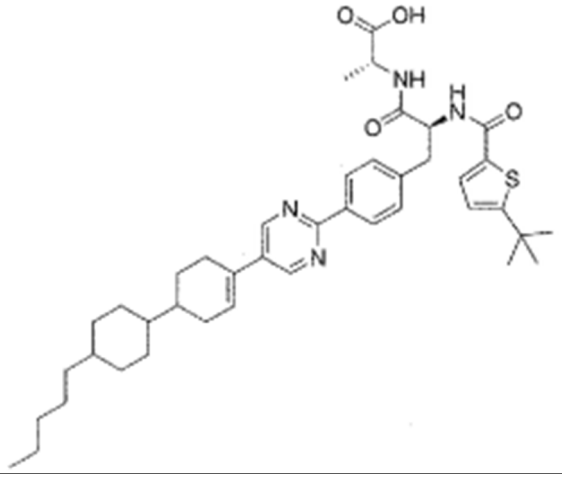
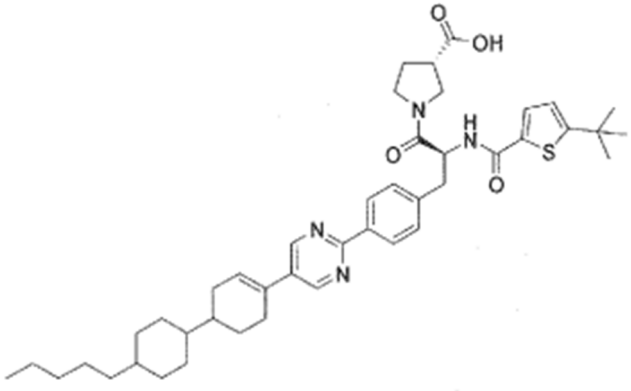


[0496] Preparado usando el *Procedimiento General 10:* a una solución agitada de (*S*)-3-(4-(5-bromopirimidina-2-ilo)fenilo)-2-(5-(*terc*-butilo)tiofeno-2-carboxamido)ácido propanoico (6,13 g, 12,55 mmol) y 4,4,5,5-tetrametilo-2-((1RS,1'r,4'RS)-4'-metilo-[1,1'-bi(ciclohexano)]-3-en-4-ilo)-1,3,2-dioxaborolano racémico (4,20 g, 13,81 mmol) en dioxano (100 ml) se añadió a una solución de $NaHCO_3$ (3,16 g, 37,7 mmol) en agua (50 ml). Esta mezcla se calentó a 40ºC, luego se desgasificó y se trató con $PdCl_2$dppf (0,276 g, 0,377 mmol). La mezcla se calentó a reflujo suave. Después de 3 h, la mezcla se dejó enfriar, se diluyó con agua (100 ml) y DCM (200 ml) y luego se acidificó con AcOH. Las capas se separaron y la acuosa se extrajo adicionalmente con DCM (2 x 100 ml). Los disolventes se evaporaron y el residuo se purificaron mediante cromatografía en columna (AcOH/AE/THF/DCM/*iso*-hexanos). El producto se volvió a suspender en MeOH para proporcionar 4,57 g (62%) de una mezcla de diastereómeros (S)-2-(5-(terc-butilo)tiofeno-2-carboxamido)-3-(4-(5-((1RS,1'r,4'RS)-4'-metilo-[1,1'-bi(ciclohexano)]-3-en-4-ilo)pirimidina-2-ilo)fenilo)ácido propanoico. CLEM-ESI (m/z) calculado para $C_{35}H_{43}N_3O_3S$: 585,3; no se observó m/z, t_R = 11,12 min *(Método 10)*. El análisis quiral (*método quiral 1)* mostró >95% de pico único. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,84 (s, 1 H), 8,91 (s, 2 H), 8,64 (d, *J* = 8,3 Hz, 1 H), 8,27 (d, *J* = 8,3 Hz, 2 H), 7,63 (d, *J* = 3,9 Hz, 1 H), 7,43 (d, *J* = 8,4 Hz, 2 H), 6,92 (d, *J* = 3,9 Hz, 1 H), 6,44 (s, 1 H), 4,80 - 4,42 (m, 1 H)), 3,25 (dd, *J* = 13,9, 4,5 Hz, 1 H), 3,10 (dd, *J* = 13,9, 10,5 Hz, 1 H), 2,55 - 2,51 (m, 2 H), 2,41 - 2,26 (m, 2 H), 2,00 - 1,92 (m, 2 H), 1,85 - 1,62 (m, 4 H), 1,39 - 1,28 (m, 11 H), 1,16 - 0,70 (m, 8 H).

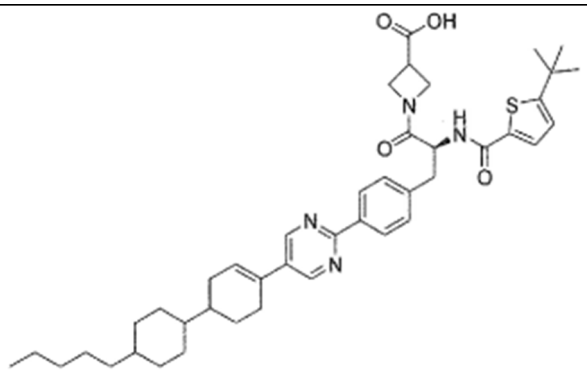
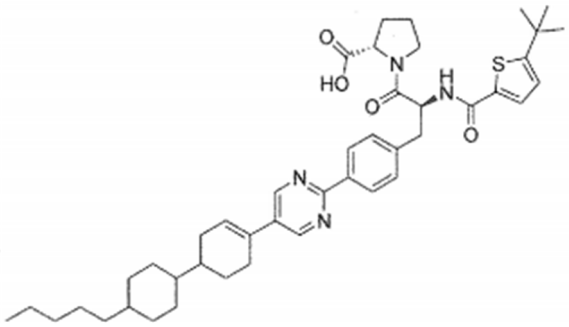
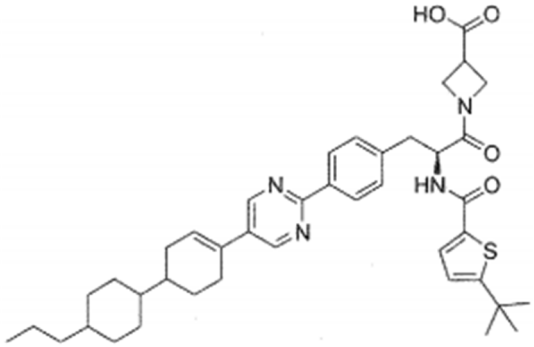
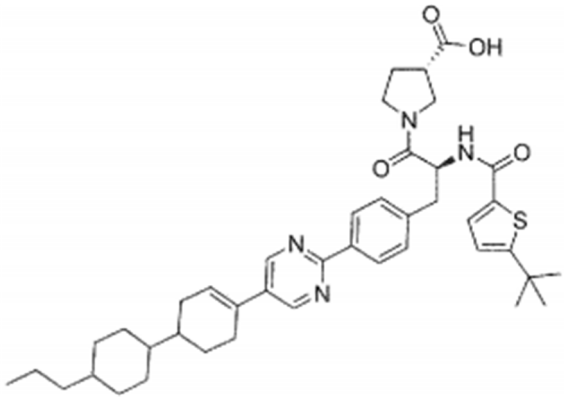
[0497] El compuesto **124** se preparó a partir de (*S*)-*terc*-butilo 3-(4-(5-bromopirimidina-2-ilo)fenilo)-2-(5-(*terc*-butilo)tiofeno-2-carboxamido)propanoato ***R*-INT-17** utilizando los Procedimientos Generales 8, 7, 4 y 4,4,5,5-tetrametilo-2-(4'-propilo-1,2,3,6-tetrahidro-[1,1'-bifenilo]-4-ilo)-1,3,2-dioxaborolano en el paso 10 secuencialmente.

[0498] El compuesto **125** se preparó a partir del compuesto **76** usando el Procedimiento General 18.

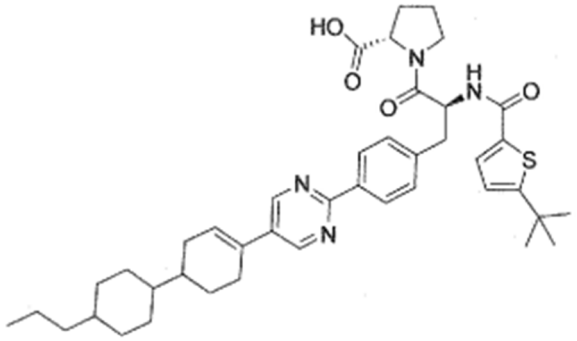
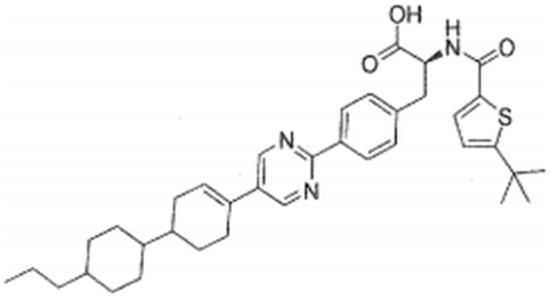
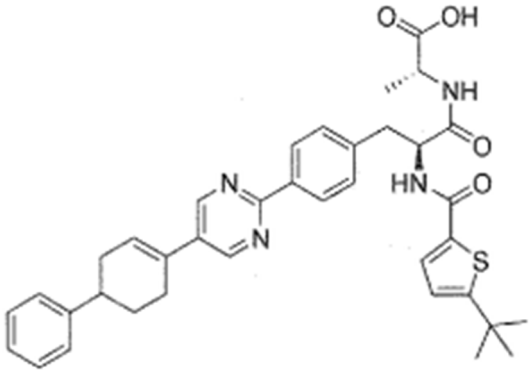
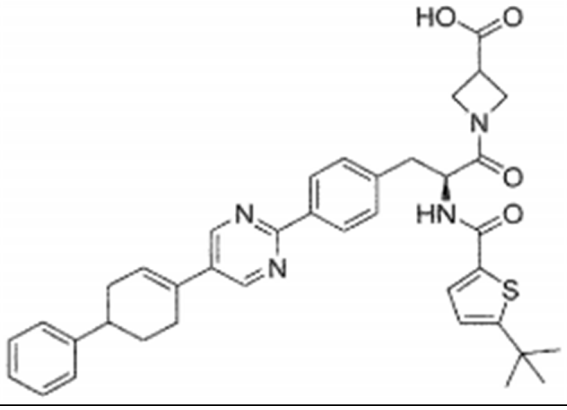
Tabla 1

Compuestos representativos			
ESTRUCTURA	Nº DE COMPUESTO	TIEMPO DE RETENCIÓN DE CLEM (min)	MÉTODO DE PUREZA
	**1**	12,15	11
	**2**	11,09	14
	**3**	13,30	14

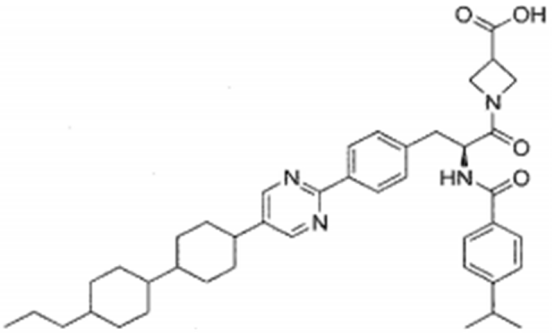
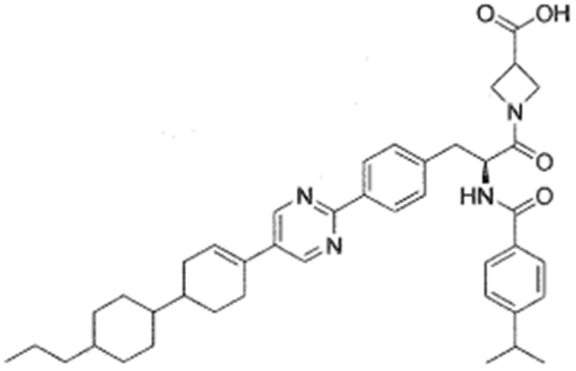
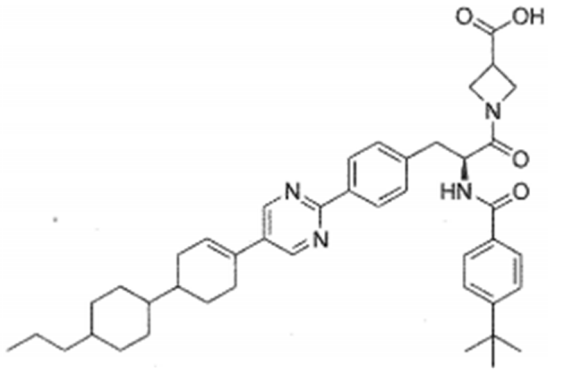
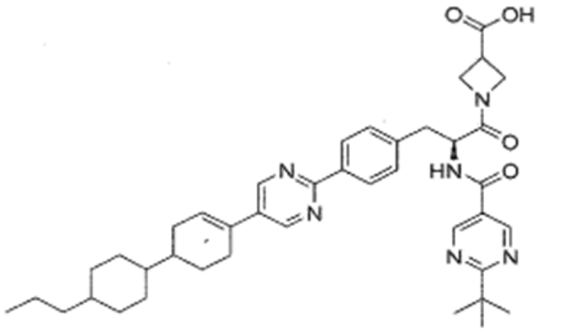
(Continuación)

ESTRUCTURA	Nº DE COMPUESTO	TIEMPO DE RETENCIÓN DE CLEM (min)	MÉTODO DE PUREZA
	**4**	12,55	14
	**5**	12,98	14
	**6**	11,38	14
	**7**	11,84	14

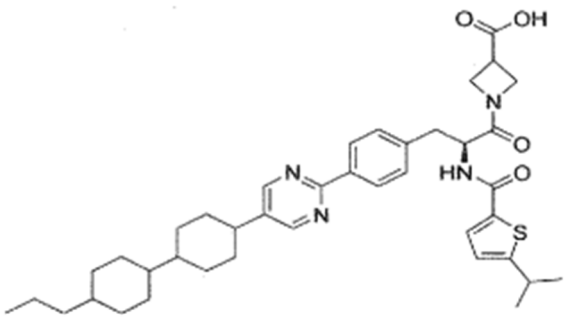
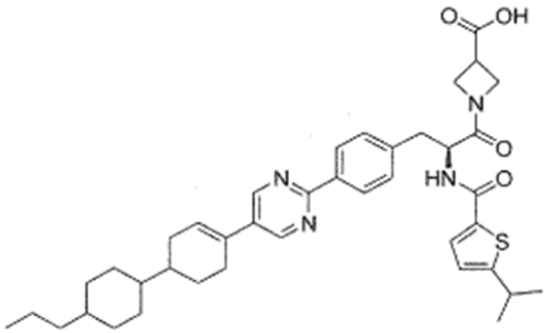
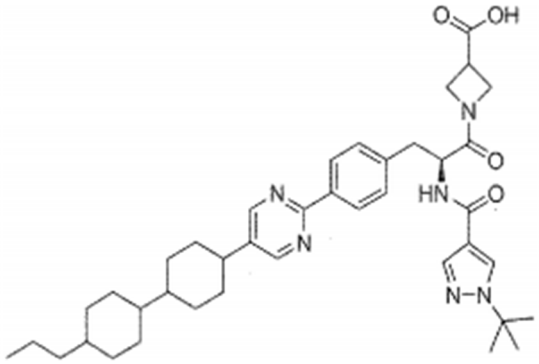
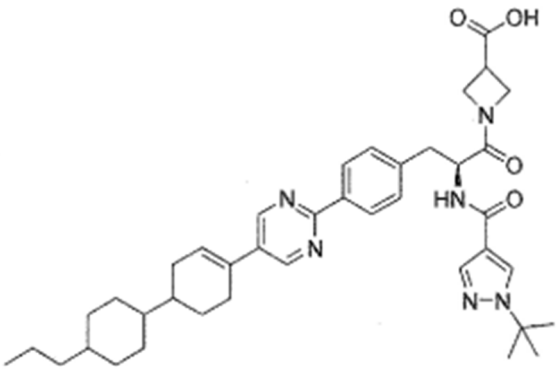
(Continuación)

ESTRUCTURA	Nº DE COMPUESTO	TIEMPO DE RETENCIÓN DE CLEM (min)	MÉTODO DE PUREZA
	**8**	11,80	14
	**9**	11,57	14
	**10**	8,36	14
	**11**	8,20	14

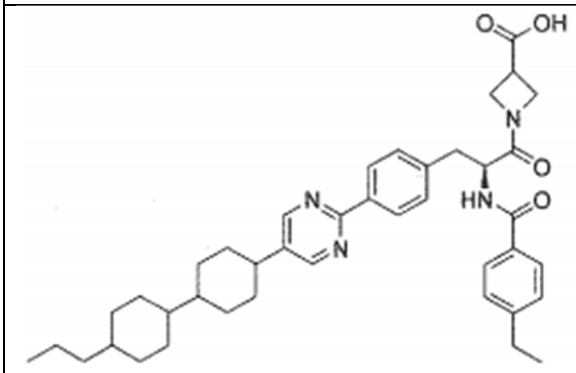
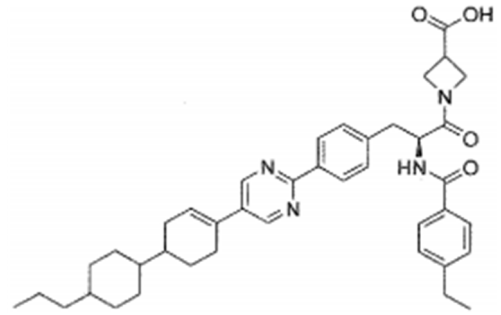
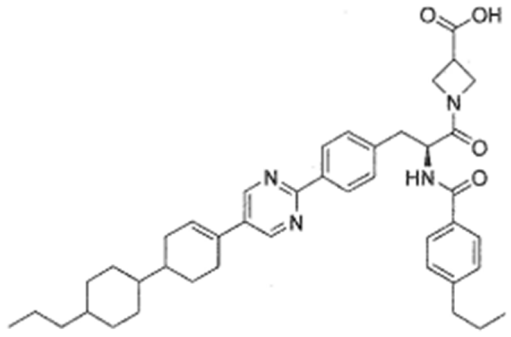
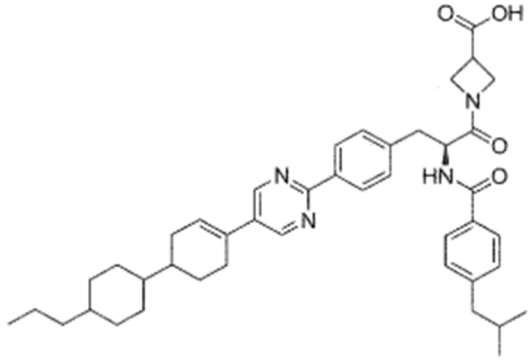
(Continuación)

ESTRUCTURA	Nº DE COMPUESTO	TIEMPO DE RETENCIÓN DE CLEM (min)	MÉTODO DE PUREZA
	**12**	11,18	14
	**13**	11,36	14
	**14**	11,54	14
	**15**	10,83	14

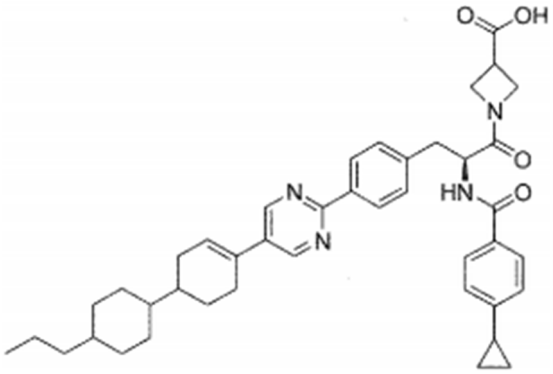
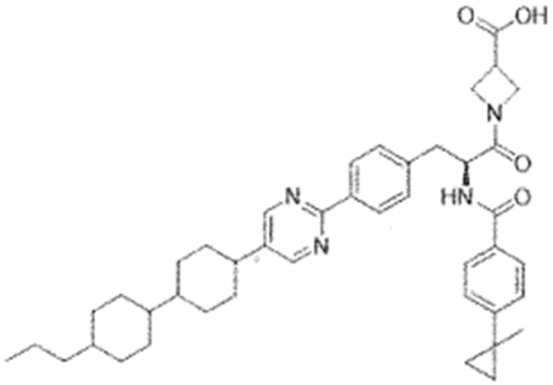
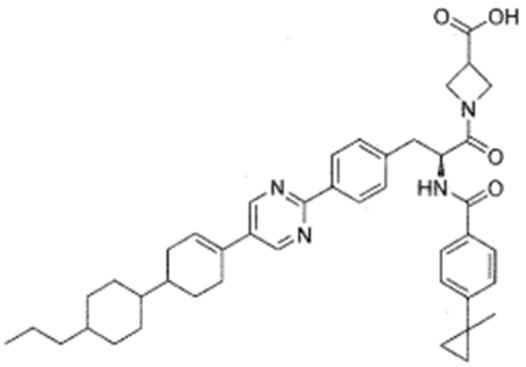
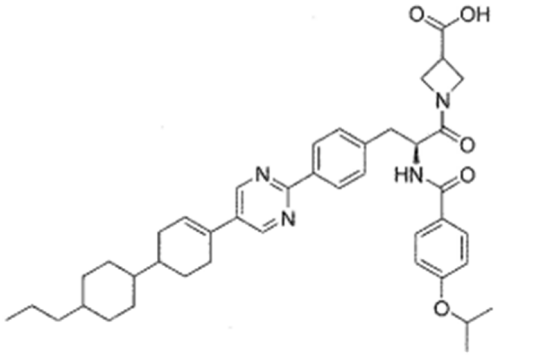
(Continuación)

ESTRUCTURA	Nº DE COMPUESTO	TIEMPO DE RETENCIÓN DE CLEM (min)	MÉTODO DE PUREZA
	**16**	10,92	14
	**17**	11,16	14
	**18**	9,85	14
	**19**	10,03	14

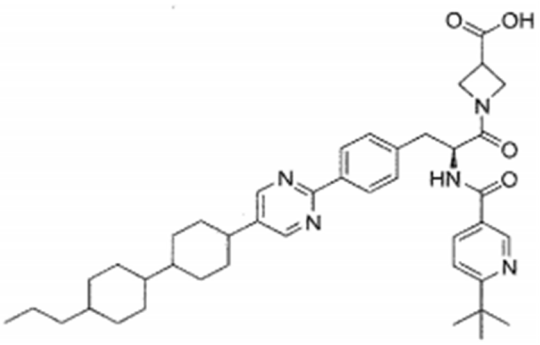
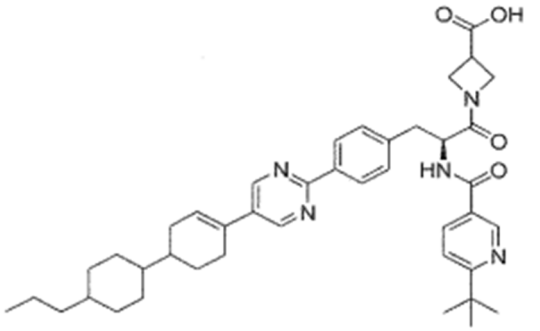
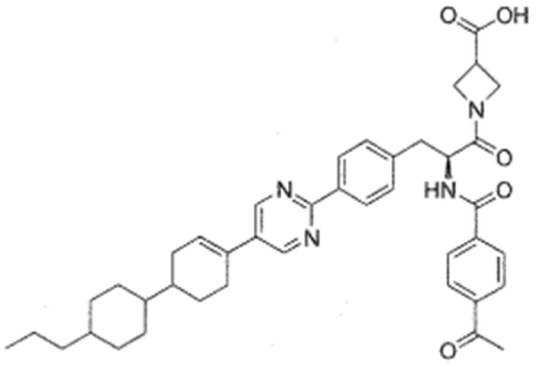
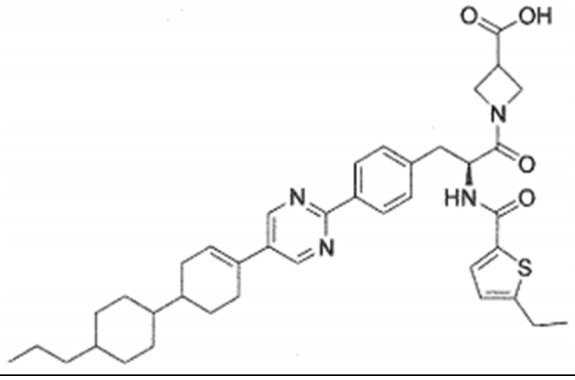
(Continuación)

ESTRUCTURA	Nº DE COMPUESTO	TIEMPO DE RETENCIÓN DE CLEM (min)	MÉTODO DE PUREZA
	**20**	10,65	14
	**21**	10,80	14
	**22**	11,30	14
	**23**	11,70	14

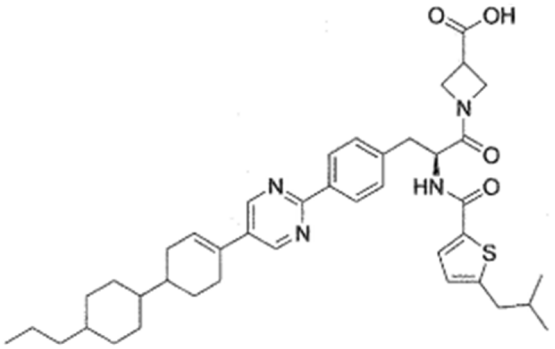
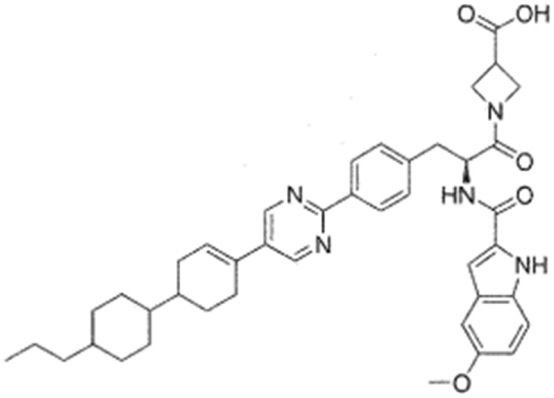
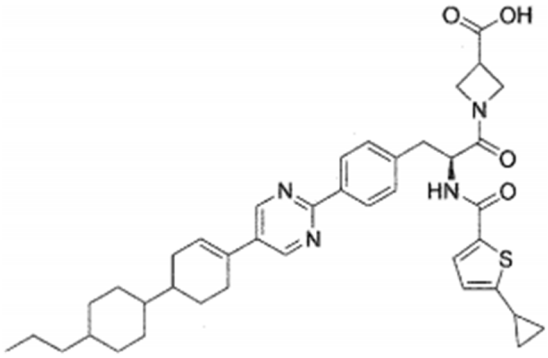
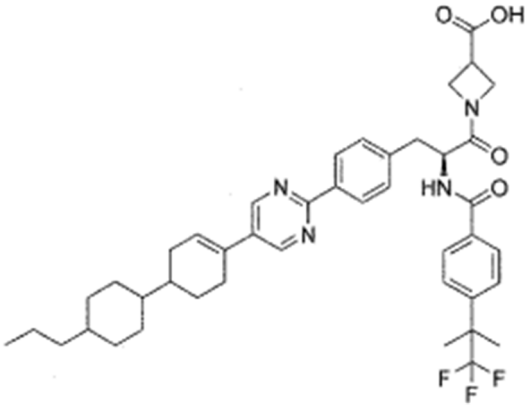
(Continuación)

ESTRUCTURA	Nº DE COMPUESTO	TIEMPO DE RETENCIÓN DE CLEM (min)	MÉTODO DE PUREZA
	**24**	10,90	14
	**25**	11,10	14
	**26**	11,30	14
	**27**	10,89	14

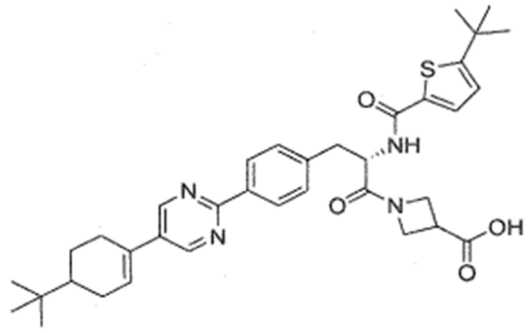
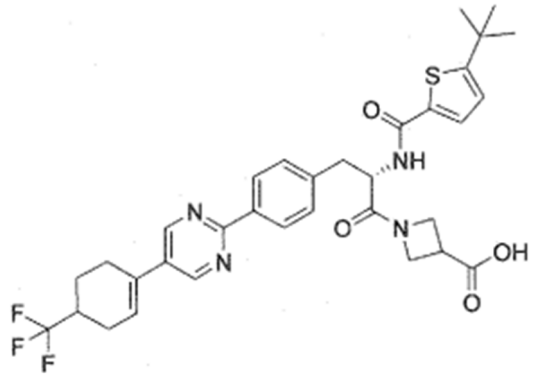
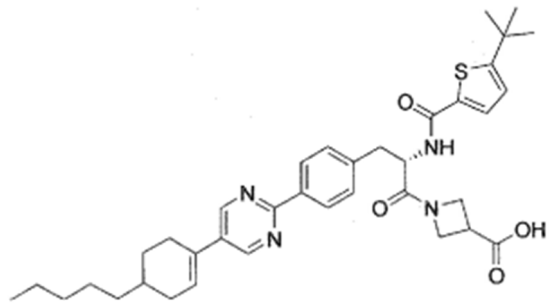
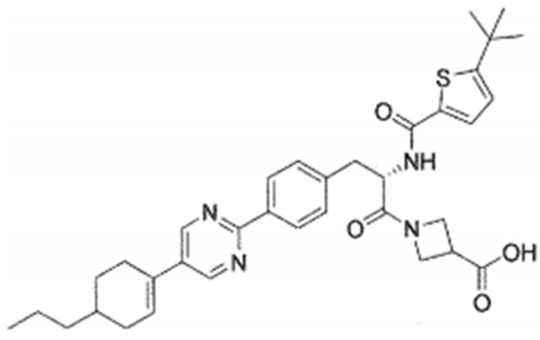
(Continuación)

ESTRUCTURA	Nº DE COMPUESTO	TIEMPO DE RETENCIÓN DE CLEM (min)	MÉTODO DE PUREZA
	**28**	10,65	14
	**29**	10,76	14
	**30**	10,07	14
	**31**	10,62	14

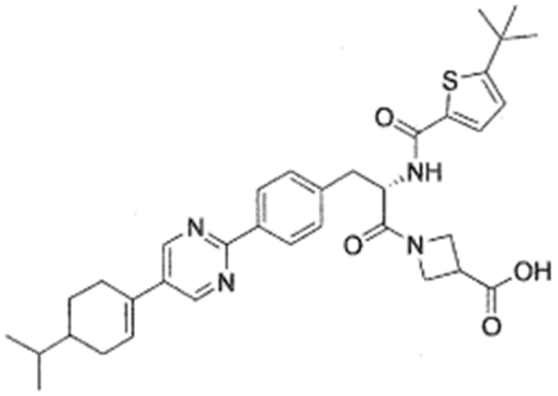
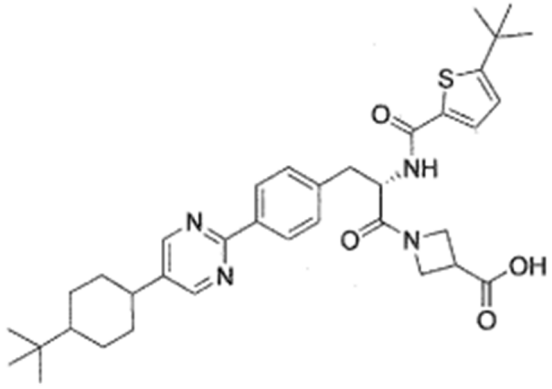
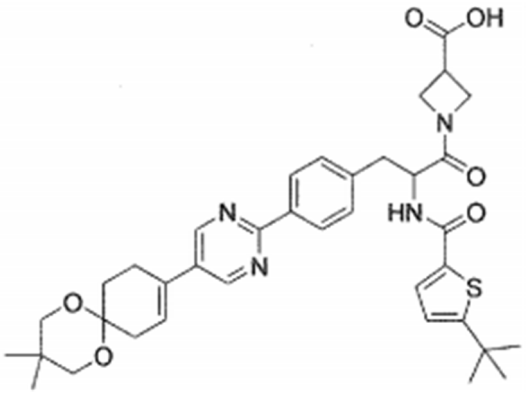
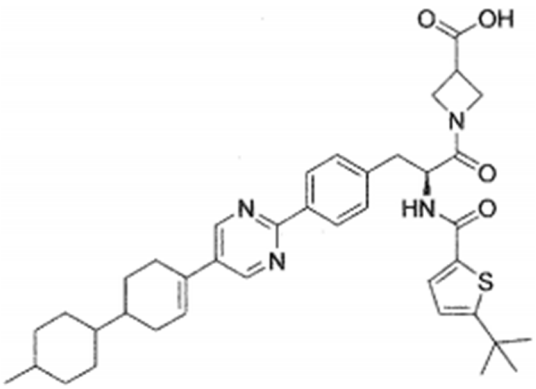
(Continuación)

ESTRUCTURA	Nº DE COMPUESTO	TIEMPO DE RETENCIÓN DE CLEM (min)	MÉTODO DE PUREZA
	**32**	11,76	14
	**33**	10,61	14
	**34**	10,60	14
	**35**	11,14	14

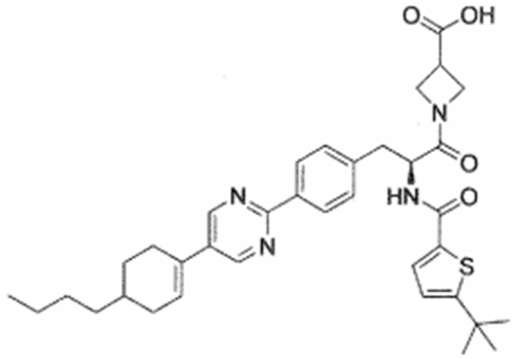
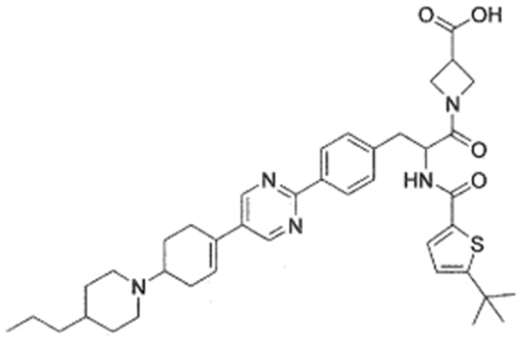
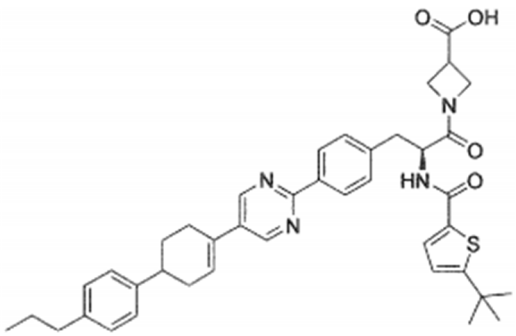
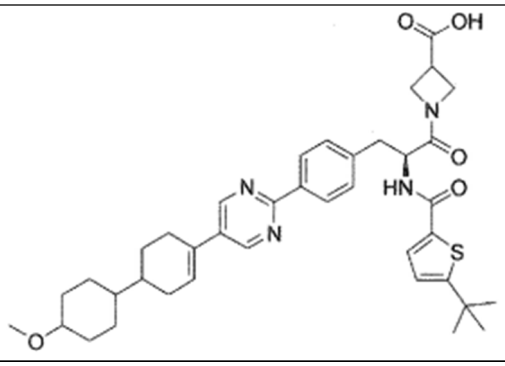
(Continuación)

ESTRUCTURA	Nº DE COMPUESTO	TIEMPO DE RETENCIÓN DE CLEM (min)	MÉTODO DE PUREZA
	**36**	9,61	10
	**37**	7,90	10
	**38**	10,40	10
	**39**	9,30	10

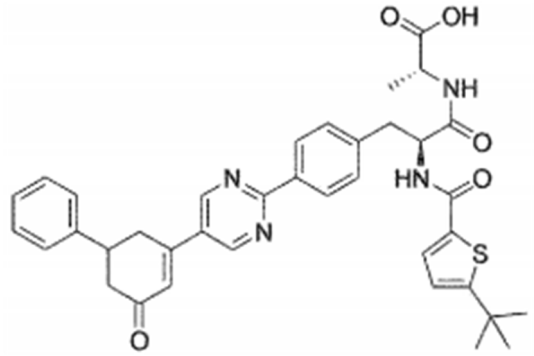
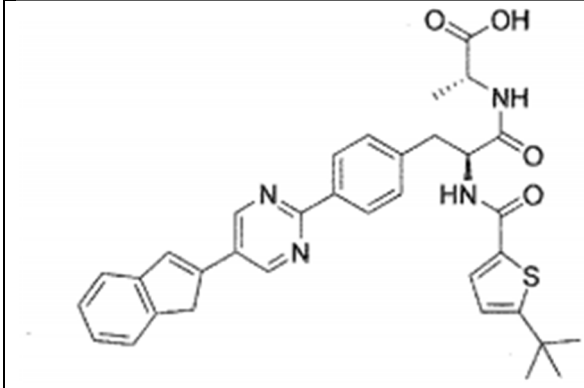
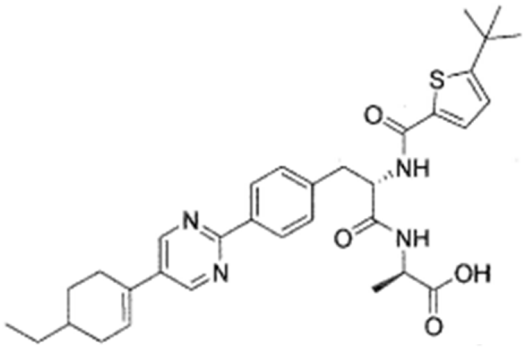
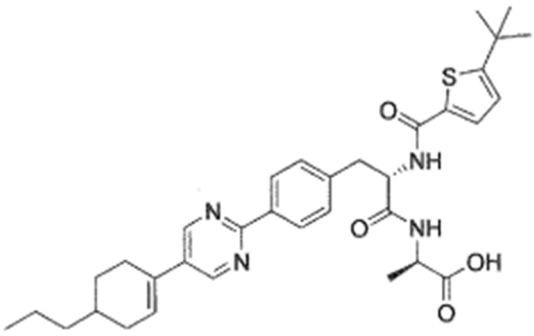
(Continuación)

ESTRUCTURA	Nº DE COMPUESTO	TIEMPO DE RETENCIÓN DE CLEM (min)	MÉTODO DE PUREZA
	**40**	9,20	10
	**41**	9,35	10
	**43**	7,44	10
	**44**	11,03	10

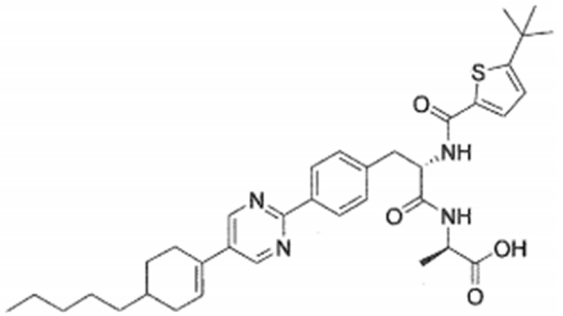
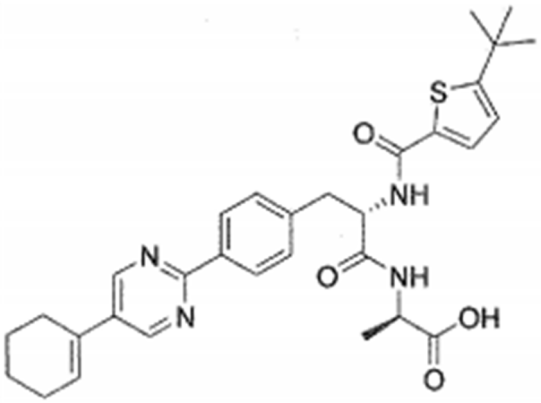
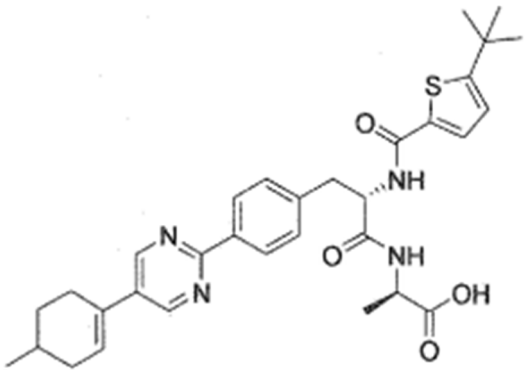
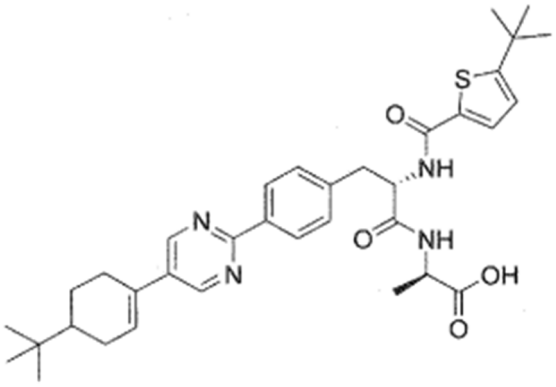
(Continuación)

ESTRUCTURA	Nº DE COMPUESTO	TIEMPO DE RETENCIÓN DE CLEM (min)	MÉTODO DE PUREZA
	**45**	9,95	10
	**46**	4,93	10
	**47**	10,15	10
	**48**	8,72	10

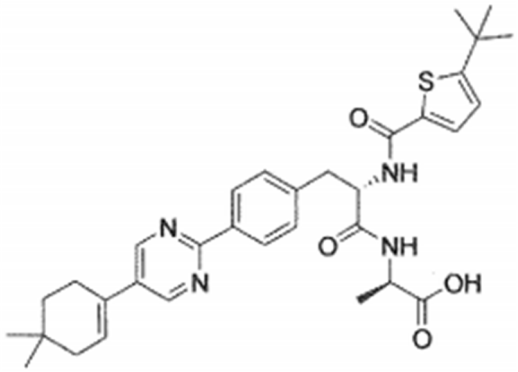
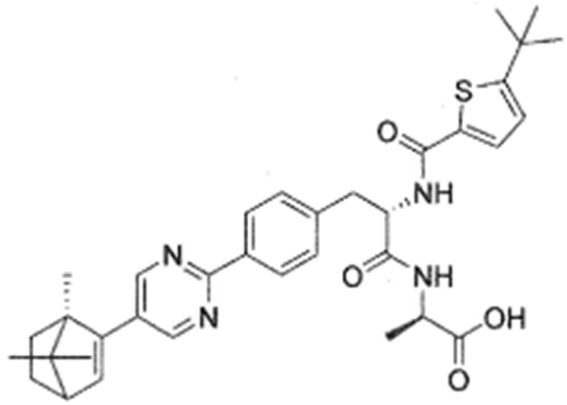
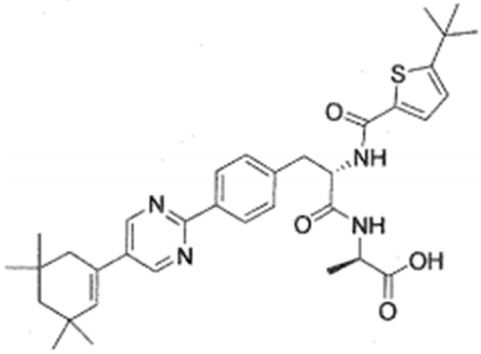
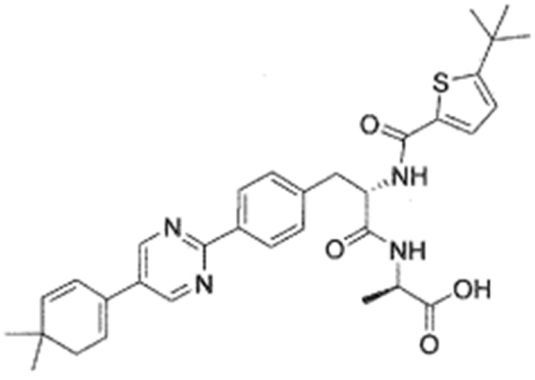
(Continuación)

ESTRUCTURA	Nº DE COMPUESTO	TIEMPO DE RETENCIÓN DE CLEM (min)	MÉTODO DE PUREZA
	**49**	7,35	10
	**50**	8,08	10
	**51**	9,04	10
	**52**	9,59	10

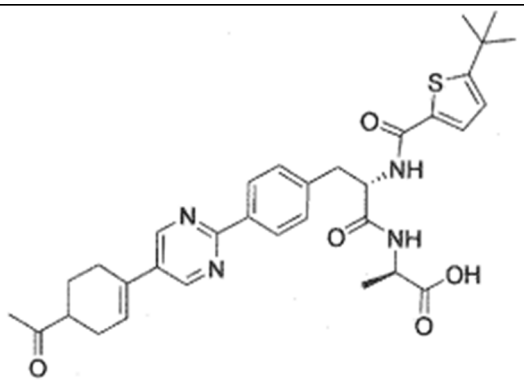
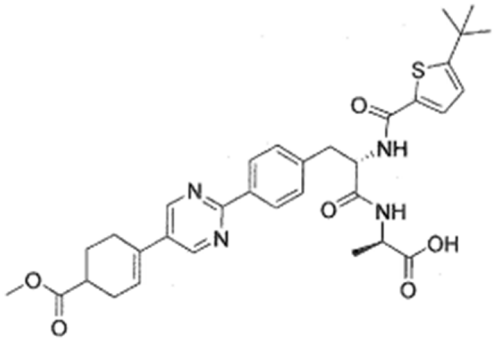
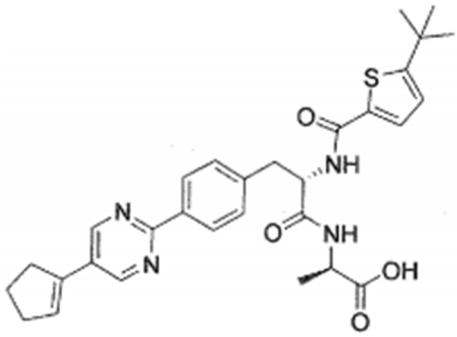
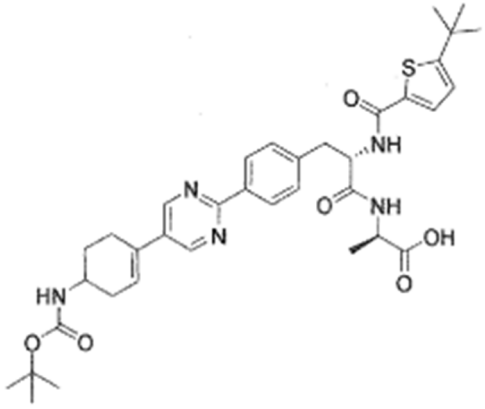
(Continuación)

ESTRUCTURA	Nº DE COMPUESTO	TIEMPO DE RETENCIÓN DE CLEM (min)	MÉTODO DE PUREZA
	**53**	10,60	10
	**54**	7,98	10
	**55**	8,50	10
	**56**	9,79	10

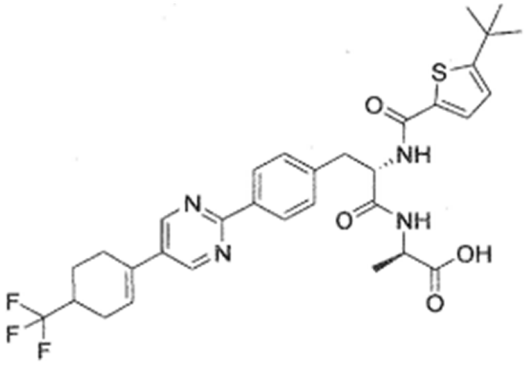
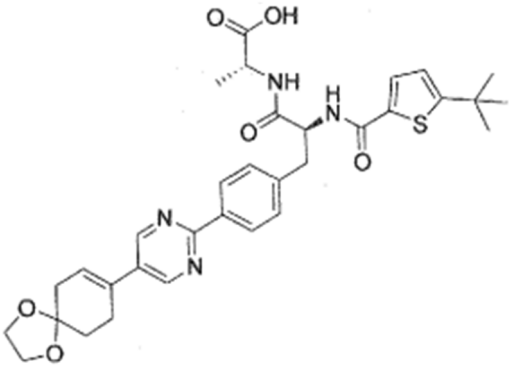
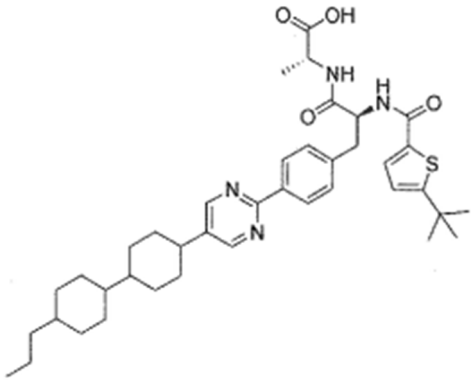
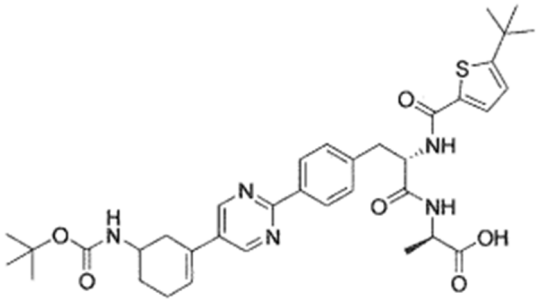
(Continuación)

ESTRUCTURA	Nº DE COMPUESTO	TIEMPO DE RETENCIÓN DE CLEM (min)	MÉTODO DE PUREZA
	**57**	8,85	10
	**58**	9,32	10
	**59**	9,73	10
	**60**	8,58	10

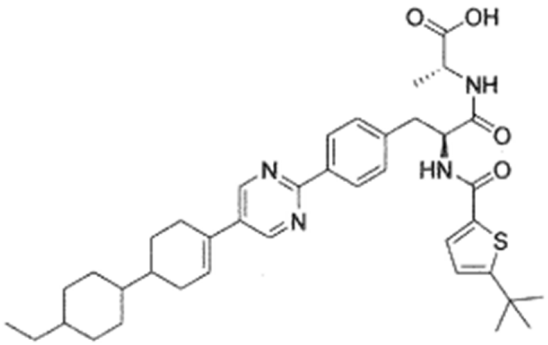
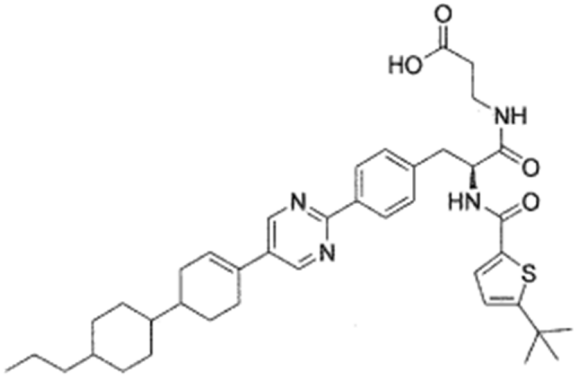
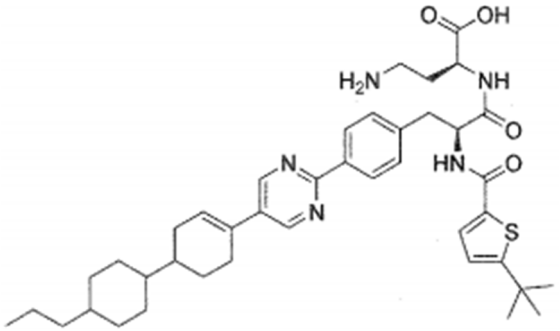
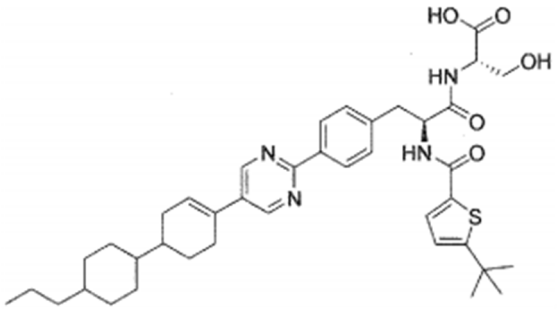
(Continuación)

ESTRUCTURA	Nº DE COMPUESTO	TIEMPO DE RETENCIÓN DE CLEM (min)	MÉTODO DE PUREZA
	**61**	6,59	10
	**62**	7,04	10
	**63**	7,65	10
	**64**	7,53	10

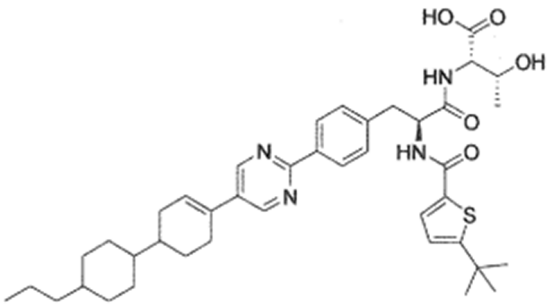
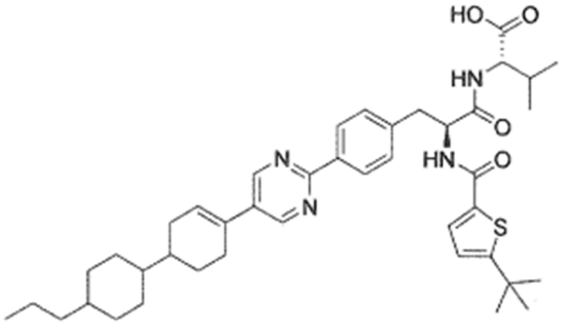
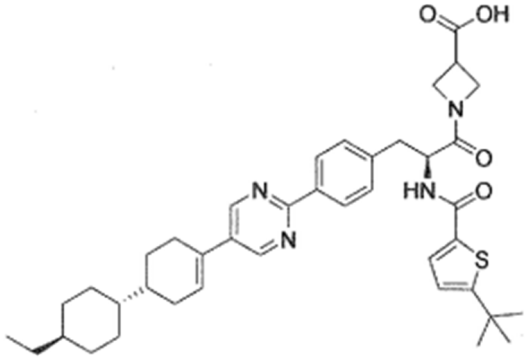
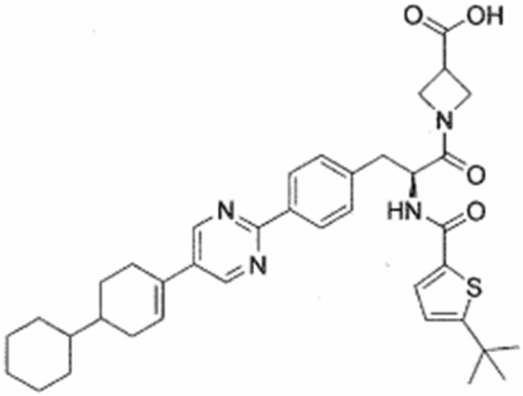
(Continuación)

ESTRUCTURA	Nº DE COMPUESTO	TIEMPO DE RETENCIÓN DE CLEM (min)	MÉTODO DE PUREZA
	**65**	8,12	10
	**66**	6,48	10
	**67**	11,72	10
	**69**	7,60	10

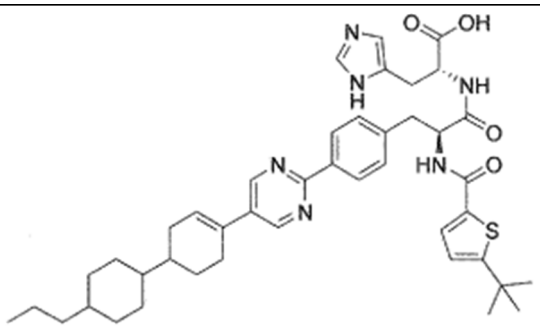
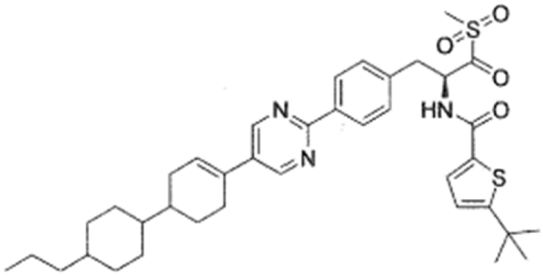
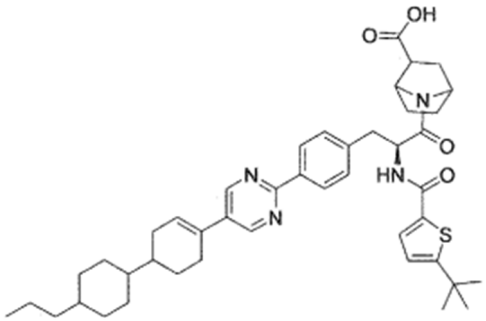
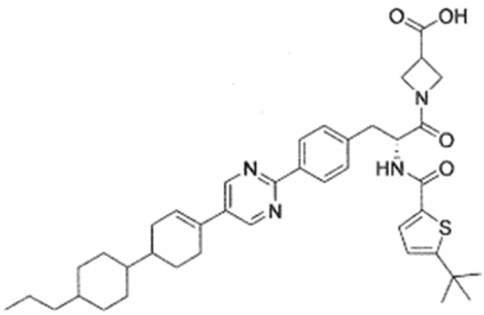
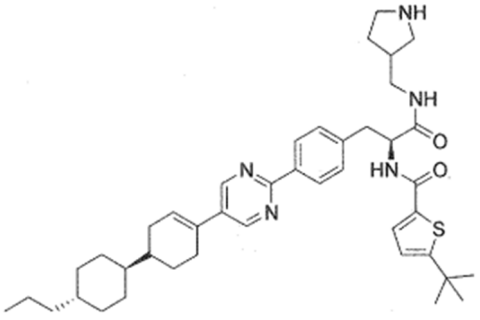
(Continuación)

ESTRUCTURA	Nº DE COMPUESTO	TIEMPO DE RETENCIÓN DE CLEM (min)	MÉTODO DE PUREZA
	**70**	11,79	10
	**71**	11,56	14
	**72**	11,08	14
	**73**	11,08	14

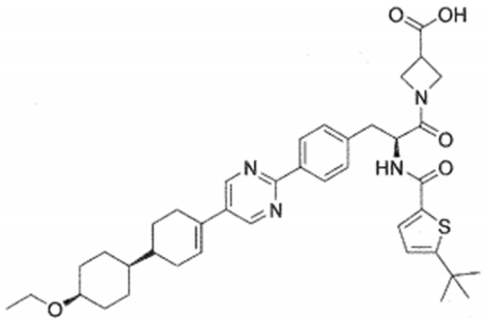
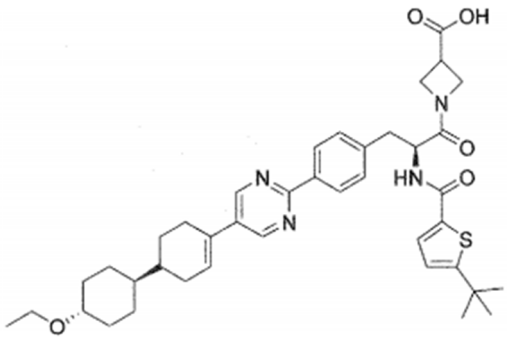
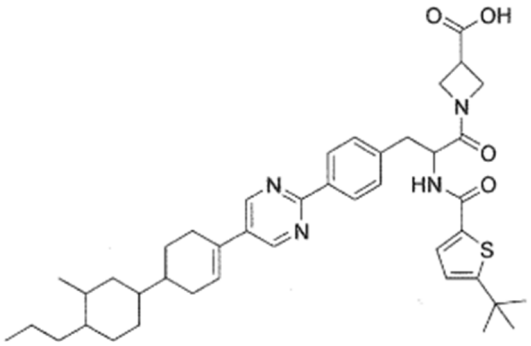
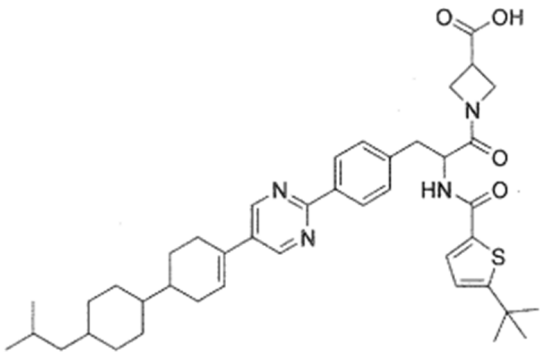
(Continuación)

ESTRUCTURA	Nº DE COMPUESTO	TIEMPO DE RETENCIÓN DE CLEM (min)	MÉTODO DE PUREZA
	**74**	11,27	14
	**75**	11,80	14
	**76**	11,50	10
	**77**	11,57	10

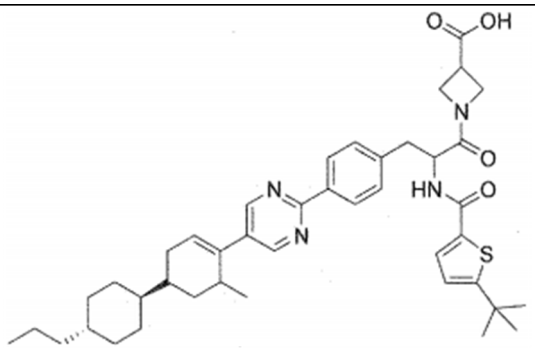
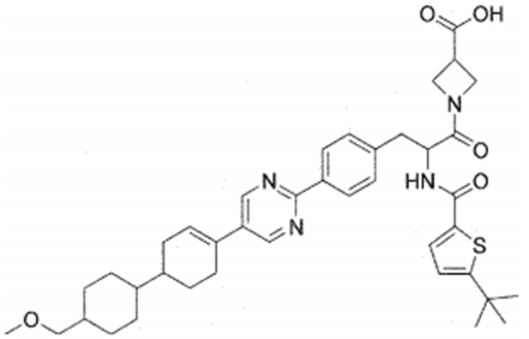
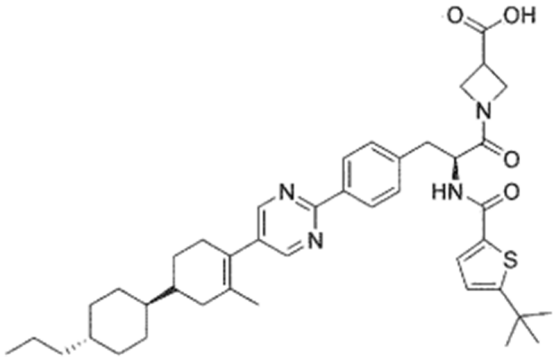
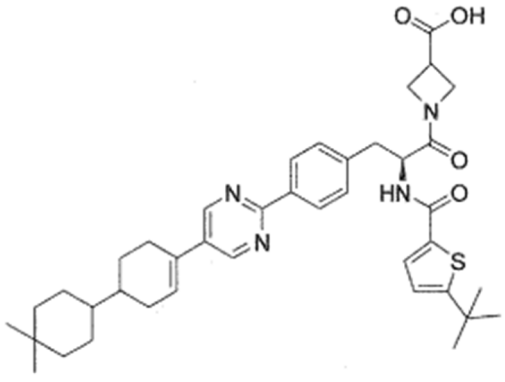
(Continuación)

ESTRUCTURA	Nº DE COMPUESTO	TIEMPO DE RETENCIÓN DE CLEM (min)	MÉTODO DE PUREZA
	**78**	11,40	14
	**79**	12,18	14
	**80**	12,30	14
	**81**	11,83	14
	**82**	8,67	10

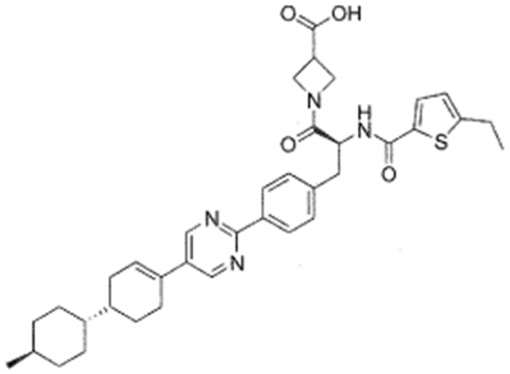
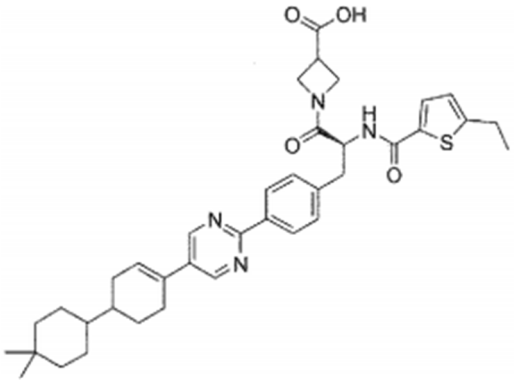
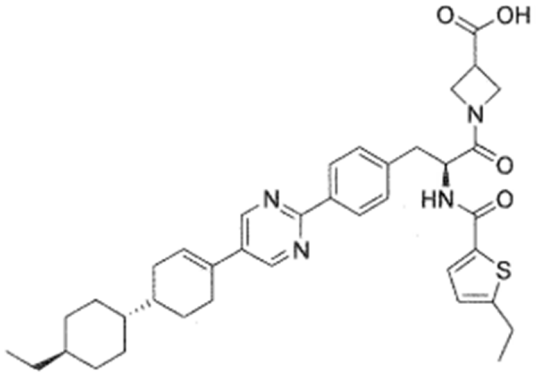
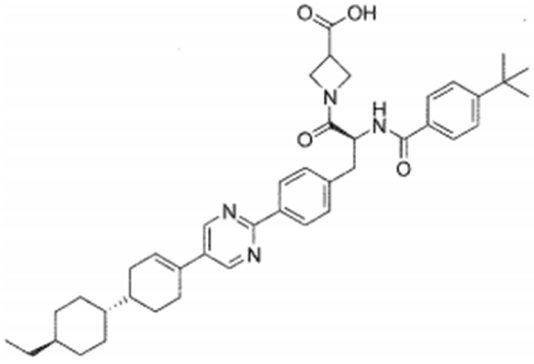
(Continuación)

ESTRUCTURA	Nº DE COMPUESTO	TIEMPO DE RETENCIÓN DE CLEM (min)	MÉTODO DE PUREZA
	**83**	9,68	10
	**84**	9,20	10
	**85**	12,21	10
	**86**	12,01	10

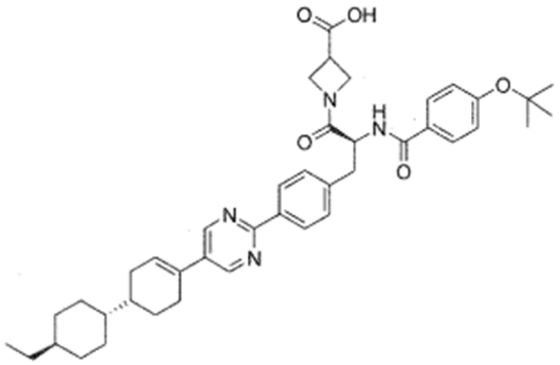
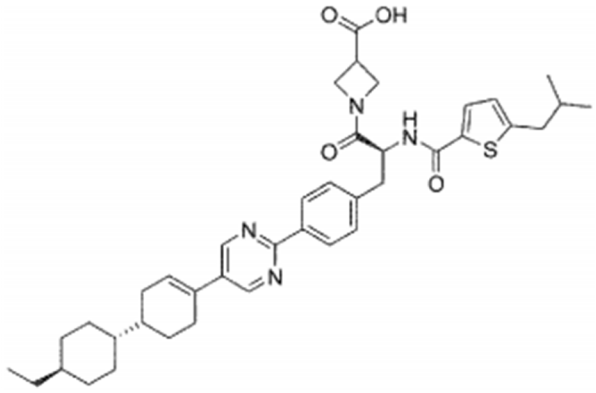
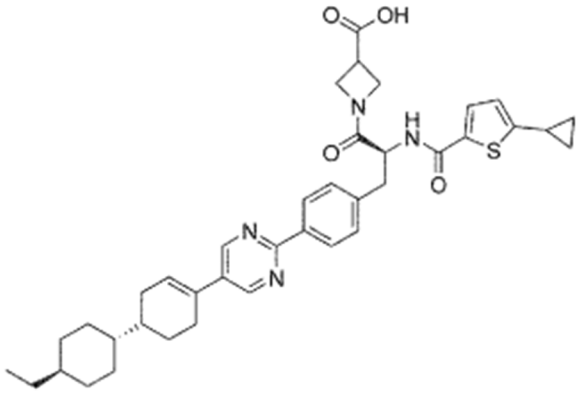
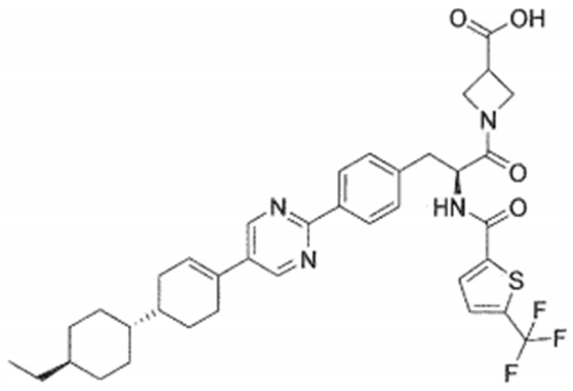
(Continuación)

ESTRUCTURA	Nº DE COMPUESTO	TIEMPO DE RETENCIÓN DE CLEM (min)	MÉTODO DE PUREZA
	**87**	12,11	10
	**88**	9,46	10
	**89**	9,88	20
	**90**	10,60	10

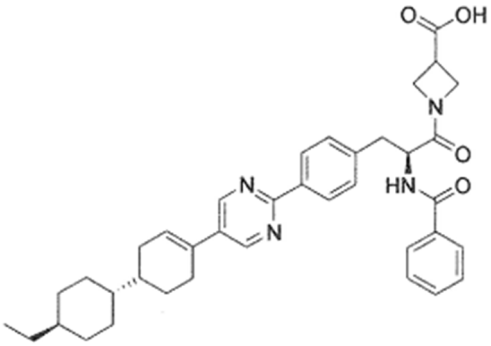
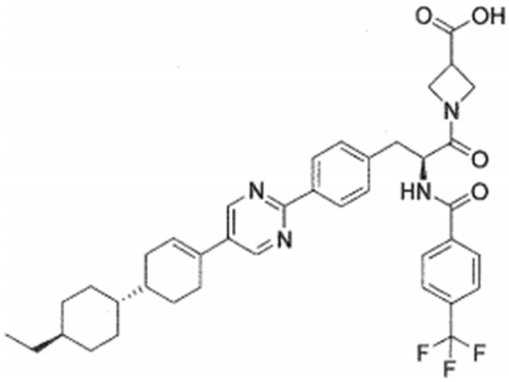
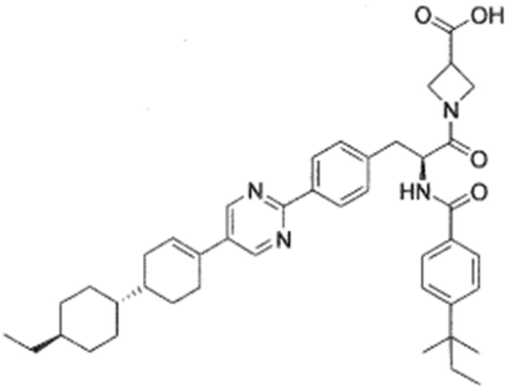
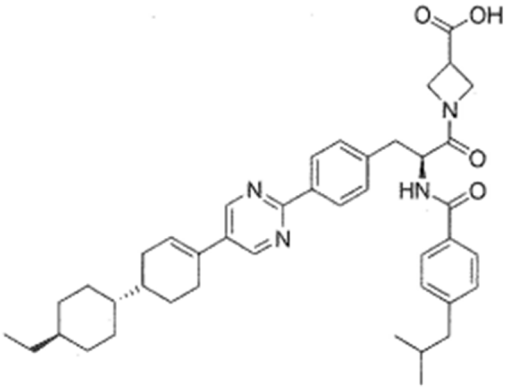
(Continuación)

ESTRUCTURA	Nº DE COMPUESTO	TIEMPO DE RETENCIÓN DE CLEM (min)	MÉTODO DE PUREZA
	**91**	8,19	20
	**92**	8,39	20
	**93**	8,57	28
	**94**	9,24	20

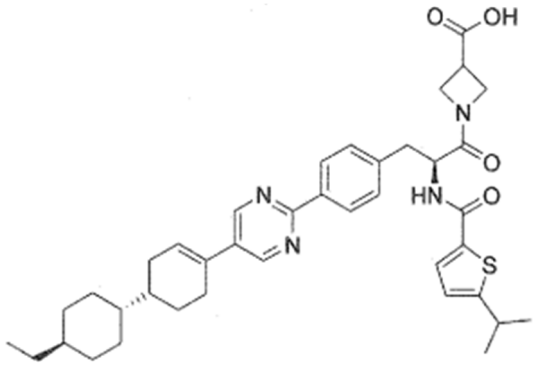
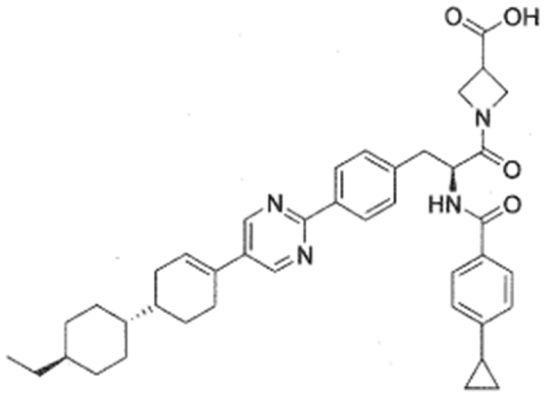
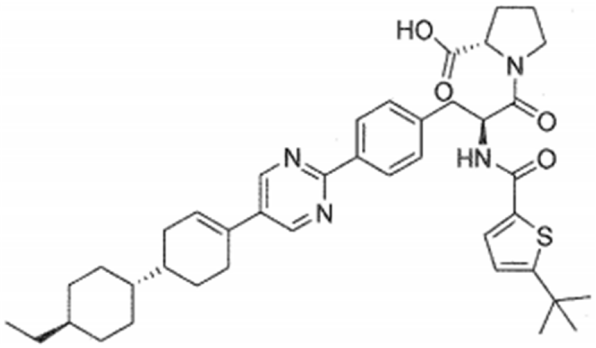
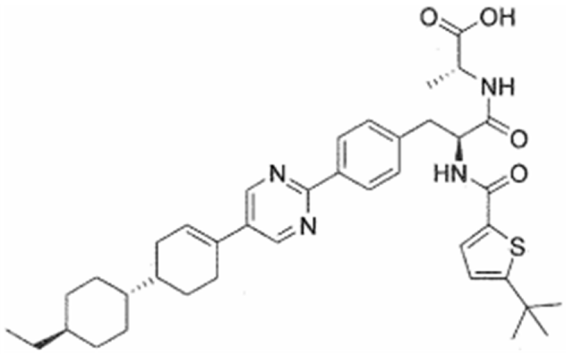
(Continuación)

ESTRUCTURA	Nº DE COMPUESTO	TIEMPO DE RETENCIÓN DE CLEM (min)	MÉTODO DE PUREZA
	**95**	9,16	20
	**96**	9,20	20
	**97**	8,44	20
	**98**	8,83	20

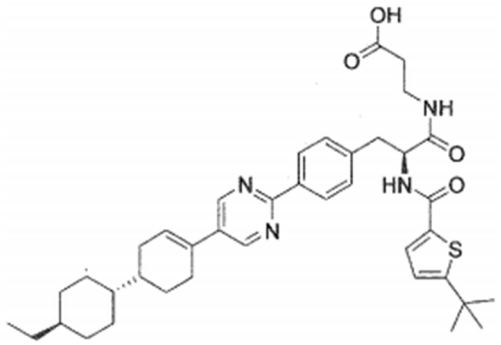
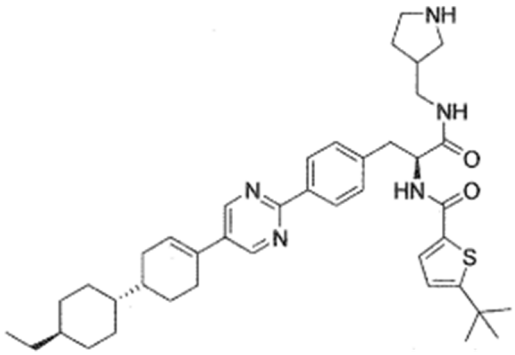
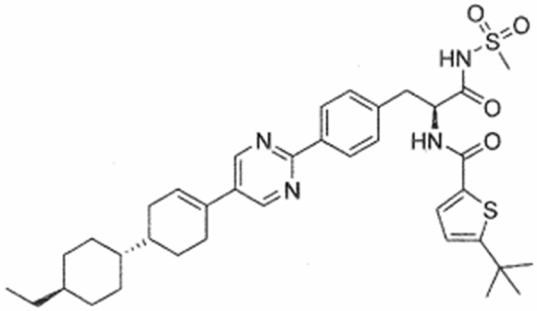
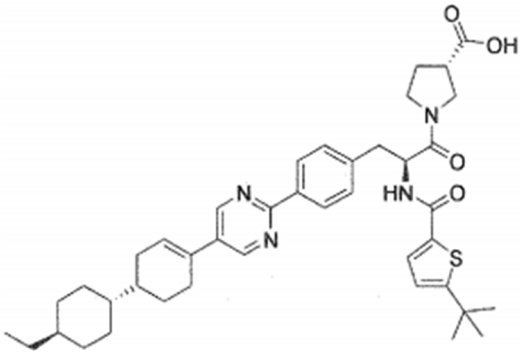
(Continuación)

ESTRUCTURA	Nº DE COMPUESTO	TIEMPO DE RETENCIÓN DE CLEM (min)	MÉTODO DE PUREZA
	**99**	7,97	20
	**100**	8,80	20
	**101**	9,59	20
	**102**	9,39	20

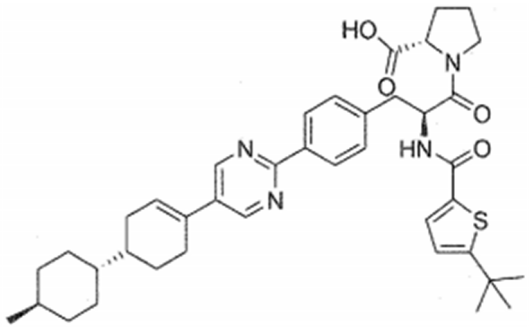
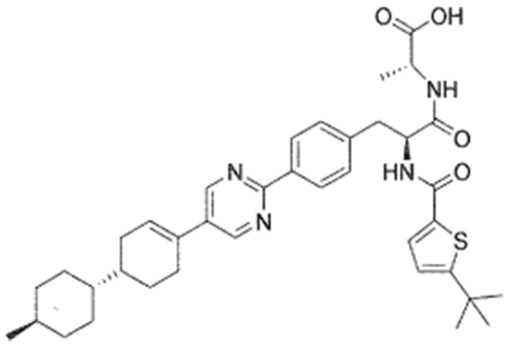
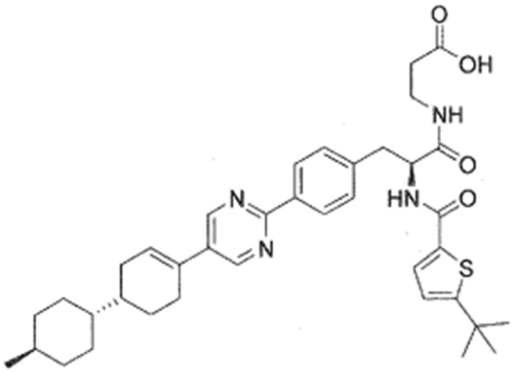
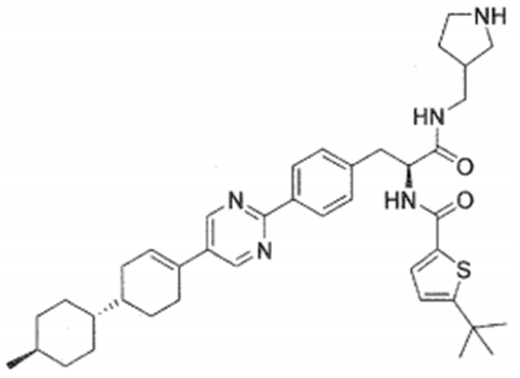
(Continuación)

ESTRUCTURA	Nº DE COMPUESTO	TIEMPO DE RETENCIÓN DE CLEM (min)	MÉTODO DE PUREZA
	**103**	8,85	20
	**104**	8,66	20
	**105**	9,50	28
	**106**	9,32	28

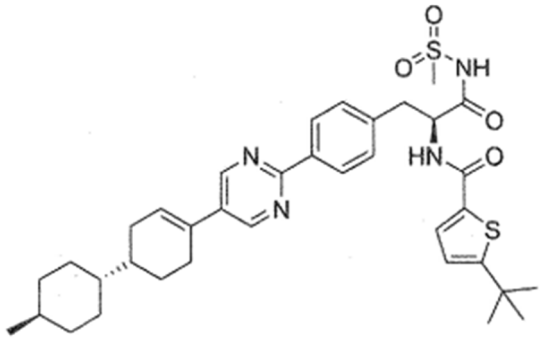
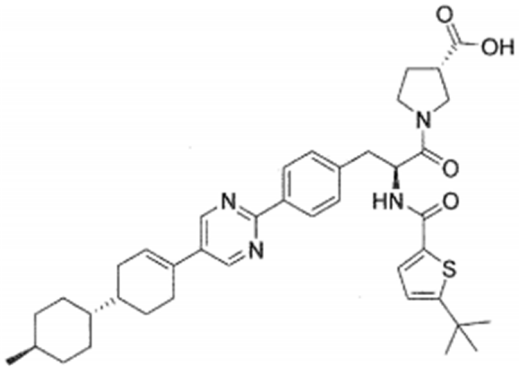
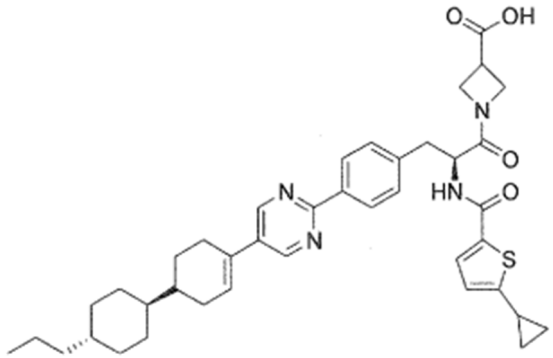
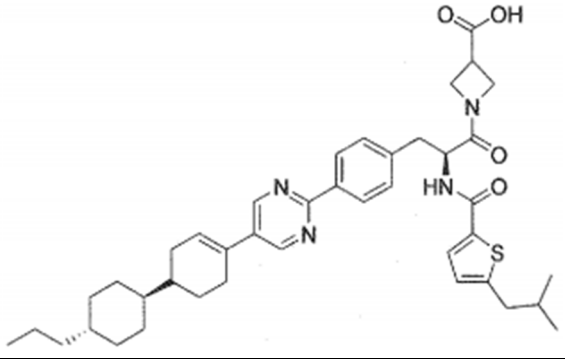
(Continuación)

ESTRUCTURA	Nº DE COMPUESTO	TIEMPO DE RETENCIÓN DE CLEM (min)	MÉTODO DE PUREZA
	**107**	9,65	28
	**108**	12,55	28
	**109**	9,62	28
	**110**	9,56	28

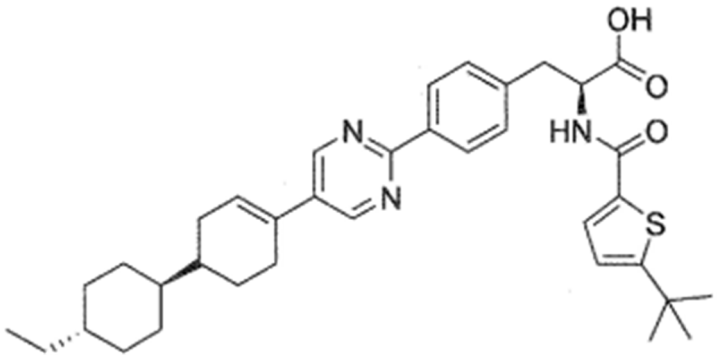
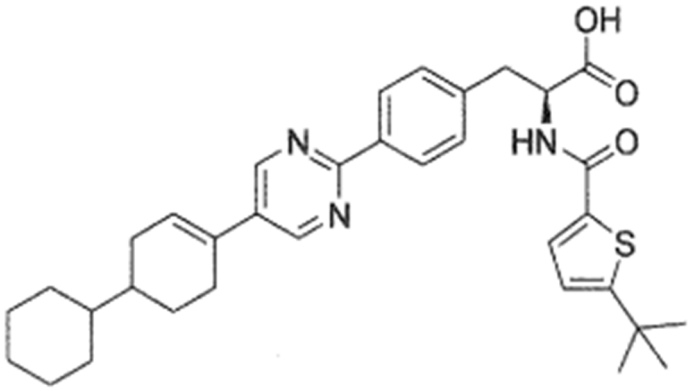
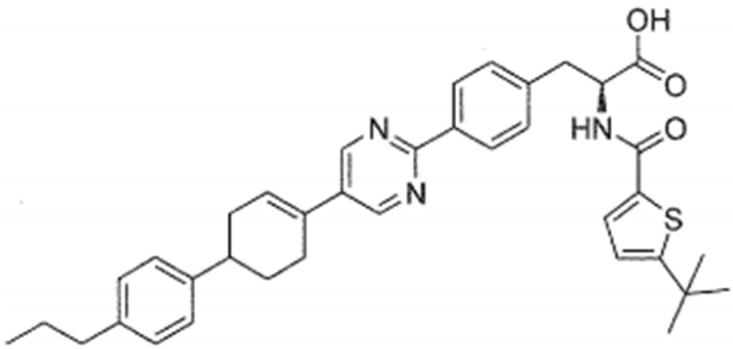
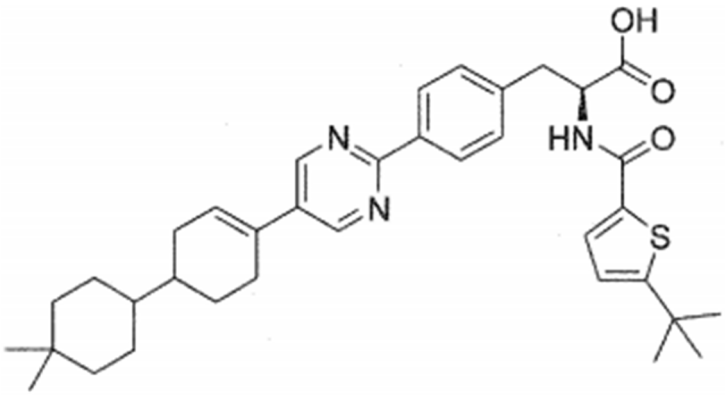
(Continuación)

ESTRUCTURA	Nº DE COMPUESTO	TIEMPO DE RETENCIÓN DE CLEM (min)	MÉTODO DE PUREZA
	**111**	9,48	28
	**112**	9,01	28
	**113**	9,94	28
	**114**	12,32	28

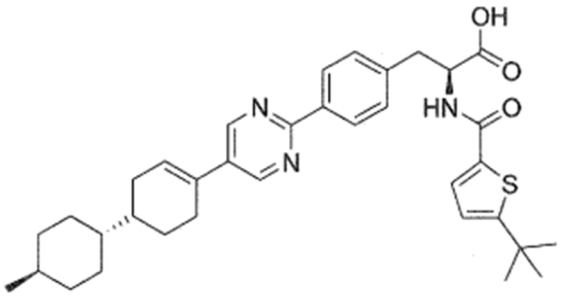
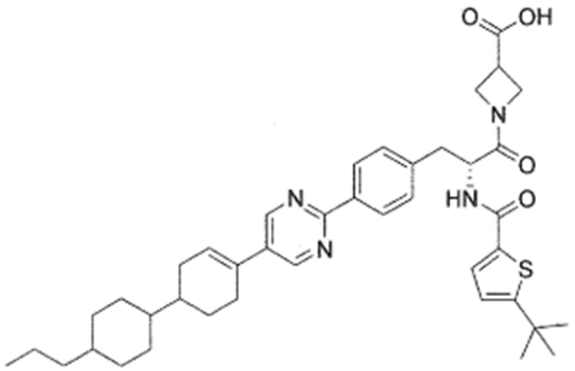
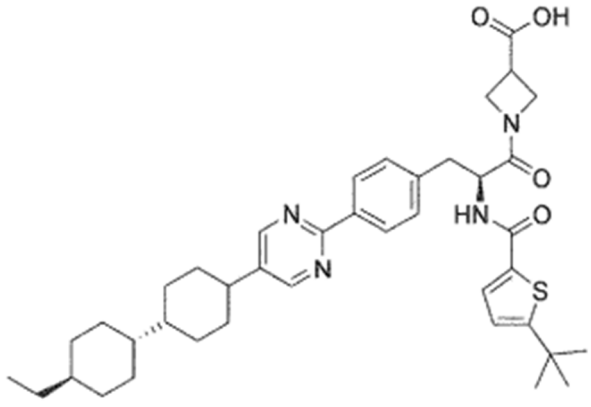
(Continuación)

ESTRUCTURA	Nº DE COMPUESTO	TIEMPO DE RETENCIÓN DE CLEM (min)	MÉTODO DE PUREZA
	**115**	9,32	28
	**116**	9,71	28
	**117**	10,75	10
	**118**	11,43	10

(Continuación)

ESTRUCTURA	Nº DE COMPUESTO	TIEMPO DE RETENCIÓN DE CLEM (min)
	**119**	4,38
	**120**	11,34
	**121**	10,79
	**122**	12,01

(Continuación)

ESTRUCTURA	Nº DE COMPUESTO	TIEMPO DE RETENCIÓN DE CLEM (min)	MÉTODO DE PUREZA
	**123**	11,12	10
	**124**	11,95	10
	**125**	9,57	28

ENSAYOS BIOLÓGICOS

Procedimientos de ensayo

Ensayo de AMPc de desplazamiento de GLP-1 PAM: respuesta a la dosis de ligando peptídico en presencia de concentración fija de compuesto.

[0499] Una línea celular CRE-bla CHO-K1 que expresa GLP-1R se adquirió de Invitrogen. Las células se sembraron en placas de fondo plano blanco de 384 pocillos a 5000 células/pocillo/medio de crecimiento de 20 µl (DMEM: glucosa alta, FBS dializado al 10%, NEAA 0,1 mM, Hepes 25 mM, 100 U/ml de penicilina/100 µg/ml de estreptomicina, 5 µg/ml de blasticidina, 600 mg/ml de higromicina) y se incubó durante 18 h a 37°C en CO_2 al 5%. El medio de crecimiento se reemplazó con 12 µl de tampón de ensayo (solución salina equilibrada de Hanks, Hepes 10 mM, BSA al 0,1%, pH 7,4). Se generó una curva de respuesta a la dosis de péptido 5x (12 puntos) en tampón de ensayo que contenía IBMX 1,5 mM, DMSO al 12,5% y compuesto 50 mM. El ligando peptídico fue GLP-1 (9-36). Se añadió la respuesta a la dosis de péptido 5x más la mezcla de compuesto (3 µl) y las células se incubaron durante 30 min a 37ºC. La detección directa de cAMP se llevó a cabo usando el kit DiscoveRx HitHunter cAMP de acuerdo con las instrucciones del fabricante y se leyó la luminiscencia usando un lector de placas SpectraMax M5. La luminiscencia se analizó mediante regresión no lineal para determinar la CE_{50} y la Emax. Se incluyó una respuesta a la dosis de GLP-1 (7-36) para

determinar la eficacia máxima.

CE_{20}GLP-1 (9-36) Ensayo de AMPc de PAM: respuesta a la dosis del compuesto en presencia de concentración fija de GLP-1 (9-36).

[0500] Células GLP-1R CRE-bla CHO-K1 cultivadas en medio de crecimiento (DMEM-glucosa alta, FBS dializado al 10%, NEAA 0,1 mM, Hepes 25 mM, 100 U/ml de penicilina/100 mg/ml de estreptomicina, 5 mg/ml Blasticidina, 600 mg/ml de higromicina) se tripsinizaron y se colocaron en suspensión en placas blancas de fondo plano de 384 pocillos a 5000 células/pocillo en 12 ml de tampón de ensayo (solución salina equilibrada de Hanks, Hepes 10 mM, BSA al 0,1%, pH 7,4). Se generó una curva de respuesta a la dosis de compuesto 5x (12 puntos) en tampón de ensayo que contenía IBMX 1,5 mM, DMSO al 4%. Se diluyó GLP-1 (9-36) a 4,2 µM en tampón de ensayo que contenía IBMX 1,5 mM y DMSO al 4%. Se añadió la respuesta a la dosis del compuesto 5x (3 ml), seguido de 0,5 ml de GLP-1 (9-36) y las células se incubaron durante 30 min a 37ºC. La detección directa de cAMP se llevó a cabo usando el kit DiscoveRx HitHunter cAMP de acuerdo con las instrucciones del fabricante y se leyó la luminiscencia usando un lector de placas SpectraMax M5. La luminiscencia se convirtió en cAMP total usando una curva estándar de cAMP y los datos se analizaron mediante regresión no lineal para determinar la CE_{50} y la Emax.

Secuencias de péptidos

[0501] GLP-1 (7-36): HAEGTFTSDVSSYLEGQAAKEFIAWLVKGR-NH_2. GLP-1 (9-36):EGTFTSDVSSYLEGQAAKEFIAWLVKGR-NH_2. GLP-1 (7-36) se adquirió de GenScript. GLP-1 (9-36) se adquirió de Biopeptide Co., Inc.

Actividad GLP-1

[0502] Los datos de actividad para representativas de GLP-1 moduladores se muestran en la Tabla 2. El intervalo de actividad PAM CE_{20}GLP-1 (9-36) se indica como sigue: + indica actividad < 0,5 µM, ++ indica actividad entre 0,5 y 2,5 mM, +++ indica actividad entre 2,5 y 5 µM y ++++ indica actividad 5 a 10 µM.

Tabla 2

Actividad GLP-1

NÚMERO DE COMPUESTO	CE_{20} GLP-1(9-36) PAM CE_{50}	NÚMERO DE COMPUESTO	CE_{20} GLP-1(9-36) PAM CE_{50}
1	+	6	+
2	++++	7	+
3	+	8	+
4	+	9	++
5	++	10	+

NÚMERO DE COMPUESTO	CE_{20} GLP-1(9-36) PAM CE_{50}
11	+
12	+++
13	+
14	+
15	+
16	++
17	+
18	++++
19	++
20	++++
21	+
22	+
23	+
24	+
25	+++
26	+
27	+
28	++++
29	++
30	++
31	+

NÚMERO DE COMPUESTO	CE_{20} GLP-1(9-36) PAM CE_{50}
32	+
33	++
34	+
35	++
36	+
37	++
38	++
39	++
40	++
41	++++
43	++++
44	+
45	++
46	+++
47	+
48	++
49	++++
50	++
51	++
52	++
53	++

NÚMERO DE COMPUESTO	CE_{20} GLP-1(9-36) PAM CE_{50}
54	++++
55	+++
56	+
57	++
58	+++
59	+
60	++
61	+
62	+
63	++
64	+++
65	++
66	+++
67	+
69	+++
70	+
71	+
72	+++
73	+
74	+
75	++

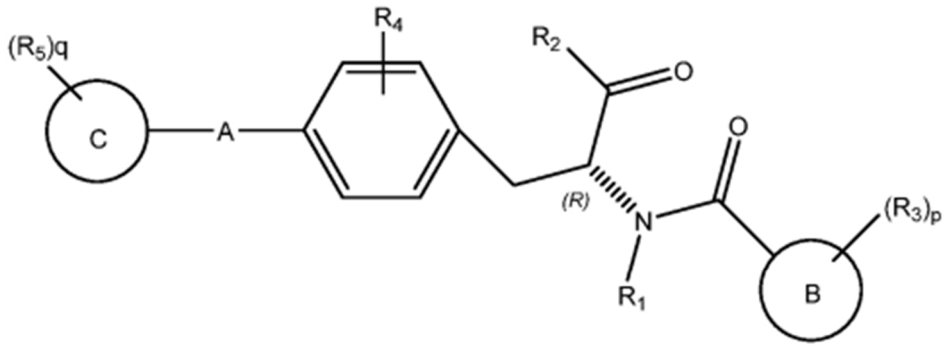
NÚMERO DE COMPUESTO	CE_{20} GLP-1(9-36) PAM CE_{50}
76	+
77	+
78	++
79	+
80	++
81	++
82	++
83	+
84	+
85	+
86	+
87	+
88	+
89	+
90	+
91	+
92	+
93	+
94	+
95	++
96	+

NÚMERO DE COMPUESTO	CE_{20} GLP-1(9-36) PAM CE_{50}
97	+
98	+
99	++
100	+
101	+
102	++
103	+
104	+
105	+
106	+
107	+
108	++
109	+
110	+
111	+

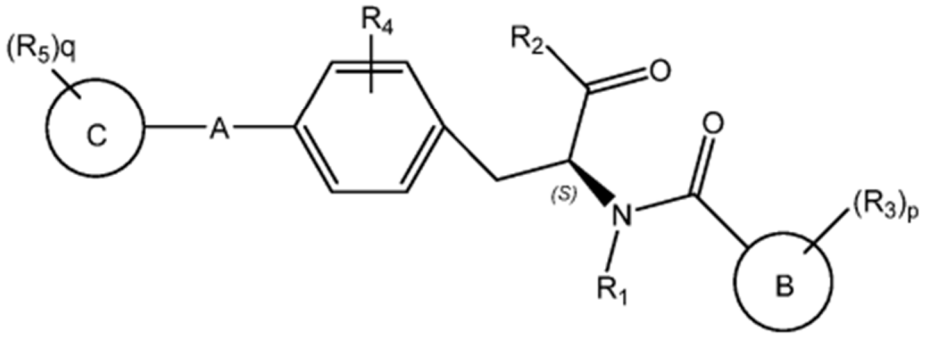
NÚMERO DE COMPUESTO	CE_{20} GLP-1(9-36) PAM CE_{50}
112	+
113	+
114	++
115	+
116	+
117	+
118	+
119	++
120	++
121	+
122	++
123	+
124	++
125	++

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que tiene la estructura de Fórmula **I-R** o **I-S:**



I-R



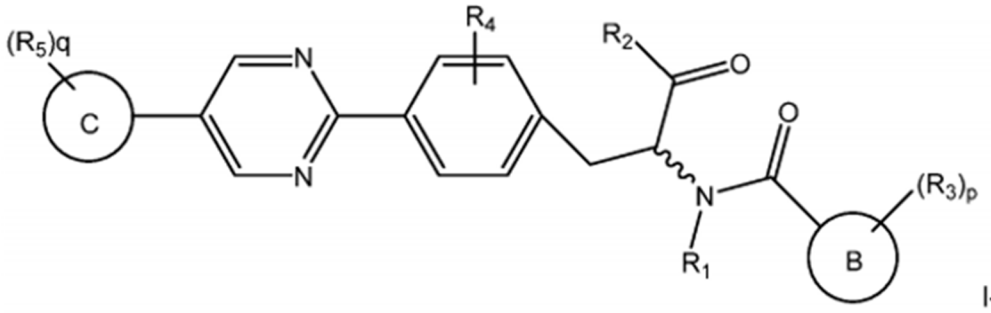
I-S

o un enantiómero, diastereómero, racemato, sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptables de los mismos; donde

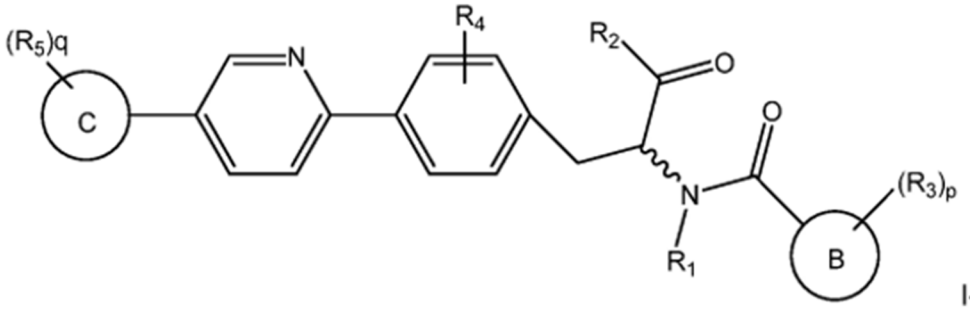
A es pirimidinilo, piridinilo, piridazinilo o pirazinilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de R_4;
B es fenilo o heterociclo;
C es un carbociclilo no aromático;
cada R_1 es independientemente H o C_{1-4} alquilo;
R_2 es -OH, -O-R_8, -N(R_1)-SO_2-R_7, -N$R_{41}R_{42}$, -N(R_1)-(CR_aR_b)$_m$-COOR_8, -N(R_1)-(CR_aR_b)$_m$-CO-N(R_1)(R_{40}), -N(R_1)-(CR_aR_b)$_m$-N(R_1)C(O)O(R_8), -N(R_1)-(CR_aR_b)$_m$-N(R_1)(R_{40}), -N(R_1)-(CR_aR_b)$_m$-CO-N(R_1)-heterociclilo, o -N(R_1)-(CR_aR_b)$_m$-heterociclilo, cuyo heterociclilo puede estar opcionalmente (de forma simple o múltiple) sustituido con R_7;
cada R_3 y R_4 es independientemente H, halo, alquilo, alquilo sustituido (de forma simple o múltiple) con R_{31}, alcoxi, haloalquilo, perhaloalquilo, haloalcoxi, perhaloalcoxi, arilo, heterociclilo, -OH, -OR_7, -CN, -NO_2, -NR_1R_7, -C(O)R_7,-(O)NR_1R_7, -NR_1C(O)R_7, -SR_7, -S(O)R_7, -S(O)$_2R_7$, -OS(O)$_2R_7$, -S(O)$_2$NR_1R_7, -NR_1S(O)$_2R_7$,-(CR_aR_b)$_m$NR_1R_7,-(CR_aR_b)$_m$O(CR_aR_b)$_m$$R_7$,-(CRaR b)$_mNR_1$($CR_aR_b$)$_m$$R_7$ o-(CR_aR_b)$_m$NR_1(CR_aR_b)$_m$COOR_8; o dos grupos R_3 o R_4 cualesquiera en el mismo átomo de carbono tomados juntos forman oxo;
R_5 es R_7,-(CR_aR_b)$_m$-(CR_aR_b)$_m$-R_7, o-(-L_3-(CR_aR_b)$_r$-L_3-R_7, en donde los átomos de carbono de dos grupos cualesquiera adyacentes-(CR_aR_b)$_m$O(CR_aR_b)$_r$ pueden tomarse juntos para formar un doble enlace (-($C(R_a)$=($C(R_a)$-) o triple enlace (-C≡C-);
R_6 es H, alquilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, heterocicloalquilo, cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido (de forma simple o múltiple) con R_7 o-(CR_aR_b)$_m$-L_2-(CR_aR_b)$_m$-R_7;
cada R_7 es independientemente R_{10}; un resto de anillo seleccionado entre cicloalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo o heterociclilalquilo, donde tal resto de anillo está opcionalmente (de forma simple o múltiple) sustituido con R_{10}; o cuando un átomo de carbono tiene dos grupos R_7, tales dos grupos R_7 se toman juntos para formar oxo o tioxo, o se toman juntos para formar un resto de anillo seleccionado de cicloalquilo, arilo, heterociclilo o heterociclilalquilo, en donde dicho resto de anillo está opcionalmente sustituido de forma simple o múltiple con R_{10};

cada R_8 es independientemente H, alquilo, haloalquilo, arilo,-$(CR_aR_b)_m$-L_2-$(CR_aR_b)_m$-R_1 o-(-L_3-$(CR_aR_b)_r$-)$_s$-L_3-R_1;
cada R_{10} es independientemente H, halo, alquilo, haloalquilo, haloalcoxi, perhaloalquilo, perhaloalcoxi,-$(CR_aR_b)_mOH$,-$(CR_aR_b)_mOR_8$,-$(CR_aR_b)_mCN$,-$(CR_aR_b)_mNH(C=NH)NH_2$, -$(CR_aR_b)_m$ NR_1R_8, -$(CR_aR_b)_mO(CR_aR_b)_mR_8$, -$(CR_aR_b)_mNR_1(CR_aR_b)_mR_8$, -$(CR_aR_b)_mC(O)R_8$, -$(CR_aR_b)_mC(O)OR_8$, -$(CR_aR_b)_mC(O)NR_1R_8$, -$(CR_aR_b)_mNR_1(CR_aR_b)_mC(O)OR_8$, -$(CR_aR_b)_mNR_1C(O)R_8$, -$(CR_aR_b)_mC(O)NR_1S(O)_2R_8$, -$(CR_aR_b)_mSR_8$, -$(CR_aR_b)_mS(O)R_8$, -$(CR_aR_b)_mS(O)_2R_8$, -$(CR_aR_b)_mS(O)_2NR_1R_8$ o-$(CR_aR_b)_mNR_1S(O)_2R_8$;
cada R_{31} es independientemente H, halo, hidroxilo, -$NR_{41}R_{42}$ o alcoxi;
cada R_{40} es independientemente H, R_7, alquilo que puede estar opcionalmente (de forma simple o múltiple) sustituido con R_7, o R_{40} y R_1 tomados junto con el átomo de N al que están unidos forman un heterociclilo de 3 a 7 miembros que puede ser opcionalmente (de forma simple o múltiple) sustituido con R_7;
cada R_{41} y R_{42} es independientemente R_{40}, -$(CHR_{40})_n$-C(O)O-R_{40}, -$(CHR_{40})_n$-C(O)-R_{40}, -$(CH_2)_n$-N(R_1)(R_7), arilo o heteroarilo cualquiera de los cuales arilo o heteroarilo pueden estar opcionalmente sustituidos (de forma simple o múltiple) con R_7; o dos R_{41} y R_{42} cualesquiera tomados junto con el átomo de N al que están unidos forman un heterociclilo de 3 a 7 miembros que puede estar opcionalmente (de forma simple o múltiple) sustituido con R_7;
cada R_a y R_b es independientemente H, halo, alquilo, alcoxi, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo (cualquiera de los cuales alquilo, alcoxi, arilo, aralquilo, heterociclilo o heterociclilalquilo puede estar opcionalmente (de forma simple o múltiple) sustituido con R_7, -$(CHR_{40})_mC(O)OR_{40}$, -$(CHR_{40})_mOR_{40}$, -$(CHR_{40})_mSR_{40}$, -$(CHR_{40})_mNR_{41}R_{42}$, -$(CHR_{40})_mC(O)NR_{41}R_{42}$, -$(CHR_{40})_mC(O)N(R_1)(CHR_{40})_mNR_{41}R_{42}$, -$(CHR_{40})_mC(O)N(R_1)(CHR_{40})_mC(O)NR_{41}R_{42}$, -$(CHR_{40})_mC(O)N(R_1)$-$(CHR_{40})_mC(O)OR_{40}$, o -$(CHR_{40})_m$-S-S-$R_{40}$; o dos R_a y R_b cualesquiera tomados junto con el (los) átomo(s) de carbono a los que están unidos forman un cicloalquilo o heterociclilo opcionalmente sustituido (de forma simple o múltiple) con R_7; o R_1 y uno cualquiera de R_a o R_b tomado junto con los átomos a los que están unidos forman heterociclilo opcionalmente sustituido (de forma simple o múltiple) con R_7;
L_2 es independientemente, desde el extremo proximal al distal de la estructura de fórmula **I-R** o **I-S,** nulo, -O-, -OC(O)-, -NR_1-, -C(O)NR_1-, -N(R_1)-C(O)-, -$S(O_2)$-, -S(O)-, -S-, -C(O)- o -$S(O_2)$-N(R_1)-;
cada L_3 es independientemente nulo, -O- o -N(R_1)-
cada m es independientemente 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6;
p es 0, 1, 2 o 3;
q es 0, 1, 2 o 3;
cada r es independientemente 2, 3 o 4; y
cada s es independientemente 1, 2, 3 o 4.

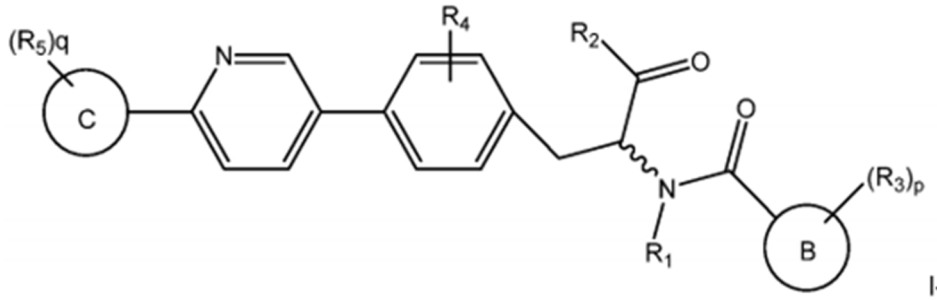
2. El compuesto de la reivindicación 1 que tiene la siguiente estructura:



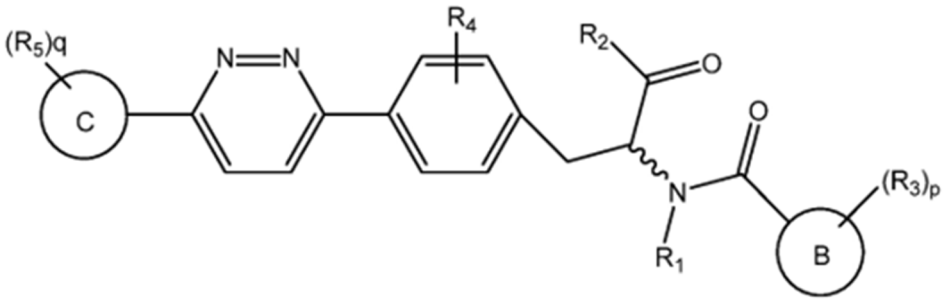
I-R/S (1);



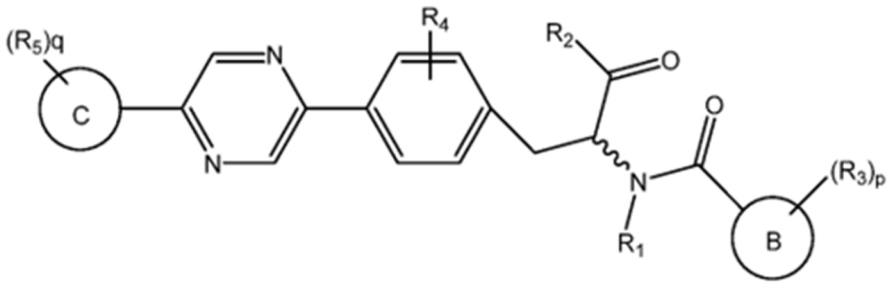
I-R/S (2) o



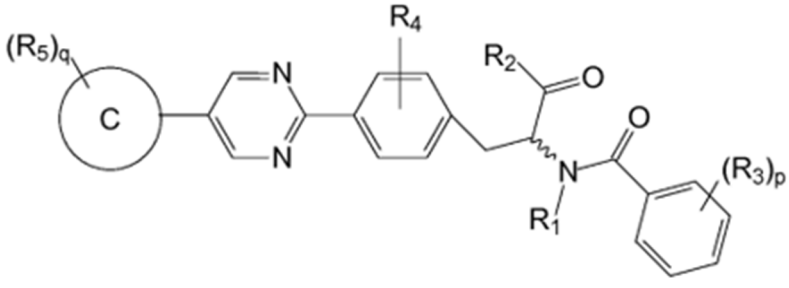
I-R/S (3);



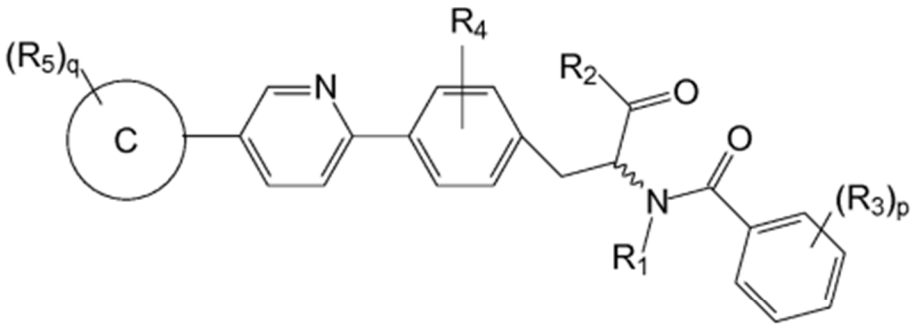
I-R/S (4) o



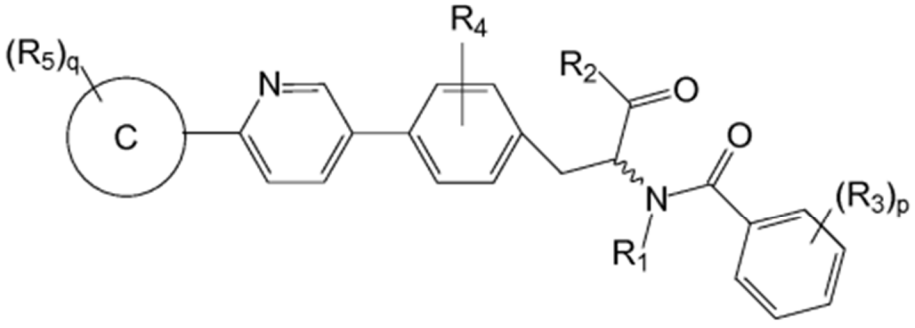
I-R/S (5);



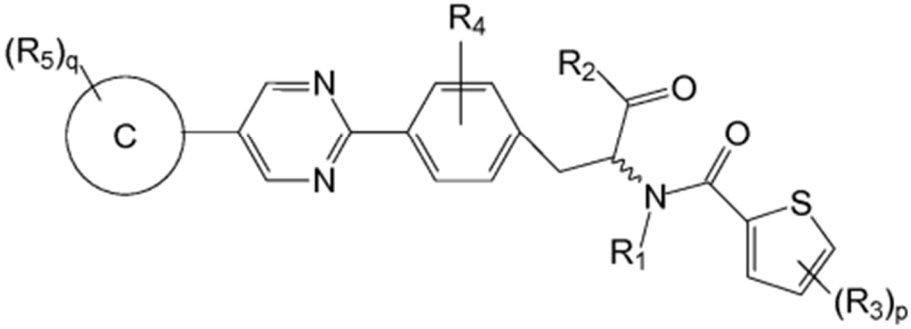
I-R/S (10);



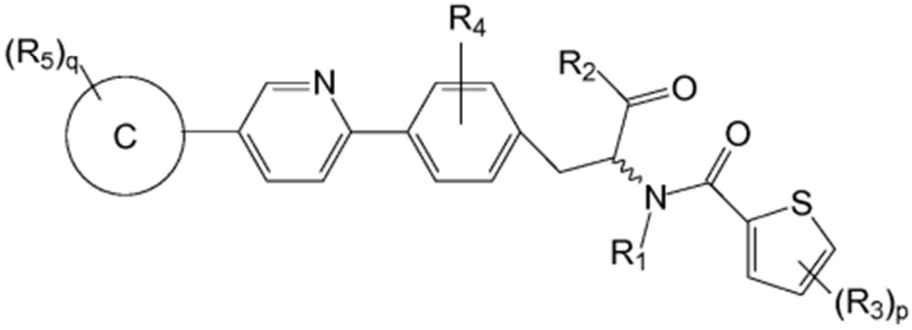
I-R/S (11);



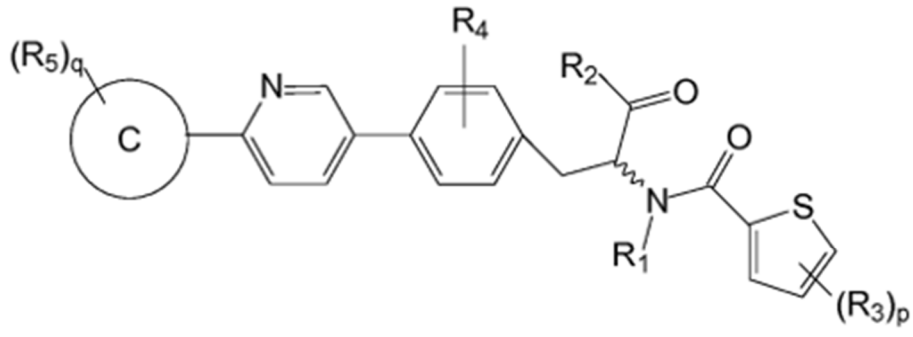
I-R/S (12);



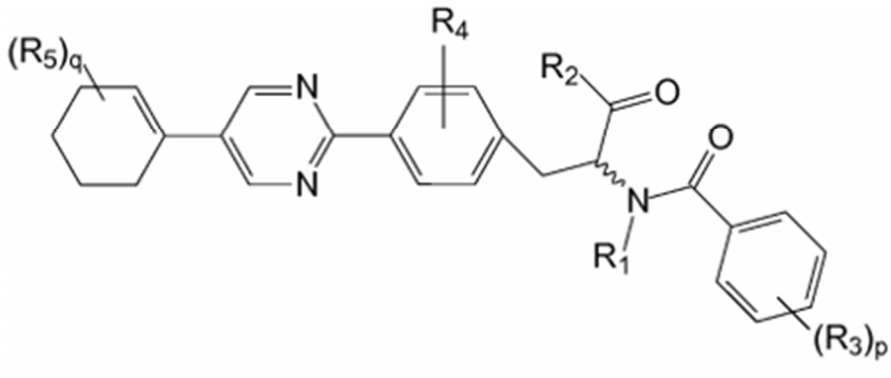
I-R/S (19):



I-R/S (20);



I-R/S (21); o

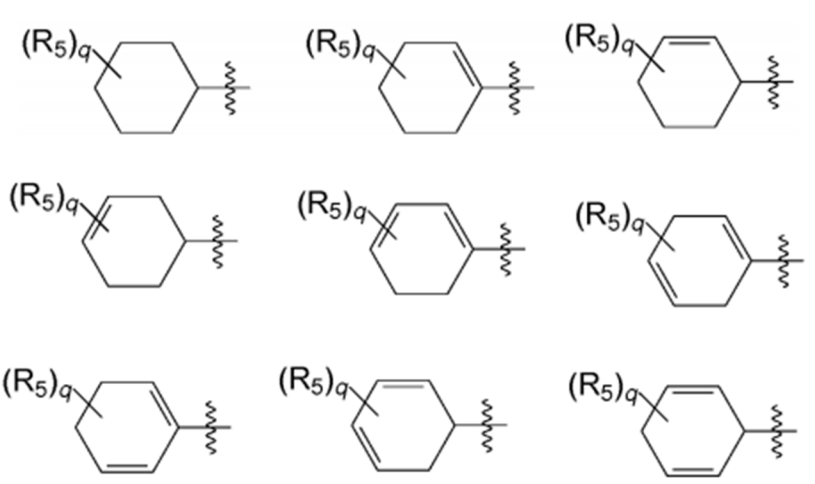


I-R/S (22)

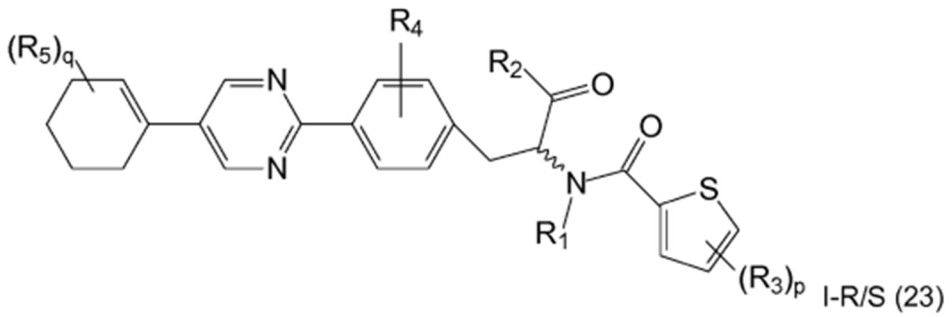
o un enantiómero, diastereómero, racemato, sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptables de los mismos.

3. El compuesto de la reivindicación 1, en donde B es pirimidinilo, pirazolilo, piridinilo o indolilo.

4. El compuesto de la reivindicación 1, en donde carbociclilo no aromático es cicloalquilo o cicloalquenilo; o C se selecciona de:



5. El compuesto de la reivindicación 1 que tiene la siguiente estructura:



I-R/S (23)

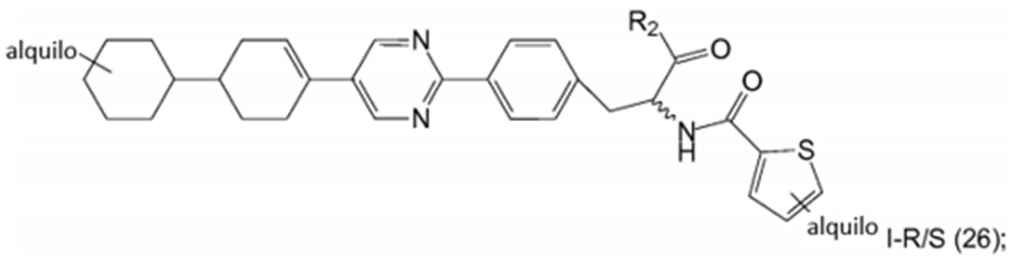
o un enantiómero, diastereómero, racemato, sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptables de los mismos.

6. El compuesto de la reivindicación 5, en donde R_1 es H o R_4 es H.

7. El compuesto de la reivindicación 5, en donde q es uno, preferiblemente R_5 es alquilo.

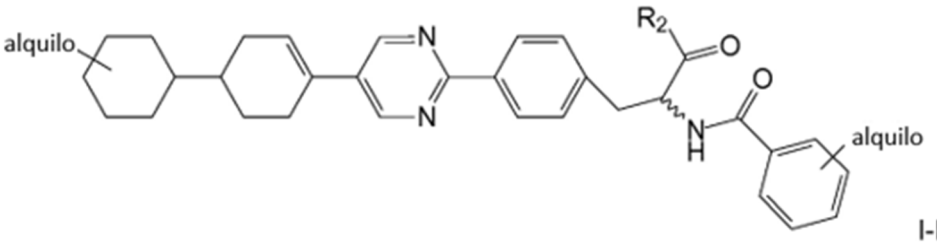
8. El compuesto de la reivindicación 5, en donde p es uno, preferiblemente alquilo, más preferiblemente en donde alquilo es un alquilo lineal o ramificado, o alquilo es cicloalquilo.

9. El compuesto de la reivindicación 1 que tiene la siguiente estructura:



I-R/S (26);

o



I-R/S (27)

un enantiómero, diastereómero, racemato, sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptables de los mismos.

10. El compuesto de la reivindicación 9, en donde cada alquilo es independientemente un C_1-C_8 alquilo lineal o ramificado, preferiblemente en donde cada alquilo es independientemente metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, iso-butilo, sec-butilo o terc-butilo.

11. El compuesto de la reivindicación 9, en donde R_2 es $-N(R_1)(CR_aR_b)_mCOOR_8$, preferiblemente en donde m es 2, R_1 es hidrógeno, cada aparición de R_a y R_b son hidrógeno y R_8 es hidrógeno, o

m es 1, R_1, R_b y R_8 son hidrógeno y R_a es como se define en la reivindicación 1, o
m es 1, R_b es hidrógeno y R_1 y R_a tomados junto con los átomos a los que están unidos forman un heterociclilo opcionalmente sustituido con R_7, o
m es 2, R_b del segundo grupo (CR_aR_b) es hidrógeno y R_1 y R_a del segundo grupo (CR_aR_b) tomados junto con los átomos a los que están unidos forman un heterociclilo opcionalmente sustituido con R_7.

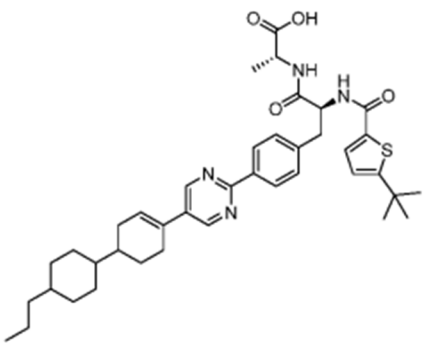
12. El compuesto de la reivindicación 11, en donde m es 2, un solo R_a es hidrógeno y el otro R_a es como se define en la reivindicación 1, cada aparición de R_b es hidrógeno y R_1 y R_8 son hidrógeno, preferiblemente en donde el otro R_a es alquilo opcionalmente sustituido con R_7, más preferiblemente en donde el otro R_a es un alquilo lineal o ramificado seleccionado entre metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, iso-butilo, sec-butilo y terc-butilo, particularmente preferiblemente en donde el otro R_a es metilo; o el otro R_a es cicloalquilo seleccionado entre ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo; o
el otro R_a es heterociclilo opcionalmente sustituido con R_7 o heterociclilalquilo opcionalmente sustituido con R_7; o
el otro R_a es arilo opcionalmente sustituido con R_7 o aralquilo opcionalmente sustituido con R_7; o
el otro R_a
es $-(CHR_{40})_mC(O)OR_{40}$, $-(CHR_{40})_mOR_{40}$, $-(CHR_{40})_mSR_{40}$, $-(CHR_{40})_mNR_{41}R_{42}$, $-(CHR_{40})_mC(O)NR_{41}R_{42}$, $-(CHR_{40})_mC(O)N(R_1)(CHR_{40})_m-NR_{41}R_{42}$, $-(CHR_{40})_mC(O)N(R_1)(CHR_{40})_m-C(O)NR_{41}R_{42}$, $-(CHR_{40})_mC(O)N(R_1)(CHR_{40})_m-C(O)OR_{40}$, o $-(CHR_{40})_m-S-S-R_{40}$.

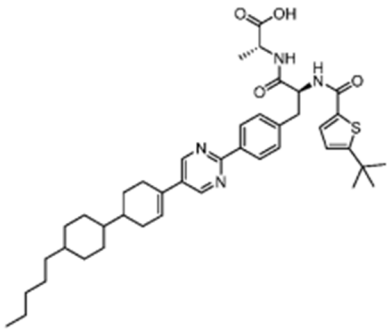
13. El compuesto de la reivindicación 9, en donde R_2 es -OH; o $-N(R_1)-SO_2-R_8$; o $-N(R_1)(R_{42})$, preferiblemente en donde R_{41} y R_{42} son independientemente R_{40}, $-(CHR_{40})_n-C(O)OR_{40}$, $-(CHR_{40})_n-C(O)R_{40}$, $-(CH_2)_n-N(R_1)(R_7)$, arilo opcionalmente sustituido con R_7 o heteroarilo opcionalmente sustituido con R_7; o R_{41} es hidrógeno y R_{42} es alquilo opcionalmente sustituido con R_7; o R_{41} es hidrógeno y R_{42} es-$(CHR_{40})_n-C(O)OR_{40}$, $-(CHR_{40})_n-C(O)R_{40}$, $-(CH_2)_n-N(R_1)(R_7)$, arilo opcionalmente sustituido con R_7 o heteroarilo opcionalmente sustituido con R_7; o R_{41} y R_{42} tomados junto con el átomo de N al que están unidos forman un heterociclilo de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido con R_7.

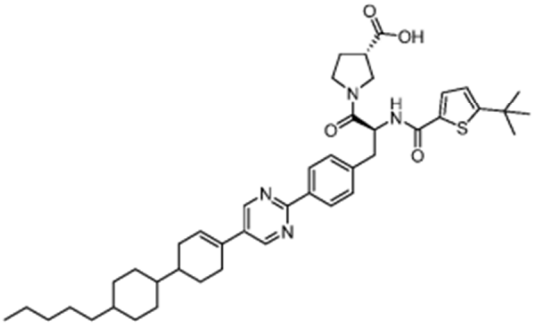
14. El compuesto de la reivindicación 9, en donde R_2 es $-N(R_1)(CR_aR_b)_mCON(R_1)(R_{40})$, preferiblemente en donde m es 1, R_b es hidrógeno y R_1 y R_a tomados junto con los átomos a los que están unidos forman un heterociclilo opcionalmente sustituido con R_7, om es 2, R_b del segundo grupo (CR_aR_b) es hidrógeno y R_1 y R_a del segundo grupo (CR_aR_b) tomados junto con los átomos a los que están unidos forman un heterociclilo opcionalmente sustituido con R_7.

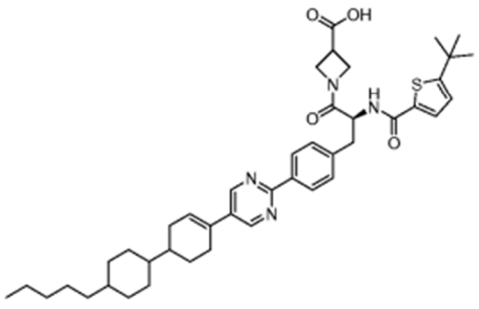
15. El compuesto de la reivindicación 9, en donde R_2 es $-N(R_1)(CR_aR_b)_m-N(R_1)C(O)OR_8$, $-N(R_1)(CR_aR_b)_m-N(R_1)(R_7)$, $-N(R_1)(CR_aR_b)_mCON(R_1)$-heterociclilo, o-$(CR_aR_b)_m-N(R_1)$ heterociclilo.

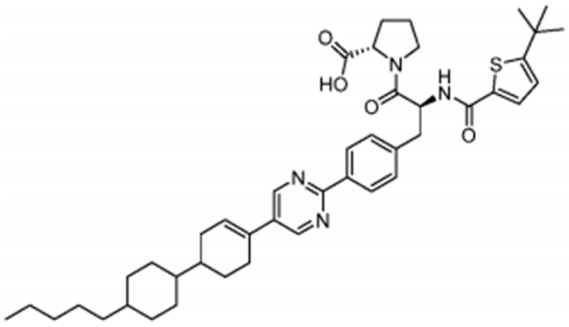
16. El compuesto de la reivindicación 1, en donde el compuesto tiene la estructura de cualquiera de los siguientes compuestos:

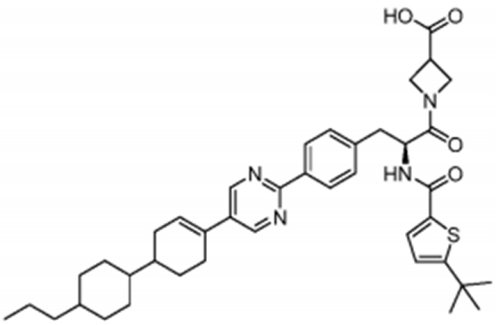


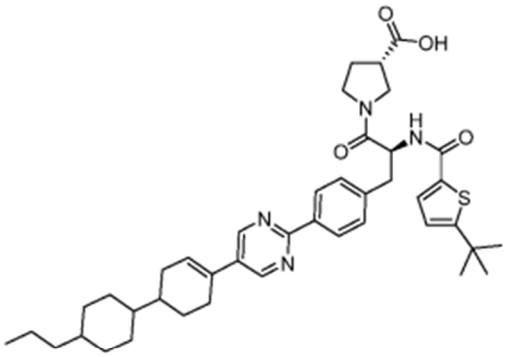


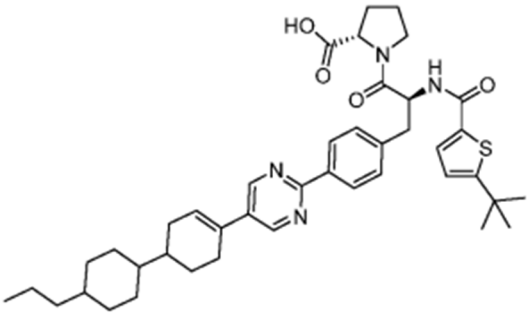


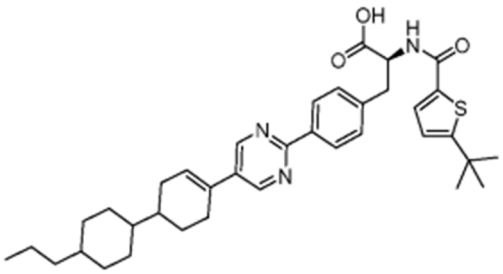


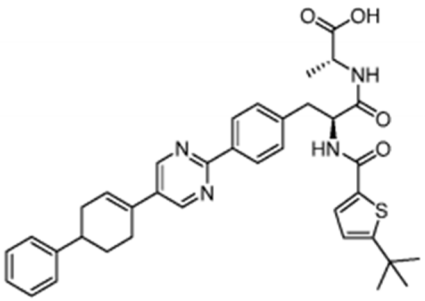


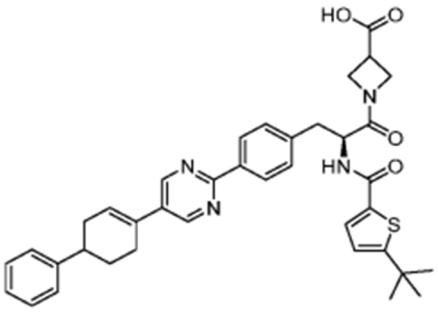


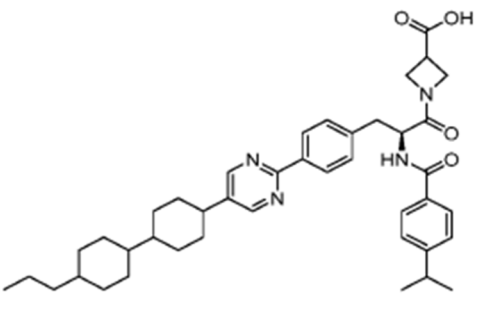


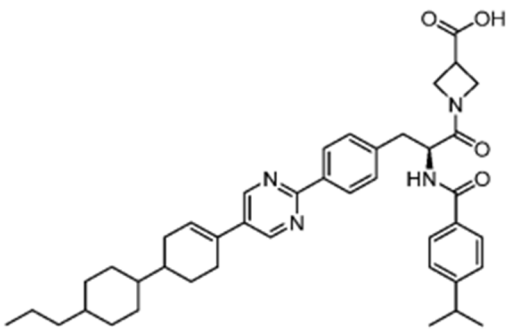


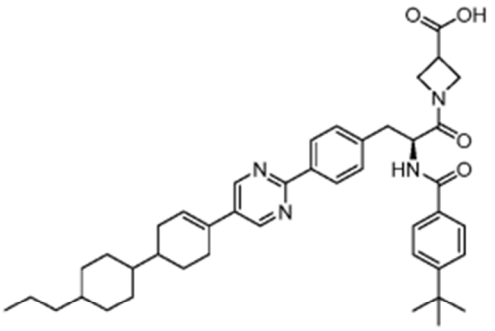


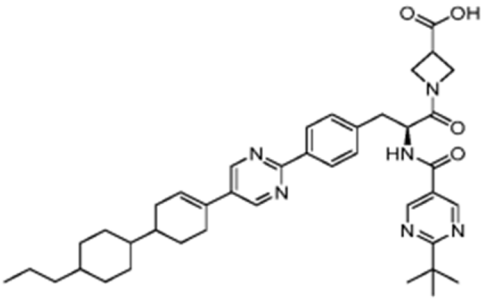


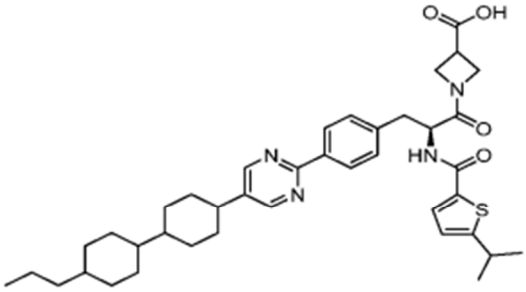


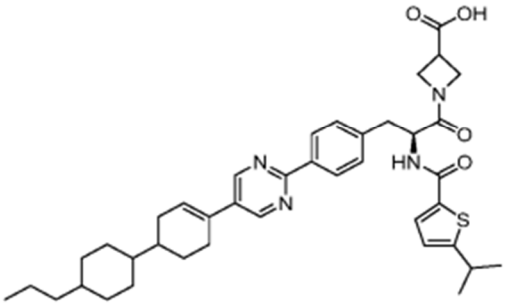


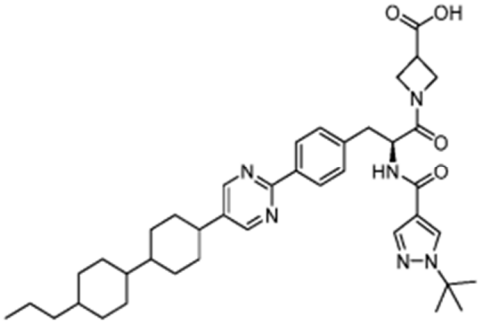


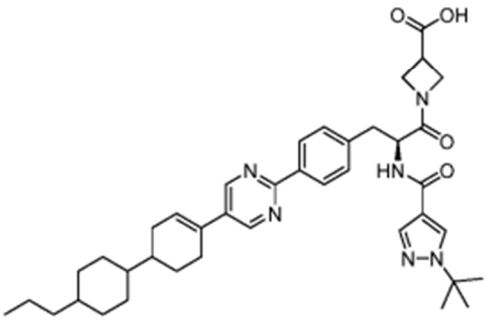


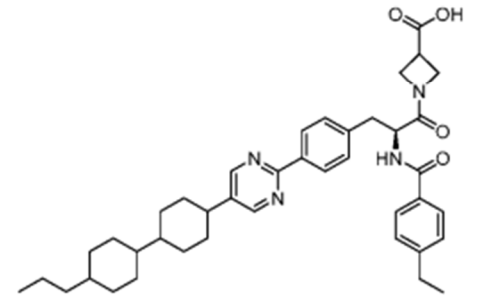


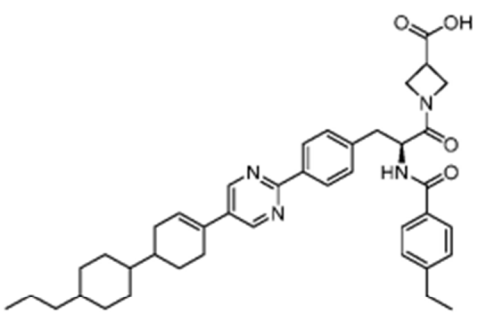


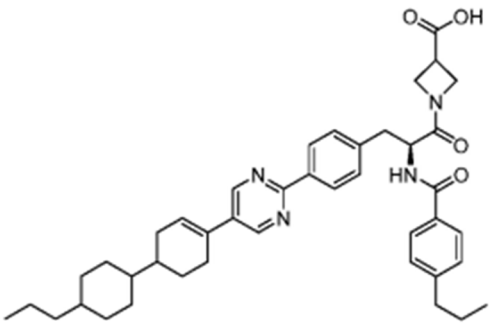


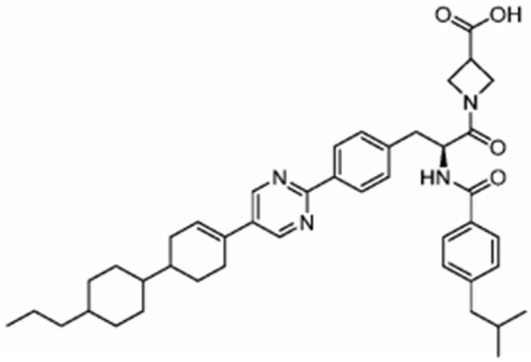


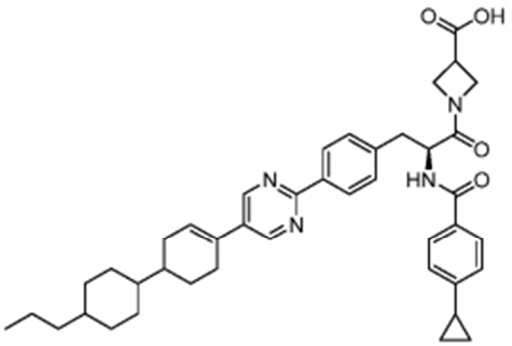


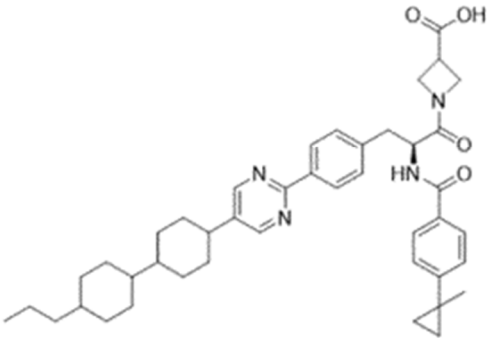


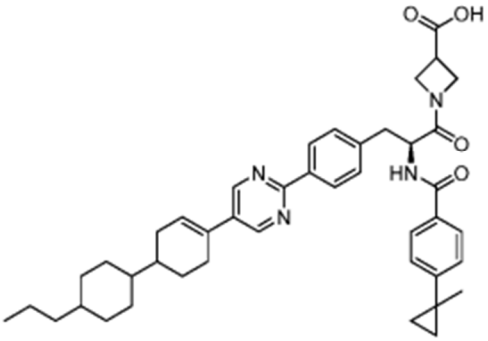


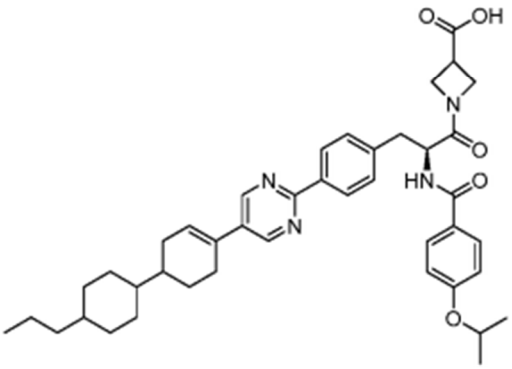


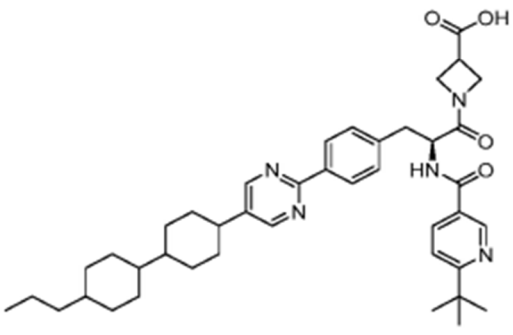


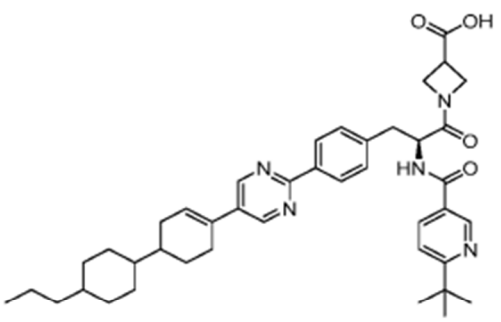


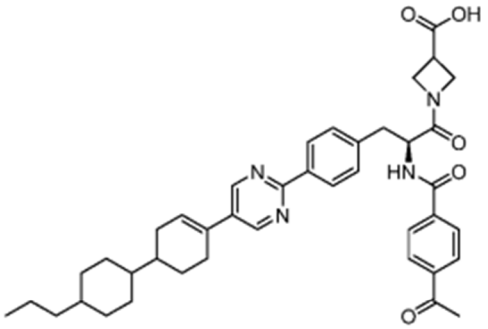


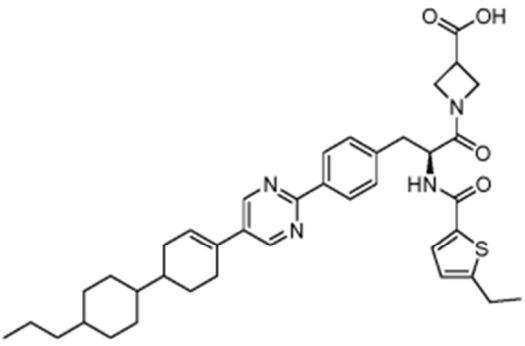


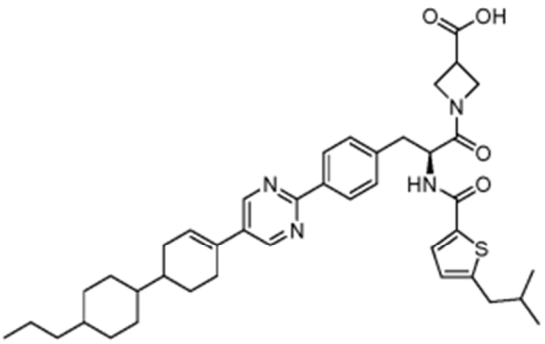


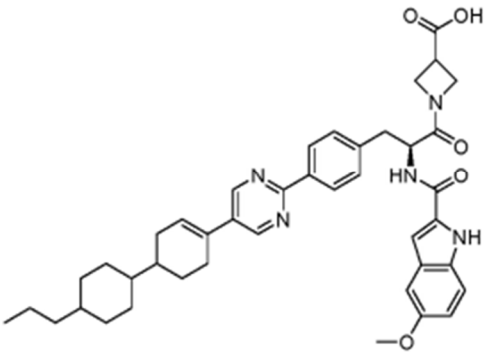


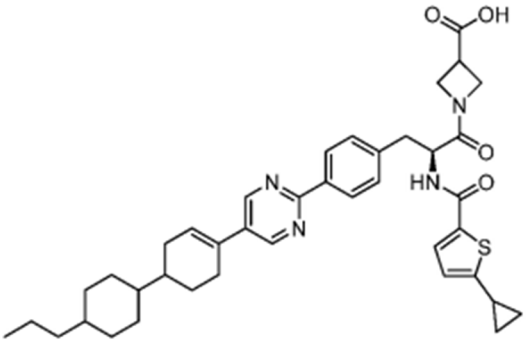


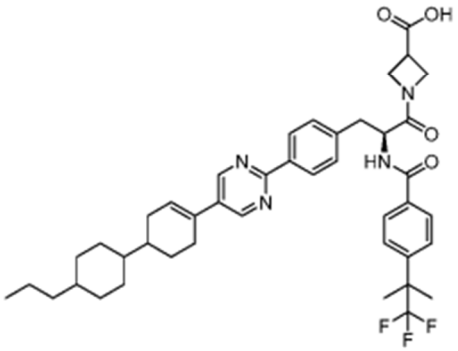


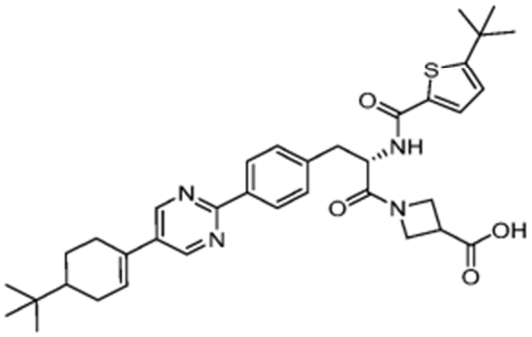


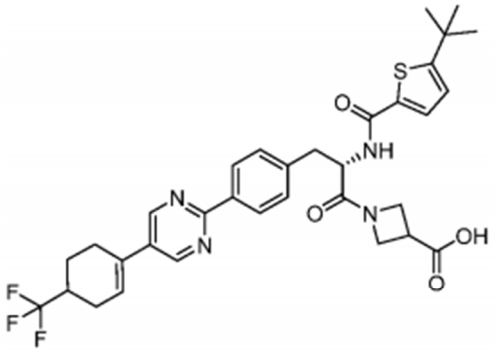


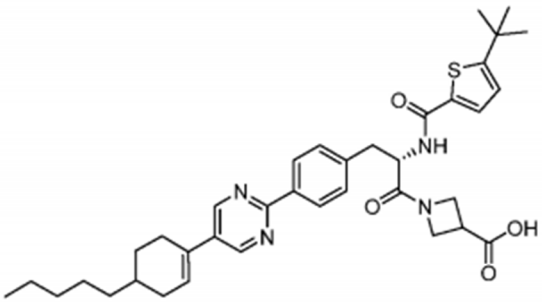


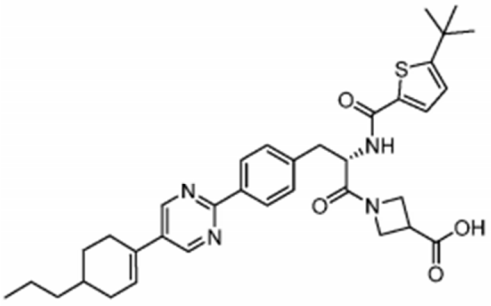


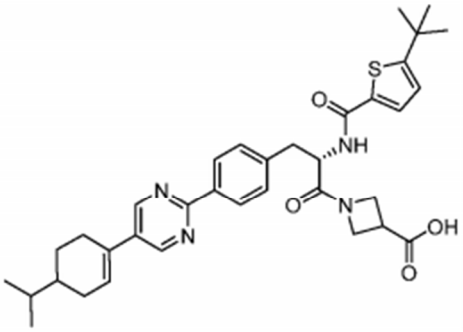


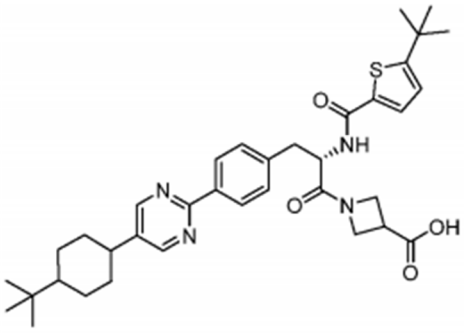


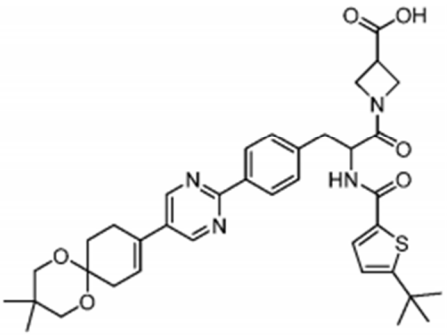


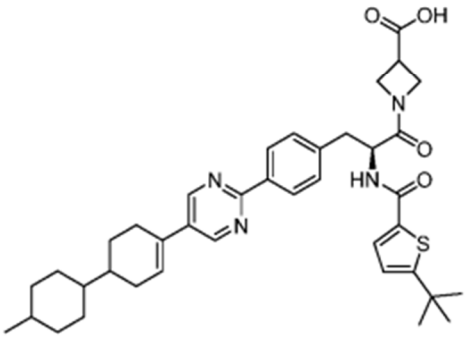


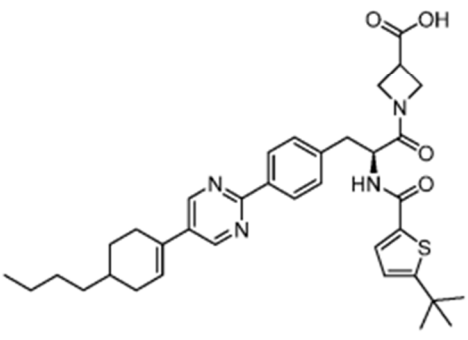


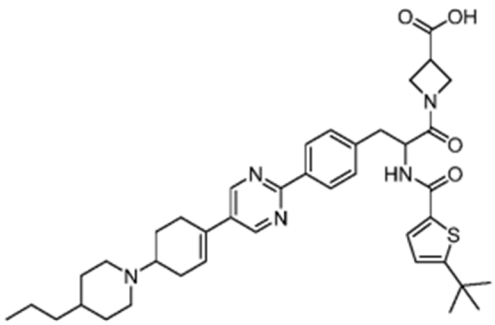


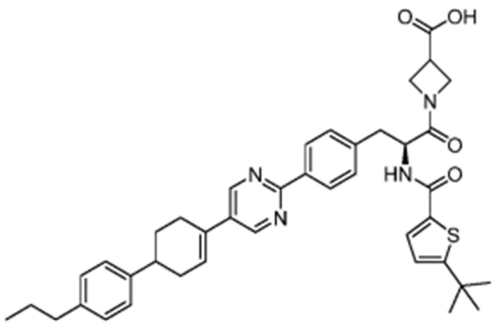


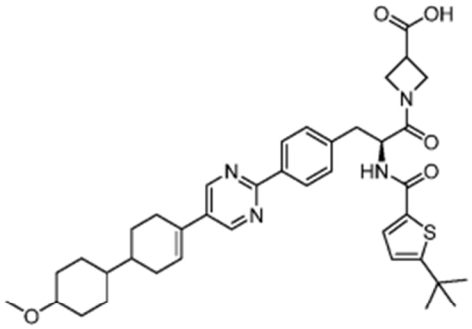


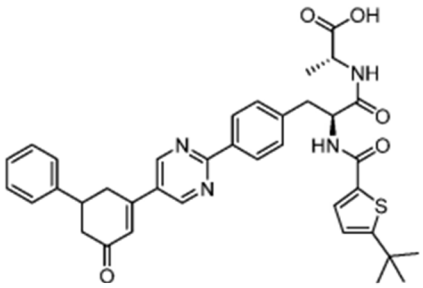


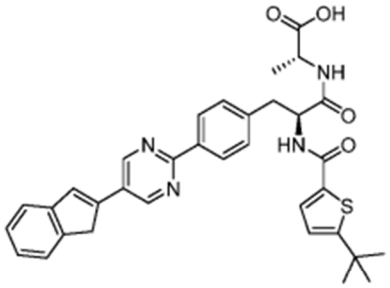


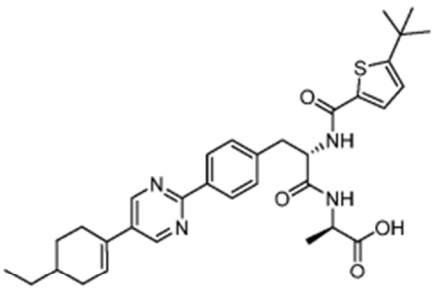


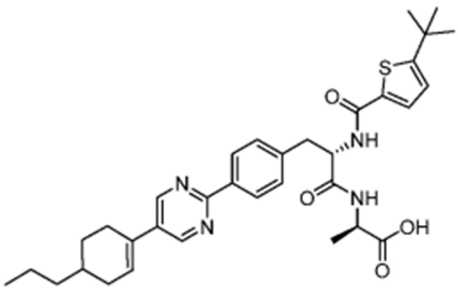


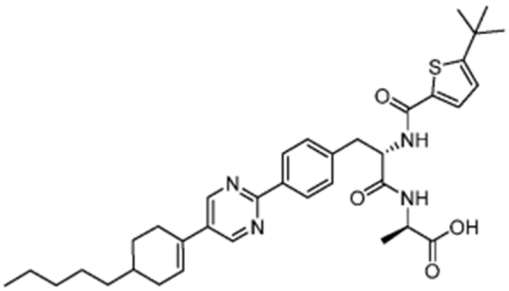


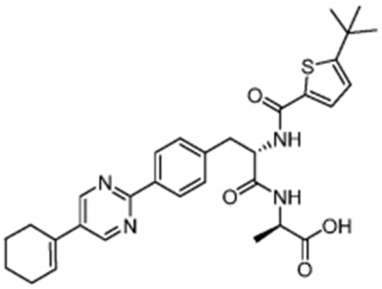


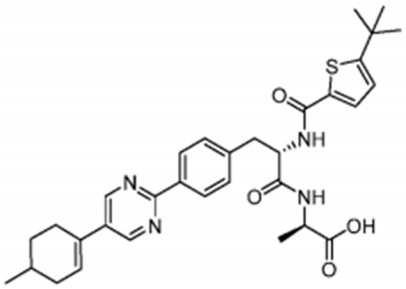


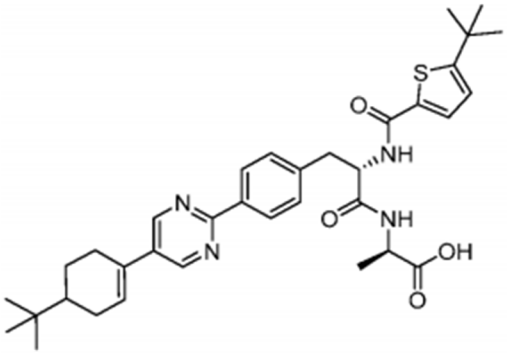


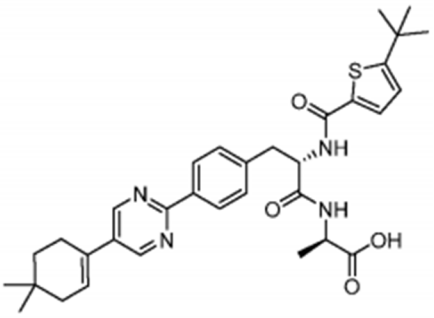


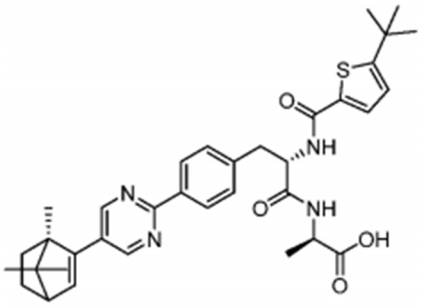


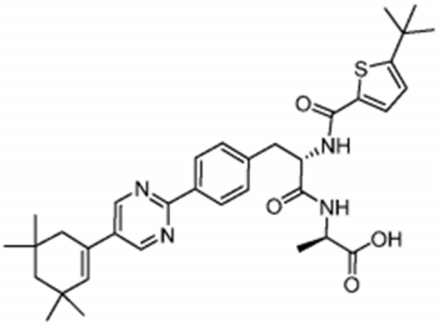


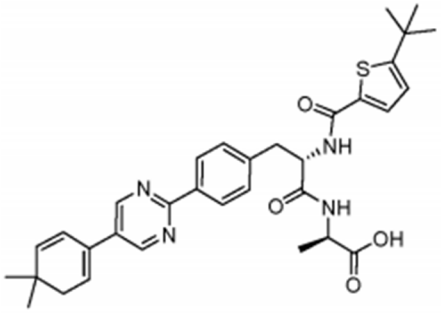


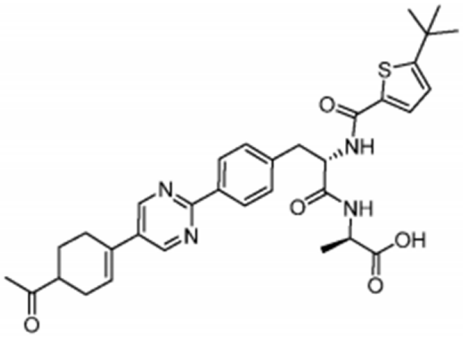


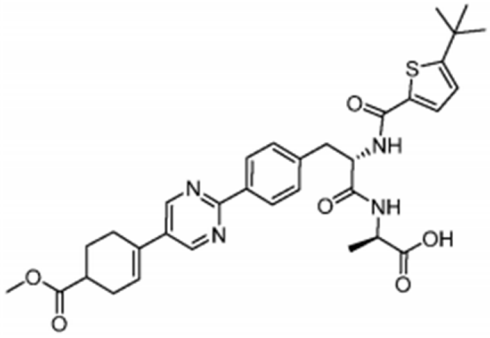


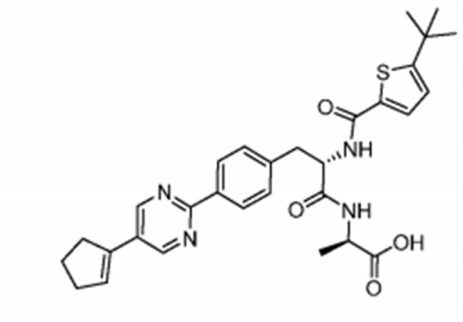


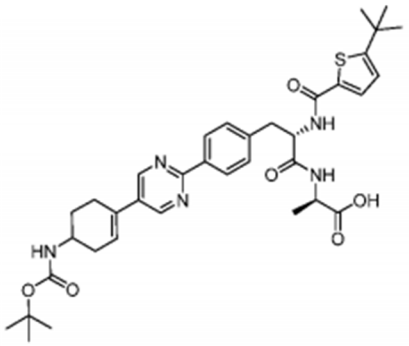


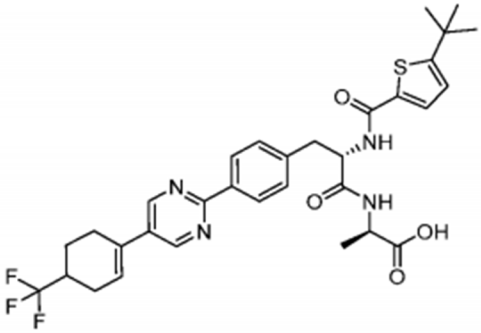


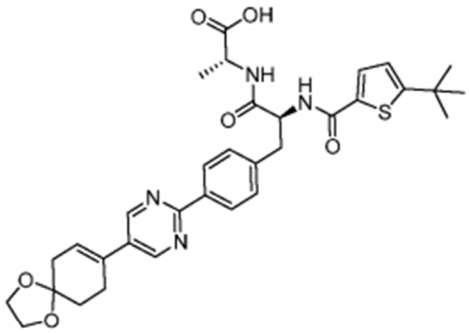


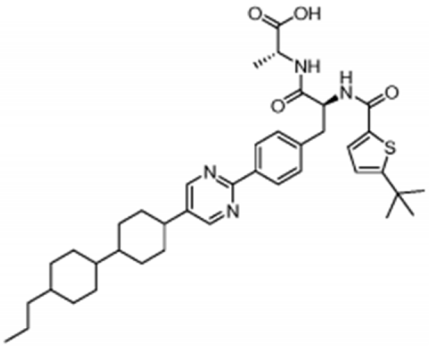


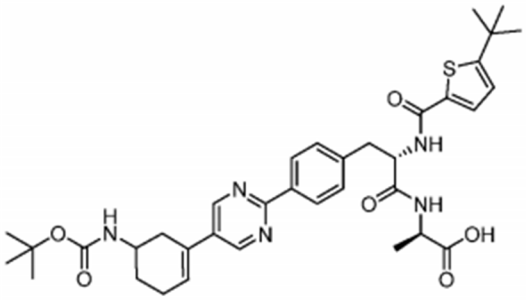


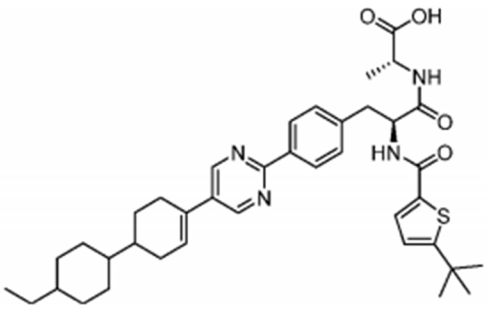


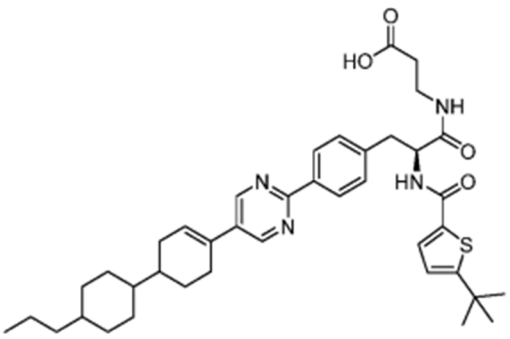


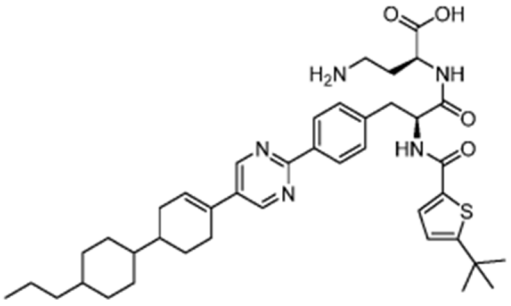


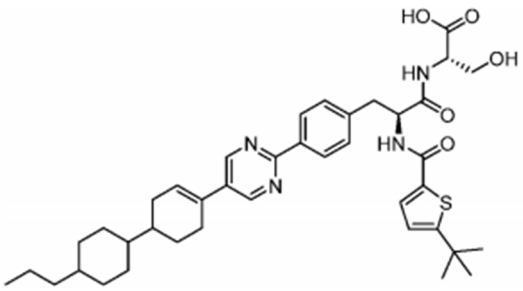


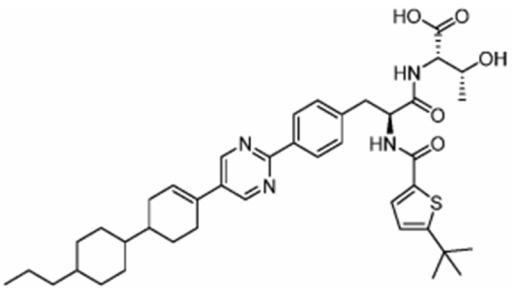


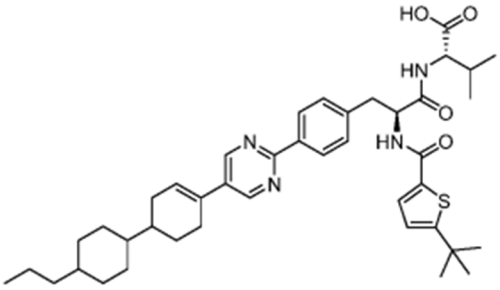


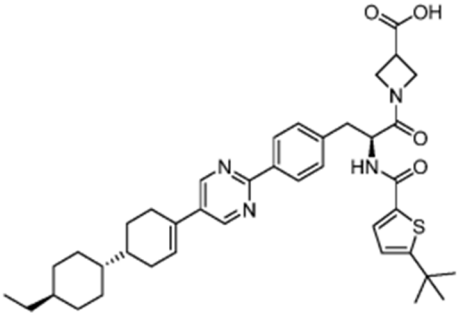


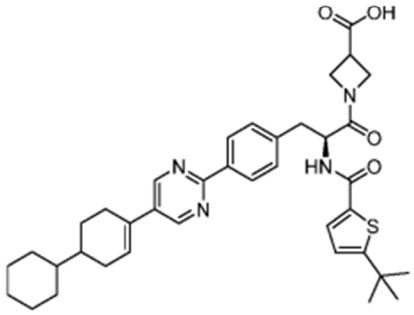


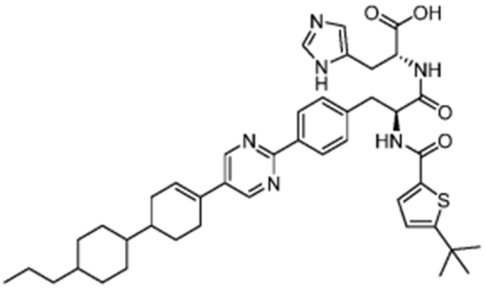


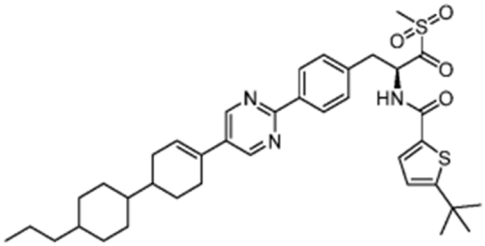


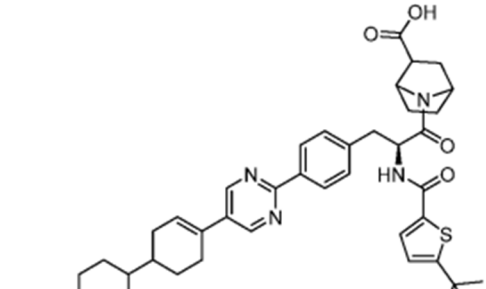


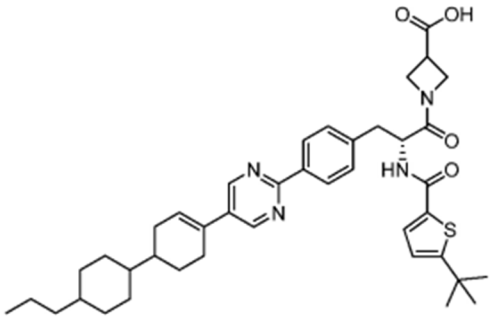


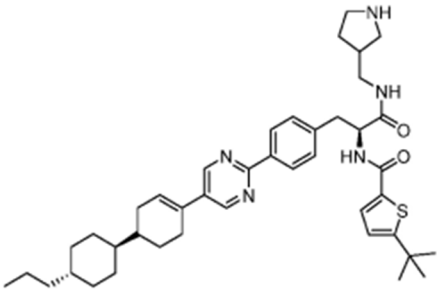


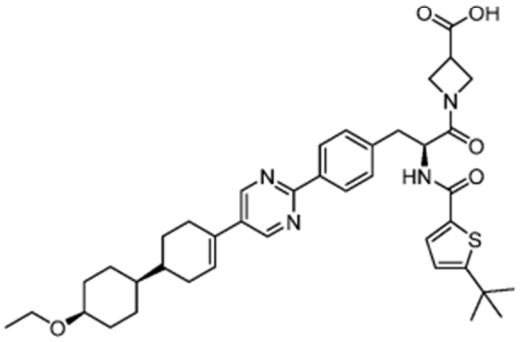


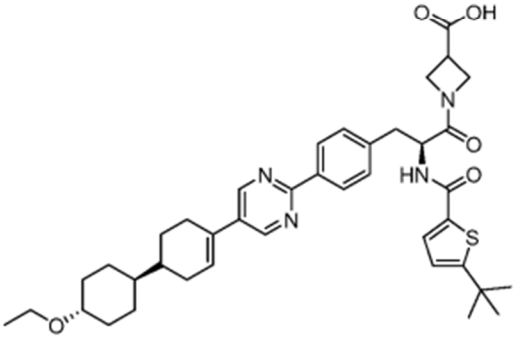


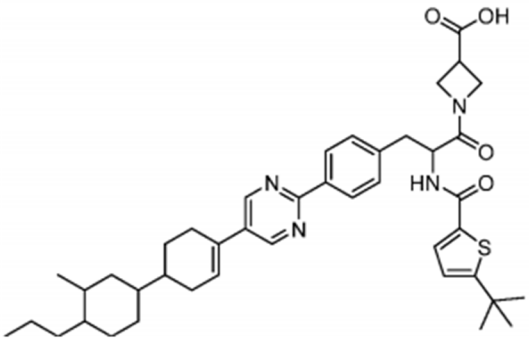


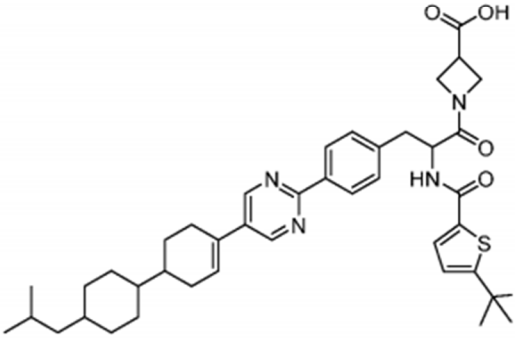


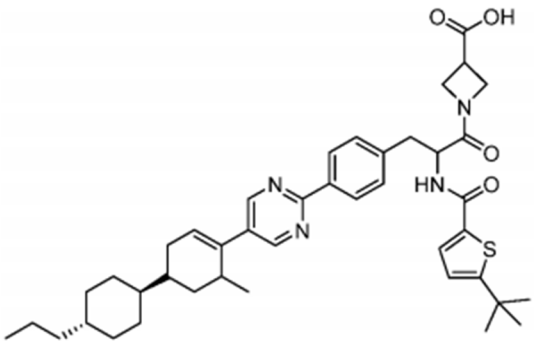


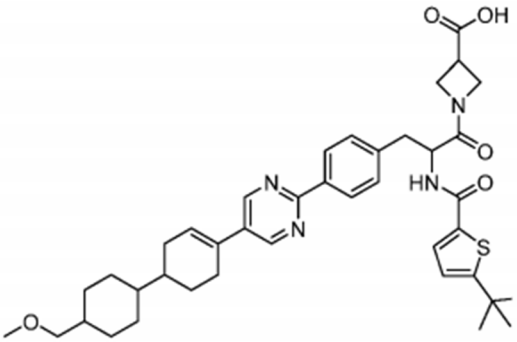


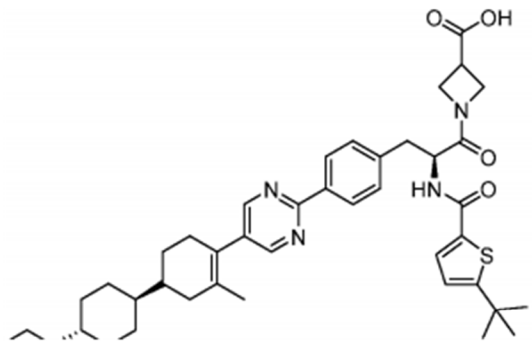


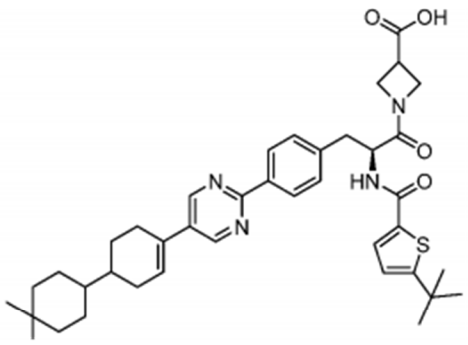


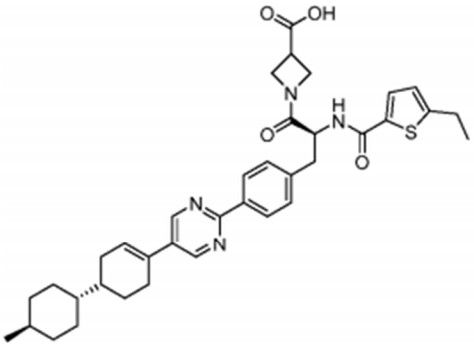


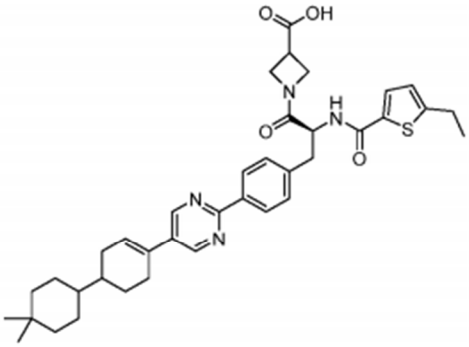


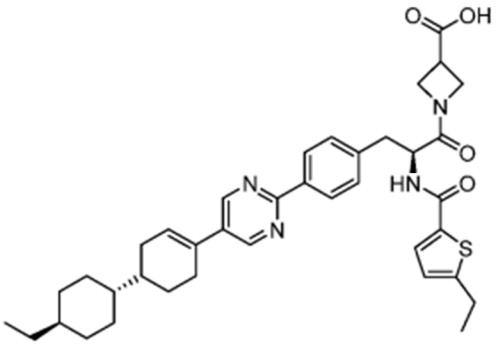


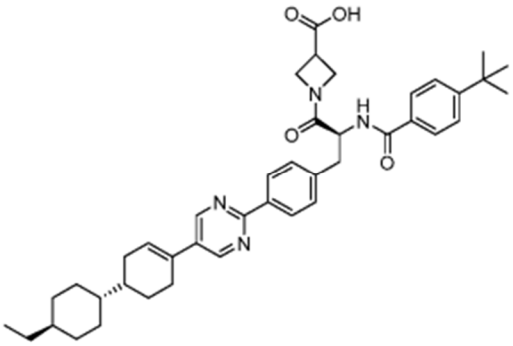


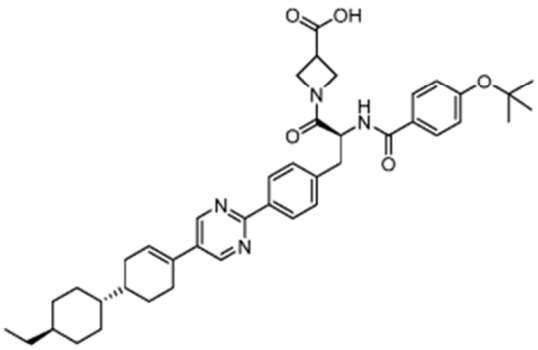


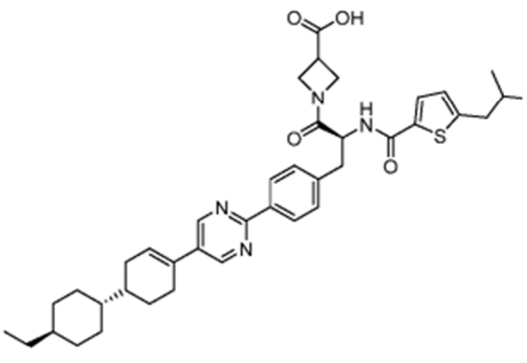


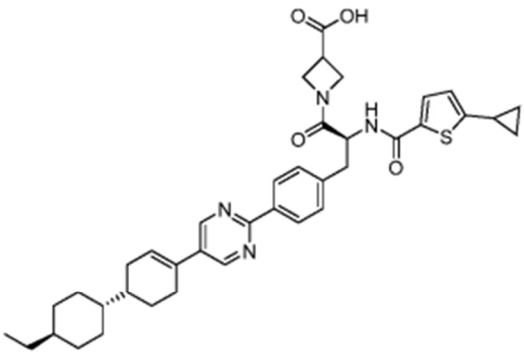


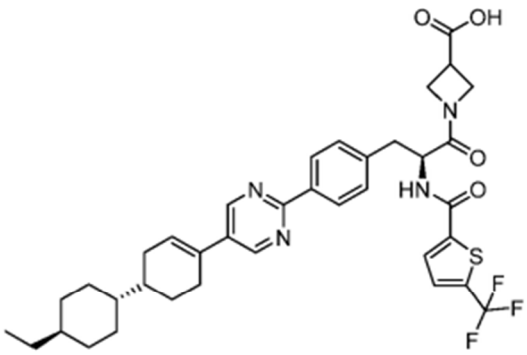


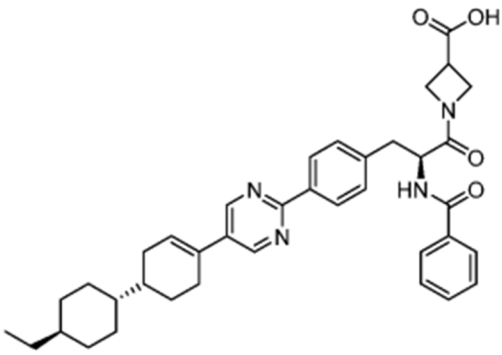


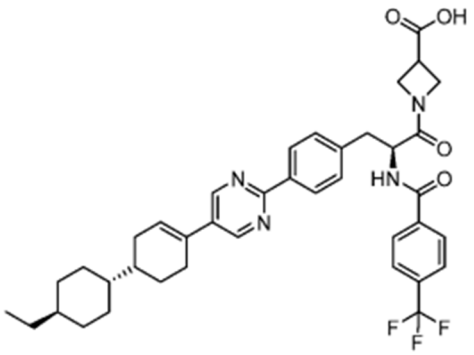


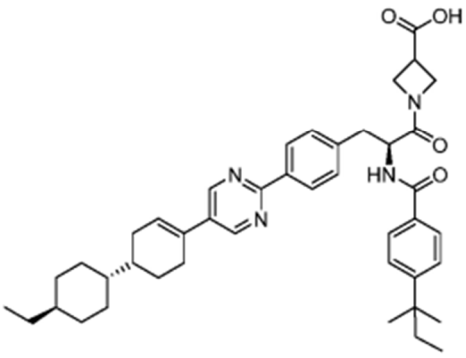


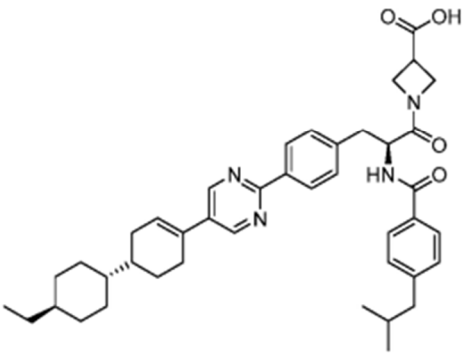


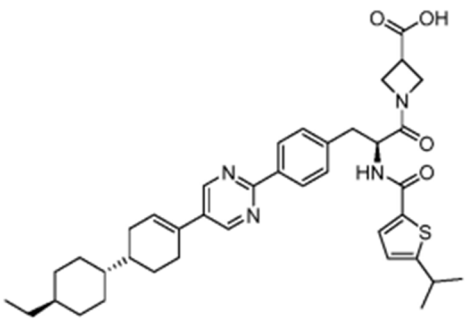


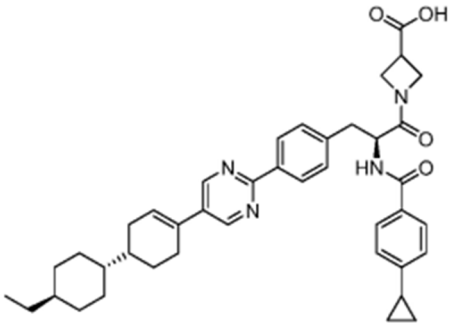


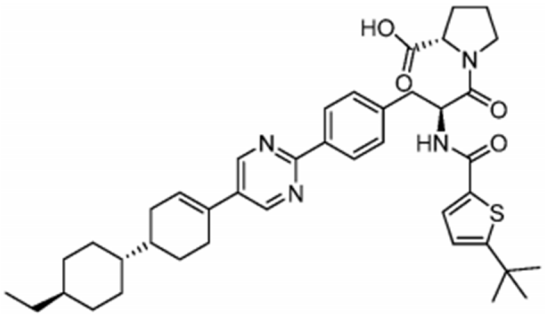


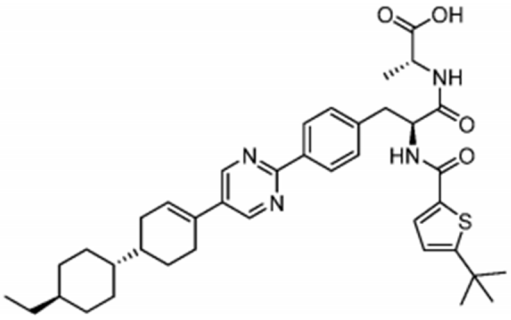


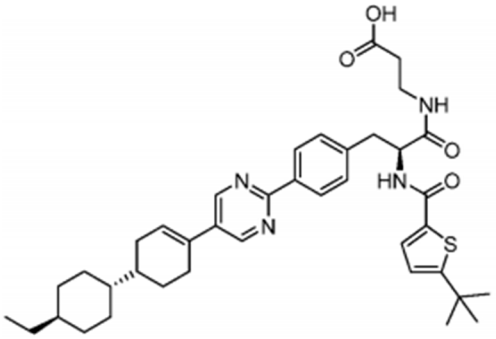


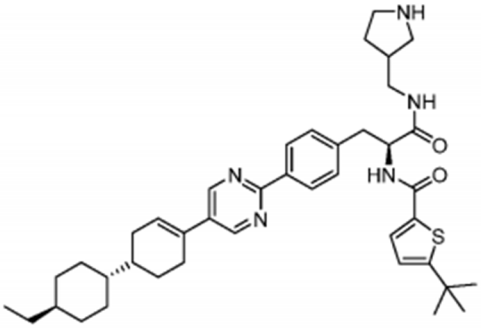


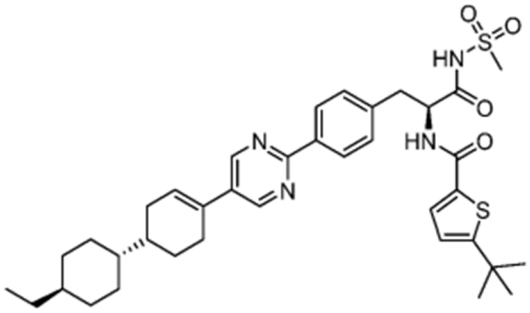


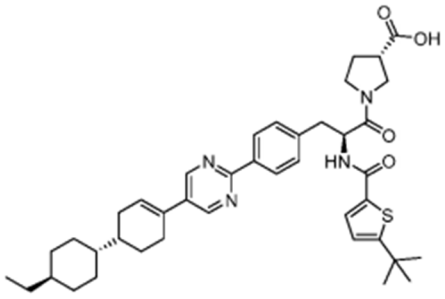


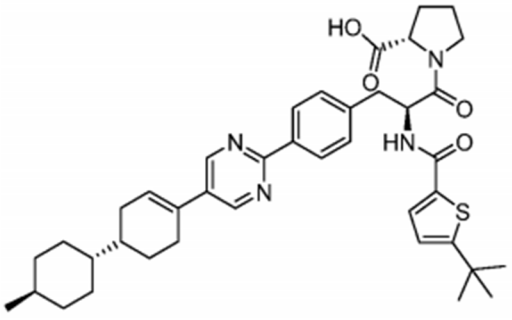


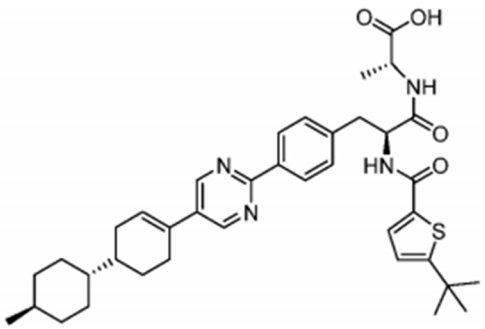


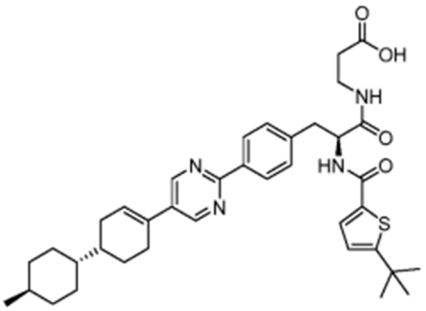


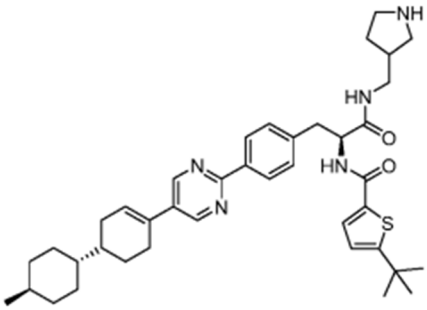


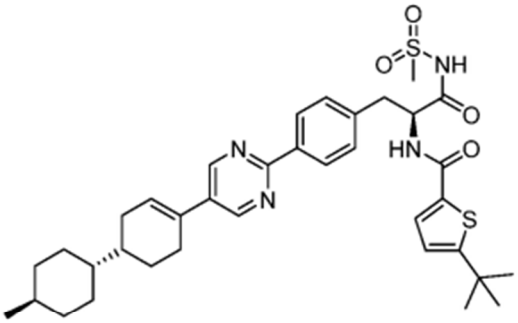


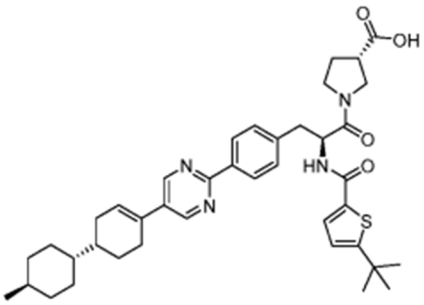


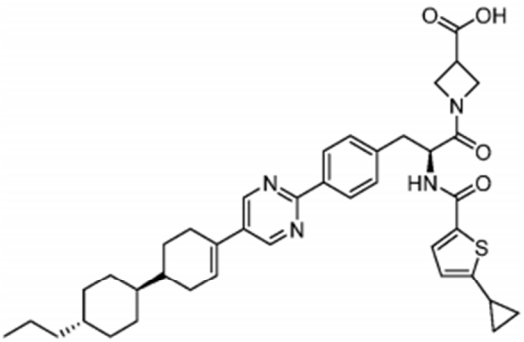


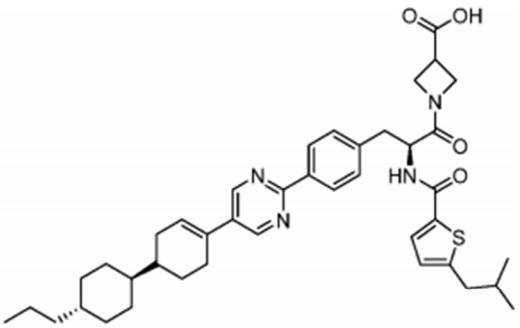


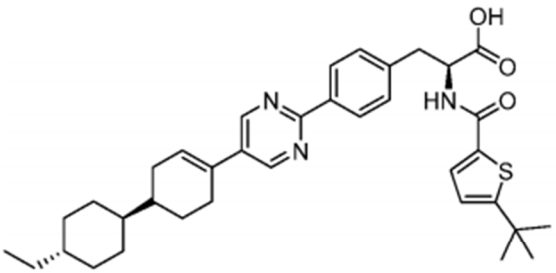


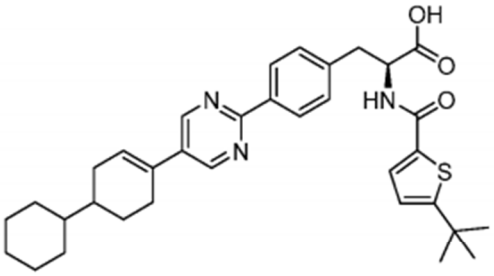


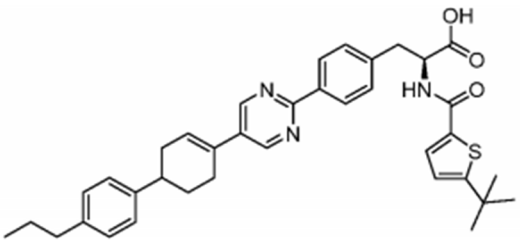


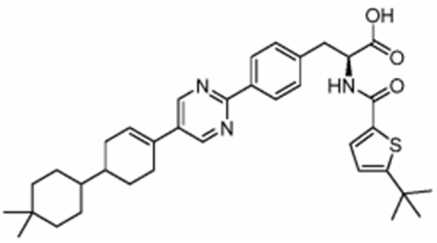


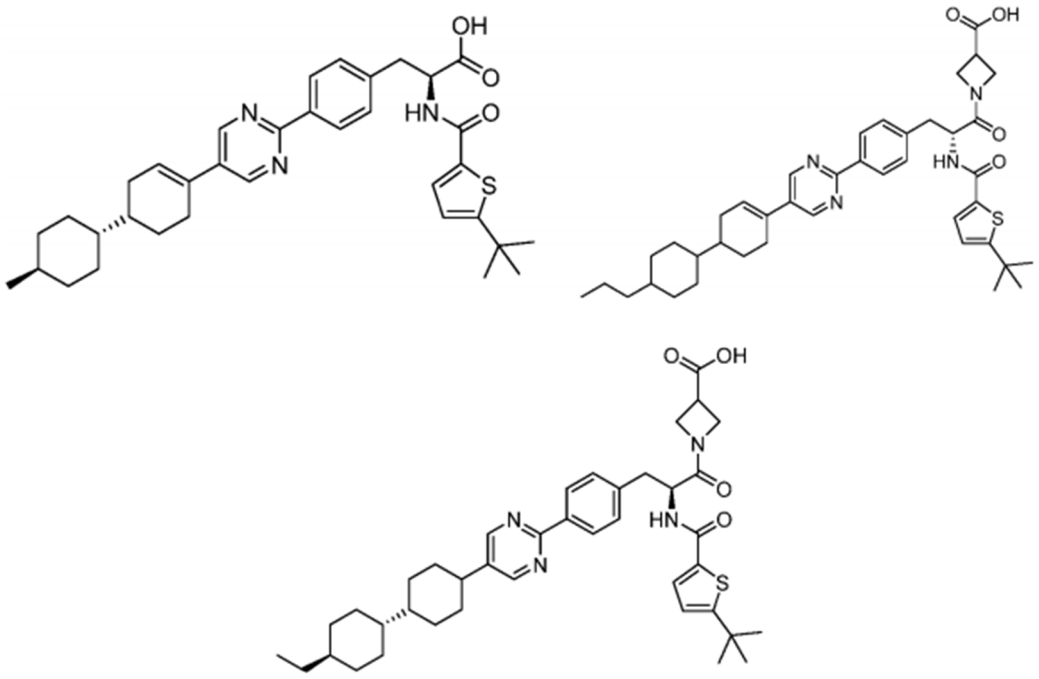












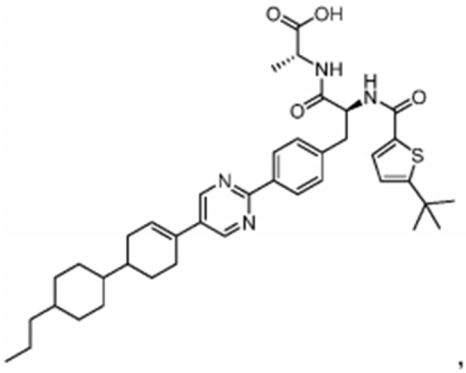
o un enantiómero, diastereoisómero, racemato, sal, hidrato farmacéuticamente aceptables o solvato de los mismos.

17. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la reivindicación 1 o un enantiómero, diastereómero, racemato, sal, hidrato farmacéuticamente aceptables o solvato de los mismos, junto con al menos un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

18. Una combinación farmacéutica que comprende el compuesto de la reivindicación 1 o un enantiómero, diastereoisómero, racemato, sal, hidrato farmacéuticamente aceptables o solvato de los mismos, y un segundo medicamento.

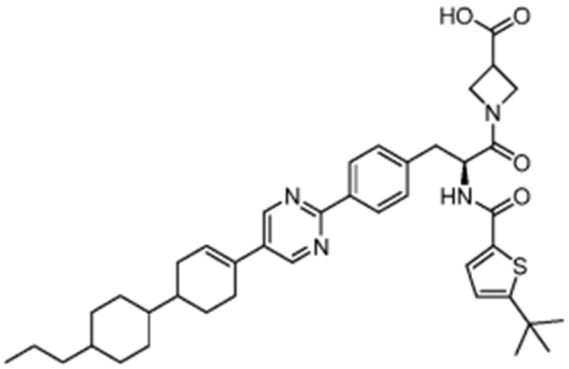
19. Un compuesto de la reivindicación 1, o un enantiómero, diastereoisómero, racemato, sal, hidrato farmacéuticamente aceptables o solvato de los mismos para su uso en un método para tratar la diabetes tipo II, que comprende administrar una cantidad eficaz a un paciente con una frecuencia y una duración de tiempo suficiente para proporcionar un efecto beneficioso al paciente.

20. El compuesto de la reivindicación 1, en donde el compuesto tiene la siguiente estructura:



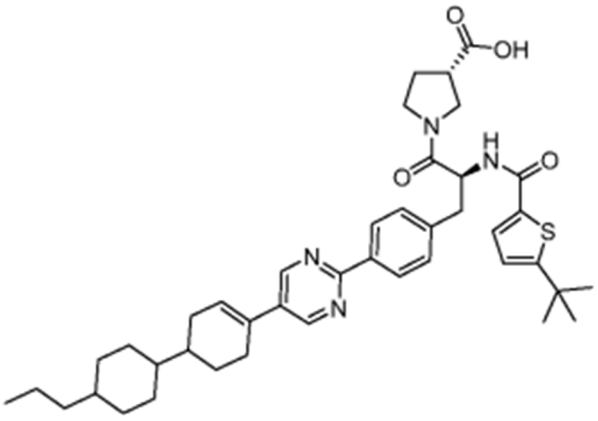
o un enantiómero, diastereómero, racemato, sal, hidrato farmacéuticamente aceptables o solvato de los mismos.

21. El compuesto de la reivindicación 1, en donde el compuesto tiene la siguiente estructura:



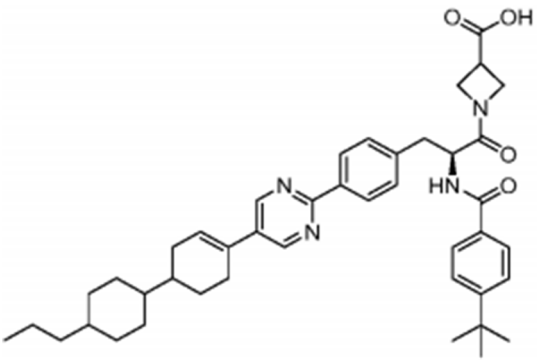
o un enantiómero, diastereómero, racemato, sal, hidrato farmacéuticamente aceptables o solvato de los mismos.

22. El compuesto de la reivindicación 1, en donde el compuesto tiene la siguiente estructura:



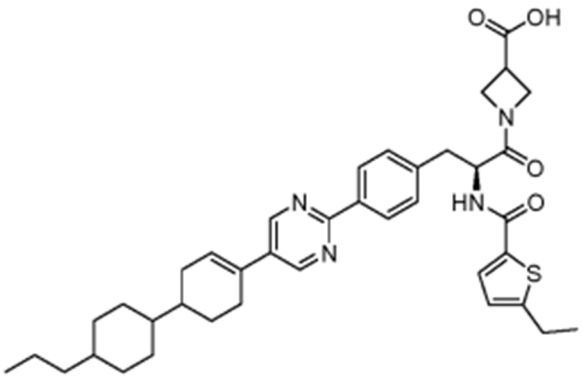
o un enantiómero, diastereómero, racemato, sal, hidrato farmacéuticamente aceptables o solvato de los mismos.

23. El compuesto de la reivindicación 1, en donde el compuesto tiene la siguiente estructura:



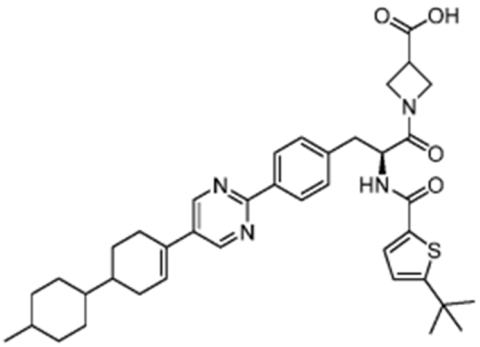
o un enantiómero, diastereómero, racemato, sal, hidrato farmacéuticamente aceptables o solvato de los mismos.

24. El compuesto de la reivindicación 1, en donde el compuesto tiene la siguiente estructura:



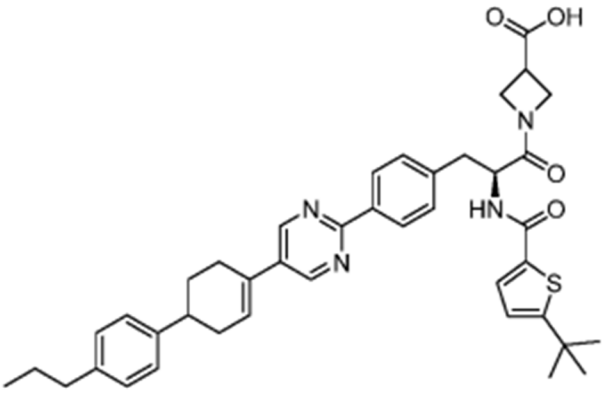
o un enantiómero, diastereómero, racemato, sal, hidrato farmacéuticamente aceptables o solvato de los mismos.

25. El compuesto de la reivindicación 1, en donde el compuesto tiene la siguiente estructura:



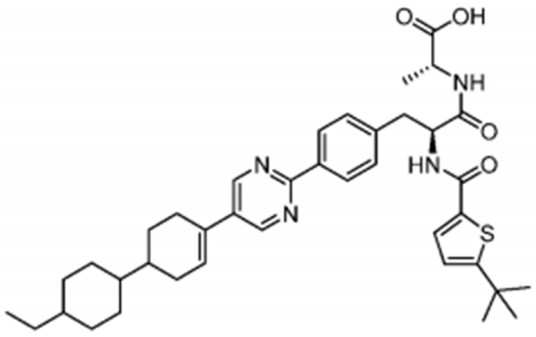
o un enantiómero, diastereómero, racemato, sal, hidrato farmacéuticamente aceptables o solvato de los mismos.

26. El compuesto de la reivindicación 1, en donde el compuesto tiene la siguiente estructura:



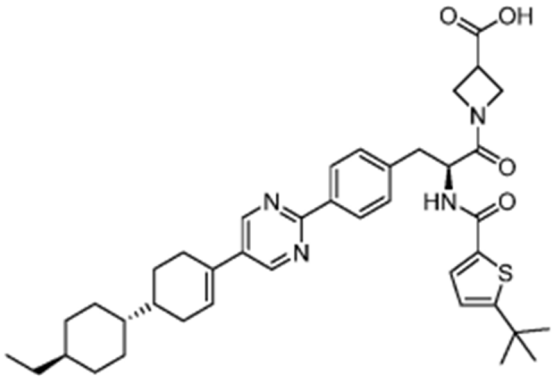
o un enantiómero, diastereómero, racemato, sal, hidrato farmacéuticamente aceptables o solvato de los mismos.

27. El compuesto de la reivindicación 1, en donde el compuesto tiene la siguiente estructura:



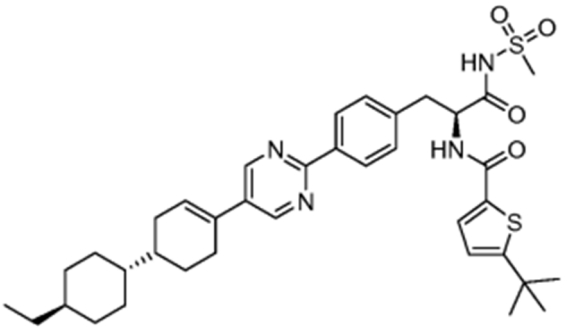
o un enantiómero, diastereómero, racemato, sal, hidrato farmacéuticamente aceptables o solvato de los mismos.

28. El compuesto de la reivindicación 1, en donde el compuesto tiene la siguiente estructura:



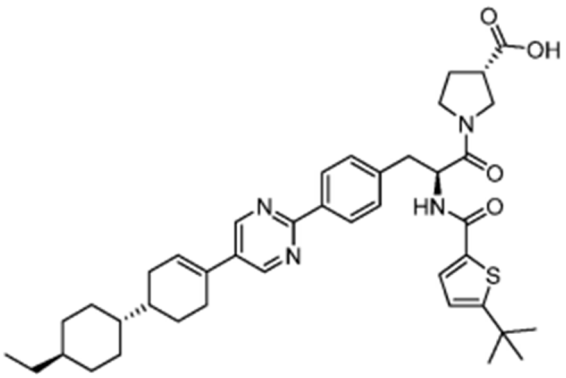
o un enantiómero, diastereómero, racemato, sal, hidrato farmacéuticamente aceptables o solvato de los mismos.

29. El compuesto de la reivindicación 1, en donde el compuesto tiene la siguiente estructura:



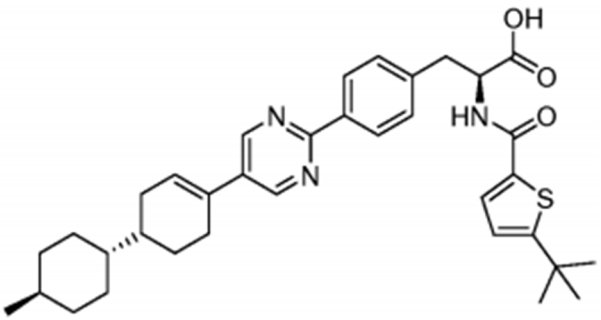
o un enantiómero, diastereómero, racemato, sal, hidrato farmacéuticamente aceptables o solvato de los mismos.

30. El compuesto de la reivindicación 1, en donde el compuesto tiene la siguiente estructura:



o un enantiómero, diastereómero, racemato, sal, hidrato farmacéuticamente aceptables o solvato de los mismos.

31. El compuesto de la reivindicación 1, en donde el compuesto tiene la siguiente estructura:



o un enantiómero, diastereómero, racemato, sal, hidrato farmacéuticamente aceptables o solvato de los mismos.