

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 901 471**

51 Int. Cl.:

C07D 211/76 (2006.01)

A61K 31/45 (2006.01)

A61P 9/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **08.12.2016 PCT/US2016/065504**

87 Fecha y número de publicación internacional: **15.06.2017 WO17100390**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.12.2016 E 16816564 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.11.2021 EP 3414227**

54 Título: **Agonistas del receptor 2 de formilpéptido y del receptor 1 de formilpéptido de piperidinona**

30 Prioridad:

10.12.2015 US 201562265885 P

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

22.03.2022

73 Titular/es:

**BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY (100.0%)
Route 206 and Province Line Road
Princeton, NJ 08543, US**

72 Inventor/es:

**WURTZ, NICHOLAS R. y
SHIRUDE, PRAVIN SUDHAKER**

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

Observaciones:

**Véase nota informativa (Remarks, Remarques o
Bemerkungen) en el folleto original publicado por
la Oficina Europea de Patentes**

ES 2 901 471 T3

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

Agonistas del receptor 2 de formilpéptido y del receptor 1 de formilpéptido de piperidinona

- 5 Esta solicitud reivindica la prioridad de la solicitud de patente provisional estadounidense USSN 62/265.885 presentada el 10 de diciembre de 2015.

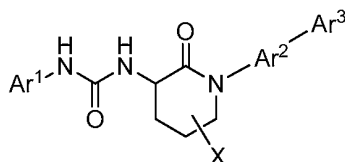
Antecedentes de la invención

- 10 La presente invención se refiere a nuevos compuestos de piperidinona, que son agonistas del receptor 2 de formilpéptido (FPR2) y/o que son agonistas del receptor 1 de formilpéptido (FPR1), a las composiciones que los contienen y a los métodos para usarlos, por ejemplo, para el tratamiento de aterosclerosis, insuficiencia cardíaca, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD) y enfermedades relacionadas.
- 15 El receptor 2 de formilpéptido (FPR2) pertenece a un pequeño grupo de receptores acoplados a la proteína G, de siete dominios de la membrana, que se expresan principalmente por los leucocitos fagocíticos de los mamíferos y se sabe que son importantes en la defensa e inflamación del hospedero. FPR2 comparte una homología de la secuencia significativa con FPR1 y FPR3. En conjunto, estos receptores se unen a una serie de agonistas estructuralmente diversos, incluidos los péptidos de N-formilo y diferentes del formilo que actúan como quimioatrayentes y activan los fagocitos. El péptido endógeno de Anexina A1 y sus fragmentos N-terminales también se unen a FPR1 y FPR2 humanos. Es importante destacar que la lipoxina A4 de eicosanoides, que pertenece a una clase de mediadores de pro-resolución pequeños (SPM), se ha identificado como un agonista específico para FPR2 (Ye RD., y otros, *Pharmacol. Rev.*, 2009, 61, 119-61).
- 20 Los ligandos de pro-resolución endógenos de FPR2, tales como la lipoxina A₄ y la anexina A1 se unen al receptor activando una amplia red de cascadas citoplasmáticas tales como el acoplamiento de Gi, la movilización de Ca²⁺ y el reclutamiento de β-arrestina. La activación de FPR2 por la lipoxina A₄ modifica los efectos de los agonistas peptídicos, tales como el amiloide A del suero (SAA), y tiene efectos alternativos en las vías de fosforilación dependiendo del tipo de célula. Las lipoxinas regulan los componentes de los sistemas inmunitarios tanto innatos como adaptativos, incluidos los neutrófilos, los macrófagos, las células T y las células B. En los neutrófilos, las lipoxinas modulan el movimiento, la citotoxicidad y la duración de la vida. En los macrófagos, las lipoxinas previenen la apoptosis y mejoran la eferocitosis. En la mayoría de las células inflamatorias, las lipoxinas también regulan negativamente la expresión de varias citoquinas proinflamatorias, tales como IL-6, IL-1β e IL-8, así como también regulan positivamente la expresión de la citoquina antiinflamatoria IL-10 (Chandrasekharan JA, Sharma-Walia N, J. *Inflamm. Res.*, 2015, 8, 181-92). Los efectos principales de la lipoxina sobre los neutrófilos y los macrófagos son la terminación de la inflamación y el inicio de la resolución de la inflamación. Este último es el principal responsable de mejorar la curación de heridas antifibróticas y el retorno del tejido lesionado a la homeostasis (Romano M., y otros, *Eur. J. Pharmacol.*, 2015, 5, 49-63).
- 30 La inflamación crónica es parte de la ruta de la patogénesis de muchas enfermedades humanas y la estimulación de las vías de resolución con los agonistas de FPR2 puede tener efectos protectores y reparadores. La lesión por isquemia-reperfusión (I/R) es una característica común de varias enfermedades asociadas con una alta morbilidad y mortalidad, tales como infarto de miocardio y accidente cerebrovascular. La cicatrización no productiva de las heridas asociada con la muerte de los cardiomiocitos y la remodelación patológica resultante de la lesión por isquemia-reperfusión conduce a la formación de cicatrices, fibrosis y pérdida progresiva de la función cardíaca. La modulación de FPR2 se propone para mejorar la cicatrización de la herida del miocardio después de la lesión y disminuir la remodelación miocárdica adversa (Kain V., y otros, *J. Mol. Cell. Cardiol.*, 2015, 84, 24-35). Además, los agonistas de pro-resolución de FPR2, en el sistema nervioso central, pueden ser sustancias terapéuticas útiles para el tratamiento de varias afecciones clínicas de I/R, incluido el accidente cerebrovascular (Gavins FN., *Trends Pharmacol. Sci.*, 2010, 31), 266-76) y la lesión de la médula espinal inducida por I/R (Liu ZQ., y otros, *Int. J. Clin. Exp. Med.*, 2015, 8, 12826-33).
- 45 Además de los efectos beneficiosos de ubicar como objetivo el receptor de FPR2 con nuevos agonistas de pro-resolución para el tratamiento terapéutico del daño inducido por I/R, la utilidad de estos ligandos también se puede aplicar a otras enfermedades. En el sistema cardiovascular, se descubrió que tanto el receptor de FPR2 como sus agonistas pro-resolución fueron responsables de la estabilización y cicatrización de la placa aterogénica (Petri MH., y otros, *Cardiovasc. Res.*, 2015, 105, 65-74 y Fredman G, y otros, *Sci. Trans. Med.*, 2015, 7 (275); 275ra20). Los agonistas de FPR2 también han demostrado ser beneficiosos en modelos preclínicos de enfermedades humanas inflamatorias crónicas, que incluyen: enfermedades infecciosas, psoriasis, dermatitis, inflamación ocular, sepsis, dolor, enfermedades metabólicas/diabéticas, cáncer, COPD, asma y enfermedades alérgicas, fibrosis quística, lesión pulmonar aguda y fibrosis, artritis reumatoide y otras enfermedades de las articulaciones, enfermedad de Alzheimer, fibrosis renal y trasplante de órganos (Romano M., y otros, *Eur. J. Pharmacol.*, 2015, 5, 49-63, Perrett, M., y otros, *Trends in Pharm. Sci.*, 2015, 36, 737-755).
- 60 También se describen otros compuestos biológicamente activos (WO 2006/063113, WO 2002/060859, Parkesh R., et al., *J. Am. Chem. Soc.*, 2012, 134, 4731-4742).
- 65

Descripción de la invención

5 La invención abarca los compuestos de la fórmula I, que son agonistas del receptor 2 de formilpéptido (FPR2) y/o agonistas del receptor 1 de formilpéptido (FPR1), las composiciones que los contienen, y los métodos de uso de los mismos, por ejemplo, en el tratamiento de la aterosclerosis, insuficiencia cardíaca, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD) y enfermedades relacionadas.

10 Un aspecto de la invención es un compuesto de la fórmula I



I

en donde:

15 Ar¹ es fenilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, pirrolilo, furanilo, tienilo, pirazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, imidazolilo, oxazolilo, tiazolilo, triazinilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, o benzodioxilo, y está sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados de ciano, halo, alquilo (C₁₋₆), haloalquilo (C₁₋₆), alcoxi (C₁₋₆), haloalcoxi (C₁₋₆), alquiltio (C₁₋₆) y SO₂R⁶;

20 Ar² es fenilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo o pirazinilo, y está sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados de ciano, halo, alquilo (C₁₋₆), haloalquilo (C₁₋₆), alcoxi (C₁₋₆) y haloalcoxi (C₁₋₆);

25 Ar³ es arilo (C₆₋₁₂) o heteroarilo, y está sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados de ciano, halo, alquilo (C₁₋₆), haloalquilo (C₁₋₆), hidroxialquilo (C₁₋₆), alcoxi (C₁₋₆)alquilo (C₁₋₆), (NR¹R²)alquilo (C₁₋₆), (CO₂R³)alquilo (C₁₋₆), (CONR⁴R⁵)alquilo (C₁₋₆), (SO₂R⁶)alquilo (C₁₋₆), hidroxilo, alcoxi (C₁₋₆), haloalcoxi (C₁₋₆), cicloalcoxi (C₃₋₇), NR¹R², CO₂R³, CONR⁴R⁵, SO₂R⁶, oxo, arilo (C₆₋₁₂) y heteroarilo;

R¹ es hidrógeno, alquilo (C₁₋₆), alquilcarbonilo (C₁₋₆), alquilsulfonilo (C₁₋₆) o haloalquilsulfonilo (C₁₋₆);

30 R² es hidrógeno o alquilo (C₁₋₆);

o NR¹R² tomados juntos se seleccionan de azetidino, pirrolidino, piperidino, piperazino, y morfolino, y está sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados de halo, alquilo (C₁₋₆), haloalquilo (C₁₋₆), alcoxi (C₁₋₆) y haloalcoxi (C₁₋₆); y

35 R³ es alquilo (C₁₋₆) o haloalquilo (C₁₋₆);

R⁴ es hidrógeno, alquilo (C₁₋₆) o (R⁷R⁸N)alquilo (C₁₋₆);

40 R⁵ es hidrógeno o alquilo (C₁₋₆);

o NR⁴R⁵ tomados juntos se seleccionan de azetidino, pirrolidino, piperidino, piperazino, y morfolino, y está sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados de halo, alquilo (C₁₋₆), haloalquilo (C₁₋₆), alcoxi (C₁₋₆) y haloalcoxi (C₁₋₆);

45 R⁶ es alquilo (C₁₋₆) o R⁷R⁸N;

R⁷ es hidrógeno o alquilo (C₁₋₆);

50 R⁸ es hidrógeno o alquilo (C₁₋₆);

o NR⁷R⁸ tomados juntos se seleccionan de azetidino, pirrolidino, piperidino, piperazino y morfolino, y está sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados de halo, alquilo (C₁₋₆), haloalquilo (C₁₋₆), alcoxi (C₁₋₆) y haloalcoxi (C₁₋₆); y

55 X es hidrógeno, halo, hidroxilo o alcoxi (C₁₋₆);

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Otro aspecto de la invención es un compuesto de la fórmula I en donde:

5 Ar^1 es fenilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, pirrolilo, furanilo, tienilo, pirazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, imidazolilo, oxazolilo, tiazolilo, triazinilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, o benzodioxilo, y está sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados de ciano, halo, alquilo (C_{1-6}), haloalquilo (C_{1-6}), alcoxi (C_{1-6}), haloalcoxi (C_{1-6}), alquiltio (C_{1-6}) y SO_2R^6 ;

10 Ar^2 es fenilo o piridinilo sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados de ciano, halo, alquilo (C_{1-6}), haloalquilo (C_{1-6}), alcoxi (C_{1-6}) y haloalcoxi (C_{1-6});

15 Ar^3 es fenilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridinonilo, pirrolilo, furanilo, tienilo, pirazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, imidazolilo, oxazolilo, tiazolilo, triazinilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo o benzodioxilo y está sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados de ciano, halo, alquilo (C_{1-6}), haloalquilo (C_{1-6}), hidroxialquilo (C_{1-6}), alcoxialquilo (C_{1-6}), (NR^1R^2) alquilo (C_{1-6}), hidroxilo, alcoxi, haloalcoxi (C_{1-6}), cicloalcoxi (C_{3-7}), NR^1R^2 , CO_2R^3 , $CONR^4R^5$ y SO_2R^6 ;

R^1 es hidrógeno, alquilo (C_{1-6}), alquilcarbonilo (C_{1-6}), alquilsulfonilo (C_{1-6}), o haloalquilsulfonilo (C_{1-6});

20 R^2 es hidrógeno o alquilo (C_{1-6});

o NR^1R^2 tomados juntos se seleccionan de azetidino, pirrolidino, piperidino, piperazino, y morfolino, y está sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados de halo, alquilo (C_{1-6}), haloalquilo (C_{1-6}), alcoxi (C_{1-6}) y haloalcoxi (C_{1-6});

25 R^3 es hidrógeno o alquilo (C_{1-6});

R^4 es hidrógeno, alquilo (C_{1-6}) o (NR^7R^8) alquilo (C_{1-6});

30 R^5 es hidrógeno o alquilo (C_{1-6});

o NR^4R^5 tomados juntos se seleccionan de azetidino, pirrolidino, piperidino, piperazino y morfolino, y está sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados de halo, alquilo (C_{1-6}), haloalquilo (C_{1-6}), alcoxi (C_{1-6}) y haloalcoxi (C_{1-6});

35 R^6 es alquilo (C_{1-6}) o NR^7R^8 ;

R^7 es hidrógeno o alquilo (C_{1-6});

40 R^8 es hidrógeno o alquilo (C_{1-6});

o NR^7R^8 tomados juntos se seleccionan de azetidino, pirrolidino, piperidino, piperazino y morfolino, y está sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados de halo, alquilo (C_{1-6}), haloalquilo (C_{1-6}), alcoxi (C_{1-6}) y haloalcoxi (C_{1-6}); y

45 X es hidrógeno, halo, hidroxilo o alcoxi (C_{1-6});

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

50 Otro aspecto de la invención es un compuesto de la fórmula I en donde Ar^1 es fenilo, piridinilo, piridazinilo, tiazolilo o benzodioxilo y está sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados de ciano, halo, alquilo (C_{1-6}), haloalquilo (C_{1-6}), alcoxi (C_{1-6}), haloalcoxi (C_{1-6}) y alquiltio (C_{1-6}); Ar^2 es fenilo o piridinilo y está sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados de ciano y halo; Ar^3 es fenilo, piridinilo, pirimidinilo, piridinonilo, tienilo, pirazolilo, isoxazolilo, benzodioxilo, y está sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados de ciano, halo, alquilo (C_{1-6}), haloalquilo (C_{1-6}), hidroxialquilo (C_{1-6}), (NR^1R^2) alquilo (C_{1-6}), alcoxi (C_{1-6}), haloalcoxi (C_{1-6}), NR^1R^2 , $CONR^4R^5$, y SO_2R^6 .

55 Otro aspecto de la invención es un compuesto de la fórmula I en donde Ar^1 es fenilo o piridinilo y está sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados de halo, alquilo (C_{1-6}), haloalquilo (C_{1-6}), alcoxi (C_{1-6}), haloalcoxi (C_{1-6}) o alquiltio (C_{1-6}).

60 Otro aspecto de la invención es un compuesto de la fórmula I en donde Ar^1 es fenilo o piridinilo y está -1,4-sustituido con 1 sustituyente halo, alquilo (C_{1-6}), haloalquilo (C_{1-6}), alcoxi (C_{1-6}), haloalcoxi (C_{1-6}) o alquiltio (C_{1-6}) con respecto al nitrógeno unido a Ar^1 y también sustituido con 0-2 sustituyentes flúor.

65 Otro aspecto de la invención es un compuesto de la fórmula I en donde Ar^2 es fenilo o piridinilo y está sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados de ciano, halo, alquilo (C_{1-6}), haloalquilo (C_{1-6}), alcoxi (C_{1-6}), y haloalcoxi (C_{1-6}).

Otro aspecto de la invención es un compuesto de la fórmula I en donde Ar² está -1,4-sustituido con respecto al nitrógeno y el Ar³ al que está unido.

5 Otro aspecto de la invención es un compuesto de la fórmula I en donde Ar² es fenilo o piridinilo y está -1,4-sustituido con respecto al nitrógeno y el Ar³ al que está unido y está sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados de ciano, halo, alquilo (C₁₋₆), haloalquilo (C₁₋₆), alcoxi (C₁₋₆) y haloalcoxi (C₁₋₆).

10 Otro aspecto de la invención es un compuesto de la fórmula I en donde Ar² es fenilo o piridinilo y está -1,4-sustituido con respecto al nitrógeno y el Ar³ al que está unido y está sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados de ciano y halo. Otro aspecto de la invención es un compuesto de la fórmula I en donde Ar³ es fenilo, piridinilo, pirimidinilo, piridinonilo, tienilo, pirazolilo, isoxazolilo, benzodioxoilo, y está sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados de ciano, halo, alquilo (C₁₋₆), haloalquilo (C₁₋₆), hidroxialquilo (C₁₋₆), (NR¹R²)alquilo (C₁₋₆), alcoxi (C₁₋₆), haloalcoxi (C₁₋₆), NR¹R², CO₂R³, CONR⁴R⁵, y SO₂R⁶.

15 Otro aspecto de la invención es un compuesto de la fórmula I en donde Ar³ es fenilo, piridinilo, pirimidinilo, piridinonilo, tienilo, pirazolilo, isoxazolilo, benzodioxoilo, y está sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados de ciano, halo, alquilo (C₁₋₆), haloalquilo (C₁₋₆), hidroxialquilo (C₁₋₆), (NR¹R²)alquilo (C₁₋₆), alcoxi (C₁₋₆), haloalcoxi (C₁₋₆), NR¹R², CO₂R³, CONR⁴R⁵, y SO₂R⁶.

20 Otro aspecto de la invención es un compuesto de la fórmula I en donde Ar³ es fenilo o piridinilo y está sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados de ciano, halo, alquilo (C₁₋₆), haloalquilo (C₁₋₆), hidroxialquilo (C₁₋₆), (NR¹R²)alquilo (C₁₋₆), alcoxi (C₁₋₆), haloalcoxi (C₁₋₆), NR¹R², CO₂R³, CONR⁴R⁵, y SO₂R⁶.

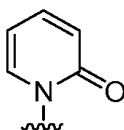
25 Otro aspecto de la invención es un compuesto de la fórmula I en donde X es hidrógeno.

Otro aspecto de la invención es un compuesto de la fórmula I donde X es halo o hidroxilo.

30 Para un compuesto de la fórmula I, el alcance de cualquier caso de un sustituyente variable, que incluye R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, X, Ar¹, Ar² y Ar³, pueden usarse independientemente con el alcance de cualquier otro caso de un sustituyente variable. Como tal, la invención incluye combinaciones de los diferentes aspectos.

A menos que se especifique de otra manera, estos términos tienen los siguientes significados. "Alquilo" significa un grupo alquilo lineal o ramificado compuesto de 1 a 6 carbonos. "Alqueno" significa un grupo alquilo lineal o ramificado compuesto de 2 a 6 carbonos con al menos un doble enlace. "Alquino" significa un grupo alquilo lineal o ramificado compuesto de 2 a 6 carbonos con al menos un triple enlace. "Cicloalquilo" significa un sistema de anillo monocíclico compuesto de 3 a 7 carbonos. Los términos con una porción hidrocarbonada (por ejemplo, alcoxi) incluyen isómeros lineales y ramificados para la porción de hidrocarburo. "Halo" incluye flúor, cloro, bromo y yodo. "Haloalquilo" y "haloalcoxi" incluyen todos los isómeros halogenados de monohalo a perhalo. "Ariilo" significa un grupo hidrocarbonado aromático monocíclico o bicíclico que tiene de 6 a 12 átomos de carbono, o un sistema de anillo condensado bicíclico en donde uno o ambos anillos son aromáticos. Los sistemas de anillos condensados bicíclicos consisten de un grupo fenilo fusionado a un anillo carbocíclico aromático o no aromático de cuatro a siete elementos. Los ejemplos representativos de los grupos ariilo incluyen, pero sin estar limitado a, fenilo, indanilo, indenilo, naftilo y tetrahidronaftilo. "Heteroarilo" significa un sistema de anillo aromático bicíclico monocíclico de 5 a 7 elementos u 8 a 11 elementos con 1-5 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre. En donde no se especifica una ubicación de unión o de fijación, la unión se puede fijar en cualquier ubicación apropiada tal como lo entienden los expertos en la materia. Las combinaciones de sustituyentes y patrones de unión son solo aquellas que dan como resultado compuestos estables como lo entienden los expertos en la materia. Los términos parentético y multiparentético están destinados a aclarar las relaciones de unión para aquellos expertos en la materia. Por ejemplo, un término tal como ((R)alquilo) significa un sustituyente alquilo adicionalmente sustituido con el sustituyente R.

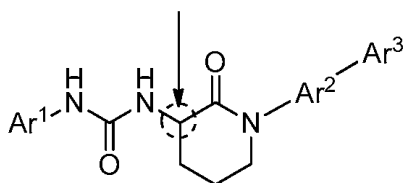
Heteroarilo incluye piridinonilo N-sustituido:



55 La invención incluye todas las formas de las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos. Las sales farmacéuticamente aceptables son aquellas en las cuales las contraiones no contribuyen significativamente a la actividad fisiológica o a la toxicidad de los compuestos y, como tales, funcionan como equivalentes farmacológicos. Estas sales se pueden preparar de acuerdo con las técnicas orgánicas comunes que emplean reactivos disponibles comercialmente. Algunas formas de sales aniónicas incluyen el acetato, acitrato, besilato, bromuro, cloruro, citrato, fumarato, glucuronato, bromhidrato, clorhidrato, yodhidrato, yoduro, lactato, maleato, mesilato, nitrato, pamoato, fosfato, succinato, sulfato, tartrato, tosilito y xinofoato. Algunas formas de sales catiónicas incluyen amonio,

aluminio, benzatina, bismuto, calcio, colina, dietilamina, dietanolamina, litio, magnesio, meglumina, 4-fenilciclohexilamina, piperazina, potasio, sodio, trometamina y cinc.

- 5 Algunos de los compuestos de la invención existen en formas estereoisoméricas que incluyen la estructura siguiente con el carbono indicado. La invención incluye todas las formas estereoisoméricas de los compuestos que incluyen los enantiómeros y diastereómeros. Los métodos para preparar y separar los estereoisómeros ya son conocidos en la técnica. La invención incluye todas las formas tautoméricas de los compuestos. La invención incluye los atropisómeros e isómeros rotacionales.



10

- La invención está propuesta para incluir todos los isótopos de átomos que aparecen en los compuestos. Los isótopos incluyen aquellos átomos que tienen el mismo número atómico pero diferentes números de masa. A modo de ejemplo general y sin limitación, los isótopos de hidrógeno incluyen deuterio y tritio. Los isótopos de carbono incluyen ^{13}C y ^{14}C . Los compuestos marcados isotópicamente de la invención se pueden preparar generalmente por las técnicas convencionales conocidas por aquellos expertos en la materia o por procesos análogos a aquellos descritos en la presente, usando un reactivo marcado isotópicamente apropiado en lugar del reactivo no marcado que se emplea de otro modo. Tales compuestos pueden tener varios usos potenciales, por ejemplo, como estándares y reactivos para determinar la actividad biológica. En el caso de los isótopos estables, tales compuestos pueden tener el potencial de modificar favorablemente las propiedades biológicas, farmacológicas o farmacocinéticas.

MÉTODOS BIOLÓGICOS

- 25 Los receptores de N-formilpéptido (FPR) son una familia de receptores quimioatrayentes que facilitan la respuesta de los leucocitos durante la inflamación. Los FPR pertenecen a la superfamilia de siete receptores acoplados a la proteína G de la membrana y están unidos a las proteínas G inhibitoras (Gi). Se han identificado tres elementos de la familia (FPR1, FPR2 y FPR3) en seres humanos y se encuentran predominantemente en células mieloides con una distribución variada y también se han reportado en múltiples órganos y tejidos. Después de la unión del agonista, las FPR activan una multitud de vías fisiológicas, tales como la transducción de la señalización intracelular, la movilización de Ca^{2+} y la transcripción. La familia interactúa con un conjunto diverso de ligandos que incluyen proteínas, polipéptidos y metabolitos de ácidos grasos que activan las respuestas corriente abajo proinflamatorias y proresolución.
- 30
- 35 El receptor de FPR2 se une a múltiples ligandos para invocar las respuestas inflamatorias y antiinflamatorias. Se ha informado que la liberación del mediador de la inflamación por FPR2 va a ser promovida por los ligandos de proteínas endógenas tales como el amiloide A del suero (SAA) y amiloide β (1-42), mientras que la resolución de la inflamación es inducida por ligandos que incluyen metabolitos de ácido araquidónico, lipoxina A4 (LXA4) y Epi-lipoxina (ATL), y un metabolito de ácido docosahexenoico, resolvina DI (RvDI). Los metabolitos de ácidos grasos pro-resolución tienen un papel mediador en la inhibición y la resolución de la inflamación a través del receptor FPR2 estimulando la fagocitosis de los neutrófilos apoptóticos por los macrófagos. La eliminación de los neutrófilos apoptóticos induce la liberación de citoquinas que activan las vías pro-resolución.
- 40
- 45 El receptor FPR1 se aisló originalmente como un receptor de alta afinidad para los péptidos que contienen N-formilmetionina, tales como N-formilmetionina-leucil-fenilalanina (FMLP). La proteína dirige células fagocíticas y leucocitos de la sangre de los mamíferos a los sitios de invasión de los patógenos o tejidos inflamados y activa estas células para matar a los patógenos o eliminar desechos celulares.

- Pruebas de monofosfato de adenosina cíclica (cAMP) para FPR2 y FPR1. Una mezcla de forskolina (5 μM final para FPR2 o 10 μM final para FPR1) e IBMX (200 μM final) se añadieron a Proxiplates de 384 cavidades (Perkin-Elmer) pre-dosificados con los compuestos de prueba en DMSO (1 % final) en concentraciones finales en el intervalo de 0,020 nM a 100 μM . Las células del ovario de hámster chino (CHO) que sobreexpresan los receptores FPR1 humanos o FPR2 humanos se cultivaron en un medio F-12 (de Ham) suplementado con 10 % de FBS calificado, 250 $\mu\text{g}/\text{ml}$ de zeocina y 300 $\mu\text{g}/\text{ml}$ de higromicina (Life Technologies). Las reacciones se iniciaron al agregar 2,000 células de FPR2 humanas por cavidad o 4,000 células FPR1 humanas por cavidad en PBS de Dulbecco (con calcio y magnesio) (Life Technologies) complementado con BSA al 0,1 % (Perkin-Elmer). Las mezclas de reacción se incubaron durante 30 minutos a temperatura ambiente. El nivel de cAMP intracelular se determinó usando el kit de reactivo de prueba de cAMP de HTRF HiRange (Cisbio) de acuerdo con las instrucciones del fabricante. Se prepararon soluciones de anti-cAMP conjugado con criptato y cAMP marcado con fluoróforo d2 en una solución amortiguadora de la lisis suministrada por separado. Una vez completada la reacción, las células se lisaron con el

60

mismo volumen de la solución d2-cAMP y la solución anti-cAMP. Después de una incubación a temperatura ambiente de 1 hora, se midió la intensidad de fluorescencia resuelta en el tiempo usando el sistema Envision (Perkin-Elmer) a 400 nm de excitación y emisión dual a 590 nm y 665 nm. Se construyó una curva de calibración con un estándar de cAMP externo a concentraciones que varían de 1 μM a 0,1 μM graficando la relación de la intensidad de la fluorescencia desde la emisión de 665 nm hasta la intensidad desde la emisión de 590 nm contra las concentraciones de AMPc. La potencia y la actividad de un compuesto para inhibir la producción de cAMP se determinó entonces ajustando a una ecuación logística de 4 parámetros a partir de un gráfico del nivel de cAMP frente a las concentraciones del compuesto.

5 Los ejemplos desvelados a continuación se probaron en el ensayo de cAMP de FPR2 y FPR1 descrito anteriormente y se descubrió que tienen actividad agonista de FPR2 y/o FPR1. Se observó un intervalo de valores de CI_{50} de $<1 \mu\text{M}$ (1000 nM) en uno de los ensayos. La tabla 1 a continuación enumera los valores de CE_{50} en los ensayos de cAMP de FPR2 y FPR1 medidos para los siguientes ejemplos.

15

Tabla 1.

| Ejemplo | hFPR2 cAMP2 CE_{50} (uM) | hFPR1 cAMP CE_{50} (uM) |
|---------|-----------------------------------|----------------------------------|
| 15 | 0,0084 | 0,20 |
| 16 | 0,0093 | 0,39 |
| 17 | 0,010 | 0,17 |
| 26 | 0,38 | 0,21 |
| 27 | 0,40 | 0,95 |
| 28 | 0,56 | 1,2 |
| 36 | 0,0097 | 0,28 |
| 47 | 0,33 | 1,6 |
| 48 | 0,56 | 0,93 |
| 49 | 0,85 | 2,1 |
| 58 | 0,0092 | 0,28 |
| 66 | 0,00032 | 0,10 |
| 76 | 0,00081 | 0,010 |
| 77 | 0,00068 | 0,0088 |
| 78 | 0,00089 | 0,042 |
| 82 | 0,011 | 0,014 |
| 86 | 0,00014 | 0,032 |
| 125 | 0,0090 | 0,33 |
| 129 | 0,0094 | 0,17 |
| 139 | 0,010 | 0,15 |
| 145 | 0,00036 | 0,015 |
| 166 | 0,0080 | 0,33 |
| 174 | 0,45 | 0,90 |
| 175 | 0,52 | 2,6 |
| 176 | 0,78 | 1,2 |
| 177 | 0,84 | 1,7 |
| 183 | 0,00046 | 0,00056 |
| 184 | 0,0081 | 1,5 |
| 188 | 0,00013 | 0,025 |
| 197 | 0,00076 | 0,22 |
| 199 | 0,00028 | 0,14 |

Los siguientes ejemplos se probaron en el ensayo hFPR2 descrito anteriormente y se encontró que tuvieron actividad agonista de hFPR2 con valores de CE_{50} de $\leq 0,005 \mu\text{M}$ (5 nM): 1, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 29, 30, 31, 33, 51, 54, 56, 57, 61, 67, 68, 69, 70, 72, 79, 80, 81, 88, 91, 93, 98, 105, 106, 107, 108, 109, 111, 112, 113, 115, 116, 118, 121, 122, 133, 136, 137, 138, 141, 143, 146, 150, 151, 152, 154, 155, 163, 164, 165, 168, 171, 172, 173, 182, 186, 187, 190, 191, 194, 196, 202, 206, 207 y 210.

20

Los siguientes ejemplos se probaron en el ensayo de hFPR2 descrito anteriormente y se encontró que tuvieron actividad agonista de hFPR2 con valores de CE_{50} entre $0,005 \mu\text{M}$ y $0,040 \mu\text{M}$: 2, 13, 14, 18, 19, 20, 32, 34, 35, 37, 38, 39, 52, 55, 59, 63, 64, 71, 73, 74, 83, 84, 85, 89, 92, 96, 97, 102, 103, 104, 110, 114, 119, 120, 123, 124, 128, 131, 132, 135, 140, 142, 149, 156, 158, 167, 169, 178, 185, 192, 193, 195, 198, 200, 201, 203, 204, 205, 208 y 209.

25

Los siguientes ejemplos se probaron en el ensayo de hFPR2 descrito anteriormente y se encontró que tuvieron actividad agonista de hFPR2 con valores de CE_{50} entre $0,04 \mu\text{M}$ y $1 \mu\text{M}$: 3, 21, 22, 23, 24, 25, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 50, 53, 60, 62, 65, 75, 87, 90, 94, 95, 99, 100, 101, 117, 126, 127, 130, 134, 144, 147, 148, 157, 159, 160, 161, 162, 170, 179, 180, 181 y 189.

30

COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS Y MÉTODOS DE USO

Los compuestos de la presente invención se pueden administrar a mamíferos, preferiblemente seres humanos, para el tratamiento de varias afecciones y trastornos que incluyen aterosclerosis, insuficiencia cardíaca, enfermedades pulmonares que incluyen asma, COPD y fibrosis quística; enfermedades neuroinflamatorias que incluyen esclerosis múltiple, enfermedad de Alzheimer y apoplejía; y enfermedades inflamatorias crónicas tales como enfermedad inflamatoria del intestino, artritis reumatoide, psoriasis, sepsis y fibrosis renal.

A menos que se especifique de otra manera, los siguientes términos tienen los significados indicados. El término "sujeto" se refiere a cualquier ser humano u otra especie de mamífero que podría beneficiarse potencialmente del tratamiento con un agonista de FPR2 y/o FPR1 tal como lo entienden los expertos en este campo. Algunos sujetos incluyen seres humanos de cualquier edad con factores de riesgo de enfermedad cardiovascular. Los factores de riesgo comunes incluyen la edad, el sexo, el peso, los antecedentes familiares, la apnea del sueño, el consumo de alcohol o tabaco, la arritmia por inactividad física o signos de resistencia a la insulina tales como acantosis nigricans, hipertensión, dislipidemia o síndrome de ovario poliquístico (PCOS). El término "paciente" significa una persona adecuada para terapia según lo determinen los profesionales en el campo. "Tratamiento" o "medicación" cubren el tratamiento de un paciente o sujeto como lo entienden los profesionales en este campo. "Prevención" o "prevenir" cubre el tratamiento preventivo (es decir, profilaxis y/o reducción del riesgo) de un estado de enfermedad subclínico en un paciente o sujeto dirigido a reducir la probabilidad de que ocurra un estado de enfermedad clínico según lo entienden los médicos en este campo. Los pacientes son seleccionados para una terapia preventiva basada en los factores que se sabe que aumentan el riesgo de padecer un estado de enfermedad clínica en comparación con la población general. "Cantidad terapéuticamente efectiva" significa una cantidad de un compuesto que es eficaz tal como lo entienden los expertos en este campo.

Otro aspecto de la invención son las composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la fórmula I en combinación con un vehículo farmacéutico.

Otro aspecto de la invención son las composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la fórmula I en combinación con al menos otro agente terapéutico y un vehículo farmacéutico.

"Composición farmacéutica" significa una composición que comprende un compuesto de la invención en combinación con al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable adicional. Un "vehículo farmacéuticamente aceptable" se refiere a medios generalmente aceptados en la técnica para el suministro de agentes biológicamente activos a animales, en particular, mamíferos, que incluyen, es decir, un adyuvante, excipiente o vehículo, tales como diluyentes, agentes conservadores, rellenadores, agentes reguladores del flujo, agentes, agentes disgregantes, agentes humectantes, agentes emulsionantes, agentes de suspensión, agentes edulcorantes, agentes saborizantes, agentes perfumantes, agentes antibacterianos, agentes antifúngicos, agentes lubricantes y agentes dispensadores, dependiendo de la naturaleza del modo de administración y las formas de dosificación.

Los vehículos farmacéuticamente aceptables se formulan de acuerdo con una serie de factores dentro del alcance de los expertos en la materia. Estos incluyen, sin limitación: el tipo y la naturaleza del agente activo que se formula; el sujeto al que se administrará la composición que contiene el agente; la ruta prevista de administración de la composición; y la indicación terapéutica que se tiene como objetivo. Los vehículos farmacéuticamente aceptables incluyen medios líquidos tanto acuosos como no acuosos, así como varias formas de dosificación sólidas y semisólidas. Los vehículos pueden incluir varios ingredientes y aditivos diferentes además del agente activo, incluyendo los ingredientes adicionales en la formulación por varias razones, por ejemplo, la estabilización del agente activo, aglutinantes, etc., bien conocidos por los expertos en la materia. Las descripciones de vehículos farmacéuticamente aceptables adecuados, y los factores implicados en su selección, se encuentran en varias fuentes fácilmente disponibles tales como, por ejemplo, Allen, L.V., Jr. y otros, *Remington: The Science and Practice of Pharmacy* (2 volúmenes), 22ª edición, Pharmaceutical Press (2012).

Particularmente cuando se proporciona como una sola unidad de dosificación, existe la posibilidad de una interacción química entre los ingredientes activos combinados. Por esta razón, cuando el compuesto de la presente invención y un segundo agente terapéutico se combinan en una única unidad de dosificación, se formulan de tal manera que aunque los ingredientes activos se combinan en una sola unidad de dosificación, el contacto físico entre los ingredientes activos se minimiza (es decir, es reducido). Por ejemplo, un ingrediente activo puede ser un recubierto entéricamente. Mediante el recubrimiento entérico de uno de los ingredientes activos, es posible no solo minimizar el contacto entre los ingredientes activos combinados, sino que también es posible controlar la liberación de uno de estos componentes en el tracto gastrointestinal de tal manera que uno de estos componentes sea no sea liberado en el estómago, sino que se libere en los intestinos. Uno de los ingredientes activos también puede estar recubierto con un material que afecta a una liberación sostenida en todo el tracto gastrointestinal y también sirve para minimizar el contacto físico entre los ingredientes activos combinados. Además, el componente de liberación sostenida puede recubrirse adicionalmente con un recubrimiento entérico de modo que la liberación de este componente ocurra solo en el intestino. Todavía otro enfoque implicaría la formulación de un producto de combinación en el cual un componente está recubierto con un polímero de liberación sostenida y/o entérica, y el otro

componente también está recubierto con un polímero tal como una hidroxipropil metilcelulosa (HPMC) de grado de viscosidad baja u otros materiales apropiados como se conoce en la técnica, a fin de separar adicionalmente los componentes activos. El recubrimiento de polímero sirve para formar una barrera adicional a la interacción con el otro componente.

5 Otro aspecto de la invención es un método para tratar una enfermedad cardíaca que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la fórmula I a un paciente.

10 Otro aspecto de la invención es un método para tratar la enfermedad cardíaca en donde la enfermedad cardíaca se selecciona del grupo que consiste en angina de pecho, angina inestable, infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca, enfermedad coronaria aguda, insuficiencia cardíaca aguda, insuficiencia cardíaca crónica y daño iatrogénico cardíaco.

15 Otro aspecto de la invención es un método para tratar una enfermedad cardíaca en donde el tratamiento es después de un infarto de miocardio.

Otro aspecto de la invención es un método para tratar una enfermedad cardíaca que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la fórmula I a un paciente en conjunción con otros agentes terapéuticos.

20 Los compuestos de esta invención se pueden administrar por cualquier medio adecuado, por ejemplo, por vía oral, tales como tabletas, cápsulas (cada una de las cuales incluye formulaciones de liberación sostenida o de liberación controlada), píldoras, polvos, gránulos, elixires, tinturas, suspensiones (incluyendo nanosuspensiones, microsuspensiones, dispersiones secadas por pulverización), jarabes, y emulsiones; sublingualmente; bucalmente; parenteralmente, tal como mediante inyección subcutánea, intravenosa, intramuscular o intraesternal, o técnicas de infusión (por ejemplo, como soluciones o suspensiones acuosas o no acuosas inyectables estériles); por vía nasal, incluida la administración a las membranas nasales, como por pulverización por inhalación; tópicamente, tal como en la forma de una crema o ungüento; o rectalmente, tal como en la forma de supositorios. Los mismos se pueden administrar solos, pero generalmente se administrarán con un vehículo farmacéutico seleccionado sobre la base de la ruta de administración elegida y la práctica farmacéutica estándar.

25 El régimen de dosificación para los compuestos de la presente invención variará, por supuesto, dependiendo de factores conocidos, tales como las características farmacodinámicas del agente particular y su modo y vía de administración; la especie, edad, sexo, salud, condición médica y peso del receptor; la naturaleza y el alcance de los síntomas; el tipo de tratamiento concurrente; la frecuencia del tratamiento; la vía de administración, la función renal y hepática del paciente, y el efecto deseado.

30 A modo de orientación general, la dosificación oral diaria de cada ingrediente activo, cuando se usa para los efectos indicados, variará entre aproximadamente 0,01 a aproximadamente 5000 mg por día, preferiblemente entre aproximadamente 0,1 a aproximadamente 1000 mg por día, y aún más preferiblemente entre aproximadamente 0,1 a aproximadamente 250 mg por día. Por vía intravenosa, las dosis más preferidas variarán de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 10 mg/kg/minuto durante una infusión a velocidad constante. Los compuestos de esta invención se pueden administrar en una sola dosis diaria, o la dosificación diaria total se puede administrar en dosis divididas de dos, tres o cuatro veces al día.

35 Las formas de dosificación (composiciones farmacéuticas) adecuadas para administración pueden contener de aproximadamente 1 miligramo a aproximadamente 2000 miligramos del ingrediente activo por unidad de dosificación. En estas composiciones farmacéuticas, el ingrediente activo ordinariamente estará presente en una cantidad de aproximadamente 0,1-95 % en peso basado en el peso total de la composición. Una cápsula típica para administración oral contiene al menos uno de los compuestos de la presente invención (250 mg), lactosa (75 mg) y estearato de magnesio (15 mg). La mezcla se hace pasar a través de un tamiz de malla 60 y se rellena en una cápsula de gelatina n.º 1. Se produce una preparación inyectable típica colocando asépticamente al menos uno de los compuestos de la presente invención (250 mg) en un vial, liofilizando asépticamente y sellando. Para su uso, los contenidos del vial se mezclan con 2 ml de solución salina fisiológica, para producir una preparación inyectable.

40 Los compuestos de la presente invención se pueden emplear en combinación con otros agentes terapéuticos adecuados útiles en el tratamiento de las enfermedades o trastornos antes mencionados que incluyen: agentes antiateroscleróticos, agentes antidislipidémicos, agentes antidiabéticos, agentes antihiper glucémicos, agentes antihiperinsulinémicos, agentes antitrombóticos, agentes antirretinopáticos, agentes antineuropáticos, agentes antinefropáticos, agentes antiisquémicos, agentes antihipertensivos, agentes antiobesidad, agentes antihiperlipidémicos, agentes antihipertrigliceridémicos, agentes hipercolesterolémicos, agentes antirestenóticos, agentes antipáncreáticos, agentes hipolipemiantes, agentes anoréxicos, agentes mejoradores de la especificación, agentes antidemencia, agentes que promueven la cognición, supresores del apetito, agentes para tratar la insuficiencia cardíaca, agentes para tratar la enfermedad arterial periférica, agentes para tratar tumores malignos y

45
50
55
60
65

- Los compuestos de la invención pueden usarse con al menos uno de los siguientes agentes de insuficiencia cardíaca seleccionados de diuréticos en forma de asa, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ACE), bloqueadores del receptor de angiotensina II (ABR), inhibidores del receptor de angiotensina-nepililina (ARNI), bloqueadores beta, antagonistas del receptor de mineralocorticoides, donantes de nitroxilo, agonistas de RXFP1, agonistas de APJ y agentes cardiotónicos. Estos agentes incluyen, pero no están limitados a, furosemida, bumetanida, torsemida, sacubitril-valsartan, diuréticos de tiazida, captoprilo, enalaprilo, lisinoprilo, carvedilol, metoprolol, bisoprolol, serelaxina, espironolactona, eplerenona, ivabradina, candesartán, eprosartán, irbestarina, losartán, olmesartán, telmisartán y valsartán.
- Los compuestos de la presente invención se pueden emplear en combinación con al menos uno de los siguientes agentes terapéuticos en el tratamiento de la aterosclerosis, agentes antihiperlipidémicos, agentes de elevación del HDL en el plasma, agentes antihipercolesterolémicos, inhibidores de la biosíntesis del colesterol (tales como inhibidores de HMG CoA reductasa), agonistas de LXR, probucol, raloxifeno, ácido nicotínico, niacinamida, inhibidores de la absorción de colesterol, agentes de captura de ácidos biliares (tales como las resinas de intercambio aniónico, o las aminas cuaternarias (por ejemplo, colestiramina o colestipol)), inductores del receptor de lipoproteínas de baja densidad, clofibrato, fenofibrato, benzofibrato, ciprofibrato, gemfibrozil, vitamina B₆, vitamina B₁₂, vitaminas antioxidantes, bloqueadores β, agentes antidiabéticos, antagonistas de la angiotensina II, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina, inhibidores de la agregación plaquetaria, antagonistas del receptor de fibrinógeno, aspirina y derivados del ácido fibrico.
- Los compuestos de la presente invención se pueden emplear en combinación con al menos uno de los siguientes agentes terapéuticos para tratar el inhibidor de la biosíntesis del colesterol, particularmente un inhibidor de la HMG-CoA reductasa. Los ejemplos de inhibidores de HMG-CoA reductasa adecuados incluyen, pero no se limitan a, lovastatina, simvastatina, pravastatina, fluvastatina, atorvastatina y rosuvastatina.
- Los compuestos de la invención pueden usarse en combinación con al menos uno de los siguientes agentes antidiabéticos dependiendo de la terapia objetivo deseada. Los estudios indican que la diabetes y la modulación de la hiperlipidemia se pueden mejorar aún más mediante la adición de un segundo agente al régimen terapéutico. Los ejemplos de los agentes antidiabéticos incluyen, pero no se limitan a, sulfonilureas (tales como clorpropamida, tolbutamida, acetohexamida, tolazamida, gliburida, gliclazida, glinasa, glimepirida y glipizida), biguanidas (tales como metformina), tiazolidindionas (tales como ciglitazona, pioglitazona, troglitazona y rosiglitazona), y sensibilizadores de la insulina relacionados, tales como activadores selectivos y no selectivos de PPARα, PPARβ y PPARγ; deshidroepiandrosterona (también denominada como DHEA o su éster de sulfato conjugado, DHEA-SO₄); anti-glucocorticoides; inhibidores de TNFα; inhibidor de dipeptidil peptidasa IV (DPP4) (tales como sitagliptina, saxagliptina), agonistas o análogos de GLP-1 (tales como exenatida), inhibidores de α-glucosidasa (tales como acarbosa, miglitol y voglibosa), pramlintida (un análogo sintético de la hormona humana de amilina), otros secretagogos de insulina (tales como repaglinida, gliquidona y nateglinida), insulina, así como los agentes terapéuticos descritos anteriormente para tratar la aterosclerosis.
- Los compuestos de la invención se pueden usar en combinación con al menos uno de los siguientes agentes antiobesidad seleccionados de fenilpropanolamina, fentermina, dietilpropión, mazindol, fenfluramina, dexfenfluramina, fentiramina, agentes agonistas de β₃-adrenorreceptores; sibutramina, inhibidores de la lipasa gastrointestinal (tales como orlistat) y leptinas. Otros agentes utilizados en el tratamiento de la obesidad o los trastornos relacionados con la obesidad incluyen el neuropéptido Y, enteroestatina, colecitoquinina, bombesina, amilina, receptores de histamina H₃, moduladores del receptor D₂ de dopamina, hormona estimulante de melanocitos, factor liberador de corticotropina, galanina y ácido gamma aminobutírico (GABA).
- Los compuestos de la presente invención también son útiles como compuestos estándar o de referencia, por ejemplo como un estándares o control de calidad, en pruebas o ensayos que implican al FPR2. Tales compuestos se pueden proporcionar en un kit comercial, por ejemplo, para su uso en investigación farmacéutica que implica la actividad de FPR2. Por ejemplo, un compuesto de la presente invención podría usarse como referencia en un ensayo para comparar su actividad conocida con un compuesto con una actividad desconocida. Esto garantizaría al experimentador que el ensayo se estuviera realizando de forma adecuada y proporcionaría una base para la comparación, especialmente si el compuesto de ensayo fue un derivado del compuesto de referencia. Cuando se desarrollan nuevos ensayos o protocolos, los compuestos de acuerdo con la presente invención podrían usarse para probar su efectividad. Los compuestos de la presente invención también pueden usarse en ensayos de diagnóstico que implican FPR2.
- La presente invención también abarca un artículo de fabricación. Como se usa en este documento, el artículo de fabricación está propuesto para incluir, pero no se limita a, kits y paquetes. El artículo de fabricación de la presente invención comprende: (a) un primer recipiente; (b) una composición farmacéutica localizada dentro del primer recipiente, en donde la composición comprende un primer agente terapéutico, que comprende un compuesto de la presente invención o una forma de la sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y c) un inserto del envase que indica que la composición farmacéutica puede usarse para el tratamiento de dislipidemias y las secuelas de las mismas. En otra modalidad, el inserto del envase indica que la composición farmacéutica puede usarse en combinación (como se definió previamente) con un segundo agente terapéutico para el tratamiento de dislipidemias

y las secuelas de las mismas. El artículo de fabricación puede comprender además: (d) un segundo recipiente, en donde los componentes (a) y (b) están ubicados dentro del segundo recipiente y el componente (c) está ubicado dentro o fuera del segundo recipiente. Situado dentro del primer y segundo recipientes significa que el recipiente respectivo mantiene el artículo dentro de sus límites. El primer recipiente es un receptáculo utilizado para contener una composición farmacéutica. Este recipiente puede ser para la fabricación, almacenamiento, envío y/o venta individual/a granel. El primer recipiente está destinado a cubrir una botella, jarra, vial, matraz, jeringa, tubo (por ejemplo, para una preparación de crema) o cualquier otro recipiente utilizado para fabricar, mantener, almacenar o distribuir un producto farmacéutico. El segundo recipiente es el que se usa para contener el primer recipiente y, opcionalmente, el inserto del envase. Los ejemplos del segundo recipiente incluyen, pero no se limitan a, cajas (por ejemplo, de cartón o de plástico), rejillas, cajas de cartoncillo, bolsas (por ejemplo, bolsas de papel o de plástico), bolsitas y sobrecitos. El inserto del envase se puede unir físicamente al exterior del primer recipiente mediante una cinta, pegamento, grapa u otro método de fijación, o puede permanecer dentro del segundo recipiente sin ningún medio físico de fijación al primer recipiente. Alternativamente, el inserto del envase está ubicado en el exterior del segundo recipiente. Cuando se encuentra en el exterior del segundo recipiente, es preferible que el inserto del envase esté unido físicamente mediante una cinta, pegamento, grapa u otro método de fijación. Alternativamente, el mismo puede estar adyacente o tocar el exterior del segundo recipiente sin estar físicamente unido. El inserto del envase es una etiqueta, calcomanía, marcador, etc. que describe la información relacionada con la composición farmacéutica ubicada dentro del primer recipiente. La información descrita generalmente será determinada por la agencia reguladora que rige el área en donde se venderá el artículo de fabricación (por ejemplo, la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos de América). Preferiblemente, el inserto del envase enumera específicamente las indicaciones para las que se ha aprobado la composición farmacéutica. El inserto del envase puede estar hecho de cualquier material sobre el que una persona pueda leer la información contenida en el mismo o sobre el mismo. Preferiblemente, el inserto del envase es un material imprimible (por ejemplo, papel, plástico, cartón, papel de aluminio, papel o plástico con respaldo adhesivo, etc.) sobre el que se ha formado la información deseada (por ejemplo, impresa o aplicada).

MÉTODOS QUÍMICOS

Las abreviaturas como se usan en la presente especificación, se definen de la siguiente manera: "1x" por una vez, "2x" por dos veces, "3x" por tres veces, "°C" por grados Celsius, "ac." por acuoso, "col." por columna, "eq." para equivalente o equivalentes, "g" para gramo o gramos, "mg" para miligramo o miligramos, "l" para litro o litros, "ml" para mililitro o mililitros, "μl" para microlitro o microlitros, "N" para normal, "M" para molar, "nM" para nanomolar, "mol" para mol o moles, "mmol" para milimol o milimoles, "min" para minuto o minutos, "h" para hora u horas", "ta" para temperatura ambiente, "TR" para el tiempo de retención, "ON" para toda la noche, "atm" para atmosférico, "psi" para libras por pulgada cuadrada, "con." para concentrado, "ac." para "acuoso", "sat" o "sat." para saturado, "PM" para peso molecular, "mw" o "μonda" para microondas, "pf" para punto de fusión, "Wt" por peso, "EM" o "Espec. de masas" para espectrometría de masas, "IEN" para espectroscopía de masas por ionización por electrorrociado, "HR" para alta resolución, "HRMS" para espectrometría de masas de alta resolución, "LCMS" para espectrometría de masas por cromatografía líquida, "HPLC" para cromatografía líquida de alta presión, "HPLC RP" para HPLC de fase inversa, "TLC" o "tlc" para cromatografía en capa fina, "RMN" para espectroscopía de resonancia magnética nuclear, "nOe" para espectroscopía de efecto Overhauser nuclear, "1H" para protón, "δ" para delta, "s" para singlete, "d" para doblete, "t" para triplete, "q" para cuarteto, "m" para multiplete, "a" para ancho, "Hz" para hercio, y "α", "β", "R", "S", "E" y "Z" son designaciones estereoquímicas familiares para un experto en la materia.

| | |
|---|--|
| Ac | Acético |
| AcOH | Ácido acético |
| ACN (o MeCN) | acetonitrilo |
| APF | aminofenil fluoresceína |
| BINAP | 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo |
| BISPIN | Bis(pinacolato)diboro |
| Bn | bencilo |
| Boc | <i>tert</i> -butil carbonilo |
| Boc ₂ O | Dicarbonato de di- <i>tert</i> -butilo |
| Bu | butilo |
| dba (Pd ₂ (dba) ₃) | Dibencilidenoacetona |
| CMBP | cinometiltributilfosforano |
| DCM | diclorometano |
| DEAD | azodicarboxilato de dietilo |
| DIAD | azodicarboxilato de diisopropilo |
| Diamida | N,N,N',N'-tetrametilazodicarbonamida (1,1'-azobis(N,N-dimetilformamida)) |
| DIEA | diisopropiletilamina |
| DMAP | 4-dimetilaminopiridina |
| DME | Dimetilformamida |
| dppf | 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno |
| (DtBPF)PdCl ₂ | dicloruro de 1,1'-bis(di- <i>tert</i> -butilfosfino)ferroceno paladio |

(continuación)

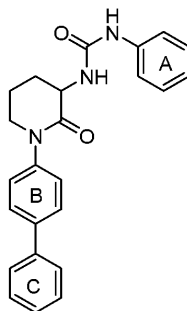
| | |
|----------|--|
| Et | etilo |
| EtOH | etanol |
| EtOAc | acetato de etilo |
| HATU | hexafluorofostato de 2-(7-Aza-1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio |
| HBTU | hexafluorofostato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio |
| i-Bu | isobutilo |
| i-Pr | isopropilo |
| LAH | hidruro de litio y aluminio |
| Me | metilo |
| MeOH | metanol |
| NMM | N-metilmorfolina |
| NMP | N-metilpirrolidona |
| PCC | clorocromato de piridinio |
| Ph | fenilo |
| Pr | propilo |
| TA o ta | temperatura ambiente |
| t-Bu | <i>tert</i> -butilo |
| TBDMS-Cl | t-butildimetilclorosilano |
| TBDMS | t-butildimetilsililo |
| TBDPS | t-butildifenilsililo |
| TBDPS-Cl | t-butildifenilclorosilano |
| TEA | Trietilamina |
| TEA | Ácido trifluoroacético |
| THF | tetrahidrofurano |
| TMAD | N,N,N',N'-tetrametilazodicarbonamida (1,1'-azobis(N,N-dimetilformamida)) |
| Ts | tosilo |

5 Los compuestos de esta invención se pueden preparar mediante diversos métodos conocidos en la técnica que incluyen los de los siguientes esquemas y en la sección de modalidades específicas. La numeración de la estructura y la numeración variable que se muestran en los esquemas sintéticos son distintas de, y no deben confundirse con, la estructura o numeración variable en las reivindicaciones o el resto de la especificación. Las variables en los esquemas están destinadas solo a ilustrar cómo hacer algunos de los compuestos de esta invención.

10 La divulgación no está limitada a los ejemplos ilustrativos anteriores y los ejemplos deben considerarse en todos los aspectos como ilustrativos y no como restrictivos, y por lo tanto, está propuesta para incluir todos los cambios que entran dentro del significado e intervalo de equivalencia de las reivindicaciones.

15 También se reconocerá que otra consideración importante en la planificación de cualquier ruta sintética en este campo es la elección juiciosa del grupo protector utilizado para la protección de los grupos funcionales reactivos presentes en los compuestos descritos en esta invención. Una referencia autorizada que describe las muchas alternativas para el profesional capacitado es Greene, T.W. y otros, *Protecting Groups in Organic Synthesis*, 4ª edición, Wiley (2007)).

20 Los compuestos que tienen la Fórmula general (I): donde A, B y C se definieron anteriormente como Ar¹, Ar² y Ar³, respectivamente, se pueden preparar mediante uno o más de los esquemas de síntesis siguientes.

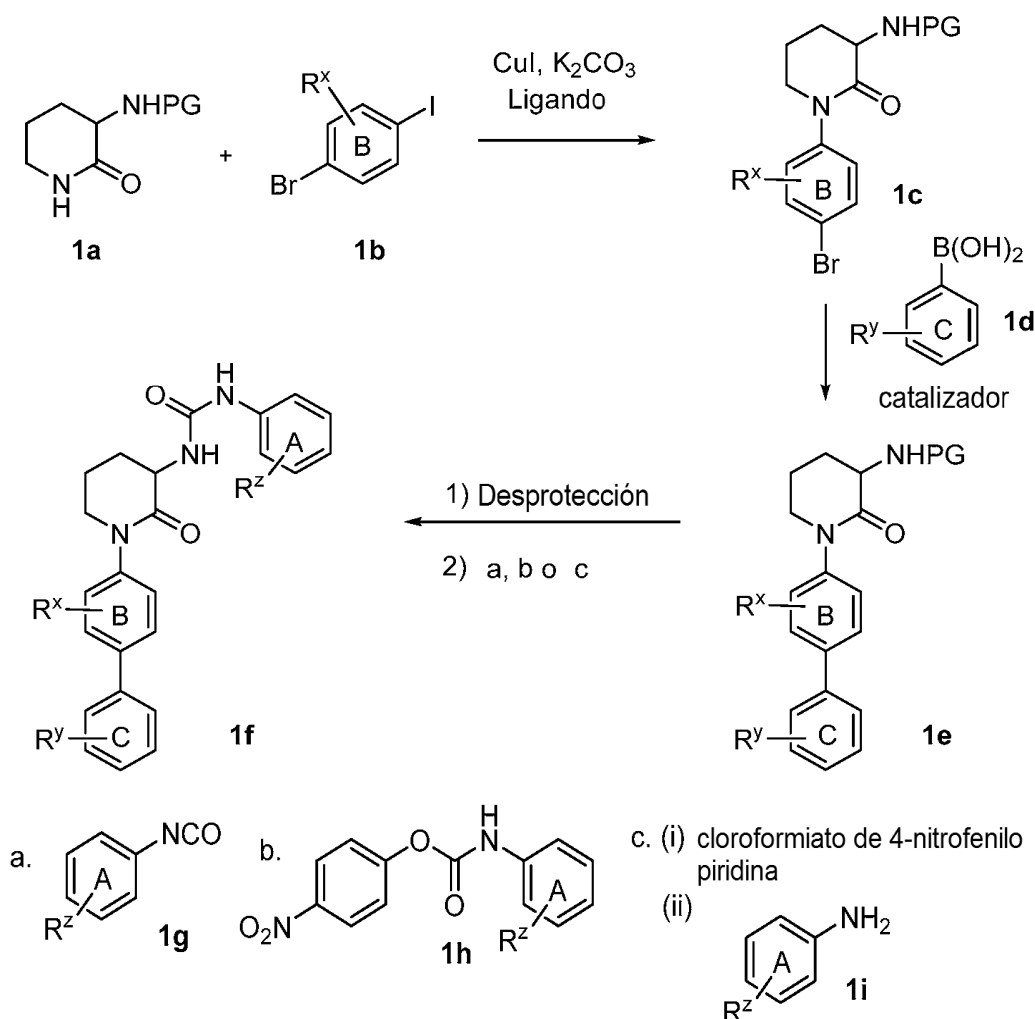


(I)

25 Los compuestos de 1-arilpiperidinona de esta invención en donde los anillos A, B y C son anillos de fenilo sustituido pueden prepararse por la ruta general mostrada en el Esquema 1, comenzando desde una 3-aminopiperidin-2-ona **1a** protegida adecuadamente, en donde PG es un grupo protector tal como Boc o Cbz. El acoplamiento catalizado

por cobre de **1a** a un yodobenceno **1b** sustituido u otro compuesto de haloarilo o heteroarilo adecuado en un disolvente adecuado tal como butanol o dioxano, en la presencia de una base tal como carbonato de potasio y un ligando adecuado tal como N,N'-dimetiletilendiamina, puede producir 1-fenilpiperidinonas **1e**. Los métodos adicionales para esta transformación incluyen otras variaciones de la amidación catalizada por cobre de Ullmann, Goldberg y Buchwald o la amidación catalizada por Pd de Buchwald dependiendo de la naturaleza del anillo B, usando los métodos conocidos por un experto en la materia para este tipo de acoplamientos (véase por ejemplo Yin & Buchwald *Organic Lett.* 2000, 2, 1101; Klapers y otros, *JACS*, 2001, 123, 7727; Klapers y otros, *JACS*, 2002, 124, 7421; Yin & Buchwald *JACS*. 2002, 124, 6043; Kiyomor, Madoux y Buchwald, *Tet. Lett.*, 1999, 40, 2657). El posterior acoplamiento catalizado con paladio de **1c** a un ácido fenilborónico **1d** adecuadamente sustituido, o un reactivo de boronato o trifluoroborato análogo, puede proporcionar el compuesto de biarilo **1e**. La eliminación del grupo protector Boc o Cbz de **1e**, seguido de la condensación de la amina libre resultante con un isocianato de fenilo adecuadamente sustituido, **1g** o fenilcarbamato de 4-nitrofenilo **1h** pueden proporcionar ureas **1f**. Los isocianatos o carbamatos de 4-nitrofenilo adecuados están disponibles comercialmente o pueden obtenerse fácilmente a partir de la anilina correspondiente por los métodos conocidos por los expertos en la materia. Alternativamente, las ureas **1f** pueden obtenerse mediante el tratamiento de la 3-aminopiperidinona intermedia desprotegida con clorocarbamato de 4-nitrofenilo para formar el carbamato, seguido de condensación con una anilina **1j** apropiadamente sustituida. Los expertos en la materia también reconocerán que los compuestos adicionales de esta invención en donde los anillos A, B o C son anillos de heteroarilo, tales como piridina, pirimidina, tiazol, etc., también se pueden preparar usando los métodos descritos en el Esquema 1 sustituyendo el yoduro de heteroarilo o bromo por **1b**, el ácido heteroarilborónico o boronato por **1d** y heteroarilamina, isocianato o carbamato de p-nitrofenilo por **1e**.

Esquema 1



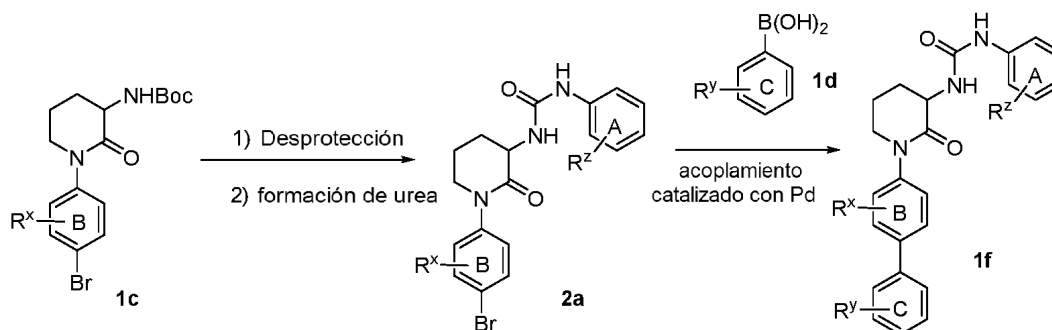
25

30

Alternativamente como se describe en el Esquema 2, los compuestos de esta invención se pueden preparar a partir del compuesto intermedio **1c** desprotegiendo primero la amina y formando el enlace de urea al anillo A usando las condiciones descritas anteriormente para la conversión de **1e** en **1f** para proporcionar los compuestos 2a. El compuesto 2a se puede acoplar luego con un ácido borónico o boronato apropiado en condiciones de catálisis de Pd

como se muestra en el Esquema 1 para la transformación de **1c** en **1e**.

Esquema 2

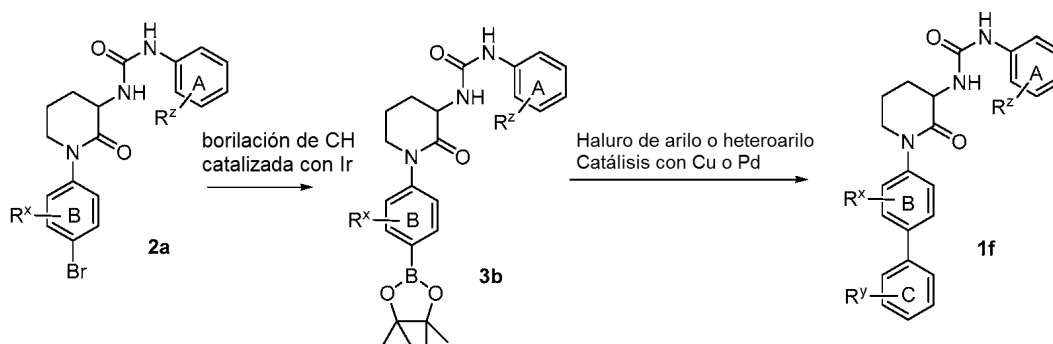


5

Adicionalmente, los compuestos de esta invención se pueden preparar a partir del compuesto intermedio **2a** mediante la conversión al boronato **3b** usando la borilación de C-H catalizada por iridio según el método de Suzuki y Miyaura seguido del acoplamiento de la especie de pinacolato de boro resultante con los haluros de arilo o heteroarilo usando los procesos catalizados por paladio o cobre para proporcionar los compuestos **1f**.

10

Esquema 3



15

Otras características de la invención se pondrán de manifiesto en el curso de las siguientes descripciones de modalidades a modo de ejemplo que se proporcionan para ilustrar la invención y no se pretende que sean limitativas de la misma.

Los siguientes métodos se usaron en los ejemplos ejemplificados, excepto en donde se indique de otra manera. La purificación de los compuestos intermedios y los productos finales se llevó a cabo mediante cromatografía de fase normal o de fase inversa. La cromatografía en fase normal se llevó a cabo usando cartuchos de SiO₂ preenvasados eluyendo con los gradientes ya sea de hexanos y acetato de etilo o de DCM y MeOH a menos que se indique de otra manera. La HPLC preparativa de fase inversa se llevó a cabo usando columnas C18 con UV 220 nm o la detección de LCMS preparativa eluyendo con gradientes del disolvente A (90 % de agua, 10 % de MeOH, 0,1 % de TFA) y el disolvente B (10 % de agua, 90 % de MeOH, 0,1 % de TFA) o con gradientes del disolvente A (95 % de agua, 5 % de ACN, 0,1 % de TFA) y el disolvente B (5 % de agua, 95 % de ACN, 0,1 % de TFA) o con los gradientes del disolvente A (95 % de agua, 2 % de ACN, 0,1 % de HCOOH) y el disolvente B (98 % de ACN, 2 % de agua, 0,1 % de HCOOH) o con los gradientes del disolvente A (95 % de agua, 5 % de ACN, 10 mM de NH₄OAc) y el disolvente B (98 % de ACN, 2 % de agua, 10 mM de NH₄OAc) o con gradientes del disolvente A (98 % de agua, 2 % de ACN, 0,1 % de NH₄OH) y el disolvente B (98 % de ACN, 2 % de agua, 0,1 % de NH₄OH).

30

Métodos de CL/EM empleados en la caracterización de los ejemplos. La HPLC/EM analítica de fase inversa se realizó en un sistema Waters Acquity junto con un espectrómetro de masas MICROMASS® ZQ de Waters.

35

Método A: Gradiente lineal de 0 a 100 % de B durante 3 min, con un tiempo de mantenimiento de 0,75 min al 100 % de B;

40

Visualización de UV a 220 nm
 Columna: Waters BEH C18 2,1 x 50 mm
 Velocidad de flujo: 1,0 ml/min
 Disolvente A: 0,1 % de TFA, 95 % de agua, 5 % de acetonitrilo

Disolvente B: 0,1 % de TFA, 5 % de agua, 95 % de acetonitrilo

Método B: Gradiente lineal de 0 a 100 % de B durante 3 min, con un tiempo de mantenimiento de 0,75 min al 100 % de B;

5

Visualización de UV a 220 nm

Columna: Waters BEH C18 2,1 x 50 mm

Velocidad de flujo: 1,0 ml/min

Disolvente A: 10 mM de acetato de amonio, 95 % de agua, 5 % de acetonitrilo.

10

Disolvente B: 10 mM de acetato de amonio, 5 % de agua, 95 % de acetonitrilo.

HPLC analítica: Métodos empleados en la caracterización de los ejemplos

15

Los productos se analizaron mediante HPLC analítica de fase inversa: se llevó a cabo en un sistema de HPLC analítico Shimadzu: sistema que ejecuta el software Discovery VP. TR = tiempo de retención.

20

Método A: columna SunFire C18 (3,5 µm C18, 3,0 x 150 mm). Se usó una elución por gradientes (1,0 ml/min) de 10-100 % del disolvente B durante 12 min y luego 100 % del disolvente B durante 3 minutos. El disolvente A es 95 % de agua, 5 % de acetonitrilo, 0,05 % de TFA y el disolvente B es 5 % de agua, 95 % de acetonitrilo, 0,05 % de TFA, UV de 220 nm.

25

Método B: columna de fenilo XBridge (3,5 µm C18, 3,0 x 150 mm). Se usó la elución con gradientes (1,0 ml/min) de 10-100 % de disolvente B durante 12 min y luego 100 % del disolvente B durante 3 minutos. El disolvente A es 95 % de agua, 5 % de acetonitrilo, 0,05 % de TFA y el disolvente B es 5 % de agua, 95 % de acetonitrilo, 0,05 % de TFA, UV de 220 nm.

30

Método C: Ascentis Express C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 2,7-µm; disolvente A: 95 % de agua, 5 % de acetonitrilo, 0,05 % de TFA; disolvente B: acetonitrilo al 95 %, agua al 5 %, TFA al 0,1 %; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0-100 % B durante 4 minutos, luego una retención de 1 minuto al 100 % de B; Flujo: 1,1 ml/min.

Método D: Ascentis Express C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 2,7 µm; disolvente A: 95 % de agua, 5 % de acetonitrilo con 10 mM de acetato de amonio; disolvente B: acetonitrilo al 95 %, agua al 5 % con acetato de amonio 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0-100 % B durante 4 minutos, luego una retención de 1 minuto al 100 % de B; Flujo: 1,1 ml/min.

35

Método E: Ascentis Express C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 2,7-µm; Disolvente A: 95 % de agua, 5 % de acetonitrilo, 0,05 % de TFA; Disolvente B: acetonitrilo al 95 %, agua al 5 %, TFA al 0,1 %; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0-100 % B durante 3 minutos, luego una retención de 1 minuto al 100 % de B; Flujo: 1,1 ml/min.

Método F: Ascentis Express C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 2,7-µm; Disolvente A: 95 % de agua, 5 % de acetonitrilo con 10 mM de acetato de amonio; Disolvente B: acetonitrilo al 95 %, agua al 5 % con acetato de amonio 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0-100 % B durante 3 minutos, luego una retención de 1 minuto al 100 % de B; Flujo: 1,1 ml/min.

40

Método G: columna SunFire C18 (3,5 µm C18, 3,0 x 150 mm). Se usó elución por gradientes (1,0 ml/min) de 10-100 % del disolvente B durante 25 minutos y luego 100 % del Disolvente B durante 5 minutos. El disolvente A es 95 % de agua, 5 % de acetonitrilo, 0,05 % de TFA y el Disolvente B es 5 % de agua, 95 % de acetonitrilo, 0,05 % de TFA, UV de 220 nm.

45

Método H: Columna de fenilo XBridge (3,5 µm C18, 3,0 x 150 mm). Se usó una elución por gradientes (1,0 ml/min) de 10-100 % del Disolvente B durante 25 minutos y luego 100 % del Disolvente B durante 5 minutos. El disolvente A es 95 % de agua, 5 % de acetonitrilo, 0,05 % de TFA y el Disolvente B es 5 % de agua, 95 % de acetonitrilo, 0,05 % de TFA, UV de 220 nm.

50

Método I: columna SunFire C18 (3,5 µm, 4,6 x 150 mm). Se usó una elución por gradientes (1,0 ml/min) de 10-100 % del Disolvente B durante 12 min y luego 100 % del Disolvente B durante 3 minutos. El disolvente A es 95 % de agua, 5 % de acetonitrilo, 0,05 % de TFA y el Disolvente B es 5 % de agua, 95 % de acetonitrilo, 0,05 % de TFA, UV de 220 nm.

55

Método J: Columna de fenilo XBridge (3,5 µm, 4,6 x 150 mm). Se usó una elución por gradientes (1,0 ml/min) de 10-100 % del Disolvente B durante 12 min y luego 100 % del Disolvente B durante 3 minutos. El disolvente A es 95 % de agua, 5 % de acetonitrilo, 0,05 % de TFA y el Disolvente B es 5 % de agua, 95 % de acetonitrilo, 0,05 % de TFA, UV de 220 nm.

60

Método K: columna SunFire C18 (3,5 µm, 4,6 x 150 mm). Se usó una elución por gradientes (1,0 ml/min) de 10-100 % del Disolvente B durante 25 minutos y luego 100 % del Disolvente B durante 5 minutos. El disolvente A es 95 % de agua, 5 % de acetonitrilo, 0,05 % de TFA y el Disolvente B es 5 % de agua, 95 % de acetonitrilo, 0,05 % de TFA, UV de 220 nm.

Método L: columna de fenilo XBridge (3,5 µm, 4,6 x 150 mm). Se usó una elución por gradientes (1,0 ml/min) de 10-100 % del Disolvente B durante 25 minutos y luego 100 % del Disolvente B durante 5 minutos. El solvente A es 95 % de agua, 5 % de acetonitrilo, 0,05 % de TFA y el solvente B es 5 % de agua, 95 % de acetonitrilo, 0,05 % de TFA, UV de 220 nm.

65

Método M: columna SunFire C18 (3,5 µm, 4,6 x 150 mm). Se usó una elución por gradientes (1,0 ml/min) de 10-100 % del Disolvente B durante 18 min y luego 100 % del Disolvente B durante 5 min. El disolvente A es 95 % de agua, 5 % de acetonitrilo, 0,05 % de TFA y el Disolvente B es 5 % de agua, 95 % de acetonitrilo, 0,05 % de TFA, UV de 220 nm.

Método N: Columna de fenilo XBridge (3,5 μ m, 4,6 x 150 mm). Se usó una elución por gradientes (1,0 ml/min) de 10-100 % del Disolvente B durante 18 min y luego 100 % del Disolvente B durante 5 min. El disolvente A es 95 % de agua, 5 % de acetonitrilo, 0,05 % de TFA y el Disolvente B es 5 % de agua, 95 % de acetonitrilo, 0,05 % de TFA, UV de 220 nm.

5

SFC y métodos de purificación quiral

Método I: partículas Chiralpak AD-H, 250 x 4,6 mm, 5,0- μ m; % CO₂: 60 %, % del disolvente de Co: 40 % {0,2 % DEA IN IPA:A CN (1:1)}, Flujo Total: 4,0 g/min, Contrapresión: 100 bares, Temperatura: 25 °C, UV: 218 nm.

10 Método II: Chiralpak OD-H, 250 x 4,6 mm, partículas de 5,0 μ m; % de CO₂: 60 %, % del disolvente de Co: 40 % {0,2 % DEA IN IPA:A CN (1:1)}, Flujo Total: 4,0 g/min, Contrapresión: 104 bares, Temperatura: 24,9 °C, UV: 287 nm.

Método III: Chiralpak OJ-H, 250 x 4,6 mm, partículas de 5,0 μ m; % CO₂: 60 %, % del Codisolvente: 30 % (DEA al 0,3 % en metanol), flujo total: 4,0 g/min, contrapresión: 101 bares, temperatura: 23,6 °C, UV: 272 nm.

15 Método IV: Chiralpak AS-H, 250 x 4,6 mm, partículas de 5,0 μ m; % CO₂: 60 %, % del Codisolvente: 40 % (DEA al 0,3 % en metanol), flujo total: 4,0 g/min, contrapresión: 102 bares, temperatura: 25,4 °C, UV: 272 nm.

Método V: Chiralcel OJ-H, 250 x 4,6 mm, partículas de 5,0 μ m; % CO₂: 60 %, % del Codisolvente: 40 % (DEA al 0,2 % en metanol), flujo total: 4,0 g/min, contrapresión: 102 bares, temperatura: 24,6 °C, UV: 272 nm.

20 Método VI: partículas de Luxcellulose-2, 250 x 4,6 mm, 5,0 μ m; % de CO₂: 60 %, % del codisolvente: 35 % (DEA al 0,2 % en metanol), flujo total: 3,0 g/min, contrapresión: 101 bares, temperatura: 23,6 °C, UV: 260 nm.

Método VII: partículas de Chiralcel AS-H, 250 x 4,6 mm, 5,0- μ m; % de CO₂: 60 %, % del codisolvente: 40 % (DEA al 0,2 % en metanol), flujo total: 4,0 g/min, contrapresión: 101 bares, temperatura: 24,4 °C, UV: 270 nm.

Método VIII: Chiralpak IC, 250 x 4,6 mm, partículas de 5,0 μ m; % de CO₂: 60 %, % del codisolvente: 40 % (DEA al 0,2 % en metanol), flujo total: 4,0 g/min, contrapresión: 101 bares, temperatura: 24,4 °C, UV: 270 nm.

25 Método IX: columna: chiralpak1F (250 X 4,6 mm), 5 micras, fase móvil: -0,2 % DEA en ETANOL, FLUJO: 1,0 ml/min.

Método X: COLUMNA: LUX AMYLOSE 2 (250 X 4,6 mm), 5 micras, FASE MÓVIL: 0,2 % DEA en n-hexano:etanol: 5:95, flujo: 1,0 ml/min.

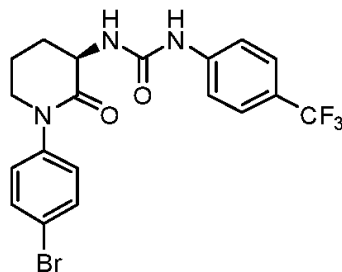
30 Método XI: columna: CHIRALCEL OD-H (250 X 4,6 mm), 5 micras, fase móvil: -0,2 % DEA en n-hexano:etanol: 70:30, flujo: 1,0 ml/min.

Método XII: columna: CHIRAL PAK ID (250 X 4,6 mm), 5 micras, fase móvil: -0,1 % DEA en metanol, flujo: 1,0 ml/min.

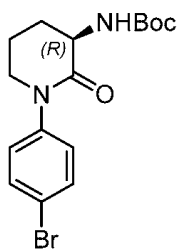
35 RMN empleada en la caracterización de los ejemplos. Los espectros de RMN ¹H se obtuvieron con espectrómetros de la transformada de Fourier Bruker o JEOL® que funcionan a frecuencias de la siguiente manera: RMN ¹H: 400 MHz (Bruker o JEOL®) o 500 MHz (Bruker o JEOL®). RMN ¹³C: 100 MHz (Bruker o JEOL®). Los datos de los espectros se informan en el formato: cambio químico (multiplicidad, constantes de acoplamiento, número de hidrógenos). Los desplazamientos químicos se especifican en ppm campo abajo de un estándar interno de tetrametilsilano (unidades δ , tetrametilsilano = 0 ppm) y/o referenciados a los picos del disolvente, que en los espectros de RMN ¹H aparecen a 2,49 ppm para CD₂HSOCD₃, 3,30 ppm para CD₂HOD, 1,94 para CD₃CN, y 7,24 ppm para CHCl₃, y los cuales en los espectros de RMN ¹³C aparecen a 39,7 ppm para CD₂HSOCD₃, 49,0 ppm para CD₃OD y 77,0 ppm para CHCl₃. Todos los espectros de RMN ¹³C fueron de protones desacoplados.

40

45 Compuesto Intermedio 1: (R)-1-(1-(4-bromofenil)-2-oxopiperidin-3-il)-3-(4-(trifluorometil)fenil)urea



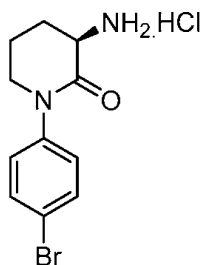
Compuesto Intermedio 1a: (R)-1-(1-(4-bromofenil)-2-oxopiperidin-3-il)carbamato de *tert*-butilo



En un tubo sellado de 1 l, a una solución de (2-oxopiperidin-3-il)carbamato de (R)-*tert*-butilo (23 g, 110 mmol) en 1,4-dioxano (300 ml) se le añadieron 1,4-dibromobenceno (28 g, 120 mmol), fosfato tribásico de potasio (34 g, 160 mmol), yoduro cuproso (8,2 g, 43 mmol), N,N'-dimetiletilediamina (4,7 ml, 43 mmol). La mezcla de reacción se purgó con argón durante 10-15 minutos y luego se calentó a 60 °C durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (250 ml) y se lavó con una solución de salmuera (200 ml). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para producir el producto sin refinar. El compuesto sin refinar se purificó a través de 330 g de la columna de sílice y se eluyó con acetato de etilo:éter de petróleo (40:60) para obtener sólidos de color blanco de (1-(4-bromofenil)-2-oxopiperidin-3-ilo)carbamato de *tert*-butilo (20 g). El análisis de SFC quiral del producto purificado mostró -10 % de epimerización. El compuesto se purificó a continuación mediante SFC para proporcionar el compuesto intermedio 1a (15 g, 40 mmol, 38 % de rendimiento) como un sólido de color blanco. EM(IEN) m/z: 369,0/371,0 (M+H). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 7,48 (d, J = 4,8 Hz, 2H), 7,11 (d, J = 4,8 Hz, 2H), 5,48 (s a, 1H), 4,25-4,18 (m, 1H), 3,70-3,62 (m, 2H), 2,60-2,52 (m, 1H), 2,08-1,95 (m, 2H), 1,74-1,64 (m, 1H), 1,43 (s, 9H). [α]_D²⁵ (c = 0,1, MeOH): +30,0. Pureza quiral (SFC): 99,9 %, tiempo de retención = 4,15 min (tiempo del Pico-01 (0,105 %) = 3,03 min y tiempo de retención del Pico-02 (99,9 %) = 4,15 min; Codisolvente: 0,2 % DEA en Metanol; Columna: Whelk-01 (R,R)(250 X 4,6) mm 5u; Temperatura de la columna: 24,5; Flujo total: 3; Caudal de CO₂: 1,8; Caudal del codisolvente: 1,2; codisolvente 40 %; Contrapresión 100).

Condiciones de SFC preparativa: Columna/dimensiones: Whelk (R,R) (250 X 30) mm, 5u; % CO₂: 70 %; % Codisolvente: 30 % de (0,2 % de DEA en metanol); Flujo total: 120 g/min; Contrapresión: 100 bares; Temperatura: 30 °C; UV: 240 nm. Tiempo de retención del Pico-01 = 3,20 min y tiempo de retención de Pico-02 = 4,60 min.

Compuesto Intermedio 1b: clorhidrato de (R)-3-amino-1-(4-bromofenil)piperidin-2-ona

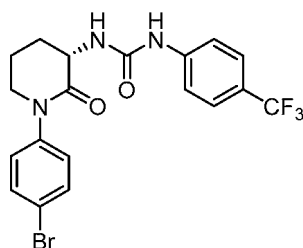


A una solución enfriada del compuesto intermedio 1a (400 mg, 1,1 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) se le añadió HCl 4N en 1,4-dioxano (5,2 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante dos horas. El disolvente se evaporó y el residuo se secó a presión reducida para obtener un sólido gomoso. El sólido se trituró adicionalmente con éter dietílico (2x20 ml) y se secó para proporcionar el compuesto intermedio 1b (300 mg, 0,98 mmol, 91 % de rendimiento) como un sólido de color blanquecino. EM (IEN) m/z: 271,0 (M+H). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,36 (s a, 3H), 7,65-7,60 (m, 2H), 7,32-7,26 (m, 2H), 4,06-3,99 (m, 1H), 3,77-3,68 (m, 1H), 3,64-3,58 (m, 1H), 2,28-2,24 (m, 1H), 2,06-1,96 (m, 2H), 1,96-1,85 (m, 1H).

Compuesto Intermedio 1

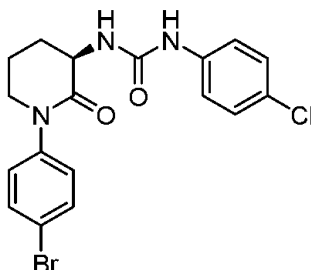
A una solución enfriada del compuesto intermedio 1b (R)-3-amino-1-(4-bromofenil)piperidin-2-ona (300 mg, 1,1 mmol) en THF (10 ml) se le añadieron TEA (0,47 ml, 3,3 mmol) y 1-isocianato-4-(trifluorometil)benceno (210 mg, 1,1 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. La mezcla se concentró a presión reducida para obtener el compuesto sin refinar que se trituró con éter dietílico para proporcionar el compuesto intermedio 1 (450 mg, 0,99 mmol, 88 % de rendimiento) como un sólido de color pardo claro. EM (IEN) m/z: 458,0 (M+H). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9,28 (s, 1H), 7,62-7,55 (m, 6H), 7,31-7,26 (m, 2H), 6,71 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 4,37-4,23 (m, 1H), 3,75-3,59 (m, 2H), 2,29-2,25 (m, 1H), 2,03-1,93 (m, 2H), 1,87-1,75 (m, 1H).

Compuesto Intermedio 2: (S)-1-(1-(4-bromofenil)-2-oxopiperidin-3-il)-3-(4-(trifluorometil)fenil)urea



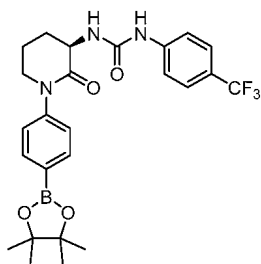
La (S)-3-amino-1-(4-bromofenil)piperidin-2-ona se sintetizó de forma análoga al compuesto intermedio 1b. A una solución enfriada de clorhidrato de (S)-3-amino-1-(4-bromofenil)piperidin-2-ona (300 mg, 1,1 mmol) en THF (10 ml), se le añadieron TEA (0,39 ml, 2,8 mmol) y 1-isocianato-4-(trifluorometil)benceno (210 mg, 1,1 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. La mezcla se concentró a presión reducida para producir el compuesto sin refinar que se trituró con éter dietílico para proporcionar el compuesto intermedio 2 (300 mg, 0,66 mmol, 59 % de rendimiento) como un sólido de color blanquecino. IEN m/z: 459,0 (M+H). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9,21 (s, 1H), 7,64-7,54 (m, 6H), 7,29 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 6,67 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 4,38-4,28 (m, 1H), 3,75-3,60 (m, 2H), 2,36-2,22 (m, 1H), 2,05-1,91 (m, 2H), 1,87-1,73 (m, 1H).

Compuesto Intermedio 3: (R)-1-(1-(4-bromofenil)-2-oxopiperidin-3-il)-3-(4-clorofenil)urea



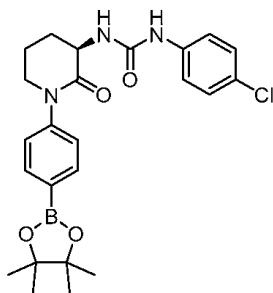
A una solución enfriada de (R)-3-amino-1-(4-bromofenil)piperidin-2-ona (350 mg, 1,3 mmol) en THF (10 ml) se le añadieron TEA (0,45 ml, 2,6 mmol) y 1-cloro-4-isocianatobenceno (200 mg, 1,3 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 15 horas. La mezcla se concentró a presión reducida para dar el producto sin refinar que se trituró con éter dietílico para proporcionar el compuesto intermedio 3 (400 mg, 0,95 mmol, 72 % de rendimiento) como un sólido de color pardo claro. EM (IEN) m/z: 423,0 (M+H). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,90 (s, 1H), 7,58 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,42 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,27 (dd, J = 8,5, 6,0 Hz, 4H), 6,54 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 4,37-4,24 (m, 1H), 3,75-3,58 (m, 2H), 2,31-2,22 (m, 1H), 2,04-1,93 (m, 2H), 1,85-1,72 (m, 1H).

Compuesto Intermedio 4: ((R)-1-(2-oxo-1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperidin-3-il)-3-(4-(trifluorometil)fenil)urea



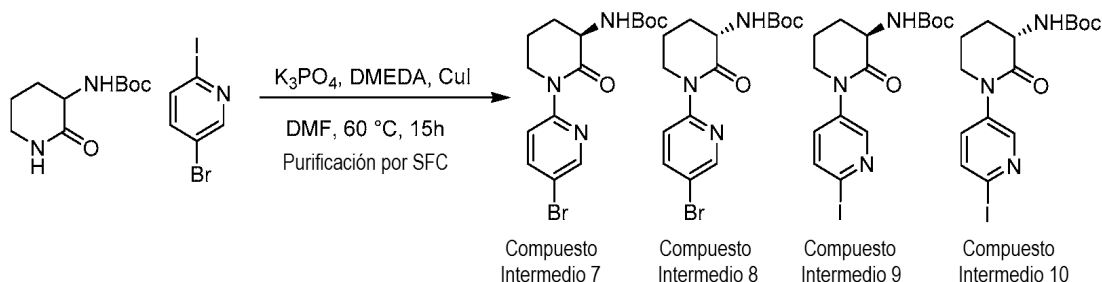
A una solución del compuesto intermedio 1 (1,0 g, 2,2 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) se le añadieron BISPIN (0,84 g, 3,3 mmol) y acetato de potasio (0,43 g, 4,4 mmol). La mezcla de la reacción se purgó con nitrógeno durante 5 minutos y se cargó con un aducto de Pd(dppf)Cl₂.DCM (0,18 g, 0,22 mmol). La mezcla de reacción se purgó de nuevo con nitrógeno durante 3 min y se calentó a 60 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió, se filtró a través de una lecho de celite y se lavó con acetato de etilo (50 ml). El filtrado se concentró a presión reducida y el compuesto sin refinar se purificó por cromatografía en columna para proporcionar el compuesto intermedio 4 (0,70 g, 1,4 mmol, 64 % de rendimiento) como un sólido de color pardo pálido. EM (IEN) m/z: 504 (M+H); RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9,2 (s, 1H), 7,73-7,65 (m, 2H), 7,63-7,53 (m, 4H), 7,36-7,28 (m, 2H), 6,71-6,63 (m, 1H), 4,40-4,30 (m, 1H), 3,78-3,61 (m, 2H), 2,36-2,24 (m, 1H), 2,04-1,93 (m, 2H), 1,86-1,73 (m, 1H), 1,29 (s, 12H).

Compuesto Intermedio 5: (R)-1-(4-clorofenil)-3-(2-oxo-1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperidin-3-il)urea



5 A una solución del compuesto intermedio 3 (0,50 g, 1,2 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) se le añadieron BISPIN (0,45 g, 1,8 mmol) y acetato de potasio (0,23 g, 2,4 mmol). La mezcla de reacción se purgó con nitrógeno durante 5 min y se cargó con el aducto de Pd(dppf)Cl₂.DCM (0,097 g, 0,12 mmol). La mezcla de reacción se purgó de nuevo con nitrógeno durante 3 min y se calentó a 60 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió, se filtró a través de una lecho de celite, y se lavó con acetato de etilo (50 ml x 2). El filtrado se concentró a presión reducida y el compuesto sin refinar se purificó por cromatografía en columna para proporcionar el compuesto intermedio 5 (0,50 g, 1,1 mmol, 90 % de rendimiento) como un sólido de color pardo pálido. EM (IEN) m/z: 470,2 (M+H); RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,90 (s, 1H), 7,91 (s, 2H), 7,68 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,33 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,26 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 6,57-6,51 (m, 1H), 4,36-4,27 (m, 1H), 3,77-3,62 (m, 2H), 2,35-2,24 (m, 1H), 2,04-1,93 (m, 2H), 1,83-1,71 (m, 1H), 1,29 (s, 12H).

15 Compuesto Intermedio 6: (R)-(1-(5-bromopiridin-2-il)-2-oxopiperidin-3-il)carbamato de *tert*-butilo
 Compuesto Intermedio 7: (S)-(1-(5-bromopiridin-2-il)-2-oxopiperidin-3-il)carbamato de *tert*-butilo
 Compuesto Intermedio 8: (R)-(1-(6-yodopiridin-3-il)-2-oxopiperidin-3-il)carbamato de *tert*-butilo
 Compuesto Intermedio 9: (S)-(1-(6-yodopiridin-3-il)-2-oxopiperidin-3-il)carbamato de *tert*-butilo



20 A una solución que contenía (2-oxopiperidin-3-il)carbamato de *tert*-butilo (4,0 g, 19 mmol) en DMF seco (10 ml) se le añadieron 5-bromo-2-yodopiridina (5,3 g, 19 mmol) y fosfato de potasio, tribásico (7,9 g, 37 mmol). La mezcla de reacción se purgó con nitrógeno durante 30 minutos y se cargó con yoduro de cobre (I) (0,36 g, 1,9 mmol) y N,N'-dimetiletilendiamina (0,33 g, 3,7 mmol). La mezcla de reacción se purgó de nuevo con nitrógeno durante 10 min y se calentó a 60 °C durante 15 h. La mezcla de reacción se enfrió, se filtró a través de una lecho de celite, se lavó con acetato de etilo (50 ml) y el filtrado se concentró a presión reducida. El compuesto sin refinar se purificó por cromatografía en columna para proporcionar 2,3 g de una mezcla racémica que se sometió adicionalmente a separación enantiomérica usando cromatografía de fluido supercrítico (SFC) (método I) para proporcionar los compuestos intermedios 7-10, como enantiómeros individuales.

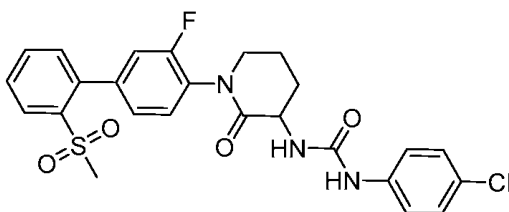
30 Compuesto Intermedio 7 (1,5 g, 4,1 mmol, 22 % de rendimiento). EM (IEN) m/z: 372 (M+H); RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,44 (dd, J = 2,3, 0,8 Hz, 1H), 7,85-7,81 (m, 1H), 7,81-7,76 (m, 1H), 5,48 (s a, 1H), 4,47-4,33 (m, 2H), 3,75-3,66 (m, 1H), 2,61-2,56 (m, 1H), 2,07-1,98 (m, 2H), 1,70-1,62 (m, 1H), 1,48 (s, 9H); La esteoquímica absoluta del compuesto intermedio 7 se confirmó por la estructura cristalina de una sola molécula.

35 Compuesto Intermedio 8 (0,90 g, 2,4 mmol, 13 % de rendimiento). EM (IEN) m/z: 372 (M+H); δ 8,44 (dd, J = 2,3, 0,8 Hz, 1H), 7,85-7,81 (m, 1H), 7,81-7,76 (m, 1H), 5,48 (s a, 1H), 4,47-4,33 (m, 2H), 3,75-3,66 (m, 1H), 2,61-2,56 (m, 1H), 2,07-1,98 (m, 2H), 1,70-1,62 (m, 1H), 1,48 (s, 9H).

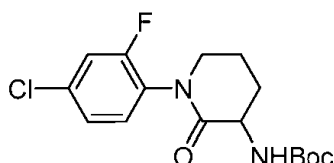
40 Compuesto Intermedio 9 (1,9 g, 4,6 mmol, rendimiento del 24 %). EM (IEN) m/z: 418 (M+H); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,59 (dd, J = 2,3, 0,8 Hz, 1H), 7,95 (dd, J = 8,8, 2,3 Hz, 1H), 7,75 (dd, J = 8,8, 0,8 Hz, 1H), 5,49 (s a, 1H), 4,47-4,33 (m, 2H), 3,73-3,66 (m, 1H), 2,63-2,53 (m, 1H), 2,07-1,98 (m, 2H), 1,70-1,60 (m, 1H), 1,48 (s, 9H).

45 Compuesto Intermedio 10 (2,2 g, 5,3 mmol, 28 % de rendimiento) EM (IEN) m/z: 418 (M+H); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,59 (dd, J = 2,3, 0,8 Hz, 1H), 7,95 (dd, J = 8,8, 2,3 Hz, 1H), 7,75 (dd, J = 8,8, 0,8 Hz, 1H), 5,49 (s a, 1H), 4,47-4,33 (m, 2H), 3,73-3,66 (m, 1H), 2,63-2,53 (m, 1H), 2,07-1,98 (m, 2H), 1,70-1,60 (m, 1H), 1,48 (s, 9H).

Ejemplo 1. 1-(4-clorofenil)-3-(1-(3-fluoro-2'-(metilsulfonil)-[1,1'-bifenil]-2-oxopiperidin-3-il)urea

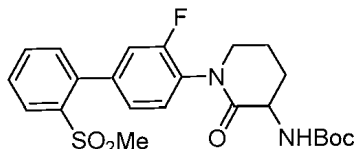


5 Ejemplo 1A. (1-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-oxopiperidin-3-il)carbamato de *tert*-butilo



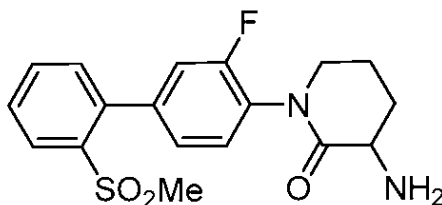
10 Una mezcla de 4-cloro-2-fluoro-1-yodobenceno (5,3 g, 21 mmol), (2-oxopiperidin-3-il)carbamato de *tert*-butilo (2,0 g, 9,3 mmol), N,N'-dimetil-1,2-etanodiamina (0,25 g, 2,8 mmol), CuI (0,89 g, 4,7 mmol) y K₂CO₃ (6,5 g, 47 mmol) en n-BuOH (20 ml) se desgasificó con nitrógeno y se calentó a 100 °C durante la noche. La mezcla de reacción enfriada se filtró a través de un lecho de celite y se lavó con EtOAc. La solución de reacción se concentró y el residuo se diluyó con EtOAc, se lavó con una solución acuosa saturada de NH₄Cl, seguido de salmuera. Los extractos orgánicos se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron para dar el producto sin refinar. El producto sin refinar se purificó por cromatografía en columna para dar el compuesto del título, (1,2 g, 37 % de rendimiento). Se observó una racemización parcial del estereocentro. EM (IEN) m/z 343,1 (M+H).

Ejemplo 1B. (1-(3-fluoro-2'-(metilsulfonil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-oxopiperidin-3-il)carbamato de *tert*-butilo



20 Una mezcla del ejemplo 1A (150 mg, 0,44 mmol), ácido (2-(metilsulfonil)fenil)borónico (260 mg, 1,3 mmol), Na₂CO₃ (230 mg, 2,2 mmol) y cloro(2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxi-1,1'-bifenil)[2-(2-amino-1,1'-bifenil)]paladio (II) (47 mg, 0,066 mmol) en tolueno (2,0 ml), EtOH (2,0 ml) y H₂O (0,20 ml) se purgaron con argón y se calentaron mediante irradiación de microondas durante 1 hora a 150 °C en un vial sellado. La mezcla de reacción se concentró y se purificó por cromatografía en columna para dar el ejemplo 1B (160 mg, 79 % de rendimiento, EM (IEN) m/z 463,2 (M+H).

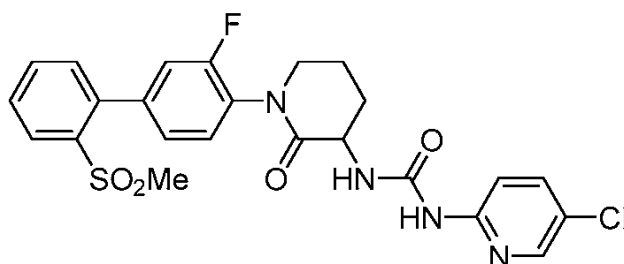
30 Ejemplo 1C. 3-amino-1-(3-fluoro-2'-(metilsulfonil)-[1,1'-bifenil]-4-il)piperidin-2-ona



35 A una solución del ejemplo 1B (160 mg, 0,35 mmol) en CH₂Cl₂ (5,0 ml) se le añadió HCl en dioxano (0,87 ml, 3,5 mmol). Después de agitar durante 6 h a ta, la mezcla de reacción se concentró para dar el producto sin refinar (125 mg, 99 %) EM (IEN) m/z 363,1 (M+H).

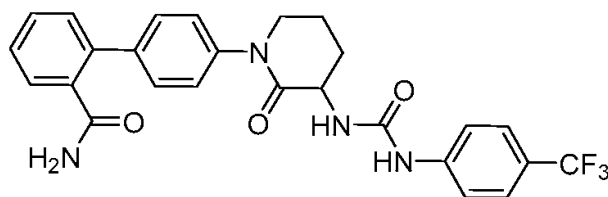
Ejemplo 1. A una solución del ejemplo 1C (30 mg, 0,075 mmol) en DMF (1,0 ml) se le añadieron el 1-cloro-4-isocianatobenceno (12 mg, 0,075 mmol) y Et₃N (0,11 ml, 0,75 mmol). Después de agitar durante 1 h a ta, la mezcla de reacción se filtró, y el producto se purificó por HPLC preparativa en fase inversa para dar el compuesto del título, (55 mg, 60 % de rendimiento). EM (IEN) m/z 516,1 (M+H). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 12,50 (s, 1H), 8,25 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 8,05-7,63 (m, 9H), 7,16-6,97 (m, 3H), 6,72 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 4,33-4,10 (m, 1H), 4,04-3,84 (m, 2H), 2,35 (t, J = 9,0 Hz, 1H), 2,18 (d, J = 9,8 Hz, 2H), 2,04-1,86 (m, 1H). HPLC analítica: TR = 1,74 min (Método B).

Ejemplo 2. 1-(5-cloropiridin-2-il)-3-(1-(3-fluoro-2'-(metilsulfonil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-oxopiperidin-3-il)urea

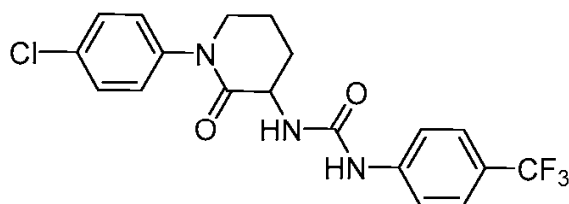


5 A una solución de 5-cloropiridin-2-amina (10 mg, 0,078 mmol) en DCM (0,50 ml) se le añadió piridina (0,025 ml, 0,31 mmol). Después de agitar durante 5 min, se añadió cloroformiato de 4-nitrofenilo (17 mg, 0,086 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. A la mezcla de reacción se le añadió 1C (28 mg, 0,078 mmol), seguido de TEA (0,050 ml), y la mezcla de reacción se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se concentró para dar el producto sin refinar, que se purificó por HPLC preparativa de fase inversa para proporcionar el compuesto del título (19 mg, rendimiento del 46 % EM (IEN) m/z 517,0 (M+H). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9,47 (s, 1H), 8,22 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,10 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 8,01 (s a, 1H), 7,84-7,75 (m, 2H), 7,75-7,66 (m, 1H), 7,58 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,51-7,42 (m, 2H), 7,36 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 7,28 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 4,51-4,35 (m, 1H), 3,80-3,56 (m, 2H), 2,90 (s, 3H), 2,33 (dd, J = 11,6, 5,8 Hz, 1H), 2,03 (d, J = 5,5 Hz, 2H), 1,89-1,83 (m, 1H). HPLC analítica: TR = 1,60 min (Método A).

Ejemplo 3. 4'-(2-oxo-3-(3-(4-(trifluorometil)fenil)-ureido)piperidin-1-il)-[1,1'-bifenil]-2-carboxamida



20 Ejemplo 3A. 1-(1-(4-clorofenil)-2-oxopiperidin-3-il)-3-(4-(trifluorometil)fenil)urea



25 El ejemplo 3A se sintetizó a partir de 1-cloro-4-yodobenceno usando los procedimientos descritos en los Ejemplos 1A y 1C. 1. EM (IEN) m/z 412,3 (M+H).

Ejemplo 3. A una solución del ejemplo 3A (25 mg, 0,061 mmol), ácido (2-carbamoylfenil)borónico (30 mg, 0,18 mmol) y CsF (46 mg, 0,30 mmol) en CH₃CN (1,3 ml) y H₂O (0,20 ml) se le añadió diclorobis(triciclohexilfosfino)paladio (II) (9,0 mg, 0,012 mmol). La mezcla de reacción se purgó con nitrógeno y se calentó mediante irradiación de microondas durante 0,5 horas a 150 °C en un vial sellado. La mezcla de reacción se filtró y el producto se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa para dar el compuesto del título (2,1 mg, 6,7 % de rendimiento) EM (IEN) m/z 497,3 (M+H). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ 9,26 (s, 1H), 7,71 (s a, 1H), 7,61-7,53 (m, 3H), 7,49-7,23 (m, 9H), 6,74 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 4,42-4,30 (m, 1H), 3,72 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 3,52 (s a, 1H), 2,28 (s a, 1H), 2,00 (s a, 2H), 1,82 (s a, 1H). HPLC analítica: TR = 1,649 min

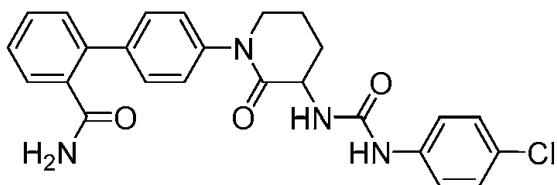
(Método B).

40 Los siguientes son ejemplos adicionales, preparados usando los métodos descritos anteriormente o modificaciones de los mismos conocidos por los expertos en la materia, de los compuestos de la fórmula (I) de la presente invención.

Los ejemplos 4-30 siguientes se prepararon de manera similar usando los procedimientos generales descritos para

el Ejemplo 1.

Ejemplo 4. 4'-(3-(3-(4-clorofenil)ureido)-2-oxopiperidin-1-il)-[1,1'-bifenilo]-2-carboxamida

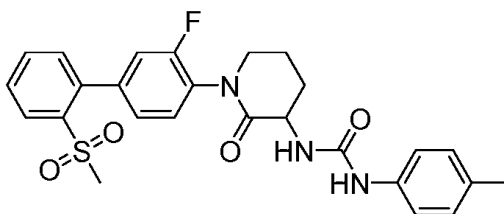


5

EM (IEN) m/z 462,9 (M+H). RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6): δ 8,94 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,54-7,23 (m, 13H), 6,58 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 4,42-4,25 (m, 1H), 3,83-3,60 (m, 2H), 2,34-2,20 (m, 1H), 2,05-1,92 (m, 2H), 1,90-1,69 (m, 1H). HPLC analítica: TR = 1,48 min (Método B).

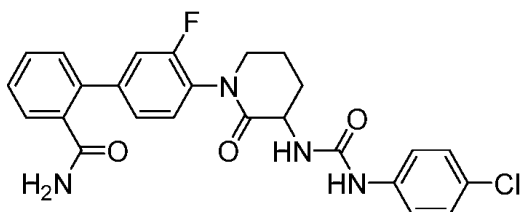
10

Ejemplo 5. 1-(1-(3-fluoro-2'-(metilsulfonil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-oxopiperidin-3-il)-3-(p-tolil)urea



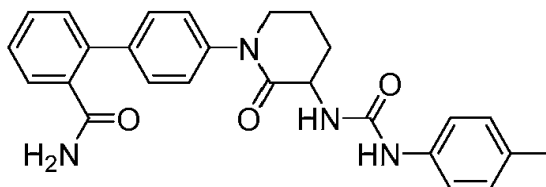
15 EM (IEN) m/z 495,9 (M+H). RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6): δ 8,60 (s, 1H), 8,08 (m, 1H), 7,77 (m, 1H), 7,69 (m, 1H), 7,50-7,39 (m, 2H), 7,33 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 7,29-7,20 (m, 3H), 7,03 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 6,46 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 4,39-4,27 (m, 1H), 3,66 (m, 2H), 2,88 (s, 3H), 2,25 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 2,20 (s, 3H), 2,05-1,95 (m, 2H), 1,83 (m, 1H). HPLC analítica: TR = 1,61 min (Método B).

20 Ejemplo 6. 4'-(3-(3-(4-clorofenil)ureido)-2-oxopiperidin-1-il)-3'-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-carboxamida



25 EM (IEN) m/z 481,1 (M+H). RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8,91 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,56-7,38 (m, 8H), 7,34-7,19 (m, 4H), 6,59 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 4,40-4,28 (m, 1H), 3,69-3,49 (m, 2H), 2,27 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 2,06-1,96 (m, 2H), 1,83 (m, 1H). HPLC analítica: TR = 1,59 min (Método B).

Ejemplo 7. 4'-(2-oxo-3-(3-(p-tolil)ureido)piperidin-1-il)-[1,1'-bifenil]-2-carboxamida

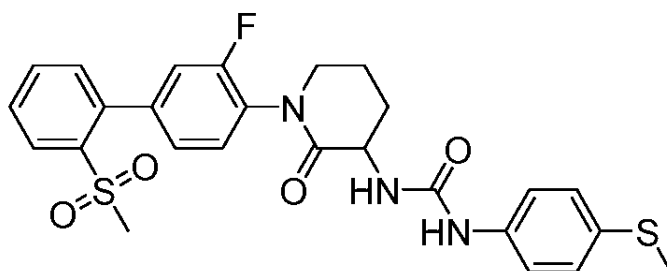


30

EM (IEN) m/z 443 (M+H). RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6): δ 8,67 (s, 1H), 7,74 (s a, 1H), 7,54-7,23 (m, 11H), 7,04 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 6,48 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 4,36-4,22 (m, 1H), 3,78-3,63 (m, 1H), 2,27 (m, 5H), 1,98 (m, 2H), 1,85-1,66 (m, 1H). HPLC analítica: TR = 1,39 min (Método B).

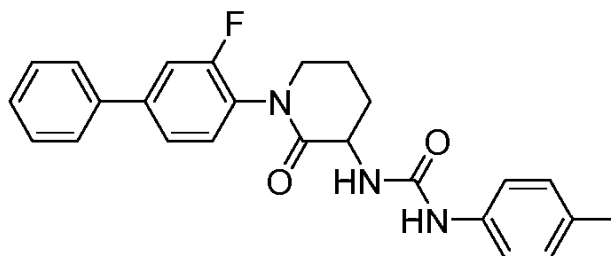
35

Ejemplo 8. 1-(1-(3-fluoro-2'-(metilsulfonil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-oxopiperidin-3-il)-3-(4-(metiltio)fenil)urea



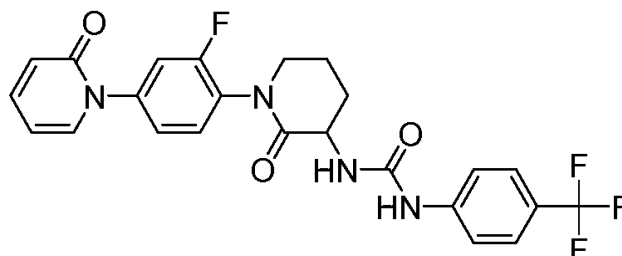
5 EM (IEN) m/z 528,1 (M+H). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ 8,74 (s, 1H), 8,09 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,77 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 7,69 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,50-7,39 (m, 2H), 7,35 (m, 3H), 7,26 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 6,52 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 4,39-4,27 (m, 1H), 3,65-3,55 (m, 2H), 2,88 (s, 3H), 2,39 (s, 3H), 2,26 (m, 1H), 2,08-1,96 (m, 2H), 1,84 (m, 1H). HPLC analítica: TR = 1,65 min (Método B).

Ejemplo 9. 1-(1-(3-fluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-oxopiperidin-3-il)-3-(p-tolil)urea



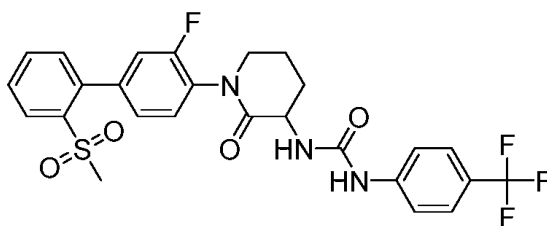
10 EM (IEN) m/z 418,2 (M+H). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ 8,63 (s, 1H), 7,84-7,35 (m, 8H), 7,27 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,04 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 6,49 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 4,42-4,27 (m, 1H), 3,74-3,60 (m, 1H), 3,57-3,45 (m, 1H), 2,29 (m, 1H), 2,21 (s, 3H), 2,01 (m, 2H), 1,82 (m, 1H). HPLC analítica: TR = 2,06 min (Método B).

15 Ejemplo 10. 3-[1-[2-fluoro-4-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-1-il)fenil]-2-oxopiperidin-3-il]-1-[4-(trifluorometil)fenil]urea



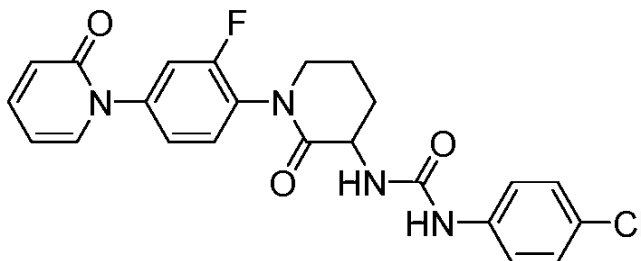
20 EM (IEN) m/z 488,8 (M+H). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ 9,18 (s, 1H), 7,76-7,44 (m, 8H), 7,30 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,72 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 6,51 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 6,37 (t, J = 6,6 Hz, 1H), 4,45-4,28 (m, 1H), 3,80-3,64 (m, 2H), 2,26 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 2,02 (m, 2H), 1,87 (m, 1H). HPLC analítica: TR = 1,55 min (Método B).

25 Ejemplo 11. 1-(1-(3-fluoro-2'-(metilsulfonyl)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-oxopiperidin-3-il)-3-(4-(trifluorometil)fenil)urea



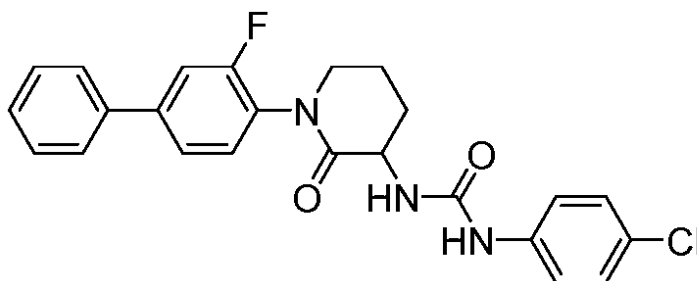
30 EM (IEN) m/z 550,1 (M+H). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ 9,19 (s, 1H), 8,11 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,78 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 7,71 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,64-7,55 (m, 4H), 7,51-7,44 (m, 2H), 7,37 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 7,29 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 6,73 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 4,44-4,32 (m, 1H), 3,78-3,62 (m, 2H), 2,90 (s, 3H), 2,31 (m, 1H), 2,04 (m, 2H), 1,93-1,79 (m, 1H). HPLC analítica: TR = 1,86 min (Método A).

Ejemplo 12. 1-(4-clorofenil)-3-{1-[2-fluoro-4-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-1-il)fenil]-2-oxopiperidin-3-il}urea



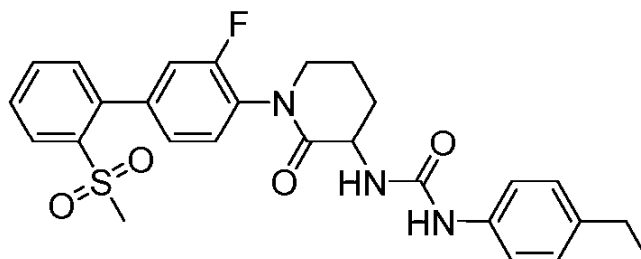
5 EM (IEN) m/z 455,2 (M+H). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ 8,87 (s, 1H), 7,65 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,57-7,37 (m, 5H), 7,32-7,17 (m, 3H), 6,59 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 6,50 (s, 1H), 6,37 (t, J = 6,4 Hz, 1H), 4,56-4,29 (m, 1H), 3,85-3,62 (m, 2H), 2,26 (m, 5,6 Hz, 1H), 2,02 (m, 2H), 1,85 (m, 1H). HPLC analítica: TR = 1,47 min (Método A).

10 Ejemplo 13. 1-(4-clorofenil)-3-(1-(3-fluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-oxopiperidin-3-il)urea



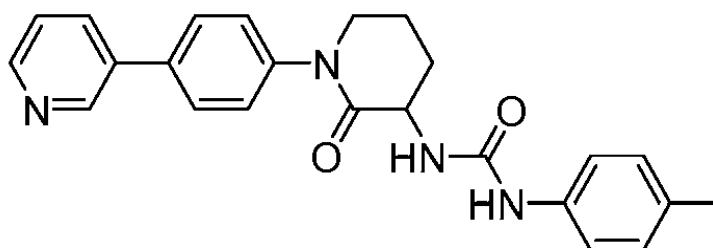
15 EM (IEN) m/z 438,2 (M+H). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ 8,90 (s, 1H), 7,81-7,38 (m, 10H), 7,32-7,21 (m, 2H), 6,59 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 4,40-4,27 (m, 1H), 3,67-3,41 (m, 2H), 2,28 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 2,07-1,96 (m, 2H), 1,84 (m, 1H). HPLC analítica: TR = 2,02 min (Método A).

Ejemplo 14. 1-(4-etilfenil)-3-(1-(3-fluoro-2'-(metilsulfonil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-oxopiperidin-3-il)urea



20 EM (IEN) m/z 510,3 (M+H). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ 8,63 (s, 1H), 8,10 (m, 1H), 7,78 (m, 1H), 7,70 (m, 1H), 7,51-7,41 (m, 2H), 7,37 (d, J = 10,9 Hz, 1H), 7,29 (d, J = 7,9 Hz, 3H), 7,06 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 6,48 (m, 1H), 4,42-4,28 (m, 1H), 3,76-3,60 (m, 2H), 2,90 (s, 3H), 2,60 (m, 2H), 2,29 (m, 1H), 2,02 (m, 2H), 1,82 (m, 1H), 1,14 (t, J = 7,5 Hz, 3H). HPLC analítica: TR = 1,79 min (Método B).

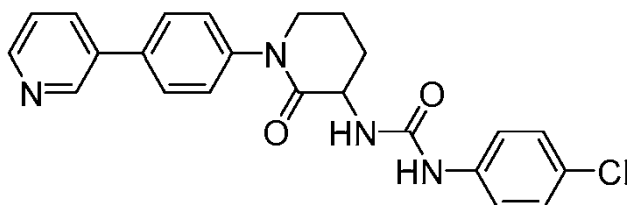
25 Ejemplo 15. 1-(4-etilfenil)-3-(1-(3-fluoro-2'-(metilsulfonil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-oxopiperidin-3-il)urea



30 EM (IEN) m/z 400,9 (M+H). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ 8,92 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,58 (d, J = 4,1 Hz, 1H), 8,11

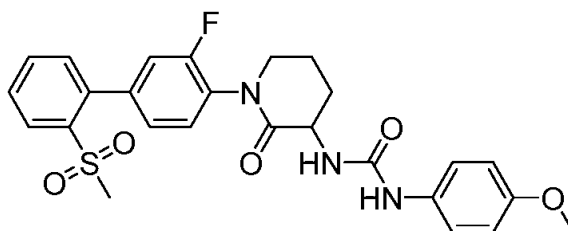
(d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,60-7,41 (m, 3H), 7,29 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,04 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 6,49 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 4,56-4,17 (m, 1H), 3,89-3,64 (m, 2H), 2,30 (dd, J = 11,9, 5,8 Hz, 1H), 2,22 (s, 3H), 2,06-1,96 (m, 2H), 1,86-1,68 (m, 1H). HPLC analítica: TR = 1,47 min (Método B).

5 Ejemplo 16. 1-(4-clorofenil)-3-(2-oxo-1-(4-(piridin-3-il)fenil)piperidin-3-il)urea



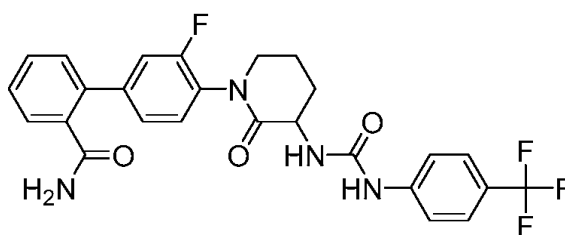
10 EM (IEN) m/z 421,1 (M+H). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ 8,93 (s, 2H), 8,59 (s, 1H), 8,11 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,55-7,39 (m, 5H), 7,27 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 6,58 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 4,39-4,20 (m, 1H), 3,82-3,62 (m, 2H), 2,29 (m, 5,8 Hz, 1H), 2,04-1,96 (m, 2H), 1,85-1,67 (m, 1H). HPLC analítica: TR = 1,56 min (Método B).

Ejemplo 17. 1-(1-(3-fluoro-2'-(metilsulfonil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-oxopiperidin-3-il)-3-(4-metoxifenil)urea



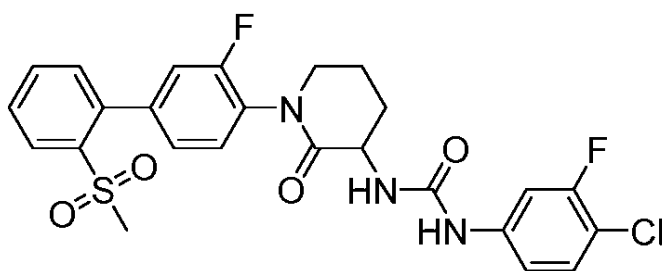
15 EM (IEN) m/z 511,8 (M+H). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ 8,53 (s, 1H), 8,10 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,78 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 7,70 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,50-7,41 (m, 2H), 7,36 (d, J = 10,9 Hz, 1H), 7,29 (d, J = 8,7 Hz, 3H), 6,82 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,42 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 4,42-4,28 (m, 1H), 3,75-3,60 (m, 4H), 3,48-3,34 (m, 2H), 2,90 (s, 3H), 2,28 (m, 1H), 2,02 (m, 2H), 1,83 (m, 1H). HPLC analítica: TR = 1,46 min (Método B).

Ejemplo 18. 3'-fluoro-4'-(2-oxo-3-(3-(4-(trifluorometil)fenil)ureido)piperidin-[1,1'-bifenil]-2-carboxamida



25 EM (IEN) m/z 515,2 (M+H). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ 9,20 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,59 (s, 4H), 7,51-7,38 (m, 6H), 7,34-7,21 (m, 2H), 6,71 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 4,42-4,24 (m, 1H), 3,76-3,48 (m, 2H), 2,30 (m, 1H), 2,02 (m, 2H), 1,85 (m, 1H). HPLC analítica: TR = 1,73 min (Método B).

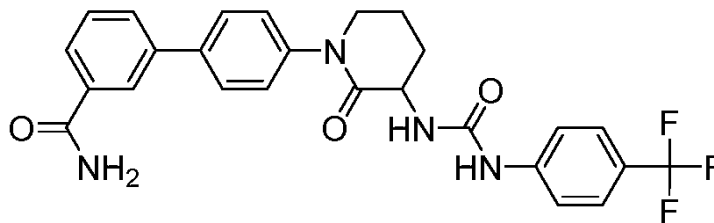
30 Ejemplo 19. 1-(4-cloro-3-fluorofenil)-3-(1-(3-fluoro-2'-(metilsulfonil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-oxopiperidin-3-il)urea



35 EM (IEN) m/z 534,2 (M+H). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ 9,12 (s, 1H), 8,09 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,85-7,59 (m, 3H), 7,51-7,24 (m, 5H), 7,08 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,68 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 4,42-4,28 (m, 1H), 3,63 (m, 2H), 2,89 (s,

3H), 2,26 (m, 1H), 2,02 (m, 2H), 1,91-1,54 (m, 1H). HPLC analítica: TR = 1,93 min (Método B).

Ejemplo 20. 4'-(2-oxo-3-(3-(4-(trifluorometil)-fenil)ureido)piperidin-1-il)-[1,1'-bifenil]-3-carboxamida

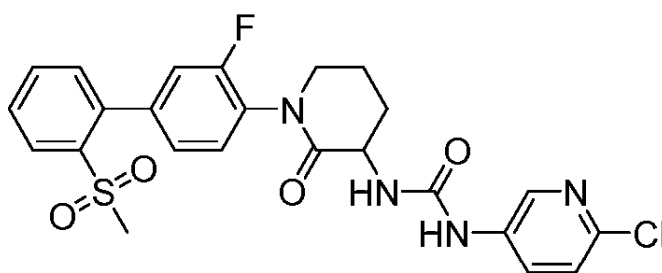


5

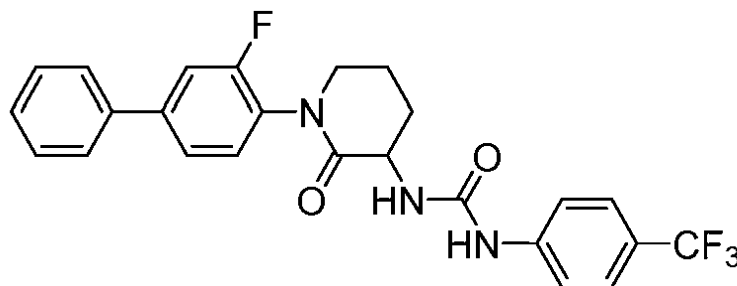
EM (IEN) m/z 497,3 (M+H). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ 9,24 (s, 1H), 8,21-8,11 (m, 2H), 7,83 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 7,74 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,65-7,52 (m, 5H), 7,41 (d, J = 7,7 Hz, 3H), 6,75 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 4,40-4,21 (m, 1H), 3,71 (s, 2H), 2,26 (m, 1H), 2,00 (m, 2H), 1,84 (m, 1H). HPLC analítica: TR = 1,68 min (Método B).

10

Ejemplo 21. 1-(6-cloropiridin-3-il)-3-(1-(3-fluoro-2'-(metilsulfonyl)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-oxopiperidin-3-il)urea



15 EM (IEN) m/z 517,2 (M+H). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ 9,12 (s, 1H), 8,41 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,11 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,95 (dd, J = 8,7, 2,6 Hz, 1H), 7,83-7,67 (m, 2H), 7,51-7,24 (m, 5H), 6,77 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 4,45-4,23 (m, 1H), 3,75-3,56 (m, 2H), 2,91 (s, 3H), 2,40-2,26 (m, 1H), 2,03 (m, 2H), 1,91-1,79 (m, 1H). HPLC analítica: TR = 1,64 min (Método A). Ejemplo 22. 1-(1-(3-fluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-oxopiperidin-3-il)-3-(4-(trifluorometil)fenil)urea

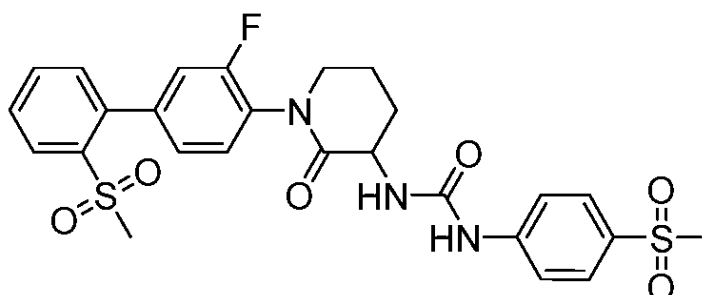


20

EM (IEN) m/z 472,2 (M+H). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ 9,22 (s, 1H), 7,72 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 7,65-7,54 (m, 6 H), 7,51-7,28 (m, 3H), 6,74 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 4,44-4,30 (m, 1H), 3,73-3,58 (m, 2H), 2,31 (m, 1H), 2,03 (m, 2H), 1,86 (m, 1H). HPLC analítica: TR = 2,18 min (Método B).

25

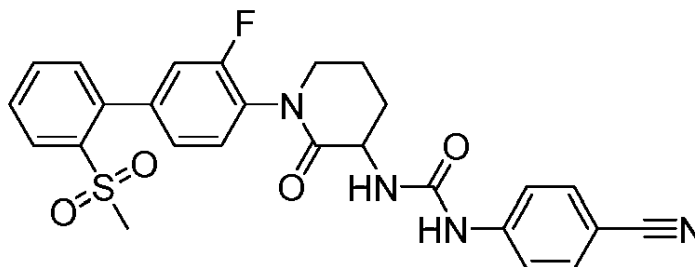
Ejemplo 23. 1-(1-(3-fluoro-2'-(metilsulfonyl)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-oxopiperidin-3-il)-3-(4-(metilsulfonyl)fenil)urea



30 EM (IEN) m/z 560,2 (M+H). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ 9,34 (s, 1H), 8,10 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,85-7,58 (m,

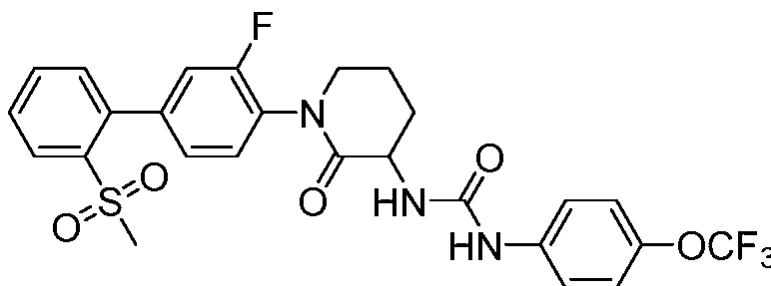
6H), 7,52-7,42 (m, 2H), 7,38-7,22 (m, 2H), 6,79 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 4,46-4,29 (m, 1H), 3,82-3,46 (m, 2H), 3,12 (s, 3H), 2,95-2,85 (m, 3H), 2,29 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 2,04 (s a, 2H), 1,89 (s, 1H). HPLC analítica: TR = 1,46 min (Método B).

5 Ejemplo 24. 1-(4-cianofenil)-3-(1-(3-fluoro-2'-(metilsulfonil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-oxopiperidin-3-il)urea



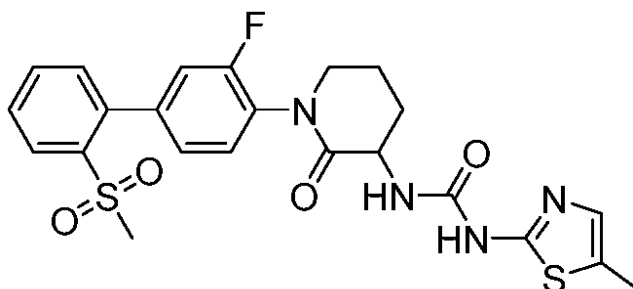
10 EM (IEN) m/z 507,2 (M+H). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ 8,53 (s, 1H), 8,10 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,78 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 7,70 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,50-7,41 (m, 2H), 7,36 (d, J = 10,9 Hz, 1H), 7,29 (d, J = 8,7 Hz, 3H), 6,82 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,42 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 4,42-4,28 (m, 1H), 3,75-3,60 (m, 2H), 2,90 (s, 3H), 2,28 (m, 1H), 2,02 (m, 2H), 1,83 (m, 1H). HPLC analítica: TR = 1,57 min (Método B).

15 Ejemplo 25. 1-(1-(3-fluoro-2'-(metilsulfonil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-oxopiperidin-3-il)-3-(4-(trifluorometoxi)fenil)urea



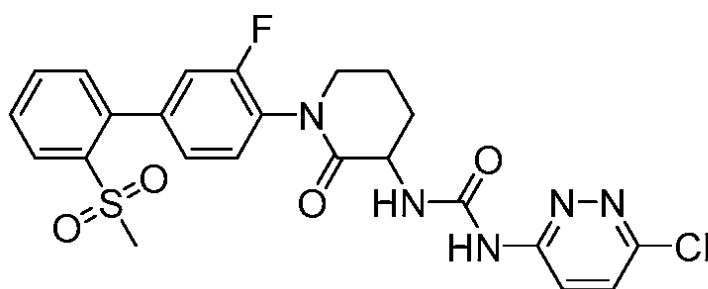
20 EM (IEN) m/z 566,3 (M+H). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ 8,96 (s, 1H), 8,10 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,78 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 7,70 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,54-7,42 (m, 4H), 7,37 (d, J = 10,9 Hz, 1H), 7,28 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 6,60 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 4,42-4,31 (m, 1H), 3,76-3,59 (m, 2H), 2,90 (s, 3H), 2,30 (m, 1H), 2,02 (m, 2H), 1,92-1,76 (m, 1H). HPLC analítica: TR = 1,88 min (Método A).

Ejemplo 26. 1-(1-(3-fluoro-2'-(metilsulfonil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-oxopiperidin-3-il)-3-(5-metiltiazol-2-il)urea



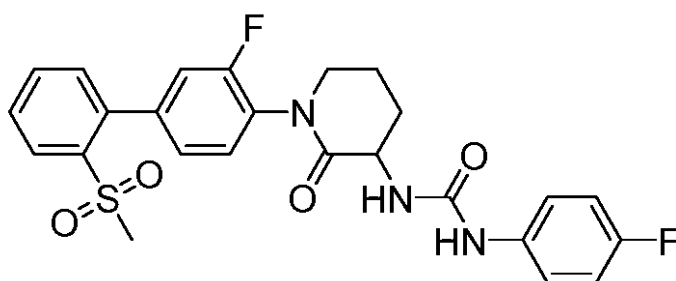
25 EM (IEN) m/z 502,8 (M+H). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ 8,11 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,83-7,69 (m, 2H), 7,51-7,42 (m, 2H), 7,39-7,25 (m, 2H), 7,08-6,93 (m, 2H), 4,47-4,23 (m, 1H), 3,69 (m, 2H), 2,90 (s, 3H), 2,29 (s, 4H), 2,04 (m, 2H), 1,89-1,78 (m, 2H). HPLC analítica: TR = 1,32 min (Método A).

30 Ejemplo 27. 1-(6-cloropiridazin-3-il)-3-(1-(3-fluoro-2'-(metilsulfonil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-oxopiperidin-3-il)urea



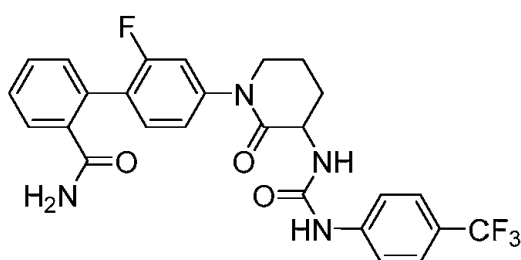
5 EM (IEN) m/z 518,2 (M+H). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ 9,96 (s, 1H), 8,22-7,98 (m, 2H), 7,88-7,63 (m, 4H), 7,51-7,39 (m, 2H), 7,32-7,18 (m, 2H), 4,67-4,32 (m, 1H), 3,69 (s a, 2H), 2,89 (s, 3H), 2,31 (m, 1H), 2,04 (m, 2H), 1,89 (m, 1H). HPLC analítica: TR = 1,46 min (Método A).

Ejemplo 28. 1-(1-(3-fluoro-2'-(metilsulfonil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-oxopiperidin-3-il)-3-(4-fluorofenil)urea



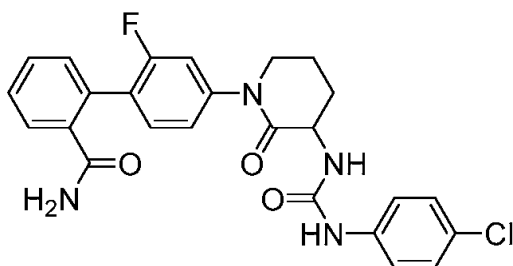
10 EM (IEN) m/z 500 (M+H). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ 8,76 (s, 1H), 8,09 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,77 (m, 1H), 7,69 (m, 1H), 7,50-7,41 (m, 2H), 7,41-7,30 (m, 3H), 7,26 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,06 (m, 2H), 6,51 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 4,40-4,28 (m, 1H), 3,67-3,52 (m, 2H), 2,89 (s, 3H), 2,31-2,20 (m, 1H), 2,07-1,96 (m, 2H), 1,84 (m, 1H). HPLC analítica: TR = 1,54 min (Método B).

15 Ejemplo 29. 2'-fluoro-4'-(2-oxo-3-(3-(4-(trifluorometil)fenil)ureido)piperidin-1-il)-[1,1'-bifenil]-2-carboxamida



20 EM (IEN) m/z 515 (M+H). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ 9,30 (s, 1H), 7,70 (s a, 1H), 7,63-7,11 (m, 12H), 6,77 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 4,50-4,30 (m, 1H), 3,75 (d, J = 19,2 Hz, 2H), 2,38-2,20 (m, 1H), 2,06-1,94 (m, 2H), 1,88-1,73 (m, 1H). HPLC analítica: TR = 1,64 min (Método A).

25 Ejemplo 30. 4'-(3-(3-(4-clorofenil)ureido)-2-oxopiperidin-1-il)-2'-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-carboxamida



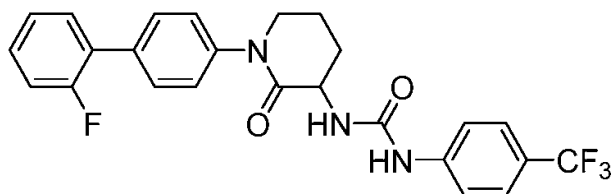
EM (IEN) m/z 481 (M+H). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ 8,97 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,59-7,10 (m, 12H), 6,59 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 4,44-4,31 (m, 1H), 3,85-3,67 (m, 2H), 2,27 (m, 1H), 1,99 (m, 2H), 1,80 (m, 1H). HPLC analítica: TR =

1,63 min (Método A).

Los Ejemplos 31-53 se prepararon de forma similar usando los procedimientos descritos anteriormente para los ejemplos 2 o 3.

5

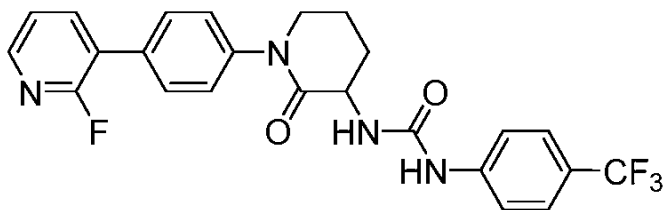
Ejemplo 31. 1-(1-(2'-fluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-oxopiperidin-3-il)-3-(4-(trifluorometil)fenil)urea



10 EM (IEN) m/z 472,3 (M+H). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ 9,19 (s, 1H), 7,73-7,49 (m, 7H), 7,40 (d, J = 7,9 Hz, 3H), 7,32-7,19 (m, 2H), 6,70 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 4,42-4,23 (m, 1H), 3,86-3,72 (m, 2H), 2,33-2,19 (m, 1H), 2,00 (m, 2H), 1,84 (m, 1H). HPLC analítica: TR = 2,14 min (Método B).

15

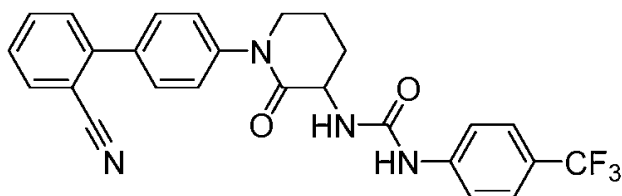
Ejemplo 32. 1-(1-(4-(2-fluoropiridin-3-il)fenil)-2-oxopiperidin-3-il)-3-(4-(trifluorometil)fenil)urea



20 EM (IEN) m/z 473 (M+H). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ 9,22 (s, 1H), 8,32-8,04 (m, 2H), 7,75-7,55 (m, 6H), 7,49-7,32 (m, 3H), 6,71 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 4,48-4,29 (m, 1H), 3,82-3,62 (m, 1H), 3,61-3,48 (m, 1H), 2,29 (m, 1H), 2,07-1,92 (m, 2H), 1,88-1,64 (m, 1H). HPLC analítica: TR = 1,91 min (Método B).

20

Ejemplo 33. 1-(1-(2'-ciano-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-oxopiperidin-3-il)-3-(4-(trifluorometil)fenil)urea

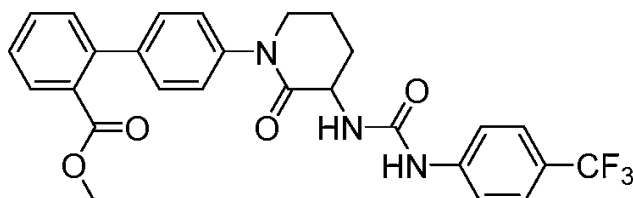


25

EM (IEN) m/z 479,2 (M+H). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ 9,23 (s, 1H), 7,94 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,83-7,74 (m, 1H), 7,68-7,54 (m, 8H), 7,48 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 6,72 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 4,45-4,25 (m, 1H), 3,92-3,68 (m, 2H), 2,28 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 2,10-1,97 (m, 2H), 1,65 (s, 1H). HPLC analítica: TR = 1,89 min (Método A).

30

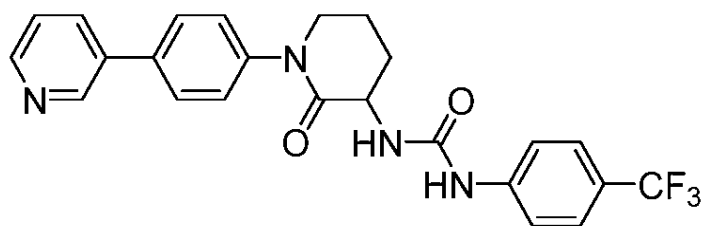
Ejemplo 34. 4'-(2-oxo-3-(3-(4-(trifluorometil)fenil)ureido)piperidin-1-il)-[1,1'-bifenil]-2-carboxilato de metilo



35 EM (IEN) m/z 512 (M+H). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ 9,21 (s, 1H), 7,73 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,63-7,55 (m, 5H), 7,50-7,25 (m, 6H), 6,69 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 4,42-4,24 (m, 1H), 3,75 (d, J = 5,5 Hz, 2H), 3,60 (s, 3H), 2,29 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 1,79 (m, 2H), 1,44-1,07 (m, 1H). HPLC analítica: TR = 2,09 min (Método A).

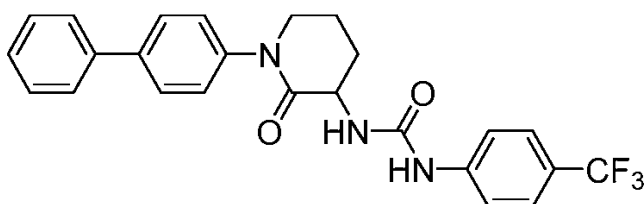
35

Ejemplo 35. 1-(2-oxo-1-(4-(piridin-3-il)fenil)piperidin-3-il)-3-(4-(trifluorometil)fenil)urea



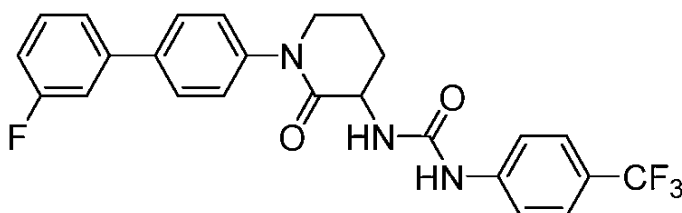
5 EM (IEN) m/z 455,1 (M+H). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ 9,23 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,57 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 8,09 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,63-7,32 (m, 7H), 6,71 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 4,44-4,31 (m, 1H), 3,81-3,68 (m, 1H), 3,60-3,42 (m, 1H), 2,30 (m, 1H), 2,00 (m, 2H), 1,90-1,76 (m, 1H). HPLC analítica: TR = 1,37 min (Método A).

Ejemplo 36. 1-(1-([1,1'-bifenil]-4-il)-2-oxopiperidin-3-il)-3-(4-(trifluorometil)fenil)urea



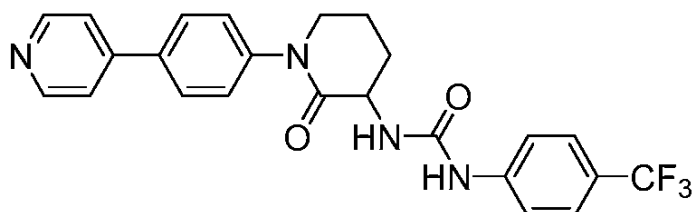
10 EM (IEN) m/z 454,3 (M+H). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ 9,21 (s, 1H), 7,74-7,55 (m, 8H), 7,50-7,32 (m, 5H), 6,70 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 4,44-4,28 (m, 1H), 3,81-3,54 (m, 2H), 2,28 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 2,09-1,95 (m, 2H), 1,88-1,72 (m, 1H). HPLC analítica: TR = 2,12 min (Método A).

15 Ejemplo 37. 1-(1-(3'-fluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-oxopiperidin-3-il)-3-(4-(trifluorometil)fenil)urea



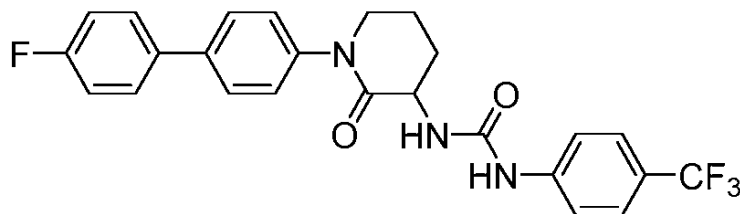
20 EM (IEN) m/z 472,2 (M+H). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ 9,20 (s, 1H), 7,72 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,62-7,36 (m, 9H), 7,18 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 6,70 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 4,40-4,20 (m, 1H), 3,78-3,56 (m, 2H), 2,28-2,22 (m, 1H), 2,04-1,94 (m, 2H), 1,84 (m, 1H). HPLC analítica: TR = 2,1 min (Método).

Ejemplo 38. 1-(2-oxo-1-(4-(piridin-4-il)fenil)piperidin-3-il)-3-(4-(trifluorometil)fenil)urea



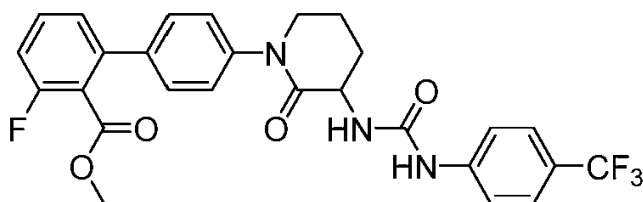
25 EM (IEN) m/z 454,9 (M+H). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ 9,19 (s, 1H), 8,61 (d, J = 5,0 Hz, 2H), 7,82 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,72 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 7,58 (s, 4H), 7,45 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,70 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 4,44-4,30 (m, 1H), 3,83-3,66 (m, 2H), 2,26 (m, 1H), 2,05-1,95 (m, 2H), 1,85 (m, 1H). HPLC analítica: TR = 1,67 min (Método B).

30 Ejemplo 39. 1-(1-(4'-fluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-oxopiperidin-3-il)-3-(4-(trifluorometil)fenil)urea



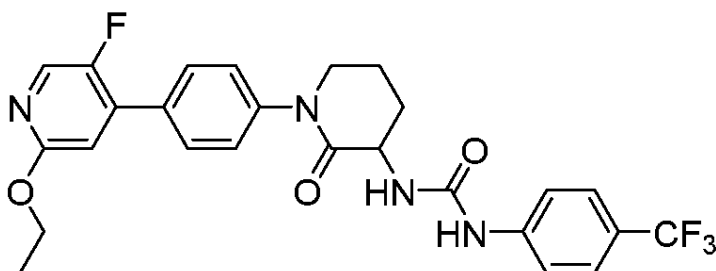
5 EM (IEN) m/z 472 (M+H). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ 9,22 (s, 1H), 7,81-7,52 (m, 8H), 7,39 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,29 (t, J = 8,7 Hz, 2H), 6,70 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 4,47-4,28 (m, 1H), 3,82-3,59 (m, 2H), 2,38-2,21 (m, 1H), 2,00 (m, 2H), 1,84 (m, 1H). HPLC analítica: TR = 2,04 min (Método A).

Ejemplo 40. 3-fluoro-4'-(2-oxo-3-(3-(4-(trifluorometil)fenil)ureido)piperidin-1-il)-[1,1'-bifenil]-2-carboxilato de metilo



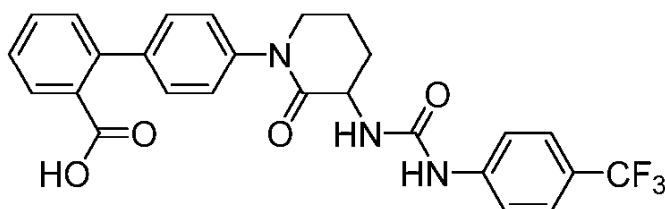
10 EM (IEN) m/z 530,4 (M+H). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ 9,38 (s, 1H), 7,70-7,53 (m, 5H), 7,42-7,29 (m, 6 H), 6,90 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 4,45-4,29 (m, 1H), 3,86-3,71 (m, 1H), 3,67-3,37 (m, 4H), 2,11-1,62 (m, 3H), 1,41-1,05 (m, 1H). HPLC analítica: TR = 2,15 min (Método B).

15 Ejemplo 41. 1-(1-(4-(2-etoxi-5-fluoropiridin-4-il)fenil)-2-oxopiperidin-3-il)-3-(4-(trifluorometil)fenil)urea



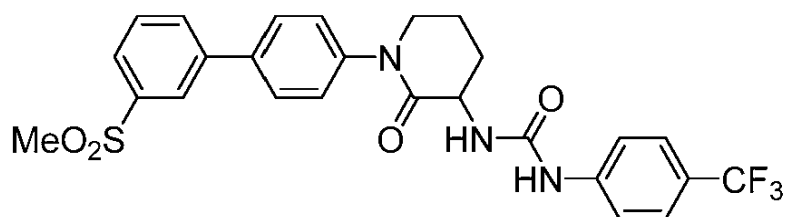
20 EM (IEN) m/z 517,3 (M+H). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ 9,24 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,75-7,55 (m, 6H), 7,46 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,98 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 6,73 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 4,45-4,25 (m, 3H), 3,91-3,68 (m, 2H), 3,54-3,41 (m, 3H), 2,38-2,25 (m, 1H), 2,00 (m, 2H), 1,85 (m, 1H). HPLC analítica: TR = 2,17 min (Método B).

Ejemplo 42. ácido 4'-(2-oxo-3-(3-(4-(trifluorometil)fenil)ureido)piperidin-1-il)-[1,1'-bifenil]-2-carboxílico



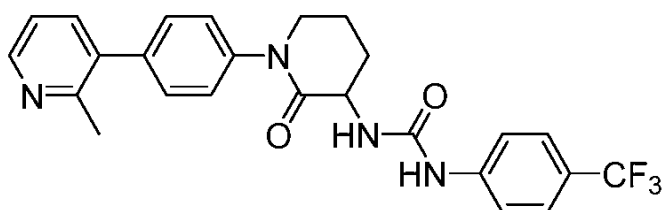
25 EM (IEN) m/z 498,1 (M+H). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ 9,51 (s, 1H), 7,78-7,53 (m, 5H), 7,47-7,17 (m, 7H), 6,99 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 4,43-4,24 (m, 1H), 3,75-3,57 (m, 2H), 2,29 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 1,98 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 1,86-1,63 (m, 1H). HPLC analítica: TR = 1,92 min (Método A).

30 Ejemplo 43. 1-(1-(3'-(metilsulfonil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-oxopiperidin-3-il)-3-(4-(trifluorometil)fenil)urea



5 EM (IEN) m/z 532,1 (M+H). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ 9,23 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,90 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,77-7,69 (m, 3H), 7,58 (s, 4H), 7,45 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,74 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 4,33 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 3,88-3,66 (m, 2H), 3,26 (s, 3H), 2,26 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 2,09-1,94 (m, 2H), 1,82 (s, 1H). HPLC analítica: TR = 1,78 min (Método B).

Ejemplo 44. 1-(1-(4-(2-metilpiridin-3-il)fenil)-2-oxopiperidin-3-il)-3-(4-(trifluorometil)fenil)urea

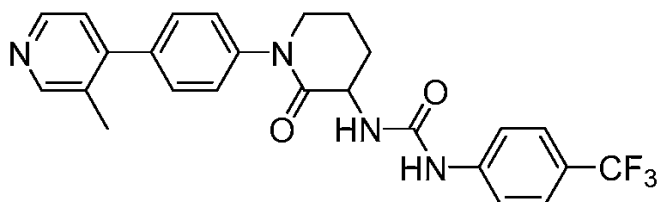


10

EM (IEN) m/z 468,9 (M+H). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ 9,24 (s, 1H), 8,66 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,11 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,69 (t, J = 6,4 Hz, 1H), 7,61-7,34 (m, 8H), 6,73 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 4,48-4,33 (m, 1H), 3,85-3,70 (m, 2H), 2,66-2,54 (s, 3H), 2,29 (m, 1H), 2,01 (m, 2H), 1,87 (m, 1H). HPLC analítica: TR = 1,9 min (Método B).

15

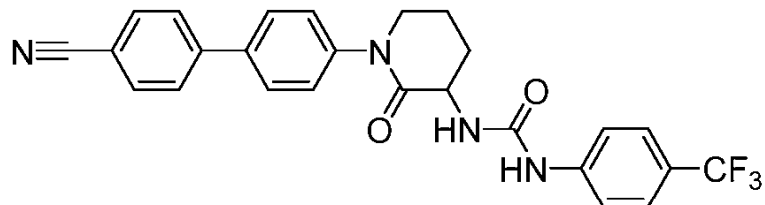
Ejemplo 45. 1-(1-(4-(3-metilpiridin-4-il)fenil)-2-oxopiperidin-3-il)-3-(4-(trifluorometil)fenil)urea



20 EM (IEN) m/z 469,1 (M+H). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ 9,28 (s, 1H), 8,62-8,37 (m, 2H), 7,71-7,52 (m, 4H), 7,45 (d, J = 2,3 Hz, 4H), 7,26 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 6,76 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 4,42-4,29 (m, 1H), 3,86-3,66 (m, 2H), 2,28 (m, 4H), 2,01 (m, 2H), 1,90-1,77 (m, 1H). HPLC analítica: TR = 1,76 min (Método B).

25 Ejemplo 46. 1-(1-(4'-ciano-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-oxopiperidin-3-il)-3-(4-(trifluorometil)fenil)urea

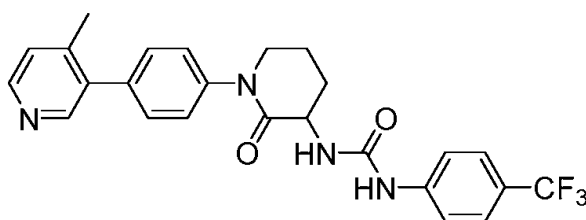
25



30 EM (IEN) m/z 479,2 (M+H). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ 9,24 (s, 1H), 8,03-7,86 (m, 4H), 7,78 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,65-7,53 (m, 4H), 7,46 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 6,73 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 4,47-4,28 (m, 1H), 3,81-3,62 (m, 1H), 3,55-3,32 (m, 1H), 2,32-2,21 (m, 1H), 2,09-1,97 (m, 2H), 1,92-1,64 (m, 1H). HPLC analítica: TR = 2 min (Método A).

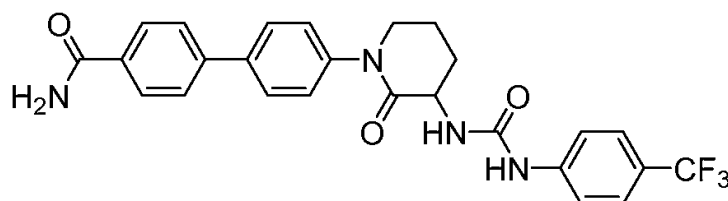
30

Ejemplo 47. 1-(1-(4-(4-metilpiridin-3-il)fenil)-2-oxopiperidin-3-il)-3-(4-(trifluorometil)fenil)urea



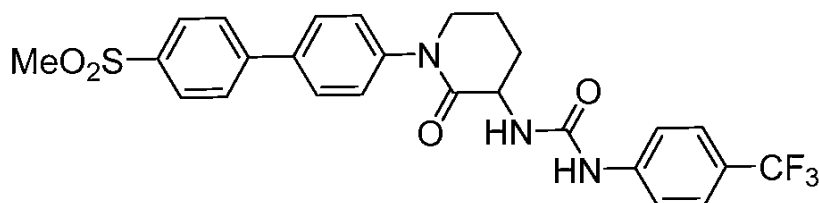
5 EM (IEN) m/z 468,9 (M+H). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ 9,26 (s, 1H), 8,55-8,37 (m, 2H), 7,59 (s, 4H), 7,49-7,40 (m, 4H), 7,26 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 6,74 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 4,44-4,25 (m, 1H), 3,82-3,71 (m, 1H), 3,71-3,50 (m, 1H), 2,28 (s, 3H), 2,01 (m, 2H), 1,89-1,56 (m, 2H). HPLC analítica: TR = 1,83 min (Método B).

Ejemplo 48. 4'-(2-oxo-3-(3-(4-(trifluorometil)-fenil)ureido)piperidin-1-il)-[1,1'-bifenil]-4-carboxamida



10 EM (IEN) m/z 497,1 (M+H). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ 9,24 (s, 1H), 8,05 (s a, 1H), 7,96 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,83-7,72 (m, 4H), 7,68-7,54 (m, 4H), 7,47-7,35 (m, 3H), 6,72 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 4,46-4,33 (m, 1H), 3,88-3,65 (m, 2H), 2,30 (m, 1H), 2,01 (m, 2H), 1,84 (m, 1H). HPLC analítica: TR = 1,61 min (Método B).

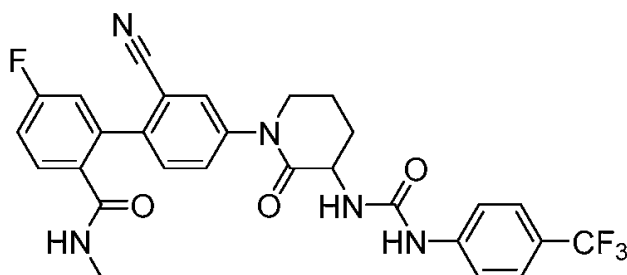
15 Ejemplo 49. 1-(1-(4'-(metilsulfonil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-oxopiperidin-3-il)-3-(4-(trifluorometil)fenil)urea



20 EM (IEN) m/z 532 (M+H). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ 9,59 (s a, 1H), 8,09-7 (m, 4H), 7,80 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,70-7,43 (m, 6 H), 7,10 (s a, 1H), 4,41-4,28 (m, 1H), 3,94-3,63 (m, 2H), 2,63-2,49 (s, 3H), 2,32-2,22 (m, 1H), 2,02 (m, 2H), 1,90-1,77 (m, 1H). HPLC analítica: TR = 1,71 min (Método A).

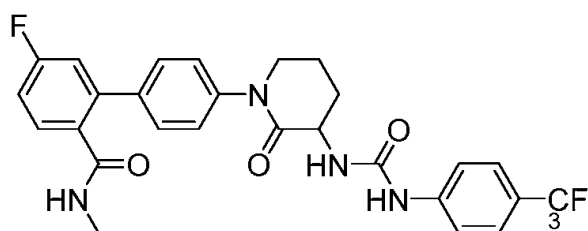
Ejemplo 50. 2'-ciano-5-fluoro-N-metil-4'-(2-oxo-3-(3-(4-(trifluorometil)fenil)ureido)piperidin-1-il)-[1,1'-bifenil]-2-carboxamida

25



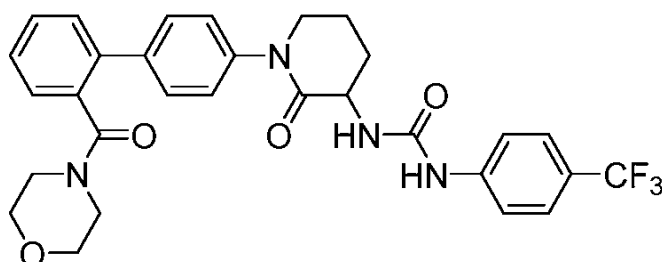
30 EM (IEN) m/z 554 (M+H). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ 8,15 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 7,87 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,66 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,55 (dd, J = 8,4, 6,0 Hz, 1H), 7,35-7,23 (m, 1H), 7,20 (dd, J = 9,8, 2,1 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,99-6,79 (m, 2H), 6,32 (s, 2H), 4,32 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 3,14 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 2,58 (d, J = 4,6 Hz, 3H) 2,03-1,59 (m, 4H). HPLC analítica: TR = 1,74 min (Método A).

Ejemplo 51. 5-fluoro-N-metil-4'-(2-oxo-3-(3-(4-(trifluorometil)fenil)ureido)piperidin-1-il)-[1,1'-bifenil]-2-carboxamida



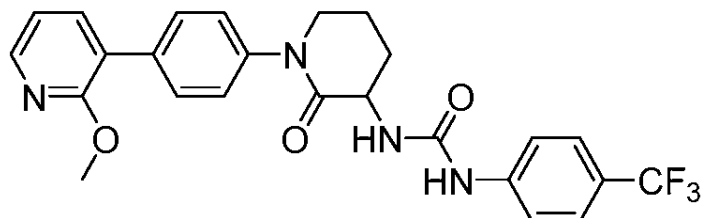
5 EM (IEN) m/z 528,8 (M+H). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ 9,22 (s, 1H), 8,15 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 7,59 (s, 4H), 7,49-7,09 (m, 7H), 6,69 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 4,44-4,24 (m, 1H), 3,86-3,53 (m, 2H), 2,88 (s, 3H), 2,28 (dd, J = 12,1, 5,7 Hz, 1H), 2,07-1,94 (m, 2H), 1,86-1,69 (m, 1H). HPLC analítica: TR = 1,69 min (Método B).

Ejemplo 52. 1-(1-(2'-(morfolin-4-carbonil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-oxopiperidin-3-il)-3-(4-(trifluorometil)fenil)urea



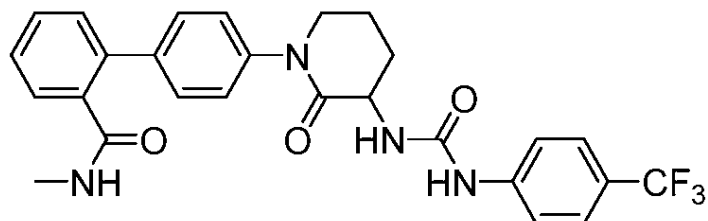
10 EM (IEN) m/z 567,2 (M+H). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ 9,22 (s, 1H), 7,68-7,26 (m, 12H), 6,81-6,59 (m, 1H), 4,34 (s a, 1H), 3,74-3,49 (m, 2H), 3,31-3,05 (m, 2H), 3,00-2,87 (m, 2H), 2,80-2,63 (m, 2H), 2,42 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 2,28 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 2,08-1,95 (m, 2H), 1,89-1,72 (m, 2H). HPLC analítica: TR = 1,88 min (Método B).

15 Ejemplo 53. 1-(1-(4-(2-metoxipiridin-3-il)fenil)-2-oxopiperidin-3-il)-3-(4-(trifluorometil)fenil)urea

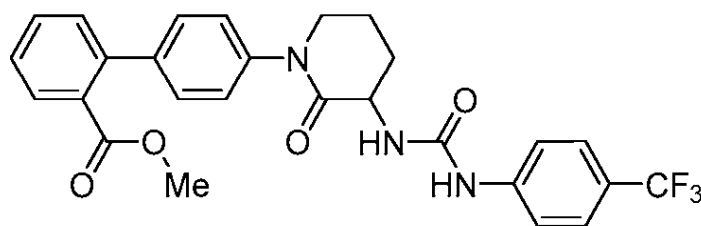


20 EM (IEN) m/z 484,9 (M+H). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ 9,21 (s, 1H), 8,26-8,10 (m, 1H), 7,85-7,72 (m, 1H), 7,66-7,52 (m, 6H), 7,35 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,15-6,94 (m, 1H), 6,77-6,63 (m, 1H), 4,40-4,25 (m, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,73-3,58 (m, 2H), 2,31-2,21 (m, 1H), 2,10-1,96 (m, 2H), 1,87-1,68 (m, 1H). HPLC analítica: TR = 2,01 min (Método B).

25 Ejemplo 54. N-metil-4'-(2-oxo-3-(3-(4-(trifluorometil)fenil)ureido)piperidin-1-il)-[1,1'-bifenil]-2-carboxamida



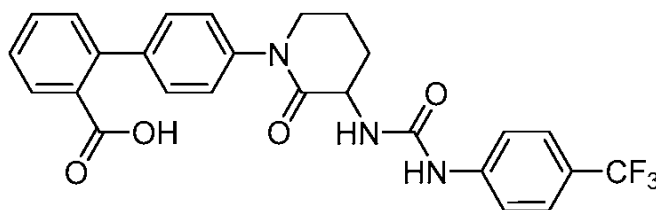
Ejemplo 54A. 4'-(2-oxo-3-(3-(4-(trifluorometil)fenil)ureido)piperidin-1-il)-[1,1'-bifenil]-2-carboxilato de metilo



El Ejemplo 54A se sintetizó a partir del Ejemplo 3A y ácido 2-(metoxicarbonil)fenil)borónico en una ruta similar a la descrita en la preparación del ejemplo 3. EM (IEN) m/z 512,5 (M+H).

5

Ejemplo 54B. ácido 4'-((2-oxo-3-(3-(4-(trifluorometil)-fenil)ureido)piperidin-1-il)-[1,1'-bifenil]-2-carboxílico



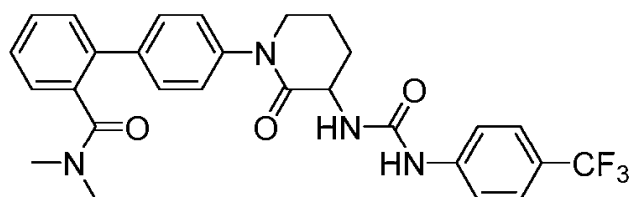
10 A una solución del ejemplo 54A (100 mg, 0,20 mmol) en THF (1,0 ml), MeOH (1,0 ml) y H₂O (0,20 ml) se le añadió LiOH-H₂O (41 mg, 0,98 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La solución de reacción se diluyó con EtOAc y HCl 1 N, las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2x). Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron para dar el producto sin refinar (80 mg, 0,16 mmol). EM (IEN) m/z 498,4 (M+H).

15

Ejemplo 54. Una mezcla del ejemplo 54B (40 mg, 0,080 mmol), metanamina (0,015 ml, 0,40 mmol), HATU (61 mg, 0,16 mmol) y Et₃N (0,11 ml, 0,80 mmol) en DMF (1,0 ml) se agitó a TA durante 5 h. La solución de la reacción se filtró y el producto se purificó por HPLC preparativa de fase inversa para dar el compuesto del título, (2,0 mg, 0,0038 mmol). EM (IEN) m/z 511,0 (M+H). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ 9,29 (s, 1H), 8,18-8,07 (m, 1H), 7,61 (m, 5H), 7,36 (m, 7H), 6,86-6,65 (m, 1H), 4,46-4,31 (m, 1H), 3,81-3,63 (m, 2H), 3,16 (m, 1H), 2,59 (s, 3H), 2,37-2,24 (m, 1H), 2,01 (m, 2H). HPLC analítica: TR = 1,649 min (Método A).

20

Ejemplo 55. N,N-dimetil-4'-((2-oxo-3-(3-(4-(trifluorometil)fenil)ureido)piperidin-1-il)-[1,1'-bifenil]-2-carboxamida

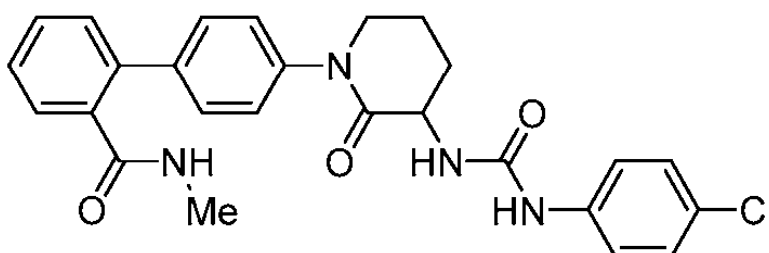


25

El ejemplo 55 se sintetizó usando los procedimientos descritos en el ejemplo 54. EM (IEN) m/z 525,2 (M+H). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ 9,58 (s, 1H), 7,79-7,29 (m, 12H), 7,10 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 4,46-4,28 (m, 1H), 3,80-3,57 (m, 2H), 2,79 (s, 3H), 2,47 (s, 3H), 2,27 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 2,00 (m, 2H), 1,91-1,76 (m, 1H). HPLC analítica: TR = 1,76 min (Método A).

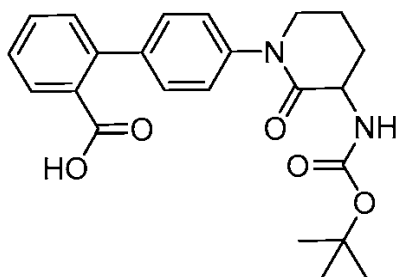
30

Ejemplo 56. 4'-((3-(3-(4-clorofenil)ureido)-2-oxopiperidin-1-il)-N-metil-[1,1'-bifenil]-2-carboxamida



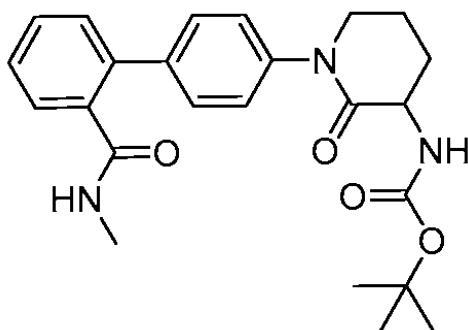
35

Ejemplo 56A. Ácido 4'-((3-(3-(4-clorofenil)ureido)-2-oxopiperidin-1-il)-[1,1'-bifenil]-2-carboxílico



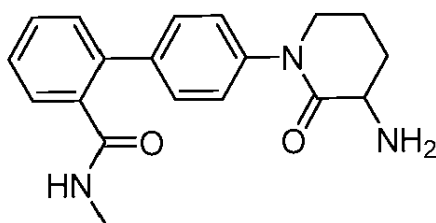
5 El ejemplo 56A se preparó a partir del 1-cloro-4-yodobenceno y ácido 2-boronobenzoico en una ruta similar a la descrita en la preparación del ejemplo 1A y el ejemplo 1B. EM (IEN) m/z 411,3 (M+H).

Ejemplo 56B. (1-(2'-(metilcarbamoil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-oxopiperidin-3-il)carbamato de *terc*-butilo



10 El ejemplo 56B se preparó a partir del ejemplo 56A usando las condiciones de acoplamiento de la amida descritas en la preparación del ejemplo 4. EM (IEN) m/z 424,3 (M+H).

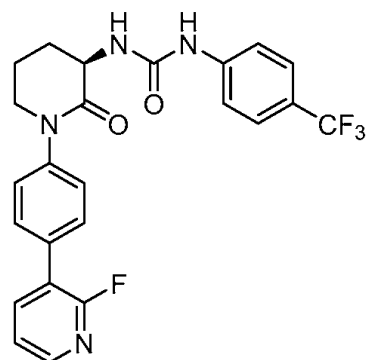
15 Ejemplo 56C. 4'-(3-amino-2-oxopiperidin-1-il)-N-metil-[1,1'-bifenil]-2-carboxamida



20 El ejemplo 56C se preparó a partir del ejemplo 56B usando las condiciones de desprotección descritas en la preparación del ejemplo 1C. EM (IEN) m/z 324,1 (M+H).

El ejemplo 56 se preparó a partir del ejemplo 5C y 1-cloro-4-isocianatobenceno usando las condiciones descritas en la preparación del Ejemplo 1. EM (IEN) m/z 477,4 (M+H).

25 Ejemplo 57: (R)-1-(1-(4-(2-fluoropiridin-3-yl)fenil)-2-oxopiperidin-3-il)-3-(4-(trifluorometil)fenil)urea



5 A una solución del compuesto intermedio 1 en 1,4-dioxano (2 ml) se le añadieron fosfato de potasio, ácido tribásico (23 mg, 0,13 mmol) y ácido (2-fluoropiridin-3-il)borónico (11 mg, 0,079 mmol). La mezcla de reacción se purgó con nitrógeno durante 5 min y se cargó con el aducto de Pd(dppf)Cl₂.DCM (5,4 mg, 6,6 μmol). La mezcla de reacción se purgó de nuevo con nitrógeno durante 3 min y se calentó a 60 °C durante 15 h. La mezcla se enfrió, se filtró a través de una lecho de celite y el filtrado se concentró a presión reducida para producir el producto sin refinar que se purificó por cromatografía de fase inversa para proporcionar el compuesto del título (11 mg, 34 %, 0,023 mmol) como un sólido de color blanquecino. EM (IEN) m/z: 473,1 (M+H); RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9,22 (s, 1H), 8,25 (d, J = 5,14 Hz, 1H), 8,18-8,11 (m, 1H), 7,68-7,56 (m, 6H), 7,51-7,44 (m, 3H), 6,70 (d, J = 6,60 Hz, 1H), 4,41-4,34 (m, 1H), 3,82-3,68 (m, 2H), 2,35-2,28 (m, 1H), 2,06-1,98 (m, 2H), 1,89-1,79 (m, 1H). HPLC analítica: TR = 2,08 min, (Método F).

15 Los siguientes ejemplos en la tabla 2 se prepararon usando procedimientos análogos a los mostrados en el ejemplo 57 a partir de los Intermedios 1-3 usando los ácidos borónicos apropiados.

Tabla 2

| Ej. | Estructura | CLEM (M+H) + | Método HPLC, TA (min.) y pureza | RMN ¹ H |
|-----|------------|--------------|----------------------------------|---|
| 58 | | 484,2 | Método E, TA = 1,80 min, 97,6 % | RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 9,23 (s, 1H), 7,64-7,54 (m, 5H), 7,44 - 7,29 (m, 6H), 7,24 (dd, J = 7,5, 1,5 Hz, 1H), 6,69 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 5,14 (t, J = 5,3Hz, 1H), 4,45 - 4,30 (m, 3H), 3,83 - 3,68 (m, 2H), 2,37-2,27 (m, 1H), 2,09 - 1,96 (m, 2H), 1,89 - 1,75 (m, 1H) |
| 59 | | 484,2 | Método E, TA = 2,12 min, 96,3 % | RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 9,22 (s, 1H), 7,64-7,54 (m, 4H), 7,52 - 7,46 (m, 2H), 7,38 - 7,27 (m, 4H), 7,12 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,06 - 6,99 (m, 1H), 6,69 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 4,39 - 4,30 (m, 1H), 3,80-3,66 (m, 5H), 2,36-2,30 (m, 1H), 2,06 - 1,95 (m, 2H), 1,89 - 1,72 (m, 1H) |
| 60 | | 498,2 | Método E, TA = 1,79 min, 98 % | RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 9,50 (s a, 1H), 7,65 - 7,50 (m, 5H), 7,46-7,27 (m, 6H), 6,99 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 6,72 (s a, 1H), 6,31-6,30 (m, 1H), 4,41- 4,28 (m, 1H), 3,75-3,64 (m, 2H), 2,29 (m, 1H), 2,05 - 1,94 (m, 2H), 1,88-1,73 (m, 1H) |
| 61 | | 497,1 | Método F, TA = 1,811 min, 99,2 % | RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 9,23 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,63-7,55 (m, 4H), 7,51-7,29 (m, 9H), 6,69 (d, J = 6,60 Hz, 1H), 4,39-4,33 (s, 1H), 3,79-3,69 (m, 2H), 2,36-2,28 (m, 1H), 2,05-1,97 (m, 2H), 1,87-1,75 (m, 1H). |

(continuación)

| Ej. | Estructura | CLEM (M+H) ⁺ | Método HPLC, TA (min.) y pureza | RMN ¹ H |
|-----|------------|-------------------------|----------------------------------|---|
| 62 | | 455,2 | Método F, TA = 1,664 min, 99,8 % | RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 9,26 (s, 1H), 8,83 (d, <i>J</i> = 6,40 Hz, 2H), 8,15 (d, <i>J</i> = 6,40 Hz, 2H), 8,00 (d, <i>J</i> = 8,40 Hz, 2H), 7,63-7,59 (m, 4H), 7,55 (d, <i>J</i> = 8,80 Hz, 2H), 6,74 (d, <i>J</i> = 6,80 Hz, 1H), 4,42-4,36 (m, 1H), 3,84-3,71 (m, 2H), 2,33-2,27 (m, 1H), 2,06-1,99 (m, 2H), 1,90-1,82 (m, 1H). |
| 63 | | 473,1 | Método F, TA = 2,072 min, 95,2 % | RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 9,21 (s, 1H), 7,65-7,55 (m, 4 H), 7,42 (s, 4 H), 6,68 (d, <i>J</i> = 6,85 Hz, 1H), 4,40-4,30 (m, 1H), 3,80-3,67 (m, 2H), 2,42 (s, 3H), 2,34-2,29 (m, 1H), 2,24 (s, 3H), 1,95 - 2,05 (m, 2H), 1,90-1,76 (m, 1H). |
| 64 | | 458,1 | Método F, TA = 1,858 min, 99,1 % | RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 9,22 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,54-7,64 (m, 6H), 7,28 (d, <i>J</i> = 8,56 Hz, 2H), 6,68 (d, <i>J</i> = 6,60 Hz, 1H), 4,38 - 4,29 (m, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,76 - 3,61 (m, 2H), 2,31 (m, 1H), 2,03 - 1,94 (m, 2H), 1,86 -1,74 (m, 1H). |
| 65 | | 486,0 | Método F, TA = 2,284 min, 99,5 % | RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 8,94-8,91 (m, 1H) 7,46 - 7,38 (m, 6H) 7,30 - 7,24 (m, 2H) 6,90 - 6,83 (m, 2H) 6,59 - 6,54 (m, 1H) 4,38-4,29 (m, 1H) 4,06-4,03 (s, 3H) 3,80 - 3,66 (m, 2H) 2,35 - 2,24 (m, 1H) 2,05 - 1,96 (m, 2H) 1,88- 1,74 (m, 1H) |
| 66 | | 547,2 | Método F, TA = 1,83 min, 96,8 % | RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 9,22 (s, 1H), 7,65 - 7,56 (m, 3H), 7,53 - 7,47 (m, 2H), 7,46 - 7,32 (m, 7H), 6,70 (d, <i>J</i> = 7,0 Hz, 1H), 6,27 (s, 1H), 4,42 - 4,31 (m, 1H), 3,82-3,67 (m, 2H), 2,73 (s, 3H), 2,33 - 2,28 (m, 1H), 2,01 (m, 2H), 1,84 (m, 1H). |
| 67 | | 484,2 | Método F, TA = 1,804 min, 98,6 % | RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 9,23 (s, 1H), 7,65 - 7,54 (m, 5H), 7,45 - 7,30 (m, 6H), 7,28 - 7,21 (m, 1H), 6,70 (d, <i>J</i> = 6,5 Hz, 1H), 5,18-5,11 (m, 1H), 4,45-4,31 (m, 3H), 3,83 - 3,68 (m, 2H), 2,32 - 2,27 (m, 1H), 2,06 - 1,97 (m, 2H), 1,89 - 1,78 (m, 1H) |
| 68 | | 484,2 | Método E, TA = 2,132 min, 94,5 % | RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 9,22 (s, 1H), 7,64-7,55 (m, 4H), 7,52-7,46 (m, 2H), 7,38 - 7,28 (m, 4H), 7,12 (d, <i>J</i> = 8,5 Hz, 1H), 7,03 (td, <i>J</i> = 7,5, 1,0 Hz, 1H), 6,69 (d, <i>J</i> = 7,0 Hz, 1H), 4,39-4,29 (m, 1H), 3,80-3,67 (m, 5H), 2,32 - 2,26 (m, 1H), 2,05 - 1,97 (m, 2H), 1,83 (m, 1H) |
| 69 | | 468,2 | Método E, TA = 2,227 min, 98,4 % | RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 9,23 (s, 1H), 7,64 - 7,54 (m, 4H), 7,41 - 7,34 (m, 4H), 7,32 - 7,18 (m, 4H), 6,70 (d, <i>J</i> = 7,0 Hz, 1H), 4,41-4,30 (m, 1H), 3,83 - 3,66 (m, 2H), 2,32-2,27 (m, 1H), 2,26 (s, 3H), 2,05 - 1,96 (m, 2H), 1,84 (m, 1H) |

(continuación)

| Ej. | Estructura | CLEM (M+H) + | Método HPLC, TA (min.) y pureza | RMN ¹ H |
|-----|------------|--------------|----------------------------------|--|
| 70 | | 522,2 | Método F, TA = 2,25 min, 96,6 % | RMN ¹ H (400 MHz, METHANOL- <i>d</i> ₄): δ 7,78 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 7,67 - 7,62 (m, 1H), 7,60 - 7,50 (m, 5H), 7,41 - 7,33 (m, 5H), 4,45 (dd, <i>J</i> = 11,5, 6,0 Hz, 1H), 3,92 - 3,73 (m, 2H), 2,47 - 2,37 (m, 1H), 2,19-2,09 (m, 2H), 2,05 - 1,92 (m, 1H) |
| 71 | | 498,2 | Método F, TA = 1,286 min, 94,9 % | RMN ¹ H (400 MHz, METHANOL- <i>d</i> ₄): δ 7,67 (d, <i>J</i> = 6,5 Hz, 1H), 7,60 - 7,51 (m, 4H), 7,51 - 7,43 (m, 3H), 7,41 - 7,30 (m, 4H), 4,45 (dd, <i>J</i> = 11,5, 6,0 Hz, 1H), 3,88 - 3,70 (m, 2H), 2,48 - 2,37 (m, 1H), 2,17-2,08 (m, 2H), 1,98 (m, 1H) |
| 72 | | 511,2 | Método F, TA = 1,712 min, 93,5 % | RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 9,31 (s, 1H), 7,65-7,53 (m, 5H), 7,47 - 7,24 (m, 8H), 6,80 (d, <i>J</i> = 7,0 Hz, 1H), 4,42 - 4,29 (m, 1H), 3,73 (tq, <i>J</i> = 12,1, 6,0 Hz, 2H), 2,33 - 2,25 (m, 1H), 2,06 - 1,95 (m, 2H), 1,88 - 1,76 (m, 4H). |
| 73 | | 456,2 | Método E, TA = 1,532 min, 97,5 % | RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 9,24 - 9,14 (m, 3H), 7,88 - 7,82 (m, 2H), 7,65-7,54 (m, 4H), 7,52 - 7,45 (m, 2H), 6,70 (d, <i>J</i> = 7,0 Hz, 1H), 6,26 (s, 1H), 4,36 (m, 1H), 3,75 (d, <i>J</i> = 16,6 Hz, 2H), 2,32 (m, 1H), 2,01 (m, 2H), 1,84 (m, 1H) |
| 74 | | 498,2 | Método F, TA = 2,064 min, 91,9 % | RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 9,21 (s, 1H), 7,66-7,54 (m, 6H), 7,39 - 7,32 (m, 2H), 7,26 (d, <i>J</i> = 1,5 Hz, 1H), 7,16 (dd, <i>J</i> = 8,3, 1,8 Hz, 1H), 7,00 (d, <i>J</i> = 8,5 Hz, 1H), 6,69 (d, <i>J</i> = 6,5 Hz, 1H), 6,06 (s, 2H), 4,40-4,29 (m, 1H), 3,71 (dt, <i>J</i> = 16,6, 6,5 Hz, 2H), 2,29 (m, 1H), 2,07 - 1,94 (m, 2H), 1,82 (m, 1H) |
| 75 | | 499,2 | Método E, TA = 1,975 min, 97,8 % | RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 9,22 (s, 1H), 8,48 (d, <i>J</i> = 2,5 Hz, 1H), 8,05-7,98 (m, 1H), 7,72 - 7,64 (m, 2H), 7,63 - 7,55 (m, 4H), 7,43 - 7,36 (m, 2H), 6,92 - 6,85 (m, 1H), 6,69 (d, <i>J</i> = 6,5 Hz, 1H), 4,41-4,29 (m, 3H), 3,81-3,64 (m, 2H), 2,32 - 2,27 (m, 1H), 2,07 - 1,96 (m, 2H), 1,88 - 1,74 (m, 1H), 1,37-1,30 (m, 3H) |
| 76 | | 445,2 | Método C, TA = 1,85 min, 96,9 % | RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 8,92 (s, 1H), 7,98-7,92 (m, 1H), 7,84 - 7,75 (m, 1H), 7,67 - 7,54 (m, 4H), 7,51 - 7,39 (m, 4H), 7,29 - 7,23 (m, 2H), 6,56 (d, <i>J</i> = 6,8 Hz, 1H), 4,41-4,30 (m, 1H), 3,84 - 3,65 (m, 2H), 2,31 - 2,24 (m, 1H), 2,05 - 1,94 (m, 2H), 1,88 - 1,73 (m, 1H) |
| 77 | | 450,2 | Método D, TA = 1,67 min, 98,1 % | RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 8,93 (s, 1H), 7,57 (d, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H), 7,47 - 7,31 (m, 8H), 7,30 - 7,21 (m, 3H), 6,57 (d, <i>J</i> = 6,6 Hz, 1H), 5,14 (t, <i>J</i> = 5,4 Hz, 1H), 4,42 (d, <i>J</i> = 5,1 Hz, 2H), 4,38 - 4,27 (m, 1H), 3,82 - 3,66 (m, 2H), 2,29 (m, 1H), 2,04 - 1,96 (m, 2H), 1,87 - 1,75 (m, 1H) |

(continuación)

| Ej. | Estructura | CLEM (M+H) + | Método HPLC, TA (min.) y pureza | RMN ¹ H |
|-----|------------|--------------|-----------------------------------|--|
| 78 | | 481,1 | Método E, TA = 1,708 min, 100,0 % | RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 8,92 - 8,87 (m, 1H) 7,80 - 7,76 (m, 1H) 7,53-7,36 (m, 8 H) 7,35 - 7,24 (m, 4H) 6,60 - 6,55 (m, 1H) 4,39 - 4,31 (m, 1H) 3,68 - 3,60 (m, 2H) 2,35-2,26 (m, 1H) 2,05 - 1,97 (m, 2H) 1,88 - 1,76 (m, 1H) |
| 79 | | 450,4 | Método C, TA = 2,007 min, 96,3 % | RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 8,93 (s, 1H), 7,52 - 7,40 (m, 4H), 7,38-7,23 (m, 6H), 7,12 (d, <i>J</i> = 7,3Hz, 1H), 7,03 (td, <i>J</i> = 7,5, 1,0 Hz, 1H), 6,56 (d, <i>J</i> = 6,4 Hz, 1H), 4,37 - 4,26 (m, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,76 - 3,66 (m, 2H), 2,29 (m, 1H), 2,05 - 1,95 (m, 2H), 1,85 - 1,75 (m, 1H) |
| 80 | | 498,2 | Método D, TA = 1,673 min, 94,5 % | RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 8,96 (s, 1H), 8,10 (d, <i>J</i> = 9,3Hz, 1H), 7,81 - 7,73 (m, 1H), 7,72 - 7,64 (m, 1H), 7,47 - 7,37 (m, 7H), 7,27 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 2H), 6,60 (d, <i>J</i> = 6,8 Hz, 1H), 4,35 (d, <i>J</i> = 11,7 Hz, 1H), 3,84 - 3,69 (m, 2H), 2,82 (s, 3H), 2,32 - 2,23 (m, 1H), 2,00 (m, 2H), 1,83 (m, 1H) |
| 81 | | 434,2 | Método D, TA = 2,12 min, 96,8 % | RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 8,92 (s, 1H), 7,46-7,40 (m, 2H), 7,39 - 7,32 (m, 4H), 7,31 - 7,17 (m, 6H), 6,56 (d, <i>J</i> = 6,6 Hz, 1H), 4,38 - 4,27 (m, 1H), 3,79 - 3,66 (m, 2H), 2,31-2,26 (m, 1H), 2,25 (s, 3H), 2,03 - 1,94 (m, 2H), 1,86-1,72 (m, 1H) |
| 82 | | 489,1 | Método D, TA = 2,173 min, 96,9 % | RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 8,93 (s, 1H), 7,62-7,56 (m, 2H), 7,48 - 7,39 (m, 5H), 7,32 - 7,23 (m, 4H), 6,56 (d, <i>J</i> = 6,8 Hz, 1H), 4,40 - 4,30 (m, 1H), 3,84 - 3,69 (m, 2H), 2,32-2,26 (m, 1H), 2,05 - 1,96 (m, 2H), 1,87 - 1,74 (m, 1H) |
| 83 | | 481,2 | Método D, TA = 2,097 min, 97,1 % | RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 8,92 (s, 1H), 7,72 (d, <i>J</i> = 8,1Hz, 1H), 7,56 - 7,48 (m, 2H), 7,46 - 7,38 (m, 2H), 7,35 - 7,23 (m, 4H), 6,55 (d, <i>J</i> = 6,6 Hz, 1H), 6,48 (d, <i>J</i> = 8,1Hz, 1H), 4,38 - 4,26 (m, 1H), 3,90 (d, <i>J</i> = 1Hz, 6H), 3,77-3,63 (m, 2H), 2,28 (m, 1H), 2,03 - 1,94 (m, 2H), 1,86 - 1,72 (m, 1H) |
| 84 | | 464,1 | Método C, TA = 1,658 min, 97,6 % | RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 9,01 (s, 1H), 7,63 (s a, 1H), 7,51 (s a, 1H), 7,47 - 7,31 (m, 8H), 7,30 - 7,23 (m, 2H), 6,64 (d, <i>J</i> = 6,6 Hz, 1H), 4,39-4,28 (m, 1H), 3,77 - 3,66 (m, 2H), 2,33 - 2,25 (m, 1H), 2,05 - 1,94 (m, 2H), 1,86 - 1,71 (m, 1H) |
| 85 | | 451,2 | Método C, TA = 1,537 min, 96,8 % | RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 8,93 (s, 1H), 8,24 (dd, <i>J</i> = 5,5, 0,6 Hz, 1H), 7,85 - 7,78 (m, 2H), 7,49-7,41 (m, 4H), 7,34 (dd, <i>J</i> = 5,5, 1,6 Hz, 1H), 7,31-7,24 (m, 2H), 7,13 (dd, <i>J</i> = 1,6, 0,6 Hz, 1H), 6,58 (d, <i>J</i> = 6,6 Hz, 1H), 4,40 - 4,30 (m, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,82 - 3,66 (m, 2H), 2,32 - 2,23 (m, 1H), 2,07 - 1,94 (m, 2H), 1,88 - 1,75 (m, 1H) |

(continuación)

| Ej. | Estructura | CLEM (M+H) + | Método HPLC, TA (min.) y pureza | RMN ¹ H |
|-----|------------|--------------|-----------------------------------|--|
| 86 | | 513,1 | Método D, TA = 1,705 min, 97,4 % | RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 9,19 (s, 1H), 7,76 (d, <i>J</i> = 8,6 Hz, 2H), 7,72 - 7,47 (m, 10H), 6,83 (d, <i>J</i> = 6,8 Hz, 1H), 4,64 - 4,53 (m, 1H), 4,07 - 3,92 (m, 2H), 2,96 (s, 3H), 2,58 - 2,51 (m, 1H), 2,25 (m, 2H), 2,06 (m, 1H) |
| 87 | | 423,9 | Método F, TA = 1,975 min, 100,0 % | RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 8,92 - 8,88 (m, 1H), 7,61 - 7,54 (m, 2H), 7,45-7,39 (m, 2H), 7,31 - 7,24 (m, 4 H), 6,57 - 6,51 (m, 1H), 4,35 - 4,26 (m, 1H), 3,75 - 3,59 (m, 2H), 2,31-2,21 (m, 1H), 2,02 -1,92 (m, 2H), 1,85 - 1,71 (m, 1H). |
| 88 | | 477,2 | Método D, TA = 1,565 min, 97,8 % | RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 9,32 (s, 1H), 8,96 (s, 1H), 7,49 - 7,22 (m, 12H), 6,64 - 6,55 (m, 1H), 4,40-4,29 (m, 1H), 3,74 (dq, <i>J</i> = 12,0, 6,1Hz, 2H), 2,30 (m, 1H), 2,07 - 1,96 (m, 2H), 1,91 (s, 3H), 1,87 - 1,73 (m, 1H) |
| 89 | | 422,2 | Método D, TA = 1,369 min, 97,1 % | RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 9,20 - 9,12 (m, 3H), 8,92 (s, 1H), 7,87 - 7,80 (m, 2H), 7,51 - 7,38 (m, 4H), 7,30 - 7,21 (m, 2H), 6,56 (d, <i>J</i> = 6,6 Hz, 1H), 4,39 - 4,28 (m, 1H), 3,82-3,65 (m, 2H), 2,31 - 2,25 (m, 1H), 2,04 - 1,94 (m, 2H), 1,87 - 1,75 (m, 1H) |
| 90 | | 520,1 | Método E, TA = 2,413 min, 96,7 % | RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9,24 (s, 1H), 7,64-7,54 (m, 4H), 7,46 - 7,37 (m, 4H), 6,92 - 6,82 (m, 2H), 6,71 (d, <i>J</i> = 6,8 Hz, 1H), 4,42 - 4,31 (m, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,79 - 3,67 (m, 2H), 2,36 - 2,25 (m, 1H), 2,06 - 1,96 (m, 2H), 1,89 - 1,76 (m, 1H). |
| 91 | | 516,0 | Método F, TA = 1,939 min, 97,7 % | RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 8,91 - 8,86 (m, 1H) 8,14 - 8,08 (m, 1H) 7,82-7,67 (m, 2H) 7,51 - 7,34 (m, 5 H) 7,32 - 7,24 (m, 3H) 6,60 - 6,55 (m, 1H) 4,41 - 4,31 (m, 1H) 3,75-3,62 (m, 2H) 2,93 (s, 3H) 2,34 - 2,24 (m, 1H) 2,08-1,97 (m, 2H) 1,90 - 1,77 (m, 1H). |
| 92 | | 504,0 | Método E, TA = 2,374 min, 95,2 % | RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 8,94 (s, 1H), 7,46-7,38 (m, 5 H), 7,30 - 7,24 (m, 2H), 6,90 - 6,83 (m, 2H), 6,59 - 6,54 (m, 1H), 4,38 - 4,29 (m, 1H), 4,06 (s, 3H), 3,80 - 3,66 (m, 2H), 2,35 - 2,44 (m, 1H), 2,05 - 1,96 (m, 2H), 1,88-1,74 (m, 1H) |
| 93 | | 456,0 | Método E, TA = 2,277 min, 93,7 % | RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 8,94 (s, 1H), 7,50-7,48 (m, 1H), 7,46 - 7,38 (m, 6 H), 7,30 - 7,24 (m, 2H), 6,90 - 6,83 (m, 2H), 6,59 - 6,54 (m, 1H), 4,38-4,29 (m, 1H), 3,80 - 3,66 (m, 2H), 2,35 - 2,24 (m, 1H), 2,05 - 1,96 (m, 2H), 1,88 - 1,74 (m, 1H) |

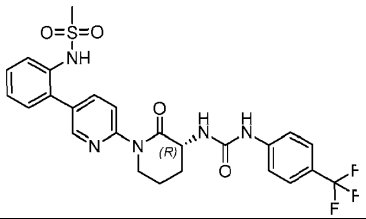
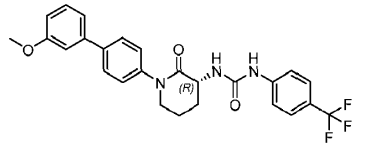
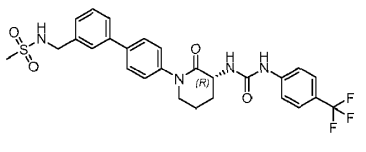
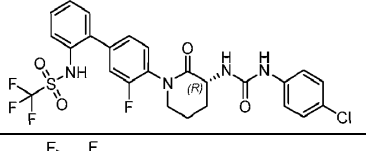
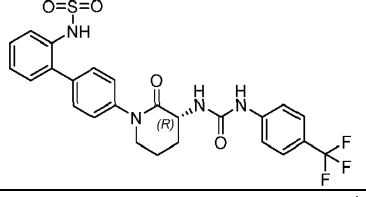
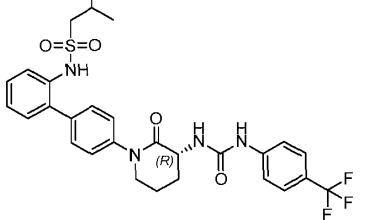
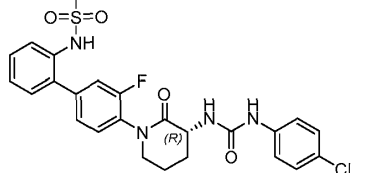
(continuación)

| Ej. | Estructura | CLEM (M+H) + | Método HPLC, TA (min.) y pureza | RMN ¹ H |
|-----|------------|--------------|----------------------------------|--|
| 94 | | 451,2 | Método D, TA = 1,817 min, 95,7 % | RMN ¹ H (400MHz, DMSO-d ₆): δ 8,96 (s, 1H), 8,50 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,03 (dd, J = 8,5, 2,5 Hz, 1H), 7,72-7,65 (m, 2H), 7,47 - 7,35 (m, 4H), 7,31- 7,22 (m, 2H), 6,94 - 6,88 (m, 1H), 6,60 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 4,39 - 4,28 (m, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,79 - 3,63 (m, 2H), 2,32 - 2,24 (m, 1H), 2,06 - 1,93 (m, 2H), 1,87-1,72 (m, 1H) |
| 95 | | 515,3 | Método E, TA = 2,185 min, 95,6 % | RMN ¹ H (400 MHz, METHANOL-d ₄) δ 7,64 (d, J = 8,1Hz, 1H), 7,60 - 7,50 (m, 6H), 7,32 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 6,42 (d, J = 8,1Hz, 1H), 4,44 (dd, J = 11,2, 6,1Hz, 1H), 3,95 (d, J = 1,5 Hz, 6H), 3,88 - 3,69 (m, 2H), 2,41 (m, 1H), 2,18-2,09 (m, 2H), 2,05 - 1,92 (m, 1H) |
| 96 | | 433,2 | Método F, TA = 1,784 min, 97,8 % | RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,58 (d, J = 8,1Hz, 1H), 7,59 - 7,51 (m, 3H), 7,49 - 7,37 (m, 5H), 7,34-7,26 (m, 2H), 6,99 (d, J = 8,3Hz, 1H), 6,09 (s, 2H), 4,63 - 4,53 (m, 1H), 3,84-3,63 (m, 2H), 2,15 - 1,97 (m, 4H) |
| 97 | | 464,2 | Método D, TA = 1,938 min, 94,6 % | RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,91 (s, 1H), 7,65-7,58 (m, 2H), 7,47 - 7,39 (m, 2H), 7,38 - 7,32 (m, 2H), 7,30 - 7,24 (m, 3H), 7,18 - 7,13 (m, 1H), 7,00 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,56 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 6,06 (s, 2H), 4,39 - 4,27 (m, 1H), 3,80 - 3,64 (m, 2H), 2,29 (m, 1H), 2,05 - 1,94 (m, 2H), 1,86 - 1,74 (m, 1H) |
| 98 | | 457,0 | Método F, TA = 1,981 min, 100 % | RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 8,90 (s, 1H), 8,29-8,25 (m, 1H), 8,23 - 8,14 (m, 1H), 7,63 - 7,47 (m, 4H), 7,45 - 7,39 (m, 2H), 7,31- 7,22 (m, 2H), 6,61-6,56 (m, 1H), 4,41 - 4,30 (m, 1H), 3,73 - 3,61 (m, 2H), 2,35 - 2,24 (m, 1H), 2,08 - 1,97 (m, 2H), 1,88-1,77 (m, 1H) |
| 99 | | 522,2 | Método E, TA = 2,29 min, 95,8 % | RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 9,48 (s, 1H), 8,30-8,22 (m, 2H), 8,05 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 8,01 - 7,95 (m, 2H), 7,91 - 7,80 (m, 4H), 7,71 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,95 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 4,63 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 4,12 - 3,90 (m, 2H), 2,57 - 2,52 (m, 1H), 2,34-2,22 (m, 2H), 2,11 (m, 1H) |
| 100 | | 502,2 | Método F, TA = 2,15 min, 97,4 % | RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 9,48 (s, 1H), 7,90-7,79 (m, 4H), 7,75 - 7,67 (m, 2H), 7,62 - 7,55 (m, 3H), 7,28 (dd, J = 11,5, 2,4 Hz, 1H), 7,11 (td, J = 8,4, 2,4 Hz, 1H), 6,95 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 4,61 (dd, J = 11,4, 6,2Hz, 1H), 4,09 - 4,02 (m, 3H), 4,02 - 3,91 (m, 2H), 2,58 - 2,52 (m, 1H), 2,31-2,21 (m, 2H), 2,08 (m, 1H) |
| 101 | | 532,2 | Método F, TA = 1,79 min, 99,5 % | RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 9,48 (s, 1H), 8,43 (t, J = 1,7 Hz, 1H), 8,31 (dt, J = 8,0, 1,3Hz, 1H), 8,17 (dt, J = 8,2, 1,2Hz, 1H), 8,10-7,97 (m, 3H), 7,91 - 7,79 (m, 4H), 7,77 - 7,69 (m, 2H), 6,96 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 4,69 - 4,57 (m, 1H), 4,11 - 3,90 (m, 2H), 3,56 (s, 3H), 2,63 - 2,52 (m, 1H), 2,33 - 2,21 (m, 2H), 2,16 - 2,03 (m, 1H) |

(continuación)

| Ej. | Estructura | CLEM (M+H) + | Método HPLC, TA (min.) y pureza | RMN ¹ H |
|-----|------------|--------------|----------------------------------|---|
| 102 | | 538,2 | Método F, TA = 2,29 min, 98,7 % | RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 9,47 (s, 1H), 7,89-7,80 (m, 5H), 7,79 - 7,72 (m, 5H), 7,71 - 7,67 (m, 2H), 6,94 (d, <i>J</i> = 7,1 Hz, 1H), 4,66 - 4,58 (m, 1H), 4,08 - 3,95 (m, 2H), 2,58-2,53 (m, 1H), 2,31 - 2,22 (m, 2H), 2,09 (m, 1H) |
| 103 | | 547,2 | Método E, TA = 1,8 min, 97,7 % | RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 10,08 (s a, 1H), 9,47 (s, 1H), 7,94 - 7,80 (m, 6H), 7,76 - 7,61 (m, 5H), 7,47 (dt, <i>J</i> = 7,4, 1,9 Hz, 1H), 6,95 (d, <i>J</i> = 6,8 Hz, 1H), 4,69 - 4,54 (m, 1H), 4,08 - 3,89 (m, 2H), 3,31-3,25 (m, 3H), 2,58 - 2,51 (m, 1H), 2,33 - 2,22 (m, 2H), 2,15 - 2,01 (m, 1H) |
| 104 | | 472,2 | Método F, TA = 2,14 min, 96,5 % | RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 9,47 (s, 1H), 8,03-7,96 (m, 2H), 7,95 - 7,71 (m, 7H), 7,70 - 7,63 (m, 2H), 7,51 - 7,38 (m, 1H), 6,95 (d, <i>J</i> = 6,8 Hz, 1H), 4,69 - 4,55 (m, 1H), 4,09-3,89 (m, 2H), 2,58 - 2,49 (m, 1H), 2,33 - 2,21 (m, 2H), 2,14 - 2,02 (m, 1H) |
| 105 | | 485,2 | Método E, TA = 1,94 min, 99,3 % | RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 9,48 (s, 1H), 8,44 (dd, <i>J</i> = 4,9, 2,0 Hz, 1H), 8,03 (dd, <i>J</i> = 7,3, 2,0 Hz, 1H), 7,91 - 7,80 (m, 6H), 7,67 - 7,58 (m, 2H), 7,36 (dd, <i>J</i> = 7,3, 4,9 Hz, 1H), 6,95 (d, <i>J</i> = 6,6 Hz, 1H), 4,67 - 4,55 (m, 1H), 4,15 (s, 3H), 4,07 - 3,91 (m, 2H), 2,59 - 2,52 (m, 1H), 2,32 - 2,21 (m, 2H), 2,17-2,02 (m, 1H) |
| 106 | | 532,2 | Método F, TA = 1,8 min, 99,3 % | RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 9,47 (s, 1H), 8,40-8,33 (m, 1H), 8,02 (dd, <i>J</i> = 7,5, 1,3 Hz, 1H), 7,97 - 7,90 (m, 1H), 7,89 - 7,80 (m, 4H), 7,74 - 7,62 (m, 5H), 6,95 (d, <i>J</i> = 6,6 Hz, 1H), 4,63 (d, <i>J</i> = 11,7 Hz, 1H), 4,11 - 3,92 (m, 2H), 3,08 (s, 3H), 2,58 (m, 1H), 2,28 (m, 2H), 2,16 - 2,02 (m, 1H) |
| 107 | | 601,0 | Método F, TA = 2,215 min, 97,05% | RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 9,24 - 9,19 (m, 1H) 7,64 - 7,55 (m, 4 H) 7,49-7,33 (m, 8 H) 6,72 - 6,66 (m, 1H) 4,42 - 4,31 (m, 1H) 3,81 - 3,67 (m, 2H) 2,37 - 2,26 (m, 1H) 2,06-1,97 (m, 2H) 1,89 - 1,74 (m, 1H) |
| 108 | | 514,1 | Método F, TA = 2,022 min, 98,77% | RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 9,6 (bs, 1H) 8,97-8,87 (m, 2H) 7,47 - 7,39 (m, 4 H) 7,31 - 7,24 (m, 6 H) 6,61 - 6,54 (m, 1H) 4,39 - 4,29 (m, 1H) 4,06 - 4,03 (m, 2H) 3,0 (s, 3H) 2,35-2,26 (m, 1H) 2,03 - 1,96 (m, 2H) 1,86 - 1,75 (m, 1H) |

(continuación)

| Ej. | Estructura | CLEM (M+H) + | Método HPLC, TA (min.) y pureza | RMN ¹ H |
|-----|---|--------------|-----------------------------------|--|
| 109 |  | 548,1 | Método E, TA = 2,25 min, 96,0 % | RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 9,28 (s, 1H), 9,15 (s, 1H), 8,5 (s, 1H), 7,88-7,87 (m, 2H), 7,63-7,57 (m, 4H), 7,47-7,39 (m, 4H), 6,73 (d, <i>J</i> = 8 Hz, 1H), 4,53-4,42 (m, 1H), 4,31-4,25 (m, 1H) 3,89- 3,80 (m, 1H), 3,28 (s, 3H), 2,36 - 2,31 (m, 1H), 2,02-1,96 (m, 2H), 1,79- 1,77 (m, 1H) |
| 110 |  | 484,2 | Método E, TA = 2,11 min, 94,5 % | RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 9,23 (s, 1H), 7,74-7,66 (m, 2H), 7,65 - 7,54 (m, 4H), 7,44 - 7,34 (m, 4H), 7,28 - 7,16 (m, 1H), 6,94 (dt, <i>J</i> = 8,2, 1,3Hz, 1H), 6,70 (d, <i>J</i> = 6,7 Hz, 1H), 4,43 - 4,29 (m, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,81-3,66 (m, 2H), 2,33 - 2,26 (m, 1H), 2,07 - 1,95 (m, 2H), 1,90 - 1,76 (m, 1H) |
| 111 |  | 561,2 | Método E, TA= 1,812 min, 98,1 % | RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 9,23 (s, 1H), 7,73-7,64 (m, 3H), 7,63 - 7,53 (m, 6H), 7,49 - 7,40 (m, 3H), 7,35 (d, <i>J</i> = 7,5 Hz, 1H), 6,70 (d, <i>J</i> = 6,6 Hz, 1H), 4,41-4,32 (m, 1H), 4,24 (d, <i>J</i> = 6,4 Hz, 2H), 3,83 - 3,66 (m, 2H), 2,88 (s, 3H), 2,30 (m, 1H), 2,07 - 1,97 (m, 2H), 1,89 - 1,76 (m, 1H) |
| 112 |  | 585,0 | Método F, TA = 1,891 min, 98,6%, | RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 8,89 (s, 1H) 7,49 - 7,37 (m, 8 H) 7,33 - 7,24 (m, 4 H) 6,58 (s, 1H) 4,41 - 4,31 (m, 1H) 3,66 (d, <i>J</i> = 4,22Hz, 2H) 2,37-2,28 (m, 1H) 2,08- 1,98 (m, 2H) 1,88- 1,74 (m, 1H) |
| 113 |  | 583,0 | Método F, TA = 2,022 min, 98,6%, | RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 10,45 (s, 1H) 9,22 (s, 1H) 7,60 (d, <i>J</i> = 5,26 Hz, 4 H) 7,51- 7,34 (m, 8 H) 6,88 - 6,56 (m, 2H) 4,45 - 4,31 (m, 1H) 3,74 (m, 2H) 2,37 - 2,26 (m, 1H) 2,02 (s a, 2H) 1,89 - 1,74 (m, 1H) |
| 114 |  | 589,1 | Método F, TA = 2,365 min, 99,1%, | RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 9,24-9,2 (m, 1H) 8,97 - 8,93 (m, 1H) 7,64 - 7,55 (m, 4 H) 7,51- 7,46 (m, 2H) 7,42 - 7,31 (m, 6 H) 6,72- 6,67 (m, 1H) 4,41 - 4,30 (m, 1H) 3,79 - 3,67 (m, 2H) 2,69-2,63 (m, 2H) 2,37 - 2,24 (m, 1H) 2,05 - 1,89 (m, 3H) 1,87 - 1,76 (m, 1H) 0,92 - 0,84 (m, 6H) |
| 115 |  | 531,0 | Método D, TA = 1,993 min, 97,56%, | RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 9,18 - 9,08 (m, 1H) 8,88 (s, 1H) 7,51 - 7,23 (m, 11H) 6,58 (d, <i>J</i> = 6,91Hz, 1H) 4,41 - 4,34 (m, 1H) 3,83 - 3,72 (m, 2H) 2,79 (s, 3H) 2,36 - 2,27 (m, 1H) 2,08 - 1,99 (m, 2H) 1,92 - 1,75 (m, 1H). |

(continuación)

| Ej. | Estructura | CLEM (M+H) + | Método HPLC, TA (min.) y pureza | RMN ¹ H |
|-----|------------|--------------|-----------------------------------|--|
| 116 | | 548,1 | Método E, TA = 1,91 min, 94,30 % | RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 9,26 (s, 1H), 8,50 (d, <i>J</i> = 2,2Hz, 1H), 7,92 - 7,84 (m, 2H), 7,67 - 7,56 (m, 4H), 7,50 - 7,28 (m, 4H), 6,73 (d, <i>J</i> = 6,8 Hz, 1H), 4,55 - 4,47 (m, 1H), 4,29 (dt, <i>J</i> = 12,9, 6,4 Hz, 1H), 3,87 - 3,78 (m, 1H), 2,80 (s, 3H), 2,05 - 1,94 (m, 1H), 1,89-1,87 (m, 2H). 1,78-1,73 (m, 1H). |
| 117 | | 566,0 | Método F, TA = 1,94 min, 96,6% | RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ ppm 9,20 (s, 1H) 8,40 (d, <i>J</i> = 0,98 Hz, 1H) 7,91 (dd, <i>J</i> = 10,88, 1,83Hz, 1H) 7,55 - 7,64 (m, 5 H) 7,42 - 7,51 (m, 3H) 7,31- 7,38 (m, 1H) 6,71 (d, <i>J</i> = 7,09 Hz, 1H) 4,42 - 4,51 (m, 1H) 3,68-3,77 (m, 2H) 2,84 (s, 3H) 2,27 - 2,36 (m, 1H) 2,01- 2,11 (m, 2H) 1,83 - 1,95 (m, 1H) |
| 118 | | 553,2 | Método F, TA = 1,934 min, 97,8 % | RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 9,22 (s, 1H), 8,15 (t, <i>J</i> = 5,8 Hz, 1H), 7,65 - 7,55 (m, 4H), 7,54 - 7,37 (m, 6H), 7,32 (d, <i>J</i> = 8,5 Hz, 2H), 6,69 (d, <i>J</i> = 6,5 Hz, 1H), 4,41 - 4,26 (m, 1H), 3,77 - 3,62 (m, 2H), 2,88 (t, <i>J</i> = 6,5 Hz, 2H), 2,32 - 2,25 (m, 1H), 1,99 (m, 2H), 1,87 - 1,74 (m, 1H), 1,68-1,55 (m, 1H), 0,71 (d, <i>J</i> = 6,5 Hz, 6H) |
| 119 | | 562,1 | Método E, TA = 1,94 min, 94,30 % | RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 9,25 (s, 1H), 8,44 (d, <i>J</i> = 2,0 Hz, 1H), 7,91 - 7,83 (m, 2H), 7,65 - 7,56 (m, 5H), 7,51 - 7,38 (m, 3H), 7,29 (d, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H), 6,73 (d, <i>J</i> = 7,1Hz, 1H), 4,55 - 4,46 (m, 1H), 4,34 - 4,25 (m, 2H), 4,11 (d, <i>J</i> = 6,1Hz, 2H), 2,67 (s, 3H), 2,33 (m, 1H), 2,10-1,90 (m, 2H), 1,81 - 1,72 (m, 1H). |
| 120 | | 610,3 | Método F, TA = 1,649 min, 98,1 % | RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 9,23 (s, 1H), 7,95 (d, <i>J</i> = 6,0 Hz, 1H), 7,64 - 7,55 (m, 4H), 7,49 (d, <i>J</i> = 4,5 Hz, 1H), 7,44 - 7,38 (m, 5H), 7,36 - 7,29 (m, 2H), 6,69 (d, <i>J</i> = 7,0 Hz, 1H), 4,37 (s, 1H), 3,73 (d, <i>J</i> = 5,0 Hz, 2H), 3,55-3,47 (m, 4H), 3,19 (d, <i>J</i> = 5,5 Hz, 4H), 2,31-2,20 (m, 5H), 2,00 (m, 2H), 1,89 - 1,86 (m, 1H) |
| 121 | | 566,0 | Método F, TA = 1,95 min, 96,6% | RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ ppm 9,20 (s, 1H) 8,40 (d, <i>J</i> = 0,98 Hz, 1H) 7,91 (dd, <i>J</i> = 10,88, 1,83Hz, 1H) 7,55 - 7,64 (m, 5 H) 7,42 - 7,51 (m, 3H) 7,31 - 7,38 (m, 1H) 6,71 (d, <i>J</i> = 7,09 Hz, 1H) 4,42 - 4,51 (m, 2H) 3,68-3,77 (m, 1H) 2,84 (s, 3H) 2,27 - 2,36 (m, 1H) 2,01- 2,11 (m, 2H) 1,83 - 1,95 (m, 1H) |
| 122 | | 545 | Método F, TA = 2,096 min, 94,83%, | RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 8,90 - 8,87 (m, 1H), 7,62 - 7,57 (m, 1H), 7,49 - 7,41 (m, 5H), 7,40 - 7,32 (m, 2H), 7,30 - 7,24 (m, 4H), 6,60 - 6,55 (m, 1H), 4,14 - 4,05 (m, 3H), 3,71-3,63 (m, 2H), 3,19 - 3,13 (m, 3H), 2,85 - 2,78 (m, 4H) |

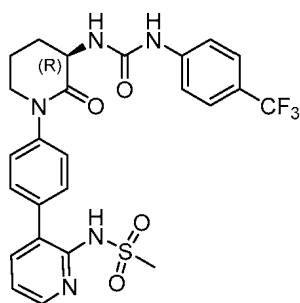
(continuación)

| Ej. | Estructura | CLEM (M+H) + | Método HPLC, TA (min.) y pureza | RMN ¹ H |
|-----|------------|--------------|-----------------------------------|--|
| 123 | | 525,2 | Método E, TA = 1,697 min, 99,02 % | RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 9,24 (s, 1H), 8,67 (s a, 1H), 7,71 - 7,66 (m, 1H), 7,64 - 7,56 (m, 4H), 7,54 - 7,48 (m, 2H), 7,47 - 7,36 (m, 5H), 6,73 (d, <i>J</i> = 6,8 Hz, 1H), 4,40 - 4,32 (m, 1H), 4,10 (s a, 2H), 3,83 - 3,68 (m, 2H), 3,22-3,21 (m, 1H), 2,32-2,28 (m, 1H), 2,08 - 1,98 (m, 2H), .91-1,82 (m, 1H), 1,11 (d, <i>J</i> = 6,4 Hz, 6H). |
| 124 | | 485,2 | Método E, TA = 2,073 min, 97,8 % | RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 9,23 (s, 1H), 8,12 (d, <i>J</i> = 8,6 Hz, 2H), 7,83 - 7,75 (m, 1H), 7,66 - 7,54 (m, 5H), 7,44 (d, <i>J</i> = 8,6 Hz, 2H), 6,79 (d, <i>J</i> = 8,1Hz, 1H), 6,71 (d, <i>J</i> = 6,8 Hz, 1H), 4,43 - 4,33 (m, 1H), 3,97 (d, <i>J</i> = 6,1Hz, 3H), 3,85 - 3,66 (m, 2H), 2,31 (m, 1H), 2,07 - 1,97 (m, 2H), 1,84 (m, 3H) |
| 125 | | 490,2 | Método F, TA = 2,167 min, 93,0 % | RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 9,23 (s, 1H), 7,67-7,55 (m, 6H), 7,46 (d, <i>J</i> = 8,6 Hz, 3H), 7,42 - 7,27 (m, 2H), 6,71 (s, 1H), 4,38 (d, <i>J</i> = 5,1Hz, 1H), 3,85 - 3,68 (m, 2H), 2,33 - 2,26 (m, 1H), 2,02 (m, 2H), 1,84 (m, 1H) |
| 126 | | 532,2 | Método F, TA = 1,8 min, 95,8 % | RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 9,22 (s, 1H), 8,17 (t, <i>J</i> = 1,8 Hz, 1H), 8,08 - 8,03 (m, 1H), 7,92 (dd, <i>J</i> = 9,5, 1,0 Hz, 1H), 7,84 - 7,72 (m, 3H), 7,65 - 7,55 (m, 4H), 7,50 - 7,43 (m, 2H), 6,70 (d, <i>J</i> = 6,5 Hz, 1H), 4,43 - 4,32 (m, 1H), 3,84 - 3,66 (m, 2H), 3,28 (s, 3H), 2,30 (m, 1H), 2,08 - 1,97 (m, 2H), 1,85 (m, 1H) |
| 127 | | 546,2 | Método F, TA = 1,89 min, 95,9 % | RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 9,23 (s, 1H), 8,15 - 8,05 (m, 2H), 7,89 (s a, 1H), 7,84 - 7,74 (m, 3H), 7,60 (d, <i>J</i> = 4,6 Hz, 4H), 7,49 (s, 2H), 6,72 (s a, 1H), 4,40 (m, 1H), 3,84 - 3,66 (m, 2H), 3,44 - 3,37 (m, 2H), 2,33 - 2,27 (m, 1H), 2,03 (m, 2H), 1,86 (m, 1H), 1,14 (t, <i>J</i> = 7,2Hz, 3H) |
| 128 | | 502,2 | Método F, TA = 2,103 min, 98,6 % | RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 9,22 (s, 1H), 7,65 - 7,52 (m, 6H), 7,45 - 7,37 (m, 2H), 7,26 - 7,13 (m, 2H), 7,06 (td, <i>J</i> = 7,2, 2,3Hz, 1H), 6,69 (d, <i>J</i> = 6,5 Hz, 1H), 4,42 - 4,29 (m, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,82 - 3,66 (m, 2H), 2,31 (d, <i>J</i> = 6,0 Hz, 1H), 2,07 - 1,96 (m, 2H), 1,89 - 1,76 (m, 1H) |
| 129 | | 499,2 | Método E, TA = 2,073 min, 94,9 % | RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 9,23 (s, 1H), 8,16 (dd, <i>J</i> = 4,9, 2,0 Hz, 1H), 7,78 (dd, <i>J</i> = 7,2, 1,8 Hz, 1H), 7,65 - 7,54 (m, 6H), 7,38 (d, <i>J</i> = 8,3Hz, 2H), 7,09 (dd, <i>J</i> = 7,3, 4,9 Hz, 1H), 6,70 (d, <i>J</i> = 6,8 Hz, 1H), 4,44 - 4,32 (m, 3H), 3,82 - 3,66 (m, 2H), 2,32 - 2,27 (m, 1H), 2,07 - 1,95 (m, 2H), 1,83 (m, 1H), 1,38 - 1,27 (m, 3H) |
| 130 | | 469,0 | Método F, TA = 1,96 min, 98,3 % | RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 9,24 (s, 1H), 8,68 - 8,61 (m, 1H), 8,07 - 7,95 (m, 1H), 7,66 - 7,55 (m, 5H), 7,49 (d, <i>J</i> = 3,4 Hz, 4H), 6,71 (d, <i>J</i> = 6,6 Hz, 1H), 4,43 - 4,32 (m, 1H), 3,85 - 3,69 (m, 2H), 2,57 (m, 3H), 2,33 - 2,27 (m, 1H), 2,03 (m, 2H), 1,92 - 1,78 (m, 1H) |

(continuación)

| Ej. | Estructura | CLEM (M+H) + | Método HPLC, TA (min.) y pureza | RMN ¹ H |
|-----|------------|--------------|---------------------------------|---|
| 131 | | 498,1 | Método F, TA = 2,48 min, 96,2 % | RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 9,23 (s, 1H), 7,70 (d, <i>J</i> = 8,3Hz, 2H), 7,65 - 7,56 (m, 4H), 7,43 - 7,34 (m, 3H), 7,26 - 7,17 (m, 2H), 6,93 (d, <i>J</i> = 8,1Hz, 1H), 6,70 (d, <i>J</i> = 6,8 Hz, 1H), 4,41 - 4,31 (m, 1H), 4,11 (m, 2H), 3,79 (s, 3H), 2,32 - 2,27 (m, 1H), 2,06 - 1,97 (m, 2H), 1,86 - 1,75 (m, 1H) |
| 132 | | 496,2 | Método E, TA = 2,715 min, 100 % | RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 9,23 (s, 1H), 7,68 (d, <i>J</i> = 8,6 Hz, 2H), 7,65 - 7,56 (m, 4H), 7,52 (s, 1H), 7,48 (d, <i>J</i> = 7,8 Hz, 1H), 7,43-7,35 (m, 3H), 7,26 (d, <i>J</i> = 7,8 Hz, 1H), 6,71 (d, <i>J</i> = 6,8 Hz, 1H), 4,41 - 4,32 (m, 1H), 3,84 - 3,65 (m, 2H), 2,98 (dt, <i>J</i> = 13,8, 7,0 Hz, 1H), 2,31 (m, 1H), 2,08 - 1,97 (m, 2H), 1,89 - 1,76 (m, 1H), 1,31- 1,21 (m, 6H) |
| 133 | | 473,2 | Método F, TA = 1,95 min, 95,2 % | RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 9,24 (s, 1H), 8,10 (s, 3H), 7,97 (s a, 1H), 7,65 - 7,56 (m, 4H), 7,47 (d, <i>J</i> = 9,0 Hz, 2H), 7,15 (s a, 1H), 6,72 (s a, 1H), 4,36 (m, 1H), 3,84 - 3,64 (m, 2H), 2,31 - 2,25 (m, 1H), 2,01 (m, 2H), 1,87 - 1,78 (m, 1H) |
| 134 | | 561,1 | Método E, TA = 2,21 min, 94,9 % | RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 9,23 (s, 1H), 8,09 - 8,01 (m, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,83 - 7,73 (m, 4H), 7,65 - 7,55 (m, 4H), 7,47 (d, <i>J</i> = 8,6 Hz, 2H), 6,71 (d, <i>J</i> = 6,6 Hz, 1H), 4,42 - 4,31 (m, 1H), 3,85 - 3,67 (m, 2H), 2,71 - 2,64 (m, 6H), 2,32 - 2,26 (m, 1H), 2,02 (m, 2H), 1,85 (m, 1H) |
| 135 | | 513,1 | Método F, TA = 2,47 min, 96,7 % | RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 9,22 (s, 1H), 8,15 (dd, <i>J</i> = 5,0, 2,0 Hz, 1H), 7,76 (dd, <i>J</i> = 7,3, 1,8 Hz, 1H), 7,65 - 7,55 (m, 6H), 7,40 - 7,34 (m, 2H), 7,09 - 7,02 (m, 1H), 6,69 (d, <i>J</i> = 6,5 Hz, 1H), 5,37 (quin, <i>J</i> = 6,3Hz, 1H), 4,41 - 4,30 (m, 1H), 3,82 - 3,66 (m, 2H), 2,33 - 2,28 (m, 1H), 2,06 - 1,96 (m, 2H), 1,89 - 1,78 (m, 1H), 1,30 (d, <i>J</i> = 6,5 Hz, 6H) |
| 136 | | 501,1 | Método F, TA = 1,67 min, 97,8 % | RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 9,25 (s, 1H), 7,67 - 7,47 (m, 7H), 7,46 - 7,38 (m, 3H), 7,32 - 7,24 (m, 1H), 6,73 (s, 1H), 4,42 - 4,30 (m, 1H), 3,87 (s, 2H), 3,76 (ddt, <i>J</i> = 18,7, 12,3, 6,3Hz, 2H), 2,31 (m, 1H), 2,08 - 1,97 (m, 2H), 1,88-1,79 (m, 1H) |
| 137 | | 511,3 | Método F, TA = 1,7 min, 97,3 % | RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 9,22 (s, 1H), 7,69 (d, <i>J</i> = 8,5 Hz, 2H), 7,64 - 7,54 (m, 6H), 7,41 (d, <i>J</i> = 8,5 Hz, 3H), 7,31 (s, 1H), 6,69 (d, <i>J</i> = 7,0 Hz, 1H), 4,42-4,30 (m, 1H), 3,81 - 3,66 (s, 2H), 2,58 - 2,53 (s, 6H), 2,31 - 2,15 (m, 3H), 2,01 (m, 2H), 1,85 (m, 1H) |

Ejemplo 138: (R)-N-(3-(4-(2-oxo-3-(3-(4-(trifluorometil)fenil)ureido)piperidin-1-il)fenil)piridin-2-il)metanosulfonamida



A una solución del compuesto intermedio 4 (0,050 g, 0,099 mmol) en 1,4-dioxano (2 ml) se le añadieron N-(3-bromopiridin-2-il)metanosulfonamida (0,025 g, 0,099 mmol) y fosfato de potasio, tribásico (0,042 g, 0,20 mmol). La mezcla de reacción se purgó con nitrógeno durante 5 minutos y se cargó con el aducto de Pd(dppf)Cl₂.DCM (8,1 mg, 9,9 μm). La mezcla de reacción se purgó de nuevo con nitrógeno durante 3 min y se calentó a 60 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió, se filtró a través de una lecho de celite y el filtrado se concentró a presión reducida. El producto sin refinar se purificó mediante RP-HPLC para proporcionar (19 mg, 0,035 mmol, 35 % de rendimiento). EM (IEN) m/z: 548 (M+H); RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9,67 (s, 1H), 9,26-9,19 (s, 1H), 8,41-8,35 (m, 1H), 7,78-7,71 (m, 1H), 7,64-7,55 (m, 6H), 7,54-7,4 (m, 2H), 7,31-7,24 (m, 1H), 6,73-6,66 (m, 1H), 4,45-4,31 (m, 1H), 3,82-3,7 (m, 2H), 3,0-2,8 (m, 4H), 2,04-1,97 (m, 2H), 1,90-1,81 (m, 1H). TR = 1,859 min (Método F).

Los siguientes ejemplos en la tabla 3 se realizaron usando procedimientos análogos como se muestra en el ejemplo 138 a partir de los compuestos intermedios 4 o 5.

15

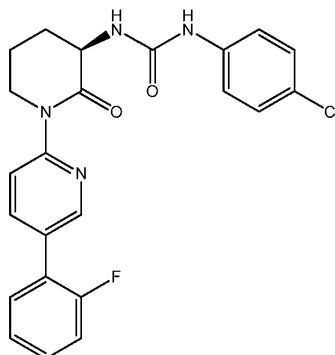
Tabla 3

| Ej. | Estructura | CLEM (M+ H)+ | Método HPLC, TA (min.) y pureza | RMN ¹ H |
|-----|------------|--------------|----------------------------------|---|
| 139 | | 497,1 | Método E, TA = 1,810 min, 97,6 % | RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 9,26 - 9,20 (m, 1H), 7,72 - 7,66 (m, 1H), 7,59 (d, J = 4,95 Hz, 4 H), 7,52 - 7,28 (m, 9 H), 6,73 - 6,66 (m, 1H), 4,40 - 4,30 (m, 1H), 3,79 - 3,66 (m, 2H), 2,37 - 2,28 (m, 1H), 2,04 - 1,96 (m, 2H), 1,88 - 1,75 (m, 1H). |
| 140 | | 480,2 | Método F, TA = 1,765 min, 100 % | RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 9,26-9,21 (m, 1H) 8,79-8,74 (m, 1H) 8,19 - 8,10 (m, 1H) 7,86-7,8 (m, 1H) 7,73-7,67 (m, 2H) 7,64-7,49 (m, 6H) 6,73-6,68 (m, 1H) 4,44 - 4,33 (m, 1H) 3,86-3,69 (m, 2H) 2,35-2,26 (m, 1H) 2,06-1,97 (m, 2H) 1,91-1,77 (m, 1H) |
| 141 | | 547,0 | Método F, TA = 2,106 min, 95,9%, | RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 9,24-9,19 (s, 1H) 7,67-7,54 (m, 7 H) 7,32-7,43 (m, 5 H) 7,0 (bs, 1H) 6,65 - 6,72 (m, 1H) 3,76 - 3,62 (m, 2H) 2,40 - 2,35 (m, 4 H) 2,06 - 1,98 (m, 2H) 1,83 - 1,81 (m, 1H) |
| 142 | | 548,1 | Método E, TA = 1,98 min, 98,0 % | RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 9,26 (s, 1H), 8,40 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,90 - 7,86 (m, 1H), 7,83 - 7,78 (m, 1H), 7,81-7,78(m,1H), 7,74-7,56 (m, 6H), 7,42 (d, J = 7,3Hz, 1H), 7,34 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 6,74 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 4,56 - 4,48 (m, 1H), 4,37 - 4,29 (m, 1H), 3,88 - 3,80 (m, 1H), 2,40 (d, J = 5,1Hz, 3H), 2,35 - 2,31 (m, 1H), 1,99-1,96 (m, 2H), 1,78-1,73 (m, 1H). |

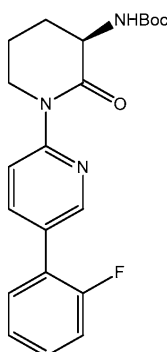
(continuación)

| Ej. | Estructura | CLEM (M+ H) ⁺ | Método HPLC, TA (min.) y pureza | RMN ¹ H |
|-----|------------|-----------------------------|---|--|
| 143 | | 561,1 | Método F, TA = 2,059 min, 97,96%, | RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 9,24- 9,18(m, 1H), 7,64-7,55 (m, 5H), 7,47 - 7,33 (m, 7H), 7,29 - 7,21 (m, 1H), 6,73 - 6,66 (m, 1H), 4,41-4,31 (m, 1H), 4,16- 4,09 (m, 2H), 3,81-3,66 (m, 2H), 2,76 (s, 3H), 2,36 - 2,28 (m, 1H), 2,05 - 1,95 (m, 2H), 1,89 - 1,76 (m, 1H) |
| 144 | | 531,0 | Método F, TA = 1,99 min, 94,37%, | RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 8,96- 8,88 (m, 1H), 7,95 - 7,89 (m, 1H), 7,72 - 7,59 (m, 2H), 7,46-7,38 (m, 4H), 7,33 - 7,22 (m, 5H), 6,62 - 6,55 (m, 1H), 4,41- 4,29 (m, 2H), 3,98-3,91 (m, 1H), 3,64 (s, 3H), 2,36 - 2,24 (m, 2H), 2,05 -1,97 (m, 1H), 1,88 - 1,77 (m, 1H) |
| 145 | | 562,0 | Método F, TA = 2,041 min, 97,41%, | RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 9,25 - 9,19 (m, 1H), 8,54 - 8,49 (m, 1H), 7,97 - 7,89 (m, 1H), 7,65 - 7,49 (m, 7H), 7,46- 7,40 (m, 2H), 6,72 - 6,65 (m, 1H), 4,42 - 4,31 (m, 1H), 3,84-3,68 (m, 2H), 3,18 (s, 3H), 2,94 (s, 3H), 2,35 - 2,28 (m, 1H), 2,06 - 1,97 (m, 2H), 1,88-1,77 (m, 1H) |

Ejemplo 146: (R)-1-(4-clorofenil)-3-(1-(5-(2-fluorofenil)piridin-2-il)-2-oxopiperidin-3-il)urea



5

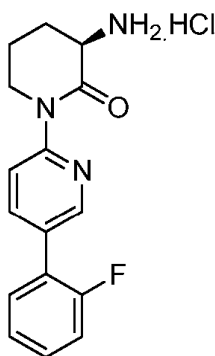
Ejemplo 146a: (R)-1-(5-(2-fluorofenil)piridin-2-il)-2-oxopiperidin-3-il)carbamato de *terc*-butilo

10

A una solución del compuesto intermedio 7 (150 mg, 0,41 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml) se le añadieron fosfato de potasio, ácido tribásico (170 mg, 0,81 mmol) y ácido (2-fluorofenil)borónico (57 mg, 0,41 mmol). La mezcla de reacción se purgó con nitrógeno durante 5 minutos y se cargó con el aducto de Pd(dppf)Cl₂.DCM (33 mg, 0,041 mmol). La mezcla de reacción se purgó de nuevo con nitrógeno durante 3 min y se calentó a 60 °C durante 15 h. La

mezcla de reacción se enfrió, se filtró a través de una lecho de celite, y se lavó con acetato de etilo (20 ml). El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna para dar el ejemplo 146a (120 mg, 0,31 mmol, 77 % de rendimiento) como un sólido de color pardo. EM (IEN) m/z: 386 (M+H); RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,61 (s, 1H), 8,00 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,64-7,59 (m, 1H), 7,43-7,51 (m, 1H), 7,31-7,39 (m, 2H), 7,08 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 4,29-4,21 (m, 1H), 4,25-4,15 (m, 1H), 3,76-3,85 (m, 1H), 2,03-2,13 (m, 1H), 1,90-1,99 (m, 2H), 1,89-1,73 (m, 1H), 1,40 (s, 9H).

Ejemplo 146B: clorhidrato de (R)-3-amino-1-(5-(2-fluorofenil)piridin-2-il)piperidin-2-ona



A una solución enfriada del ejemplo 146A (120 mg, 0,31 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) se le añadió HCl 4 N en 1,4-dioxano (1,6 ml) y se agitó a TA durante dos horas. El disolvente se evaporó y la mezcla se trituró con éter dietílico (10 ml x 2) para proporcionar el ejemplo 146B (80 mg, 0,25 mmol, 80 % de rendimiento) como un sólido de color pardo claro. EM (IEN) m/z: 286,2 (M+H).

Ejemplo 146:

A una solución enfriada del ejemplo 146B (40 mg, 0,12 mmol) en THF (5 ml) se le añadieron TEA (0,052 ml, 0,37 mmol) y 1-cloro-4-isocianatobenceno (19 mg, 0,12 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a TA por 15 horas. El disolvente se evaporó a presión reducida y el compuesto sin refinar se purificó por RP-HPLC hasta el ejemplo 146 (10 mg, 18 % de rendimiento). EM (IEN) m/z: 439 (M+H); RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,94 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,03-7,99 (m, 1H), 7,89 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,62 (td, J = 7,9, 1,6 Hz, 1H), 7,51-7,41 (m, 3H), 7,39-7,32 (m, 2H), 7,30-7,25 (m, 2H), 6,60 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 4,48 (dt, J = 12,0, 6,9 Hz, 1H), 4,26 (dt, J = 13,0, 6,5 Hz, 1H), 3,86-3,78 (m, 1H), 2,36-2,27 (m, 1H), 2,03-1,93 (m, 2H), 1,83-1,71 (m, 1H). TR = 2,116 min (método E).

Los siguientes ejemplos en la tabla 4 se prepararon usando procedimientos análogos como se muestra en el ejemplo 146 a partir del compuesto intermedio 1a, el (R)-(1-(4-bromofenil)-2-oxopiperidin-3-il)carbamato de *tert*-butilo (obtenido durante la síntesis de compuesto intermedio 1a), o los compuestos intermedios 7-10.

Tabla 4

| Ej. | Estructura | CLEM (M+H) ⁺ | Método HPLC, TA (min.) y pureza | RMN ¹ H |
|-----|------------|-------------------------|-----------------------------------|--|
| 147 | | 472,2 | Método F, TA = 2,121 min, 100,0 % | RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 9,22 (s, 1H), 7,53 - 7,64 (m, 7 H), 7,43 (d, J = 8,56 Hz, 3H), 7,27 - 7,37 (m, 2H), 6,70 (d, J = 6,85 Hz, 1H), 4,31 - 4,42 (m, 1H), 3,68-3,83 (m, 2H), 2,33 (m, 1H), 1,97 - 2,06 (m, 2H), 1,76-1,90 (m, 1H). |
| 148 | | 448,8 | Método E, TA = 1,76 min, 96,5 % | RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 8,68 (s, 1H), 7,61-7,52 (m, 3H), 7,47 - 7,39 (m, 3H), 7,36 - 7,28 (m, 2H), 7,19 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,83 - 6,75 (m, 1H), 6,69 (dd, J = 8,3, 2,2 Hz, 1H), 6,45 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 5,97 - 5,93 (m, 2H), 4,38 - 4,29 (m, 1H), 3,82 - 3,66 (m, 2H), 2,33 - 2,25 (m, 1H), 2,01 (m, 2H), 1,80 (m, 1H) |

(continuación)

| Ej. | Estructura | CLEM (M+H) ⁺ | Método HPLC, TA (min.) y pureza | RMN ¹ H |
|-----|------------|-------------------------|----------------------------------|--|
| 149 | | 422,1 | Método F, TA = 2,080 min, 95,4 | RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 8,81 (s, 1H), 7,59-7,53 (m, 3H), 7,45-7,37 (m, 5H), 7,34-7,29 (m, 2H), 7,08-7,04 (m, 2H), 6,51 (d, <i>J</i> = 6,80 Hz, 1H), 4,36-4,33 (m, 1H), 3,77-3,70 (m, 2H), 2,33-2,29 (m, 1H), 2,02-1,97 (m, 2H), 1,82-1,78 (m, 1H). |
| 150 | | 463,0 | Método F, TA = 1,654 min, 98,1% | RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 8,94 (s, 1H), 7,73 - 7,69 (m, 1H), 7,51 - 7,41 (m, 8 H), 7,40 - 7,33 (m, 3H), 7,29 - 7,26 (m, 2H), 6,60 - 6,54 (m, 1H), 4,38 - 4,29 (m, 1H), 3,78 - 3,66 (m, 2H), 2,34 - 2,27 (m, 1H), 2,05 - 1,96 (m, 2H), 1,85 - 1,73 (m, 1H) |
| 151 | | 439,0 | Método F, TA = 1,900 min, 99,3 % | RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 8,94 (s, 1H), 8,25 - 8,24 (d, <i>J</i> = 4,89 Hz, 1H), 8,17-8,12 (ddd, <i>J</i> = 10,09, 7,76, 1,96 Hz, 1H), 7,66-7,63 (dd, <i>J</i> = 8,56, 1,47 Hz, 2H), 7,51 - 7,41 (m, 5 H), 7,30-7,25 (m, 2H), 6,58 - 6,57 (d, <i>J</i> = 6,60 Hz, 1H), 4,39 - 4,31 (m, 1H), 3,82 - 3,68 (m, 2H), 2,34 - 2,28 (m, 1H), 2,04 - 1,97 (m, 2H), 1,87 - 1,80 (m, 1H). |
| 152 | | 497,1 | Método F, TA = 1,813 min, 99,1% | RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 9,24 (s, 1H), 7,73 - 7,69 (m, 1H), 7,62 - 7,60 (dd, <i>J</i> = 4,40 Hz, 4 H), 7,52 - 7,30 (m, 9 H), 6,72 - 6,67 (m, 1H), 4,40 - 4,30 (m, 1H), 3,77 - 3,69 (m, 2H), 2,36 - 2,28 (m, 1H), 2,04 - 1,96 (m, 2H), 1,89 - 1,74 (m, 1H) |
| 154 | | 439,0 | Método F, TA = 2,103 min, 98,9 % | RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 8,97 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,05 - 7,99 (m, 1H), 7,90 (d, <i>J</i> = 8,80 Hz, 1H), 7,66 - 7,59 (m, 1H), 7,52 - 7,42 (m, 3H), 7,40 - 7,32 (m, 2H), 7,30 - 7,25 (m, 2H), 6,61 (d, <i>J</i> = 7,09 Hz, 1H), 4,53 - 4,45 (m, 1H), 4,27 (dt, <i>J</i> = 12,72, 6,36 Hz, 1H), 3,87 - 3,78 (m, 1H), 2,35 - 2,28 (m, 1H), 2,03 - 1,94 (m, 2H), 1,83 - 1,73 (m, 1H) |
| 155 | | 472,0 | Método F, TA = 2,464 min, 100 % | RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 8,73 (s, 1H), 7,87 (d, <i>J</i> = 8,40 Hz, 2H), 7,66 (d, <i>J</i> = 8,00 Hz, 2H), 7,45 (t, <i>J</i> = 8,00 Hz, 1H), 7,32 - 7,28 (m, 3H), 7,26 - 7,20 (m, 2H), 6,67 (d, <i>J</i> = 8,40 Hz, 2H), 5,90 (t, <i>J</i> = 5,60 Hz, 1H), 4,33 - 4,30 (m, 1H), 3,15 - 3,10 (m, 2H), 1,98 - 1,93 (m, 1H), 1,82 - 1,70 (m, 3H). |
| 156 | | 455,2 | Método F, TA = 1,665 min, 95,3 % | RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 9,22 (s, 1H), 8,68 (m, 2H), 7,92 - 7,77 (m, 4H), 7,67 - 7,56 (m, 4H), 7,49 (d, <i>J</i> = 8,6 Hz, 2H), 6,71 (s, 1H), 4,44 - 4,31 (m, 1H), 3,85 - 3,66 (m, 2H), 2,31 (m, 1H), 2,10 - 1,95 (m, 2H), 1,92 - 1,75 (m, 1H). |

(continuación)

| Ej. | Estructura | CLEM (M+H) ⁺ | Método HPLC, TA (min.) y pureza | RMN ¹ H |
|-----|------------|-------------------------|-----------------------------------|---|
| 157 | | 475,1 | Método F, TA = 2,126 min, 99,7 % | RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 8,93 (s, 1H), 7,60-7,50 (m, 4H), 7,48 - 7,40 (m, 4H), 7,36 (dd, <i>J</i> = 8,8, 2,7 Hz, 1H), 7,30 - 7,22 (m, 2H), 6,57 (d, <i>J</i> = 6,8 Hz, 1H), 4,40 - 4,27 (m, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,82 - 3,67 (m, 2H), 2,35 - 2,24 (m, 1H), 2,05 - 1,95 (m, 2H), 1,82 - 1,80 (m, 1H) |
| 158 | | 463,0 | Método F, TA = 1,668 min, 97,7 % | RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 8,93 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,53 - 7,23 (m, 13H), 6,56 (d, <i>J</i> = 6,6 Hz, 1H), 4,38 - 4,28 (m, 1H), 3,72 (tq, <i>J</i> = 12,5, 6,3 Hz, 2H), 2,30 (m, 1H), 2,02 - 1,94 (m, 2H), 1,86 - 1,73 (m, 1H). |
| 159 | | 497,2 | Método F, TA = 1,590 min, 99,0 % | RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 9,22 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,64 - 7,55 (m, 4H), 7,52 - 7,27 (m, 9H), 6,69 (d, <i>J</i> = 6,6 Hz, 1H), 4,41 - 4,29 (m, 1H), 3,73 (tq, <i>J</i> = 12,7, 6,2 Hz, 2H), 2,37 - 2,26 (m, 1H), 2,04 - 1,93 (m, 2H), 1,88 - 1,74 (m, 1H). |
| 160 | | 421,2 | Método F, TA = 1,506 min, 96,8 % | RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 8,93 (s, 1H), 8,69 - 8,60 (m, 2H), 7,89 - 7,80 (m, 2H), 7,77 - 7,70 (m, 2H), 7,51 - 7,39 (m, 4H), 7,31-7,22 (m, 2H), 6,57 (d, <i>J</i> = 6,8 Hz, 1H), 4,41 - 4,29 (m, 1H), 3,83 - 3,63 (m, 2H), 2,37 - 2,22 (m, 1H), 2,06 - 1,94 (m, 2H), 1,89 - 1,73 (m, 1H). |
| 161 | | 443,2 | Método F, TA = 1,346 min, 99,8 % | RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 8,65 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,52 - 7,23 (m, 11H), 7,03 (d, <i>J</i> = 8,1 Hz, 2H), 6,46 (d, <i>J</i> = 6,4 Hz, 1H), 4,38-4,27 (m, 1H), 3,78-3,66 (m, 2H), 2,37 - 2,25 (m, 1H), 2,22 (s, 3H), 1,98 (m, 2H), 1,78 (m, 1H). |
| 162 | | 448,3 | Método F, TA = 1,9 min, 96,9 % | RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 8,55 (s, 1H), 7,60-7,51 (m, 2H), 7,45 - 7,38 (m, 2H), 7,36 - 7,25 (m, 3H), 7,00 (s a, 1H), 6,83 - 6,76 (m, 2H), 6,50 (s, 1H), 6,40 (d, <i>J</i> = 6,5 Hz, 1H), 6,26 (s, 1H), 4,39 - 4,28 (m, 1H), 3,95 (q, <i>J</i> = 7,0 Hz, 2H), .81 - 3,66 (m, 2H), 2,31 - 2,23 (m, 1H), 2,05 - 1,94 (m, 2H), 1,86 - 1,72 (m, 1H), 1,29 (t, <i>J</i> = 7,0 Hz, 3H) |
| 163 | | 448,2 | Método F, TA = 1,768 min, 93,22 % | RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 8,66 (s, 1H), 7,60 - 7,50 (m, 3H), 7,48 - 7,38 (m, 2H), 7,36 - 7,27 (m, 2H), 7,18 (d, <i>J</i> = 2,5 Hz, 1H), 6,81 - 6,75 (m, 1H), 6,68 (dd, <i>J</i> = 8,5, 2,0 Hz, 1H), 6,50 (s, 1H), 6,43 (d, <i>J</i> = 6,5 Hz, 1H), 5,93 (s, 2H), 4,38 - 4,28 (m, 1H), 3,82 - 3,64 (m, 2H), 2,30 (m, 1H), 1,99 (m, 2H), 1,80 (m, 1H) |
| 164 | | 473,1 | Método E, TA = 2,292 min, 93,7 % | RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 9,23 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,06 - 7,98 (m, 1H), 7,90 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 7,67 - 7,55 (m, 5H), 7,52 - 7,43 (m, 1H), 7,39 - 7,30 (m, 2H), 6,72 (d, <i>J</i> = 7,1 Hz, 1H), 4,55 - 4,45 (m, 1H), 4,33 - 4,22 (m, 1H), 3,89 - 3,79 (m, 1H), 2,39 - 2,29 (m, 1H), 2,05 - 1,94 (m, 2H), 1,85 - 1,72 (m, 1H) |

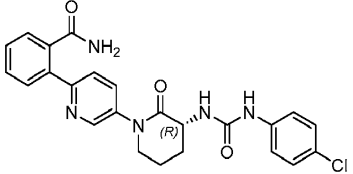
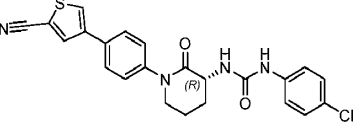
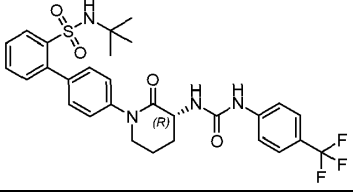
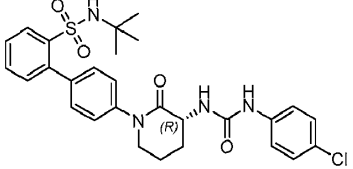
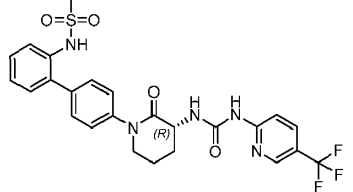
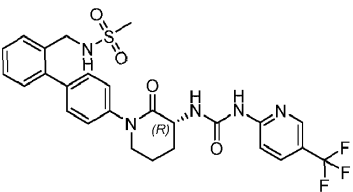
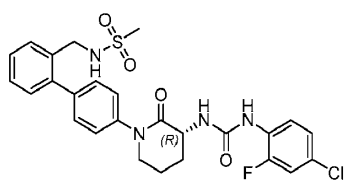
(continuación)

| Ej. | Estructura | CLEM (M+H) ⁺ | Método HPLC, TA (min.) y pureza | RMN ¹ H |
|-----|------------|-------------------------|-----------------------------------|--|
| 165 | | 506,3 | Método F, TA = 1,783 min, 98,3 % | RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 8,93 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,74 (d, <i>J</i> = 8,6 Hz, 2H), 7,53 (s, 1H), 7,46 - 7,36 (m, 5H), 7,30 - 7,21 (m, 2H), 6,57 (d, <i>J</i> = 6,8 Hz, 1H), 4,38 - 4,28 (m, 1H), 3,79 - 3,62 (m, 6H), 3,29 - 3,23 (m, 4H), 2,33 - 2,23 (m, 1H), 2,05 - 1,93 (m, 2H), 1,82 (m, 1H) |
| 166 | | 540,1 | Método F, TA = 1,929 min, 100 % | RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 9,23 (s, 1H), 8,32 (dd, <i>J</i> = 11,0, 2,2 Hz, 2H), 7,79 - 7,72 (m, 2H), 7,64 - 7,51 (m, 5H), 7,42 (d, <i>J</i> = 8,6 Hz, 2H), 6,71 (d, <i>J</i> = 6,6 Hz, 1H), 4,40 - 4,31 (m, 1H), 3,81 - 3,66 (m, 6H), 3,30 - 3,23 (m, 4H), 2,31 (dd, <i>J</i> = 11,9, 6,7 Hz, 1H), 2,05 - 1,96 (m, 2H), 1,90 - 1,76 (m, 1H) |
| 167 | | 417,1 | Método F, TA = 1,485 min, 100 % | RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 8,90 (d, <i>J</i> = 2,00 Hz, 1H), 8,57-8,56 (m, 2H), 8,10-8,07 (m, 1H), 7,75 (d, <i>J</i> = 8,40 Hz, 2H), 7,51-7,47 (m, 1H), 7,44 (d, <i>J</i> = 8,40 Hz, 2H), 7,31-7,28 (m, 2H), 6,83 (d, <i>J</i> = 5,20 Hz, 2H), 6,41 (d, <i>J</i> = 6,80 Hz, 1H), 4,38-4,31 (m, 1H), 3,76-3,69 (m, 2H), 3,53 (s, 3H), 2,36-2,20 (m, 1H), 2,06-1,98 (m, 2H), 1,74-1,72 (m, 1H). |
| 168 | | 421,1 | Método F, TA = 1,739 min, 100 % | RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 8,93-8,91 (m, 2H), 8,58-8,56 (m, 1H), 8,11-8,08 (m, 1H), 7,76 (d, <i>J</i> = 8,40 Hz, 2H), 7,51-7,41 (m, 5H), 7,27 (d, <i>J</i> = 8,80 Hz, 2H), 6,58 (d, <i>J</i> = 6,80 Hz, 1H), 4,38-4,33 (m, 1H), 3,71-3,68 (m, 2H), 2,31-2,29 (m, 1H), 2,02-1,97 (m, 2H), 1,83-1,76 (m, 1H). |
| 169 | | 455 | Método F, TA = 1,897 min, 98,2 % | RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 9,23 (s, 1H), 8,91 (d, <i>J</i> = 2,00 Hz, 1H), 8,58-8,56 (m, 1H), 8,11-8,08 (m, 1H), 7,76 (d, <i>J</i> = 8,40 Hz, 2H), 7,62-7,57 (m, 4H), 7,51-7,44 (m, 3H), 6,70 (d, <i>J</i> = 6,80 Hz, 1H), 4,38-4,35 (m, 1H), 3,74-3,69 (m, 2H), 2,33-2,29 (m, 1H), 2,02-2,00 (m, 2H), 1,88-1,85 (m, 1H). |
| 170 | | 422,2 | Método E, TA = 1,906 min, 98,4 % | RMN ¹ H (400 MHz, METHANOL- <i>d</i> ₄): δ 9,04 (s a, 1H), 8,60 (s a, 2H), 8,21 - 8,09 (m, 2H), 7,63 - 7,52 (m, 2H), 7,48 - 7,38 (m, 2H), 7,37 - 7,26 (m, 1H), 7,19 (d, <i>J</i> = 10,0 Hz, 1H), 7,13 - 7,06 (m, 1H), 6,94 (s a, 1H), 6,53 (s, 1H), 4,39 (m, 1H), 3,83 - 3,66 (m, 2H), 2,30 (m, 1H), 2,01 (m, 2H), 1,80 (m, 1H) |
| 171 | | 439 | Método E, TA = 2,116 min, 94,95 % | RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 8,94 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,03 - 7,99 (m, 1H), 7,89 (d, <i>J</i> = 8,6 Hz, 1H), 7,62 (td, <i>J</i> = 7,9, 1,6 Hz, 1H), 7,51 - 7,41 (m, 3H), 7,39 - 7,32 (m, 2H), 7,30 - 7,25 (m, 2H), 6,60 (d, <i>J</i> = 7,3 Hz, 1H), 4,48 (dt, <i>J</i> = 12,0, 6,9 Hz, 1H), 4,26 (dt, <i>J</i> = 13,0, 6,5 Hz, 1H), 3,86 - 3,78 (m, 1H), 2,36 - 2,27 (m, 1H), 2,03 - 1,93 (m, 2H), 1,83 - 1,71 (m, 1H). |

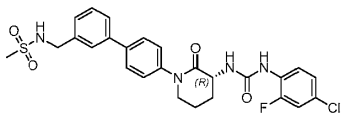
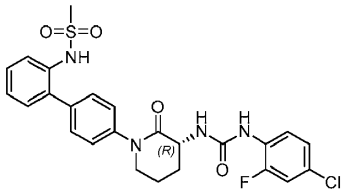
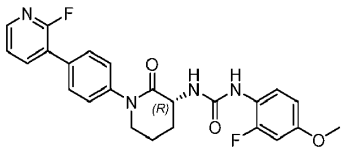
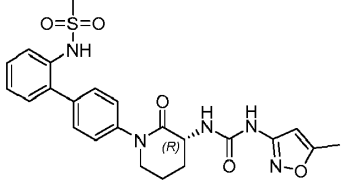
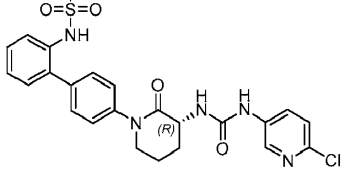
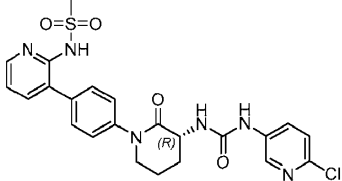
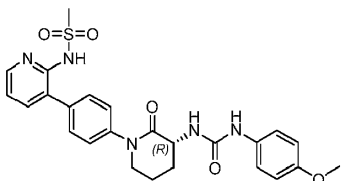
(continuación)

| Ej. | Estructura | CLEM (M+H) ⁺ | Método HPLC, TA (min.) y pureza | RMN ¹ H |
|-----|------------|-------------------------|-----------------------------------|---|
| 172 | | 434,2 | Método F, TA = 1,778 min, 98,8 | RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 8,55 (s, 1H), 7,59-7,53 (m, 3H), 7,46-7,41 (m, 3H), 7,34-7,28 (m, 4H), 6,83 (d, J = 6,80 Hz, 2H), 6,40 (d, J = 6,80 Hz, 1H), 4,35-4,32 (m, 1H), 3,76-3,72 (m, 2H), 3,70 (s, 3H), 2,33-2,29 (m, 1H), 2,01-1,99 (m, 2H), 1,81-1,77 (m, 1H). |
| 173 | | 438 | Método F, TA = 2,252 min, 100 % | RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 8,93 (s, 1H), 7,59-7,53 (m, 3H), 7,45-7,41 (m, 5H), 7,34-7,26 (m, 4H), 6,57 (d, J = 6,80 Hz, 1H), 4,40-4,28 (m, 1H), 3,75-3,72 (m, 2H), 2,34-2,33 (m, 1H), 2,02-1,99 (m, 2H), 1,86-1,75 (m, 1H). |
| 174 | | 447,2 | Método E, TA = 1,292 min, 99,3 % | RMN ¹ H (400 MHz, METHANOL-d ₄): δ 7,59 - 7,50 (m, 4H), 7,48 - 7,41 (m, 2H), 7,40 - 7,34 (m, 4H), 7,04 - 6,97 (m, 2H), 4,44 (dd, J = 11,5, 6,5 Hz, 1H), 3,90 - 3,70 (m, 2H), 2,46 - 2,36 (m, 1H), 2,19 - 2,08 (m, 2H), 2,01 (m, 1H) |
| 175 | | 457,3 | Método E, TA = 1,406 min, 98,6 % | RMN ¹ H (400 MHz, METHANOL-d ₄): δ 7,60 - 7,49 (m, 4H), 7,48 - 7,41 (m, 2H), 7,40 - 7,32 (m, 3H), 7,05 - 6,95 (m, 2H), 4,43 (dd, J = 11,3, 6,3 Hz, 1H), 3,88-3,69 (m, 2H), 2,39 (m, 1H), 2,28 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,16 - 2,07 (m, 2H), 2,05 - 1,94 (m, 1H) |
| 176 | | 493,2 | Método E, TA = 1,384 min, 97,5 % | RMN ¹ H (400 MHz, METHANOL-d ₄): δ 7,59 - 7,49 (m, 5H), 7,47 - 7,41 (m, 2H), 7,40 - 7,34 (m, 2H), 7,21 (dd, J = 8,5, 2,5 Hz, 1H), 6,99 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 4,43 (dd, J = 11,5, 6,0 Hz, 1H), 3,89 - 3,70 (m, 5H), 2,40 (m, 1H), 2,19 - 2,07 (m, 2H), 2,05 - 1,93 (m, 1H) |
| 177 | | 469,3 | Método E, TA = 1,406 min, 97,3 % | RMN ¹ H (400 MHz, METHANOL-d ₄): δ 7,60 - 7,49 (m, 5H), 7,48 - 7,41 (m, 2H), 7,41 - 7,34 (m, 2H), 7,19 - 7,09 (m, 1H), 7,05 - 6,98 (m, 1H), 4,43 (dd, J = 11,5, 6,0 Hz, 1H), 3,91 - 3,70 (m, 2H), 2,41 (m, 1H), 2,13 (m, 2H), 1,99 (m, 1H) |
| 178 | | 459,2 | Método E, TA = 1,223 min, 98,13 % | RMN ¹ H (400 MHz, METHANOL-d ₄): δ 7,58 - 7,48 (m, 4H), 7,46 - 7,39 (m, 2H), 7,38 - 7,33 (m, 2H), 7,28 - 7,23 (m, 2H), 6,87 - 6,81 (m, 2H), 4,41 (dd, J = 11,3, 6,8 Hz, 1H), 3,86 - 3,68 (m, 5H), 2,38 (m, 1H), 2,10 (m, 2H), 1,97 (m, 1H) |
| 179 | | 473,3 | Método E, TA = 1,221 min, 98,8 % | RMN ¹ H (400 MHz, METHANOL-d ₄): δ 7,58 - 7,48 (m, 4H), 7,46 - 7,39 (m, 2H), 7,38 - 7,32 (m, 2H), 7,05 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 6,73 - 6,65 (m, 2H), 5,89 (s, 2H), 4,40 (dd, J = 11,3, 6,3 Hz, 1H), 3,86 - 3,67 (m, 2H), 2,43 - 2,33 (m, 1H), 2,15 - 2,06 (m, 2H), 2,02 - 1,89 (m, 1H) |

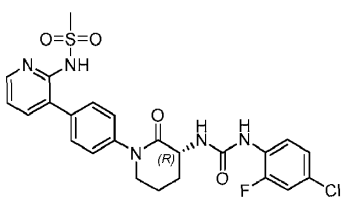
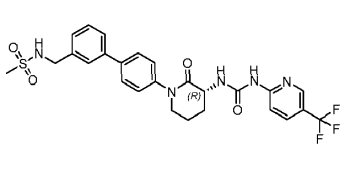
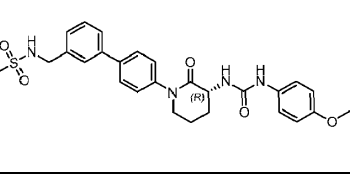
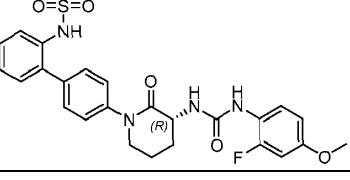
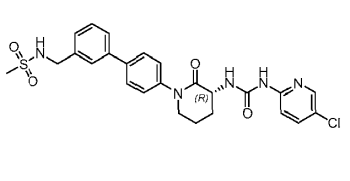
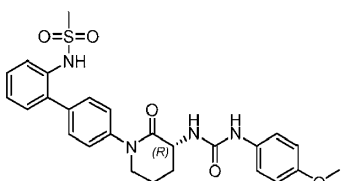
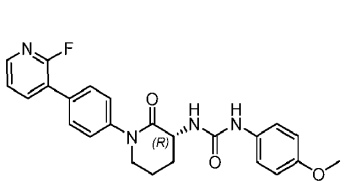
(continuación)

| Ej. | Estructura | CLEM (M+H) ⁺ | Método HPLC, TA (min.) y pureza | RMN ¹ H |
|-----|---|-------------------------|----------------------------------|--|
| 180 |  | 464,0 | Método F, TA = 1,570 min, 97,5 % | RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 8,97 (s, 1H), 8,47 - 8,42 (m, 1H), 7,86 - 7,80 (m, 2H), 7,77 (s a, 1H), 7,57 - 7,42 (m, 4H), 7,37 (s a, 1H), 7,31 - 7,24 (m, 2H), 6,61 (d, <i>J</i> = 7,09 Hz, 1H) 4,55 - 4,43 (m, 1H), 4,29 (dd, <i>J</i> = 13,0, 5,9 Hz, 1H), 3,87 - 3,75 (m, 1H), 2,38 - 2,25 (m, 1H), 2,10- 1,98 (m, 2H), 1,84 - 1,74 (m, 1H) |
| 181 |  | 451,3 | Método F, TA = 2,095 min, 100 % | RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 8,93 (s, 1H), 8,47 (d, <i>J</i> = 1,5 Hz, 1H), 8,38 (d, <i>J</i> = 1,2Hz, 1H), 7,78 (d, <i>J</i> = 8,3Hz, 2H), 7,41 (dd, <i>J</i> = 14,1, 8,7 Hz, 4H), 7,27 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 2H), 6,56 (d, <i>J</i> = 6,6 Hz, 1H), 4,40 - 4,29 (m, 1H), 3,82 - 3,60 (m, 2H), 2,29 (m, 1H), 2,04 - 1,93 (m, 2H), 1,81 (m, 1H) |
| 182 |  | 589,6 | Método F, TA = 2,498 min, 100 % | RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 9,23 (s, 1H), 8,05 (dd, <i>J</i> = 8,1, 1,2Hz, 1H), 7,68 - 7,53 (m, 6H), 7,45 - 7,39 (m, 2H), 7,38 - 7,31 (m, 3H), 6,70 (d, <i>J</i> = 6,6 Hz, 1H), 6,54 (s, 1H), 4,43 - 4,30 (m, 1H), 3,82-3,69 (m, 2H), 2,38 - 2,27 (m, 1H), 2,06 - 1,97 (m, 2H), 1,88 - 1,74 (m, 1H), 1,01 (s, 9H) |
| 183 |  | 555,5 | Método F, TA = 2,105 min, 100 % | RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 8,93 (s, 1H), 8,04 (dd, <i>J</i> = 7,8, 1,2Hz, 1H), 7,67 - 7,53 (m, 2H), 7,46 - 7,39 (m, 4H), 7,37 - 7,31 (m, 3H), 7,30 - 7,23 (m, 2H), 6,60 - 6,49 (m, 2H), 4,39 - 4,29 (m, 1H), 3,83 - 3,67 (m, 2H), 2,32 - 2,25 (m, 1H), 2,04 - 1,95 (m, 2H), 1,85 - 1,74 (m, 1H), 1,00 (s, 9H) |
| 184 |  | 548,0 | Método F, TA = 1,96 min, 98,67% | RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 9,86 (s, 1H), 9,01-8,96 (m, 1H), 8,58 - 8,52 (m, 1H), 8,18 - 8,11 (m, 1H), 8,09 - 8,02 (m, 1H), 7,76 - 7,70 (m, 1H), 7,48 - 7,46 (m, 2H), 7,45 - 7,32 (m, 6H), 4,50 - 4,40 (m, 1H), 3,85 - 3,66 (m, 2H), 2,73 (s, 3H), 2,40 - 2,31 (m, 1H), 2,08 - 1,99 (m, 2H), 1,90- 1,79 (m, 1H) |
| 185 |  | 562,0 | Método F, TA = 1,97 min, 96,7% | RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 9,82 (s, 1H) 9,48 (s a, 1H) 8,56 (s, 1H) 8,18 (s a, 1H) 8,06 (dd, <i>J</i> = 8,80, 2,45 Hz, 1H) 7,95 (s, 1H) 7,72 (d, <i>J</i> = 9,05 Hz, 1H) 7,59 (d, <i>J</i> = 7,83Hz, 1H) 7,29-7,49 (m, 3H) 7,20 - 7,27 (m, 1H) 7,03 - 7,11 (m, 2H) 4,40 - 4,50 (m, 1H) 4,12 (d, <i>J</i> = 6,36 Hz, 2H) 3,69 - 3,85 (m, 2H) 2,79 (s, 3H) 2,32 - 2,39 (m, 1H) 1,98 - 2,08 (m, 2H) 1,78 -1,91 (m, 1H) |
| 186 |  | 545,0 | Método F, TA = 2,01 min, 97,9% | RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 8,71 (s, 1H) 8,16 (t, <i>J</i> = 9,05 Hz, 1H) 7,95 (s, 1H) 7,59 (d, <i>J</i> = 7,83Hz, 1H) 7,30 - 7,49 (m, 3H) 7,25 (d, <i>J</i> = 7,58 Hz, 1H) 7,18 (d, <i>J</i> = 9,05 Hz, 1H) 7,04 - 7,14 (m, 4 H) 6,51 (s, 1H) 4,32 - 4,41 (m, 1H) 4,12 (d, <i>J</i> = 6,11Hz, 2H) 3,67 - 3,81 (m, 2H) 2,79 (s, 3H) 2,32 (m, 1H) 1,96 - 2,05 (m, 2H) 1,74 - 1,86 (m, 1H) |

(continuación)

| Ej. | Estructura | CLEM (M+H) ⁺ | Método HPLC, TA (min.) y pureza | RMN ¹ H |
|-----|---|-------------------------|---------------------------------|--|
| 187 |  | 545,1 | Método F, TA = 1,968 min, 100 % | RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 8,71 (s, 1H), 8,16 (t, <i>J</i> = 8,9 Hz, 1H), 7,73 - 7,63 (m, 3H), 7,59 (d, <i>J</i> = 6,1Hz, 2H), 7,49 - 7,32 (m, 5H), 7,18 (d, <i>J</i> = 8,6 Hz, 1H), 7,12 (d, <i>J</i> = 6,6 Hz, 1H), 4,41 - 4,31 (m, 1H), 4,24 (d, <i>J</i> = 6,1Hz, 2H), 3,73 (tt, <i>J</i> = 12,4, 6,1Hz, 2H), 2,88 (s, 3H), 2,31 (m, 1H), 2,06-1,95 (m, 2H), 1,86-1,73 (m, 1H) |
| 188 |  | 531,0 | Método F, TA = 1,985 min, 96 % | RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 8,99 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,15 (t, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 7,49 (d, <i>J</i> = 8,1Hz, 2H), 7,45 - 7,32 (m, 7H), 7,18 (d, <i>J</i> = 8,6 Hz, 1H), 7,11 (d, <i>J</i> = 6,6 Hz, 1H), 4,42 - 4,30 (m, 1H), 3,82 - 3,64 (m, 2H), 2,75 - 2,70 (m, 3H), 2,30 (m, 1H), 2,05 - 1,96 (m, 2H), 1,85 - 1,72 (m, 1H) |
| 189 |  | 453,1 | Método F, TA = 1,728 min, 100 % | RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 8,32 (s, 1H), 8,25 (d, <i>J</i> = 4,6 Hz, 1H), 8,14 (ddd, <i>J</i> = 10,1, 7,8, 1,8 Hz, 1H), 7,85 (t, <i>J</i> = 9,2Hz, 1H), 7,64 (d, <i>J</i> = 7,1Hz, 2H), 7,51 - 7,42 (m, 3H), 6,90 - 6,81 (m, 2H), 6,70 (dd, <i>J</i> = 8,4, 2,8 Hz, 1H), 4,40 - 4,30 (m, 1H), 3,82 - 3,67 (m, 5H), 2,30 (m, 1H), 2,04 - 1,94 (m, 2H), 1,85 - 1,73 (m, 1H) |
| 190 |  | 484,0 | Método F, TA = 1,607 min, 97 % | RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 9,50 (s, 1H), 8,98 (s, 1H), 7,48 (d, <i>J</i> = 8,6 Hz, 2H), 7,44 - 7,33 (m, 6H), 7,00 (d, <i>J</i> = 6,8 Hz, 1H), 6,38 (s, 1H), 4,41 - 4,30 (m, 1H), 3,80 - 3,64 (m, 2H), 2,74 - 2,68 (m, 3H), 2,35 - 2,23 (m, 4H), 2,04 - 1,96 (m, 2H), 1,81 (m, 1H) |
| 191 |  | 514,0 | Método F, TA = 1,677 min, 96 % | RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 9,13 (s, 1H), 8,40 (d, <i>J</i> = 2,7 Hz, 1H), 7,93 (dd, <i>J</i> = 8,7, 2,8 Hz, 1H), 7,51 - 7,45 (m, 2H), 7,44 - 7,32 (m, 8H), 6,73 (d, <i>J</i> = 6,8 Hz, 1H), 4,39 - 4,29 (m, 1H), 3,80 - 3,65 (m, 2H), 2,74 - 2,69 (m, 3H), 2,28 (m, 1H), 2,04 - 1,96 (m, 2H), 1,84 (m, 1H) |
| 192 |  | 516,9 | Método F, TA = 1,41 min, 94,7% | RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 9,14 (s, 1H) 8,40 (d, <i>J</i> = 2,69 Hz, 1H) 8,21 (s a, 1H) 7,93 (dd, <i>J</i> = 8,68, 2,81Hz, 1H) 7,72 (dd, <i>J</i> = 7,34, 1,71Hz, 1H) 7,54 (d, <i>J</i> = 8,56 Hz, 2H) 7,33 - 7,43 (m, 4 H) 7,12 (s a, 1H) 6,74 (d, <i>J</i> = 6,85 Hz, 1H) 4,30 - 4,38 (m, 1H) 3,67 - 3,79 (m, 2H) 3,21 (s, 3H) 2,23 - 2,35 (m, 1H) 1,95 - 2,03 (m, 2H) 1,75 - 1,88 (m, 1H) |
| 193 |  | 510,0 | Método F, TA = 1,43 min, 99,1% | RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 9,65 (s a, 1H) 8,55 (s, 1H) 8,33 (s a, 1H) 7,93 (s, 1H) 7,74 (d, <i>J</i> = 7,09 Hz, 1H) 7,52 (d, <i>J</i> = 7,82Hz, 2H) 7,39 (d, <i>J</i> = 7,82Hz, 2H) 7,28 (d, <i>J</i> = 9,05 Hz, 2H) 6,82 (d, <i>J</i> = 9,05 Hz, 2H) 6,41 (d, <i>J</i> = 6,60 Hz, 1H) 4,28 - 4,37 (m, 1H) 3,70 - 3,79 (m, 2H) 3,68 (s, 3H) 3,30 (s, 3H) 2,28 (m, 1H) 1,95 - 2,04 (m, 2H) 1,72-1,84 (m, 1H) |

(continuación)

| Ej. | Estructura | CLEM (M+H) ⁺ | Método HPLC, TA (min.) y pureza | RMN ¹ H |
|-----|---|-------------------------|---------------------------------|--|
| 194 |  | 532,0 | Método F, TA = 1,74 min, 98,2% | RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 8,70 (s, 1H) 8,13 (t, <i>J</i> = 8,93Hz, 1H) 7,93 (s, 1H) 7,74 (d, <i>J</i> = 7,09 Hz, 1H) 7,53 (d, <i>J</i> = 7,83Hz, 2H) 7,34 - 7,43 (m, 3H) 7,17 (d, <i>J</i> = 9,29 Hz, 1H) 7,10 (d, <i>J</i> = 7,09 Hz, 1H) 4,31 - 4,40 (m, 1H) 3,68 - 3,79 (m, 5 H) 2,30 (m, 1H) 1,95 - 2,04 (m, 2H) 1,73 - 1,86 (m, 1H) |
| 195 |  | 562,0 | Método F, TA = 1,928 min, 94 % | RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 9,81 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,14 (d, <i>J</i> = 5,4 Hz, 1H), 8,06 (dd, <i>J</i> = 9,0, 2,7 Hz, 1H), 7,76 - 7,64 (m, 4H), 7,59 (d, <i>J</i> = 6,4 Hz, 2H), 7,49 - 7,31 (m, 4H), 4,49 - 4,37 (m, 1H), 4,24 (d, <i>J</i> = 6,4 Hz, 2H), 3,85 - 3,65 (m, 2H), 2,92 - 2,85 (m, 3H), 2,40 - 2,29 (m, 1H), 2,09 - 1,96 (m, 2H), 1,86 (m, 1H) |
| 196 |  | 523,1 | Método F, TA = 1,665 min, 100 % | RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 8,56 (s, 1H), 7,72 - 7,64 (m, 3H), 7,62 - 7,55 (m, 2H), 7,49 - 7,25 (m, 6H), 6,86 - 6,77 (m, 2H), 6,41 (d, <i>J</i> = 6,8 Hz, 1H), 4,38 - 4,28 (m, 1H), 4,24 (d, <i>J</i> = 6,1Hz, 2H), 3,81 - 3,66 (m, 5H), 2,88 (s, 3H), 2,30 (m, 1H), 2,04 - 1,94 (m, 2H), 1,86 - 1,73 (m, 1H) |
| 197 |  | 527,1 | Método F, TA = 1,737 min, 95 % | RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 8,99 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,92 - 7,80 (m, 1H), 7,49 (d, <i>J</i> = 8,6 Hz, 2H), 7,45 - 7,32 (m, 6H), 6,89 - 6,81 (m, 2H), 6,70 (dd, <i>J</i> = 9,5, 2,4 Hz, 1H), 4,40 - 4,30 (m, 1H), 3,81 - 3,68 (m, 5H), 2,72 (s, 3H), 2,30 (m, 1H), 2,05 - 1,93 (m, 2H), 1,86 - 1,72 (m, 1H) |
| 198 |  | 528,1 | Método F, TA = 1,816 min, 97 % | RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 9,48 (s, 1H), 8,22 (d, <i>J</i> = 2,4 Hz, 1H), 7,98 (d, <i>J</i> = 6,4 Hz, 1H), 7,80 (dd, <i>J</i> = 9,0, 2,7 Hz, 1H), 7,72 - 7,64 (m, 3H), 7,63 - 7,55 (m, 3H), 7,48 - 7,38 (m, 3H), 7,35 (d, <i>J</i> = 7,3Hz, 1H), 4,47 - 4,38 (m, 1H), 4,24 (d, <i>J</i> = 6,4 Hz, 2H), 3,83 - 3,65 (m, 2H), 2,88 (s, 3H), 2,37 - 2,27 (m, 1H), 2,06 - 1,95 (m, 2H), 1,90-1,77 (m, 1H) |
| 199 |  | 509,1 | Método F, TA = 1,674 min, 100 % | RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 8,98 (s a, 1H), 8,59 (s, 1H), 7,49 (d, <i>J</i> = 8,3Hz, 2H), 7,45 - 7,26 (m, 8H), 6,86 - 6,78 (m, 2H), 6,43 (d, <i>J</i> = 6,8 Hz, 1H), 4,39 - 4,29 (m, 1H), 3,80 - 3,65 (m, 5H), 2,72 (s, 3H), 2,32 - 2,25 (m, 1H), 2,05 - 1,94 (m, 2H), 1,85 - 1,72 (m, 1H) |
| 200 |  | 435,0 | Método F, TA = 1,647 min, 100 % | RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 8,56 (s, 1H), 8,24 (d, <i>J</i> = 4,9 Hz, 1H), 8,14 (dd, <i>J</i> = 10,0, 8,1Hz, 1H), 7,64 (d, <i>J</i> = 7,1Hz, 2H), 7,51 - 7,42 (m, 3H), 7,30 (d, <i>J</i> = 9,0 Hz, 2H), 6,82 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 2H), 6,41 (d, <i>J</i> = 6,4 Hz, 1H), 4,39-4,29 (m, 1H), 3,81- 3,67 (m, 5H), 2,30 (m, 1H), 2,05 - 1,96 (m, 2H), 1,86 -1,73 (m, 1H) |

(continuación)

| Ej. | Estructura | CLEM (M+H) ⁺ | Método HPLC, TA (min.) y pureza | RMN ¹ H |
|-----|------------|-------------------------|------------------------------------|--|
| 201 | | 528,0 | Método F, TA = 1,69 min, 95,5% | RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 9,14 (s, 1H) 8,41 (d, <i>J</i> = 2,69 Hz, 1H) 7,95 (dd, <i>J</i> = 8,80, 2,69 Hz, 1H) 7,59 (d, <i>J</i> = 7,34 Hz, 1H) 7,33 - 7,48 (m, 8 H) 7,25 (d, <i>J</i> = 7,34 Hz, 1H) 6,74 (d, <i>J</i> = 6,85 Hz, 1H) 4,31 - 4,40 (m, 1H) 4,12 (d, <i>J</i> = 5,87 Hz, 2H) 3,69 - 3,81 (m, 2H) 2,80 (s, 3H) 2,30 (m, 1H) 1,96 - 2,06 (m, 2H) 1,76 - 1,89 (m, 1H) |
| 202 | | 528,1 | Método F, TA = 1,646 min, 98 % | RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 9,14 (s, 1H), 8,41 (d, <i>J</i> = 2,9 Hz, 1H), 7,94 (dd, <i>J</i> = 8,9, 2,6 Hz, 1H), 7,73 - 7,63 (m, 3H), 7,59 (d, <i>J</i> = 5,4 Hz, 2H), 7,50 - 7,30 (m, 5H), 6,74 (d, <i>J</i> = 6,8 Hz, 1H), 4,41 - 4,31 (m, 1H), 4,24 (d, <i>J</i> = 6,4 Hz, 2H), 3,82 - 3,64 (m, 2H), 2,88 (s, 3H), 2,30 (m, 1H), 2,00 (m, 2H), 1,84 (m, 1H) |
| 203 | | 539,9 | Método F, TA = 1,79 min, 95,46% | RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 9,86 (s, 1H), 9,01 (s, 1H), 8,58 - 8,52 (m, 1H), 8,18 - 8,11 (m, 1H), 8,09 - 8,02 (m, 1H), 7,76 - 7,70 (m, 1H), 7,48 (s, 2H), 7,45 - 7,32 (m, 6H), 4,50 - 4,40 (m, 1H), 3,85 - 3,66 (m, 2H), 2,73 (s, 3H), 2,40 - 2,31 (m, 1H), 2,08 - 1,99 (m, 2H), 1,90 - 1,79 (m, 1H) |
| 204 | | 562,1 | Método E, TA = 1,916 min, 97,167 % | RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 9,24 (s, 1H), 8,75 (d, <i>J</i> = 2,4 Hz, 1H), 8,11 (dd, <i>J</i> = 8,6, 2,4 Hz, 1H), 7,88 (d, <i>J</i> = 8,6 Hz, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,67 - 7,56 (m, 6H), 7,49 (t, <i>J</i> = 7,8 Hz, 1H), 7,40 (d, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H), 6,73 (d, <i>J</i> = 7,1 Hz, 1H), 4,54 - 4,46 (m, 1H), 4,30 - 4,21 (m, 3H), 3,87 - 3,79 (m, 1H), 2,89 (s, 3H), 2,37 - 2,28 (m, 1H), 2,04 - 1,94 (m, 2H), 1,85 - 1,73 (m, 1H). |
| 205 | | 528,1 | Método E, TA = 1,761 min, 98,58 % | RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 8,95 (s, 1H), 8,75 (d, <i>J</i> = 2,4 Hz, 1H), 8,10 (dd, <i>J</i> = 8,7, 2,6 Hz, 1H), 7,88 (d, <i>J</i> = 8,6 Hz, 1H), 7,73 - 7,57 (m, 3H), 7,51 - 7,37 (m, 4H), 7,27 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 2H), 6,61 (d, <i>J</i> = 6,8 Hz, 1H), 4,52 - 4,44 (m, 1H), 4,29 - 4,21 (m, 3H), 3,86 - 3,77 (m, 1H), 2,89 (s, 3H), 2,31 (m, 1H), 2,04 - 1,91 (m, 2H), 1,83 - 1,71 (m, 1H). |
| 206 | | 528,1 | Método E, TA = 1,758 min, 97,024 % | RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 8,95 (s, 1H), 8,75 (d, <i>J</i> = 2,2 Hz, 1H), 8,11 (dd, <i>J</i> = 8,6, 2,4 Hz, 1H), 7,87 (d, <i>J</i> = 8,6 Hz, 1H), 7,72 - 7,37 (m, 7H), 7,28 (d, <i>J</i> = 9,0 Hz, 2H), 6,60 (d, <i>J</i> = 7,1 Hz, 1H), 4,52 - 4,43 (m, 1H), 4,29 - 4,20 (m, 3H), 3,87 - 3,78 (m, 1H), 2,91 - 2,86 (m, 3H), 2,31 (m, 1H), 2,03 - 1,94 (m, 2H), 1,83 - 1,72 (m, 1H). |
| 207 | | 562,1 | Método E, TA = 1,914 min, 97,60 % | RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 9,24 (s, 1H), 8,75 (d, <i>J</i> = 2,4 Hz, 1H), 8,11 (dd, <i>J</i> = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 7,88 (d, <i>J</i> = 8,6 Hz, 1H), 7,72 - 7,55 (m, 7H), 7,49 (t, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H), 7,43 - 7,37 (m, 1H), 6,73 (d, <i>J</i> = 7,1 Hz, 1H), 4,54 - 4,46 (m, 1H), 4,29 - 4,22 (m, 3H), 3,87 - 3,78 (m, 1H), 2,89 (s, 3H), 2,37 - 2,28 (m, 1H), 2,04 - 1,94 (m, 2H), 1,85 - 1,73 (m, 1H). |

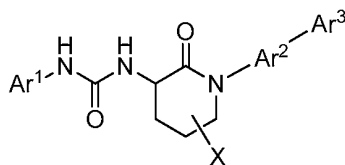
(continuación)

| Ej. | Estructura | CLEM (M+H) ⁺ | Método HPLC, TA (min.) y pureza | RMN ¹ H |
|-----|------------|-------------------------|---------------------------------|---|
| 208 | | 528,0 | Método F, TA = 1,85 min, 94,9% | RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 9,49 (s, 1H) 8,22 (d, <i>J</i> = 2,45 Hz, 1H) 8,01 (m, 1H) 7,80 (dd, <i>J</i> = 8,93, 2,81 Hz, 1H) 7,56 - 7,63 (m, 2H) 7,33 - 7,48 (m, δ H) 7,25 (d, <i>J</i> = 7,58 Hz, 1H) 6,51 (s, 1H) 4,37 - 4,47 (m, 1H) 4,12 (d, <i>J</i> = 5,87 Hz, 2H) 3,65 - 3,83 (m, 2H) 2,79 (s, 3H) 2,29 - 2,38 (m, 1H) 1,97 - 2,06 (m, 2H) 1,77 - 1,88 (m, 1H) |
| 209 | | 484,0 | Método F, TA = 1,606 min, 99 % | RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 10,22 (s, 1H), 7,49 (d, <i>J</i> = 8,3 Hz, 2H), 7,44 - 7,30 (m, 7H), 6,82 (d, <i>J</i> = 6,8 Hz, 1H), 5,86 (s, 1H), 4,42 - 4,29 (m, 1H), 3,82 - 3,63 (m, 2H), 2,72 (s, 3H), 2,30 (m, 1H), 2,13 (s, 3H), 2,05 - 1,94 (m, 2H), 1,88 - 1,74 (m, 1H) |
| 210 | | 548,0 | Método F, TA = 1,875 min, 99 % | RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 9,44 (s, 1H), 8,97 (s a, 1H), 8,68 (d, <i>J</i> = 2,7 Hz, 1H), 8,12 (d, <i>J</i> = 2,4 Hz, 1H), 7,76 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 7,52 - 7,44 (m, 2H), 7,43 - 7,32 (m, 6H), 6,85 (d, <i>J</i> = 6,8 Hz, 1H), 4,43 - 4,30 (m, 1H), 3,81 - 3,62 (m, 2H), 2,72 (s, 3H), 2,35 - 2,24 (m, 1H), 2,04 - 1,96 (m, 2H), 1,91-1,78 (m, 1H) |

5 Será evidente para un experto en la materia que la presente divulgación no se limita a los ejemplos ilustrativos anteriores, y que puede incorporarse en otras formas específicas sin apartarse de los atributos esenciales de la misma. Por lo tanto, se desea que los ejemplos se consideren en todos los aspectos como ilustrativos y no como restrictivos, haciendo referencia a las reivindicaciones adjuntas, en lugar de a los ejemplos anteriores, y todos los cambios que entran dentro del significado e intervalo de equivalencia de las reivindicaciones están propuestos por lo tanto para ser abarcados allí.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula I



I

5

en donde:

10 Ar¹ es fenilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, pirrolilo, furanilo, tienilo, pirazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, imidazolilo, oxazolilo, tiazolilo, triazinilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, o benzodioxilo, y está sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados de ciano, halo, alquilo (C₁₋₆), haloalquilo (C₁₋₆), alcoxi (C₁₋₆), haloalcoxi (C₁₋₆), alquiltio (C₁₋₆) y SO₂R⁶;

15 Ar² es fenilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo o pirazinilo, y está sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados de ciano, halo, alquilo (C₁₋₆), haloalquilo (C₁₋₆), alcoxi (C₁₋₆) y haloalcoxi (C₁₋₆);

Ar³ es arilo (C₆₋₁₂) o heteroarilo, y está sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados de ciano, halo, alquilo (C₁₋₆), haloalquilo (C₁₋₆), hidroxi (C₁₋₆), (NR¹R²)alquilo (C₁₋₆), (CO₂R³)alquilo (C₁₋₆), (CONR⁴R⁵)alquilo (C₁₋₆), (SO₂R⁶)alquilo (C₁₋₆), hidroxi, alcoxi (C₁₋₆), haloalcoxi (C₁₋₆), cicloalcoxi (C₃₋₇), NR¹R², CO₂R³, CONR⁴R⁵, SO₂R⁶, oxo, arilo (C₆₋₁₂) y heteroarilo;

20 en donde heteroarilo significa un sistema de anillo aromático monocíclico de 5 a 7 miembros o bicíclico de 8 a 11 miembros con 1 a 5 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre;

R¹ es hidrógeno, alquilo (C₁₋₆), alquilcarbonilo (C₁₋₆), alquilsulfonilo (C₁₋₆) o haloalquilsulfonilo (C₁₋₆);

R² es hidrógeno o alquilo (C₁₋₆);

25 o NR¹R² tomados juntos se seleccionan de azetidino, pirrolidino, piperidino, piperazino, y morfolino, y está sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados de halo, alquilo (C₁₋₆), haloalquilo (C₁₋₆), alcoxi (C₁₋₆) y haloalcoxi (C₁₋₆); y

R³ es alquilo (C₁₋₆) o haloalquilo (C₁₋₆);

R⁴ es hidrógeno, alquilo (C₁₋₆) o (R⁷R⁸N)alquilo (C₁₋₆);

R⁵ es hidrógeno o alquilo (C₁₋₆);

30 o NR⁴R⁵ tomados juntos se seleccionan de azetidino, pirrolidino, piperidino, piperazino, y morfolino, y está sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados de halo, alquilo (C₁₋₆), haloalquilo (C₁₋₆), alcoxi (C₁₋₆) y haloalcoxi (C₁₋₆);

R⁶ es alquilo (C₁₋₆) o R⁷R⁸N;

R⁷ es hidrógeno o alquilo (C₁₋₆);

R⁸ es hidrógeno o alquilo (C₁₋₆);

35 o NR⁷R⁸ tomados juntos se seleccionan de azetidino, pirrolidino, piperidino, piperazino y morfolino, y está sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados de halo, alquilo (C₁₋₆), haloalquilo (C₁₋₆), alcoxi (C₁₋₆) y haloalcoxi (C₁₋₆); y

X es hidrógeno, halo, hidroxi o alcoxi (C₁₋₆);

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

40

2. Un compuesto de la reivindicación 1, en donde:

45 Ar¹ es fenilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, pirrolilo, furanilo, tienilo, pirazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, imidazolilo, oxazolilo, tiazolilo, triazinilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, o benzodioxilo, y está sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados de ciano, halo, alquilo (C₁₋₆), haloalquilo (C₁₋₆), alcoxi (C₁₋₆), haloalcoxi (C₁₋₆), alquiltio (C₁₋₆) y SO₂R⁶;

Ar² es fenilo o piridinilo sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados de ciano, halo, alquilo (C₁₋₆), haloalquilo (C₁₋₆), alcoxi (C₁₋₆) y haloalcoxi (C₁₋₆);

50 Ar³ es fenilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridinonilo, pirrolilo, furanilo, tienilo, pirazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, imidazolilo, oxazolilo, tiazolilo, triazinilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo o benzodioxilo y está sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados de ciano, halo, alquilo (C₁₋₆), haloalquilo (C₁₋₆), hidroxi (C₁₋₆), (NR¹R²)alquilo (C₁₋₆), hidroxi, alcoxi (C₁₋₆), haloalcoxi (C₁₋₆), cicloalcoxi (C₃₋₇), NR¹R², CO₂R³, CONR⁴R⁵ y SO₂R⁶;

R¹ es hidrógeno, alquilo (C₁₋₆), alquilcarbonilo (C₁₋₆), alquilsulfonilo (C₁₋₆) o haloalquilsulfonilo (C₁₋₆);

55 R² es hidrógeno o alquilo (C₁₋₆);

o NR¹R² tomados juntos se seleccionan de azetidino, pirrolidino, piperidino, piperazino, y morfolino, y está sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados de halo, alquilo (C₁₋₆), haloalquilo (C₁₋₆), alcoxi (C₁₋₆) y haloalcoxi (C₁₋₆);

R³ es hidrógeno o alquilo (C₁₋₆);

- R⁴ es hidrógeno, alquilo (C₁₋₆) o (NR⁷R⁸)alquilo (C₁₋₆);
 R⁵ es hidrógeno o alquilo (C₁₋₆);
 o NR⁴R⁵ tomados juntos se seleccionan de azetidino, pirrolidino, piperidino, piperazino y morfolino, y está
 5 sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados de halo, alquilo (C₁₋₆), haloalquilo (C₁₋₆), alcoxi (C₁₋₆) y haloalcoxi
 (C₁₋₆);
 R⁶ es alquilo (C₁₋₆) o NR⁷R⁸;
 R⁷ es hidrógeno o alquilo (C₁₋₆);
 R⁸ es hidrógeno o alquilo (C₁₋₆);
 10 o NR⁷R⁸ tomados juntos se seleccionan de azetidino, pirrolidino, piperidino, piperazino y morfolino, y está
 sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados de halo, alquilo (C₁₋₆), haloalquilo (C₁₋₆), alcoxi (C₁₋₆) y haloalcoxi
 (C₁₋₆); y
 X es hidrógeno, halo, hidroxilo o alcoxi (C₁₋₆);
 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.
- 15 3. Un compuesto de la reivindicación 2, en donde Ar¹ es fenilo, piridinilo, piridazinilo, tiazolilo o benzodioxilo y está
 sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados de ciano, halo, alquilo (C₁₋₆), haloalquilo (C₁₋₆), alcoxi (C₁₋₆), haloalcoxi
 (C₁₋₆) y alquiltio (C₁₋₆); Ar² es fenilo o piridinilo y está sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados de ciano y halo;
 Ar³ es fenilo, piridinilo, pirimidinilo, piridinonilo, tienilo, pirazolilo, isoxazolilo, benzodioxilo, y está sustituido con 0-3
 20 sustituyentes seleccionados de ciano, halo, alquilo (C₁₋₆), haloalquilo (C₁₋₆), hidroxialquilo (C₁₋₆), (NR¹R²)alquilo (C₁₋₆),
 alcoxi (C₁₋₆), haloalcoxi (C₁₋₆), NR¹R², CO₂R³, CONR⁴R⁵ y SO₂R⁶.
4. Un compuesto de la reivindicación 1, en donde Ar¹ es fenilo o piridinilo y está -1,4-sustituido con 1 sustituyente
 halo, alquilo (C₁₋₆), haloalquilo (C₁₋₆), alcoxi (C₁₋₆), haloalcoxi (C₁₋₆) o alquiltio (C₁₋₆) con respecto al nitrógeno unido a
 25 Ar¹ y también está sustituido con 0-2 sustituyentes de flúor.
5. Un compuesto de la reivindicación 1, en donde Ar² es fenilo o piridinilo y está sustituido con 0-3 sustituyentes
 seleccionados de ciano, halo, alquilo (C₁₋₆), haloalquilo (C₁₋₆), alcoxi (C₁₋₆) y haloalcoxi (C₁₋₆).
- 30 6. Un compuesto de la reivindicación 1, en donde Ar² está -1,4-sustituido con respecto al nitrógeno y al Ar³ al que
 está unido.
7. Un compuesto de la reivindicación 1, en donde Ar² es fenilo o piridinilo y está -1,4-sustituido con respecto al
 nitrógeno y el Ar³ al que está unido y está sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados de ciano, halo, alquilo (C₁₋₆),
 35 haloalquilo (C₁₋₆), alcoxi (C₁₋₆) y haloalcoxi (C₁₋₆).
8. Un compuesto de la reivindicación 1, en donde Ar³ es fenilo, piridinilo, pirimidinilo, piridinonilo, tienilo, pirazolilo,
 isoxazolilo, benzodioxilo, y está sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados de ciano, halo, alquilo (C₁₋₆),
 40 haloalquilo (C₁₋₆), hidroxialquilo (C₁₋₆), (NR¹R²)alquilo (C₁₋₆), alcoxi (C₁₋₆), haloalcoxi (C₁₋₆), NR¹R², CO₂R³, CONR⁴R⁵,
 y SO₂R⁶.
9. Un compuesto de la reivindicación 1, en donde Ar³ es fenilo o piridinilo y está sustituido con 0-3 sustituyentes
 seleccionados de ciano, halo, alquilo (C₁₋₆), haloalquilo (C₁₋₆), hidroxialquilo (C₁₋₆), (NR¹R²)alquilo (C₁₋₆), alcoxi (C₁₋₆),
 45 haloalcoxi (C₁₋₆), NR¹R², CO₂R³, CONR⁴R⁵, y SO₂R⁶.
10. Un compuesto de la reivindicación 1, en donde X es hidrógeno.
11. Un compuesto de la reivindicación 1, seleccionado del grupo que consiste de
- 50 1-(4-clorofenil)-3-[(3R)-1-{2'-metanosulfonamido-[1,1'-bifenil]-4-il}-2-oxopiperidin-3-il]urea;
 1-[(3R)-1-{2'-metanosulfonamido-[1,1'-bifenil]-4-il}-2-oxopiperidin-3-il]-3-[4-(trifluorometil)fenil]urea;
 4'-[(3R)-3-[(4-clorofenil)carbamoil]amino]-2-oxopiperidin-1-il]-3'-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-carboxamida;
 1-(4-clorofenil)-3-[(3R)-1-{2'-metanosulfonil-[1,1'-bifenil]-4-il}-2-oxopiperidin-3-il]urea;
 1-(4-clorofenil)-3-[(3R)-1-{3-fluoro-2'-metanosulfonil-[1,1'-bifenil]-4-il}-2-oxopiperidin-3-il]urea;
 55 3-[(3R)-1-{2'-(metanosulfonamidometil)-[1,1'-bifenil]-4-il}-2-oxopiperidin-3-il]-1-[4-(trifluorometil)fenil]urea;
 3-(4-cloro-2-fluorofenil)-1-[(3R)-1-{3'-(metanosulfonamidometil)-[1,1'-bifenil]-4-il}-2-oxopiperidin-3-il]urea;
 1-(4-clorofenil)-3-[(3R)-1-[4-(2-metanosulfonamidopiridin-3-il)fenil]-2-oxopiperidin-3-il]urea;
 3-(6-cloropiridin-3-il)-1-[(3R)-1-{2'-metanosulfonamido-[1,1'-bifenil]-4-il}-2-oxopiperidin-3-il]urea;
 3-(6-cloropiridin-3-il)-1-[(3R)-1-{3'-(metanosulfonamidometil)-[1,1'-bifenil]-4-il}-2-oxopiperidin-3-il]urea;
 60 3-[(3R)-1-[4-(2-metanosulfonamidopiridin-3-il)fenil]-2-oxopiperidin-3-il]-1-[4-(trifluorometil)fenil]urea;
 3-[(3R)-1-[5-(2-metanosulfonamidofenil)piridin-2-il]-2-oxopiperidin-3-il]-1-[4-(trifluorometil)fenil]urea;
 3-[(3R)-1-[6-(2-metanosulfonamidofenil)piridin-3-il]-2-oxopiperidin-3-il]-1-[4-(trifluorometil)fenil]urea;
 3-[(3R)-1-{2'-metanosulfonamido-[1,1'-bifenil]-4-il}-2-oxopiperidin-3-il]-1-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]urea;
 1-(4-cloro-2-fluorofenil)-3-[(3R)-1-[4-(2-metanosulfonamidopiridin-3-il)fenil]-2-oxopiperidin-3-il]urea;
 65 1-[(3R)-1-{2'-metanosulfonamido-[1,1'-bifenil]-4-il}-2-oxopiperidin-3-il]-3-(5-metil-1,2-oxazol-3-il)urea;
 3-[(3R)-1-[5-(2-fluorofenil)-piridin-2-il]-2-oxopiperidin-3-il]-1-[4-(trifluorometil)fenil]urea;

1-(5-clororidin-2-il)-3-[(3R)-1-[2'-(metanosulfonamidometil)-[1,1'-bifenil]-4-il]-2-oxopiperidin-3-il]urea;
1-(6-clororidin-3-il)-3-[(3R)-1-[2'-(metanosulfonamidometil)-[1,1'-bifenil]-4-il]-2-oxopiperidin-3-il]urea; y
3-[(3R)-1-[2'-metanosulfonamido-[1,1'-bifenil]-4-il]-2-oxopiperidin-3-il]-1-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]urea;
o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

- 5
12. Una composición que comprende un compuesto de la fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 y un vehículo, un diluyente o un excipiente farmacéuticamente aceptable.
- 10
13. El compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, para su uso en el tratamiento de enfermedades cardíacas.
14. El compuesto para el uso de la reivindicación 13, en donde la enfermedad cardíaca se selecciona del grupo que consiste en angina de pecho, angina inestable, infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca, enfermedad coronaria aguda, insuficiencia cardíaca aguda, insuficiencia cardíaca crónica y daño iatrogénico cardíaco.
- 15
15. El compuesto para el uso de la reivindicación 13, en donde el tratamiento es postinfarto de miocardio.