

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 634 716**

51 Int. Cl.:

C07D 213/80 (2006.01)
C07D 213/79 (2006.01)
C07D 213/81 (2006.01)
C07D 213/82 (2006.01)
C07D 309/06 (2006.01)
C07D 311/16 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **31.05.2012 PCT/US2012/040250**

87 Fecha y número de publicación internacional: **06.12.2012 WO12166951**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **31.05.2012 E 12793320 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.03.2017 EP 2713722**

54 Título: **Nuevos estabilizantes y moduladores del receptor GLP-1**

30 Prioridad:

31.05.2011 US 201161491446 P
16.09.2011 US 201161535750 P
12.12.2011 US 201161569759 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
28.09.2017

73 Titular/es:

CELGENE INTERNATIONAL II SÀRL (100.0%)
Rue des Moulins
2108 Couvet, CH

72 Inventor/es:

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

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 634 716 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

Nuevos estabilizantes y moduladores del receptor GLP-1

Campo de la invención

5 La invención se refiere a compuestos que se unen al receptor de péptido similar a glucagón 1 (GLP-1), a métodos para su síntesis, a estos compuestos para su uso en terapia y/o profilaxis y a métodos para su uso en la estabilización del receptor de GLP-1 *in vitro* para la cristalización del receptor de GLP-1. En particular, la invención se refiere a compuestos que son moduladores de los receptores de GLP-1 y también a compuestos capaces de inducir un efecto estabilizante en el receptor para su uso en análisis estructurales del receptor de GLP-1. La presente invención se refiere a compuestos adaptados para actuar como estabilizantes, moduladores o potenciadores de determinados GPCR de clase B. Estos compuestos pueden tener actividad con respecto al receptor de glucagón, al receptor de GIP, a los receptores de GLP-1 y GLP-2 y al receptor de PTH por sí mismos o en presencia de ligandos del receptor, que incluyen, pero sin limitación, GIP(1-42), PTH(1-34), Glucagón(1-29), GLP-2(1-33), GLP-1(7-36), GLP-1 (9-36), oxintomodulina y variantes de exendina.

Antecedentes

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

30 Al activarse, los receptores de GLP-1 se acoplan a la subunidad α de la proteína G, con la posterior activación de la adenilato ciclasa y el aumento de los niveles de AMPc, potenciando de este modo la secreción de insulina estimulada por glucosa. Por lo tanto, GLP-1 es un agente terapéutico atractivo para reducir la glucosa en sangre y conservar las células β del páncreas en los pacientes diabéticos. El glucagón se ha usado durante décadas en la práctica médica en la diabetes y se encuentran en desarrollo varios péptidos similares a glucagón para diversas indicaciones terapéuticas. Se están desarrollando análogos y derivados de GLP-1 para el tratamiento de pacientes que padecen diabetes.

35 Ya que está bien establecido en el campo de la cristalografía de proteínas que la monodispersidad de muestras de proteínas es un determinante principal de éxito en la cristalización, el desarrollo de compuestos que sean capaces de mantener al receptor de GLP-1 en un estado funcional monodisperso durante los ensayos de purificación, concentración y cristalización, es una etapa preliminar crucial en el esfuerzo de determinación estructural del receptor GLP-1. En la presente memoria se divulgan compuestos que son capaces de inducir dichos efectos estabilizantes en el receptor de GLP-1. Los compuestos de la divulgación se exploran respecto de su capacidad de soportar la determinación estructural del receptor de GLP-1 a alta resolución, permitiendo de este modo una dimensión de diversidad adicional en la cristalización. Los compuestos de la divulgación posibilitan el desarrollo de fármacos mediante la resolución estructural de dianas de GPCR clínicamente relevantes. Pueden apalancarse las coordenadas estructurales como plataforma de descubrimiento para generar nuevos derivados químicos mediante exploración virtual de ligandos seguido de exploración *in vitro* y optimización química de los aciertos respecto de propiedades de tipo farmacológico y eficacia. Además, en el campo de la biología estructural se sabe de sobra que la solución estructural de una diana concreta posibilita estructuras posteriores con ligandos menos favorables debido al aumento del conocimiento y la restricción del espacio de cristalización que ha de explorarse.

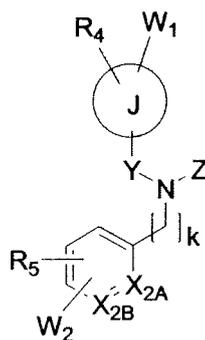
Compendio de la invención

50 La presente invención se refiere a compuestos adaptados para actuar como estabilizantes, potenciadores o moduladores del receptor de GLP-1; a métodos para su preparación y a métodos para su uso, tal como en el tratamiento de una afección mediada por la activación del receptor de GLP-1 o cuando está indicada médicamente la modulación o la potenciación del receptor de GLP-1. El problema de la presente invención se resuelve basándose en las reivindicaciones 1 a 11.

55 El documento US-A-2001/0031772 divulga fenil-alcoxi-oxadiazolonas sustituidas, que muestran un efecto inhibidor en la lipasa sensible a hormonas; el documento US 4.067.726 describe fenilacetamidas y su uso como herbicidas; el documento US 6.174.905 se refiere a derivados de benzamida o anilida para un fármaco anticáncer; el documento US 6.191.171 divulga derivados de p-aminometilaril carboxamida útiles para inhibir la adhesión de leucocitos; el documento WO-A-O3/048158 divulga compuestos glicinamídicos como inhibidores de las enzimas serina proteasas

similares a tripsina; DATABASE PUBCHEM CHEMISTRY, NCBI, el n.º de referencia de la base de datos CID 2980472 divulga *N*-bencil-4-[(2-fenilacetil)amino]benzamida; DATABASE PUBCHEM CHEMISTRY, NCBI, el n.º de referencia de la base de datos CID4884981 divulga una *N*-[(4-metoxifenil)metil]-4-[[2-[(5*S*)-4-oxo-2-piperidin-1-il-1,3-tiazol-5-il]acetil]amino]benzamida; el documento US-A-2008/0300193 se refiere a composiciones peptidomiméticas para modular la actividad de un receptor peptídico para el tratamiento de la hiperglucemia, la resistencia a la insulina, la hiperinsulinemia, la obesidad, la hiperlipidemia y la hiperlipoproteinemia; el documento US-A-2010/0292143 se refiere a derivados de pirrolcarboxamida como activadores de glucocinasa; el documento US 70825.139 describe compuestos para la inhibición selectiva de dipeptidil peptidasa IV.

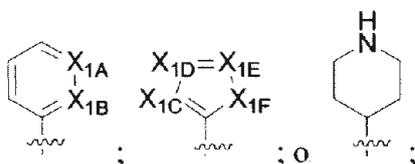
Determinadas realizaciones de la presente invención comprenden un compuesto que tiene la estructura de Fórmula III



III

o un isómero, isótopo, enantiómero, sal, éster, profármaco, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde

J tiene una estructura de



cada uno de X_{1A}, X_{1B}, X_{2A}, X_{2B} es C, CH o N, con la condición de que no más de uno de X_{1A} y X_{1B} sea N y no más de uno de X_{2A} y X_{2B} sea N;
 cada uno de X_{1C}, X_{1D} y X_{1E} es CH o N;
 X_{1F} es O o S;

cada R₄ es independientemente H, alquilo, alcoxi o alquilo sustituido con uno o más R₄₃, halógeno, perhaloalquilo, perhaloalcoxi, -CN, -OR₄₀, o -NR₄₁R₄₂;

W₁ es -(CR_aR_b)_{j1}-L₁-(CR_aR_b)_{j1}-R₁ o R₄; o W₁ y R₄ tomados juntos comprenden un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros condensado con el anillo al que están unidos W₁ y R₄ y que tienen uno, dos o tres heteroátomos donde cada uno de tales heteroátomos se selecciona independientemente entre O, N y S, y donde cualquier átomo de anillo de tal anillo heterocíclico puede estar opcionalmente sustituido con uno o más -L₁-R₁₃ o R₁₃; o W₁ comprende un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros condensado con un anillo fenilo y que tiene uno, dos o tres heteroátomos donde cada uno de tales heteroátomos se selecciona independientemente entre O, N y S, y donde cualquier átomo del anillo de tal anillo heterocíclico condensado y resto de anillo fenilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₁₄; L₁ es -O-, -C(O)-, -OC(O)-, -C(O)O-, -NR₁₀-, -C(O)NR₁₀-, -N(R₁₀)-C(O)-, -N(R₁₀)-(CH₂)_n-C(O)-, -N(R₁₀)-C(O)-N(R₁₀)-, -N(R₁₀)-S(O₂)-, -S(O₂)-NR₁₀- o -N(S(O₂)-(CH₂)_n-R₁)₂; R₁ es R₁₃, -O-(CH₂)_n-R₁₂ o R₁₀;

cada R₁₀, R₁₁ y R₁₂ es independientemente H o alquilo;
 R₁₃ es cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo, o un bicyclo condensado de dos cualquiera de tales restos de anillo, o R₁₃ y R₁₀ tomados junto con el átomo de N al que están unidos, forman un anillo heterocíclico, donde cualquier átomo de anillo de R₁₃ puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₁₄ o R₁₅;

cada R₁₄ es independientemente H, alquilo, halo, hidroxilo, ciano, alcoxi, perhaloalquilo y perhaloalcoxi, -OR₁₀, -(CH₂)_n-COOR₁₀, -SR₁₀, -SO-R₁₀, -SO₂R₁₀, -(CH₂)_n-NR₁₁R₁₂, -NHCO(CH₂)_n-R₁₂, -N(R₁₁)CO(CH₂)_n-R₁₂ o -NH(CH₂)_n-R₁₂; R₁₅ es cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo, o un bicyclo condensado de dos cualquiera de tales restos de anillo, donde cualquier átomo de anillo de R₁₅ puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₁₄, cada R₅ es independientemente H, alquilo, alcoxi, alquilo sustituido con uno o más R₅₃, halógeno, perhaloalquilo, perhaloalcoxi, -CN, -OR₅₀ o -NR₅₁R₅₂;

W₂ es -(CR_aR_b)_{j2}-L₂-(CR_aR_b)_{j2}-R₂ o R₅; o W₂ y R₅ tomados juntos comprenden un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros condensado con el anillo al que W₂ y R₅ están unidos y que tienen uno, dos o tres heteroátomos

- donde cada uno de tales heteroátomos se selecciona independientemente entre O, N y S, y donde cualquier átomo de anillo de tal anillo heterocíclico puede estar opcionalmente sustituido con uno o más $-(CR_aR_b)_2-L_2-$ $(CR_aR_b)_2-R_2$ o R_2 ; o W_2 comprende un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros condensado con un anillo de fenilo y que tiene uno, dos o tres heteroátomos donde cada uno de tales heteroátomos se selecciona independientemente entre O, N y S, y donde cualquier átomo de anillo de tal anillo heterocíclico o anillo fenilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de R_{24} y en donde un átomo de anillo de tal resto de anillo condensado está opcionalmente sustituido con L_2-R_{25} ;
- 5 L_2 es $-O-$, $-C(O)-$, $-OC(O)-$, $-C(O)O-$, $-NR_{20}-$, $-C(O)NR_{20}-$, $-N(R_{20})-C(O)-$, $-N(R_{20})-S(O_2)-$, $-S(O_2)-NR_{20}-$, $-SO_2-$, $-O(CH_2)_qCO-$, $-CO(CH_2)_qO-$, nulo, oxazolilo, oxadiazolilo, triazolilo, pirazolilo o pirimidinilo;
- 10 Cada R_a y R_b es independientemente H, hidroxilo, metilo, o ambos R_a y R_b unidos al mismo carbono son, en su conjunto, oxo o cicloalquilo;
- R_2 es R_{26} , $-O-(CH_2)_n-R_{26}$, R_{23} o L_4-R_{22} ;
- L_4 es $-O-(CH_2)_n-$, $-C\equiv C-$, $-C(O)NR_{20}-(CH_2)_n-$, $-N(R_{20})-C(O)-(CH_2)_n-$, $-N(R_{20})-S(O_2)-$, $-S(O_2)-NR_{20}-$ o ciclopropileno;
- 15 cada R_{20} es independientemente H o alquilo;
- R_{23} es cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo, o un biciclo condensado de dos cualquiera de tales restos de anillo, o R_{23} y R_{20} tomados junto con el átomo de N al que están unidos, forman un anillo heterocíclico opcionalmente condensado con arilo o heteroarilo, donde cualquier átomo de anillo de R_{23} puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de R_{24} y en donde un átomo de anillo de R_{23} está opcionalmente sustituido con L_3-R_{25} ;
- 20 cada R_{24} se selecciona independientemente entre H, halo, alquilo, hidroxilo, oxo, ciano, alcoxi, perhaloalquilo, perhaloalcoxi, nitro o amino, $-O-(CH_2)_n-R_{21}$, $-(CH_2)_n-O-R_{21}$, $-O-(CH_2)_n-O-R_{21}$, $-(CH_2)_n-NR_{21}R_{22}$, $-(CH_2)_n-N(R_{21})CO(CH_2)_n-R_{21}$, $-(CH_2)_n-N(R_{21})SO_2(CH_2)_n-R_{21}$, $-(CH_2)_n-SO_2-N(R_{21})-(CH_2)_n-R_{21}$, $-(CH_2)_n-CO(CH_2)_n-R_{21}$, $-(CH_2)_m-COO-R_{21}$, $-O-(CH_2)_n-COO-R_{21}$ o $-(CH_2)_m-OCO-R_{21}$;
- 25 cada R_{21} y R_{22} es independientemente H o alquilo, $-(CH_2)_n-COOH$, o dos tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos pueden formar un anillo heterocíclico de 3 a 7 miembros;
- L_3 es nulo, $-O-$, $-(CH_2)_n-O-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)_n-NR_{20}-(CH_2)_n-$;
- 30 cada R_{25} es independientemente cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo, o un biciclo condensado de dos cualquiera de tales restos de anillo 1, donde cualquier átomo de anillo de R_{25} puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de R_{24} ;
- 35 cada R_{20} se selecciona independientemente entre H, alquilo, alcoxi, oxo, hidroxilo y alquilo sustituido con hidroxilo;
- Y es $-C(O)-$, $-CH_2-$, $-C(O)-CH_2-$ o $-CH_2-C(O)-$;
- Z es $-(CR_aR_b)_n-C(O)-R_3$, $-(CR_aR_b)_n-R_3$, $-R_{34}-C(O)-R_3$ o H;
- R_3 es $-OR_{30}$, $-NR_{31}R_{32}$ o $-(CO)NHSO_2R_{30}$; cada R_{30} es independientemente H o alquilo; cada R_{31} y R_{32} es independientemente H o alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido con uno o más R_{33} , o dos tomados junto con el átomo de N al que están unidos pueden formar un anillo heterocíclico de 3 a 7 miembros; cada R_{33} es independientemente halo, hidroxilo, alcoxi, perhaloalquilo, perhaloalcoxi, carboxilo, $-COO-R_{30}$ u $-OR_{30}$; R_{34} es cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo; donde cualquier átomo de anillo de R_{34} puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R_{33} ; cada R_{35} es independientemente H, alquilo, halo, hidroxilo, ciano, alcoxi o perhaloalquilo;
- 40 cada R_{40} y R_{50} es independientemente H o alquilo; cada R_{41} y R_{42} es independientemente H o alquilo, $-(CH_2)_n-COO-R_{40}$, $-C(O)-R_{40}$, arilo, heteroarilo o dos tomados junto con el átomo de N al que están unidos pueden formar un anillo heterocíclico de 3 a 7 miembros; cada R_{51} y R_{52} es independientemente H o alquilo, $-(CH_2)_n-COOR_{50}$, $-C(O)-R_{50}$, arilo, heteroarilo o dos tomados junto con el átomo de N al que están unidos pueden formar un anillo heterocíclico de 3 a 7 miembros; cada R_{43} es independientemente H, halo, hidroxilo, $-NR_{41}R_{42}$ o alcoxi, cada R_{53} es independientemente H, halo, hidroxilo, $-NR_{51}R_{52}$ o alcoxi;
- 45 k es 0, 1, 2, 3 o 4;
- cada m es independientemente 0 o 1;
- cada n es independientemente 0, 1, 2, 3 o 4;
- 50 cada q es independientemente 1 o 2; y
- cada i_1, i_2, j_1 y j_2 es independientemente 0, 1, 2, 3 o 4.

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

En determinadas realizaciones, se proporciona un método de uso de un compuesto de la invención que comprende la preparación de un medicamento.

- 55 En determinadas realizaciones, la invención proporciona una combinación farmacéutica que comprende un compuesto de la invención y un segundo medicamento. En varias de estas realizaciones, el segundo medicamento es un agonista o modulador para el receptor de glucagón, el receptor de GIP, el receptor de GLP-2, el receptor de PTH o el receptor de péptido similar a glucagón 1 (GLP-1). En varias de estas realizaciones, el segundo medicamento es exenatida, liraglutida, taspoglutida, albiglutida o lixisenatida u otro péptido regulador de insulina. En varias de estas realizaciones, el segundo medicamento es un inhibidor de DPPIV. En varias de estas realizaciones, el segundo medicamento está indicado médicamente para el tratamiento de la diabetes de tipo II. En varias de estas realizaciones, la segunda realización es un secretagogo de insulina, tal como una sulfonilurea (por ejemplo, carbutamida, acetohexamida, clorpropamida, tolbutamida, tolazamida, glipizida, gliclazida, glibenclamida (gliburida),

5 gliquidona, glucopiramida y glimepirida) o una meglitinida; un reductor de la glucosa hepática (por ejemplo, metformina); un agonista del receptor activado por proliferador de peroxisomas (PPAR) (por ejemplo, una tiazolidindiona o glitazona) u otro sensibilizador a la insulina; un bloqueante de la absorción de glucosa (por ejemplo, inhibidores de alfa-glucosidasa); miméticos de incretina (por ejemplo, agonistas de GLP1R) o un potenciador de incretina o agonista de GPRI 19.

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

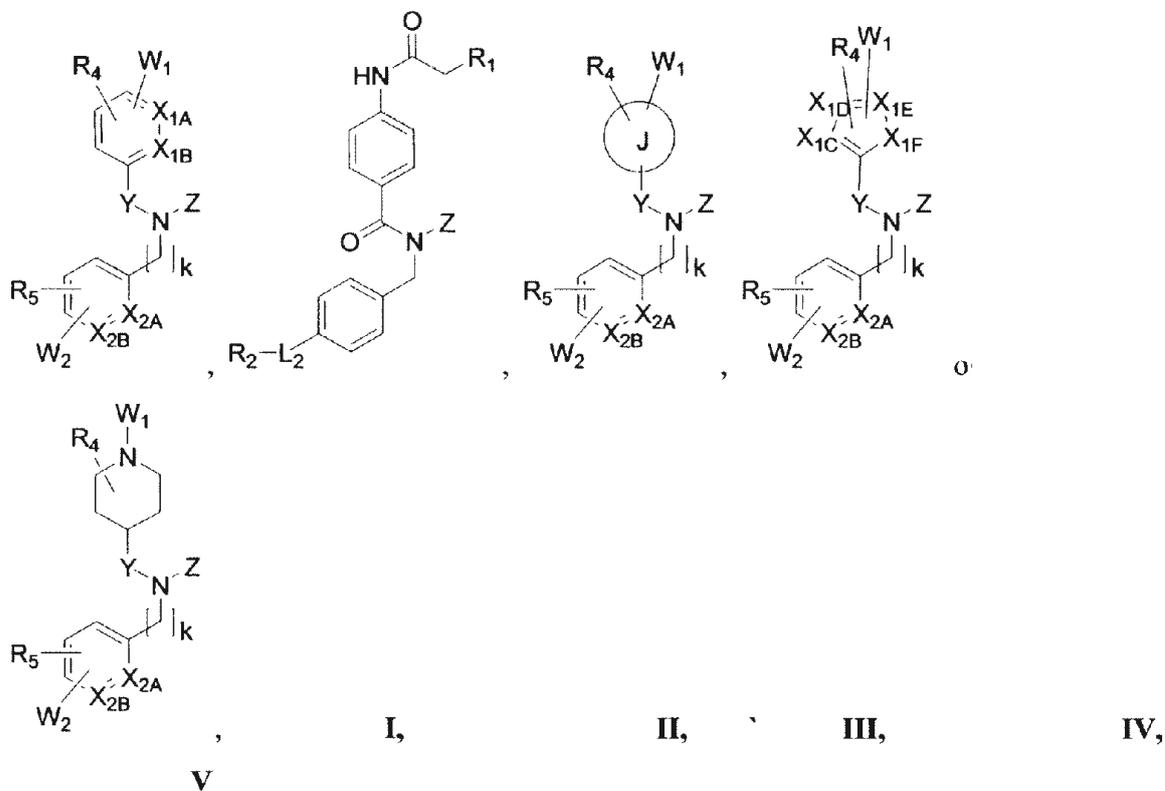
10 En determinadas realizaciones, se proporciona un método para el tratamiento de una afección en un sujeto para el cual la activación, potenciación o agonismo de un receptor de GLP-1 está médicamente indicado, en donde dicho método comprende administrar a dicho sujeto un compuesto, una composición farmacéutica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

En determinadas realizaciones, la invención proporciona métodos para la síntesis de determinados compuestos, incluyendo compuestos de la invención. En otras realizaciones concretas, la invención proporciona determinados compuestos intermedios asociados con dichos métodos de síntesis.

20 En determinadas realizaciones, se proporcionan compuestos para potenciar la estabilización de un receptor de GLP-1. En determinadas realizaciones, se proporcionan métodos para potenciar la estabilización de un receptor de GLP-1 en estudios de biología estructural mediante el uso de compuestos de la invención.

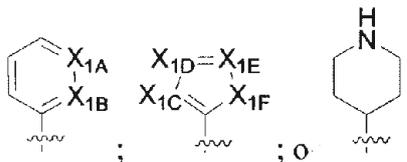
Descripción detallada de la invención

Determinadas realizaciones de la presente invención comprenden un compuesto que tiene la estructura de Fórmula I, II, III, IV o V:



25 o un isómero, isótopo, enantiómero, sal, éster, profármaco, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde

J tiene una estructura de



cada uno de X_{1A} , X_{1B} , X_{2A} , X_{2B} es C, CH o N, con la condición de que no más de uno de X_{1A} y X_{1B} sea N y no más de uno de X_{2A} y X_{2B} sea N; cada uno de X_{1C} , X_{1D} y X_{1E} es C, CH o N;

X_{1F} es O o S;

cada R_4 es independientemente H, alquilo, alcoxi o alquilo sustituido con uno o más R_{43} , halógeno, perhaloalquilo, perhaloalcoxi, -CN, -OR₄₀, o -NR₄₁R₄₂;

W_1 es -(CR_aR_b)_{j1}-L₁-(CR_aR_b)_{j1}-R₁ o R₄; o W_1 y R_4 tomados juntos comprenden un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros condensado con el anillo al que están unidos W_1 y R_4 y que tienen uno, dos o tres heteroátomos donde cada uno de tales heteroátomos se selecciona independientemente entre O, N y S, y donde cualquier átomo de anillo de tal anillo heterocíclico puede estar opcionalmente sustituido con uno o más-L₁-R₁₃ o R₁₃; o W_1 comprende un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros condensado con un anillo de fenilo y que tiene uno, dos o tres heteroátomos donde cada uno de tales heteroátomos se selecciona independientemente entre O, N y S, y donde cualquier átomo del anillo de tal anillo heterocíclico condensado y resto de anillo fenilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₁₄; L₁ es -O-, -C(O)-, -OC(O)-, -C(O)O-, -NR₁₀-, -C(O)NR₁₀-, -N(R₁₀)-C(O)-, -N(R₁₀)-(CH₂)_n-C(O)-, -N(R₁₀)-C(O)-N(R₁₀)-, -N(R₁₀)-S(O₂)-, -S(O₂)-NR₁₀- o -N(S(O₂)-(CH₂)_n-R₁)₂; R₁ es R₁₃, -O-(CH₂)_n-R₁₃ o R₁₀;

cada R₁₀, R₁₁ y R₁₂ es independientemente H o alquilo;

R₁₃ es cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo, o un biciclo condensado de dos cualquiera de tales restos de anillo, o R₁₃ y R₁₀ tomados junto con el átomo de N al que están unidos, forman un anillo heterocíclico, donde cualquier átomo de anillo de R₁₃ puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₁₄ o R₁₅;

cada R₁₄ es independientemente H, alquilo, halo, hidroxilo, ciano, alcoxi, perhaloalquilo y perhaloalcoxi, -OR₁₀, -(CH₂)_n-COOR₁₀, -SR₁₀, -SO-R₁₀, -SO₂R₁₀, -(CH₂)_n-NR₁₁R₁₂, -NHCO(CH₂)_n-R₁₂, -N(R₁₁)CO(CH₂)_n-R₁₂ o -NH(CH₂)_n-R₁₂; R₁₅ es cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo, o un biciclo condensado de dos cualquiera de tales restos de anillo, donde cualquier átomo de anillo de R₁₅ puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₁₄;

cada R₅ es independientemente H, alquilo, alcoxi, alquilo sustituido con uno o más R₅₃, halógeno, perhaloalquilo, perhaloalcoxi, -CN, -OR₅₀ o -NR₅₁R₅₂;

W_2 es -(CR_aR_b)_{j2}-L₂-(CR_aR_b)_{j2}-R₂ o R₅; o W_2 y R₅ tomados juntos comprenden un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros condensado con el anillo al que W_2 y R₅ están unidos y que tienen uno, dos o tres heteroátomos donde cada uno de tales heteroátomos se selecciona independientemente entre O, N y S, y donde cualquier átomo de anillo de tal anillo heterocíclico puede estar opcionalmente sustituido con uno o más -(CR_aR_b)_{j2}-L₂-(CR_aR_b)_{j2}-R₂ o R₂; o W_2 comprende un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros condensado con un anillo de fenilo y que tiene uno, dos o tres heteroátomos donde cada uno de tales heteroátomos se selecciona independientemente entre O, N y S, y donde cualquier átomo de anillo de tal anillo heterocíclico o anillo fenilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de R₂₄ y en donde un átomo de anillo de tal resto de anillo condensado está opcionalmente sustituido con L₅-R₂₅;

L₂ es -O-, -C(O)-, -OC(O)-, -C(O)O-, -NR₂₀-, -C(O)NR₂₀-, -N(R₂₀)-C(O)-, -N(R₂₀)-S(O₂)-, -S(O₂)-NR₂₀-, -SO₂-, -O(CH₂)_qCO-, -CO(CH₂)_qO-, nulo, oxazolilo, oxadiazolilo, triazolilo, pirazolilo o pirimidinilo;

Cada R_a y R_b es independientemente H, hidroxilo, metilo, o ambos R_a y R_b unidos al mismo carbono son, en su conjunto, oxo o cicloalquilo;

R₂ es R₂₆, -O-(CH₂)_n-R₂₆, R₂₃ o L₄-R₂₃;

L₄ es -O-(CH₂)_n-, -C≡C-, -C(O)NR₂₀-(CH₂)_n-, -N(R₂₀)-C(O)-(CH₂)_n-, -N(R₂₀)-S(O₂)-, -S(O₂)-NR₂₀- o ciclopropileno;

cada R₂₀ es independientemente H o alquilo;

R₂₃ es cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo, o un biciclo condensado de dos cualquiera de tales restos de anillo, o R₂₃ y R₂₀ tomados junto con el átomo de N al que están unidos, forman un anillo heterocíclico opcionalmente condensado con arilo o heteroarilo, donde cualquier átomo de anillo de R₂₃ puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de R₂₄ y en donde un átomo de anillo de R₂₃ está opcionalmente sustituido con L₃-R₂₅;

cada R₂₄ se selecciona independientemente entre H, halo, alquilo, hidroxilo, oxo, ciano, alcoxi, perhaloalquilo, perhaloalcoxi, nitro o amino, -O-(CH₂)_n-R₂₁, -(CH₂)_n-O-R₂₁, -O-(CH₂)_n-O-R₂₁, -(CH₂)_n-NR₂₁R₂₂, -(CH₂)_n-N(R₂₁)CO(CH₂)_n-R₂₁, -(CH₂)_n-N(R₂₁)SO₂(CH₂)_n-R₂₁, -(CH₂)_n-SO₂-N(R₂₁)-(CH₂)_n-R₂₁, -(CH₂)_n-CO(CH₂)_n-R₂₁, -(CH₂)_m-COO-R₂₁, -O-(CH₂)_n-COO-R₂₁ o -(CH₂)_m-OCO-R₂₁;

cada R₂₁ y R₂₂ es independientemente H o alquilo, -(CH₂)_n-COOH, o dos tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos pueden formar un anillo heterocíclico de 3 a 7 miembros;

L₃ es nulo, -O-, -(CH₂)_n-O-(CH₂)_n-, -(CH₂)_n-NR₂₀-(CH₂)_n-;

cada R₂₅ es independientemente cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo, o un biciclo condensado de dos cualquiera de tales restos de anillo 1, donde cualquier átomo de anillo de R₂₅ puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de R₂₄;

cada R₂₆ se selecciona independientemente entre H, alquilo, alcoxi, oxo, hidroxilo y alquilo sustituido con hidroxilo;

Y es -C(O)-, -CH₂-, -C(O)-CH₂- o -CH₂-C(O)-;

Z es $-(CR_aR_b)_n-C(O)-R_3$, $-(CR_aR_b)_n-R_3$, $-R_{34}-C(O)-R_3$ o H;

R_3 es $-OR_{30}$, $-NR_{31}R_{32}$ o $-(CO)NHSO_2R_{30}$; cada R_{30} es independientemente H o alquilo; cada R_{31} y R_{32} es independientemente H o alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más R_{33} , o dos tomados junto con el átomo de N al que están unidos pueden formar un anillo heterocíclico de 3 a 7 miembros; cada R_{33} es independientemente halo, hidroxilo, alcoxi, perhaloalquilo, perhaloalcoxi, carboxilo, $-COO-R_{30}$ u $-OR_{30}$; R_{34} es cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo; donde cualquier átomo de anillo de R_{34} puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R_{35} ; cada R_{35} es independientemente H, alquilo, halo, hidroxilo, ciano, alcoxi o perhaloalquilo;

cada R_{40} y R_{50} es independientemente H o alquilo; cada R_{41} y R_{42} es independientemente H o alquilo, $-(CH_2)_n-COO-R_{40}$, $-C(O)-R_{40}$, arilo, heteroarilo o dos tomados junto con el átomo de N al que están unidos pueden formar un anillo heterocíclico de 3 a 7 miembros; cada R_{51} y R_{52} es independientemente H o alquilo, $-(CH_2)_n-COO-R_{50}$, $-C(O)-R_{50}$, arilo, heteroarilo o dos tomados junto con el átomo de N al que están unidos pueden formar un anillo heterocíclico de 3 a 7 miembros; cada R_{43} es independientemente H, halo, hidroxilo, $-NR_{41}R_{42}$ o alcoxi; cada R_{53} es independientemente H, halo, hidroxilo, $-NR_{51}R_{52}$ o alcoxi;

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

cada m es independientemente 0 o 1;

cada n es independientemente 0, 1, 2, 3 o 4;

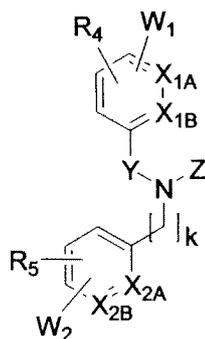
cada q es independientemente 1 o 2; y

cada i_1 , i_2 , j_1 y j_2 es independientemente 0, 1, 2, 3 o 4.

Determinadas realizaciones de la presente invención comprenden un compuesto que tiene la estructura de Fórmula I o un isómero, isótopo, enantiómero, sal, éster, profármaco, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo. Determinadas realizaciones de la presente invención comprenden un compuesto que tiene la estructura de Fórmula II o un isómero, isótopo, enantiómero, sal, éster, profármaco, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo. Determinadas realizaciones de la presente invención comprenden un compuesto que tiene la estructura de Fórmula III o un isómero, isótopo, enantiómero, sal, éster, profármaco, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo. Determinadas realizaciones de la presente invención comprenden un compuesto que tiene la estructura de Fórmula IV o un isómero, isótopo, enantiómero, sal, éster, profármaco, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo. Determinadas realizaciones de la presente invención comprenden un compuesto que tiene la estructura de Fórmula V o un isómero, isótopo, enantiómero, sal, éster, profármaco, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

W_1 puede estar unido a uno de X_{1A} , X_{1B} , X_{1C} , X_{1D} y X_{1E} . En determinadas de tales realizaciones, el átomo de anillo de X_{1A} , X_{1B} , X_{1C} , X_{1D} y X_{1E} al que está unido W_1 es C. En determinadas realizaciones, W_1 está unido a un átomo de carbono del anillo heteroarilo de 5 miembros en la Fórmula IV. En algunas de estas realizaciones, W_1 está unido a X_{1E} ; y X_{1E} es C.

Determinadas realizaciones de la presente invención comprenden un compuesto que tiene la estructura de Fórmula I



I

o un isómero, isótopo, enantiómero, sal, éster, profármaco, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde

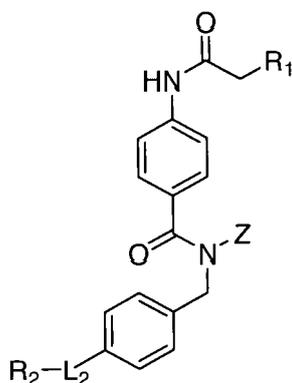
cada uno de X_{1A} , X_{1B} , X_{2A} , X_{2B} es C, CH o N, con la condición de que no más de uno de X_{1A} y X_{1B} sea N y no más de uno de X_{2A} y X_{2B} sea N;

cada R_4 es independientemente H, alquilo, alcoxi o alquilo sustituido con uno o más R_{43} , halógeno, perhaloalquilo, perhaloalcoxi, $-CN$, $-OR_{40}$, o $-NR_{41}R_{42}$;

W_1 es $-(CR_aR_b)_{i_1}-L_1-(CR_aR_b)_{j_1}-R_1$ o R_4 ; o W_1 y R_4 tomados juntos comprenden un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros condensado con el anillo al que están unidos W_1 y R_4 y que tienen uno, dos o tres heteroátomos donde cada uno de tales heteroátomos se selecciona independientemente entre O, N y S, y donde cualquier átomo de anillo de tal anillo heterocíclico puede estar opcionalmente sustituido con uno o más $-L_1-R_{13}$ o R_{13} ; o W_1 comprende un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros condensado con un anillo de fenilo y que tiene uno, dos o tres heteroátomos donde cada uno de tales heteroátomos se selecciona independientemente entre O, N y S, y donde cualquier átomo del anillo de tal anillo heterocíclico condensado y resto de anillo fenilo puede estar

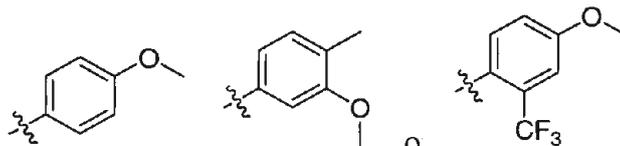
- opcionalmente sustituido con uno o más R₁₄;
- L₁ es -O-, -C(O)-, -OC(O)-, -C(O)O-, -NR₁₀-, -C(O)NR₁₀-, -N(R₁₀)-C(O)-, -N(R₁₀)-(CH₂)_n-C(O)-, -N(R₁₀)-C(O)-N(R₁₀)-, -N(R₁₀)-S(O₂)-, -S(O₂)-NR₁₀-, o -N(S(O₂)-(CH₂)_n-R₁)₂;
- R₁ es R₁₃, -O-(CH₂)_n-R₁₃, o R₁₀;
- 5 cada R₁₀, R₁₁ y R₁₂ es independientemente H o alquilo;
- R₁₃ es cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo, o un biciclo condensado de dos cualquiera de tales restos de anillo, o R₁₃ y R₁₀ tomados junto con el átomo de N al que están unidos, forman un anillo heterocíclico, donde cualquier átomo de anillo de R₁₃ puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₁₄ o R₁₅;
- 10 cada R₁₄ es independientemente H, alquilo, halo, hidroxilo, ciano, alcoxi, perhaloalquilo y perhaloalcoxi, -OR₁₀, -(CH₂)_n-COOR₁₀, -SR₁₀, -SO-R₁₀, -SO₂R₁₀, -NR₁₁R₁₂, -NHCO(CH₂)_n-R₁₂, -N(R₁₁)CO(CH₂)_n-R₁₂, o -NH(CH₂)_n-R₁₂;
- R₁₅ es cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo, o un biciclo condensado de dos cualquiera de tales restos de anillo, donde cualquier átomo de anillo de R₁₅ puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₁₄;
- 15 cada R₅ es independientemente H, alquilo, alcoxi, alquilo sustituido con uno o más R₅₃, halógeno, perhaloalquilo, perhaloalcoxi, -CN, -OR₅₀ o -NR₅₁R₅₂;
- W₂ es -(CR_aR_b)_{i2}-L₂-(CR_aR_b)_{j2}-R₂ o R₅; o W₂ y R₅ tomados juntos comprenden un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros condensado con el anillo al que W₂ y R₅ están unidos y que tienen uno, dos o tres heteroátomos donde cada uno de tales heteroátomos se selecciona independientemente entre O, N y S, y donde cualquier átomo de anillo de tal anillo heterocíclico puede estar opcionalmente sustituido con uno o más -(CR_aR_b)_{i2}-L₂-(CR_aR_b)_{j2}-R₂ o R₂; o W₂ comprende un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros condensado con un anillo de fenilo y que tiene uno, dos o tres heteroátomos donde cada uno de tales heteroátomos se selecciona independientemente entre O, N y S, y donde cualquier átomo de anillo de tal anillo heterocíclico o anillo fenilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de R₂₄ y en donde un átomo de anillo de tal resto de anillo condensado está opcionalmente sustituido con L₃-R₂₅;
- 20 L₂ es -O-, -C(O)-, -OC(O)-, -C(O)O-, -NR₂₀-, -C(O)NR₂₀-, -N(R₂₀)-C(O)-, -N(R₂₀)-S(O₂)-, -S(O₂)-NR₂₀-, -SO₂-, -O(CH₂)_qCO-, -CO(CH₂)_qO-, nulo, oxazolilo, oxadiazolilo, triazolilo, pirazolilo o pirimidinilo;
- 25 Cada R_a y R_b es independientemente H, hidroxilo, metilo, o ambos R_a y R_b unidos al mismo carbono son, en su conjunto, oxo o cicloalquilo;
- R₂ es R₂₆, -O-(CH₂)_n-R₂₆, R₂₃ o -O-(CH₂)_n-R₂₂;
- 30 cada R₂₀ es independientemente H o alquilo;
- R₂₂ es cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo, o un biciclo condensado de dos cualquiera de tales restos de anillo, o R₂₃ y R₂₀ tomados junto con el átomo de N al que están unidos, forman un anillo heterocíclico opcionalmente condensado con arilo o heteroarilo, donde cualquier átomo de anillo de R₂₃ puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de R₂₄ y en donde un átomo de anillo de R₂₃ está opcionalmente sustituido con L₃-R₂₅;
- 35 cada R₂₄ se selecciona independientemente entre H, halo, alquilo, hidroxilo, oxo, ciano, alcoxi, perhaloalquilo, perhaloalcoxi, nitro o amino, -O-(CH₂)_n-R₂₁, -(CH₂)_n-O-R₂₁, -O-(CH₂)_n-O-R₂₁, -(CH₂)_n-NR₂₁R₂₂, -(CH₂)_n-N(R₂₁)CO(CH₂)_n-R₂₁, -(CH₂)_n-N(R₂₁)SO₂(CH₂)_n-R₂₁, -(CH₂)_n-SO₂-N(R₂₁)-(CH₂)_n-R₂₁, -(CH₂)_n-CO(CH₂)_n-R₂₁, -(CH₂)_m-COO-R₂₁, -O-(CH₂)_n-COO-R₂₁ o -(CH₂)_m-OCO-R₂₁;
- 40 cada R₂₁ y R₂₂ es independientemente H o alquilo, -(CH₂)_n-COOH, o dos tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos pueden formar un anillo heterocíclico de 3 a 7 miembros;
- L₃ es nulo, -O-, -(CH₂)_n-O-(CH₂)_n-, -(CH₂)_n-NR₂₀-(CH₂)_n;
- 45 cada R₂₅ es independientemente cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo, o un biciclo condensado de dos cualquiera de tales restos de anillo 1, donde cualquier átomo de anillo de R₂₅ puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de R₂₄;
- cada R₂₀ se selecciona independientemente entre H, alquilo, alcoxi, oxo, hidroxilo y alquilo sustituido con hidroxilo;
- Y es -C(O)-, -CH₂-, -C(O)-CH₂-, o -CH₂-C(O)-;
- Z es -(CH₂)_n-C(O)-R₃, -(CH₂)_n-R₃, -R₃₄-C(O)-R₃ o H;
- 50 R₃₄ es cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo; donde cualquier átomo de anillo de R₃₄ puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₃₅;
- cada R₃₅ es independientemente H, alquilo, halo, hidroxilo, ciano, alcoxi o perhaloalquilo;
- R₃ es -OR₃₀ o -NR₃₁R₃₂;
- 55 cada R₃₀ es independientemente H o alquilo;
- cada R₃₁ y R₃₂ es independientemente H o alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más R₃₃, o dos tomados junto con el átomo de N al que están unidos pueden formar un anillo heterocíclico de 3 a 7 miembros;
- cada R₃₃ es independientemente halo, hidroxilo, alcoxi, perhaloalquilo, perhaloalcoxi, carboxilo, -COO-R₃₀ u -OR₃₀;
- cada R₄₀ y R₅₀ es independientemente H o alquilo.

Determinadas realizaciones de la presente invención comprenden un compuesto que tiene la estructura de Fórmula II



II

- o un isómero, isótopo, enantiómero, sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde
- 5 R_1 es R_{13} u $-O-(CH_2)_n-R_{13}$ o R_{10} ; cada R_{10} , R_{11} y R_{12} es independientemente H o alquilo; R_{13} es cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo, o un biciclo condensado de dos cualquiera de tales restos de anillo, o R_{13} y R_{10} tomados junto con el átomo de N al que están unidos, forman un anillo heterocíclico, donde cualquier átomo de anillo de R_{13} puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R_{14} o R_{15} ; cada R_{14} es independientemente H, alquilo, halo, hidroxilo, ciano, alcoxi, perhaloalquilo y perhaloalcoxi, $-OR_{10}$, $-(CH_2)_n-COOR_{10}$, $-SR_{10}$, $-SO-R_{10}$, $-SO_2R_{10}$, $-NR_{11}R_{12}$, $-NHCO(CH_2)_n-R_{12}$, $-N(R_{11})CO(CH_2)_n-R_{12}$ o $-NH(CH_2)_n-R_{12}$; R_{15} es cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo, o un biciclo condensado de dos cualquiera de tales restos de anillo, donde cualquier átomo de anillo de R_{15} puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R_{14} ;
- 10 L_2 es oxazolilo, oxadiazolilo, triazolilo, pirazolilo o pirimidinilo;
- R_2 es R_{26} , $-O-(CH_2)_n-R_{26}$, R_{23} u $-O-(CH_2)_n-R_{25}$; R_{23} es cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo, o un biciclo condensado de dos cualquiera de tales restos de anillo, o R_{23} y R_{20} tomados junto con el átomo de N al que están unidos, forman un anillo heterocíclico opcionalmente condensado con arilo o heteroarilo, donde cualquier átomo de anillo de R_{23} puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de R_{24} y en donde un átomo de anillo de R_{23} está opcionalmente sustituido con L_3-R_{25} ; cada R_{24} se selecciona independientemente entre H, halo, alquilo, hidroxilo, oxo, ciano, alcoxi, perhaloalquilo, perhaloalcoxi, nitro o amino, $-O-(CH_2)_n-R_{21}$, $-(CH_2)_n-O-R_{21}$, $-O-(CH_2)_n-O-R_{21}$, $-(CH_2)_n-NR_{21}R_{22}$, $-(CH_2)_n-N(R_{21})CO(CH_2)_n-R_{21}$, $-(CH_2)_n-N(R_{21})SO_2(CH_2)_n-R_{21}$, $-(CH_2)_n-SO_2-N(R_{21})-(CH_2)_n-R_{21}$, $-(CH_2)_n-CO(CH_2)_n-R_{21}$, $-(CH_2)_m-COO-R_{21}$, $-O-(CH_2)_n-COO-R_{21}$ o $-(CH_2)_m-OCO-R_{21}$; cada R_{21} y R_{22} es independientemente H o alquilo, $-(CH_2)_n-COOH$, o dos tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos pueden formar un anillo heterocíclico de 3 a 7 miembros; L_3 es nulo, $-O-$, $-(CH_2)_n-O-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)_n-NR_{20}-(CH_2)_n-$; cada R_{25} es independientemente cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo, o un biciclo condensado de dos cualquiera de tales restos de anillo, donde cualquier átomo de anillo de R_{25} puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de R_{24} ; cada R_{26} se selecciona independientemente entre H, alquilo, alcoxi, oxo, hidroxilo y alquilo sustituido con hidroxilo;
- 15 Z es $-(CH_2)_n-C(O)-R_3$, $-(CH_2)_n-R_3$, $-R_{34}-C(O)-R_3$ o H; R_{34} es cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo; donde cualquier átomo de anillo de R_{34} puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R_{35} ; cada R_{35} es independientemente H, alquilo, halo, hidroxilo, ciano, alcoxi o perhaloalquilo; R_3 es $-OR_{30}$ o $-NR_{31}R_{32}$; cada R_{30} es independientemente H o alquilo; cada R_{31} y R_{32} es independientemente H o alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido con uno o más R_{33} , o dos tomados junto con el átomo de N al que están unidos pueden formar un anillo heterocíclico de 3 a 7 miembros; cada R_{33} es independientemente halo, hidroxilo, alcoxi, perhaloalquilo, perhaloalcoxi, carboxilo, $-COO-R_{30}$ u $-OR_{30}$;
- 20 cada m es independientemente 0 o 1; cada n es independientemente 0, 1, 2, 3 o 4; y cada q es independientemente 1 o 2. En determinadas de tales realizaciones R_1 puede ser fenilo sustituido con uno o más de metilo, etilo, isopropilo, t-butilo, $-CF_3$, metoxi, etoxi, hidroxilo, $-OCF_3$ o halógeno, metililo y $-SO_2CH_3$; en determinadas de tales realizaciones R_1 puede ser fenilo sustituido con uno o más de metilo, metoxi y $-CF_3$; en determinadas de tales realizaciones, R_1 es



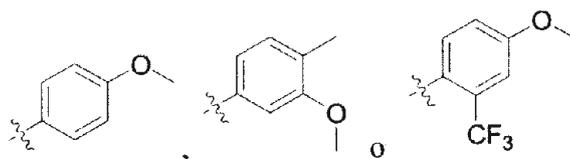
- 40 En determinadas de tales realizaciones, Z es $-CH_3C(O)OH$. En determinadas de tales realizaciones, L_2 es $-OC(O)-$, $-O-$, oxazolilo, oxadiazolilo, triazolilo, pirazolilo o pirimidinilo; y en determinadas de tales realizaciones L_2 es $-OC(O)-$; y en otras de tales realizaciones L_2 es oxazolilo, oxadiazolilo, triazolilo, pirazolilo o pirimidinilo. En determinadas de tales realizaciones R_2 puede ser fenilo sustituido con butiloxi, pentiloxi, hexiloxi, heptiloxi u octiloxi; en otra de tales realizaciones R_2 es fenilo sustituido con metilo, pentilo, hexilo, heptilo, octilo o nonilo. En determinadas de tales
- 45

realizaciones, R_2 es bifenilo; y en determinadas de tales realizaciones, el anillo distal de tal bifenilo está sustituido con metilo; y en determinadas de tales realizaciones, el sustituyente de metilo del bifenilo está en la posición orto del anillo de fenilo distal del bifenilo.

- 5 En determinadas realizaciones, la invención proporciona compuestos donde Z es $-(CH_2)_n-C(O)-R_3$, y en determinadas de tales realizaciones, dicho n es 0, 1 o 2; en determinadas de tales realizaciones, R_3 es $-OH$. En determinadas realizaciones, R_3 es $-NH(CR_aR_b)_n-C(O)-R_3$; en determinadas de tales realizaciones, ambos R_a y R_b son metilo; en determinadas de tales realizaciones, R_3 es $-OH$. En determinadas realizaciones, el R_3 es $-(CO)NHSO_2R_3$; en determinadas de tales realizaciones, R_3 es $-OH$.

- 10 En determinadas realizaciones, la invención proporciona compuestos donde Z es $-(CH_2)_n-R_3$, y en determinadas de tales realizaciones, dicho n es 0, 1 o 2. En determinadas realizaciones, la invención proporciona compuestos donde Z es $-R_{34}-C(O)-R_3$, y en determinadas de tales realizaciones, R_3 es $-OH$. En determinadas realizaciones, la invención proporciona compuestos donde Z puede ser $-R_{34}-C(O)OH$. En determinadas de tales realizaciones, $-C(O)OH$ está unido en la posición orto de R_{34} , en otras, $-C(O)OH$ está unido en la posición meta de R_{34} , y en otras más, $-C(O)OH$ está unido en la posición para de R_{34} . En determinadas realizaciones, R_{34} es arilo y en determinadas de tales realizaciones R_{34} es fenilo.

- 15 En determinadas realizaciones, la invención proporciona compuestos donde R_{13} está sin sustituir o sustituido en una o más posiciones de anillo con sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en metilo, etilo, isopropilo, *t*-butilo, $-CF_3$, metoxi, etoxi, hidroxilo, $-OCF_3$, halógeno (por ejemplo, F, Cl, Br o I), metiltio y $-SO_3CH_3$. En determinadas realizaciones, la invención proporciona compuestos donde R_{13} está sustituido con uno o más de metilo, metoxi, F o $-CF_3$. En determinadas de tales realizaciones, donde cada R_{31} y R_{32} puede ser independientemente H, alquilo o alquilo sustituido con carboxilo. En determinadas de tales realizaciones, al menos uno de R_{31} y R_{32} puede ser H. En determinadas de tales realizaciones, la invención proporciona compuestos donde R_1 puede ser



- 25 En determinadas realizaciones, cada uno de R_a y R_b es H, en otras realizaciones, al menos uno de R_a y R_b es metilo; y en otras realizaciones más al menos un par de R_a y R_b es, en su conjunto, oxo o cicloalquilo.

En determinadas realizaciones, la invención proporciona compuestos donde W_2 puede ser $-(CR_aR_b)_{i2}-L_2-(CR_aR_b)_{j2}-R_2$ y en determinadas de tales realizaciones i_2 es 0, en otras i_2 es 1, y en otras más i_2 es 2. En determinadas de tales realizaciones j_2 es 0, en otras j_2 es 1, y en otras más j_2 es 2.

- 30 En determinadas realizaciones, la invención proporciona compuestos donde L_2 es $-O-$, $-OC(O)-$, $-C(O)O-$, $-NR_{20}-$, $-C(O)NR_{20}-$, $-N(R_{20})-C(O)-$, $-N(R_{20})-S(O_2)-$ o $-S(O_2)-NR_{20}-$, $-CO-$, $-SO_2-$, $-O(CH_2)_qCO-$, $-CO(CH_2)_qO-$, nulo, oxazolilo, oxadiazolilo, triazolilo, pirazolilo o pirimidinilo. En determinadas de tales realizaciones, L_2 es $-OC(O)-$, $-O-$, oxazolilo, oxadiazolilo, triazolilo, pirazolilo o pirimidinilo. En determinadas de tales realizaciones, L_2 es oxadiazolilo.

- 35 En determinadas realizaciones, la invención proporciona compuestos donde W_2 puede estar unido en la posición para. En determinadas realizaciones, la invención proporciona compuestos donde W_2 puede ser $-OC(O)-(CH_2)_n-R_2$. En determinadas realizaciones, la invención proporciona compuestos donde W_2 puede ser $-OC(O)-CH_2-R_2$. En determinadas realizaciones, la invención proporciona compuestos donde R_2 es fenilo sustituido con alquilo, alcoxi, $-O-(CH_2)_n-R_{21}$, cicloalquilo, heterocicloalquilo o arilo; en determinadas de tales realizaciones R_2 es fenilo sustituido con $-(CH_2)_tCH_3$, donde t es 0, 5, 6, 7, 8 o 9; en determinadas de tales realizaciones, R_2 es fenilo sustituido con $-O(CH_2)_tCH_3$ donde t es 4, 5, 6, 7 u 8; en determinadas de tales realizaciones, R_2 es fenilo sustituido con $-O-(CH_2)_n-R_{21}$ donde n es 1, 2 o 3 y R_{21} es isopropilo; en determinadas de tales realizaciones, R_2 es fenilo sustituido con R_{25} , donde R_{25} es fenilo, ciclohexilo o piperidilo; en determinadas de tales realizaciones, R_{25} está sustituido con metilo, y en determinadas de tales realizaciones, el metilo está unido en la posición orto de R_{25} .

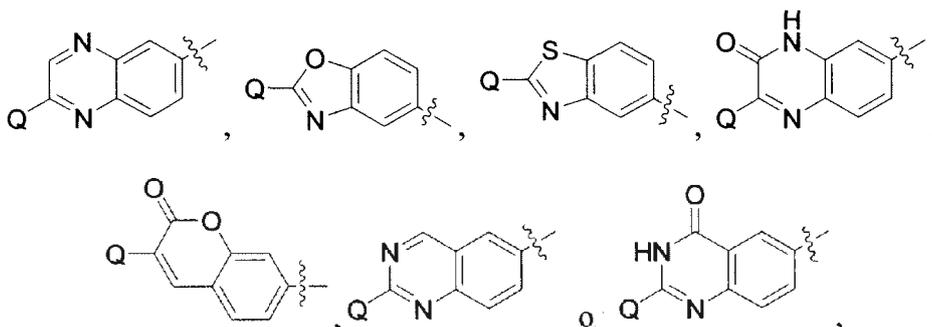
- 45 En determinadas realizaciones, la invención proporciona compuestos donde W_2 puede ser $-C(O)NH-(CH_2)_n-R_2$. En determinadas de tales realizaciones, W_2 puede ser $-C(O)NH-R_2$. En determinadas realizaciones, la invención proporciona compuestos donde W_2 puede ser $-NHC(O)-(CH_2)_n-R_2$. En determinadas de tales realizaciones, W_2 puede ser $-NHC(O)-R_2$. En determinadas realizaciones, la invención proporciona compuestos donde W_2 puede ser $-C(O)-(CH_2)_n-R_1$. En determinadas de tales realizaciones, W_2 puede ser $-C(O)-(CH_2)-R_2$. En determinadas realizaciones, la invención proporciona compuestos donde W_2 puede ser $-(CH_2)_n-R_1$. En determinadas de tales realizaciones, W_2 puede ser $-(CH_2)_2-R_2$. En determinadas realizaciones, la invención proporciona compuestos donde W_2 puede ser $-(CH_2)_nO-R_2$. En determinadas de tales realizaciones, W_2 puede ser $-(CH_2)O-R_2$. En determinadas realizaciones, la invención proporciona compuestos donde W_2 puede ser $-NHSO_2-R_2$. En determinadas realizaciones, la invención proporciona compuestos donde W_2 puede ser $-SO_2NH-R_2$. En determinadas

realizaciones, la invención proporciona compuestos donde W_2 puede ser $-(CH_2)_n-SO_2R_2$. En determinadas de tales realizaciones, la invención proporciona compuestos donde W_2 puede ser $-(CH_2)_2-SO_2R_2$. En determinadas realizaciones, la invención proporciona compuestos donde W_2 puede ser $-(CH_2)_n-NHR_2$. En determinadas de tales realizaciones, la invención proporciona compuestos donde W_2 puede ser $-(CH_2)_2-NHR_2$. En determinadas realizaciones, la invención proporciona compuestos donde W_2 puede ser $-NH(CH_2)_n-R_1$. En determinadas de tales realizaciones, la invención proporciona compuestos donde W_2 puede ser $-NH(CH_2)_2-R_2$. En determinadas realizaciones, la invención proporciona compuestos donde W_2 puede ser $-C(O)R_1$. En determinadas realizaciones, la invención proporciona compuestos donde W_2 puede ser $-OR_2$. En determinadas realizaciones, la invención proporciona compuestos donde W_2 puede ser $-NHR_2$. En determinadas realizaciones, la invención proporciona compuestos donde W_2 puede ser $-C(O)(CH_2)_nO-R_2$. En determinadas de tales realizaciones, la invención proporciona compuestos donde W_2 puede ser $-C(O)(CH_2)O-R_2$. En determinadas realizaciones, la invención proporciona compuestos donde W_2 puede ser $-O(CH_2)_nC(O)-R_2$. En determinadas de tales realizaciones, la invención proporciona compuestos donde W_2 puede ser $-O(CH_2)C(O)-R_2$.

En determinadas realizaciones, la invención proporciona compuestos donde R_2 puede ser alquilo o cicloalquilo. En determinadas realizaciones, la invención proporciona compuestos donde R_2 puede ser heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con uno o más R_{24} . En determinadas realizaciones, la invención proporciona compuestos donde R_2 puede ser arilo opcionalmente sustituido con uno o más R_{24} . En determinadas realizaciones, la invención proporciona compuestos donde R_2 es bifenilo opcionalmente sustituido con uno o más alquilo. En determinadas de tales realizaciones, la invención proporciona compuestos donde R_2 es bifenilo sustituido con metilo. En determinadas realizaciones, la invención proporciona compuestos donde cada R_{24} puede ser independientemente halo o alcoxi. En determinadas realizaciones, la invención proporciona compuestos donde R_2 puede ser fenilo sustituido con al menos un R_{24} y R_{24} puede ser alcoxi. En determinadas realizaciones, la invención proporciona compuestos donde R_2 puede ser 4-heptiloxifenilo.

En determinadas realizaciones, la invención proporciona compuestos donde W_1 puede ser $-OR_{10}$, $-NHCO(CH_2)_n-R_1$, $-N(CH_3)CO(CH_2)_n-R_1$ o $-NH(CH_2)_n-R_1$; R_{13} puede ser cicloalquilo, arilo o heteroarilo, donde cualquier átomo de anillo de R_{13} puede estar opcionalmente sustituido con R_{14} ; cada R_{14} puede ser independientemente H, alquilo, halo, alcoxi, perhaloalquilo o perhaloalcoxi; W_2 puede ser $-OCO-(CH_2)_n-R_2$; R_2 puede ser R_{21} , cicloalquilo, $-O-R_{21}$, $-O-(CH_2)_n-O-R_{21}$, heteroarilo o arilo, donde el arilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R_{24} ; y cada R_{24} puede ser independientemente halo, alquilo, alcoxi, perhaloalquilo, perhaloalcoxi, $-(CH_2)_n$ -arilo, $-(CH_2)_n$ -cicloalquilo, $-O-R_{21}$, $-O-(CH_2)_n-O-R_{21}$, $-(CH_2)_n-NR_{21}R_{22}$, $-(CH_2)_n-N(R_{21})CO(CH_2)_n-R_{21}$, $-(CH_2)_n-N(R_{21})SO_2(CH_2)_n-R_{21}$, $-(CH_2)_n-CO(CH_2)_n-R_{21}$ o $-(CH_2)_m-OCO-R_{21}$.

En determinadas realizaciones, la invención proporciona compuestos donde W_2 y R_5 tomados juntos comprenden un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros condensado con el anillo al que están unidos W_2 y R_5 para formar un anillo heterobíclico, y en determinadas de tales realizaciones, el resto de anillo heterobíclico tiene una de las siguientes estructuras:



y en donde el sustituyente Q es $-(CR_aR_b)_{j2}-L_2-(CR_aR_b)_{j2}-R_2$. En algunas de estas realizaciones, Q es $-C(O)-R_{23}$ o R_{23} ; y en algunas de tales realizaciones, R_{23} es fenilo sustituido con uno o más R_{24} ; en algunas de tales realizaciones R_{24} está unido en la posición *para*.

En determinadas realizaciones, la invención proporciona compuestos donde W_2 es benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzoimidazolilo, benzo[d]isoxazolilo o benzo[c]isoxazolilo, donde cualquier átomo del anillo de fenilo de tal resto de anillo condensado puede estar sustituido con uno o más.

En determinadas realizaciones, la invención proporciona uno o más de los siguientes compuestos 354, 355, 360-365, 367, 368, 394-427, 431, 435, 437, 439-441, 443-446, 448-489, 492-498, 500, 504, 510, 511 y 514 o cualquier sal, tautómero, estereoisómero, isótopo, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos. En determinadas de tales realizaciones, la invención proporciona un compuesto seleccionado entre los compuestos 354, 355, 360, 361, 362, 363, 364, 405, 411, 441, 457, 458 y 496, o cualquier sal, tautómero, estereoisómero, isótopo, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En otras realizaciones, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención de Fórmula II, o cualquier sal, tautómero, estereoisómero, isótopo, hidrato o solvato del mismo, junto con al menos un portador, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

5 En otras realizaciones, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención de fórmula II, o cualquier sal, tautómero, estereoisómero, isótopo o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo y un segundo medicamento.

En determinadas realizaciones, la divulgación proporciona los compuestos de la invención para su uso en la preparación de un medicamento.

10 En determinadas realizaciones, la invención proporciona una combinación farmacéutica que comprende un compuesto de la invención y un segundo medicamento. En varias de estas realizaciones, el segundo medicamento es un agonista o modulador para el receptor de glucagón, el receptor de GIP, el receptor de GLP-2, el receptor de PTH o el receptor de péptido similar a glucagón 1 (GLP-1). En varias de estas realizaciones, el segundo medicamento es exenatida, liraglutida, taspoglutida, albiglutida o lixisenatida u otro péptido regulador de insulina. En varias de estas realizaciones, el segundo medicamento es un inhibidor de DPPIV. En varias de estas realizaciones, el segundo medicamento está indicado médicamente para el tratamiento de la diabetes de tipo II. En varias de estas realizaciones, el segundo medicamento es una sulfonilurea (por ejemplo, carbutamida, acetohexamida, clorpropamida, tolbutamida, tolazamida, glipizida, gliclazida, glibenclamida (gliburida), gliquidona, glucopiramida y glimepirida), metformina un agonista del receptor activado por proliferador de peroxisomas (PPAR) (por ejemplo, una tiazolidindiona o glitazona).

20 En determinadas realizaciones, se proporciona un compuesto, una composición farmacéutica o una combinación farmacéutica para su uso en un método para la activación, potenciación o agonismo de un péptido similar a glucagón 1 que comprende poner en contacto el receptor con una cantidad eficaz de un compuesto, una composición farmacéutica o una combinación farmacéutica de la invención.

25 En realizaciones adicionales, se proporciona un compuesto, una composición farmacéutica o una combinación farmacéutica para su uso en un método para la activación, potenciación o agonismo de un receptor de GLP-1 poniendo en contacto el receptor con una cantidad eficaz de un compuesto, una composición farmacéutica o una combinación farmacéutica de la invención, en donde el receptor de GLP-1 está dispuesto dentro de un mamífero vivo; en determinadas realizaciones, en donde dicho mamífero es un ser humano.

30 En determinadas realizaciones, se proporciona un compuesto para su uso en un método para el tratamiento de una afección en un sujeto para el cual la activación, la potenciación o el agonismo de un receptor de GLP-1 está médicamente indicado, mediante la administración de una cantidad eficaz de un compuesto de la invención al sujeto con una frecuencia y durante un periodo de tiempo suficiente para proporcionar un efecto beneficioso al paciente. En otras realizaciones más, se proporciona un compuesto para su uso en un método para el tratamiento de una afección en un paciente para el cual la activación, la potenciación o el agonismo de un receptor de GLP-1 está médicamente indicado, mediante la administración de una cantidad eficaz de un compuesto de la invención al paciente con una frecuencia y durante un periodo de tiempo suficiente para proporcionar un efecto beneficioso al paciente, en donde la afección maligna comprende diabetes de tipo I, diabetes de tipo II, diabetes gestacional, obesidad, apetito excesivo, saciedad insuficiente o trastorno metabólico. En determinadas realizaciones, el sujeto es un paciente o un ser humano. En determinadas realizaciones, el ser humano está afectado de o está en riesgo de desarrollar una enfermedad o afección seleccionada entre el grupo que consiste en diabetes de tipo I, diabetes de tipo II, diabetes gestacional, obesidad, apetito excesivo, saciedad insuficiente y trastorno metabólico. En algunas de estas realizaciones, dicha enfermedad es diabetes de tipo I o diabetes de tipo II.

45 En determinadas realizaciones, la invención proporciona métodos para la síntesis de determinados compuestos, incluyendo compuestos de la invención tal como se ilustra en más detalle en la presente memoria. En otras realizaciones concretas, la invención proporciona determinados compuestos intermedios asociados con dichos métodos de síntesis tal como se ilustra en la presente memoria.

50 En determinadas realizaciones, se proporcionan compuestos para potenciar la estabilización de un receptor de GLP-1. En determinadas realizaciones, se proporcionan métodos para potenciar la estabilización de un receptor de GLP-1 en estudios de biología estructural mediante el uso de compuestos de la invención. En algunas de estas realizaciones, puede combinarse un compuesto de la invención con un receptor de GLP-1 para aumentar su estabilidad térmica y además potenciar su susceptibilidad a formar cristales adecuados para su uso en análisis cristalográficos de rayos X de la estructura de dicho receptor de GLP-1.

Tal como se usa en la memoria descriptiva y las reivindicaciones adjuntas, las formas del singular "un", "una" y "el" o "la" incluyen referentes plurales, a menos que el contexto dicte claramente lo contrario.

55 Tal como se usa en la presente memoria, "individuo" (como sujeto del tratamiento) significa tanto mamíferos como no mamíferos. Los mamíferos incluyen, por ejemplo, seres humanos; primates no humanos, por ejemplo, simios y monos; ganado; caballos; ovejas; y cabras. Los no mamíferos incluyen, por ejemplo, peces y aves.

Un "receptor", tal como se conoce bien en la técnica, es una entidad biomolecular que comprende normalmente una proteína que se une específicamente a una clase estructural del ligandos o a un solo ligando nativo en un organismo vivo, cuya unión hace que el receptor transduzca la señal de unión en otro tipo de acción biológica, tal como señalizar a una célula que se ha producido un evento de unión, que provoca que la célula altere su función de algún modo. Un ejemplo de transducción es la unión al receptor de un ligando que causa la alteración de la actividad de una "proteína G" en el citoplasma de una célula viva. Cualquier molécula, ya sea de origen natural o no, que se una a un receptor y lo active para transducción de señales, se cita como un "agonista" o "activador". Cualquier molécula, ya sea de origen natural o no, que se una a un receptor, pero que no provoque la transducción de señales y que pueda bloquear la unión de un agonista y la consiguiente transducción de señales, se cita como un "antagonista".

Determinadas moléculas se unen a receptores en ubicaciones distintas de los sitios de unión de sus ligandos naturales y dichas moléculas de unión alostérica pueden potenciar, activar o agonizar al receptor y pueden potenciar el efecto de un ligando natural o un ligando co-administrado.

Un "compuesto de GLP-1" o "agonista de GLP-1" o "activador de GLP-1" o "inhibidor de GLP-1" o "antagonista de GLP-1", tal como se usan las expresiones en la presente memoria, se refiere a compuestos que interactúan de algún modo con el receptor de GLP-1. Pueden ser agonistas o activadores o pueden ser antagonistas o inhibidores. Un "compuesto de GLP-1" de la invención puede ser selectivo por la acción de la familia de receptor de GLP-1.

"Sustancialmente", tal como se usa el término en la presente memoria, significa de manera completa o de manera prácticamente completa; por ejemplo, una composición que está "sustancialmente libre" de un componente contiene o bien nada del componente o una cantidad traza tal que cualquier propiedad funcional de la composición no se vea afectada por la presencia de la cantidad traza o un compuesto es "sustancialmente puro" en caso de que solo haya presentes trazas despreciables de impurezas.

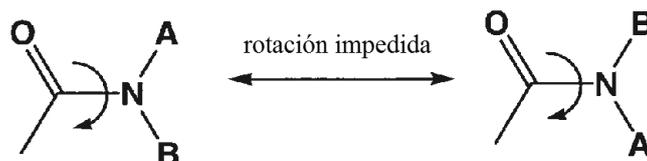
Sustancialmente puro enantioméricamente significa un nivel de enriquecimiento de un enantiómero con respecto al otro enantiómero de al menos el 90%, 95%, 98%, 99%, 99,5% o 99,9%.

"Tratar" o "tratamiento", dentro del significado en la presente memoria, se refiere al alivio de los síntomas asociados con un trastorno o enfermedad o la inhibición de la progresión o empeoramiento adicional de esos síntomas o la prevención o profilaxis del trastorno o enfermedad.

La expresión "cantidad eficaz", cuando se usa para describir un compuesto de la invención al proporcionar una terapia a un paciente que padece un trastorno o afección mediada por GLP-1, se refiere a la cantidad de un compuesto de la invención que es eficaz para unirse como agonista, potenciador o antagonista de un receptor GLP-1 en los tejidos del individuo, en donde el GLP-1 está implicado en el trastorno, en donde dicha unión se produce con un alcance suficiente para producir un efecto terapéutico beneficioso en el paciente. De un modo similar, tal como se usa en la presente memoria, una "cantidad eficaz" o una "cantidad terapéuticamente eficaz" de un compuesto de la invención se refiere a una cantidad del compuesto que alivia, en su totalidad o en parte, los síntomas asociados con el trastorno o la afección o que detiene o frena la progresión o empeoramiento adicional de aquellos síntomas o previene o proporciona profilaxis para el trastorno o afección. En particular, una "cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a una cantidad eficaz, a las dosis y durante los periodos de tiempo necesarios, para lograr el resultado terapéutico deseado actuando como agonista de la actividad de GLP-1. Una cantidad terapéuticamente eficaz también es una en la que cualquier efecto tóxico o perjudicial de los compuestos de la invención se ve superada por los efectos terapéuticamente beneficiosos. Por ejemplo, en el contexto de tratar una afección mediada por la activación del receptor de GLP-1, una cantidad terapéuticamente eficaz de un agonista del receptor de GLP-1 de la invención es una cantidad suficiente para controlar la afección, para mitigar el progreso de la afección o para aliviar los síntomas de la afección. Los efectos de afecciones que pueden tratarse de este modo incluyen diabetes de tipo II.

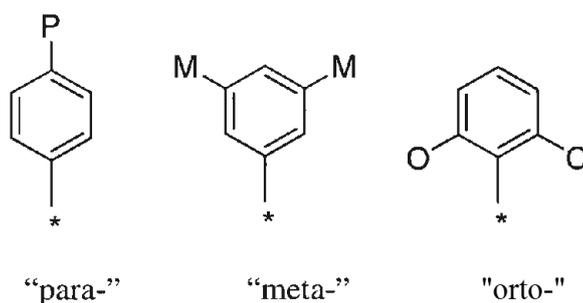
Isomerismo rotacional

Se entiende que debido a las propiedades químicas (es decir, resonancia que presta un poco de carácter de doble enlace al enlace C-N) de rotación restringida en torno al engarce de enlace de amida (como se ilustra más adelante) es posible observar especies de rotámeros separadas e incluso, en algunas circunstancias, aislar tales especies, se muestra un ejemplo más adelante. Se entiende adicionalmente que determinados elementos estructurales, incluyendo masa estérica o sustituyentes en el nitrógeno de amida, pueden potenciar la estabilidad de un rotámero en la medida en la que un compuesto pueda aislarse como tal y existir indefinidamente, como un rotámero estable individual. La presente invención por tanto incluye cualquiera de los rotámeros estables posibles de compuestos de la invención que sean biológicamente activos en el tratamiento de la diabetes tipo I, diabetes de tipo II, diabetes gestacional, obesidad, apetito excesivo, saciedad insuficiente y trastorno metabólico.



Regioisomerismo

Los compuestos preferidos de la presente invención tienen una disposición espacial particular de sustituyentes en los anillos aromáticos, que está relacionada con la relación de actividad estructural demostrada por la clase de compuestos. Con frecuencia, tal disposición de sustitución se indica mediante un sistema de numeración; sin embargo, con frecuencia los sistemas de numeración no son coherentes entre sistemas de anillo diferentes. En sistemas aromáticos de seis miembros, las disposiciones espaciales se especifican mediante la nomenclatura común "para" para la sustitución 1,4, "meta" para la sustitución 1,3 y "orto" para la sustitución 1,2 como se muestra más adelante.



Todas las estructuras abarcadas dentro de una reivindicación son "químicamente factibles", por lo que se entiende que la estructura representada mediante una combinación o subcombinación de sustituyentes opcionales que se pretende que esté enumerada por la reivindicación sea físicamente capaz de existir con al menos cierta estabilidad según puede determinarse por las leyes de química estructural y mediante análisis. Las estructuras que no son químicamente factibles no están dentro de ningún conjunto de compuestos reivindicado.

En general, "sustituido" se refiere a un grupo orgánico como se define en el presente documento en donde uno o más enlaces a un átomo de hidrógeno contenidos dentro del mismo están reemplazados por uno o más enlaces a un átomo distinto de hidrógeno, tal como un halógeno (es decir, F, Cl, Br e I); un átomo de oxígeno en grupos, tales como grupos hidroxilo, grupos alcoxi, grupos ariloxi, grupos aralquilo, grupos oxo(carbonilo), grupos carboxilo, incluyendo ácidos carboxílicos, carboxilatos y ésteres de carboxilato; un átomo de azufre en grupos, tales como grupos tiol, grupos alquil y aril sulfuro, grupos sulfóxido, grupos sulfona, grupos sulfonilo y grupos sulfonamida; un átomo de nitrógeno en grupos, tales como aminas, hidroxilaminas, nitrilos, grupos nitro, *N*-óxidos, hidrazidas, azidas y enaminas; y otros heteroátomos en otros grupos diversos. Los ejemplos de sustituyentes que pueden estar enlazados a un átomo de carbono sustituido (u otro) incluyen F, Cl, Br, I, OR', OC(O)N(R')₂, CN, CF₃, OCF₃, R', O, S, C(O), S(O), metilendioxi, etilendioxi, N(R')₂, SR', SOR', SO₂R, SO₂N(R')₂, SO₃R', C(O)R, C(O)C(O)R', C(O)CH₂C(O)R, C(S)R', C(O)OR', OC(O)R', C(O)N(R')₂, OC(O)N(R')₂, C(S)N(R')₂, (CH₂)₀₋₂NHC(O)R, (CH₂)₀₋₂N(R)N(R')₂, N(R)N(R')C(O)R', N(R)N(R')C(O)OR', N(R)N(R')CON(R')₂, N(R)SO₂R', N(R)SO₂N(R')₂, N(R)C(O)OR', N(R)C(O)R', N(R)C(S)R', N(R)C(O)N(R')₂, N(R)C(S)N(R')₂, N(COR)COR', N(OR')R', C(=NH)N(R)₂, C(O)N(OR')R' o C(=NOR)R, en donde R' puede ser hidrógeno o un resto basado en carbono, y en donde el resto basado en carbono puede estar a su vez sustituido adicionalmente.

Los grupos alquilo sustituido, alqueniilo, alquinilo, cicloalquilo y cicloalqueniilo, así como otros grupos sustituidos también incluyen grupos en los que uno o más enlaces a un átomo de hidrógeno están reemplazados por uno o más enlaces, incluyendo dobles o triples enlaces, a un átomo de carbono o a un heteroátomo, tal como oxígeno en grupos carbonilo (oxo), carboxilo, éster, amida, imida, uretano y urea; y nitrógeno en iminas, hidroximinas, oximas, hidrazonas, amidinas, guanidinas y nitrilos.

Los grupos de anillo sustituidos, tales como arilo sustituido, heterociclilo y heteroarilo también incluyen anillos y sistemas de anillos condensados en los que un enlace a un átomo de hidrógeno está reemplazado por un enlace a un átomo de carbono. Por lo tanto, los grupos arilo sustituido, heterociclilo y heteroarilo también pueden estar sustituidos con alquilo, alqueniilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo y grupos alquinilo como se define en la presente memoria, que pueden a su vez estar adicionalmente sustituidos.

El término "heteroátomos", como se usa en la presente memoria, se refiere a átomos distintos de carbono y distintos de hidrógeno, capaces de formar enlaces covalentes con carbono. Son heteroátomos típicos: N, O y S. Cuando se hace referencia a azufre (S), se entiende que el azufre puede estar en cualquier diversidad de los estados de

oxidación en los que se encuentra, incluyendo por tanto sulfóxidos (R-S(O)-R') y sulfonas (R-S(O)₂-R'), a menos que se especifique el estado de oxidación; por tanto, el término "sulfona" abarca únicamente la forma de sulfona del azufre; el término "sulfuro" abarca únicamente la forma de sulfuro (R-S-R') del azufre. Cuando se usan las frases como "heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en O, NH, NR' y S" o "[variable] es O, S. . .", se entiende que abarcan todos los estados de oxidación de sulfuro, sulfóxido y sulfona del azufre.

Los grupos alquilo incluyen grupos alquilo de cadena lineal y ramificados y grupos cicloalquilo que tienen de 1 a aproximadamente 20 átomos de carbono y típicamente de 1 a 12 carbonos (alquilo C₁-C₁₂) o, en algunas realizaciones, de 1 a 8 átomos de carbono (alquilo C₁-C₈) o, en algunas realizaciones, de 1 a 4 átomos de carbono (alquilo C₁-C₄). Los ejemplos de grupos alquilo de cadena lineal incluyen metilo, etilo, *n*-propilo, *n*-butilo, *n*-pentilo, *n*-hexilo, *n*-heptilo y grupos *n*-octilo. Los ejemplos de grupos alquilo ramificados incluyen isopropilo, isobutilo, sec-butilo, *t*-butilo, neopentilo, isopentilo y grupos 2,2-dimetilpropilo. Los grupos alquilo como se usan en la presente memoria pueden incluir opcionalmente uno o más grupos sustituyentes adicionales. Los grupos alquilo sustituidos representativos pueden estar sustituidos una o más veces con cualquiera de los grupos enumerados anteriormente, por ejemplo, amino, hidroxilo, ciano, carboxi, nitro, tio, alcoxi y grupos halógeno.

Los grupos cicloalquilo son grupos alquilo que forman una estructura de anillo, que puede ser sustituida o no sustituida, en donde el anillo está completamente saturado, parcialmente insaturado o totalmente insaturado, en donde si existe insaturación, la conjugación de los electrones pi en el anillo no da lugar a aromaticidad. Los ejemplos de cicloalquilo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y grupos ciclooctilo. En algunas realizaciones, el grupo cicloalquilo tiene de 3 a 8 miembros de anillo, mientras que en otras realizaciones el número de átomos de carbono en el anillo varía de 3 a 5, de 3 a 6 o de 3 a 7. Los grupos cicloalquilo incluyen adicionalmente grupos cicloalquilo policíclicos, tales como norbornilo, adamantilo, bornilo, canfenilo, isocanfenilo y grupos carenilo, y anillos condensados, tales como decalinilo. Los grupos cicloalquilo también incluyen anillos que están sustituidos con grupos alquilo de cadena lineal o ramificada como se ha definido anteriormente. Los grupos cicloalquilo sustituidos representativos pueden estar monosustituidos o sustituidos una o más veces con cualquiera de los grupos listados anteriormente, por ejemplo amino, hidroxilo, ciano, carboxi, nitro, tio, alcoxi y grupos halógeno.

Los términos "carbocíclico" y "carbociclo" indican una estructura de anillo en donde los átomos del anillo son carbono. En algunas realizaciones, el carbociclo tiene de 3 a 8 miembros de anillo, mientras que en otras realizaciones, el número de átomos de carbono en el anillo es 4, 5, 6 o 7. A menos que se indique específicamente lo contrario, el anillo carbocíclico puede estar sustituido tantas veces como como el número de sustituyentes N, en donde N es el tamaño del anillo carbocíclico con, por ejemplo, amino, hidroxilo, ciano, carboxi, nitro, tio, alcoxi y grupos halógeno.

Los grupos (cicloalquil)alquilo, también indicados como cicloalquilalquilo, son grupos alquilo como se ha definido anteriormente en los que un enlace de hidrógeno o carbono del grupo alquilo está reemplazado por un enlace a un grupo cicloalquilo como se ha definido anteriormente.

El término "cicloalquileno" se refiere a un radical divalente formado por la retirada de dos átomos de hidrógeno de uno o más anillos de un grupo cicloalquilo (un hidrocarburo no aromático que incluye al menos un anillo). Un ejemplo de grupos cicloalquileno es ciclopropileno que tiene la estructura



Los grupos alquenoil incluyen grupos alquilo cíclicos y de cadena lineal o ramificada como se ha definido anteriormente, excepto porque existe al menos un doble enlace entre dos átomos de carbono. Por lo tanto, los grupos alquenoil tienen de 2 a aproximadamente 20 átomos de carbono y típicamente de 2 a 12 carbonos o, en algunas realizaciones, de 2 a 8 átomos de carbono. Los ejemplos incluyen -CH=CH(CH₃), -CH=C(CH₃)₂, -C(CH₃)=CH₂, -C(CH₃)=CH(CH₃), -C(CH₂CH₃)=CH₂, vinilo, ciclohexenilo, ciclopentenilo, ciclohexadienilo, butadienilo, pentadienilo y hexadienilo, entre otros.

El término "cicloalquenoil", solo o en combinación, representa un grupo alquenoil cíclico en donde al menos un doble enlace está presente en la estructura de anillo. Los grupos cicloalquenoil incluyen grupos cicloalquilo que tienen al menos un doble enlace entre dos átomos de carbono adyacentes. Por tanto, por ejemplo, los grupos cicloalquenoil incluyen ciclohexenilo, ciclopentenilo y grupos ciclohexadienilo.

Los grupos (cicloalquenoil)alquilo son grupos alquilo como se ha definido anteriormente en los que un enlace de hidrógeno o carbono del grupo alquilo está reemplazado por un enlace a un grupo cicloalquenoil como se ha definido anteriormente.

Los grupos alquiniil incluyen grupos alquilo de cadena lineal y ramificada, excepto porque existe al menos un triple enlace entre dos átomos de carbono. Por lo tanto, los grupos alquiniil tienen de 2 a aproximadamente 20 átomos de carbono y típicamente de 2 a 12 carbonos o, en algunas realizaciones, de 2 a 8 átomos de carbono. Los ejemplos incluyen -C≡CH, -OC(CH₃), -OC(CH₂CH₃), -CH₂OCH, -CH₂C≡C(CH₃) y -CH₂C≡C(CH₂CH₃), entre otros.

Los grupos arilo son hidrocarburos aromáticos cíclicos que no contienen heteroátomos. Por tanto, los grupos arilo incluyen fenilo, azuleno, heptaleno, bifenilo, indaceno, fluoreno, fenantreno, trifenileno, pireno, naftaceno, crisenilo, bifenileno, antraceno y grupos naftilo. En algunas realizaciones, los grupos arilo contienen 6-14 carbonos en y también incluye grupos arilo sustituidos que tienen otros grupos, incluyendo alquilo, halo, amino, hidroxilo, ciano, carboxilo, nitro, tio o grupos alcoxi, enlazados a uno de los átomos en el anillo. Los grupos arilo sustituidos representativos pueden estar mono sustituidos o sustituidos más de una vez, tal como grupos fenilo o naftilo 2, 3, 4, 5 o 6 sustituidos, que pueden estar sustituidos con grupos que incluyen, pero sin limitación, aquellos enumerados anteriormente.

Los grupos aralquilo son grupos alquilo como se ha definido anteriormente en los que un enlace de hidrógeno o carbono de un grupo alquilo está reemplazado por un enlace a un grupo arilo como se ha definido anteriormente. Los grupos aralquilo representativos incluyen grupos bencilo y feniletilo, y grupos (cicloalquilaril)alquilo condensados, tales como 4-etil-indanilo. El resto arilo o el resto alquilo, o ambos, opcionalmente sustituidos con otros grupos, incluyendo alquilo, halo, amino, hidroxilo, ciano, carboxilo, nitro, tio o grupos alcoxi. Los grupos aralqueno son grupos alqueno como se ha definido anteriormente en los que un enlace de hidrógeno o carbono de un grupo alquilo está reemplazado por un enlace a un grupo arilo como se ha definido anteriormente.

Los grupos heterociclilo o heterocíclicos incluyen restos de anillo aromáticos y no aromáticos que contienen 3 o más miembros de anillo, de los cuales uno o más es un heteroátomo, tal como N, O, S o P. En algunas realizaciones, el heterociclilo incluye de 3 a 20 miembros de anillo, mientras que otros de tales grupos tienen de 3 a 15 miembros de anillo. Al menos un anillo contiene un heteroátomo, pero cada anillo en un sistema policíclico no necesita contener un heteroátomo. Por ejemplo, un anillo dioxolano y un sistema de anillo benzodioxolano (sistema de anillo metilendioxifenilo) son ambos grupos heterociclilo dentro del significado del presente documento. Un grupo heterociclilo designado como un heterociclilo C₂ puede ser un anillo de 5 con dos átomos de carbono y tres heteroátomos, un anillo de 6 con dos átomos de carbono y cuatro heteroátomos, etc. De forma análoga, un heterociclilo C₄ puede ser un anillo de 5 con un heteroátomo, un anillo de 6 con dos heteroátomos, etc. El número de átomos de carbono más el número de heteroátomos suma hasta el igual del número total de átomos en el anillo.

Los grupos heterociclilo también incluyen especies de anillo condensado, que incluyen aquellos que tienen grupos no aromáticos y aromáticos condensados. Un grupo heterociclilo también incluye sistemas de anillo policíclicos que contienen un heteroátomo, tal como quinuclidino y también incluye grupos heterociclilo que tienen sustituyentes, incluyendo alquilo, halo, amino, hidroxilo, ciano, carboxilo, nitro, tio o grupos alcoxi, enlazados a uno de los miembros del anillo. Un grupo heterociclilo como se define en la presente memoria puede ser un grupo heteroarilo o un grupo cíclico parcial o completamente saturado, que incluye al menos un heteroátomo de anillo. Los grupos heterociclilo incluyen pirrolidino, furano, tetrahydrofurano, dioxolano, piperidino, piperazino, morfolino, pirrolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, piridinilo, tiofenilo, benzotiofenilo, benzofurano, dihydrobenzofurano, indolilo, dihydroindolilo, azaindolilo, indazolilo, benzoimidazolilo, azabenzimidazolilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzotiadiazolilo, imidazopiridinilo, isoxazolopiridinilo, tinaftaleno, purinilo, xantilo, adeninilo, guaninilo, quinolinilo, isoquinolinilo, tetrahydroquinolinilo, quinoxalinilo y grupos quinazolinilo. Los grupos heterociclilo pueden estar sustituidos. Los grupos heterociclilo sustituidos representativos pueden estar mono sustituidos o sustituidos más de una vez, incluyendo anillos que contienen al menos un heteroátomo que están mono, di, tri, tetra, penta, hexa o más sustituidos con sustituyentes, tales como los listados anteriormente, incluyendo alquilo, halo, amino, hidroxilo, ciano, carboxilo, nitro, tio y grupos alcoxi.

Los grupos heteroarilo son restos de anillo aromáticos que contienen 5 o más miembros de anillo, de los cuales, uno o más son un heteroátomo, tal como, pero sin limitación, N, O y S. Un grupo heteroarilo designado como un heteroarilo C₂ puede ser un anillo de 5 con dos átomos de carbono y tres heteroátomos, un anillo de 6 con dos átomos de carbono y cuatro heteroátomos, etc. De forma análoga, un heteroarilo C₄ puede ser un anillo de 5 con un heteroátomo, un anillo de 6 con dos heteroátomos, etc. El número de átomos de carbono más el número de heteroátomos suma hasta el igual del número total de átomos en el anillo. Los grupos heteroarilo incluyen grupos, tales como pirrolilo, pirazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidilo, pirazilo, pirazinilo, pirimidinilo, tienilo, triazolilo, tetrazolilo, triazinilo, tiazolilo, tiofenilo, oxazolilo, isoxazolilo, benzotiofenilo, benzofurano, indolilo, azaindolilo, indazolilo, benzoimidazolilo, azabenzimidazolilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzotiadiazolilo, imidazopiridinilo, isoxazolopiridinilo, tinaftaleno, purinilo, xantilo, adeninilo, guaninilo, quinolinilo, isoquinolinilo, tetrahydroquinolinilo, tetrahydroisoquinolinilo, quinoxalinilo y grupos quinazolinilo. Las expresiones "heteroarilo" y "grupos heteroarilo" incluyen compuestos de anillo condensado, tales como en donde al menos un anillo, pero no necesariamente todos los anillos, son aromáticos, incluyendo tetrahydroquinolinilo, tetrahydroisoquinolinilo, indolilo y 2,3-dihydroindolilo. El término también incluye grupos heteroarilo que tienen otros grupos enlazados a uno de los miembros de anillo, incluyendo alquilo, halo, amino, hidroxilo, ciano, carboxilo, nitro, tio o grupos alcoxi. Los grupos heteroarilo sustituidos representativos pueden estar sustituidos una o más veces con grupos, tales como los listados anteriormente.

Los ejemplos adicionales de grupos arilo y heteroarilo incluyen fenilo, bifenilo, indenilo, naftilo (1-naftilo, 2-naftilo), *N*-hidroxitetrazolilo, *N*-hidroxitriazolilo, *N*-hidroxiimidazolilo, antraceno (1-antraceno, 2-antraceno, 3-antraceno), tiofenilo (2-tienilo, 3-tienilo), furilo (2-furilo, 3-furilo), indolilo, oxadiazolilo, isoxazolilo, quinazolinilo, fluoreno, xantenilo, isoindanilo, benzhidrido, acridinilo, tiazolilo, pirrolilo (2-pirrolilo), pirazolilo (3-pirazolilo), imidazolilo (1-imidazolilo, 2-imidazolilo, 4-imidazolilo, 5-imidazolilo), triazolilo (1,2,3-triazol-1-ilo, 1,2,3-triazol-2-ilo, 1,2,3-triazol-4-ilo, 1,2,4-triazol-3-ilo), oxazolilo (2-oxazolilo, 4-oxazolilo, 5-oxazolilo), tiazolilo (2-tiazolilo, 4-tiazolilo, 5-tiazolilo), piridilo

(2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo), pirimidinilo (2-pirimidinilo, 4-pirimidinilo, 5-pirimidinilo, 6-pirimidinilo), pirazinilo, piridazinilo (3-piridazinilo, 4-piridazinilo, 5-piridazinilo), quinolilo (2-quinolilo, 3-quinolilo, 4-quinolilo, 5-quinolilo, 6-quinolilo, 7-quinolilo, 8-quinolilo), isoquinolilo (1-isoquinolilo, 3-isoquinolilo, 4-isoquinolilo, 5-isoquinolilo, 6-isoquinolilo, 7-isoquinolilo, 8-isoquinolilo), benzo[b]furanilo (2-benzo[b]furanilo, 3-benzo[b]furanilo, 4-benzo[b]furanilo, 5-benzo[b]furanilo, 6-benzo[b]furanilo, 7-benzo[b]furanilo), 2,3-dihidro-benzo[b]furanilo (2-(2,3-dihidro-benzo[b]furanilo), 3-(2,3-dihidro-benzo[b]furanilo), 4-(2,3-dihidro-benzo[b]furanilo), 5-(2,3-dihidro-benzo[b]furanilo), 6-(2,3-dihidro-benzo[b]furanilo), 7-(2,3-dihidro-benzo[b]furanilo), benzo[b]tiofenilo (2-benzo[b]tiofenilo, 3-benzo[b]tiofenilo, 4-benzo[b]tiofenilo, 5-benzo[b]tiofenilo, 6-benzo[b]tiofenilo, 7-benzo[b]tiofenilo), 2,3-dihidro-benzo[b]tiofenilo, (2-(2,3-dihidro-benzo[b]tiofenilo), 3-(2,3-dihidro-benzo[b]tiofenilo), 4-(2,3-dihidro-benzo[b]tiofenilo), 5-(2,3-dihidro-benzo[b]tiofenilo), 6-(2,3-dihidro-benzo[b]tiofenilo), 7-(2,3-dihidro-benzo[b]tiofenilo), indolilo (1-indolilo, 2-indolilo, 3-indolilo, 4-indolilo, 5-indolilo, 6-indolilo, 7-indolilo), indazol (1-indazolilo, 3-indazolilo, 4-indazolilo, 5-indazolilo, 6-indazolilo, 7-indazolilo), benzoimidazolilo (1-benzoimidazolilo, 2-benzoimidazolilo, 4-benzoimidazolilo, 5-benzoimidazolilo, 6-benzoimidazolilo, 7-benzoimidazolilo, 8-benzoimidazolilo), benzoxazolilo (1-benzoxazolilo, 2-benzoxazolilo), benzotiazolilo (1-benzotiazolilo, 2-benzotiazolilo, 4-benzotiazolilo, 5-benzotiazolilo, 6-benzotiazolilo), carbazolilo (1-carbazolilo, 2-carbazolilo, 3-carbazolilo, 4-carbazolilo), 5H-dibenz[b,f]azepina (5H-dibenz[b,f]azepin-1-ilo, 5H-dibenz[b,f]azepin-2-ilo, 5H-dibenz[b,f]azepin-3-ilo, 5H-dibenz[b,f]azepin-4-ilo, 5H-dibenz[b,f]azepin-5-ilo), 10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepina (10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepin-1-ilo, 10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepin-2-ilo, 10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepin-3-ilo, 10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepin-4-ilo, 10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepin-5-ilo).

Los grupos heterociclicualquilo son grupos alquilo como se ha definido anteriormente en los que un enlace de hidrógeno o carbono de un grupo alquilo está reemplazado por un enlace a un grupo heterociclilo como se ha definido anteriormente. Los grupos heterociclicilo representativos alquilo incluyen furan-2-il metilo, furan-3-il metilo, piridin-2-il metilo (α -picolilo), piridin-3-il metilo (β -picolilo), piridin-4-il metilo (γ -picolilo), tetrahidrofurano-2-il etilo e indol-2-il propilo. Los grupos heterociclicualquilo pueden estar sustituidos en el resto heterociclicilo, el resto alquilo o ambos.

Los grupos heteroarilalquilo son grupos alquilo como se ha definido anteriormente en los que un enlace de hidrógeno o carbono de un grupo alquilo está reemplazado por un enlace a un grupo heteroarilo como se ha definido anteriormente. Los grupos heteroarilalquilo pueden estar sustituidos en el resto heteroarilo, el resto alquilo o ambos.

Por un "sistema de anillo", según se usa el término en la presente memoria, se pretende un resto que comprende uno, dos, tres o más anillos, que pueden estar sustituidos con grupos distintos de anillo o con otros sistemas de anillo, o ambos, que pueden estar totalmente saturados, parcialmente insaturados, totalmente insaturados o ser aromáticos, y cuando el sistema de anillo incluye más de un anillo individual, los anillos pueden estar condensados, puenteados o ser espirocíclicos. Por "espirocíclico" se pretende la clase de estructuras en donde dos anillos están condensados en un átomo de carbono tetrahédrico individual, como es bien sabido en la técnica.

Un "anillo aromático o parcialmente aromático, monocíclico, bicíclico o policíclico", según se usa la expresión en la presente memoria, se refiere a un sistema de anillo que incluye un anillo insaturado que posee $4n+2$ electrones π o una forma parcialmente reducida (hidrogenada) del mismo. El anillo aromático o parcialmente aromático puede incluir anillos condensados, puenteados o espiro adicionalmente que no son en sí mismo aromáticos o parcialmente aromáticos. Por ejemplo, naftaleno y tetrahidronaftaleno son ambos un "anillo aromático o parcialmente aromático, monocíclico, bicíclico o policíclico" dentro del significado de la presente memoria. Además, por ejemplo, un benzo-[2.2]-bicyclooctano es también un "anillo aromático o parcialmente aromático, monocíclico, bicíclico o policíclico" dentro del significado de la presente memoria, que contiene un anillo fenilo condensado con un sistema de anillo bicíclico puenteado. Un anillo totalmente saturado no tiene dobles enlaces en el mismo, y es carbocíclico o heterocíclico dependiendo de la presencia de heteroátomos dentro del significado de la presente memoria.

Cuando dos grupos "R" se dice que están unidos entre sí o que se toman juntos para formar un anillo, esto significa que junto con el átomo de carbono o un átomo distinto de carbono (por ejemplo, un átomo de nitrógeno), al que están enlazados, pueden formar un sistema de anillo. En general, estos están enlazados el uno al otro para formar un anillo de 3 a 7 miembros o un anillo de 5 a 7 miembros. Son ejemplos específicos el ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, piperidinilo, piperazinilo, pirolidinilo, pirrolilo, piridinilo.

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

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

Un grupo "acilo", según se usa el término en la presente memoria, se refiere a un grupo que contiene un resto carbonilo en donde el grupo está enlazado mediante el átomo de carbono de carbonilo. El átomo de carbono de

carbonilo también está enlazado a otro átomo de carbono, que puede ser parte de un grupo alquilo, arilo, aralquil, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicilo, heterocicilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo. En el caso especial en donde el átomo de carbono de carbonilo está enlazado a un hidrógeno, el grupo es un grupo "formilo", un grupo acilo según se define el término en la presente memoria. Un grupo acilo puede incluir de 0 a aproximadamente 12-20 átomos de carbono adicionales enlazados al grupo carbonilo. Un grupo acilo puede incluir dobles o triples enlaces dentro del significado de la presente memoria. Un grupo acrilóilo es un ejemplo de un grupo acilo. Un grupo acilo también puede incluir heteroátomos dentro del significado de la presente memoria. Un grupo nicotinoilo (grupo piridil-3-carbonilo) es un ejemplo de un grupo acilo dentro del significado de la presente memoria. Otros ejemplos incluyen grupos acetilo, benzoilo, fenilacetilo, piridilacetilo, cinamoilo y acrilóilo. Cuando el grupo que contiene el átomo de carbono que está enlazado al átomo de carbono de carbonilo contiene un halógeno, el grupo se denomina un grupo "haloacilo". Un ejemplo es un grupo trifluoroacetilo.

El término "amina" incluye aminas primarias, secundarias y terciarias que tienen, por ejemplo, la fórmula $N(\text{grupo})_3$ en donde cada grupo puede ser independientemente H o distinto de H, tal como alquilo, arilo. Las aminas incluyen $R-NH_2$, por ejemplo, alquilaminas, arilaminas, alquilarilaminas; R_2NH , en donde cada R se selecciona independientemente, tal como dialquilaminas, diarilaminas, aralquilaminas, heterocicilaminas; y R_3N , en donde cada R se selecciona independientemente, tal como trialquilaminas, dialquilarilaminas, alquildiarilaminas, triarilaminas. El término "amina" también incluye iones de amonio según se usa en la presente memoria.

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

Un ion "amonio" incluye el ion amonio sin sustituir NH_4^+ , pero a menos que se indique otra cosa, este también incluye cualquiera de las formas protonadas o cuaternizadas de aminas. Por lo tanto, hidrocioruro de trimetilamonio y cloruro de tetrametilamonio son ambos iones amonio y aminas, dentro del significado de la presente memoria.

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

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

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

El término "perhaloalquilo" se refiere a un grupo alquilo donde todos los átomos de hidrógeno están reemplazados por átomos de halógeno. Los grupos perhaloalquilo incluyen $-CF_3$.

El término "perhaloalcoxi" se refiere a un grupo alcoxi donde todos los átomos de hidrógeno están reemplazados por átomos de halógeno. Los grupos perhaloalcoxi incluyen, pero sin limitación, $-OCF_3$.

Las expresiones "que comprende", "que incluye", "que tiene", "compuesto de", son términos abiertos según se usan en la presente memoria y no excluyen la existencia de componentes o elementos adicionales. En un elemento de reivindicación, el uso de las formas "que comprende", "que incluye", "que tiene", o "compuesto de" significa que siempre que el elemento esté comprendido, tenga, incluya o componga, este no es necesariamente el único elemento abarcado por el objeto de la cláusula que contiene dicha palabra.

Una "sal", como es bien sabido en la técnica, incluye un compuesto orgánico, tal como un ácido carboxílico, un ácido sulfónico o una amina, en forma iónica, en combinación con un contraión. Por ejemplo, los ácidos en sus formas aniónicas pueden formar sales con cationes, tales como cationes metálicos, por ejemplo sodio, potasio; con sales de amonio, tales como NH_4^+ o los cationes de diversas aminas, incluyendo sales de tetraalquilamonio, tales como tetrametilamonio, u otros cationes, tales como trimetilsulfonio. Una sal "farmacéuticamente aceptable" o "farmacológicamente aceptables" es una sal formada a partir de un ion que ha sido aprobado para el consumo humano y es generalmente no tóxico, tal como una sal de cloruro o una sal de sodio. Un "zwitterión" es una sal interna, tal como puede formarse en una molécula que tenga el menos dos grupos ionizables, uno formando un ion y el otro un catión, que sirven para equilibrarse el uno al otro. Por ejemplo, los aminoácidos tales como glicina pueden existir en una forma zwitteriónica. Un "zwitterión" es una sal dentro del significado de la presente memoria. Los compuestos de la presente invención pueden tomar la forma de sales. El término "sales" abarca sales de adición de ácidos libres o bases libres que son compuestos de la invención. Las sales pueden ser "sales farmacéuticamente aceptables". La expresión "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a sales que poseen perfiles de toxicidad dentro de un intervalo que proporciona utilidad en aplicaciones farmacéuticas. Sin embargo, las sales farmacéuticamente inaceptables pueden poseer propiedades, tales como alta cristalinidad, que tienen utilidad en la práctica de la presente invención, tal como, por ejemplo, utilidad en procesos de síntesis, purificación o formulación de compuestos de la invención.

Las sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables adecuadas pueden prepararse a partir de un ácido inorgánico o a partir de un ácido orgánico. Los ejemplos de ácidos inorgánicos incluyen ácidos clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, nítrico, carbónico, sulfúrico y fosfórico. Los ácidos orgánicos adecuados pueden

seleccionarse entre las clases alifáticas, cicloalifáticas, aromáticas, aralifáticas, heterocíclicas, carboxílicas y sulfónicas de ácidos orgánicos, los ejemplos de las cuales incluyen ácido fórmico, acético, propiónico, succínico, glicólico, glucónico, láctico, málico, tartárico, cítrico, ascórbico, glucurónico, maleico, fumárico, pirúvico, aspártico, glutámico, benzoico, antranílico, 4-hidroxibenzoico, fenilacético, mandélico, embónico (pamoico), metanosulfónico, etanosulfónico, bencenosulfónico, pantoténico, trifluorometanosulfónico, 2-hidroxi-etanosulfónico, p-toluenosulfónico, sulfanílico, ciclohexilaminosulfónico, esteárico, algínico, β -hidroxibutírico, salicílico, galactárico y galacturónico. Los ejemplos de sales de adición de ácidos farmacéuticamente inaceptables incluyen, por ejemplo, percloratos y tetrafluoroboratos.

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

Un "hidrato" es un compuesto que existe en una composición con moléculas de agua. La composición puede incluir agua en cantidades estequiométricas, tales como un monohidrato o un dihidrato, o puede incluir agua en cantidades aleatorias. Según se usa el término "hidrato" en la presente memoria, se refiere a una forma sólida, es decir, un compuesto en solución de agua, aunque pueda estar hidratado, no es un hidrato según se usa el término en la presente memoria.

Un "solvato" es una composición similar, excepto porque un disolvente distinto de agua reemplaza al agua. Por ejemplo, metanol o etanol pueden formar un "alcoholato", que de nuevo puede ser estequiométrico o no estequiométrico. Según se usa el término "solvato" en la presente memoria, se refiere a una forma sólida, es decir, un compuesto en solución en un disolvente, aunque pueda estar solvatado, ni es un solvato según se usa el término en la presente memoria.

Un "profármaco", según es bien sabido en la técnica, es una sustancia que puede administrarse a un paciente donde la sustancia se convierte *in vivo* mediante la acción de bioquímicos dentro del cuerpo del paciente, tales como enzimas, en el ingrediente farmacéutico activo. Los ejemplos de profármacos incluyen ésteres de grupos de ácido carboxílico, que pueden hidrolizarse mediante enterasas endógenas según se encuentran en el torrente sanguíneo de seres humanos y otros mamíferos.

Además, donde se describen características o aspectos de la invención en términos de grupos de Markush, los expertos en la materia reconocerán que la invención también se describe así mismo en términos de cualquier miembro individual o subgrupo de miembros del grupo de Markush. Por ejemplo, si se describe X como seleccionado entre el grupo que consiste en bromo, cloro y yodo, las reivindicaciones para X siendo bromo y las reivindicaciones para X siendo bromo y cloro están completamente descritas. Además, donde se describen características o aspectos de la invención en términos de grupos de Markush, los expertos en la materia reconocerán que la invención también se describe así mismo en términos de cualquier combinación de miembros individuales o subgrupos de miembros de grupos de Markush. Por lo tanto, por ejemplo, si se describe X como seleccionado entre el grupo que consiste en bromo, cloro y yodo, e Y se describe como seleccionado entre el grupo que consiste en metilo, etilo y propilo, las reivindicaciones para X siendo bromo e Y siendo metilo están completamente descritas.

Composiciones y tratamientos combinados

Los compuestos de GLP-1, sus sales farmacéuticamente aceptables o los ésteres hidrolizables de la presente invención pueden combinarse con un vehículo farmacéuticamente aceptable para proporcionar composiciones farmacéuticas útiles para tratar las afecciones o trastornos biológicos indicados en la presente memoria en especies de mamíferos, y más preferentemente, en seres humanos. El vehículo particular empleado en estas composiciones farmacéuticas puede variar dependiendo del tipo de administración deseada (por ejemplo, intravenosa, oral, tópica, supositorio o parenteral).

Al preparar las composiciones en formas de dosificación líquida oral (por ejemplo, suspensiones, elixires y soluciones), pueden emplearse medios farmacéuticos típicos, tales como agua, glicoles, aceites, alcoholes o aromatizantes. De un modo similar, cuando se emplean agentes conservantes y agentes colorantes al preparar formas de dosificación sólidas (por ejemplo, polvos, comprimidos y cápsulas), pueden emplearse vehículos, tales como azúcares, diluyentes, agentes de granulación, lubricantes, aglutinantes, agentes disgregantes y similares.

Otro aspecto de una realización de la invención proporciona composiciones de los compuestos de la invención, solos o en combinación con otro agonista de GLP-1 u otro tipo de agente terapéutico o ambos. Los ejemplos de agonistas del receptor de GLP-1 incluyen exenatida, liraglutida, taspoglutida, albiglutida, lixisenatida y mezclas de los mismos.

- 5 En una realización, el agonista de GLP-1 es exenatida (Byetta®) o Byetta LAR®. La exenatida se describe, por ejemplo, en las Patentes de los Estados Unidos n.º 5.424.286; 6.902.744; 7.297.761.

- 10 En una realización, el agonista de GLP-1 es liraglutida (VICTOZA®) (también denominado NN- 2211 y [Arg34, Lys26]-(N-épsilon-(gamma-Glu(N-alfa-hexadecanoil))-GLP-I (7-37)), incluye la secuencia HAEGTFTSDVSSYLEGQAAKEFIAWKVRGRG y está disponible de Novo Nordisk (Dinamarca) o Scios (Freemont, Calif. EE.UU.). Véase, por ejemplo, Elbrond et al., 2002, *Diabetes Care*. Agosto; 25(8):1398404; Agero et al., 2002, *Diabetologia*. Febrero; 45(2):195-202).

En una realización, el agonista de GLP-1 es taspoglutida (n.º de registro CAS 275371-94-3) y está disponible de Hoffman La-Roche. Véase, por ejemplo, la Patente de los Estados Unidos n.º 7.368.427.

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

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

- 20 Tal como se expone en la presente memoria, los compuestos de la invención incluyen estereoisómeros, tautómeros, solvatos, hidratos, isótopos, sales, incluyendo sales farmacéuticamente aceptables y mezclas de los mismos. Las composiciones que contienen un compuesto de la invención pueden prepararse mediante técnicas convencionales, por ejemplo, tal como se describe en Remington: *The Science and Practice of Pharmacy*, 19ª Ed., 1995. Las composiciones pueden aparecer en formas convencionales, por ejemplo, cápsulas, comprimidos, aerosoles, soluciones, suspensiones o aplicaciones tópicas.

- 25 Las composiciones típicas incluyen un compuesto de la invención y un excipiente farmacéuticamente aceptable que puede ser un transportador o un diluyente. Por ejemplo, el compuesto activo puede mezclarse normalmente con un transportador o diluirse con un transportador o atraparse en un transportador que puede encontrarse en forma de una ampolla, cápsula, bolsita, papel u otro recipiente. Cuando el compuesto activo se mezcla con un transportador o cuando el transportador sirve como diluyente, puede ser un material sólido, semisólido o líquido que actúa como vehículo, excipiente o medio para el compuesto activo. El compuesto activo puede adsorberse sobre un portador granular sólido, por ejemplo, contenido en una bolsita. Algunos ejemplos de transportadores adecuados son agua, soluciones salinas, alcoholes, polietilenglicoles, aceite de ricino polihidroxietoxilado, aceite de cacahuete, aceite de oliva, gelatina, lactosa, tierra blanca, sacarosa, dextrina, carbonato de magnesio, azúcar, ciclodextrina, amilosa, estearato de magnesio, talco, gelatina, agar, pectina, goma arábiga, ácido esteárico o éteres de alquilo inferior de celulosa, ácido silícico, ácidos grasos, aminas de ácidos grasos, monoglicéridos y diglicéridos de ácidos grasos, ésteres de ácidos grasos de pentaeritrol, polioxietileno, hidroximetilcelulosa y polivinilpirrolidona. De un modo similar, el vehículo o diluyente puede incluir cualquier material de liberación sostenida conocido en la técnica, tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo, solo o mezclado con una cera.
- 30
- 35

Las formulaciones pueden mezclarse con agentes auxiliares que no reaccionan de manera perjudicial con los compuestos activos. Dichos aditivos pueden incluir agentes humectantes, agentes emulsionantes y de suspensión, sal para influenciar la presión osmótica, tampones y/o sustancias colorantes, agentes conservantes, agentes edulcorantes o agentes aromatizantes. Si se desea, las composiciones también pueden esterilizarse.

- 40 La ruta de administración puede ser cualquier ruta que transporte de manera eficaz el compuesto activo de la invención al sitio de acción adecuado o deseado, tal como oral, nasal, pulmonar, bucal, subdérmica, intradérmica, transdérmica o parenteral, por ejemplo, rectal, en depósito, subcutánea, intravenosa, intrauretral, intramuscular, intranasal, solución oftálmica o una pomada, prefiriéndose la vía oral.

- 45 Para administración parenteral, el transportador comprenderá típicamente agua estéril, aunque también pueden incluirse otros ingredientes que ayudan en la solubilidad o sirven como conservantes. Además, también pueden prepararse suspensiones inyectables, en cuyo caso, pueden emplearse vehículos y agentes de suspensión adecuados.

Para administración tópica, los compuestos de la presente invención pueden formularse usando bases suaves e hidratantes, tales como pomadas o cremas.

- 50 En caso de que se use un transportador sólido para administración oral, la preparación puede comprimirse, colocarse en una cápsula de gelatina dura en forma de polvo o gránulos o puede estar en forma de un trocisco o pastilla para chupar. Cuando se usa un transportador líquido, la preparación puede estar en forma de un jarabe, emulsión, cápsula de gelatina blanda o líquido inyectable estéril, tal como una suspensión o solución líquida acuosa o no acuosa.

- 55 Las formas de dosificación inyectables incluyen generalmente suspensiones acuosas o suspensiones oleosas que

5 pueden prepararse usando un agente dispersante o humectante adecuado y un agente de suspensión. Las formas inyectables pueden encontrarse en fase de solución o en forma de una suspensión, que se prepara con un disolvente o diluyente. Los disolventes o vehículos aceptables incluyen agua esterilizada, solución de Ringer o una solución salina acuosa isotónica. Como alternativa, pueden emplearse aceites estériles como disolventes o agentes de suspensión. Preferentemente, el aceite o ácido graso es no volátil, incluyendo aceites naturales o sintéticos, ácidos grasos, mono, di o triglicéridos.

10 Para inyección, la formulación también puede ser un polvo adecuado para su reconstitución con una solución adecuada como se ha descrito anteriormente. Los ejemplos de estos incluyen polvos criodesecados, secados rotativamente o secados por pulverización, polvos amorfos, gránulos, precipitados o partículas. Para inyección, las formulaciones pueden contener opcionalmente estabilizantes, modificadores del pH, tensioactivos, modificadores de la biodisponibilidad y combinaciones de estos. Los compuestos pueden formularse para administración parenteral mediante inyección, tal como mediante inyección de bolo o infusión continua. Una forma de dosificación unitaria para inyección puede estar en ampollas o en recipientes multidosis.

15 Las formulaciones de la invención pueden diseñarse para proporcionar una liberación rápida, sostenida o retardada del principio activo después de su administración al paciente empleando procedimientos de sobra conocidos en la técnica. Por tanto, las formulaciones también pueden formularse para liberación controlada o para liberación lenta.

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

25 Para administración nasal, la preparación puede contener un compuesto de la invención, disuelto o suspendido en un transportador líquido, preferentemente un transportador acuoso, para aplicación de aerosol. El transportador puede contener aditivos, tales como agentes solubilizantes, por ejemplo, propilenglicol, tensioactivos, potenciadores de la absorción, tales como lecitina (fosfatidilcolina) o ciclodextrina o conservantes, tales como parabenos.

30 Para aplicación parenteral, son particularmente adecuadas las soluciones o suspensiones inyectables, preferentemente, soluciones acuosas con el compuesto activo disuelto en aceite de ricino polihidroxiado.

Las formas de dosificación pueden administrarse a diario o más de una vez al día, tal como dos o tres veces al día. Como alternativa, pueden administrarse formas de dosificación con una frecuencia menor que diaria, tal como cada dos días o semanalmente, en caso de que se observe que es aconsejable por un médico prescriptor.

35 En otra realización, se proporcionan métodos para producir una composición de un compuesto descrito en la presente memoria que incluyen formular un compuesto de la invención con un transportador o diluyente farmacéuticamente aceptable. En algunas realizaciones, el transportador o diluyente farmacéuticamente aceptable es adecuado para administración oral. En algunas de dichas realizaciones, los métodos pueden incluir además la etapa de formular la composición en un comprimido o una cápsula. En otras realizaciones, el transportador o diluyente farmacéuticamente aceptable es adecuado para administración parenteral. En algunas de dichas realizaciones, los métodos incluyen además la etapa de liofilizar la composición para formar una preparación liofilizada.

40 Los compuestos de la invención pueden usarse terapéuticamente en combinación con i) uno o más moduladores de GLP-1 diferentes y/o ii) uno o más tipos diferentes de agentes terapéuticos que pueden administrarse por vía oral en la misma forma de dosificación, en una forma de dosificación oral individual (por ejemplo, secuencialmente o no secuencialmente) o mediante inyección conjuntamente o por separado (por ejemplo, de manera secuencial o no secuencial). Los ejemplos de agentes terapéuticos combinados incluyen Sitagliptina (MK-0431, Januvia), un antihiper glucémico oral (fármaco antidiabético) de la clase de inhibidores de dipeptidil peptidasa-4 (DPP-4) y exenatida (Byetta), un mimético de incretina.

45 Las combinaciones de la invención incluyen mezclas de compuestos de (a) y (b) en una sola formulación y compuestos de (a) y (b) como formulaciones separadas. Algunas combinaciones de la invención pueden envasarse como formulaciones separadas en un kit. En algunas realizaciones, se formulan dos o más compuestos de (b) juntos mientras que se formula por separado un compuesto de la invención.

50 Las dosificaciones y formulaciones para los otros agentes que se van a emplear, en los casos que sea aplicable, serán como se exponga en la última edición del *Physicians' Desk Reference*.

Métodos de tratamiento

55 En determinadas realizaciones, la presente invención abarca compuestos que se unen con alta afinidad y especificidad al receptor de GLP-1 de un modo agonista o como un activador o un potenciador. En determinadas

realizaciones, un compuesto de la invención actúa como un modulador alostérico positivo del receptor de GLP-1.

En determinadas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de la invención para su uso en un método para activar o agonizar (es decir, tener un efecto agonista, actuar como un agonista) un receptor de GLP-1. El método implica poner en contacto el receptor con una concentración adecuada de un compuesto de la invención para provocar la activación del receptor. La puesta en contacto puede producirse in vitro, por ejemplo, al llevar a cabo un ensayo para determinar la actividad de activación del receptor de GLP-1 de un compuesto de la invención que se someta a experimentación en relación con un envío para su aprobación por agencias reguladoras.

En determinadas realizaciones, el método para activar un receptor de GLP-1, también puede llevarse a cabo in vivo, es decir, dentro del organismo vivo de un mamífero, tal como un paciente humano o una animal de ensayo. El compuesto de la invención puede suministrarse al organismo vivo a través de una de las rutas descritas anteriormente, por ejemplo, por vía oral o pueden proporcionarse localmente dentro de los tejidos del organismo. En presencia del compuesto de la invención, se produce la activación del receptor y puede estudiarse el efecto del mismo.

Una realización de la presente invención proporciona un compuesto de la invención para su uso en un método de tratamiento de una afección en un paciente para la cual está médicamente indicada la activación de un receptor de GLP-1, en donde se administra al paciente el compuesto de la invención a una dosificación, con una frecuencia y con una duración para producir un efecto beneficioso en el paciente. El compuesto de la invención puede administrarse por cualquier medio adecuado, cuyos ejemplos se han descrito anteriormente.

En determinadas realizaciones, la presente invención se refiere a compuestos adaptados para actuar como estabilizantes, moduladores o potenciadores de GPCR de clase B. Estos compuestos pueden tener actividad por sí mismos o en presencia de ligandos del receptor. Los receptores incluyen el receptor de glucagón, el receptor de GIP, los receptores de GLP-1 y GLP-2 y el receptor de PTH. Los ligandos con los que los compuestos de la invención pueden tener actividad incluyen, pero sin limitación, GIP(I-42), PTH(I-34), Glucagón(I-29), GLP-2(I-33), GLP-1(7-36), GLP-1(9-36), oxintomodulina, variantes de exendina y otros péptidos reguladores de la insulina.

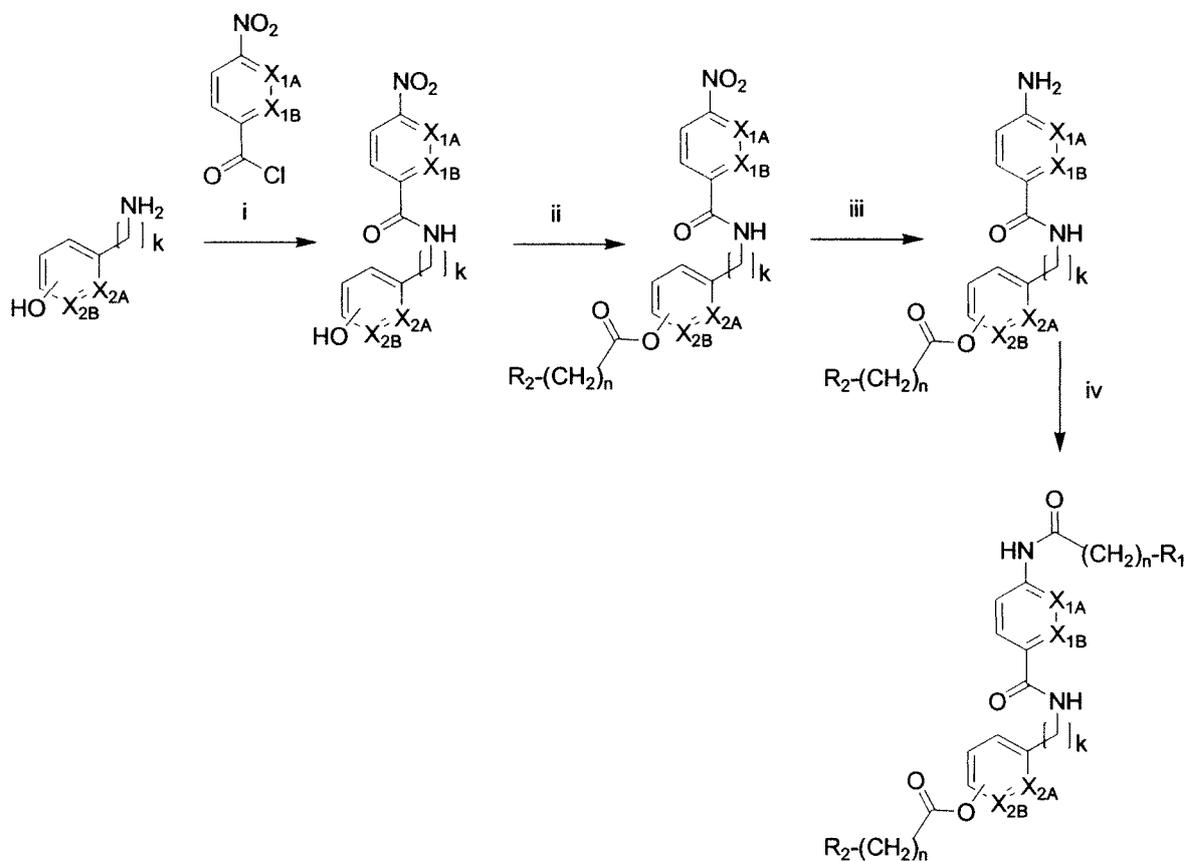
Los compuestos de la invención para su uso en métodos de tratamiento proporcionados por la invención incluyen la administración de un compuesto de la invención, solo o en combinación con otro agente farmacológicamente activo a un sujeto o paciente que tiene una afección para la cual la activación, el potenciamiento o el agonismo de un péptido similar a glucagón 1 está médicamente indicado, tal como la diabetes de tipo I, diabetes de tipo II, diabetes gestacional, obesidad, apetito excesivo, saciedad insuficiente o trastorno metabólico.

Preparación de determinadas realizaciones

Métodos sintéticos generales para preparar compuestos

Las realizaciones moleculares de la presente invención pueden sintetizarse usando técnicas sintéticas convencionales conocidas para los expertos en la materia. Los compuestos de la presente invención pueden sintetizarse usando los procedimientos sintéticos generales descritos en los Esquemas 1-22.

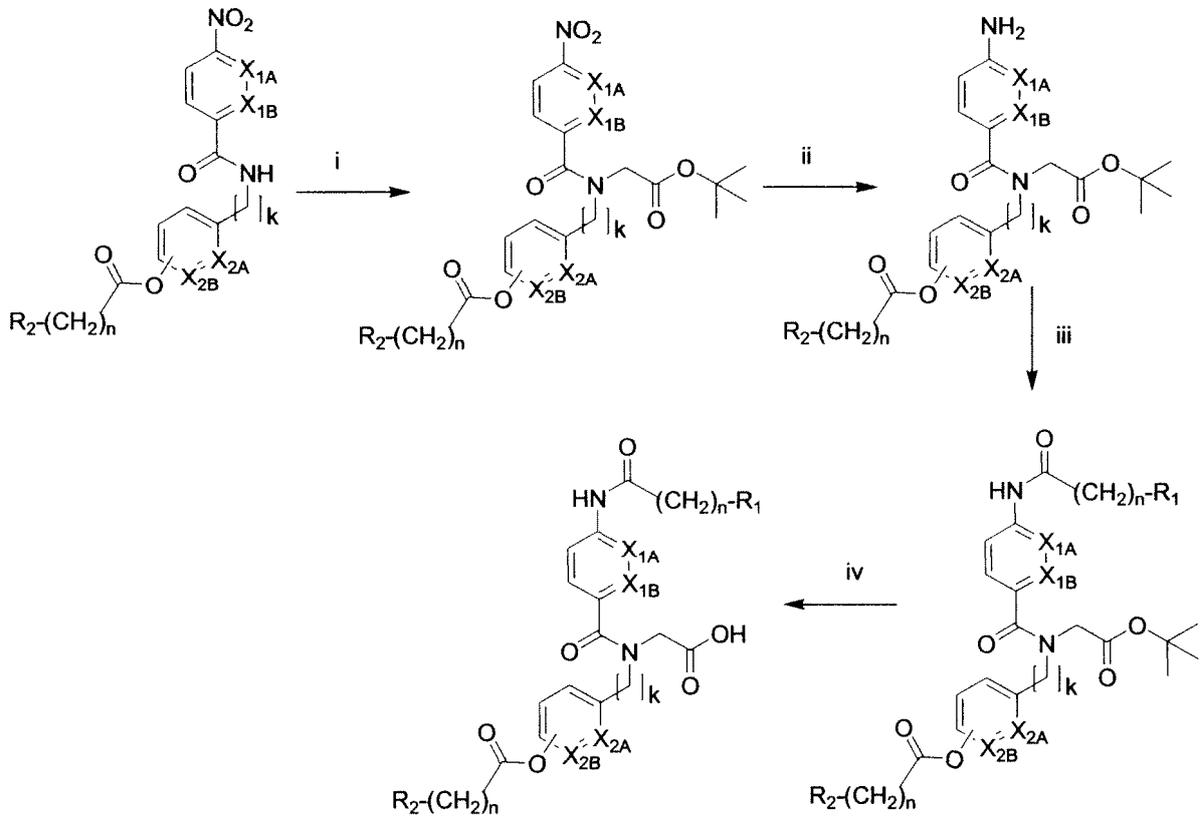
Esquema 1:



Reactivos: (i) TEA, DCM; (ii) $ClCO-(CH_2)_n-R_2$, TEA, DCM; (iii) H_2 , Pd/C, THF; (iv) $ClCO-(CH_2)_n-R_1$, TEA, DCM o $HOOC-(CH_2)_n-R_1$, HOBt, EDC, TEA, DMF.

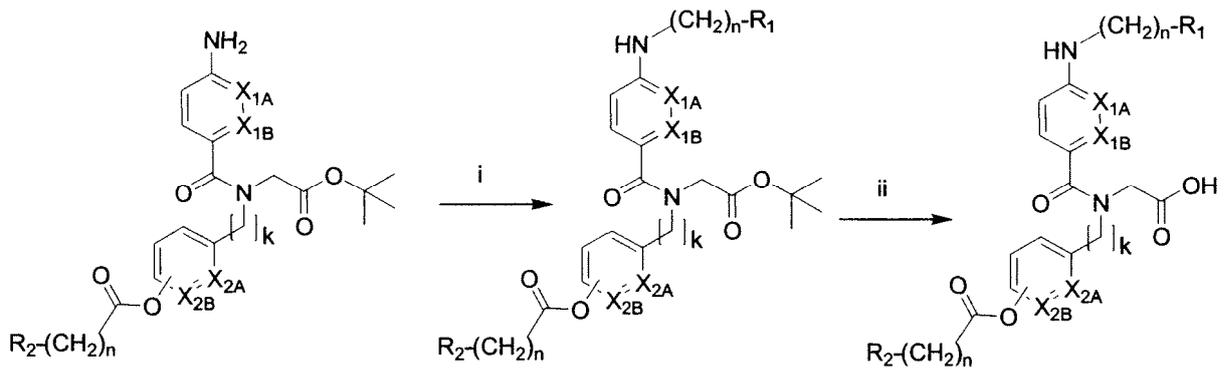
Á

Esquema 24:



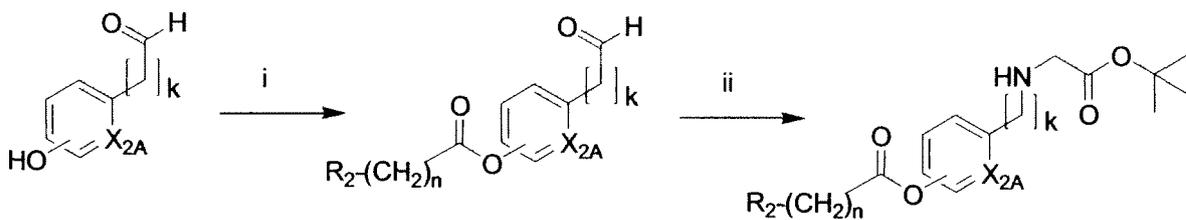
Reactivos: (i) 2-Bromoacetato de *terc*-butilo, NaH, DMF; (ii) H₂, Pd/C, THF; (iii) ClCO-(CH₂)_n-R₂, TEA, DCM o HOOC-(CH₂)_n-R₂, HATU, TEA, DMF; (iv) TFA, DCM.

5 Esquema 3:



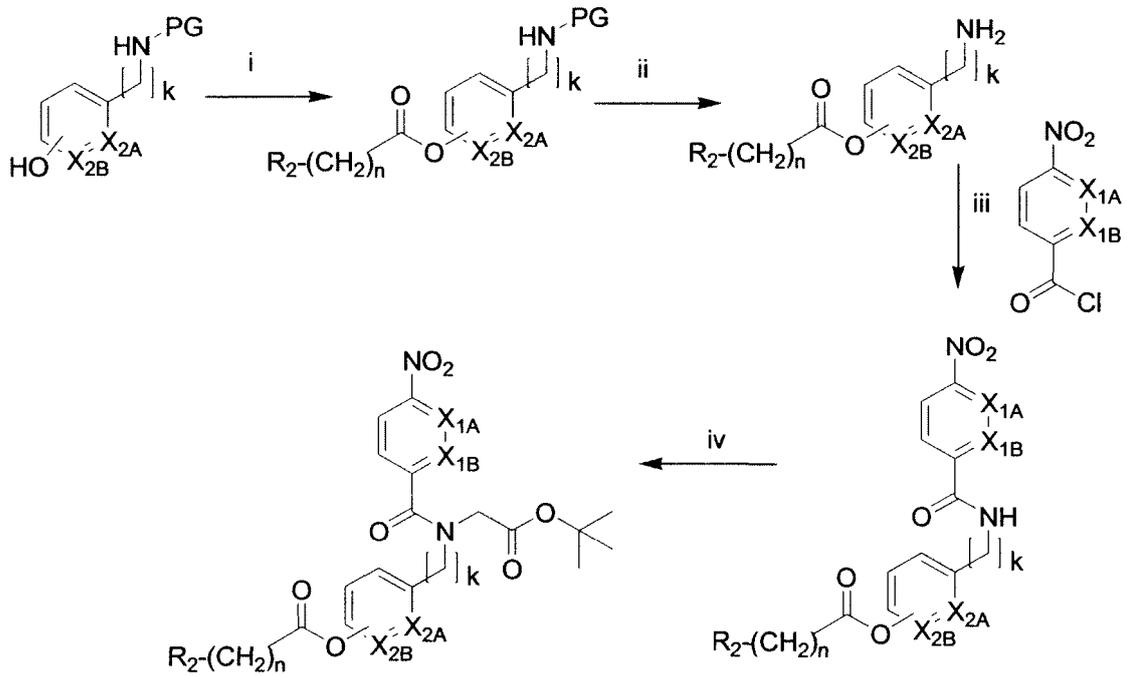
Reactivos: (i) HCO(CH₂)_n-R₁, Na(OAc)₃BH, DCM; (ii) TFA, DCM.

Esquema 24:



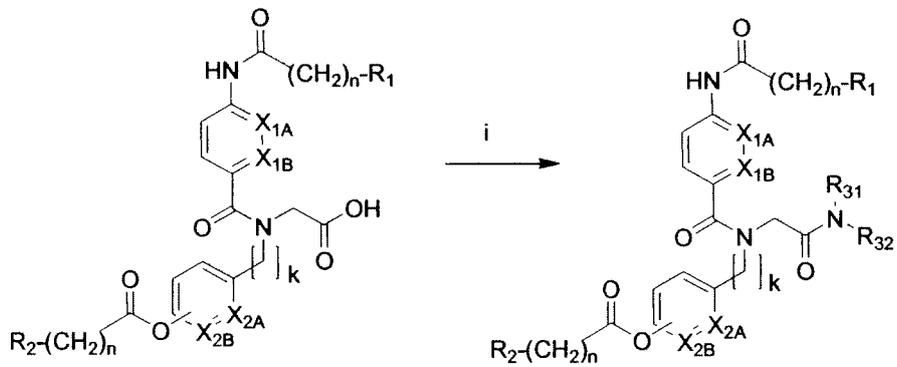
10 Reactivos: (i) ClCO-(CH₂)_n-R₃, TEA, DCM; (ii) 2-Aminoacetato de *terc*-butilo, Na(OAc)₃BH, DCM.

Esquema 5:



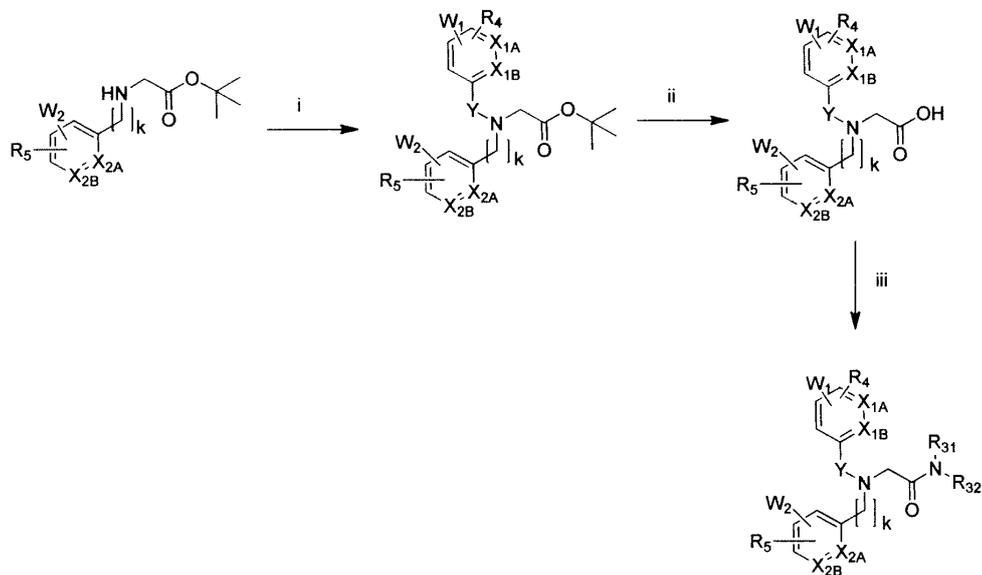
Reactivos: (i) PG = Grupo protector, ClCO-(CH₂)_n-R₃, TEA, DCM; (ii) Desprotección, por ejemplo, si PG = Boc, después TFA, DCM; (iii) TEA, DCM; (iv) 2-Bromoacetato de *tert*-butilo, NaH, DMF.

5 Esquema 25:



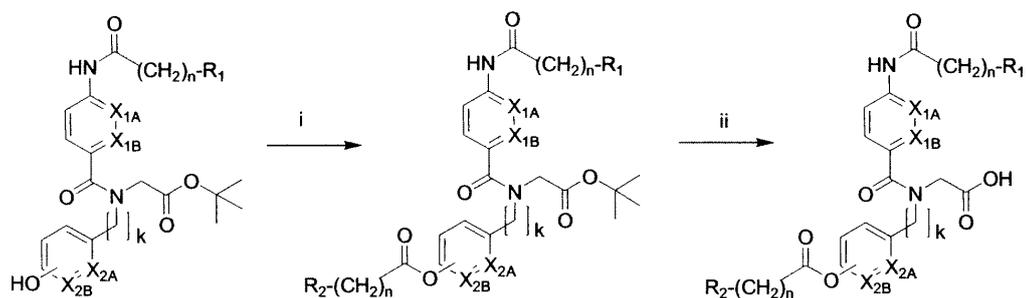
Reactivos: (i) HNR₃₁R₃₂, HATU, TEA, DMF.

Esquema 7:



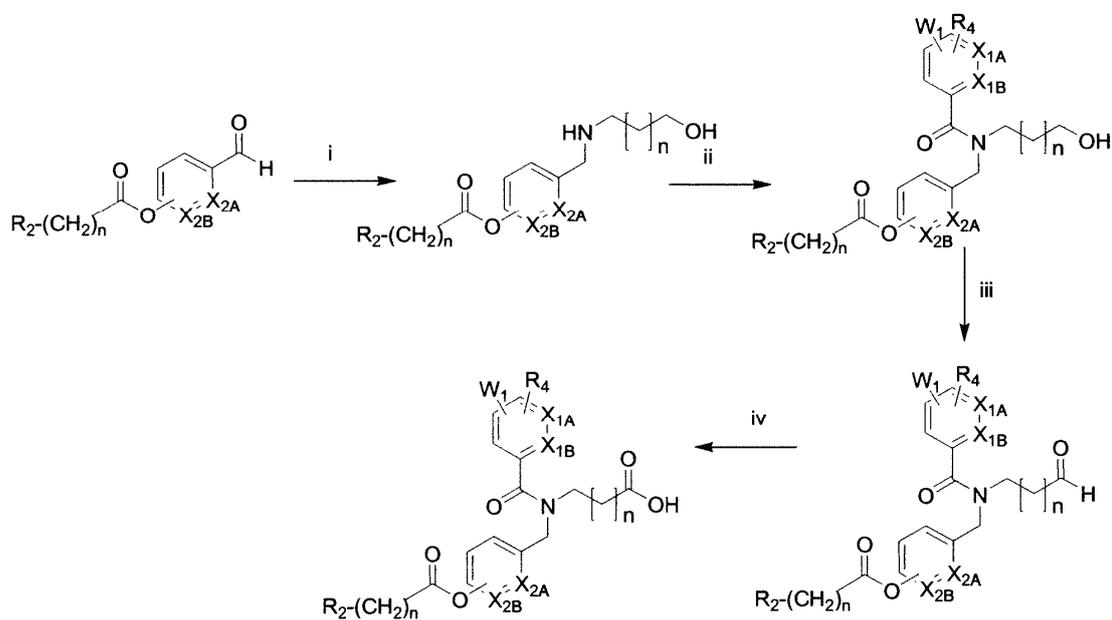
Reactivos: (i) R₄-Ph/Piridil-W₁-COCl, TEA, DCM o R₄-Ph/Piridil-W₁-CO₂H, HOBt, EDC, TEA, DMF o R₄-Ph/Piridil-W₁-COH, Na(OAc)₃BH, DCM; (ii) TFA, DCM; (iii) HNR₃₁R₃₂, HATU, TEA, DMF.

5 Esquema 26:



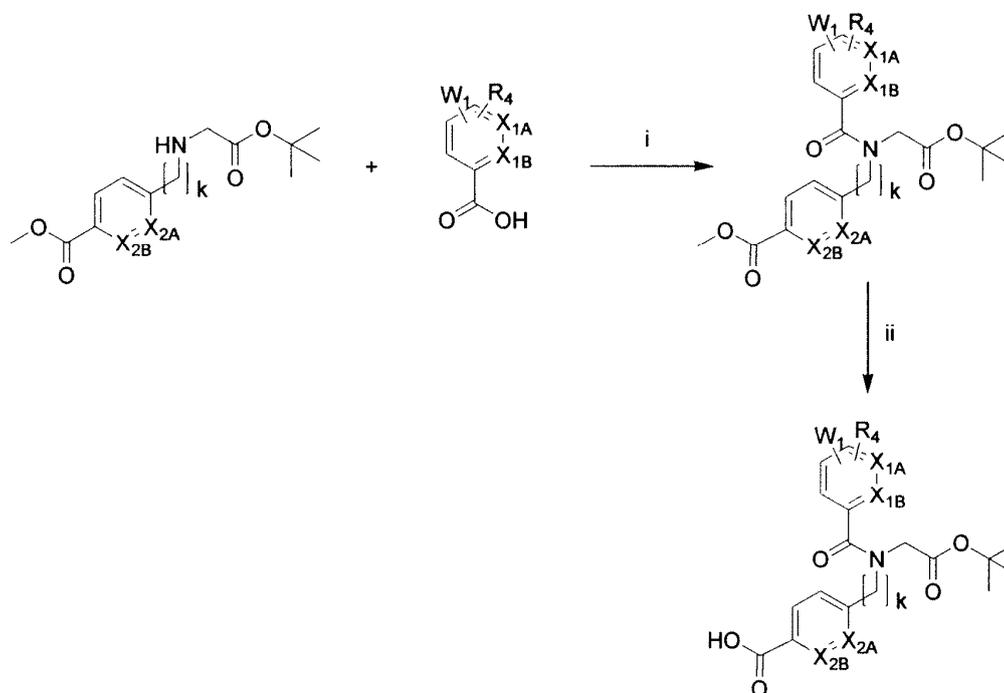
Reactivos: (i) ClCO-(CH₂)_n-R₂, TEA, DCM; (ii) TFA, DCM.

Esquema 9:



Reactivos: (i) $\text{NH}_2\text{CH}_2(\text{CH}_2)_n\text{CH}_2\text{OH}$, $\text{Na}(\text{OAc})_3\text{BH}$, DCM; (ii) $\text{R}_4\text{-Ph/Piridil-W}_1\text{-COCl}$, TEA, DCM o $\text{R}_4\text{-Ph/Piridil-W}_1\text{-CO}_2\text{H}$, HATU, TEA, DMF; (iii) Peryodinato de Dess-Martin, NaHCO_3 , DCM; (iv) 2-Metilbut-2-eno, dihidrogenofosfato sódico, clorito sódico, *t*-BuOH.

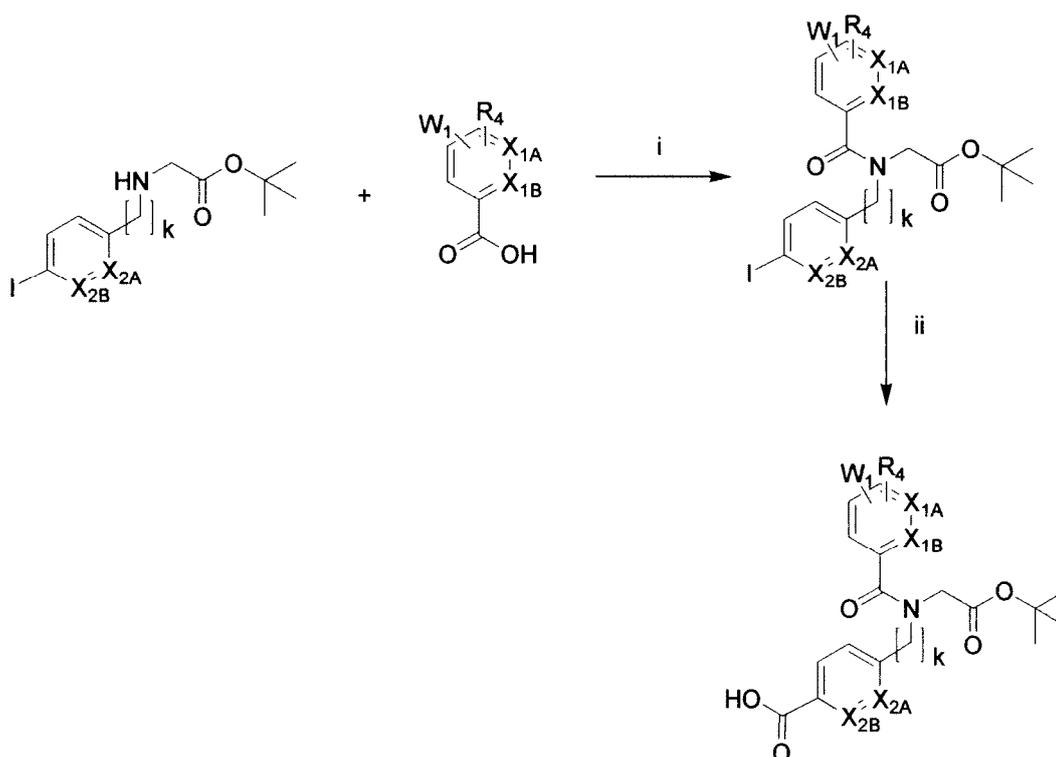
Esquema 27:

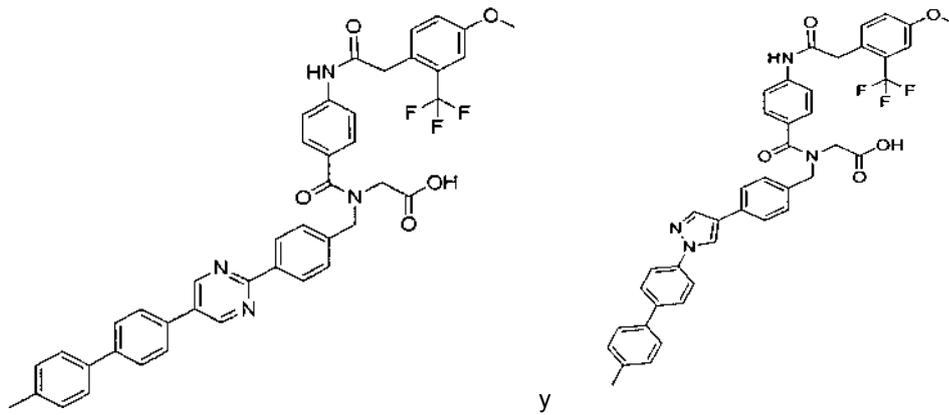


5

Reactivos: (i) TEA, HATU, DMF; (ii) NaOH, MeOH, THF.

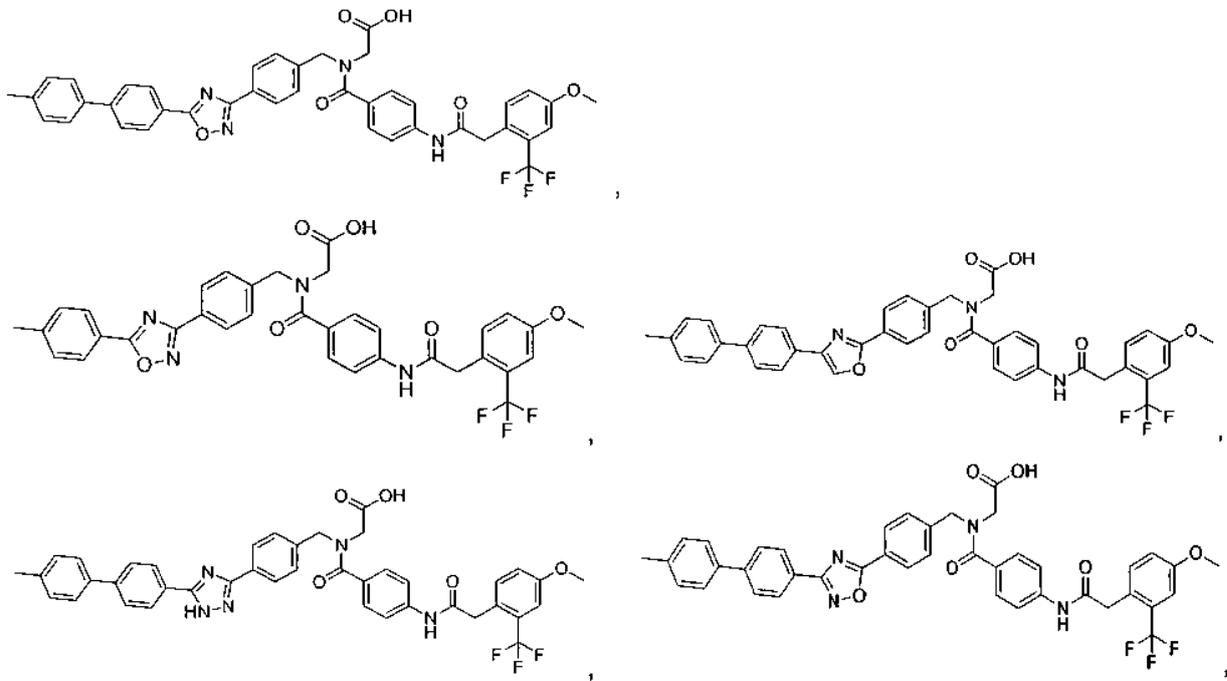
Esquema 11:





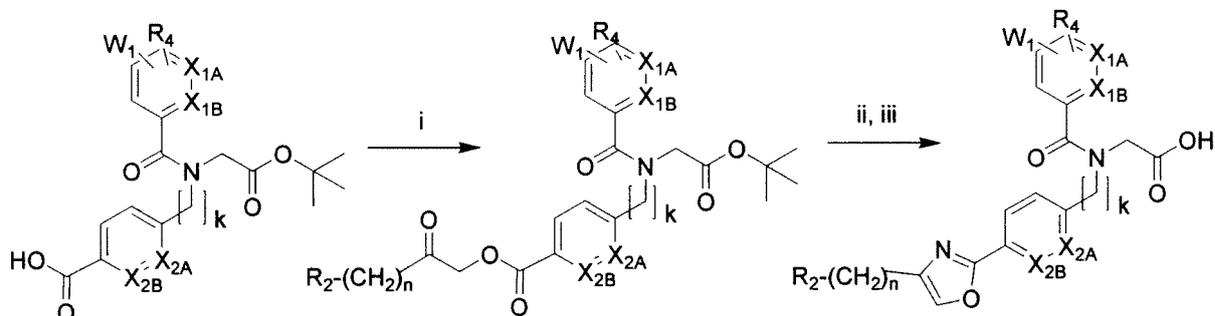
o cualquier sal, homólogo, tautómero, estereoisómero, isotopo o hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

4. El compuesto de la reivindicación 3, en donde el compuesto se selecciona entre:



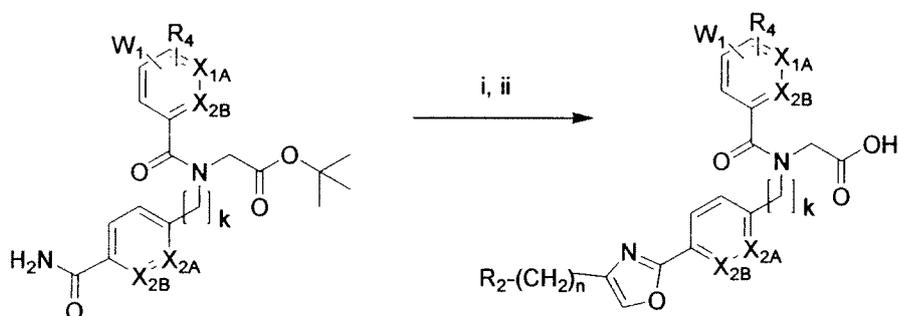
Reactivos: (i) *N*-Metilmorfolina, cloroformato de isobutilo, THF, DMF; (ii) Cloruro de 2-cloro-1,3-dimetilimidazolinio, TEA, DCM; (iii) TFA, DCM.

Esquema 15:



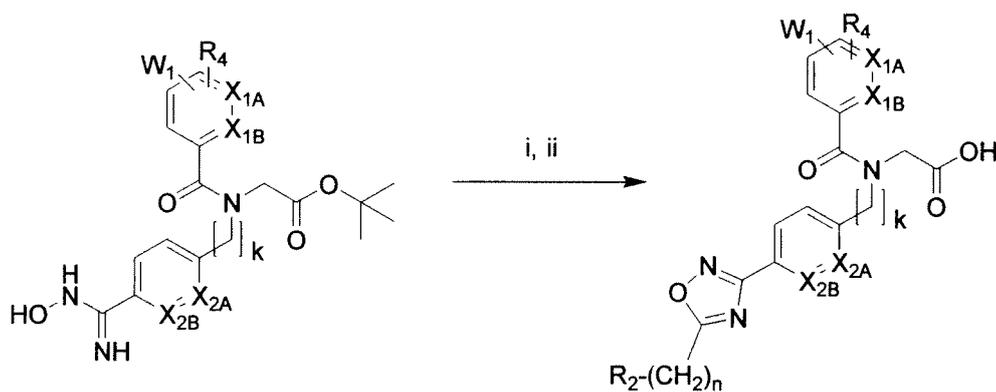
5 Reactivos: (i) $\text{BrCH}_2\text{CO}-(\text{CH}_2)_n\text{-R}_2$, DIEA, acetonitrilo; (ii) Acetamida, Eterato trifluoruro de boro, DCM; (iii) TFA, DCM.

Esquema 29:



Reactivos: (i) $\text{BrCH}_2\text{CO}-(\text{CH}_2)_n\text{-R}_2$, TEA, DCM; (ii) TFA, DCM.

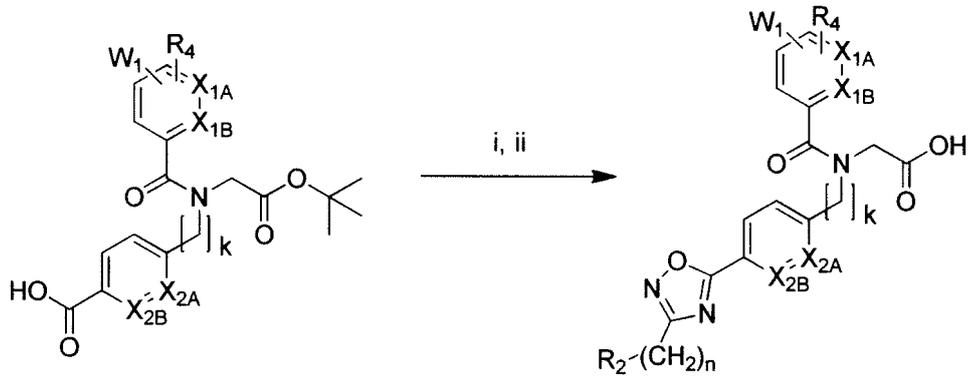
Esquema 17:



10

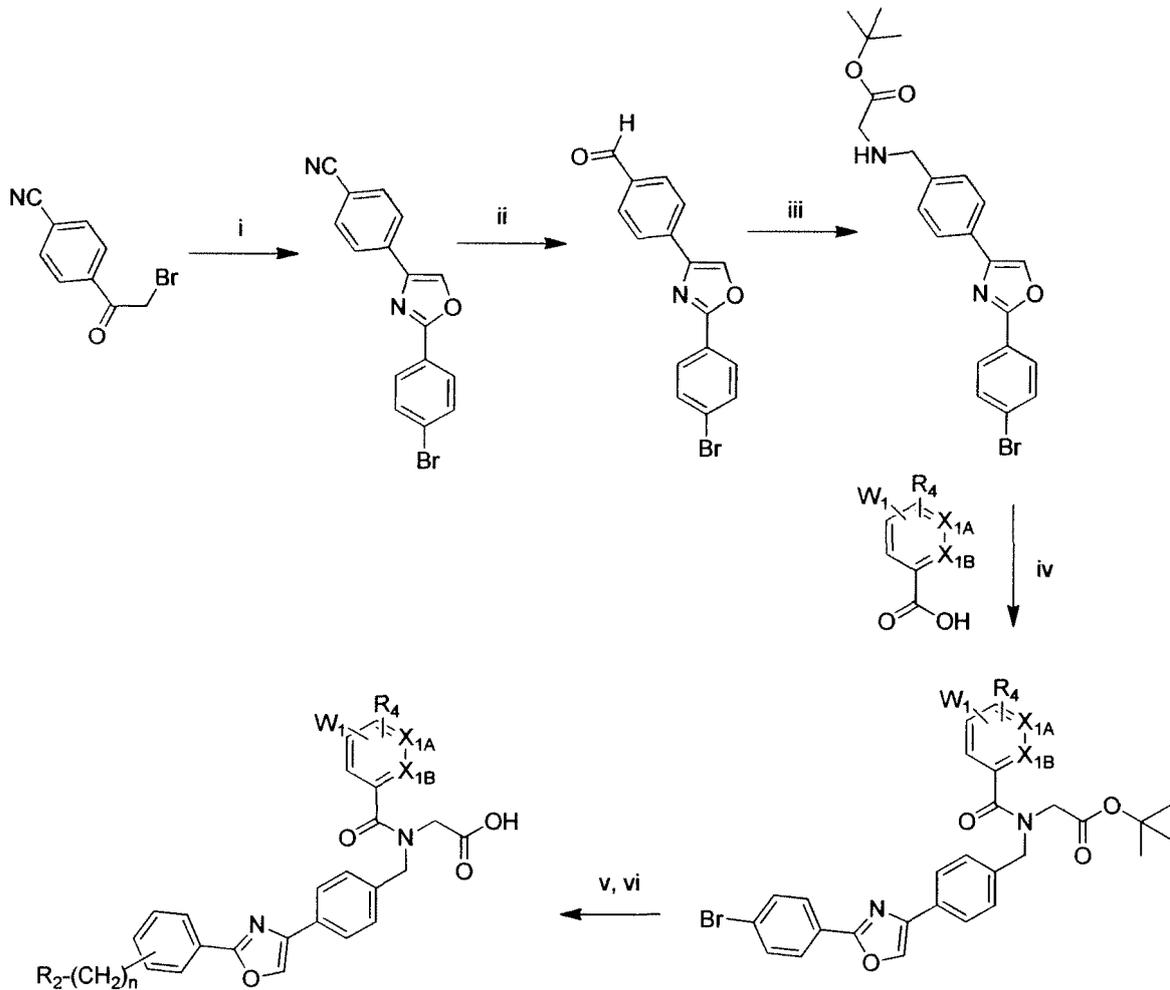
Reactivos: (i) $\text{ClCO}-(\text{CH}_2)_n\text{-R}_2$, DIEA, dioxano; (ii) TFA, DCM.

Esquema 18:



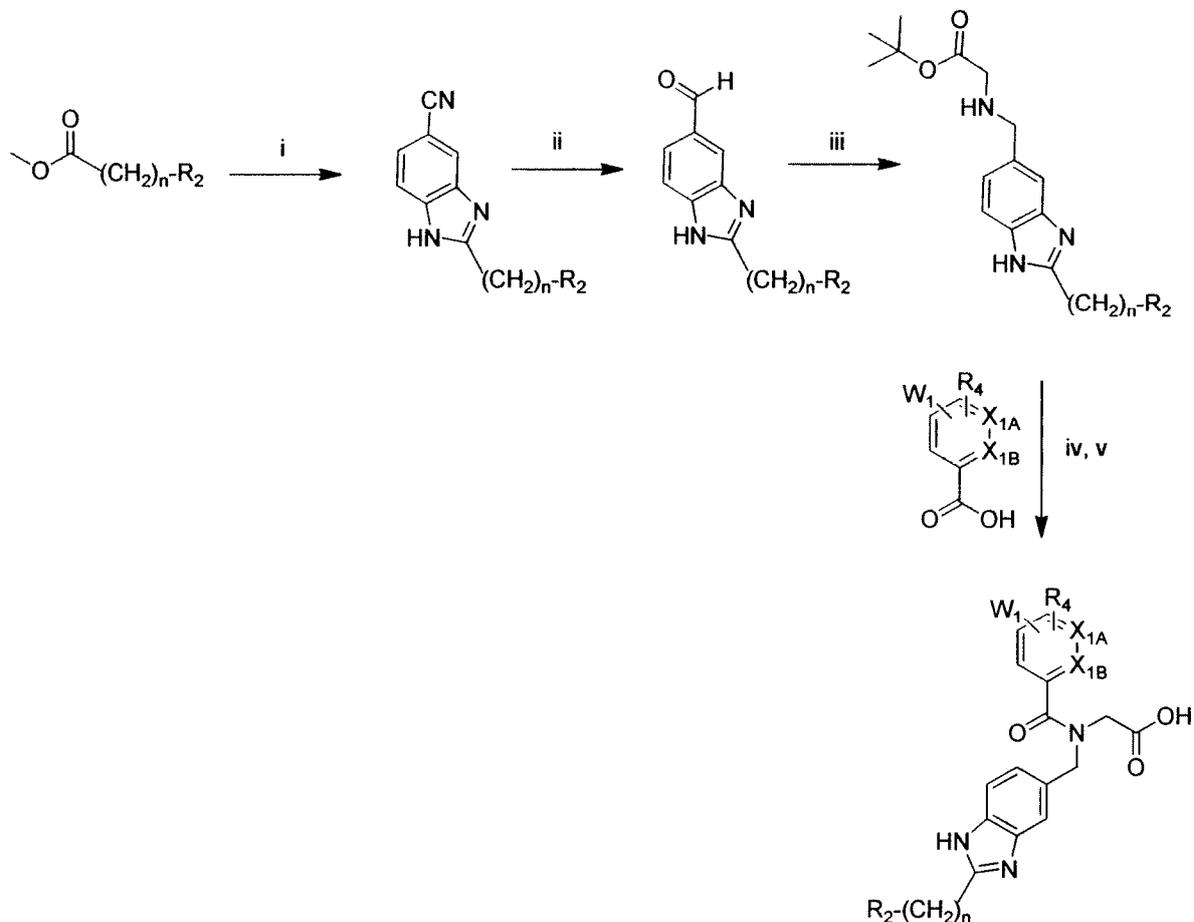
Reactivos: (i) $\text{HO-NH-C(=NH)-(CH}_2)_n\text{-R}_2$; (ii) TFA, DCM.

Esquema 30:



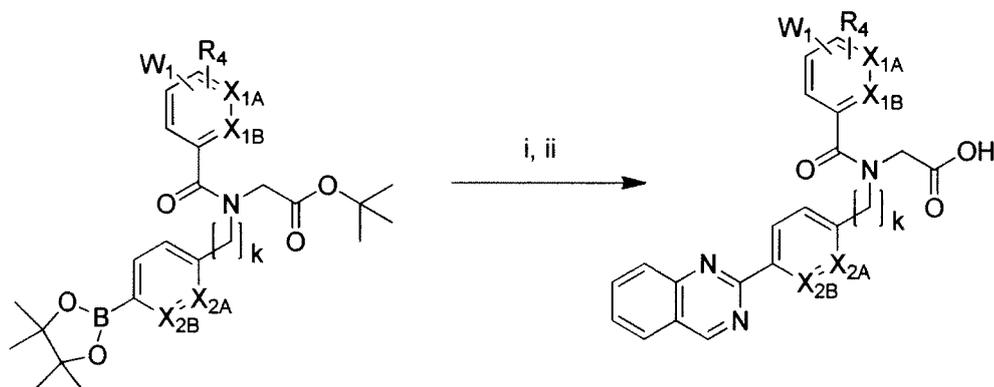
Reactivos: (i) 4-Bromobenzamida, NMP; (ii) Hidruro de diisobutilaluminio, DCM; (iii) Hidrocloruro de *tert*-butil glicina, triacetoxihidrobórato de tetrametilamonio, DCM; (iv) HATU, DIEA, DMF; (v) Na_2CO_3 , $\text{B(OH)}_2\text{-(CH}_2)_n\text{-R}_2$, $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$, THF, acetonitrilo; (vi) TFA, DCM.

Esquema 31:



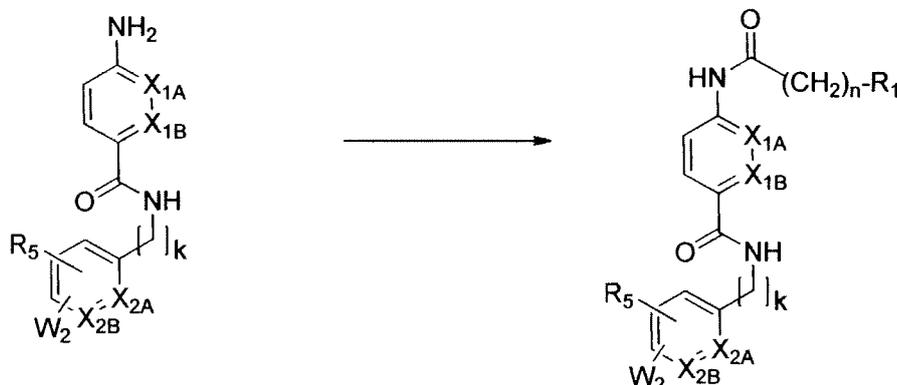
Reactivos: (i) 3,4-Diaminobenzonitrilo, trimetilaluminio, THF; (ii) Hidruro de diisobutilaluminio, THF; (iii) 2-Aminoacetato de *terc*-butilo, $\text{Na}(\text{OAc})_3\text{BH}$, DCM; (iv) HATU, TEA, DMF; (v) TFA, DCM. Otros compuestos bicíclicos pueden prepararse de una manera similar según se indica en el Esquema 20.

Esquema 21:



Reactivos: (i) bromuro o cloruro de arilo o heteroarilo, por ejemplo, 2-cloroquinazolina, usando Suzuki u otras condiciones de acoplamiento; (ii) TFA, DCM.

Esquema 22:



Reactivos: (i) ClCO-(CH₂)_n-R₁, TEA, DCM o HOOC-(CH₂)_n-R₁, HOBt, EDC, TEA, DMF.

Ejemplos

5 Métodos Generales

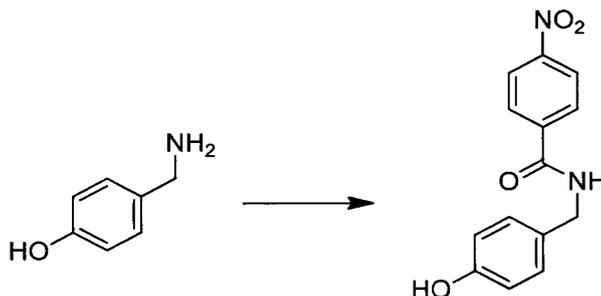
Se obtuvieron RMN ¹H (400 MHz) y RMN ¹³C (100 MHz) en solución de deuteriocloroformo (CDCl₃) o dimetilsulfóxido - D₆ (DMSO). Los espectros de RMN se procesaron usando Mestrec 5.3.0, MestReNova 6.0.3-5604 o MestReNovaLITE 5.2.5-5780. Se obtuvieron espectros de masas (CLEM) usando uno de estos 3 sistemas. Sistema 1: Sistema de HPLC Agilent 1100/6110 equipado con un Thompson ODS-A, 100A. Columna de 5 μ (50 x 4,6 mm) usando agua con ácido fórmico al 0,1 % como fase móvil A y acetonitrilo con ácido fórmico al 0,1 % como fase móvil B. *Método 1*: El gradiente fue 20-100 % con fase móvil B durante 2,5 min después mantenida al 100 % durante 2,5 min con un caudal de 1 ml/min. *Método 2*: 5 % durante 1 min, 5-95 % durante 9 min, después mantenido a 95 % durante 5 min, con un caudal de 1 ml/min. Sistema 2: CLEM Agilent 1200 equipado con una columna Agilent Zorbax Extend RRHT de 1,8 μm (4,6 x 30 mm) usando agua con ácido fórmico al 0,1 % como fase móvil A y acetonitrilo con ácido fórmico al 0,1 % como fase móvil B. *Método 3*: El gradiente fue 5-95 % de fase móvil B durante 3,0 min con un caudal de 2,5 ml/min, después mantenido a 95 % durante 0,5 min con un caudal de 4,5 ml/min. *Método 4*: 5-95 % durante 14 min con un caudal de 2,5 ml/min, después mantenido a 95 % durante 0,5 min con un caudal de 4,5 ml/min. Sistema 3: Sistema de CLEM Waters Fractionlynx, equipado con una columna Agilent Zorbax Extend RRHT de 1,8 μm, (4,6 x 30 mm) usando agua con ácido fórmico al 0,1 % como fase móvil A y acetonitrilo con ácido fórmico al 0,1 % como fase móvil B. Sistema 4: CLEM Agilent 1260 equipado con una columna Agilent Zorbax Extend RRHT de 1,8 μm (4,6 x 30 mm) usando agua con ácido fórmico al 0,1 % como fase móvil A y acetonitrilo con ácido fórmico al 0,1 % como fase móvil B. *Método 5*: El gradiente fue 5-95 % de fase móvil B durante 3,0 min con un caudal de 2,5 ml/min, después mantenido a 95 % durante 0,5 min con un caudal de 4,5 ml/min. *Método 6*: 5-95 % durante 14 min con un caudal de 2,5 ml/min, después mantenido a 95 % durante 0,5 min con un caudal de 4,5 ml/min. *Método 7 (usando el Sistema 1)*: 40-95 % durante 0,5 min, después mantenido a 95 % durante 6 min, después 95-40 % durante 0,5 min con un caudal de 1 ml/min. *Método 8 (usando el Sistema 1)*: El gradiente fue 20-100 % con fase móvil B durante 2,5 min después mantenida al 100 % durante 4,5 min con un caudal de 1 ml/min. *Método 9 (usando el Sistema 4)*: 5-95 % durante 14 min con un caudal de 2,5 ml/min, después mantenido a 95 % durante 0,5 min con un caudal de 4,5 ml/min. *Método 10 (usando el Sistema 4)*: El gradiente fue 5-95 % de fase móvil B durante 3,0 min con un caudal de 2,5 ml/min, después mantenido a 95 % durante 0,5 min con un caudal de 4,5 ml/min. La piridina, el diclorometano (DCM), el tetrahidrofurano (THF) y el tolueno usados en los procedimientos fueron de en frascos Aldrich Sure-Seal o de disolvente seco Acros AcroSeal y se mantuvieron en una atmósfera de nitrógeno (N₂). Todas las reacciones se agitaron magnéticamente y las temperaturas son temperaturas de reacción externas. Las cromatografías se realizaron usando un sistema de purificación ultrarrápida Combiflash Rf o Combiflash Companion (Teledyne Isco) equipado con columnas de gel de sílice (SiO₂) Redisep (Teledyne Isco), Telos (Kinesis) o GraceResolv (Grace Davison Discovery Sciences). Se realizaron purificaciones de HPLC preparativa usando uno de estos dos sistemas. Sistema 1: sistema Varian ProStar/PrepStar, equipado con una columna Waters SunFire Prep C18 OBD, 5 μm (19 x 150 mm) usando agua que contenía ácido trifluoroacético al 0,05 % como fase móvil A y acetonitrilo con ácido trifluoroacético al 0,05 % como fase móvil B. El gradiente fue 40-95 % de fase móvil B durante 10 min, mantido a 95 % durante 5-10 min y después vuelta a 40 % durante 2 min con un caudal de 18 ml/min. Las fracciones se recogieron usando un colector de fracciones Varian Prostar por detección UV a 254 nm y se evaporaron usando una bomba de vacío Savant SpeedVac Plus o una Genevac EZ-2. Sistema 2: Sistema Waters Fractionlynx equipado con una columna Agilent Prep-C18, 5 μm (21,2 x 50 mm) usando agua que contenía ácido fórmico al 0,1 % como fase móvil A y acetonitrilo con ácido fórmico al 0,1 % como fase móvil B. El gradiente fue 45-95 % de fase móvil B durante 7,5 min, mantenido a 95 % durante 1 min y después devuelto a 45 % durante 1,5 min con un caudal de 28 ml/min. Las fracciones se recogieron por detección UV a 254 nm o por masa y se evaporaron usando un Genevac EZ-2. Los compuestos que pueden formar sales se supone que son la sal de ácido trifluoroacético (TFA) o de ácido fórmico. Se realizaron reacciones de hidrogenación usando un reactor Thales Nanotechnology H-Cube equipado con el CatCart especificado o usando técnicas de laboratorio convencionales. Se

usan las siguientes abreviaturas: acetato de etilo (EA), trietilamina (TEA), *N*-hidroxibenzotriazol (HOBt), hidrocloreto de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (EDC), *N,N*-dimetilformamida (DMF), dimetilacetamida (DMA), Dicarbonato de di-*tert*-butilo (Boc₂O), *N,N*-Diisopropiletilamina (DIEA), ácido acético (AcOH), ácido clorhídrico (HO), *Hexafluorofosfato de O*-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (HATU), 4-dimetilaminopiridina (DMAP), *tert*-butanol (*t*-BuOH), hidruro sódico (NaH), triacetoxiborohidruro sódico [Na(OAc)₃BH].

Procedimientos experimentales

Los compuestos que no entran dentro de las reivindicaciones adjuntas deben considerarse únicamente como compuestos de referencia.

N-(4-hidroxibencil)-4-nitrobenzamida (INT-1)



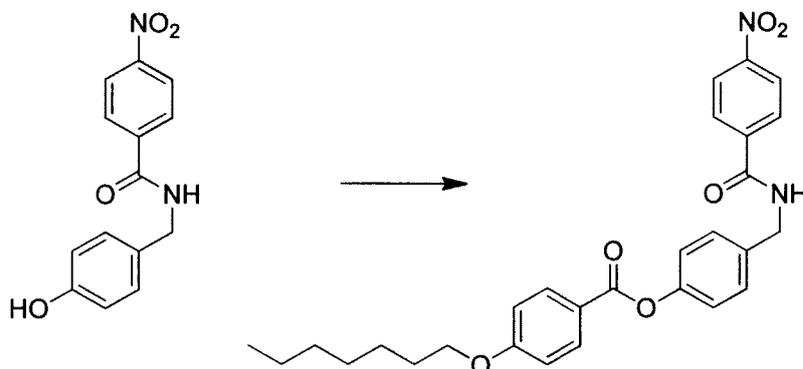
A una solución en agitación de 4-hidroxibencilamina (0,5 g, 4,06 mmol) y TEA (2,26 ml, 16,24 mmol) en DCM (20 ml) a 0 °C se añadió cloruro de 4-nitrobenzoílo (1,66 g, 8,93 mmol) y se dejó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (100 ml), se lavó con NaHCO₃ (50 ml) y la capa orgánica se redujo a sequedad. El residuo resultante se diluyó con MeOH (25 ml) y DCM (5 ml), a lo que se añadió NaOH (18,0 ml, 1,0 M). Después de agitar a temperatura ambiente durante 10 min, el análisis mostró que el material bis-acilado se había escindido para dar el producto mono-acilado deseado. La mezcla de reacción se acidificó con ácido acético hasta que fue neutra y el MeOH se retiró al vacío. El producto se extrajo en DCM (50 ml) y se lavó con salmuera (50 ml). El residuo orgánico se purificó por cromatografía (EA/hexanos), para proporcionar 647 mg (58 %) de *N*-(4-hidroxibencil)-4-nitrobenzamida INT-1. CLEM-IEN(m/z) calculado para C₁₄H₁₂N₂O₄: 272; encontrado 273 [M+H]⁺, t_R = 1,84 min (Método 5).

Procedimiento General 1. Preparación de aril ésteres mediante acoplamiento de péptidos

A una solución en agitación del ácido adecuado (1-1,2 equiv.) y DMAP (0,1 equiv.) en DCM se añadió DCC (1,3-1,5 equiv.). Después de 10 min, el fenol (1 equiv.) se añadió y la mezcla de reacción se agitó durante hasta 4 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción en bruto se diluyó con DCM y se lavó con NaHCO₃. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄ y se concentró. Los productos finales se purificaron por cromatografía o HPLC preparativa. Como alternativa, los productos finales pueden purificarse directamente a partir de la mezcla de reacción en bruto.

Procedimiento General 2. Preparación de aril ésteres mediante cloruros de ácido

A una solución en agitación de fenol (1,0-1,1 equiv.) en DCM a 0 °C o temperatura ambiente, se añadió TEA (1,5-4,0 equiv.), seguido de un cloruro de ácido (1,0-2,4 equiv.). La mezcla de reacción puede agitarse a 0 °C durante 30 min, añadirse opcionalmente DMAP (0,25 equiv.), después agitarse a temperatura ambiente durante hasta 18 h. Como alternativa, la mezcla de reacción puede agitarse o someterse a ultrasonidos a temperatura ambiente durante hasta 18 h. La reacción se interrumpió con NaHCO₃ y la capa acuosa se extrajo con DCM. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄ y se concentró. Los productos finales se purificaron por cromatografía o HPLC preparativa. Como alternativa, los productos finales pueden purificarse directamente a partir de la mezcla de reacción en bruto. O, la mezcla de reacción en bruto puede usarse en la siguiente etapa sin purificación.

4-(heptiloxi)benzoato de 4-((4-nitrobenzamido)metil)fenilo (**INT-2**)

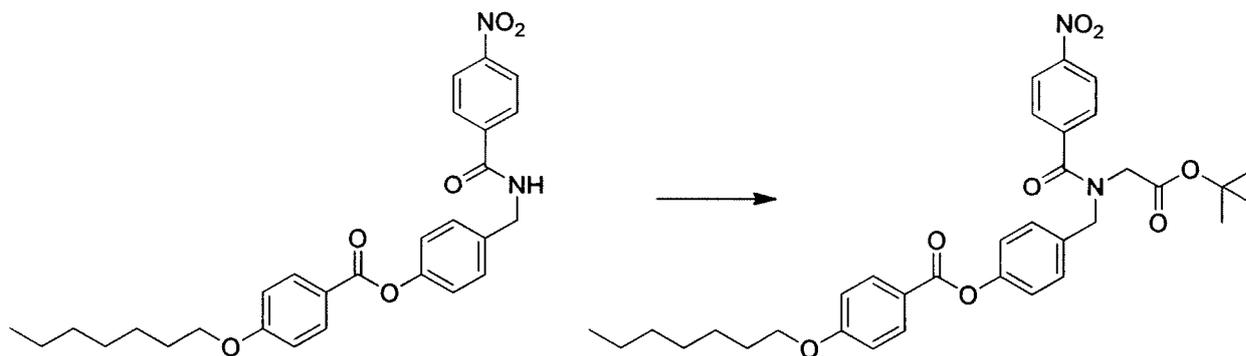
Preparado usando el *Procedimiento General 2*: A una solución en agitación de *N*-(4-hidroxibencil)-4-nitrobenzamida **INT-1** (647 mg, 2,38 mmol) en DCM (10 ml) a 0 °C se añadió TEA (1,03 ml, 7,13 mmol), seguido de cloruro de 4-(heptiloxi)benzoilo (12,4 ml, 2,85 mmol). La suspensión se sometió a ultrasonidos hasta que fue transparente, después se diluyó con DCM (50 ml) y se lavó con NaHCO₃ (20 ml). La capa orgánica se concentró y se purificó por cromatografía (EA/hexanos) para proporcionar 857 mg (73 %) de 4-(heptiloxi)benzoato de 4-((4-nitrobenzamido)metil)fenilo **INT-2**. CLEM-IEN (m/z) calculado para C₂₈H₃₀N₂O₆: 490; encontrado 491[M+H]⁺, t_R = 3,41 min (*Método 5*).

10 **Procedimiento General 3.** Introducción de ácido mediante aminación reductora

A una solución en agitación de aldehído (1 equiv.) en DCM se añadió aminoacetato (1,0-1,1 equiv.). Después de agitar a temperatura ambiente durante 1 h, se añadió triacetoxiborohidruro sódico (2 equiv.) y la reacción se agitó durante una noche. La mezcla de reacción en bruto se inactivó con NaHCO₃ y se agitó durante 5 min. La capa acuosa se extrajo con DCM y la capa orgánica se secó sobre MgSO₄ y se concentró. El producto se aisló mediante cromatografía.

15 **Procedimiento General 4.** Introducción de ácido mediante alquilación

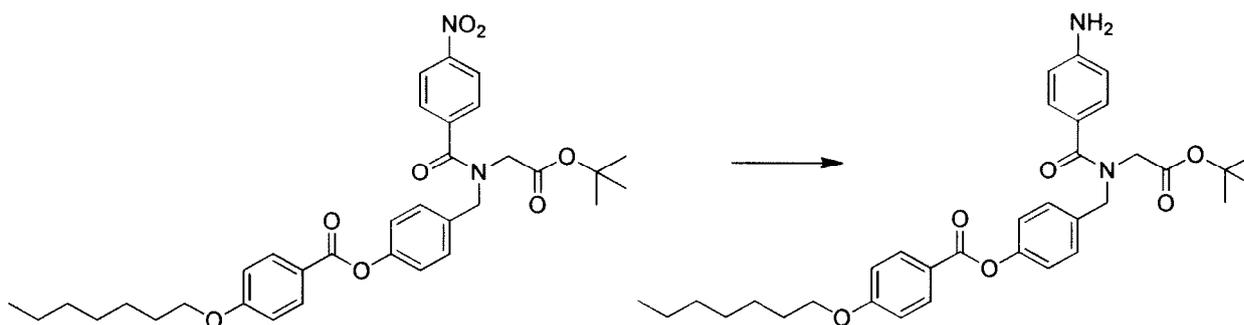
A una solución en agitación de la amina o amida adecuada (1 equiv.) en DMF se añadió hidruro sódico (1,1-2,2 equiv.) o TEA (2 equiv.) o DIEA (2 equiv.). Después de agitar a temperatura ambiente durante 5 min, el bromoacetato (1,0-2,3 equiv.) se añadió y la mezcla se agitó durante hasta 18 h. La mezcla de reacción en bruto se diluyó con EA y se lavó con salmuera. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se concentró y el producto final se aisló mediante cromatografía.

20 4-(Heptiloxi)benzoato de 4-((*N*-(2-(*tert*-butoxi)-2-oxoetil)-4-nitrobenzamido)metil)fenilo (**INT-3**)

Preparado usando el *Procedimiento General 4*: A una solución en agitación de 4-(heptiloxi)benzoato de 4-((4-nitrobenzamido)metil)fenilo **INT-2** (857 mg, 1,75 mmol) en DMF (7 ml) se añadió hidruro sódico (77,0 mg, 1,92 mmol). Después de 5 min, se añadió 2-bromoacetato de *tert*-butilo (0,30 ml, 2,01 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 1 h, se añadieron más cantidades de 2-bromoacetato de *tert*-butilo (0,297 ml, 2,01 mmol) e hidruro sódico (77,0 mg, 1,92 mmol) y la reacción se agitó durante 1 h más. La mezcla de reacción se diluyó con EA (100 ml) y se lavó con salmuera (200 ml). La capa orgánica se concentró y se purificó por cromatografía (EA/hexanos) para proporcionar 888 mg (84 %) de 4-(heptiloxi)benzoato de 4-((*N*-(2-(*tert*-butoxi)-2-oxoetil)-4-nitrobenzamido)metil)fenilo **INT-3**. CLEM-IEN(m/z) calculado para C₃₄H₄₀N₂O₈: 604; m/z no observado, t_R = 3,62 min (*Método 5*).

Procedimiento General 5. Reducción de aril nitro a una aril amina

A una solución en agitación de aril nitro (1 equiv.) en THF purgado con N₂ se añadió paladio sobre carbono. La mezcla de reacción se sometió a una atmósfera de H₂ a temperatura ambiente o a 40 °C durante hasta 4 h. La mezcla de reacción puede filtrarse sobre una capa de celite y concentrarse el disolvente. El material en bruto puede llevarse hacia adelante sin purificación adicional o purificarse por cromatografía o HPLC preparativa. Como alternativa, a una solución en agitación de aril nitro (1 equiv.) en THF y agua (3:1) se añadió ditionita sódica (3 equiv.). La mezcla de reacción se calentó a 65 °C durante hasta 3 h. La mezcla de reacción en bruto se diluyó con EA y se lavó con salmuera. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se concentró y el producto final se aisló mediante cromatografía.

10 **4-(heptiloxi)benzoato de 4-((4-amino-N-(2-(terc-butoxi)-2-oxoetil)benzamido)metil)fenilo (INT-4)**

Preparado usando el *Procedimiento General 5*: Una solución de 4-(heptiloxi)benzoato de 4-((N-(2-(terc-butoxi)-2-oxoetil)-4-nitrobenzamido)metil)fenilo **INT-3** (88₈ mg, 1,47 mmol) en THF (15 ml) se hidrogenó en un H-Cube (cartucho de Pd 55 mmol/C, 1 ml/min, volumen de 15 ml). La mezcla de reacción se concentró para proporcionar 896 mg de 4-(heptiloxi)benzoato de 4-((4-amino-N-(2-(terc-butoxi)-2-oxoetil)benzamido)metil)fenilo **INT-4**. El material en bruto se llevó hacia adelante sin purificación adicional. CLEM-IEN(m/z) calculado para C₃₄H₄₂N₂O₆: 574; encontrado 475 [M+H-Boc]⁺, t_R = 3,48 min (*Método 5*). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,20 - 8,04 (m, 2H), 7,44 - 7,26 (m, 4H), 7,19 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,01 - 6,90 (m, 2H), 6,63 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 4,73 (s, 2H), 4,04 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 3,80 - 3,67 (m, 2H), 1,89 - 1,76 (m, 2H), 1,45 (s, 9H), 1,42-1,23 (m, 8H), 0,90 (t, J = 6,9 Hz, 3H).

20 **Procedimiento General 6.** Preparación de amidas mediante acoplamiento de péptidos

A una solución en agitación del ácido adecuado (1-1,5 equiv.), amina (1 equiv.) y TEA (1-3 equiv.) en DMF se añadió HATU (1-1,2 equiv.). La mezcla de reacción se agitó durante hasta 18 h. O, a una solución en agitación del ácido adecuado (1-1,5 equiv.) en DMF se añadieron HOBT (1,5 equiv.) y EDC (1,5 equiv.). Después de agitar durante hasta 2 h, se añadieron la amina (1 equiv.) en DMF y TEA o DIEA (0-2 equiv.) y la mezcla de reacción se agitó durante 18 h a temperatura ambiente.

La mezcla de reacción en bruto se diluyó con EA o DCM y se lavó con NaHCO₃ o HCl 1 N y salmuera. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄ y se concentró. Los productos finales se purificaron por cromatografía o HPLC preparativa, o se usaron en la siguiente etapa sin purificación adicional. Como alternativa, los productos finales pueden purificarse directamente a partir de la mezcla de reacción en bruto.

30 **Procedimiento General 7.** Preparación de amidas mediante cloruros de ácido

A una solución en agitación de amina (1 equiv.) en DCM a 0 °C o temperatura ambiente se añadieron un cloruro de ácido (1,0-2,8 equiv.) y TEA o DIPEA (1,5-5,0 equiv.). La mezcla de reacción se agitó temperatura ambiente durante hasta 18 h. La mezcla de reacción se diluyó con NaHCO₃. La capa acuosa se extrajo con DCM y la capa orgánica se secó sobre MgSO₄. El disolvente se concentró y los productos finales se purificaron por cromatografía o HPLC preparativa. Como alternativa, los productos finales pueden purificarse directamente desde la mezcla de reacción en bruto o la mezcla de reacción en bruto puede usarse en la siguiente etapa sin purificación.

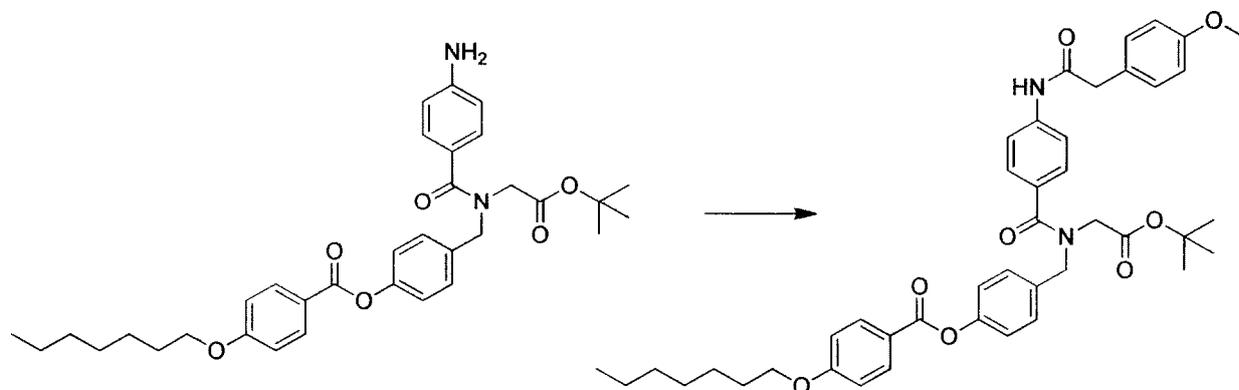
Procedimiento General 8. Desprotección de ácidos t-butílicos o aminas protegidas con Boc

A una solución en agitación de *terc*-butoxi amina (1 equiv.) en DCM se añadió exceso de TFA (50-110 equiv.) o exceso de ácido clorhídrico (4 M, 5-10 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente o a 30 °C durante hasta 18 h. Los productos finales se purificaron por cromatografía o HPLC preparativa. Como alternativa, la mezcla de reacción puede concentrarse y llevarse hacia adelante sin purificación adicional.

Los Compuestos 1-2 se prepararon a partir del **INT-4** usando los *Procedimientos Generales 7* y después *8*. Los Compuestos 3-15, 89 y 90 se prepararon usando los *Procedimientos Generales 2, 3, 7, 5, 6* y *8* secuencialmente. Los Compuestos 91-127 se prepararon a partir del **INT-4** usando los *Procedimientos Generales 6* después *8*. Los Compuestos 133-165 se prepararon a partir del **INT-4** usando los *Procedimientos Generales 7* después *8*. El

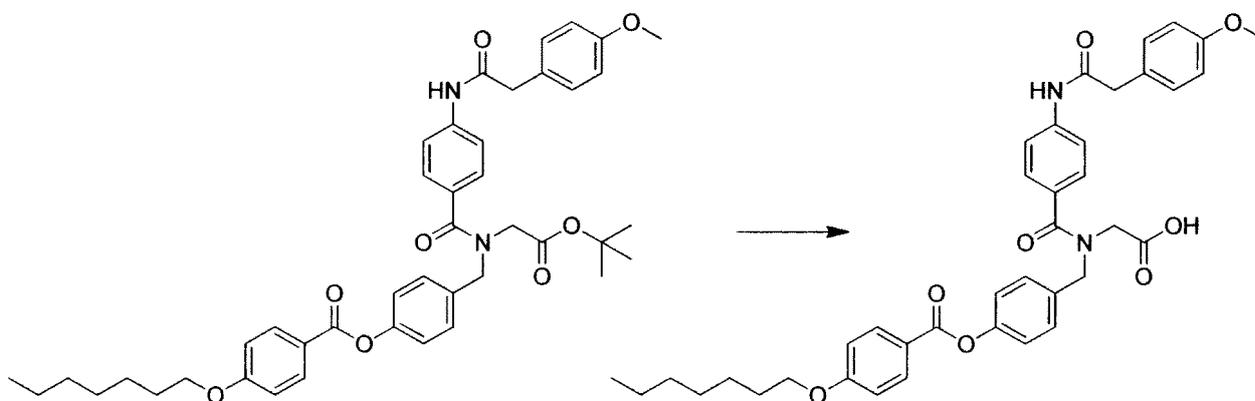
Compuesto **176** se preparó a partir del **INT-4** usando el *Procedimiento General 8*.

4-(heptiloxi)benzoato de 4-((N-(2-(terc-butoxi)-2-oxoetil)-4-(2-(4-metoxifenil)acetamido)benzamido)metil)fenilo (**INT-5**)



- 5 Preparado usando el *Procedimiento General 7*: A una solución en agitación de 4-(heptiloxi)benzoato de 4-((4-amino-N-(2-(terc-butoxi)-2-oxoetil)benzamido)metil)fenilo **INT-4** (70 mg, 0,12 mmol) en DCM (2 ml) se añadió TEA (0,042 ml, 0,31 mmol) y cloruro de 2-(4-metoxifenil)acetilo (0,85 ml, 0,171 mmol). Se añadieron más cantidades de TEA (0,042 ml, 0,31 mmol) y cloruro de 2-(4-metoxifenil)acetilo (0,85 ml, 0,171 mmol) y la reacción se agitó durante 30 min para producir 4-(heptiloxi)benzoato de 4-((N-(2-(terc-butoxi)-2-oxoetil)-4-(2-(4-metoxifenil)acetamido)benzamido)metil)fenilo **INT-5**. La mezcla de reacción en bruto se concentró a un volumen de 1,0 ml y se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional. CLEM-IEN(m/z) calculado para $C_{43}H_{50}N_2O_8$: 722; m/z no observado, t_R = 3,24 min (*Método 3*).

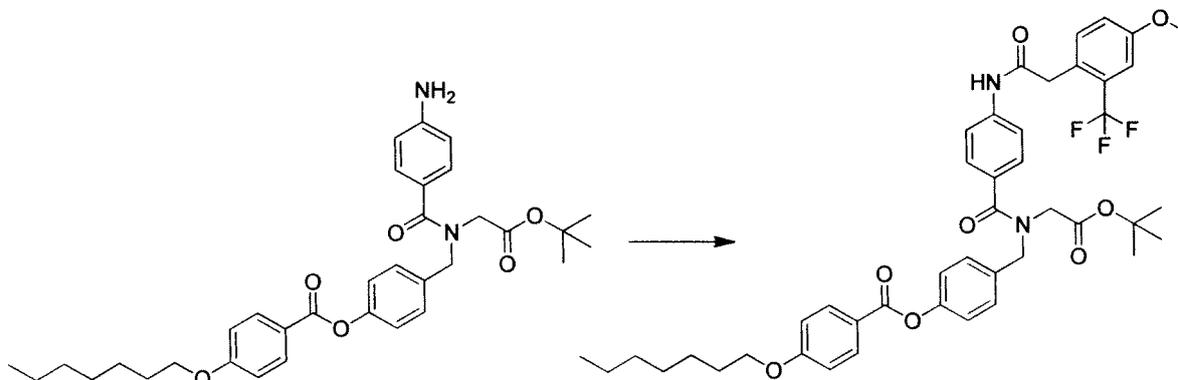
Ácido 2-(N-(4-((4-(heptiloxi)benzoil)oxi)encil)-4-(2-(4-metoxifenil)acetamido)benzamido)-acético (Compuesto **1**)



- 15 Preparado usando el *Procedimiento General 8*: A 4-(heptiloxi)benzoato de 4-((N-(2-(terc-butoxi)-2-oxoetil)-4-(2-(4-metoxifenil)acetamido)benzamido)metil)fenilo en bruto **INT-5** (70 mg) se añadió TFA (1 ml). Después de agitar durante 1 h, el disolvente se concentró y el producto se purificó por HPLC preparativa para proporcionar 19 mg (23 %) de ácido 2-(N-(4-((4-(heptiloxi)benzoil)oxi)encil)-4-(2-(4-metoxifenil)acetamido)benzamido)-acético **1**. CLEM-IEN(m/z) calculado para $C_{39}H_{42}N_2O_8$: 667; encontrado 666 $[M-H]^-$, t_R = 9,51 min (*Método 4*). RMN 1H (400 MHz, DMSO) δ 12,80 (s, 1H), 10,31 (s, 1H), 8,16 - 7,97 (m, 2H), 7,69 - 7,58 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,48 - 7,27 (m, 4H), 7,28 - 7,19 (d, J = 8,1 Hz, 4H), 7,15 - 7,05 (m, 2H), 6,93 - 6,82 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 4,74 - 4,51 (d, J = 35,4 Hz, 2H), 4,15 - 3,80 (m, 4H), 3,71 (s, 3H), 3,66 (s, 2H), 1,84 - 1,66 (m, 2H), 1,48 - 1,19 (m, 8H), 0,93 - 0,80 (t, J = 6,6 Hz, 3H).

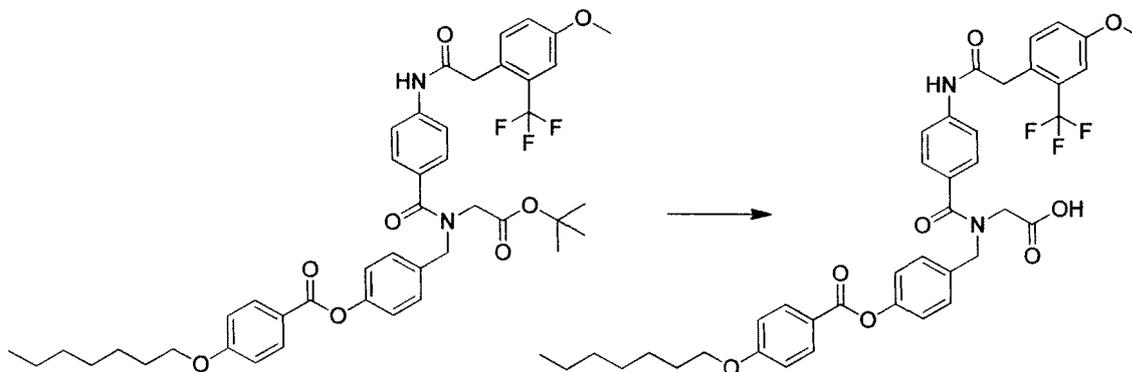
4-(heptiloxi)benzoato de 4-((4-amino-*N*-(2-(*tert*-butoxi)-2-oxoetil)benzamido)metil)fenilo (INT-6)

4-((*N*-(2-(*tert*-butoxi)-2-oxoetil)-4-(2-(4-metoxi-2-



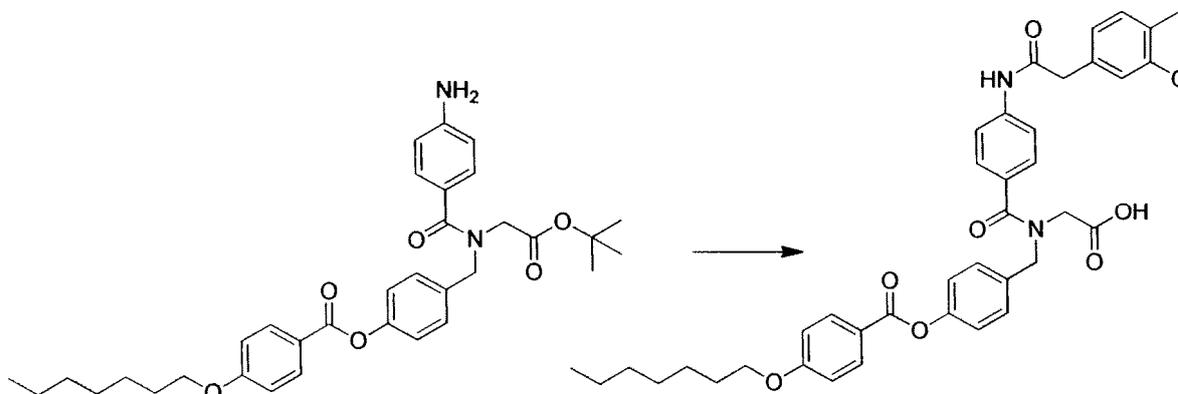
- 5 Preparado usando el *Procedimiento General 7*: A ácido 2-(4-metoxi-2-(trifluorometil)fenil)acético (299 mg, 1,28 mmol) en DCM (5 ml) y DMF (20 μ l) se añadió cloruro de oxalilo (0,117 ml, 1,34 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 30 min, Se añadieron 4-(heptiloxi)benzoato de 4-((4-amino-*N*-(2-(*tert*-butoxi)-2-oxoetil)benzamido)metil)fenilo **INT-4** (700 mg, 1,22 mmol) y TEA (0,424 ml, 3,05 mmol) en DCM (10 ml). La reacción se agitó durante 1 h, después se diluyó con DCM (100 ml) y se lavó con NaHCO₃ (100 ml). El producto en bruto se purificó por cromatografía para proporcionar 555 mg (58 %) de 4-(heptiloxi)benzoato de 4-((*N*-(2-(*tert*-butoxi)-2-oxoetil)-4-(2-(4-metoxi-2-(trifluorometil)fenil)acetamido)benzamido)metil)fenilo **INT-6**. CLEM-IEN (m/z) calculado para C₄₄H₄₉F₃N₂O₈: 791; m/z no observado, t_R = 3,28 min (*Método 4*).

Ácido 2-(*N*-(4-((4-(heptiloxi)benzoil)oxi)bencil)-4-(2-(4-metoxi-2-(trifluorometil)fenil)acetamido)benzamido)acético (Compuesto 3)



- 15 Preparado usando el *Procedimiento General 8*: A fenilo 4-(heptiloxi) benzoato de 4-((*N*-(2-(*tert*-butoxi)-2-oxoetil)-4-(2-(4-metoxi-2-(trifluorometil)fenil)acetamido)benzamido)metil)fenilo **INT-6** (555 mg, 0,702 mmol) en DCM (3 ml) se añadió TFA (3 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, después se purificó por cromatografía (EA/hexanos + ácido acético al 1%) para proporcionar 385 mg (74 %) de ácido 2-(*N*-(4-((4-(heptiloxi)benzoil)oxi)bencil)-4-(2-(4-metoxi-2-(trifluorometil)fenil)acetamido)benzamido)acético **3**. CLEM-IEN (m/z) calculado para C₄₀H₄₁F₃N₂O₈: 734; m/z no observado, t_R = 11,42 min (*Método 2*). RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 12,83 (s, 1H), 10,35 (s, 1H), 8,14 - 8,01 (m, 2H), 7,65 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,54 - 7,29 (m, 5H), 7,29 - 7,16 (m, 4H), 7,14-7,01 (m, 2H), 4,69 (s, 1H), 4,61 (s, 1H), 4,08 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 4,00 (s, 1H), 3,94 (s, 1H), 3,86 (s, 2H), 3,83 (s, 3H), 1,81 - 1,68 (m, 2H), 1,48 - 1,22 (m, 8H), 0,92-0,81 (t, J = 6,8 Hz, 3H).

Ácido 2-(N-(4-((4-(heptiloxi)benzoil)oxi)bencil)-4-(2-(3-metoxi-4-metilfenil)-acetamido)benzamido)acético (Compuesto 4)

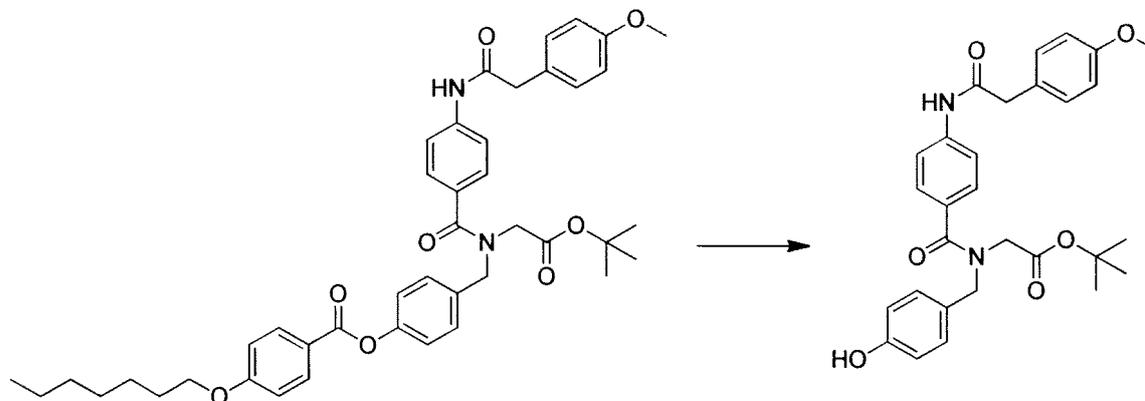


Preparado usando los *Procedimientos Generales* 6 y 8: A ácido 2-(3-metoxi-4-metilfenil)acético (14,1 mg, 0,08 mmol) se añadieron HOBt (12,0 mg, 0,08 mmol) en DMF (0,1 ml) y EDC (15,0 mg, 0,08 mmol) en DMF (0,1 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante 30 min, se añadieron 4-(heptiloxi)benzoato de 4-((4-amino-N-(2-(*tert*-butoxi)-2-oxoetil)benzamido)metil)fenilo **INT-4** (30 mg, 0,05 mmol) y TEA (0,019 ml, 0,10 mmol) en DMF (0,3 ml). La reacción se agitó durante 18 h, después se purificó por HPLC preparativa para proporcionar 4-(heptiloxi)benzoato de 4-((N-(2-(*tert*-butoxi)-2-oxoetil)-4-(2-(3-metoxi-4-metilfenil)acetamido)benzamido)metil)fenilo. A 4-(heptiloxi)benzoato de 4-((N-(2-(*tert*-butoxi)-2-oxoetil)-4-(2-(3-metoxi-4-metilfenil)acetamido)benzamido)metil)fenilo en DCM (1,0 ml) se añadió TFA (0,2 ml). La reacción se agitó a 30 °C durante 6 h. La reacción se concentró para proporcionar 22,3 mg (65 %) de ácido 2-(N-(4-((4-(heptiloxi)benzoil)oxi)bencil)-4-(2-(3-metoxi-4-metilfenil)acetamido)benzamido)acético **4**. CLEM-IEN(m/z) calculado para C₄₀H₄₄N₂O₈: 680; m/z no observado, *t_R* = 11,45 min (*Método* 2). RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 10,32 (s, 1H), 8,06 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,64 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,43 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,40 - 7,28 (m, 3H), 7,24 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,17 - 7,02 (m, 3H), 6,91 (s, 1H), 6,79 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 4,62 (d, *J* = 36,2 Hz, 2H), 4,08 (t, *J* = 6,5 Hz, 2H), 3,95 (d, *J* = 28,6 Hz, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,60 (s, 2H), 2,10 (s, 3H), 1,74 (dd, *J* = 9,8, 4,8 Hz, 2H), 1,48 - 1,24 (m, 8H), 0,86 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H).

Procedimiento General 9. Hidrólisis de ésteres a ácidos o fenoles

A una solución en agitación de éster (1 equiv.) en THF o dioxano y MeOH, se añadió NaOH o LiOH (1,0-2,0 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente o 60 °C durante hasta 18 h. La mezcla de reacción se neutralizó con AcOH o HCl y se diluyó con agua o se concentró. Si la mezcla de reacción se diluyó con agua, se añadió HCl para acidificar la mezcla de reacción a un pH de ~2. El precipitado resultante se aisló por filtración para producir el producto que puede purificarse por cromatografía, HPLC preparativa o llevarse hacia adelante sin purificación. Si la mezcla de reacción se concentró, el material en bruto se diluyó con DCM o EA y se lavó con salmuera. La capa orgánica se concentró y se purificó por cromatografía o HPLC preparativa para dar el producto final. Como alternativa, el material en bruto puede llevarse hacia adelante sin purificación.

2-(N-(4-hidroxibencil)-4-(2-(4-metoxifenil)acetamido)benzamido)acetato de *tert*-butilo (INT-7)

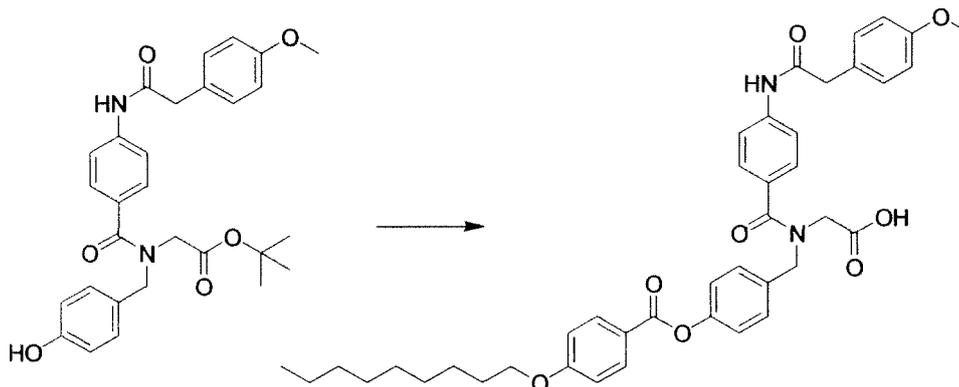


Preparado usando el *Procedimiento General* 9: A una solución en agitación de 4-(heptiloxi)benzoato de 4-((N-(2-(*tert*-butoxi)-2-oxoetil)-4-(2-(4-metoxifenil)acetamido)benzamido)metil)fenilo **INT-5** (6,38 g, 8,83 mmol) en THF (50 ml) se añadió NaOH 1 N (16 ml). La reacción se agitó durante 1 h. Se añadió MeOH (10 ml) provocando que se clarificara la mezcla de reacción turbia. La reacción se agitó durante 3 h y después se neutralizó con AcOH. La mezcla en bruto se concentró, después se diluyó con DCM (60 ml) y se lavó con salmuera (30 ml). La capa orgánica

se concentró y se purificó por cromatografía (EA/hexanos) para proporcionar 2,5 g (56 %) de 2-(*N*-(4-hidroxibencil)-4-(2-(4-metoxifenil)acetamido)benzamido)acetato de *tert*-butilo **INT-7**. CLEM-IEN(*m/z*) calculado para C₂₉H₃₂N₂O₆: 504; encontrado 503 [M-H]⁻, *t_R* = 2,09 min. (Método 3). RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 10,22 (s, 1H), 9,41 - 9,29 (m, 1H), 7,69 - 7,59 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 7,42-7,20 (m, 4H), 7,19 - 6,96 (m, 2H), 6,91 - 6,84 (m, 2H), 6,76 - 6,68 (m, 2H), 4,58 - 4,35 (m, 2H), 3,90 - 3,76 (m, 2H), 3,71 (s, 3H), 3,57 (s, 2H), 1,49 - 1,21 (m, 9H).

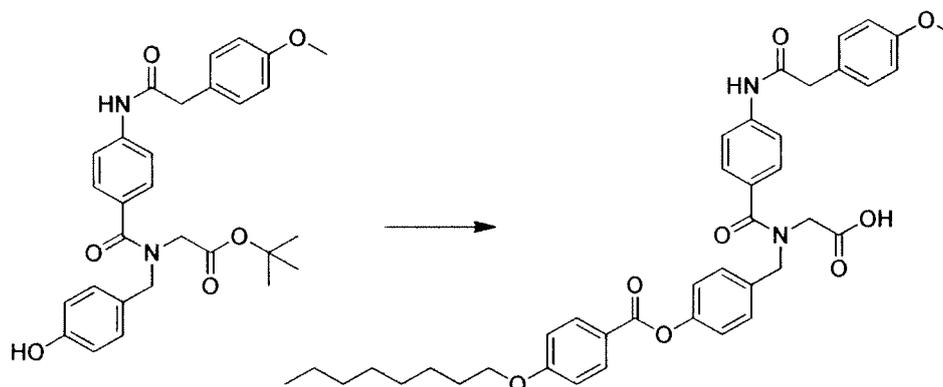
Los Compuestos 16-62 se prepararon usando los *Procedimientos Generales* 2, 3, 7, 5, 7, 9, 2 y 8 secuencialmente. Los Compuestos 63 y 64 se prepararon usando los *Procedimientos Generales* 2, 3, 7, 5, 7, 9, 2, 5, 7, y 8 secuencialmente. Los Compuestos 185-187 se prepararon a partir del **INT-7** usando los *Procedimientos Generales* 2 después 8.

10 **Ácido 2-(4-(2-(4-metoxifenil)acetamido)-*N*-(4-((4-(noniloxi)benzoil)oxi)bencil)benzamido)acético (Compuesto 16)**



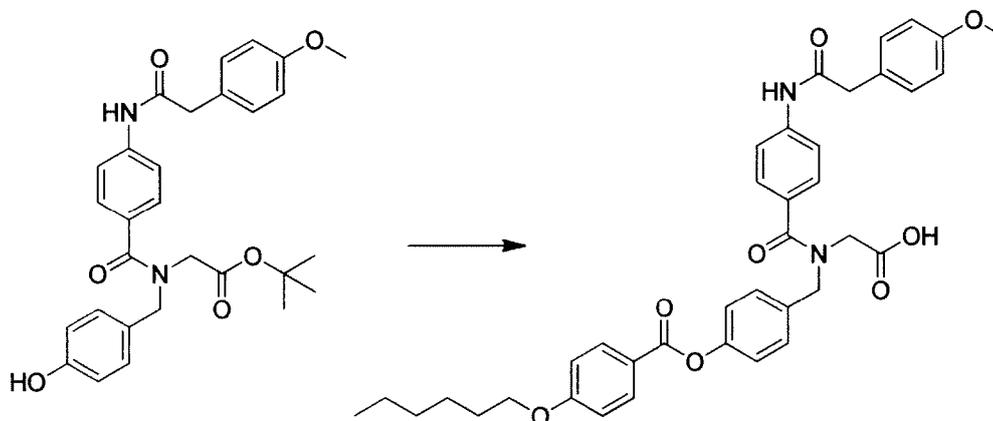
Preparado usando los *Procedimientos Generales* 2 y 8: A una solución en agitación de ácido 4-(noniloxi)benzoico (31 mg, 0,119 mmol) en DCM (0,5 ml) se añadieron DMF (1 gota) y cloruro de oxalilo (0,011 ml, 0,127 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. A esta mezcla se añadió una solución de 2-(*N*-(4-hidroxibencil)-4-(2-(4-metoxifenil)acetamido)benzamido)acetato de *tert*-butilo **INT-7** (40 mg, 0,079 mmol) y TEA (0,022 ml, 0,159 mmol) en DCM (1 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y después se añadió TFA (1 ml). Después de agitar durante 2 h, el disolvente se concentró y el producto se purificó por HPLC preparativa para proporcionar 6,6 mg (12 %) de ácido 2-(4-(2-(4-metoxifenil)acetamido)-*N*-(4-((4-(noniloxi)benzoil)oxi)bencil) benzamido)acético **16**. CLEM-IEN(*m/z*) calculado para C₄₁H₄₆N₂O₈: 695; encontrado 694 [M-H]⁻, *t_R* = 10,43 min (Método 4). RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 10,30 (s, 1H), 8,05 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,64 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,47 - 7,27 (m, 4H), 7,23 (d, *J* = 8,0 Hz, 4H), 7,10 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H), 6,87 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 4,62 (d, *J* = 35,9 Hz, 2H), 4,07 (t, *J* = 6,5 Hz, 2H), 3,92 (d, *J* = 40,2 Hz, 2H), 3,71 (s, 3H), 3,56 (s, 2H), 1,85 - 1,66 (m, 2H), 1,53 - 1,10 (m, 12H), 0,85 (t, *J* = 6,7 Hz, 3H).

25 **Ácido 2-(4-(2-(4-metoxifenil)acetamido)-*N*-(4-((4-(octiloxi)benzoil)oxi)bencil) benzamido)acético (Compuesto 17)**



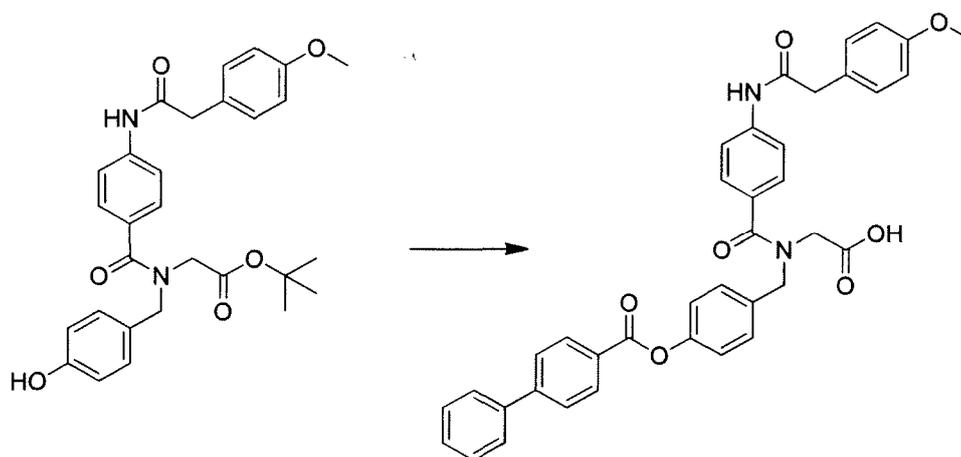
Preparado usando los *Procedimientos Generales* 2 y 8: A una solución en agitación de ácido 4-(octiloxi)benzoico (30 mg, 0,119 mmol) en DCM (0,5 ml) se añadieron DMF (1 gota) y cloruro de oxalilo (0,011 ml, 0,127 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. A esta mezcla se añadió una solución de 2-(*N*-(4-hidroxibencil)-4-(2-(4-metoxifenil)acetamido)benzamido)acetato de *tert*-butilo **INT-7** (40 mg, 0,079 mmol) y TEA (0,022 ml, 0,159 mmol) en DCM (1 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y después se añadió TFA (1 ml). Después de agitar durante 2 h, el disolvente se concentró y el producto se purificó por HPLC preparativa para proporcionar 7,6 mg (14 %) de ácido 2-(4-(2-(4-metoxifenil)acetamido)-*N*-(4-((4-(octiloxi)benzoil)oxi)bencil)benzamido)acético **17**. CLEM-IEN(*m/z*) calculado para C₄₀H₄₄N₂O₈: 680; encontrado 679 [M-H]⁻, *t_R* = 9,96 min (Método 4).

Ácido 2-(N-(4-((4-(hexiloxi)benzoil)oxi)bencil)-4-(2-(4-metoxifenil)acetamido)benzamido)acético (Compuesto 18)



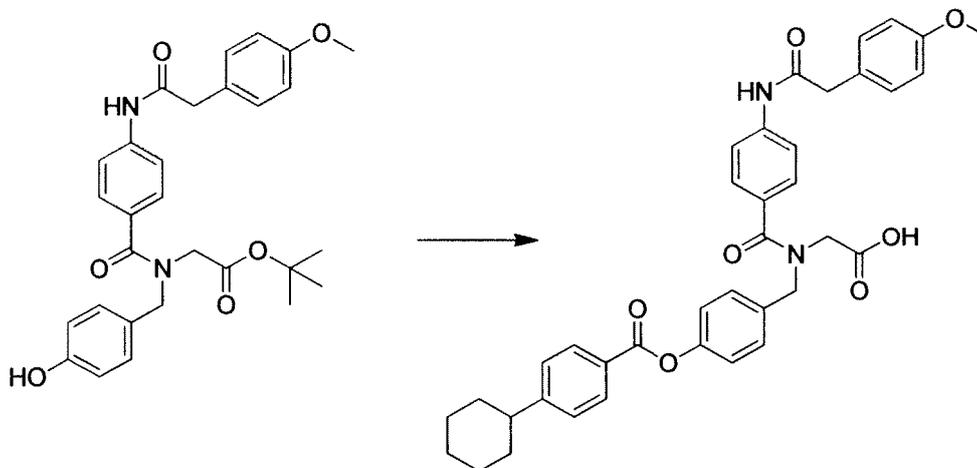
Preparado usando los *Procedimientos Generales 2 y 8*: A una solución en agitación de ácido 4-(hexiloxi)benzoico (26 mg, 0,119 mmol) en DCM (0,5 ml) se añadieron DMF (1 gota) y cloruro de oxalilo (0,011 ml, 0,127 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. A esta mezcla se añadió una solución de 2-(N-(4-hidroxibencil)-4-(2-(4-metoxifenil)acetamido)benzamido)acetato de *tert*-butilo **INT-7** (40 mg, 0,079 mmol) y TEA (0,022 ml, 0,159 mmol) en DCM (1 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y después se añadió TFA (1 ml). Después de agitar durante 2 h, el disolvente se concentró y el producto se purificó por HPLC preparativa para producir 18,2 mg (35 %) de ácido 2-(N-(4-((4-(hexiloxi)benzoil)oxi)bencil)-4-(2-(4-metoxifenil)acetamido)benzamido)acético **18**. CLEM-IEN (m/z) calculado para C₃₈H₄₀N₂O₈: 652; encontrado 651 [M-H]⁻, t_R = 9,01 min (*Método 4*). RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 12,80 (s, 1H), 10,25 (s, 1H), 8,10 - 7,99 (m, 2H), 7,68 - 7,62 (m, 2H), 7,50 - 7,19 (m, 8H), 7,17 - 7,07 (m, 2H), 6,91 - 6,84 (m, 2H), 4,70 - 4,54 (d, J = 35,9 Hz, 2H), 4,12-4,04 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 4,00 - 3,86 (d, J = 34,1 Hz, 2H), 3,72 (s, 3H), 3,56 (s, 2H), 1,79 - 1,69 (m, 2H), 1,47 - 1,38 (m, 2H), 1,37 - 1,28 (ddd, J = 7,6, 3,9, 2,1 Hz, 4H), 0,91 - 0,84 (m, 3H).

15 Ácido 2-(N-(4-((1,1'-bifenil]-4-carbonil)oxi)bencil)-4-(2-(4-metoxifenil)acetamido)-benzamido}acético (Compuesto 32)



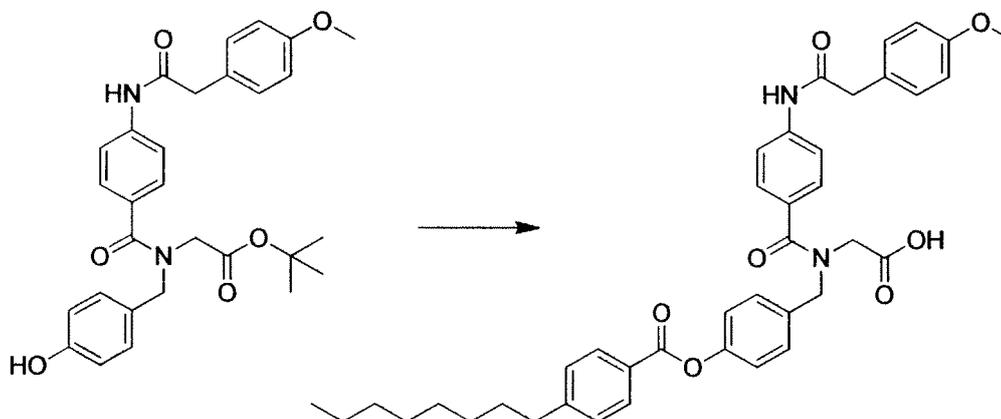
Preparado usando los *Procedimientos Generales 2 y 8*: A una solución en agitación de 2-(N-(4-hidroxibencil)-4-(2-(4-metoxifenil)acetamido)benzamido)acetato de *tert*-butilo **INT-7** (40 mg, 0,079 mmol) y TEA (0,022 ml, 0,159 mmol) en DCM (1 ml) se añadieron cloruro de [1,1'-bifenil]-4-carbonilo (26 mg, 0,119 mmol). La reacción se agitó durante 18 h y después se añadió TFA (1 ml). Después de agitar durante 2 h, el disolvente se concentró y el producto se purificó por HPLC preparativa para proporcionar 12,5 mg (25 %) de ácido 2-(N-(4-((1,1'-bifenil]-4-carbonil)oxi)bencil)-4-(2-(4-metoxifenil)acetamido)benzamido)acético **32**. CLEM-IEN (m/z) calculado para C₃₈H₃₂N₂O₇: 629; encontrado 628 [M-H]⁻, t_R = 7,83 min (*Método 4*). RMN (400 MHz, DMSO) δ 10,31 (s, 1H), 8,21 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,92 (d, J = 8,4 Hz, 3H), 7,79 (d, J = 7,7 Hz, 2H), 7,65 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,58 - 7,41 (m, 4H), 7,41 - 7,17 (m, 6H), 6,88 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 4,64 (d, J = 36,7 Hz, 2H), 3,95 (d, J = 33,6 Hz, 2H), 3,72 (s, 3H), 3,57 (s, 2H).

Ácido 2-(N-(4-((4-ciclohexilbenzoil)oxi)encil)-4-(2-(4-metoxifenil)acetamido)benzamido)acético (Compuesto 39)



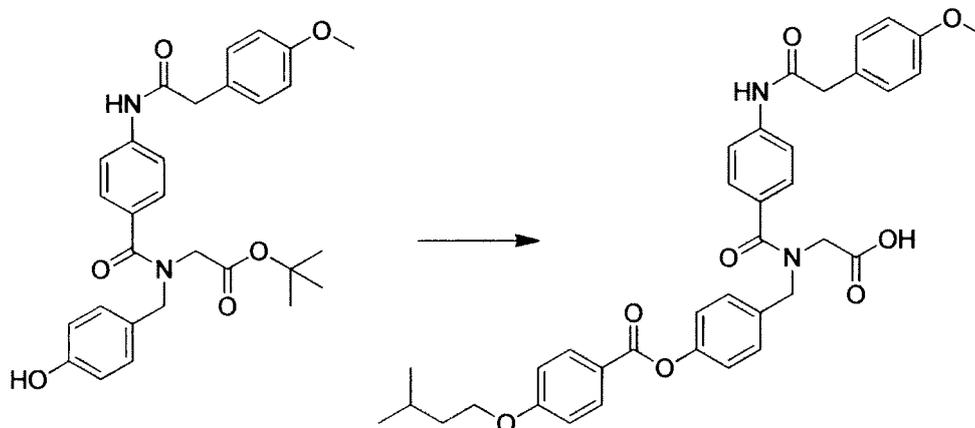
Preparado usando los *Procedimientos Generales 2 y 8*: A una solución en agitación de ácido 4-ciclohexilbenzoico (24 mg, 0,119 mmol) en DCM (0,5 ml) se añadieron DMF (1 gota) y cloruro de oxalilo (0,011 ml, 0,127 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. A esta mezcla se añadió una solución de 2-(77-(4-hidroxibencil)-4-(2-(4-metoxifenil)acetamido)benzamido)acetato de *terc*-butilo **INT-7** (40 mg, 0,079 mmol) y TEA (0,022 ml, 0,159 mmol) en DCM (1 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h y después se añadió TFA (1 ml). Después de agitar durante 2 h, el disolvente se concentró y el producto se purificó por HPLC preparativa para proporcionar para proporcionar 22,2 mg (44 %) de ácido 2-(N-(4-((4-ciclohexilbenzoil)oxi)encil)-4-(2-(4-metoxifenil)acetamido)benzamido)acético **39**. CLEM-IEN(m/z) calculado para $C_{38}H_{38}N_2O_7$: 634; encontrado 633 $[M-H]^-$, $t_R = 8,92$ min (*Método 4*). RMN 1H (400 MHz, DMSO) δ 10,30 (s, 1H), 8,04 (d, $J = 7,7$ Hz, 2H), 7,64 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 7,45 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H), 7,39 - 7,26 (m, 3H), 7,24 (d, $J = 8,4$ Hz, 4H), 6,88 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 4,62 (d, $J = 36,7$ Hz, 2H), 3,94 (d, $J = 31,7$ Hz, 2H), 3,72 (s, 2H), 3,57 (s, 3H), 2,63 (t, $J = 10,7$ Hz, 1H), 1,76 (dd, $J = 36,3, 11,5$ Hz, 5H), 1,53-1,16 (m, 5H).

15 Ácido 2-(4-(2-(4-metoxifenil)acetamido)-N-(4-((4-octilbenzoil)oxi)encil)benzamido)acético (Compuesto 40)



Preparado usando los *Procedimientos Generales 2 y 8*: A una solución en agitación de ácido 4-octilbenzoico (42 mg, 0,178 mmol) en DCM (0,5 ml) se añadieron DMF (1 gota) y cloruro de oxalilo (0,016 ml, 0,190 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. A esta mezcla se añadió una solución de 2-(N-(4-hidroxibencil)-4-(2-(4-metoxifenil)acetamido)benzamido)acetato de *terc*-butilo **INT-7** (60 mg, 0,119 mmol) y TEA (0,050 ml, 0,357 mmol) en DCM (1 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h y después se añadió TFA (1 ml). Después de agitar durante 2 h, el disolvente se concentró y el producto se purificó por HPLC preparativa para proporcionar 15,3 mg (19 %) de ácido 2-(4-(2-(4-metoxifenil)acetamido)-N-(4-((4-octilbenzoil)oxi)encil)benzamido)acético **40**. CLEM-IEN(m/z) calculado para $C_{40}H_{44}N_2O_7$: 664; encontrado 665 $[M+H]^+$, $t_R = 10,33$ min (*Método 4*). RMN 1H (400 MHz, DMSO) δ 10,31 (s, 1H), 8,04 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 7,65 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 7,50 - 7,21 (m, 10H), 6,89 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 4,63 (d, $J = 36,7$ Hz, 2H), 3,95 (d, $J = 33,1$ Hz, 2H), 3,73 (s, 3H), 3,58 (s, 2H), 2,76 - 2,64 (m, 2H), 1,61 (s, 2H), 1,36 - 1,10 (m, 10H), 0,86 (t, $J = 6,8$ Hz, 3H).

2-(N-(4-((4-(isopentiloxi)benzoil)oxi)bencil)-2-(4-metoxifenil)acetamido)benzamido) ácido acético (Compuesto 46)



Preparado usando los *Procedimientos Generales 2 y 8*: A una solución en agitación de ácido 4-(isopentiloxi)benzoico (37 mg, 0,178 mmol) en DCM (0,5 ml) se añadió DMF (1 gota) y cloruro de oxalilo (0,016 ml, 0,190 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. A esta mezcla se añadió una solución de 2-(77-(4-hidroxibencil)-4-(2-(4-metoxifenil)acetamido)benzamido)acetato de *terc*-butilo **INT-7** (60 mg, 0,119 mmol) y TEA (0,050 ml, 0,357 mmol) en DCM (1 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h y después se añadió TFA (1 ml). Después de agitar durante 2 h, el disolvente se concentró y el producto se purificó por HPLC preparativa para proporcionar 41,2 mg (54 %) de ácido 2-(N-(4-((4-(isopentiloxi)benzoil)oxi)bencil)-4-(2-(4-metoxifenil)acetamido)benzamido)acético **46**. CLEM-IEN(m/z) calculado para C₃₇H₃₈N₂O₈: 638; encontrado 637 [M-H]⁻, t_R = 8,44 min (*Método 4*). RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 12,75 (s, 1H), 10,24 (s, 1H), 8,13 - 8,02 (m, 2H), 7,69 - 7,62 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,48 - 7,28 (m, 4H), 7,26 - 7,19 (dt, J = 6,7, 1,9 Hz, 4H), 7,16 - 7,08 (m, 2H), 6,93 - 6,83 (m, 2H), 4,72-4,54 (d, J = 31,5 Hz, 2H), 4,16 - 4,08 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 4,05 - 3,86 (d, J = 27,0 Hz, 2H), 3,71 (s, 3H), 3,57 (s, 2H), 1,88 - 1,75 (dp, J = 13,3, 6,7 Hz, 1H), 1,72-1,62 (c, J = 6,7 Hz, 2H), 0,97 - 0,86 (d, J = 6,6 Hz, 6H).

Procedimiento General 10. Preparación de sulfonamidas mediante cloruros de sulfonilo

A una solución en agitación de amina (1 equiv.) en DCM o THF se añadieron TEA o *terc*-butóxido potásico (1,5-3 equiv.) y el cloruro de sulfonilo adecuado (1,2-2,5 equiv.). La mezcla de reacción se agitó temperatura ambiente o a 50 °C durante hasta 18 h y después se concentró. Los productos finales se purificaron por cromatografía o HPLC preparativa. Como alternativa, la mezcla de reacción en bruto puede llevarse hacia adelante sin purificación adicional.

El Compuesto **65** se preparó usando los *Procedimientos Generales 2, 3, 7, 5, 7, 9, 2, 5, 10 y 8* secuencialmente. Los Compuestos 179-184 se prepararon a partir del **INT-4** usando los *Procedimientos Generales 10* después **8**.

Procedimiento General 11. Hidrólisis de carbamatos para dar aminas

A una solución en agitación de carbamato (1 equiv.) en DCM se añadió exceso de TFA (6-50 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante hasta 2 h. La mezcla de reacción se concentró y el producto en bruto se usó sin purificación adicional.

El Compuesto **66** se preparó usando los *Procedimientos Generales 7, 11, 4, 7 y 8* secuencialmente. El Compuesto **67** se preparó usando los *Procedimientos Generales 2, 3, 7 y 8* secuencialmente. El Compuesto **68** se preparó usando los *Procedimientos Generales 7, 9, 6 y 8* secuencialmente. Los Compuestos 69-72 se prepararon usando los *Procedimientos Generales 2, 3, 7, 8 y 6* secuencialmente. Los Compuestos 73-74 se prepararon usando los *Procedimientos Generales 2, 11, 7, 5, 7 y 8* secuencialmente. El Compuesto **75** se preparó usando los *Procedimientos Generales 2, 11 y 7* secuencialmente. Los Compuestos **76-78** se prepararon a partir del **INT-5** usando los *Procedimientos Generales 8 después 6*. El Compuesto **79** se preparó usando los *Procedimientos Generales 7, 9, 4, 6, 1 y 8* secuencialmente. Los Compuestos 80-81 se prepararon usando los *Procedimientos Generales 2, 11, 7, 4, 5, 7 y 8* secuencialmente. Los Compuestos 82-83 se prepararon usando los *Procedimientos Generales 4, 6, 2 y 8* secuencialmente.

Procedimiento General 12. Preparación de una amina secundaria o terciaria mediante aminación reductora

A una solución en agitación de aldehído o cetona (0,9-1 equiv.) en DCM o MTBE o THF se añadió una amina (0,9-1,1 equiv.). Después de agitar a temperatura ambiente durante hasta 18 h, se añadió una gota de ácido acético (opcional), seguido de triacetoxiborohidruro sódico o borohidruro sódico o triacetoxihidrobórato de tetrametilamonio (1-2 equiv.). La mezcla de reacción se agitó hasta 18 h. En algunos casos es necesario filtrar la mezcla de reacción, redissolver en un disolvente adecuado, tal como DCM o 1:1 de THF/MeOH y añadir triacetoxiborohidruro sódico o borohidruro sódico o triacetoxihidrobórato de tetrametilamonio (1-2 equiv.), después agitar hasta 18 h. La mezcla de

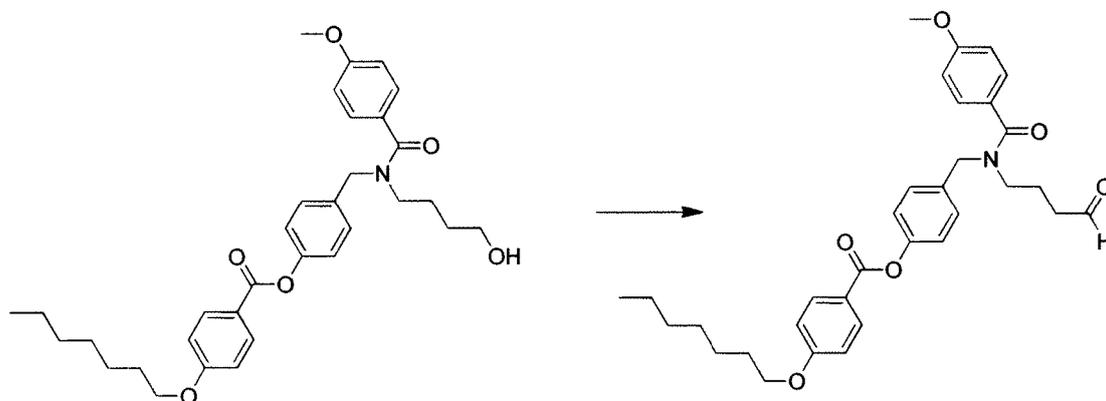
reacción en bruto se inactivó con NaHCO_3 y se agitó durante 5 min. La capa acuosa se extrajo con DCM o EA y la capa orgánica se secó sobre MgSO_4 y se concentró. El producto final se aisló por cromatografía o HPLC preparativa.

El Compuesto **84** se preparó usando los *Procedimientos Generales* 2, 3, 12 y 8 secuencialmente. El Compuesto **85** se preparó usando los *Procedimientos Generales* 2, 3, 6 y 8 secuencialmente. El Compuesto **86** se preparó usando los *Procedimientos Generales* 2, 3, 7, 5, 12 y 8 secuencialmente. El Compuesto **87** se preparó usando los *Procedimientos Generales* 2, 12 y 6 secuencialmente. El Compuesto **175** se preparó a partir del **INT-4** usando los *Procedimientos Generales* 12 después 8.

Los Compuestos **188** y **189** se prepararon a partir del **INT-7** usando los *Procedimientos Generales* 2, 5, 12 después 8.

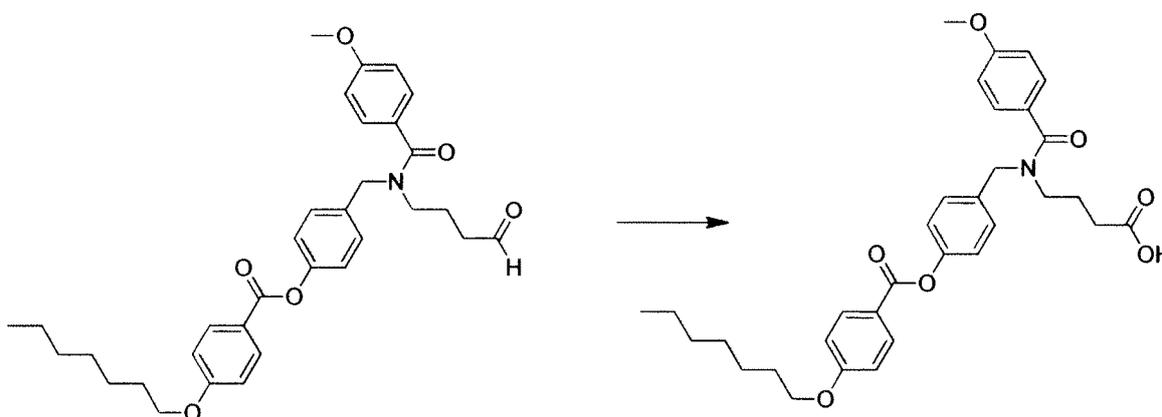
El Compuesto **191** se preparó usando los *Procedimientos Generales* 2, 12, 12, 5, 6 y 8 secuencialmente.

4-(Heptiloxi)benzoato de 4-((4-metoxi-*N*-(4-oxobutil)benzamido)metil)fenilo (**INT-8**)



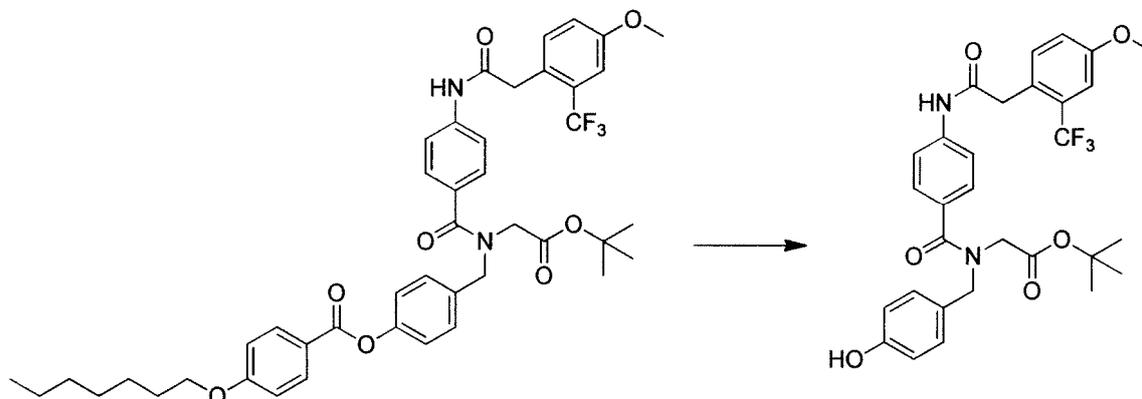
Se preparó a partir del compuesto **87**: A una solución en agitación de 4-(heptiloxi)benzoato de 4-((*N*-(4-hidroxybutil)-4-metoxibenzamido)metil)fenilo **87** (258 mg, 0,484 mmol) en DCM se añadió bicarbonato sódico (81 mg, 0,968 mmol) y peryodinano de Dess-Martin (308 mg, 0,726 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La reacción en bruto se diluyó con EA seguido de NaHCO_3 y $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$ ac. La mezcla bifásica se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La fase orgánica se separó, se lavó con NaHCO_3 , se secó sobre MgSO_4 y se concentró para producir 264 mg de 4-(heptiloxi)benzoato de 4-((4-metoxi-*N*-(4-oxobutil)benzamido)metil)fenilo en bruto **INT-8**. CLEM-IEN (m/z) calculado para $\text{C}_{33}\text{H}_{39}\text{NO}_6$: 545; encontrado 546 $[\text{M}+\text{H}]^+$, $t_R = 3,14$ min (*Método* 5).

Ácido 4-(*N*-(4-((4-(heptiloxi)benzoil)oxi)encil)-4-metoxibenzamido)butanoico (Compuesto **88**)



A una solución en agitación de 4-(heptiloxi)benzoato de 4-((4-metoxi-*N*-(4-oxobutil)benzamido)metil)fenilo **INT-8** (264 mg, 0,484 mmol) en *tert*-butanol (12 ml) se añadió 2-metilbut-2-eno (4,7 ml, 44,4 mmol). Se añadieron una solución de clorito sódico (400 mg, 4,42 mmol) y dihidrogenofosfato sódico (400 mg, 3,33 mmol) en H_2O (2,5 ml) y la reacción se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La reacción se interrumpió con $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$ ac. (10 ml) y salmuera (10 ml). La fase acuosa se extrajo con DCM y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO_4 y se concentraron. El producto en bruto se purificó por cromatografía (EA/hexanos) para proporcionar 150 mg (55 %) de ácido 4-(*N*-(4-((4-(heptiloxi)benzoil)oxi)encil)-4-metoxibenzamido)butanoico **88**. CLEM-IEN (m/z) calculado para $\text{C}_{33}\text{H}_{39}\text{NO}_7$: 561; encontrado 560 $[\text{M}-\text{H}]^-$, $t_R = 9,53$ min (*Método* 4).

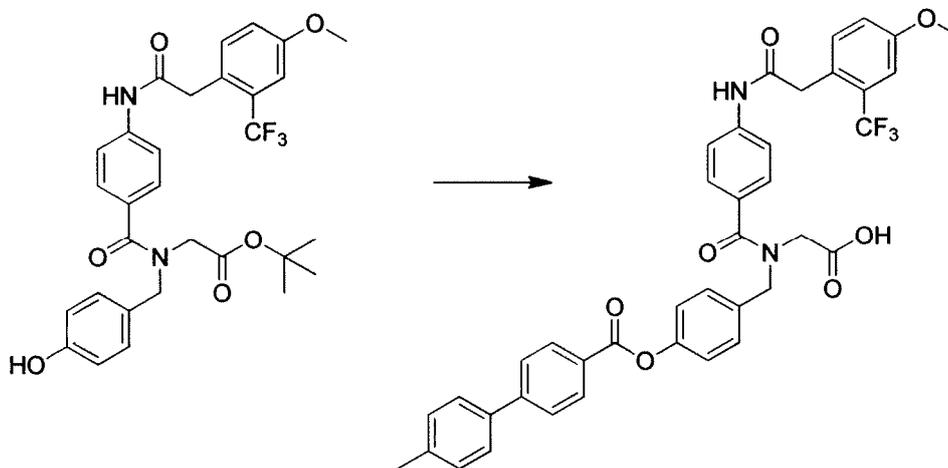
30

2-(N-(4-Hidroxibencil)-4-(2-(4-metoxi-2-(trifluorometil)fenil)acetamido)benzamido)acetato de terc-butilo (**INT-9**)

Preparado usando el *Procedimiento General 9*: A una solución en agitación de 4-(heptiloxi)benzoato de 4-((N-(2-(*terc*-butoxi)-2-oxoetil)-4-(2-(4-metoxi-2-(trifluorometil)fenil)acetamido)benzamido)metil)fenilo **INT-6** (2,53 g, 3,20 mmol) en THF (10 ml) y MeOH (50 ml) se añadió NaOH 2 N (3,2 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. La mezcla de reacción se acidificó con AcOH. La mezcla en bruto se concentró, después se diluyó con DCM (150 ml) y se lavó con salmuera (200 ml). La capa orgánica se concentró y se purificó por cromatografía (EA/hexanos) para proporcionar 1,64 g (88 %) de 2-(N-(4-hidroxibencil)-4-(2-(4-metoxi-2-(trifluorometil)fenil)acetamido)benzamido)acetato de *terc*-butilo **INT-9**. CLEM-IEN (m/z) calculado para C₃₀H₃₁F₃N₂O₆: 572; encontrado 571 [M-H]⁻, T_R = 2,30 min (*Método 3*).

Los Compuestos **192**, **207-271**, **273-276** y **371-390** se prepararon a partir del **INT-9** usando los *Procedimientos Generales 2* después 8. Los Compuestos **277** y **278** se prepararon a partir del **INT-9** usando los *Procedimientos Generales 2*, 8 después 5.

15 *Ácido 2-(4-(2-(4-metoxi-2-(trifluorometil)fenil)acetamido)-N-(4-((4'-metil-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)oxi)encil)benzamido)acético (Compuesto 192)*

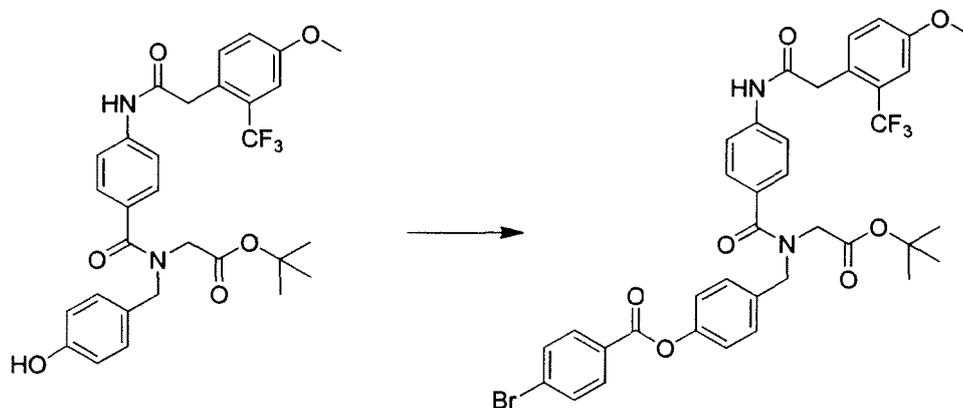


Preparado usando los *Procedimientos Generales 2 después 8*: A una solución en agitación de ácido 4'-metil-[1,1'-bifenil]-4-carboxílico (334 mg, 1,57 mmol) en DCM (10 ml) se añadieron DMF (5 gotas) y cloruro de oxalilo (0,14 ml, 1,68 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. A esta mezcla se añadió una solución de 2-(N-(4-hidroxibencil)-4-(2-(4-metoxifenil)acetamido)benzamido)acetato de *terc*-butilo **INT-9** (750 mg, 1,31 mmol) y TEA (0,37 ml, 2,62 mmol) en DCM (10 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y después se añadió DMAP (30 mg, 0,33 mmol). Después de 2 h más a temperatura ambiente, la reacción se diluyó con DCM (50 ml) y se lavó con NaHCO₃ (50 ml). Los materiales orgánicas se preabsorbieron sobre gel de sílice y se purificaron por cromatografía (EA/isohexanos). El material aislado se recogió en DCM (10 ml) y se añadió TFA (5 ml). Después de 2 h, el disolvente se retiró al vacío y el sólido se evaporó del éter dietílico (5 ml) e isohexanos (20 ml) para dar un sólido finamente molido. La trituración en DCM/isohexanos y el aislamiento por filtración dieron un polvo fino que se suspendió en agua (20 ml) y se aisló por filtración. El sólido se lavó con DCM e isohexanos (9:1, 50 ml), seguido de isohexanos (50 ml) para proporcionar 15,3 mg (19 %) de ácido 2-(4-(2-(4-metoxifenil)acetamido)-N-(4-((4-octilbenzoil)oxi)encil)benzamido)acético **192**. CLEM-IEN (m/z) calculado para C₄₀H₃₃F₃N₂O₇: 710; encontrado 711 [M+H]⁺, t_R = 8,81 min (*Método 9*). RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 12,96 - 12,60 (s, 1H), 10,36 (s, 1H), 8,25 - 8,16 (m, 2H), 7,94 - 7,84 (m, 2H), 7,75 - 7,62 (m, 4H), 7,55 - 7,27 (m, 9H), 7,25 - 7,15 (m,

2H), 4,70 (s, 1H), 4,61 (s, 1H), 4,03 (s, 1H), 3,95 (s, 1H), 3,8 - 3,78 (m, 5H), 2,37 (s, 3H).

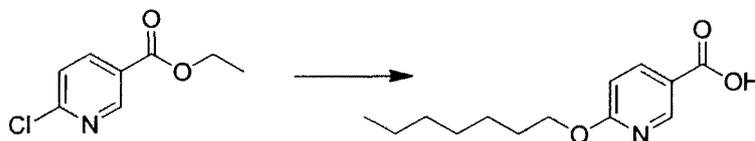
El Compuesto **193** se preparó a partir del **INT-1** usando los *Procedimientos Generales* 2, 4 después 5. Los Compuestos **194-206** se prepararon a partir del **INT-1** usando los *Procedimientos Generales* 2, 4, 5, 6 después 8.

5 **4-Bromobenzoato de 4-((N-(2-(*tert*-butoxi)-2-oxoetil)-4-(2-(4-metoxi-2-(trifluorometil)fenil)acetamido)benzamido)metil)fenilo (**INT-10**)**



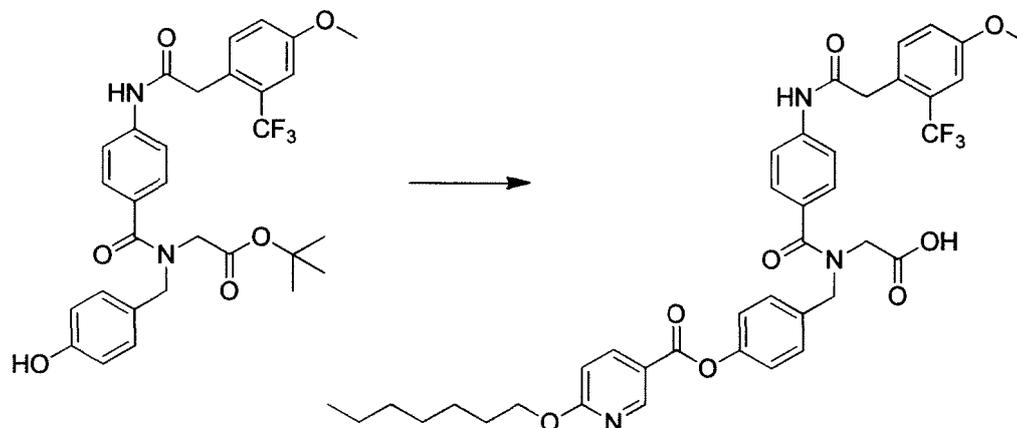
10 Preparado usando el *Procedimiento General* 2: A una solución en agitación de 2-(*N*-(4-hidroxi-bencil)-4-(2-(4-metoxi-2-(trifluorometil)fenil)acetamido)benzamido)acetato de *tert*-butilo **INT-9** (500 mg, 0,87 mmol) en DCM (10 ml) se añadió TEA (304 μ l, 2,18 mmol), seguido de cloruro de 4-bromobenzoilo (201 mg, 0,92 mmol). Después de 1 h, la mezcla de reacción se diluyó con DCM (50 ml) y se lavó con NaHCO_3 (50 ml). Los extractos orgánicos se preabsorbieron sobre gel de sílice y se purificaron por cromatografía (EA/isohexanos) para proporcionar 440 mg (63 %) de 4-bromobenzoato de 4-((*N*-(2-(*tert*-butoxi)-2-oxoetil)-4-(2-(4-metoxi-2-(trifluorometil)fenil)acetamido)benzamido)metil)fenilo **INT-10** en forma de un polvo de color blanco. CLEM-IEN (*m/z*) calculado para $\text{C}_{37}\text{H}_{34}\text{BrF}_3\text{N}_2\text{O}_7$: 755; encontrado 754 [$\text{M}-\text{H}$] $^-$, $t_R = 2,99$ min (*Método* 10).

15 **Ácido 6-(heptiloxi)nicotínico (**INT-11**)**



20 A una solución en agitación de heptan-1-ol (0,84 ml, 5,93 mmol) en THF (10 ml) a 0 °C se añadió hidruro sódico (0,25 g, 6,20 mmol, suspensión al 60 % en peso en aceite mineral). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente. Después de 1 h, se añadió una solución de 6-cloronicotinato de etilo (1,00 g, 5,39 mmol) en THF (5 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla de reacción se diluyó con EA (50 ml) y se lavó con salmuera (100 ml). Los extractos orgánicos se secaron sobre MgSO_4 y se evaporaron a sequedad. El residuo se diluyó con THF (5 ml) y MeOH (2 ml), después se añadió hidróxido de litio 1 N (1,08 ml, 1,08 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 18 h. La mezcla de reacción se acidificó mediante la adición de ácido acético (a pH 5) y los disolventes se retiraron al vacío. El producto se extrajo en EA (30 ml) y se lavó con agua (100 ml). Los extractos orgánicos se preabsorbieron sobre gel de sílice y se purificaron por cromatografía (EA/isohexanos) para proporcionar 131 mg (10 %) de ácido 6-(heptiloxi)nicotínico **INT-11** en forma de un polvo de color blanco. CLEM-IEN (*m/z*) calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{NO}_3$: 237; encontrado 238 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$, $t_R = 2,52$ min (*Método* 10).

Ácido 2-(N-(4-((6-(heptiloxi)nicotinoil)oxi)bencil)-4-(2-(4-metoxi-2-(trifluorometil)fenil)acetamido)benzamido)acético
(Compuesto **293**)



Preparado usando los *Procedimientos Generales 7 después 8*: A una solución en agitación de ácido 6-
5 (heptiloxi)nicotínico, ácido 4-octilbenzoico **INT-11** (25 mg, 0,105 mmol) en DCM (1 ml) se añadieron DMF (1 gota) y
cloruro de oxalilo (0,09 ml, 0,105 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. A esta
mezcla se añadió una solución de 2-(N'-(4-hidroxibencil)-4-(2-(4-metoxi-2-trifluorometil)fenil)acetamido)
10 benzamido)acetato de *terc*-butilo **INT-9** (40 mg, 0,070 mmol) y TEA (0,024 ml, 0,175 mmol) en DCM (1 ml). La
mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h y después se añadió TFA (1 ml). Después de
agitar durante 2 h, el disolvente se concentró y el producto se purificó por HPLC preparativa para proporcionar 2,7
15 mg (5 %) de ácido 2-(4-(2-(4-metoxifenil)acetamido)-N-(4-((4-octilbenzoil)oxi)bencil)benzamido)acético **293**. CLEM-
IEN (m/z) calculado para C₃₉H₄₀F₃N₃O₈: 735; encontrado 736 [M+H]⁺, t_R = 9,75 min (*Método 9*).

Procedimiento General 13. Preparación de aminas secundarias o terciarias, alcoholes secundarios o ésteres mediante alquilación

15 A una solución en agitación de haluro o mesilato (1,0-1,5 equiv.) en DMF o THF o acetonitrilo a 0 °C o temperatura
ambiente, se añadió una amina o alcohol o ácido (1 equiv.) y K₂CO₃ o TEA o DIEA (1-5 equiv.). La mezcla de
reacción se agitó a temperatura ambiente o 60 °C durante hasta 18 h. La mezcla de reacción se inactivó con
NaHCO₃ o salmuera, la capa acuosa se extrajo con EA o DCM, y la capa orgánica se secó sobre MgSO₄. Como
20 alternativa, la mezcla de reacción se diluyó con EA o DCM y se lavó con agua, y la capa orgánica se secó sobre
MgSO₄. El disolvente se concentró y los productos finales se purificaron por cromatografía o HPLC preparativa.
Como alternativa, los productos finales pueden purificarse directamente desde la mezcla de reacción en bruto o la
mezcla de reacción en bruto puede usarse en la siguiente etapa sin purificación.

El Compuesto **128** se preparó usando los *Procedimientos Generales 13, 6, 2 después 8*. Los Compuestos 129-131
se prepararon usando los *Procedimientos Generales 13, 6, 2 después 8*. Los Compuestos 166-174 se prepararon a
25 partir del **INT-4** usando los *Procedimientos Generales 13* y después **8**.

Procedimiento General 14. Preparación de carbamatos.

A una solución en agitación de cloroformiato de nitrofenilo (1,1 equiv.) en DCM o acetonitrilo a 0 °C se añadió el
alcohol o fenol adecuado (1 equiv.) en DCM o acetonitrilo, seguido de piridina o K₂CO₃ (2 equiv.). Después de 90
30 min, la mezcla de reacción se concentró y se purificó por cromatografía para proporcionar el carbamato de nitrofenilo
activado del alcohol o fenol. Como alternativa, la mezcla de reacción puede filtrarse y el filtrado concentrarse para
proporcionar el carbamato de nitrofenilo activado del alcohol o fenol. El carbamato de nitrofenilo resultante (1 equiv.)
se disolvió en DCM y piridina (2,0 equiv.), después se añadió gota a gota a una solución de amina (1 equiv.) en
DCM. Se añadió una cantidad catalítica de DMAP. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente o a 50 °C
35 durante hasta 18 h. La mezcla de reacción en bruto se diluyó con DCM y se lavó con NaHCO₃ y la capa orgánica se
secó sobre MgSO₄. El disolvente se concentró y el producto final se purificó por cromatografía o HPLC preparativa.
Como alternativa, la mezcla de reacción en bruto puede concentrarse y usarse en la siguiente etapa sin purificación.

El Compuesto **281** se preparó a partir del **INT-9** usando los *Procedimientos Generales 14, 8 después 12*. Los
Compuestos **294** y **295** se prepararon usando el **INT-4** y los *Procedimientos Generales 14* después **8**. El Compuesto
296 se preparó usando el **INT-9** y los *Procedimientos Generales 14* después **8**.

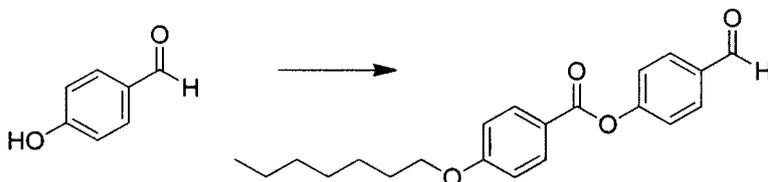
40 **Procedimiento General 15. Preparación de ureas.**

A una solución en agitación de cloroformiato de nitrofenilo (1,1 equiv.) en DCM a 0 °C se añadió (gota a gota) una
solución de la amina adecuada (1 equiv.) y DIEA (2 equiv.) en THF. Después de 90 min, se añadió una solución de
otra amina adecuada (1 equiv.) y DIEA (2 equiv.) en DCM a la mezcla de reacción. Se añadió una cantidad catalítica

de DMAP. Después de 40 h, la mezcla se concentró y se purificó por HPLC preparativa.

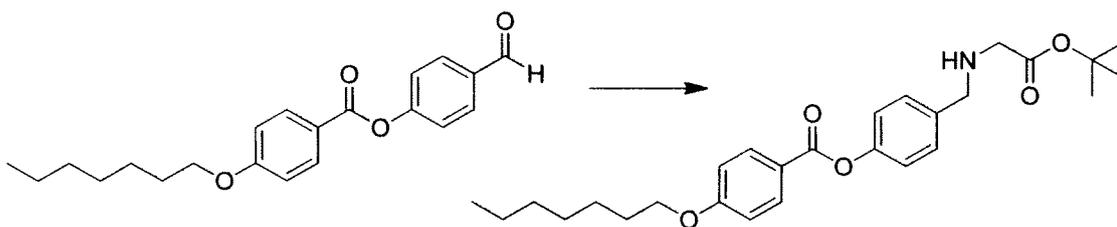
El Compuesto **297** se preparó usando los *Procedimientos Generales 15* después **8**.

4-(Heptiloxi)benzoato de 4-formilfenilo (INT-12)



- 5 Preparado usando el *Procedimiento General 2*: A una solución en agitación de ácido 4-(heptiloxi)benzoico (1,0 g, 4,23 mmol) en DCM (10 ml) se añadieron DMF (1 gota) y cloruro de oxalilo (0,47 ml, 5,5 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El disolvente se evaporó a alto vacío. Se añadió DCM (10 ml) y la mezcla de reacción se evaporó de nuevo a sequedad. El residuo se disolvió en DCM (10 ml), después se añadió a una mezcla en agitación de 4-hidroxibenzaldehído (0,56 g, 4,6 mmol) y TEA (0,706 ml, 5,07 mmol) en DCM (5 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se inactivó con NaHCO₃ (10 ml). La fase acuosa se extrajo con DCM y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron para dar 977 mg (62 %) de 4-(heptiloxi)benzoato de 4-formilfenilo **INT-12**, que se usó en la siguiente etapa sin purificación. CLEM-IEN (m/z) calculado para C₂₁H₂₄O₄: 340; encontrado 341 [M+H]⁺, t_R = 11,91 min (*Método 2*). RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 10,03 (s, 1H), 8,19 - 7,91 (m, 4H), 7,63 - 7,41 (m, 2H), 7,24 - 7,01 (m, 2H), 4,09 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 1,86 - 1,62 (m, 2H), 1,50 - 1,07 (m, 8H), 0,87 (t, J = 6,9 Hz, 3H).
- 10
- 15

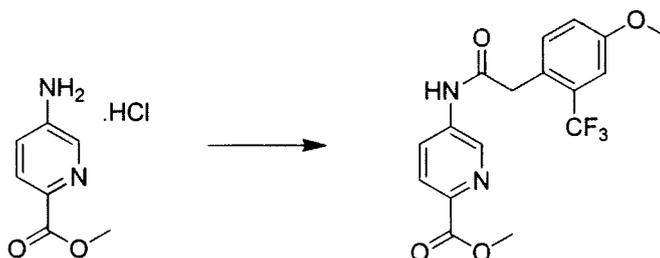
4-(Heptiloxi)benzoato de 4-(((2-(terc-butoxi)-2-oxoetil)amino)metil)fenilo (INT-13)



- 20 Preparado usando el *Procedimiento General 12*: A una solución en agitación de 4-(heptiloxi)benzoato de 4-formilfenilo **INT-12** (6,0 g, 17,6 mmol) en THF (30 ml) se añadió hidrocloreto de 2-aminoacetato de *terc*-butilo (3,3 g, 19,7 mmol). Después de agitar durante 2 h, se añadió triacetoxiborohidruro sódico (7,5 g, 32,3 mmol). Después de agitar durante 12 h, la mezcla de reacción se diluyó con NaHCO₃ y la capa orgánica se separó. La capa acuosa restante se extrajo con DCM. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na₂SO₄, se concentraron y se purificaron por cromatografía (EA/hexanos) para proporcionar 155 mg (19 %) de 4-(heptiloxi)benzoato de 4-(((2-(*terc*-butoxi)-2-oxoetil)amino)metil)fenilo **INT-13**. CLEM-IEN (m/z) calculado para C₂₇H₃₇NO₅: 455; encontrado 456 [M+H]⁺, t_R = 3,27 min (*Método 1*). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,18 - 8,09 (m, 2H), 7,41 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,18 - 7,08 (m, 2H), 7,01 - 6,88 (m, 2H), 4,08 - 3,98 (m, 2H), 3,78 (s, 2H), 3,23 (s, 2H), 1,89 - 1,75 (m, 2H), 1,55 - 1,41 (s, 9H), 1,45 - 1,21 (m, 6H), 1,15 - 1,06 (m, 2H), 0,88 (dd, J = 8,5, 5,0 Hz, 3H).
- 25

- El Compuesto **132** se preparó usando el **INT-13** y los *Procedimientos Generales 13* después **8**. El Compuesto **177** se preparó a partir del **INT-13** usando los *Procedimientos Generales 7* después **5**. El Compuesto **178** se preparó a partir del **INT-13** y ácido 4-((4-metoxi-2-(trifluorometil)benzamido)metil)benzoico usando los *Procedimientos Generales 6* después **8**.
- 30

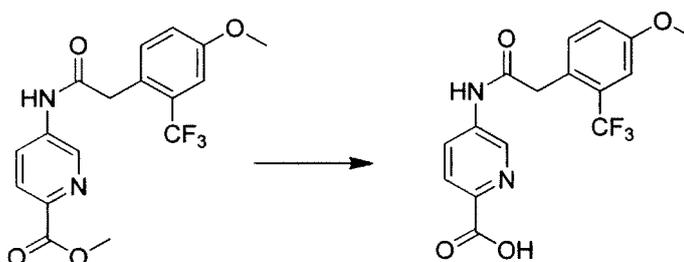
5-(2-(4-Metoxi-2-(trifluorometil)fenil)acetamido)picolinato de metilo (INT-14)



Preparado usando el *Procedimiento General 6*: A una solución agitada de ácido 2-(4-metoxi-2-

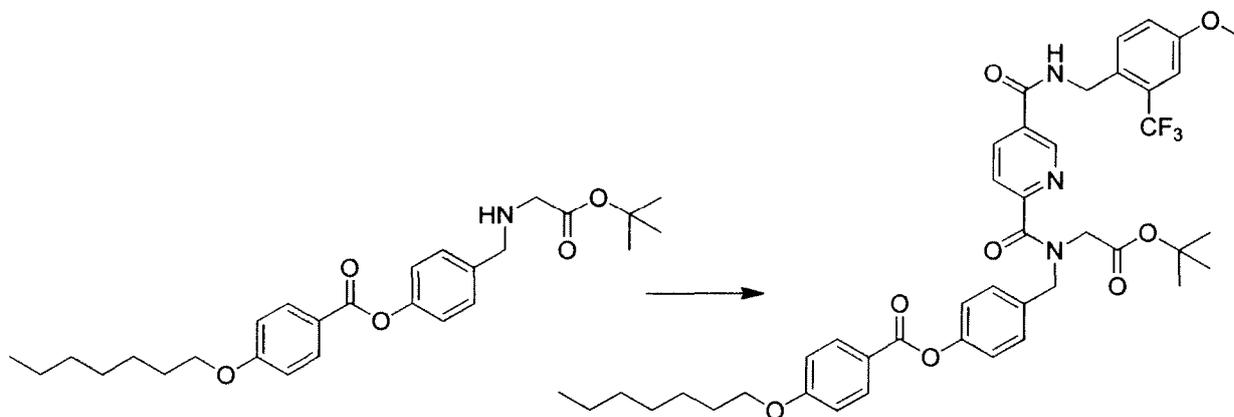
(trifluorometil)fenil)acético (200 mg, 0,85 mmol), HATU (210 mg, 0,89 mmol) en DMF (5 ml) se añadió hidrocloreuro de 5-aminopicolinato de metilo (156 mg, 1,02 mmol), seguido de trietilamina (226 mg, 2,24 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. La mezcla de reacción se diluyó con EA (10 ml) y se lavó con NaHCO₃ (10 ml), NH₄Cl (10 ml) y salmuera (10 ml), después se secó sobre MgSO₄ y se concentró para dar 78 mg (25 %) de 5-(2-(4-metoxi-2-(trifluorometil)fenil)acetamido)picolinato de metilo **INT-14**, que se usó en la siguiente etapa sin purificación. CLEM-IEN (m/z) calculado para C₁₇H₁₅F₃N₂O₄: 368; encontrado 369 [M+H]⁺, T_R = 3,06 min (*Método 1*).

Ácido 5-(2-(4-metoxi-2-(trifluorometil)fenil)acetamido)picolinico (**INT-15**)



10 Preparado usando el *Procedimiento General 9*: A una solución agitada de 5-(2-(4-metoxi-2-(trifluorometil)fenil)acetamido)picolinato de metilo **INT-14** (74 mg, 0,2 mmol) en MeOH (1 ml) y THF (4 ml) se añadió NaOH 2 N (1 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche y después se concentró. El residuo se diluyó con agua (1 ml) y se acidificó con HCl 1 N a un pH de 2. El precipitado resultante se aisló por filtración y la torta de filtro se lavó con agua. El producto en bruto se secó al vacío para proporcionar 48 mg (67 %) de ácido 5-(2-(4-metoxi-2-(trifluorometil)fenil)acetamido)picolinico **INT-15**, que se usó en la siguiente etapa sin purificación. CLEM-IEN (m/z) calculado para C₁₆H₁₃F₃N₂O₄: 354; encontrado 355, t_R = 2,66 min (*Método 1*). RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 10,71 (s, 1H), 8,83 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,18 (dd, J = 8,6, 2,5 Hz, 1H), 8,02 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,29 - 7,10 (m, 2H), 3,92 (s, 2H), 3,82 (d, J = 5,3 Hz, 3H), 3,35 (s, 1H).

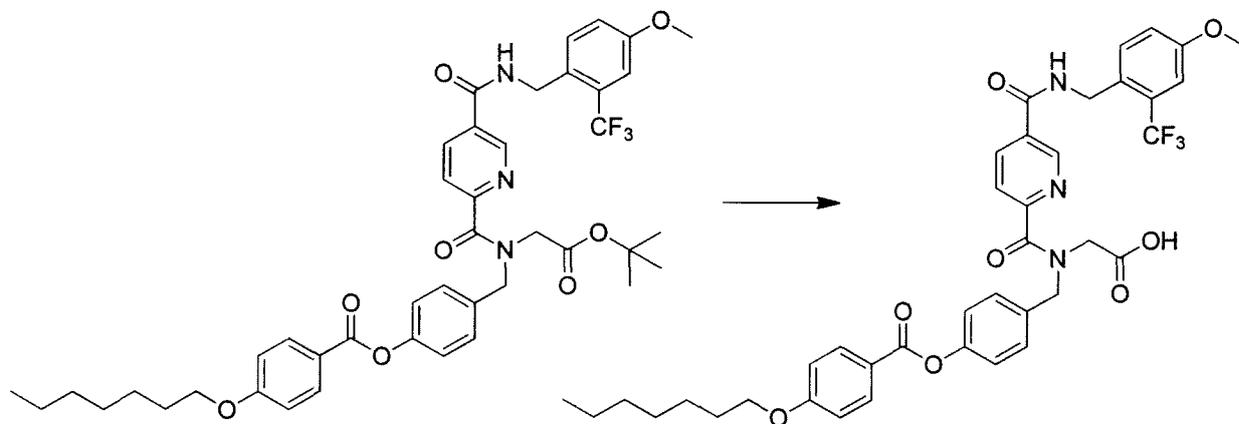
20 4-(Heptiloxi)benzoato de 4-((N-(2-(terc-butoxi)-2-oxoetil)-5-(2-(4-metoxi-2-(trifluorometil)fenil)acetamido)picolinamido)metil)fenilo (**INT-16**)



25 Preparado usando el *Procedimiento General 6*: A una solución agitada de ácido 5-(2-(4-metoxi-2-(trifluorometil)fenil)acetamido)picolinico **INT-15** (20 mg, 0,05 mmol) en DMF (1 ml) se añadió HATU (22,5 mg, 0,06 mmol). Después de agitar durante 1 h a temperatura ambiente, se añadió 4-((2-(terc-butoxi)-2-oxoetil)amino)metil)fenilo **INT-13** (30,8 mg, 0,06 mmol), seguido de trietilamina (11,4 mg, 0,11 mmol). La mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante una noche. El producto final se aisló mediante purificación de HPLC para dar 4-(heptiloxi)benzoato de 4-((N-(2-(terc-butoxi)-2-oxoetil)-5-(2-(4-metoxi-2-(trifluorometil)fenil)acetamido)picolinamido)metil)fenilo **INT-16**. CLEM-IEN (m/z) calculado para C₄₃H₄₈F₃N₃O₈: 792; m/z no observado, = 4,11 min (*Método 7*).

30

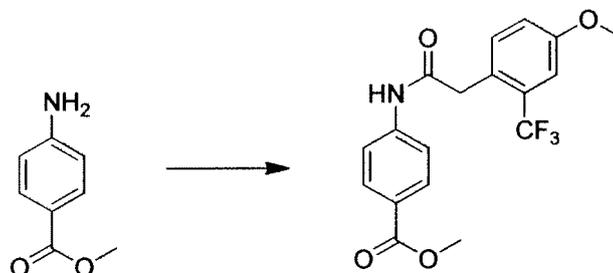
Ácido 2-(N-(4-((4-(heptiloxi)benzoil)oxi)bencil)-5-(2-(4-metoxi-2-(trifluorometil) fenil) acetamido)picolinamido)acético
(Compuesto **298**)



Preparado usando el *Procedimiento General 8*: A una solución agitada de 4-(heptiloxi)benzoato de 4-((N-(2-(*tert*-butoxi)-2-oxoetil)-5-(2-(4-metoxi-2-(trifluorometil)fenil)acetamido)picolinamido)metil) fenilo **INT-16** (18 mg, 0,02 mmol) en DCM (1 ml) se añadió una solución de TFA (0,1 ml) y DCM (0,2 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. El disolvente se evaporó a alto vacío para dar 12 mg (75 %) de ácido 2-(N-(4-((4-(heptiloxi)benzoil)oxi)bencil)-5-(2-(4-metoxi-2-(trifluorometil)fenil) acetamido)picolinamido)acético **298** en forma de un sólido de color blanco. CLEM-IEN (m/z) calculado para $C_{39}H_{40}F_3N_3O_8$: 736; m/z no observado, $t_R = 11,36$ min (*Método 2*). RMN 1H (400 MHz, DMSO) δ 12,65 (s, 1H), 10,60 (s, 1H), 8,72 (dd, 11,1, 2,1 Hz, 1H), 8,19 - 8,09 (m, 1H), 8,09 - 7,97 (m, 2H), 7,71 (dd, J = 28,2, 8,7 Hz, 1H), 7,43 (dd, J = 16,8, 8,3 Hz, 3H), 7,27 - 7,15 (m, 4H), 7,10 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 4,75 (d, J = 23,0 Hz, 2H), 4,30 (s, 1H), 4,08 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 3,97 (s, 1H), 3,89 (s, 2H), 3,82 (d, J = 2,0 Hz, 3H), 1,73 (dd, J = 14,5, 6,6 Hz, 2H), 1,50 - 1,15 (m, 8H), 0,87 (t, J = 6,9 Hz, 3H).

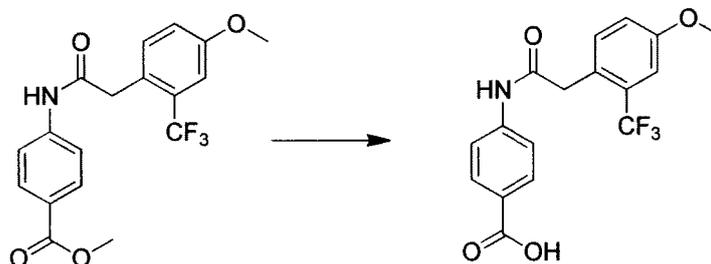
El Compuesto **299** se preparó de manera análoga al compuesto **298** empleando el **INT-13** y 6-aminonicotinato de metilo, usando los *Procedimientos Generales 6, 10, 6* después 8. El Compuesto **300** se preparó de manera análoga al compuesto **298** empleando el **INT-13** y 2-fluoro-4-aminobenzoato de metilo, usando los *Procedimientos Generales 6, 9, 6* después 8. El Compuesto **301** se preparó de manera análoga al compuesto **298** empleando el **INT-13** y 2-hidroxi-4-aminobenzoato de metilo, usando los *Procedimientos Generales 6, 9, 6* después 8. El Compuesto **302** se preparó de manera análoga al compuesto **298** empleando el **INT-13** y 3-metil-4-aminobenzoato de metilo, usando los *Procedimientos Generales 7, 9, 6* después 8. El Compuesto **303** se preparó de manera análoga al compuesto **298** empleando el **INT-13** y 3-fluoro-4-aminobenzoato de metilo, usando los *Procedimientos Generales 7, 9, 6* después 8. El Compuesto **304** se preparó de manera análoga al compuesto **298** empleando el **INT-13** y 3-hidroxi-4-aminobenzoato de metilo, usando los *Procedimientos Generales 7, 9, 6* después 8. El Compuesto **305** se preparó de manera análoga al compuesto **298** empleando el **INT-13** y 4-amino-2-metilbenzoato de metilo, usando los *Procedimientos Generales 7, 9, 6* después 8. El Compuesto **306** se preparó de manera análoga al compuesto **298** empleando el **INT-13** y 4-amino-3-isopropoxibenzoato de metilo, usando los *Procedimientos Generales 7, 9, 6* después 8. El Compuesto **307** se preparó de manera análoga al compuesto **298** empleando el **INT-13** y 4-amino-3-clorobenzoato de metilo, usando los *Procedimientos Generales 7, 9, 6* después 8.

5-(2-(4-Metoxi-2-(trifluorometil)fenil)acetamido)picolinato de metilo (**INT-17**)



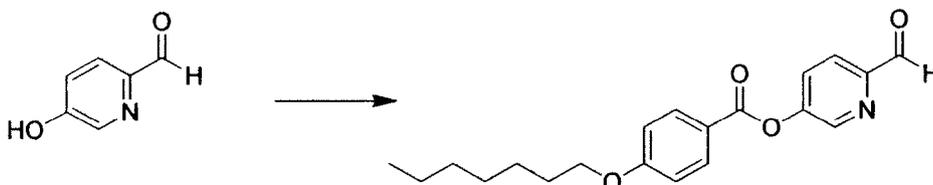
Preparado usando el *Procedimiento General 6*: El **INT-17** se preparó de una manera similar al **INT-14** usando hidrocloreto de 5-aminopicolinato de metilo en lugar de 4-aminobenzoato de metil para producir 2,1 g (67 %) de 4-(2-(4-metoxi-2-(trifluorometil)fenil)acetamido)benzoato de metilo **INT-17**, que se usó en la siguiente etapa sin purificación. CLEM-IEN (m/z) calculado para $C_{18}H_{16}F_3NO_4$: 367; encontrado 368, $t_R = 3,45$ min (*Método 1*).

35

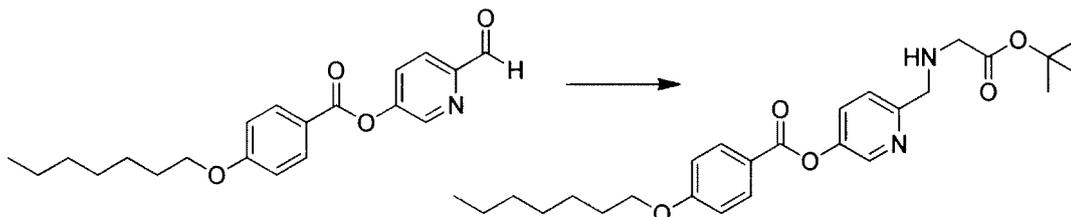
Ácido 4-(2-(4-metoxi-2-(trifluorometil)fenil)acetamido)benzoico (**INT-18**)

Preparado usando el *Procedimiento General* 9: El **INT-18** se preparó a partir del **INT-17**, de una manera similar al **INT-15** para producir 1,78 g (88 %) de ácido 4-(2-(4-metoxi-2-(trifluorometil)fenil)acetamido)benzoico **INT-18**, que se usó en la siguiente etapa sin purificación. CLEM-IEN (m/z) calculado para $C_{17}H_{14}F_3NO_4$: 353; encontrado 354, $t_R = 2,93$ min (*Método 1*). RMN 1H (400 MHz, DMSO) δ 12,69 (s, 1H), 10,46 (s, 1H), 7,99 - 7,77 (m, 2H), 7,75 - 7,55 (m, 2H), 7,44 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,30 - 7,10 (m, 2H), 3,88 (s, 2H), 3,83 (s, 3H).

Los Compuestos **308** y **309** se prepararon usando el **INT-12** y el **INT-18** empleando los *Procedimientos Generales* 12, 7 después 8.

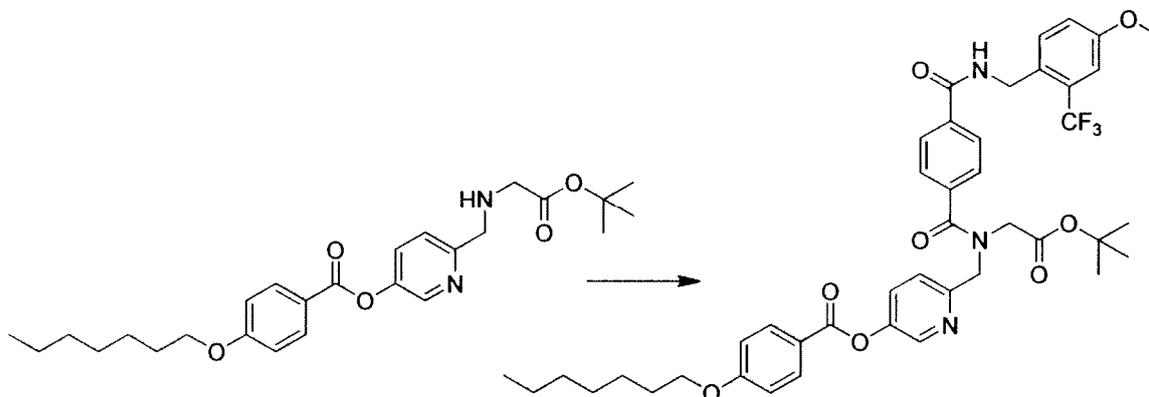
10 4-(Heptiloxi)benzoato de 6-formilpiridin-1-ilo (**INT-19**)

Preparado usando el *Procedimiento General* 2: El **INT-19** se preparó de una manera similar al **INT-12**, usando 5-hidroxipicolinaldehído en lugar de 4-hidroxi benzaldehído para producir 50 mg (35 %) de 4-(heptiloxi)benzoato de 6-formilpiridin-3-ilo **INT-19**. CLEM-IEN (m/z) calculado para $C_{20}H_{23}NO_4$: 341; m/z no observado, $t_R = 4,61$ min (*Método 1*). RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10,09 (d, $J = 0,6$ Hz, 1H), 8,71 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 8,18 - 8,11 (m, 2H), 8,07 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,80 (ddd, $J = 8,5, 2,5, 0,7$ Hz, 1H), 7,05 - 6,88 (m, 2H), 4,06 (t, $J = 6,6$ Hz, 2H), 1,82 (dd, $J = 14,8, 6,8$ Hz, 2H), 1,53 - 1,20 (m, 7H), 0,90 (t, $J = 6,9$ Hz, 3H).

4-(Heptiloxi)benzoato de 6-(((2-(terc-butoxi)-2-oxoetil)amino)metil)piridin-3-ilo (**INT-20**)

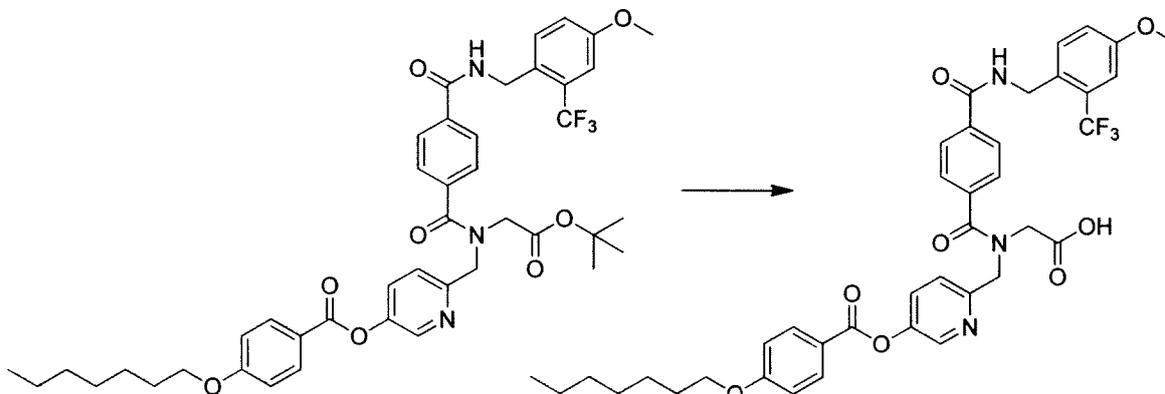
Preparado usando el *Procedimiento General* 12: El **INT-20** se preparó a partir del **INT-19** de una manera similar al **INT-13** para producir 40 mg (60 %) de 4-(heptiloxi)benzoato de 6-(((2-(terc-butoxi)-2-oxoetil)amino)metil)piridin-3-ilo **INT-20** en forma de un sólido de color blanquecino. CLEM-IEN(m/z) calculado para $C_{26}H_{36}N_2O_5$: 456; encontrado 457 $[M+H]^+$, $t_R = 3,12$ min (*Método 1*).

4-(Heptiloxi)benzoato de 6-((N-(2-(terc-butoxi)-2-oxoetil)-4-(2-(4-metoxi-2-(trifluorometil)fenil)acetamido)benzamido)metil)piridin-3-ilo (**INT-21**)



Preparado usando el *Procedimiento General 6*: A una solución agitada de ácido 4-(2-(4-metoxi-2-(trifluorometil)fenil)acetamido)benzoico **INT-18** (40 mg, 0,11 mmol) en DMF (1 ml) se añadió HATU (45 mg, 0,11 mmol). Después de agitar durante 1 h a temperatura ambiente, se añadió 4-(heptiloxi)benzoato de 6-((2-(terc-butoxi)-2-oxoetil)amino)metil)piridin-3-ilo **INT-20** (61,7 mg, 0,13 mmol), seguido de trietilamina (22,8 mg, 0,22 mmol). La mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante una noche. El producto final se aisló mediante purificación de HPLC para dar 4-(heptiloxi)benzoato de 6-((N-(2-(terc-butoxi)-2-oxoetil)-4-(2-(4-metoxi-2-(trifluorometil)fenil)acetamido)benzamido)metil)piridin-3-ilo **INT-21**. CLEM-IEN (m/z) calculado para $C_{43}H_{48}F_3N_3O_8$: 792; m/z no observado, = 4,83 min (*Método 1*).

Ácido 2-(N-((5-((4-(heptiloxi)benzoil)oxi)piridin-2-il)metil)-4-(2-(4-metoxi-2-(trifluorometil)fenil)acetamido)benzamido)acético (**Compuesto 310**)



Preparado usando el *Procedimiento General 8*: A una solución agitada de 4-(heptiloxi)benzoato de 6-((N-(2-(terc-butoxi)-2-oxoetil)-4-(2-(4-metoxi-2-(trifluorometil)fenil)acetamido)benzamido)metil)piridin-3-ilo **INT-21** (40 mg, 0,02 mmol) en DCM (1 ml) se añadió una solución de TFA (0,1 ml) en DCM (0,2 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. El disolvente se evaporó a alto vacío para dar 23 mg (75 %) de ácido 2-(N-((5-((4-(heptiloxi)benzoil)oxi)piridin-2-il)metil)-4-(2-(4-metoxi-2-(trifluorometil)fenil)acetamido)picolinamido)acético **310** en forma de un sólido de color blanco. CLEM-IEN (m/z) calculado para $C_{39}H_{40}F_3N_3O_8$: 735; encontrado 736 $[M+H]^+$, $t_R = 11,02$ min (*Método 2*). RMN 1H (400 MHz, DMSO) δ 13,06 - 12,79 (m, 1H), 10,35 (d, $J = 9,7$ Hz, 1H), 8,52 (d, $J = 17,1$ Hz, 1H), 8,09 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,82 (dd, $J = 35,0, 8,6$ Hz, 1H), 7,68 - 7,51 (m, 2H), 7,41 (dt, $J = 27,9, 8,5$ Hz, 3H), 7,27 - 7,07 (m, 5H), 4,71 (d, $J = 35,0$ Hz, 2H), 4,09 (t, $J = 6,5$ Hz, 3H), 3,83 (d, $J = 8,5$ Hz, 3H), 3,62 (s, 3H), 1,74 (dd, $J = 14,6, 6,7$ Hz, 2H), 1,36 (ddd, $J = 23,7, 15,1, 5,1$ Hz, 8H), 0,87 (t, $J = 6,9$ Hz, 3H).

El **Compuesto 311** se preparó usando el **INT-18** y los *Procedimientos Generales 13, 6, 2* después 8. El **Compuesto 312** se preparó usando el **INT-18** y los *Procedimientos Generales 2, 12, 6* después 8.

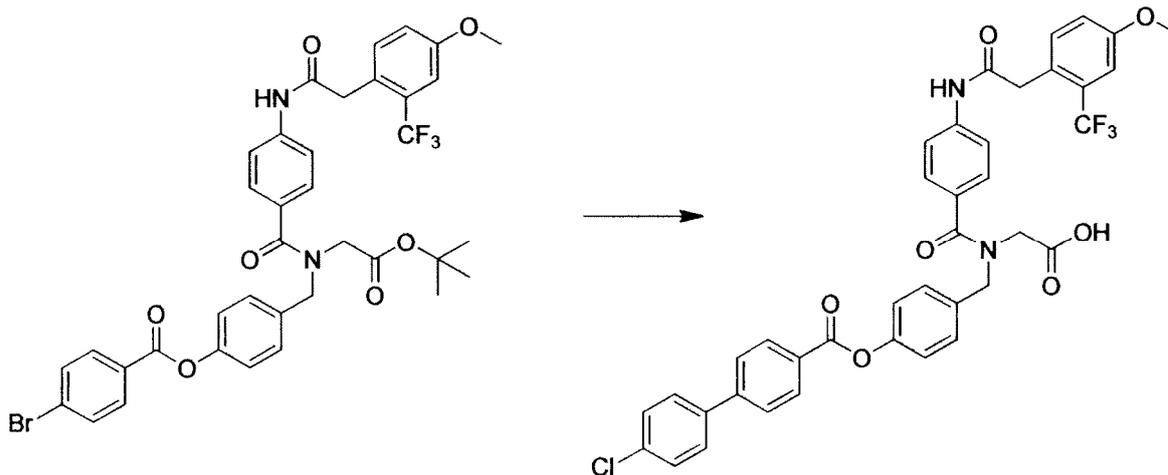
Procedimiento General 16. Preparación de biarilos mediante acoplamiento de Suzuki

A una solución en agitación de bromuro de arilo o cloruro de arilo o yoduro de arilo (1 equiv.) en acetonitrilo y agua (10:1) o THF, acetonitrilo y agua (2:2:1) se añadió Na_2CO_3 (1-2 equiv.) y el ácido borónico adecuado (1,2-1,5 equiv.). La mezcla de reacción se desgasificó con N_2 durante 10 min, después se añadió un catalizador de paladio adecuado, tal como $PdCl_2(dppf)$ o $Pd(Ph_3)_4$ (0,05 equiv.). La mezcla de reacción se desgasificó con N_2 durante 5 min y después se calentó en un reactor de microondas a 100-110 °C durante hasta 1 h. La mezcla de reacción en bruto

se inactivó con NaHCO_3 . La capa acuosa se extrajo con DCM y la capa orgánica se secó sobre MgSO_4 . El disolvente se concentró y el producto final se purificó por cromatografía o HPLC preparativa. Como alternativa, la mezcla de reacción en bruto puede diluirse con DCM, pasarse a través de un cartucho de separación de fases, después concentrarse y se usarse en la siguiente etapa sin purificación adicional.

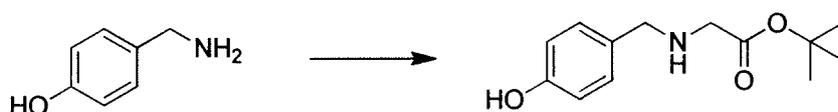
- 5 El Compuesto **190** se preparó a partir del **INT-7** usando los *Procedimientos Generales 2, 16* después *8*. Los Compuestos **279-280** se prepararon a partir del **INT-9** usando los *Procedimientos Generales 2, 16* después *8*. Los Compuestos **282-292** se prepararon a partir del **INT-10** usando los *Procedimientos Generales 16* y después *8*.

Ácido 2-(N-(4-((4'-cloro-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)oxi)encil)-4-(2-(4-metoxi-2(trifluorometil)fenil)acetamido)benzamido)acético (Compuesto **282**)



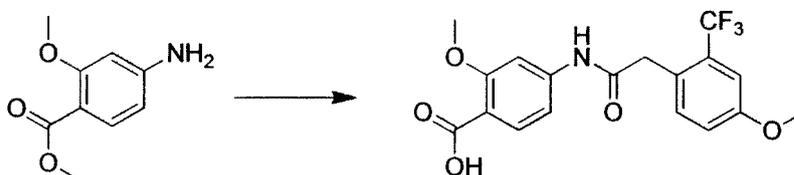
- 10 Preparado usando los *Procedimientos Generales 16* después *8*: A 4-bromobenzoato de 4-((N-(2-(*tert*-butoxi)-2-oxoetil)-4-(2-(4-metoxi-2-(trifluorometil)fenil)acetamido)benzamido)metil)fenilo **INT-10** (50 mg, 0,07 mmol) en un recipiente de microondas se añadieron Na_2CO_3 (15 mg, 0,15 mmol), ácido 4-clorobenzenoborónico (17 mg, 0,07 mmol), acetonitrilo (1 ml) y agua (0,1 ml). La suspensión se desgasificó con N_2 , después se trató con $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (2,6 mg, 3,64 μmol) y se desgasificó adicionalmente. La mezcla de reacción se calentó en el microondas a 100 °C durante 30 min con agitación. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (10 ml) y se pasó a través de un cartucho de separación de fases. La capa orgánica se aisló y se concentró a 3 ml, después se añadió TFA (2 ml). Después de agitar durante 2 h a temperatura ambiente, el disolvente se concentró y el producto se purificó por HPLC preparativa para proporcionar 17 mg (31 %) de ácido 2-(N-(4-((4'-cloro-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)oxi)encil)-4-(2-(4-metoxi-2-(trifluorometil)fenil)acetamido)benzamido)acético **282**. CLEM-IEN (m/z) calculado para $\text{C}_{39}\text{H}_{30}\text{ClF}_3\text{N}_2\text{O}_7$: 731; encontrado 732 $[\text{M}+\text{H}]^+$, $t_R = 8,89$ min (*Método 9*).
- 15
- 20

2-((4-Hidroxibencil)amino)acetato de *tert*-butilo (**INT-22**)



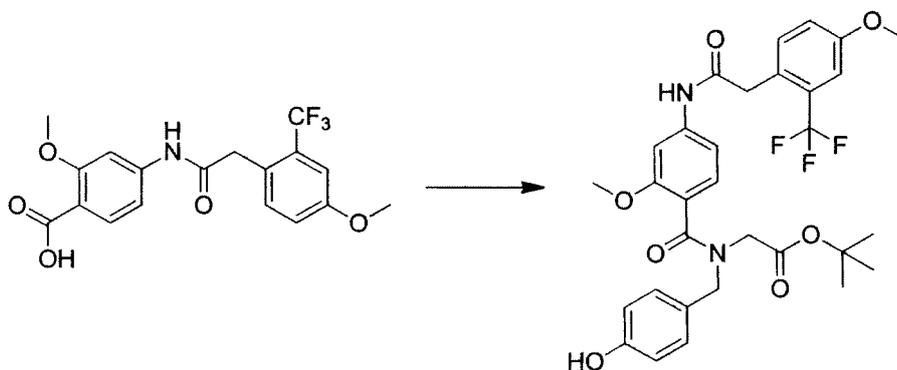
- 25 Preparado usando el *Procedimiento General 13*: A una solución agitada de 4-(aminometil)fenol (2,0 g, 16,2 mmol) en DMF (10 ml) se añadió TEA (4,53 ml, 32,5 mmol), seguido de 2-bromoacetato de *tert*-butilo (2,40 ml, 16,2 mmol) añadido gota a gota durante 30 minutos. Después de agitar durante 1 h más a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con EA (100 ml) y se lavó con agua (2 x 100 ml). Los extractos orgánicos se aislaron y se preabsorbieron sobre gel de sílice, después se purificaron por cromatografía sobre gel de sílice (EA/isohexanos) para proporcionar 1,86 g (48 %) de 2-((4-hidroxibencil)amino)acetato de *tert*-butilo **INT-22** en forma de un polvo de color blanco. CLEM-IEN (m/z) calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{NO}_3$: 237 encontrado 236 $[\text{M}-\text{H}]^-$, $t_R = 1,20$ min (*Método 10*). RMN ^1H (400 MHz, DMSO) δ 9,24 (s, 1H), 7,12-7,05 (m, 2H), 6,73 - 6,66 (m, 2H), 3,55 (s, 2H), 3,12 (s, 2H), 2,15 (s, 1H), 1,41 (s, 9H).
- 30

Ácido 2-metoxi-4-(2-(4-metoxi-2-(trifluorometil)fenil)acetamido)benzoico (**INT-23**)



Preparado usando los *Procedimientos Generales 6 y 9*: A una solución agitada de ácido 2-(4-metoxi-2-(trifluorometil)fenil)acético (500 mg, 2,14 mmol), 4-amino-2-metoxibenzoato de metilo (387 mg, 2,14 mmol) y TEA (744 μ l, 5,34 mmol) en DMF (5 ml) se añadió HATU (852 mg, 2,24 mmol). Después de 1 h, la mezcla de reacción se diluyó con EA (100 ml) y se lavó con salmuera (2 x 100 ml). La capa orgánica se preabsorbió sobre gel de sílice y después se purificó por cromatografía (EA/isohexanos) para proporcionar un sólido de color blanco. El sólido se diluyó con THF (15 ml) y MeOH (10 ml) y después se añadió LiOH 1 N (427 μ l, 4,27 mmol) y la solución se agitó a temperatura ambiente. Después de 18 h, la mezcla de reacción se acidificó mediante la adición de HCl 1 N (50 ml) y los extractos orgánicos se retiraron al vacío. El residuo se extrajo con EA (100 ml) y los extractos orgánicos se lavaron con salmuera (200 ml) y se secaron sobre sulfato de magnesio. El disolvente se concentró para proporcionar 404 mg (49 %) de ácido 2-metoxi-4-(2-(4-metoxi-2-(trifluorometil)fenil)acetamido)benzoico **INT-23** en forma de un polvo de color blanco. CLEM-IEN (m/z) calculado para $C_{18}H_{16}F_3NO_5$: 237 encontrado 236 [M-H]⁻, $t_R = 1,90$ min (*Método 10*).

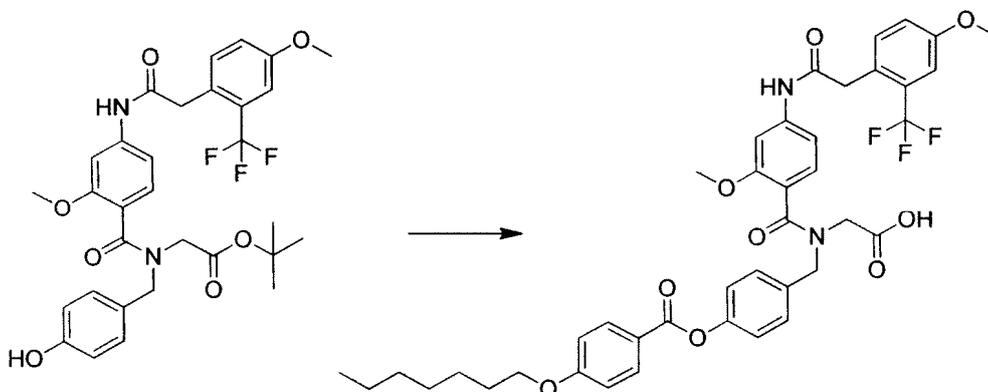
2-(*N*-(4-Hidroxibencil)-2-metoxi-4-(2-(4-metoxi-2-(trifluorometil)fenil)acetamido)benzamido)acetato de *tert*-butilo (**INT-24**)



Preparado usando el *Procedimiento General 6*: A una solución agitada de ácido 2-metoxi-4-(2-(4-metoxi-2-(trifluorometil)fenil)acetamido)benzoico **INT-23** (404 mg, 1,05 mmol), 2-((4-hidroxibencil)amino)acetato de *tert*-butilo **INT-22** (250 mg, 1,05 mmol) y TEA (367 μ l, 2,63 mmol) en DMF (5 ml) se añadió HATU (421 mg, 1,11 mmol). Después de 2 h, la mezcla de reacción se diluyó con EA (100 ml) y se lavó con salmuera (2 x 150 ml). Los extractos orgánicos se preabsorbieron sobre gel de sílice y después se purificaron por cromatografía (EA/isohehexanos) para proporcionar 633 mg (99 %) de 2-(*N*-(4-hidroxibencil)-2-metoxi-4-(2-(4-metoxi-2-(trifluorometil)fenil)acetamido)benzamido)acetato de *tert*-butilo **INT-24** en forma de un sólido ceroso. CLEM-IEN (m/z) calculado para $C_{31}H_{33}F_3N_2O_7$: 602 encontrado 601 [M-H]⁻, $t_R = 2,29$ min (*Método 10*). RMN ¹H (400 MHz, DMSO, 100 °C) δ 10,25 (s, 1H), 9,28 (s, 1H), 7,52-7,41 (m, 2H), 7,27 - 7,04 (m, 5H), 6,95 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6,72 (dd, $J = 20,5, 7,9$ Hz, 2H), 4,52 (s a, 1H), 4,22 (s, 1H), 3,81 (m, 9H), 3,62 (s, 1H), 1,40 (d, $J = 2,1$ Hz, 4,5H), 1,30 (d, $J = 2,1$ Hz, 4,5H).

Los Compuestos **313-314** se prepararon usando el **INT-24** y los *Procedimientos Generales 2* después 8.

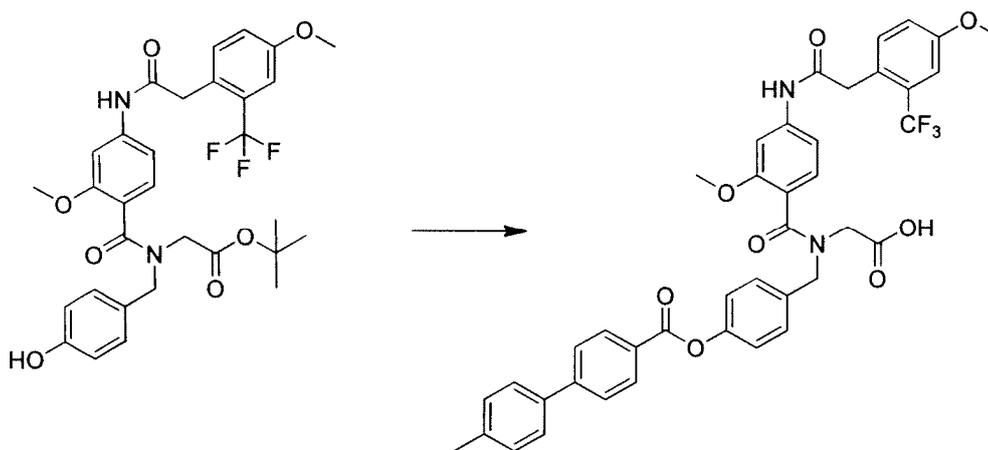
Ácido 2-(*N*-(4-((4-(heptiloxi)benzoil)oxi)bencil)-2-metoxi-4-(2-(4-metoxi-2-(trifluorometil)fenil)acetamido)benzamido)acético (Compuesto **313**)



Preparado usando los *Procedimientos Generales 2 después 8*: A una solución en agitación de ácido 4-(heptiloxi)benzoico (43 mg, 0,183 mmol) en DCM (2 ml) se añadieron DMF (1 gota) y cloruro de oxalilo (0,016 ml, 0,183 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. A esta mezcla se añadió una solución de 2-(*N*-(4-hidroxibencil)-2-metoxi-4-(2-(4-metoxi-2-(trifluorometil)fenil)acetamido) benzamido) acetato de

tert-butilo **INT-24** (92,0 mg, 0,153 mmol) y TEA (0,043 ml, 0,305 mmol) en DCM (1 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h, después se añadió TFA (1 ml). Después de agitar durante 2 h, el disolvente se concentró y el producto se purificó por cromatografía (EA/isohexanos + ácido acético al 1 %) para proporcionar 18,0 mg (15 %) de ácido 2-(*N*-(4-((4-(heptiloxi)benzoil)oxi)encil)-2-metoxi-4-(2-(4-metoxi-2-(trifluorometil) fenil)acetamido)benzamido)acético **313** en forma de un polvo de color blanco. CLEM-IEN (*m/z*) calculado para C₄₁H₄₃F₃N₂O₉: 764; encontrado 765 [M+H]⁺, *t_R* = 9,39 min (*Método 9*). RMN ¹H (400 MHz, DMSO a 50 °C) δ 12,88 - 12,19 (s a, 1H), 10,25 - 10,12 (s, 1H), 8,11 - 8,02 (m, 2H), 7,52-7,39 (m, 3H), 7,29 - 7,07 (m, 9H), 4,92-4,54 (s a, 1H), 4,41 (s, 1H), 4,16 - 4,06 (td, *J* = 6,5, 1,8 Hz, 2H), 4,06 - 3,92 (s a, 1H), 3,90 - 3,80 (m, 5H), 3,80 - 3,73 (m, 3H), 1,81-1,70 (m, 2H), 1,49 - 1,25 (m, 9H), 0,93 - 0,84 (m, 3H).

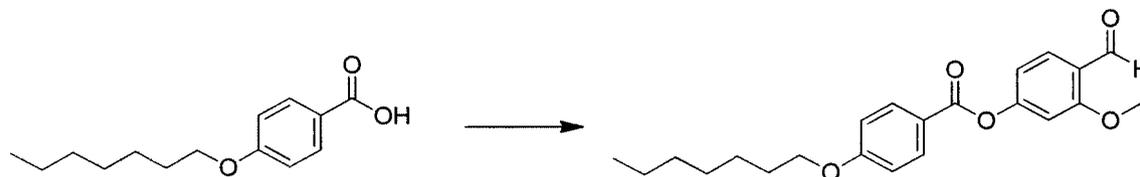
10 **Ácido** 2-(2-metoxi-4-(2-(4-metoxi-2-(trifluorometil)fenil)acetamido)-*N*-(4-((4'-metil-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)oxi)encil)benzamido)acético (**Compuesto 314**)



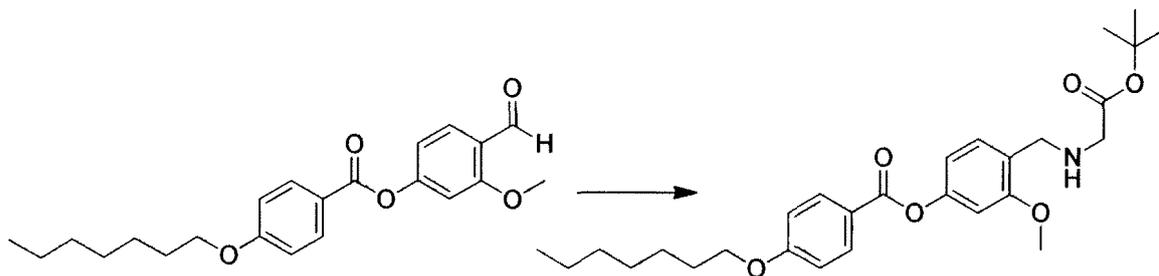
Preparado usando los *Procedimientos Generales 2 después 8*: A una suspensión en agitación de ácido 4'-metil-[1,1'-bifenil]-4-carboxílico (57 mg, 0,27 mmol) en DCM (5 ml) se añadieron DMF (2 gotas) y cloruro de oxalilo (25 µl, 0,29 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. A esta mezcla se añadió una solución de 2-(*N*-(4-hidroxibencil)-2-metoxi-4-(2-(4-metoxi-2-(trifluorometil)fenil)acetamido)benzamido)acetato de *tert*-butilo **INT-24** (108 mg, 0,18 mmol) y TEA (62 µl, 0,45 mmol) en DCM (5 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y después se añadió TFA (3 ml). Después de agitar durante 2 h, el disolvente se concentró y el producto se purificó por HPLC preparativa para proporcionar para proporcionar 23,1 mg (17 %) de ácido 2-(2-metoxi-4-(2-(4-metoxi-2-(trifluorometil)fenil)acetamido)-*N*-(4-((4'-metil-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)oxi)encil)benzamido)acético **314** en forma de un polvo de color blanco. CLEM-IEN (*m/z*) calculado para C₄₁H₃₅F₃N₂O₈: 740; encontrado 741 [M+H]⁺, *t_R* = 10,33 min (*Método 9*). RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 12,77 (s, 1H), 10,34 (s, 0.5H), 10,32 (s, 0.5H), 8,25 - 8,15 (m, 2H), 7,93 - 7,85 (m, 2H), 7,74 - 7,64 (dt, *J* = 6,3, 2,3 Hz, 2H), 7,53 - 7,39 (m, 3H), 7,39 - 7,07 (m, 9H), 5,01 (s a, 1H), 4,42 (s, 1H), 3,90 - 3,65 (m, 10H), 2,38 (s, 3H).

25 El **Compuesto 315** se preparó de una manera análoga al **compuesto 314** empleando el **INT-22** y ácido 3-metoxi-4-(2-(4-metoxi-2-(trifluorometil)fenil)acetamido)benzoico usando los *Procedimientos Generales 6, 2 después 8*.

4-(Heptiloxi)benzoato de 4-formil-3-metoxifenilo (**INT-25**)

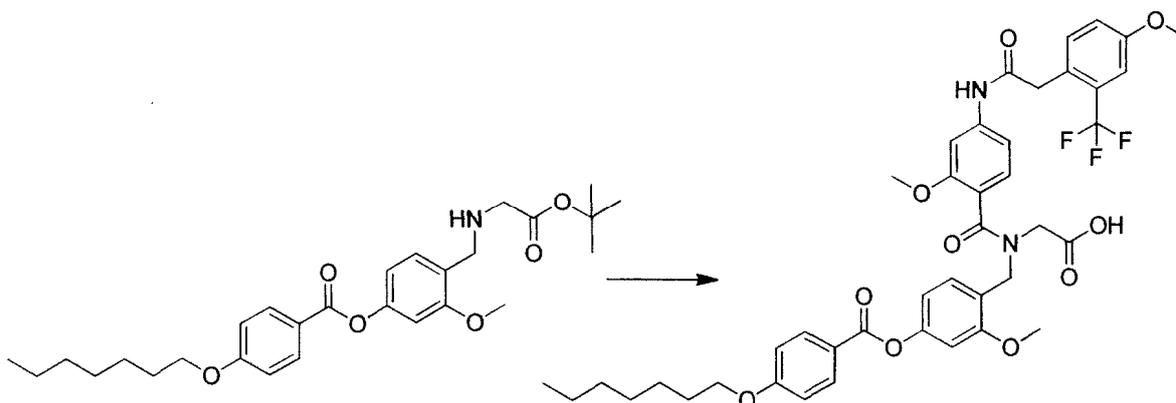


Preparado usando el *Procedimiento General 2*: A una solución agitada de ácido 4-(heptiloxi)benzoico (1,41 g, 5,98 mmol) en DCM (10 ml) se añadió DMF (3 gotas) y cloruro de oxalilo (0,589 ml, 6,87 mmol). Después de agitar durante 2 h, la mezcla de reacción se añadió a una solución de 4-hidroxi-2-metoxibenzaldehído (1 g, 6,57 mmol) y TEA (1,25 ml, 8,96 mmol) en DCM (10 ml) y se agitó durante 18 h. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (100 ml) y se lavó con NaHCO₃ (100 ml). La capa orgánica se preabsorbió sobre gel de sílice y se purificó por cromatografía (EA/isohehexanos) para proporcionar 340 mg (15 %) de 4-(heptiloxi)benzoato de 4-formil-3-metoxifenilo **INT-25** en forma de un sólido de color blanco. CLEM-IEN (*m/z*) calculado para C₂₂H₂₆O₅: 370; encontrado 371 [M+H]⁺, *t_R* = 3,17 min (*Método 10*).

4-(Heptiloxi)benzoato de 4-(((2-(*tert*-butoxi)-2-oxoetil)amino)metil)-3-metoxifenilo (**INT-26**)

Preparado usando el *Procedimiento General 12*: Una suspensión de 4-(heptiloxi)benzoato de 4-formil-3-metoxifenilo (340 mg, 0,918 mmol) **INT-25**, HCl de 2-aminoacetato de *tert*-butilo (154 mg, 0,918 mmol), TEA (128 μ l, 0,918 mmol) y sulfato de magnesio (500 mg) en éter dietílico (20 ml) se agitó vigorosamente durante 18 h. La mezcla de reacción se filtró y el disolvente se retiró al vacío. El material en bruto se recogió en THF/MeOH (10 ml, 10 ml) y se añadió borohidruro sódico (34,7 mg, 0,918 mmol) con refrigeración a 0 °C. Después de agitar durante 1 h a temperatura ambiente, la reacción se interrumpió con NaHCO₃ (10 ml) y el disolvente se retiró al vacío. El residuo se diluyó con NaHCO₃ (50 ml) y el producto se extrajo con EA (100 ml). Los extractos orgánicos se combinaron y se lavaron con salmuera (100 ml) y se preabsorbieron sobre gel de sílice, después se purificaron por cromatografía (EA/isohexanos) para proporcionar 270 mg (58 %) de 4-(heptiloxi)benzoato de 4-(((2-(*tert*-butoxi)-2-oxoetil)amino)metil)-3-metoxifenilo **INT-26** en forma de un sólido de color blanco. CLEM-IEN (m/z) calculado para C₂₈H₃₉NO₆: 485; encontrado 486 [M+H]⁺, t_R = 2,23 min (*Método 10*).

Ácido 2-(*N*-(4-(((4-(heptiloxi)benzoil)oxi)-2-metoxibencil)-2-metoxi-4-(2-(4-metoxi-2-(trifluorometil)fenil)acetamido)benzamido)acético) (**Compuesto 316**)



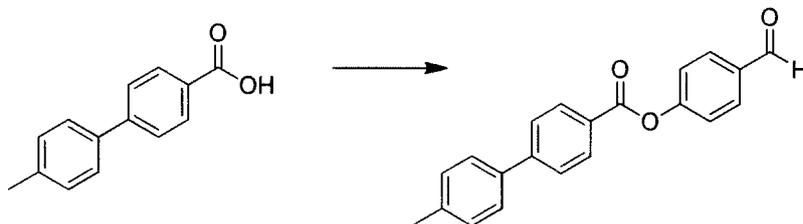
Preparado usando los *Procedimientos Generales 6 después 8*: A una solución agitada de ácido 2-metoxi-4-(2-(4-metoxi-2-(trifluorometil)fenil)acetamido)benzoico **INT-23** (107 mg, 0,278 mmol), TEA (77 μ l, 0,556 mmol) y 4-(heptiloxi)benzoato de 4-(((2-(*tert*-butoxi)-2-oxoetil)amino)metil)-3-metoxifenilo **INT-26** (135 mg, 0,278 mmol) en DMF (3 ml) se añadió HATU (111 mg, 0,292 mmol) y se dejó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con EA (50 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera (2 x 100 ml), después se preabsorbió sobre gel de sílice y se purificó por cromatografía (EA/isohexanos). El material aislado se recogió en DCM (3 ml) y TFA (2 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Después de agitar durante 2 h, el disolvente se concentró y el producto se purificó por HPLC preparativa para proporcionar 21 mg (9,4 %) de ácido 2-(*N*-(4-(((4-(heptiloxi)benzoil)oxi)-2-metoxibencil)-2-metoxi-4-(2-(4-metoxi-2-(trifluorometil)fenil)acetamido)benzamido)acético) **316** en forma de un polvo de color blanco. CLEM-IEN (m/z) calculado para C₄₂H₄₅F₃N₂O₁₀: 794; encontrado 795 [M+H]⁺, t_R = 10,02 min (*Método 9*). RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 12,75 - 12,57 (s a, 1H), 10,33 (s, 0.5H), 10,30 (s, 0.5H), 8,12-8,00 (m, 2H), 7,52-7,41 (m, 2H), 7,32 (d, J = 8,3 Hz, 0,5H), 7,26 - 7,03 (m, 6,5H), 6,97 (d, J = 2,2 Hz, 0,5H), 6,92-6,85 (m, 1H), 6,81 (dd, J = 8,2, 2,1 Hz, 0,5H), 5,00-4,70 (s a, 1H), 4,35 (s, 1H), 4,09 (td, J = 6,6, 2,5 Hz, 2H), 3,88 - 3,83 (m, 5H), 3,82 (s, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,70 (s, 1.5H), 3,64 (s, 1.5H), 1,80-1,70 (m, 2H), 1,48 - 1,24 (m, 8H), 0,93-0,84 (m, 3H).

El Compuesto **272** se preparó de una manera análoga al Compuesto **316** empleando el **INT-18** y el **INT-26**, usando los *Procedimientos Generales 6 después 8*.

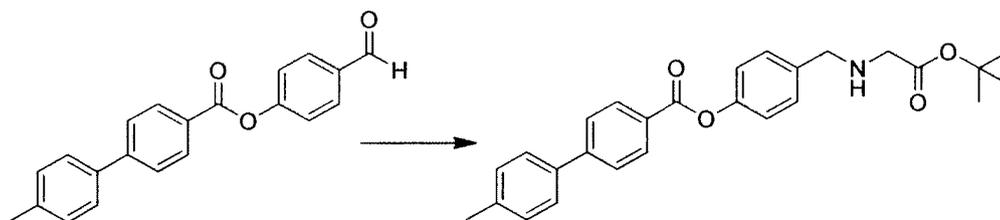
Los Compuestos **317-319** se prepararon a partir del **INT-12** usando los *Procedimientos Generales 12, 7 después 8*.

El Compuesto **320** se preparó a partir del **INT-12** y el **INT-18** usando los *Procedimientos Generales 12, 7 después 8*.

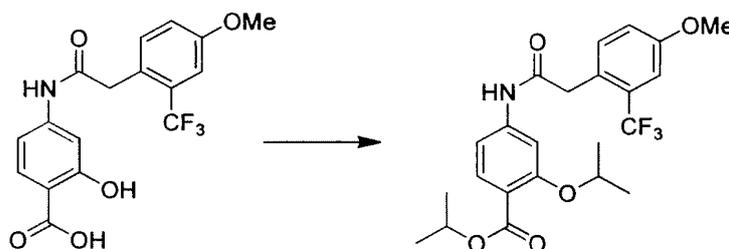
El Compuesto **321** se preparó a partir del **INT-12** usando los *Procedimientos Generales 12, 7, 8, 6 después 8*. Los Compuestos **322** y **323** se prepararon usando los *Procedimientos Generales 13, 6, 2 después 8*.

4'-Metil-[1,1'-bifenil]-4-carboxilato de 4-formilfenilo (INT-27)

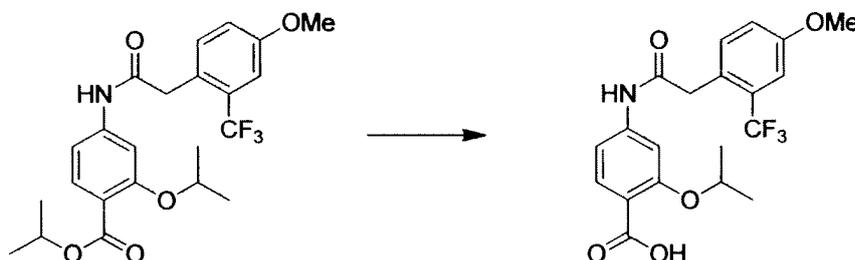
Preparado usando el *Procedimiento General 2*: A una solución agitada de ácido 4'-metil-[1,1'-bifenil]-4-carboxílico (0,5 g, 2,35 mmol) en DCM (10 ml) se añadió DMF (3 gotas), después cloruro de oxalilo (0,262 ml, 3,1 mmol) y se dejó durante 2 h. La mezcla de reacción se añadió a una solución de 4-hidroxibenzaldehído (0,31 g, 2,6 mmol) y TEA (0,4 ml, 2,82 mmol) en DCM (10 ml) y se agitó durante 18 h. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (100 ml) y se lavó con NaHCO₃ (100 ml). La capa orgánica se preabsorbió sobre gel de sílice y después se purificó por cromatografía (EA/isohexanos) para proporcionar 300 mg (40 %) de 4'-metil-[1,1'-bifenil]-4-carboxilato de 4-formilfenilo **INT-27** en forma de un sólido de color blanco. CLEM-IEN (m/z) calculado para C₂₁H₁₆O₃: 316; m/z no observado, t_R = 4,25 min (*Método 1*).

4'-Metil-[1,1'-bifenil]-4-carboxilato de 4-(((2-(terc-butoxi)-2-oxoetil)amino)metil)fenilo (INT-28)

Preparado usando el *Procedimiento General 12*: El **INT-28** se preparó a partir del **INT-27** de una manera similar al **INT-13** para dar un rendimiento del 50 %. CLEM-IEN (m/z) calculado para C₂₇H₂₉NO₄: 431; encontrado 432 [M+H]⁺, t_R = 2,99 min (*Método 1*).

2-Isopropoxi-4-(2-(4-metoxi-2-(trifluorometil)fenil)acetamido)benzoato de isopropilo (INT-29)

A una solución agitada de ácido 2-hidroxi-4-(2-(4-metoxi-2-(trifluorometil) fenil)acetamido)benzoico (40 mg, 0,1 mmol), K₂CO₃ (23,6 mg, 0,17 mmol) en DMF (1 ml) se añadió 2-bromopropano (56 mg, 0,4 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 24 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua (10 ml) y se extrajo con EA (3 x 10 ml). El extractor orgánico combinado se lavó con agua (30 ml), salmuera y se secó sobre MgSO₄. La purificación del producto en bruto mediante una columna de gel de sílice (EA/hexanos) dio 35 mg (73 %) de 2-isopropoxi-4-(2-(4-metoxi-2-(trifluorometil)fenil)acetamido)benzoato de isopropilo **INT-29** en forma de un sólido de color blanco. CLEM-IEN (m/z) calculado para C₂₃H₂₆F₃NO₅: 453; encontrado 454 [M+H]⁺, t_R = 3,83 min (*Método 1*).

Ácido 2-isopropoxi-4-(2-(4-metoxi-2-(trifluorometil)fenil)acetamido)benzoico (INT-30)

Preparado usando el *Procedimiento General 9*: El **INT-30** se preparó de una manera análoga al **INT-18** a partir del **INT-29** para dar un rendimiento del 65 %. CLEM-IEN (m/z) calculado para $C_{20}H_{20}F_3NO_5$: 411; encontrado 412 $[M+H]^+$, $t_R = 3,17$ min (*Método 1*). RMN 1H (400 MHz, DMSO) δ 12,16 (s, 1H), 10,38 (s, 1H), 7,63 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,53 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 7,44 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,27 - 7,15 (m, 2H), 7,10 (dd, $J = 8,5, 1,9$ Hz, 1H), 4,49 (dt, $J = 12,1, 6,0$ Hz, 1H), 3,84 (d, $J = 11,8$ Hz, 5H), 1,28 (d, $J = 6,0$ Hz, 6H).

El Compuesto **324** se preparó de una manera análoga al Compuesto **298** empleando el **INT-28** y el **INT-30**, usando los *Procedimientos Generales 6* después 8. El Compuesto **325** se preparó de una manera análoga al Compuesto **298** empleando el **INT-28** y 4-amino-2-clorobenzoato de metilo, usando los *Procedimientos Generales 6, 10, 6* después 8. El Compuesto **326** se preparó de una manera análoga al Compuesto **298** empleando el **INT-28** y 4-amino-2-metilbenzoato de metilo usando los *Procedimientos Generales 6, 10, 6* después 8.

El Compuesto **327** se preparó usando el **INT-18** y 4-nitrobenzaldehído empleando los *Procedimientos Generales 12, 6, 5, 10* después 8. El Compuesto **328** se preparó usando el **INT-18** y 4-nitrobenzaldehído empleando los *Procedimientos Generales 12, 6, 5, 7* después 8. El Compuesto **329** se preparó usando el **INT-18** y 4-nitrobenzaldehído empleando los *Procedimientos Generales 12, 6, 5, 12* después 8. El Compuesto **330** se preparó usando el **INT-18** y 4-nitrobenzaldehído empleando los *Procedimientos Generales 12, 6, 5, 6* después 8. El Compuesto **331** se preparó usando el **INT-18** y 4-nitrobenzaldehído empleando los *Procedimientos Generales 12, 6, 5, 13, 10* después 8. El Compuesto **332** se preparó usando el **INT-18** y 4-nitrobenzaldehído empleando los *Procedimientos Generales 12, 6, 5, 13, 7* después 8. El Compuesto **333** se preparó usando el **INT-18** y 4-formilbenzoato de metilo, empleando los *Procedimientos Generales 12, 6, 9, 6* después 8. El Compuesto **334** se preparó usando el **INT-18** y 4-(((4'-metil-[1,1'-bifenil]-4-il)sulfonil)metil)benzaldehído usando los *Procedimientos Generales 12, 6* después 8. El Compuesto **335** se preparó usando el **INT-18** y 4-(((4'-metil-[1,1'-bifenil]-4-il)oxi)metil)benzaldehído usando los *Procedimientos Generales 12, 6* después 9. El Compuesto **336** se preparó usando el **INT-18** y 4-(((4'-metil-[1,1'-bifenil]-4-il)amino)metil)benzaldehído usando los *Procedimientos Generales 12, 6* después 9.

Procedimiento General 17. Preparación de arilaminas o éteres mediante acoplamiento de Chan-Lam

A una solución en agitación de anilina o fenol (1 equiv.) y acetato de cobre (1 equiv.) en DCM se añadió un ácido borónico adecuado (1,3-2 equiv.), seguido de piridina (3-5 equiv.) y tamices moleculares. El vial de reacción se cerró herméticamente en una atmósfera de aire seco y se agitó a temperatura ambiente durante hasta 16 h. La mezcla de reacción en bruto se diluyó con DCM, después se filtró a través de un lecho de Celite. El filtrado se lavó con $NaHCO_3$. La capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$, después se concentró para producir un producto en bruto que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

El Compuesto **337** se preparó usando el **INT-18** y 2-((4-nitrobenzil)amino)acetato de *terc*-butilo usando los *Procedimientos Generales 5, 17* después 9.

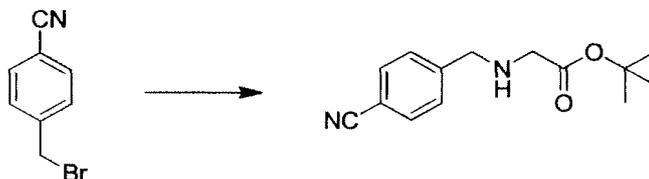
El Compuesto **338** se preparó usando el **INT-18** y los *Procedimientos Generales 12, 6, 16* después 8. El Compuesto **339** se preparó usando el **INT-18** y los *Procedimientos Generales 12, 6* después 8.

El Compuesto **340** se preparó usando el **INT-9** y metanosulfonato de (4'-metil-[1,1'-bifenil]-4-il)metilo, usando los *Procedimientos Generales 13* después 9. Los Compuestos **341-348** se prepararon usando el **INT-9** y los *Procedimientos Generales 17* después 8. El Compuesto **349** se preparó usando el **INT-9** y los *Procedimientos Generales 1* después 8. El Compuesto **350** se preparó usando el **INT-9** y 2-bromo-1-(4'-metil-[1,1'-bifenil]-4-il)etanona, empleando los *Procedimientos Generales 13* después 8. El Compuesto **351** se preparó usando el **INT-18** y 4-(2-(4-bromofenoxi)-1-hidroxietil)benzaldehído, usando los *Procedimientos Generales 12, 6, 16* después 8.

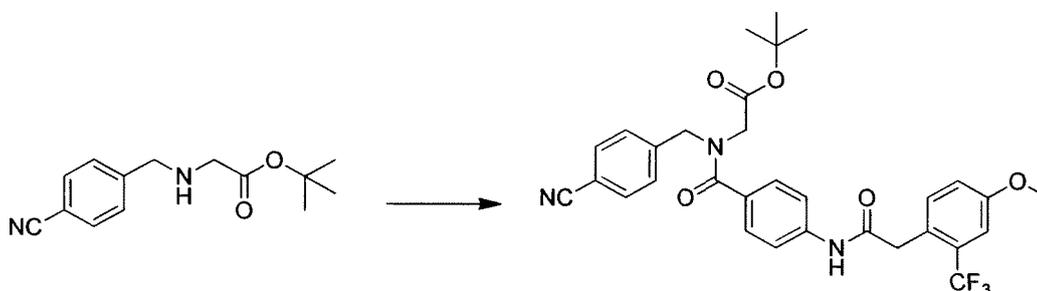
Procedimiento General 18. Oxidación de un alcohol para dar una cetona

A un alcohol (1 equiv.) en DCM y opcionalmente agua se añadió peryodinano de Dess-Martin (1 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante hasta 18 h. La mezcla de reacción en bruto se inactivó con $NaHCO_3$. La capa acuosa se extrajo con DCM y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$. El disolvente se concentró y el producto final se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. Como alternativa, a un alcohol (1 equiv.) en cloroformo o DCM se añadió óxido de manganeso (IV) (10 equiv.). La mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante hasta 5 h, después se filtró a través de celite, se concentró y se purificó por cromatografía.

El Compuesto **352** se preparó usando el **INT-18** y 4-(2-(4-bromofenoxi)-1-hidroxietil)benzaldehído usando los *Procedimientos Generales 12, 6, 16, 18* después 8. El Compuesto **353** se preparó usando el 2-(*N*-(4-(hidroxil(4'-metil-[1,1'-bifenil]-4-il)metil)encil)-4-(2-(4-metoxi-2-(trifluorometil)fenil)acetamido)benzamido)acetato de *terc*-butilo y los *Procedimientos Generales 18* después 8.

2-((4-Cianobencil)amino)acetato de *terc*-butilo (**INT-31**)

Una solución de cloruro de 2-(*terc*-butoxi)-2-oxoetanaminio (3,00 g, 17,9 mmol) y carbonato potásico (4,95 g, 35,8 mmol) en DMF (20 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 min. A la mezcla de reacción se añadió 4-(bromometil)benzonitrilo (3,19 g, 16,3 mmol) y se continuó agitando durante 12 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con EA (3 x 20 ml). El extracto orgánico combinado se secó sobre MgSO₄ después se concentró. La purificación del producto en bruto por una columna de gel de sílice (DCM/MeOH) dio 2,77 g (68 %) de 2-((4-cianobencil)amino)acetato de *terc*-butilo **INT-31** en forma de un aceite de color amarillo. CLEM-IEN(m/z) calculado para C₁₄H₁₈N₂O₂: 246; encontrado 247 [M+H]⁺, t_R = 0,92 min (*Método 3*).

10 2-(*N*-(4-Cianobencil)-4-(2-(4-metoxi-2-(trifluorometil)fenil)acetamido)benzamido)acetato de *terc*-butilo (**INT-32**)

A una solución en agitación de 2-((4-cianobencil)amino)acetato de *terc*-butilo **INT-31** (0,97 g, 3,94 mmol) en DMF (3 ml) y DIEA (0,87 ml, 4,73 mmol) se añadieron ácido 4-(2-(4-metoxi-2-(trifluorometil)fenil)acetamido)benzoico **INT-18** (1,39 g, 3,94 mmol) y HATU (1,50 g, 3,94 mmol). Después de 2 h, la mezcla de reacción se vertió en HCl (50 ml de una solución acuosa 1 N) y se extrajo con EA (3 x 20 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con NaHCO₃ (30 ml), se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna (EA/isohexanos) para producir 1,95 g (85 %) de 2-(*N*-(4-cianobencil)-4-(2-(4-metoxi-2-(trifluorometil)fenil)acetamido)benzamido)acetato de *terc*-butilo **INT-32**. CLEM-IEN (m/z) calculado para C₃₁H₃₀F₃N₃O₅: 581; encontrado 604 [M+Na]⁺, t_R = 2,59 min (*Método 10*).

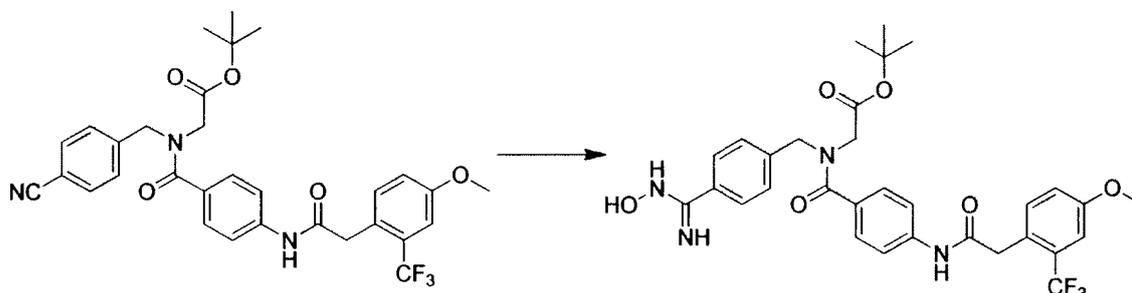
20 **Procedimiento General 19.** Preparación de amidoximas

A una solución en agitación de nitrilo (1 equiv.) en EtOH se añadió hidroxilamina (solución al 50 % en H₂O, 5 equiv.) y TEA (1,1 equiv.). La mezcla se calentó durante una noche a 80 °C, después se concentró. El sólido resultante se disolvió en EA, se lavó con agua, después se secó (Na₂SO₄), se concentró y se usó sin purificación adicional. Como alternativa, a una solución en agitación de nitrilo (1 equiv.) y TEA (2-3 equiv.) en DMF o EtOH se añadió hidrocloreuro de hidroxilamina (2-3 equiv.). La mezcla se agitó de temperatura ambiente hasta 80 °C durante hasta 24 h y después se concentró. El sólido resultante se disolvió en EA, se lavó con agua o salmuera, después se secó (Na₂SO₄), se concentró y se usó sin purificación adicional.

Procedimiento General 20. Preparación de oxadiazoles mediante ácidos o cloruros de ácidos

A una solución de ácido (1 equiv.) en DMF se añadió HOBt (2 equiv.) y EDC (2 equiv.). Después de agitar durante 2 h, se añadió amidoxima (2 equiv.) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante hasta 12 h. Después, la mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante hasta 12 h. Como alternativa, después de agitar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con DCM, se lavó con NaHCO₃, después se secó (Na₂SO₄) y se concentró. El residuo resultante se disolvió en EtOH y se calentó en un microondas durante 35 min a 110 °C. El disolvente se retiró y el producto final se purificó por HPLC preparativa. Para sintetizar oxadiazoles mediante cloruros de ácidos, se añadieron dioxanos y DIEA (1,5 equiv.) a una solución agitada de amidoxima (1 equiv.), seguido de un cloruro de ácido (1,1 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min, después a 120 °C durante hasta 6 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, se diluyó con EA y se lavó con salmuera. Los extractos orgánicos se concentraron y el residuo se purificó por cromatografía.

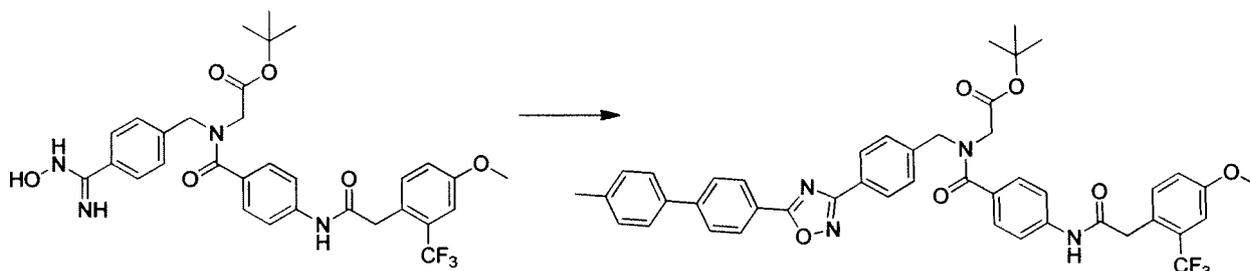
2-(N-(4-(N-Hidroxycarbamimidoil)bencil)-4-(2-(4-metoxi-2-(trifluorometil)fenil)acetamido)benzamido)acetato de *terc*-butilo (**INT-33**)



5 Preparado usando el *Procedimiento General 19*: A una solución en agitación de 2-(N-(4-cianobencil)-4-(2-(4-metoxi-2-(trifluorometil)fenil)acetamido)benzamido)acetato de *terc*-butilo **INT-32** (229 mg, 0,394 mmol) en DMF (3 ml) se añadieron trietilamina (142 μ l, 0,984 mmol) e hidrocloreuro de hidroxilamina (68,4 mg, 0,984 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 72 h, la mezcla de reacción se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con DCM (3 x 20 ml). Los extractos orgánicos se secaron sobre $MgSO_4$ y se evaporaron. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna (MeOH/DCM) para producir 107 mg (44 %) de 2-(N-(4-(N-hidroxycarbamimidoil)bencil)-4-(2-(4-metoxi-2-(trifluorometil)fenil)acetamido)benzamido)acetato de *terc*-butilo **INT-33**. CLEM-IEN (m/z) calculado para $C_{31}H_{33}F_3N_4O_6$: 614; encontrado 615 $[M+H]^+$, $t_R = 1,70$ min (*Método 10*).

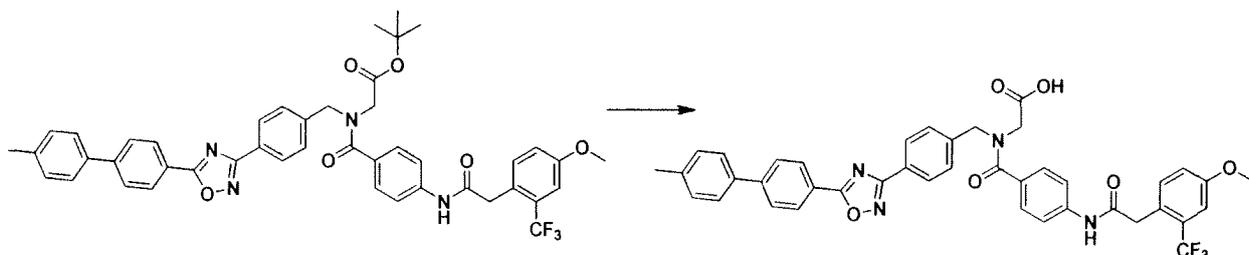
Los Compuestos **354** y **355** se obtuvieron ambos a partir del **INT-33**.

2-(4-(2-(4-metoxi-2-(trifluorometil)fenil)acetamido)-N-(4-(5-(4'-metil-[1,1'-bifenil]-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)bencil)benzamido)acetato de *terc*-butilo (**INT-34**)



15 Preparado usando el *Procedimiento General 20*: A una solución en agitación de 2-(N-(4-(N-hidroxycarbamimidoil)bencil)-4-(2-(4-metoxi-2-(trifluorometil)fenil)acetamido)benzamido)acetato de *terc*-butilo **INT-33** (104 mg, 0,169 mmol) y DIEA (47,0 μ l, 0,254 mmol) en dioxano (4 ml) se añadió cloruro de 4'-metil-[1,1'-bifenil]-4-carbonilo (39,0 mg, 0,169 mmol) en dioxano (1 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante 30 min, la mezcla de reacción se calentó a 120 $^{\circ}C$ durante 2 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, después se diluyó con $NaHCO_3$ (20 ml) y se extrajo con DCM (3 x 20 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre $MgSO_4$ y se concentraron. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna (EA/isohexanos) para producir 54 mg (40 %) de 2-(4-(2-(4-metoxi-2-(trifluorometil)fenil)acetamido)-N-(4-(5-(4'-metil-[1,1'-bifenil]-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)bencil)benzamido)acetato de *terc*-butilo **INT-34**. CLEM-IEN (m/z) calculado para $C_{45}H_{41}F_3N_4O_6$: 791; ; m/z no observado, $t_R = 1,70$ min (*Método 10*).

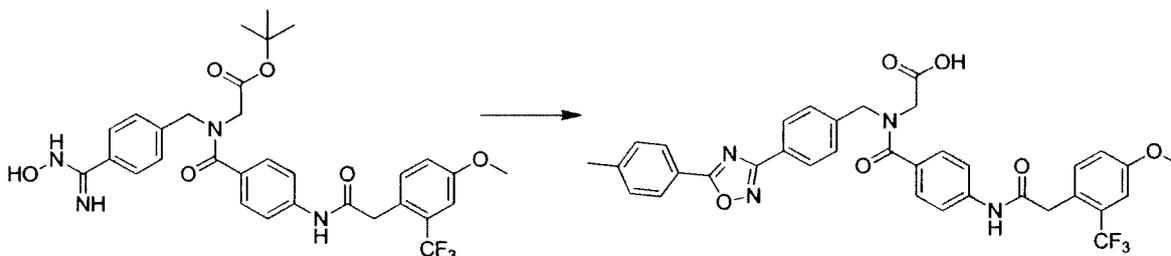
Ácido 2-(4-(2-(4-metoxi-2-(trifluorometil)fenil)acetamido)-N-(4-(5-(4'-metil-[1,1'-bifenil]-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)bencil)benzamido)acético (Compuesto **354**)



30 Preparado usando el *Procedimiento General 8*: A una solución en agitación de 2-(4-(2-(4-metoxi-2-(trifluorometil)fenil)acetamido)-N-(4-(5-(4'-metil-[1,1'-bifenil]-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)bencil)benzamido)acetato de *terc*-butilo **INT-34** (54,0 mg, 0,068 mmol) en DCM (2 ml) se añadió TFA (2 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante 2 h, el disolvente se concentró y la mezcla de reacción se concentró adicionalmente en acetonitrilo

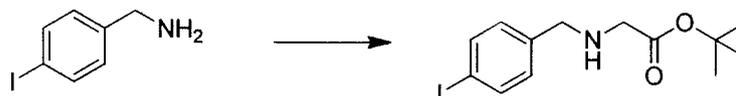
(2 x 3 ml). El sólido se suspendió de nuevo en DCM (4 ml), se lavó con DCM (2 ml) y acetonitrilo (2 ml) para proporcionar 44 mg (87 %) de ácido 2-(4-(2-(4-metoxi-2-(trifluorometil)fenil)acetamido)-N-(4-(5-(4'-metil-[1,1'-bifenil]-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)encil)benzamido)acético **354**. CLEM-IEN (m/z) calculado para $C_{41}H_{33}F_3N_4O_6$: 734; encontrado 735 $[M+H]^+$, $t_R = 9,40$ min (*Método 9*). RMN 1H (400 MHz, DMSO) δ 12,80 (s, 1H), 10,34 (s, 1H), 8,33 - 8,22 (m, 2H), 8,15 - 8,06 (m, 2H), 8,02-7,91 (m, 2H), 7,76 - 7,69 (m, 2H), 7,69 - 7,56 (m, 3H), 7,53 - 7,33 (m, 6H), 7,26 - 7,14 (m, 2H), 4,77 (s, 1H), 4,69 (s, 1H), 4,04 (s, 1H), 3,98 (s, 1H), 3,90 - 3,77 (m, 5H), 2,39 (s, 3H).

Ácido 2-(4-(2-(4-metoxi-2-(trifluorometil)fenil)acetamido)-N-(4-(5-(p-tolil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)encil)benzamido)acético (Compuesto **355**)



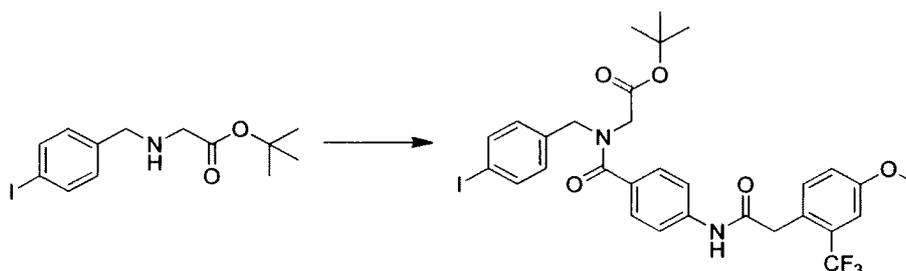
Preparado usando los *Procedimientos Generales 20* y *8*: A una solución en agitación de 2-(N-(4-(N'-hidroxicarbamimidóil)encil)-4-(2-(4-metoxi-2-(trifluorometil)fenil)acetamido)benzamido)acetato de *terc*-butilo **INT-33** (128 mg, 0,21 mmol) y DIEA (0,058 ml, 0,31 mmol) en dioxano (4 ml) se añadió una solución de cloruro de 4-metilbenzoilo (0,028 ml, 0,21 mmol) en dioxano (1 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante 1 h, la mezcla de reacción se calentó a 120 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, se diluyó con DCM (4 ml), se agitó con $NaHCO_3$ (10 ml), se dividió a través de una frita hidrófoba y se evaporó. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna (EA/isohexanos). El material aislado se disolvió en DCM (2 ml) y se añadió TFA (2 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, después se evaporó y se suspendió de nuevo en acetonitrilo (6 ml) para proporcionar 77 mg (56 %) de ácido 2-(4-(2-(4-metoxi-2-(trifluorometil)fenil)acetamido)-N-(4-(5-(p-tolil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)encil)benzamido)acético **355** en forma de un sólido de color blanco. CLEM-IEN (m/z) calculado para $C_{35}H_{29}F_3N_4O_6$: 658; encontrado 659 $[M+H]^+$, $t_R = 7,97$ min (*Método 9*). RMN 1H (400 MHz, DMSO) δ 12,81 (s, 1H), 10,34 (s, 1H), 8,10 (d, $J = 6,1$ Hz, 2H), 8,09 - 8,05 (m, 2H), 7,70 - 7,56 (m, 3H), 7,53 - 7,41 (m, 4H), 7,38 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,26 - 7,14 (m, 2H), 4,76 (s, 1H), 4,68 (s, 1H), 4,04 (s, 1H), 3,97 (s, 1H), 3,91 - 3,79 (m, 5H), 2,45 (s, 3H).

2-((4-Yodobencil)amino)acetato de *terc*-butilo (**INT-35**)



Preparado usando el *Procedimiento General 13*: A una suspensión en agitación de (4-yodofenil)metanamina, HCl (2,27 g, 8,42 mmol) en DMF (15 ml) se añadió TEA (3,52 ml, 25,3 mmol), seguido gota a gota de 2-bromoacetato de *terc*-butilo (1,24 ml, 8,42 mmol), durante 20 min. Después de agitar a temperatura ambiente durante 1 h, la mezcla de reacción se diluyó con EA (100 ml) y se lavó sucesivamente con $NaHCO_3$ (100 ml) y salmuera (2 x 100 ml). La capa orgánica se preabsorbió sobre gel de sílice y se purificó por cromatografía (MeOH/DCM) para proporcionar 2,00 g (68 %) de 2-((4-yodobencil)amino)acetato de *terc*-butilo **INT-35** en forma de un aceite transparente. CLEM-IEN (m/z) calculado para $C_{13}H_{18}INO_2$: 347; encontrado 348 $[M+H]^+$, $t_R = 1,40$ min (*Método 10*). RMN 1H (400 MHz, DMSO) δ 7,70 - 7,61 (m, 2H), 7,17 - 7,09 (m, 2H), 3,65 (m, 2H), 3,17 (s, 2H), 2,46 (s, 1H), 1,41 (s, 9H).

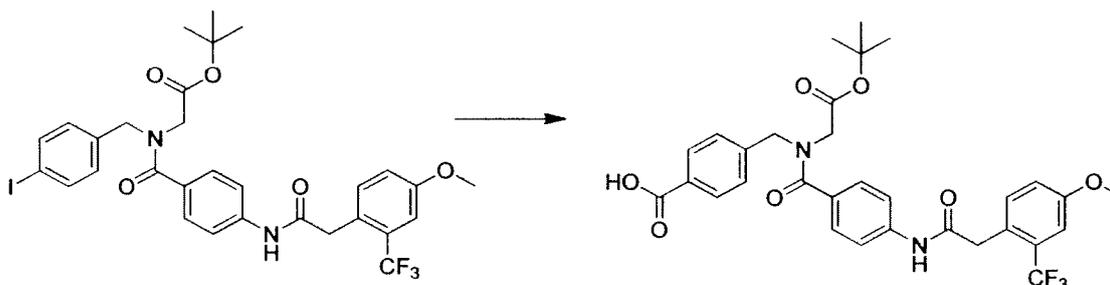
2-(N-(4-Yodobencil)-4-(2-(4-metoxi-2-(trifluorometil)fenil)acetamido)benzamido)acetato de *terc*-butilo (**INT-36**)



Preparado usando el *Procedimiento General 8*: A una solución en agitación de ácido 4-(2-(4-metoxi-2-(trifluorometil)fenil)acetamido)benzoico **INT-18** (1,38 g, 3,92 mmol), 2-((4-yodobencil)amino)acetato de *terc*-butilo **INT-35** (1,36 g, 3,92 mmol) y TEA (0,82 ml, 5,88 mmol) en DMF (8 ml) se añadió HATU (1,56 g, 4,11 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 2 h, la mezcla de reacción se diluyó con EA (150 ml) y se lavó

sucesivamente con NaHCO_3 (100 ml) y salmuera (100 ml). Los extractos orgánicos se preabsorbieron sobre gel de sílice y después se purificaron por cromatografía (EA/isohexanos) para proporcionar 2,05 g (75 %) de 2-(*N*-(4-yodobencil)-4-(2-(4-metoxi-2-(trifluorometil)fenil)acetamido)benzamido)acetato de *tert*-butilo **INT-36**. CLEM-IEN (*m/z*) calculado para $\text{C}_{30}\text{H}_{30}\text{F}_3\text{IN}_2\text{O}_5$: 682; encontrado 627 $[\text{M}^-\text{Bu}+\text{H}]^+$, $t_R = 2,90$ min (*Método 10*). RMN ^1H (400 MHz, DMSO) δ 10,33 (s, 1H), 7,76 - 7,68 (m, 2H), 7,62 (dd, $J = 7,0, 1,8$ Hz, 2H), 7,44 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,37 - 7,30 (m, 2H), 7,27 - 7,13 (m, 3H), 7,12 - 6,97 (s, 1H), 4,59 (s, 1H), 4,50 (s, 1H), 3,92 (m, 2H), 3,85 (s, 2H), 3,83 (s, 3H), 1,41 (s, 4.5H), 1,31 (s, 4.5H).

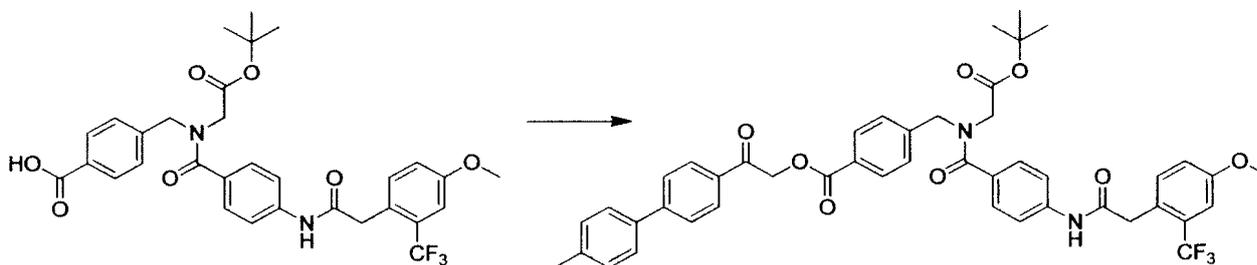
Ácido 4-((*N*-(2-(*tert*-butoxi)-2-oxoetil)-4-(2-(4-metoxi-2-(trifluorometil)fenil)acetamido)benzamido)metil)benzoico (**INT-37**)



A una mezcla en agitación de formiato de litio (0,30 g, 5,85 mmol) y DIPEA (0,68 ml, 3,90 mmol) en DMF (3 ml) se añadió anhídrido acético (0,37 ml, 3,90 mmol). Después de 30 min, se añadió una solución purgada con N_2 de 2-(*N*-(4-yodobencil)-4-(2-(4-metoxi-2-(trifluorometil)fenil)acetamido)benzamido)acetato de *tert*-butilo **INT-36** (1,33 g, 1,95 mmol) y $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (143 mg, 0,20 mmol) en DMF (2 ml) y la mezcla se calentó a 110 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, se diluyó con EA (150 ml) y se lavó sucesivamente con HCl 1 N (200 ml) y salmuera (200 ml). Los extractos orgánicos se preabsorbieron sobre gel de sílice, después se purificaron por cromatografía (EA/isohehexanos + AcOH al 1 %) para proporcionar un material en bruto, que se concentró adicionalmente en tolueno (20 ml). El sólido en bruto se trituroó en éter dietílico/isohehexanos (10 ml:100 ml) y se aisló por filtración para proporcionar 721 mg (60 %) de ácido 4-((*N*-(2-(*tert*-butoxi)-2-oxoetil)-4-(2-(4-metoxi-2-(trifluorometil)fenil)acetamido)benzamido)metil)benzoico **INT-37**. CLEM-IEN (*m/z*) calculado para $\text{C}_{31}\text{H}_{31}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_7$: 600; encontrado 599 $[\text{M}-\text{H}]^-$, $t_R = 2,27$ min (*Método 10*). RMN ^1H (400 MHz, DMSO) δ 13,86 (s, 1H), 10,33 (s, 1H), 8,00 - 7,85 (m, 2H), 7,62 (t, $J = 8,5$ Hz, 2H), 7,56 - 7,29 (m, 5H), 7,28 - 7,11 (m, 2H), 4,71 (s, 1H), 4,62 (s, 1H), 4,01-3,92 (m, 2H), 3,85 (s, 2H), 3,83 (s, 3H), 1,41 (s, 4,5H), 1,31 (s, 4,5H).

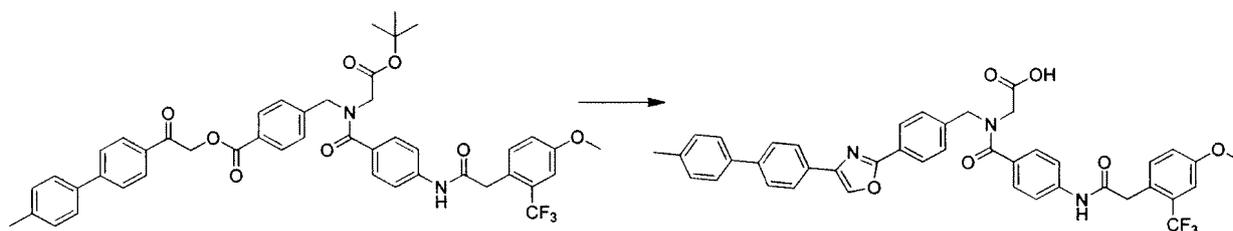
El Compuesto **356** se preparó usando el **INT-36** y los *Procedimientos Generales 16* después 8. El Compuesto **357** se preparó usando el **INT-37** y *N*,4'-dimetil-[1,1'-bifenil]-4-amina usando los *Procedimientos Generales 6* después 8. El Compuesto **358** se preparó usando el **INT-37** y ácido (4'-metil-[1,1'-bifenil]-4-il)borónico usando los *Procedimientos Generales 17* después 8. El Compuesto **359** se preparó usando el **INT-37** y los *Procedimientos Generales 13* después 8. Los Compuestos **360** - **363** se obtuvieron a partir del **INT-37**.

4-((*N*-(2-(*tert*-Butoxi)-2-oxoetil)-4-(2-(4-metoxi-2-(trifluorometil)fenil)acetamido)benzamido)metil)benzoato de 2-(4'-metil-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-oxoetilo (**INT-38**)



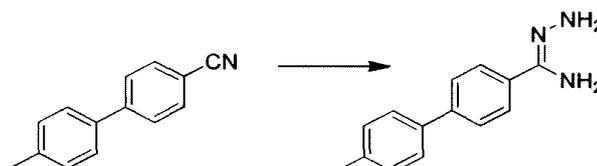
A una suspensión en agitación de ácido 4-((*N*-(2-(*tert*-butoxi)-2-oxoetil)-4-(2-(4-metoxi-2-(trifluorometil)fenil)acetamido)benzamido)metil)benzoico **INT-37** (207 mg, 0,345 mmol) y 2-bromo-1-(4'-metil-[1,1'-bifenil]-4-il)etanona (100 mg, 0,345 mmol) en acetonitrilo (4 ml) a 0 °C se añadió DIEA (70,0 μl , 0,379 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante 16 h. La mezcla de reacción se vertió en ácido cítrico (50 ml, solución acuosa 0,1 N) y se extrajo con EA (3 x 20 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron sucesivamente con NaHCO_3 (20 ml), salmuera (20 ml) después se secaron sobre MgSO_4 y se concentraron. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna (EA/isohehexanos) para producir 254 mg (91 %) de 4-((*N*-(2-(*tert*-butoxi)-2-oxoetil)-4-(2-(4-metoxi-2-(trifluorometil)fenil)acetamido)benzamido)metil)benzoato de 2-(4'-metil-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-oxoetilo **INT-38** en forma de una espuma de color blanco. CLEM-IEN (*m/z*) calculado para $\text{C}_{46}\text{H}_{43}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_8$: 808; encontrado 831 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, = 3,10 min (*Método 10*).

Ácido 2-(4-(2-(4-metoxi-2-(trifluorometil)fenil)acetamido)-N-(4-(4-(4'-metil-[1,1'-bifenil]-4-il)oxazol-2-il)encil)benzamido)acético (Compuesto **360**)



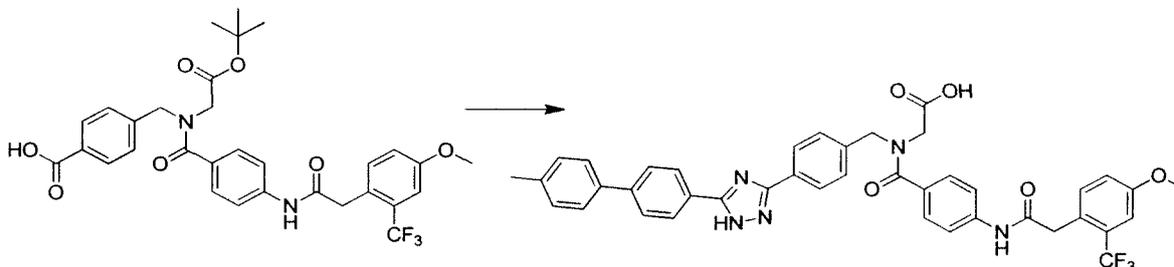
- 5 A acetamida en agitación (292 mg, 4,95 mmol) a 100 °C se añadió eterato trifluoruro de boro (16,0 µl, 0,130 mmol). La temperatura se elevó a 140 °C y se añadió gota a gota una solución de 4-((N-(2-(*terc*-butoxi)-2-oxoetil)-4-(2-(4-metoxi-2-(trifluorometil)fenil)acetamido)metil)benzoato de 2-(4'-metil-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-oxoetilo **INT-38** (100 mg, 0,124 mmol) en DCM (1 ml) en una corriente de N₂. Después de 1 h, la mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se añadió acetonitrilo (2 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y el precipitado se recogió por filtración y se lavó con acetonitrilo (0,5 ml) e isohexanos (2 ml). El precipitado aislado se suspendió de nuevo adicionalmente en DCM (2 ml) para proporcionar 39 mg (43 %) de ácido 2-(4-(2-(4-metoxi-2-(trifluorometil)fenil)acetamido)-N-(4-(4-(4'-metil-[1,1'-bifenil]-4-il)oxazol-2-il)encil)benzamido)acético **360** en forma de un sólido de color blanco. CLEM-IEN (m/z) calculado para C₄₂H₃₄F₃N₃O₆: 733; encontrado 734 [M+H]⁺, t_R = 9,18 min (*Método 9*). RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 12,84 (s, 1H), 10,34 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,10 - 8,03 (m, 2H), 7,98 - 7,92 (m, 2H), 7,80 - 7,73 (m, 2H), 7,68 - 7,53 (m, 5H), 7,50 - 7,35 (m, 4H), 7,33 - 7,27 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,26 - 7,16 (m, 2H), 4,75 (s, 1H), 4,67 (s, 1H), 4,03 (m, 1H), 3,95 (s, 1H), 3,89 - 3,79 (m, 5H), 2,37 (s, 3H).
- 10
- 15

4'-Metil-[1,1'-bifenil]-4-carbohidrazonamida (**INT-39**)



- 20 A una solución en agitación de hidrazina (3,32 ml, 3,32 mmol, 1 M en THF) en THF (5 ml) a -78 °C se añadió butillitio (1,28 ml, 3,05 mmol, 2,5 M en hexanos). Después de 30 min, se añadió una solución de 4'-metil-[1,1'-bifenil]-4-carbonitrilo (535 mg, 2,77 mmol) en THF (5 ml). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante una noche. La mezcla de reacción se vertió sobre agua (150 ml) y se agitó vigorosamente durante 1 h. El precipitado se aisló por filtración usando agua (2 x 20 ml) e isohexanos (3 x 20 ml) para lavar la torta de filtro. El sólido se secó al vacío para producir 560 mg (90 %) de 4'-metil-[1,1'-bifenil]-4-carbohidrazonamida **INT-39** en forma de un sólido fino de color amarillo. CLEM-IEN (m/z) calculado para C₁₄H₁₅N₃: 225; encontrado 226 [M+H]⁺, t_R = 1,15 min (*Método 10*).
- 25

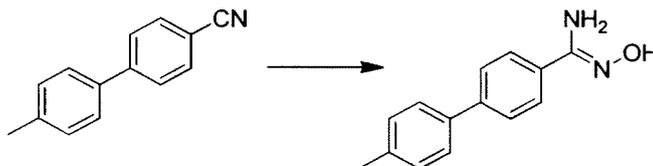
Ácido 2-(4-(2-(4-metoxi-2-(trifluorometil)fenil)acetamido)-N-(4-(5-(4'-metil-[1,1'-bifenil]-4-il)-1H-1,2,4-triazol-3-il)encil)benzamido)acético (Compuesto **361**)



- 30 A una solución en agitación de ácido 4-((N-(2-(*terc*-butoxi)-2-oxoetil)-4-(2-(4-metoxi-2-(trifluorometil)fenil)acetamido)metil)benzoico **INT-37** (216 mg, 0,360 mmol) en dioxano (4 ml) se añadieron *N*-metilmorfolina (79,0 µl, 0,719 mmol) y cloroformiato de isobutilo (49,0 µl, 0,378 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 1 h, la mezcla de reacción se añadió gota a gota a una solución agitada de 4'-metil-[1,1'-bifenil]-4-carbohidrazonamida **INT-39** (89,0 mg, 0,396 mmol) en DMF (2 ml). Después de 30 min, la mezcla de reacción se calentó a 120 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, después se vertió sobre agua (50 ml) y se extrajo con DCM (3 x 20 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron sucesivamente con ácido cítrico (10 ml, solución acuosa 0,1 M) y NaHCO₃ (10 ml)
- 35

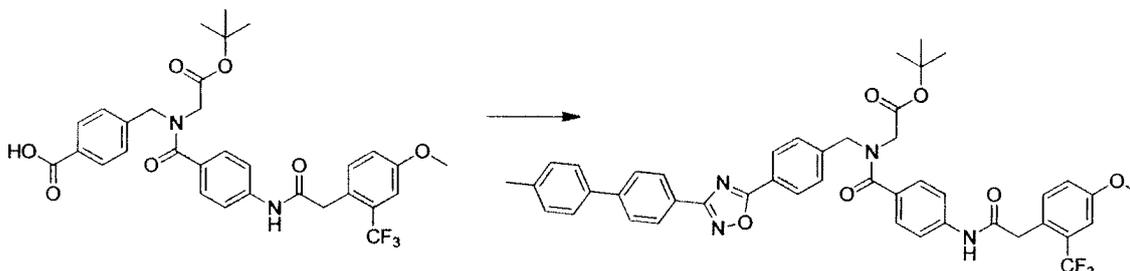
después se secaron sobre MgSO_4 y se evaporaron. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna (EA/isohexanos). El material aislado se disolvió en DCM (2 ml) y se trató con TFA (2 ml). La mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 2 h, después se concentró y se purificó por HPLC preparativa para proporcionar 24 mg (9 %) de ácido *tert*-butil 2-(4-(2-(4-metoxi-2-(trifluorometil)fenil)acetamido)-*N*-(4-(5-(4'-metil-[1,1'-bifenil]-4-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)encil)benzamido)acético **361**. CLEM-IEN (*m/z*) calculado para $\text{C}_{41}\text{H}_{34}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_5$: 733; encontrado 734 $[\text{M}+\text{H}]^+$, $t_R = 7,72$ min (Método 9). RMN ^1H (400 MHz, DMSO) δ 14,54 (s, 1H), 12,84 (s, 1H), 10,34 (s, 1H), 8,25 - 8,13 (m, 2H), 8,08 (d, $J = 7,9$ Hz, 2H), 7,94 - 7,73 (m, 2H), 7,70 - 7,59 (m, 4H), 7,57 - 7,35 (m, 5H), 7,32 (d, $J = 7,9$ Hz, 2H), 7,25 - 7,14 (m, 2H), 4,73 (s, 1H), 4,65 (s, 1H), 4,03 (s, 1H), 3,93 (s, 1H), 3,90 - 3,76 (m, 5H), 2,37 (s, 3H).

10 *N'*-hidroxi-4'-metil-[1,1'-bifenil]-4-carboximidamida (**INT-40**)



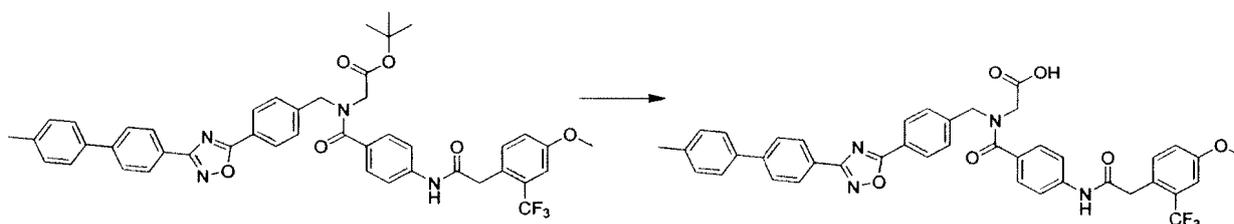
A una solución en agitación de 4'-metil-[1,1'-bifenil]-4-carbonitrilo (524 mg, 2,71 mmol) en DMF (10 ml) se añadieron trietilamina (0,98 ml, 6,78 mmol) y clorhidrato de hidroxilamina (471 mg, 6,78 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 20 h, la mezcla de reacción se vertió en NaHCO_3 (50 ml), agua (20 ml) y DCM (20 ml) después se agitó durante 20 min. El precipitado se aisló por filtración usando agua (2 x 10 ml) para lavar la torta de filtro. Después, la torta de filtro se evaporó con tolueno (2 x 5 ml) y se secó al vacío para proporcionar 435 mg (70 %) de *N'*-hidroxi-4'-metil-[1,1'-bifenil]-4-carboximidamida **INT-40** en forma de un sólido de color blanco. CLEM-IEN (*m/z*) calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}$: 226; encontrado 227 $[\text{M}+\text{H}]^+$, $t_R = 1,34$ min (Método 10).

20 2-(4-(2-(4-Metoxi-2-(trifluorometil)fenil)acetamido)-*N*-(4-(3-(4'-metil-[1,1'-bifenil]-4-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)encil)benzamido)acetato de *tert*-butilo (**INT-41**)



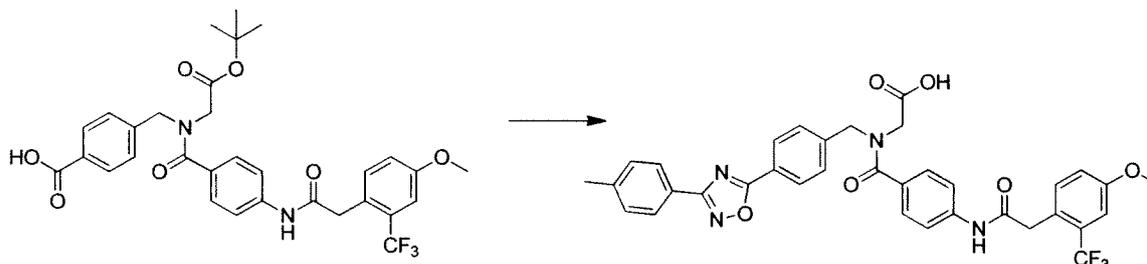
A una solución en agitación de ácido 4-((*N*-(2-(*tert*-butoxi)-2-oxoetil)-4-(2-(4-metoxi-2-(trifluorometil)fenil)acetamido)benzamido)metil)benzoico **INT-37** (150 mg, 0,25 mmol) en dioxano (4 ml) se añadieron *N*-metilmorfolina (60,0 μl , 0,55 mmol) y cloroformiato de isobutilo (34,0 μl , 0,26 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 1 h, la mezcla de reacción se añadió gota a gota a una solución en agitación de *N'*-hidroxi-4'-metil-[1,1'-bifenil]-4-carboximidamida **INT-40** (62,0 mg, 0,275 mmol) en dioxano (2 ml) y DMF (2 ml). La mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 1 h, después se calentó a 90 °C durante 2 h y después se calentó a 120 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, después se vertió en NaHCO_3 (20 ml) y se extrajo con DCM (3 x 20 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO_4 y se concentraron. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna (EA/isohexanos) para producir 77 mg (35 %) de 2-(4-(2-(4-metoxi-2-(trifluorometil)fenil)acetamido)-*N*-(4-(3-(4'-metil-[1,1'-bifenil]-4-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)encil)benzamido)acetato de *tert*-butilo **INT-41**. CLEM-IEN (*m/z*) calculado para $\text{C}_{45}\text{H}_{41}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_6$: 791; *m/z* no observado, $t_R = 3,26$ min (Método 10). RMN ^1H (400 MHz, DMSO) δ 10,34 (s, 1H), 8,35 - 8,04 (m, 4H), 8,04 - 7,80 (m, 2H), 7,80 - 7,28 (m, 11H), 7,28 - 7,08 (m, 2H), 4,80 (s, 1H), 4,70 (s, 1H), 4,00 (s, 2H), 3,92-3,79 (m, 5H), 2,40 (s, 3H), 1,47 (s, 4.5H), 1,33 (s, 4.5H).

Ácido 2-(4-(2-(4-metoxi-2-(trifluorometil)fenil)acetamido)-*N*-(4-(3-(4'-metil-[1,1'-bifenil]-4-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)encil)benzamido)acético (Compuesto **362**)



A una solución en agitación de 2-(4-(2-(4-metoxi-2-(trifluorometil)fenil)acetamido)-*N*-(4-(3-(4'-metil-[1,1'-bifenil]-4-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)encil)benzamido)acetato de *tert*-butilo **INT-41** (77,0 mg, 0,097 mmol) en DCM (2 ml) se añadió TFA (2 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El disolvente se concentró y el residuo se suspendió en nuevo en DCM (4 ml), después se lavó sucesivamente con DCM (2 ml) e isohexanos (2 ml) para proporcionar 56 mg (78 %) de ácido 2-(4-(2-(4-metoxi-2-(trifluorometil)fenil)acetamido)-*N*-(4-(3-(4'-metil-[1,1'-bifenil]-4-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)encil)benzamido)acético **362**. CLEM-IEN (m/z) calculado para C₄₁H₃₃F₃N₄O₆: 734; ningún ion observado, *t_R* = 8,91 min (*Método 9*). RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 12,82 (s, 1H), 10,34 (s, 1H), 8,35 - 8,04 (m, 4H), 8,04 - 7,81 (m, 2H), 7,75 - 7,52 (m, 6H), 7,49 - 7,30 (m, 5H), 7,26 - 7,15 (m, 2H), 4,79 (s, 1H), 4,72 (s, 1H), 4,06 (s, 1H), 4,01 (s, 1H), 3,90 - 3,78 (m, 5H), 2,38 (s, 3H).

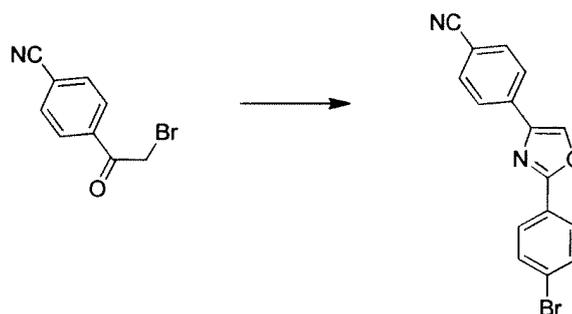
10 **Ácido** 2-(4-(2-(4-metoxi-2-(trifluorometil)fenil)acetamido)-*N*-(4-(3-(*p*-tolil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)encil)benzamido)acético (**Compuesto 363**)



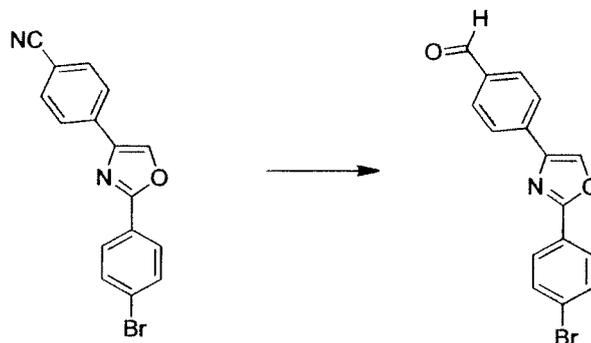
A una solución en agitación de ácido 4-((*N*-(2-(*tert*-butoxi)-2-oxoetil)-4-(2-(4-metoxi-2-(trifluorometil)fenil)acetamido)benzamido)metil)benzoico **INT-37** (141 mg, 0,235 mmol) y 4-metilmorfolina (57,0 μl, 0,52 mmol) en dioxano (4 ml) se añadió cloroformiato de isobutilo (31,0 μl, 0,24 mmol). Después de 1 h, la mezcla de reacción se añadió a través de una frita a una solución agitada de *N*'-hidroxi-4-metilbenzimidamida (38,8 mg, 0,258 mmol) en DMF (2 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante 1 h, la mezcla de reacción se calentó a 120 °C

20 durante 2 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, se diluyó con DCM (4 ml), se lavó con NaHCO₃ (10 ml), se dividió a través de una frita hidrófoba y se evaporó. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna (EA/isohexanos). El material aislado se recogió en DCM (2 ml), se trató con TFA (2 ml) y se dejó en agitación durante 2 h. Los disolventes se evaporaron y el residuo se purificó por HPLC preparativa para proporcionar 22 mg (14 %) de ácido 2-(4-(2-(4-metoxi-2-(trifluorometil)fenil)acetamido)-*N*-(4-(3-(*p*-tolil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)encil)benzamido)acético **363** en forma de un sólido de color blanco. CLEM-IEN (m/z) calculado para C₃₅H₂₉F₃N₄O₆: 658; encontrado 659 [M+H]⁺, *t_R* = 8,01 min (*Método 9*). RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 12,84 (s, 1H), 10,34 (s, 1H), 8,32-8,11 (m, 2H), 8,11 - 7,86 (m, 2H), 7,71 - 7,52 (m, 4H), 7,50 - 7,29 (m, 5H), 7,26 - 7,16 (m, 2H), 4,78 (s, 1H), 4,71 (s, 1H), 4,05 (s, 1H), 3,99 (s, 1H), 3,92-3,76 (m, 5H), 2,42 (s, 3H).

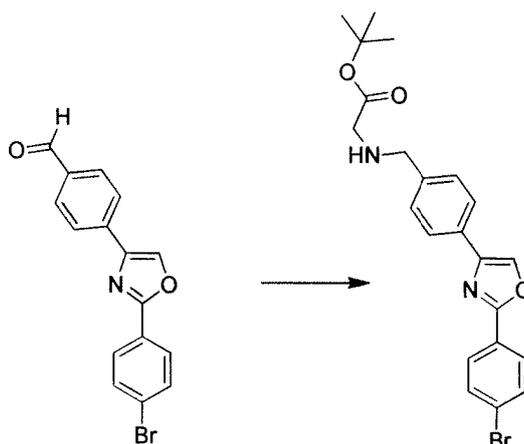
4-(2-(4-Bromofenil)oxazol-4-il)benzonitrilo (**INT-42**)



30 A una solución en agitación de 4-(2-bromoacetyl)benzonitrilo (7,13 g, 31,8 mmol) en NMP (15 ml) se añadió 4-bromobenzamida (5,31 g, 26,5 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 135 °C durante 18 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, después se trató con acetonitrilo (25 ml) y se agitó durante 3 h. El precipitado se recogió por filtración y se lavó con acetonitrilo (2 x 5 ml) para proporcionar 1,51 g (17 %) de 4-(2-(4-bromofenil)oxazol-4-il)benzonitrilo **INT-42** en forma de un polvo de color pardo claro. CLEM-IEN (m/z) calculado para C₁₆H₉BrN₂O: 324; encontrado 325 [M+H]⁺, *t_R* = 2,86 min (*Método 10*). RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 8,94 (s, 1H), 8,03 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 7,98 - 7,91 (m, 4H), 7,76 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H).

4-(2-(4-Bromofenil)oxazol-4-il)benzaldehído (**INT-43**)

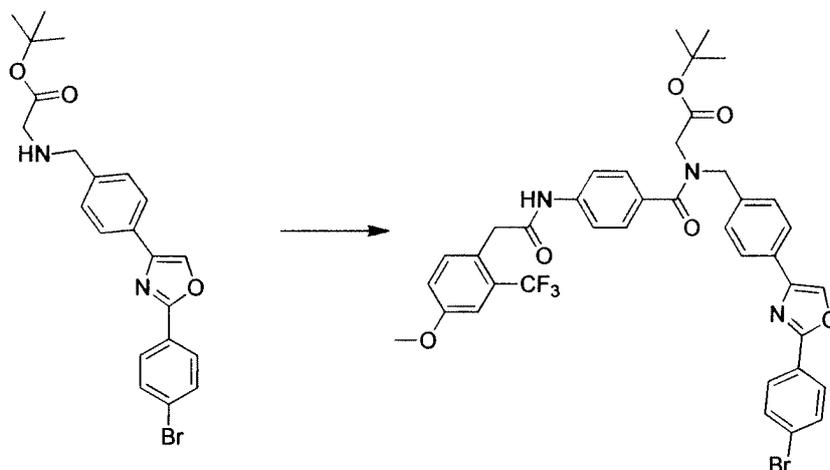
5 A una suspensión en agitación de 4-(2-(4-bromofenil)oxazol-4-il)benzonitrilo **INT-42** (204 mg, 0,627 mmol) en DCM (30 ml) a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ se añadió hidruro de diisobutilaluminio (1,26 ml, 1,26 mmol, solución 1 M en tolueno). Después de 1 h, la mezcla de reacción se vertió sobre ácido cítrico (50 ml, solución acuosa 0,1 M) y se extrajo con DCM (2 x 30 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron sucesivamente con agua (30 ml) y NaHCO_3 (30 ml), se secaron sobre MgSO_4 y los disolventes se concentraron para proporcionar 198 mg (96 %) de 4-(2-(4-bromofenil)oxazol-4-il)benzaldehído **INT-43** en forma de un sólido de color blanquecino. CLEM-IEN (m/z) calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{10}\text{BrNO}_2$: 327; encontrado 328 $[\text{M}+\text{H}]^+$, $t_R = 3,05$ min (*Método 5*).

10 2-((4-(2-(4-Bromofenil)oxazol-4-il)encil)amino)acetato de *terc*-butilo (**INT-44**)

15 A una suspensión en agitación de 4-(2-(4-bromofenil)oxazol-4-il)benzaldehído **INT-43** (198 mg, 0,603 mmol) en DCM (10 ml) se añadió hidrocloreuro de *terc*-butil glicina (116 mg, 0,694 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 1 h, se añadió triacetoxihidrobórato de tetrametilamonio (317 mg, 1,21 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 1 h más. La mezcla de reacción se inactivó con NaHCO_3 (10 ml), se agitó durante 1 h, después se dividió a través de una frita hidrófoba y los extractos orgánicos se evaporaron. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ($\text{NH}_3/\text{MeOH}/\text{DCM}$) para dar 234 mg (88 %) de 2-((4-(2-(4-bromofenil)oxazol-4-il)encil)amino)acetato de *terc*-butilo **INT-44** en forma de un sólido de color amarillo. CLEM-IEN (m/z) calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{BrN}_2\text{O}_3$: 442; encontrado 443 $[\text{M}+\text{H}]^+$, $t_R = 1,85$ min (*Método 5*).

20

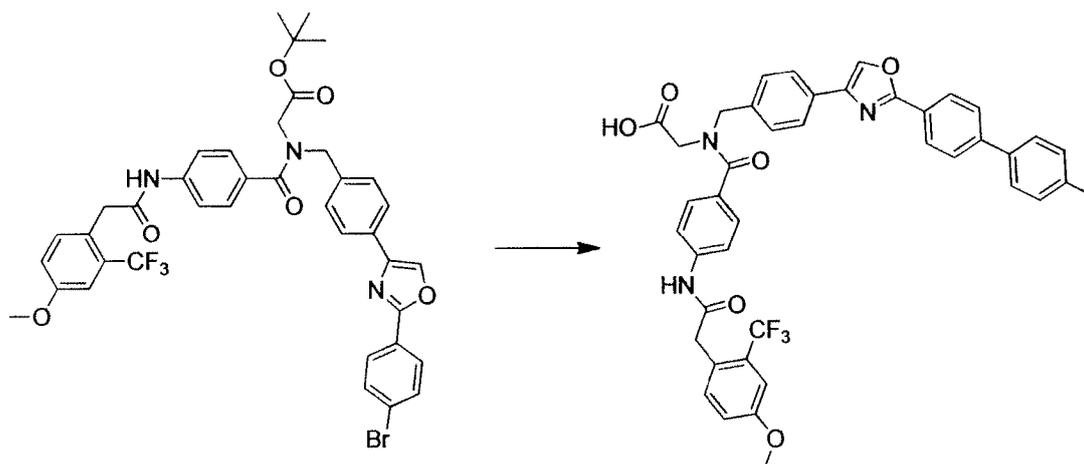
2-(*N*-(4-(2-(4-bromofenil)oxazol-4-il)bencil)-4-(2-(4-metoxi-2-(trifluorometil)fenil)acetamido)benzamido)acetato de *terc*-butilo (**INT-45**) de



5 A una solución en agitación de 2-((4-(2-(4-bromofenil)oxazol-4-il)bencil)amino)acetato de *terc*-butilo **INT-44** (220 mg, 0,496 mmol), ácido 4-(2-(4-metoxi-2-(trifluorometil)fenil)acetamido)benzoico (175 mg, 0,496 mmol) y DIEA (137 μ l, 0,744 mmol) en DMF (4 ml) se añadió HATU (198 mg, 0,521 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h, después se diluyó con DCM (4 ml), se agitó con NaHCO₃ (15 ml) durante 15 min, se dividió a través de una frita hidrófoba y se evaporó. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna (acetonitrilo/DCM) para dar 262 mg (68 %) de 2-(*N*-(4-(2-(4-bromofenil)oxazol-4-il)bencil)-4-(2-(4-metoxi-2-(trifluorometil)fenil)acetamido)benzamido)acetato de *terc*-butilo **INT-45** en forma de un sólido de color blanquecino. CLEM-IEN (m/z) calculado para C₃₉H₃₅BrF₃N₃O₆: 777; encontrado 778 [M+H]⁺, t_R = 3,20 min (Método 5).

Los Compuestos **364** y **365** se prepararon usando el **INT-45**.

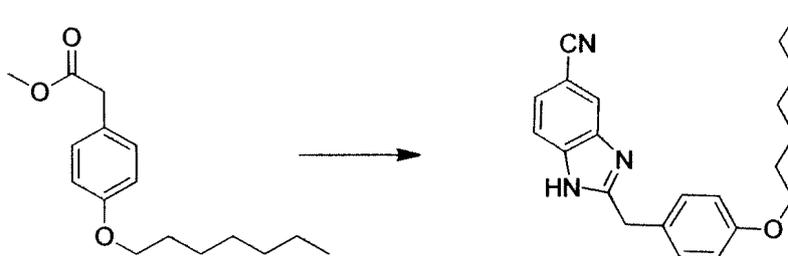
Ácido 2-(4-(2-(4-metoxi-2-(trifluorometil)fenil)acetamido)-*N*-(4-(2-(4'-metil-[1,1'-bifenil]-4-il)oxazol-4-il)bencil)benzamido)acético (Compuesto **364**)



15 A una solución en agitación de 2-(*N*-(4-(2-(4-bromofenil)oxazol-4-il)bencil)-4-(2-(4-metoxi-2-(trifluorometil)fenil)acetamido)benzamido)acetato de *terc*-butilo **INT-45** (118 mg, 0,152 mmol) en THF (1 ml) y acetonitrilo (1 ml) se añadieron carbonato sódico (0,30 ml, 0,30 mmol, solución acuosa 1 M) y ácido *p*-tolilborónico (25,0 mg, 0,18 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó y se añadió [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (5,50 mg, 7,60 μ mol). La mezcla de reacción se calentó en un microondas a 130 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (4 ml) y NaHCO₃ (10 ml), se agitó durante 15 min y se dividió a través de una frita hidrófoba. Los extractos orgánicos se evaporaron y se purificaron por cromatografía en columna (EA/isohexanos) para producir 2-(*N*-(4-(2-(4-bromofenil)oxazol-4-il)bencil)-4-(2-(4-metoxi-2-(trifluorometil)fenil)acetamido)benzamido)acetato de *terc*-butilo. A 2-(*N*-(4-(2-(4-bromofenil)oxazol-4-il)bencil)-4-(2-(4-metoxi-2-(trifluorometil)fenil)acetamido)benzamido)acetato de *terc*-butilo en DCM (2 ml) se añadió TFA (2 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla de reacción se evaporó y se suspendió de nuevo en acetonitrilo (4 ml) para proporcionar 59 mg (53 %) de ácido 2-(4-(2-(4-metoxi-2-(trifluorometil)fenil)acetamido)-*N*-(4-(2-(4'-metil-[1,1'-bifenil]-4-il)oxazol-4-il)bencil)benzamido)acético **364** en forma de

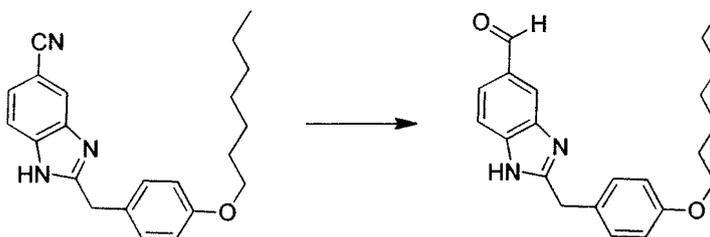
un sólido de color blanco. CLEM-IEN (m/z) calculado para $C_{42}H_{34}F_3N_3O_6$: 733; encontrado 734 $[M+H]^+$, $t_R = 9,36$ min (Método 9). RMN 1H (400 MHz, DMSO) δ 12,76 (s, 1H), 10,34 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,13 (d, J = 6,7 Hz, 2H), 7,90 - 7,85 (m, 4H), 7,70 - 7,59 (m, 4H), 7,50 - 7,42 (m, 2H), 7,41 - 7,31 (m, 5H), 7,25 - 7,16 (m, 2H), 4,70 (s, 1H), 4,62 (s, 1H), 4,02 (s, 1H), 3,92 (s, 1H), 3,86 (s, 2H), 3,83 (s, 3H), 2,37 (s, 3H).

5 **2-(4-(Heptiloxi)bencil)-1H-benzo[d]imidazol-5-carbonitrilo (INT-46)**



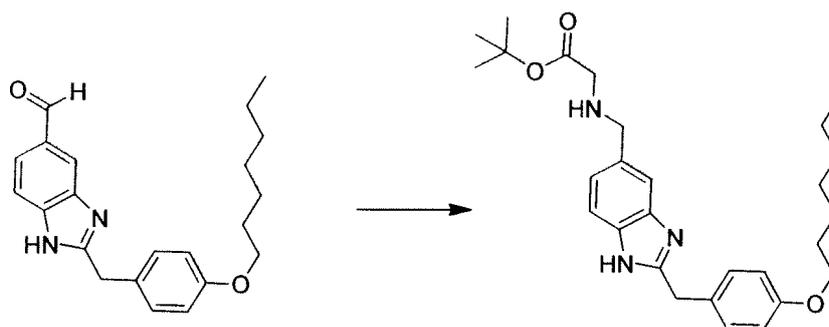
A una solución agitada de 3,4-diaminobenzonitrilo (1,08 g, 8,10 mmol) en THF (20 ml) a 0 °C se añadió trimetilaluminio (4,86 ml, 9,72 mmol, 2 M en hexanos). Después de 10 min, se añadió 2-(4-(heptiloxi)fenil)acetato de metilo (2,36 g, 8,91 mmol) y el baño de refrigeración se retiró. Después de agitar durante 48 h a 60 °C, la mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, después se vertió en una mezcla de sal de Rochelle (6,86 g, 24,31 mmol) en agua (150 ml) y EA (100 ml) y se agitó durante 2 h. Las capas se dividieron y la capa acuosa se extrajo adicionalmente con EA (50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron sucesivamente con agua (100 ml) y salmuera (50 ml), se secaron sobre $MgSO_4$ y se evaporaron. El residuo se recogió en xilenos (50 ml), se trató con ácido tósico (0,154 g, 0,810 mmol) y se calentó a reflujo durante 18 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar, se diluyó con EA (100 ml), se lavó con $NaHCO_3$ (100 ml), se secó sobre $MgSO_4$ y se evaporó. El material en bruto se purificó por cromatografía (EA/isohexanos), después se suspendió de nuevo en isohexanos para proporcionar 2,19 g, (78 %) de 2-(4-(heptiloxi)bencil)-1H-benzo[d]imidazol-5-carbonitrilo en forma de un sólido de color blanco **INT-46**. CLEM-IEN (m/z) calculado para $C_{22}H_{25}N_3O$: 347; encontrado 348 $[M+H]^+$, $t_R = 2,82$ min (Método 5).

2-(4-(Heptiloxi)bencil)-1H-benzo[d]imidazol-5-carbaldehído (INT-47)



A una solución agitada de 2-(4-(heptiloxi)bencil)-1H-benzo[d]imidazol-5-carbonitrilo **INT-46** (1,22 g, 3,51 mmol) en THF (20 ml) a 0 °C se añadió hidruro de diisobutilaluminio (12,3 ml, 12,3 mmol, 1 M en tolueno). Después de 2 h, la mezcla de reacción se vertió en sal de Rochelle (7,91 g, 28,0 mmol) en agua (100 ml) y EA (50 ml) y se agitó durante 1 h. Las capas se dividieron y la capa acuosa se extrajo adicionalmente con EA (2 x 30 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron sobre $MgSO_4$ y se evaporaron. El material en bruto se purificó por cromatografía (EA/isohexanos) para proporcionar 571 mg (46 %) de 2-(4-(heptiloxi)bencil)-1H-benzo[d]imidazol-5-carbaldehído **INT-47** en forma de un aceite de color pardo. CLEM-IEN(m/z) calculado para $C_{22}H_{26}N_2O_2$: 350; encontrado 351 $[M+H]^+$, $t_R = 2,34$ min (Método 5).

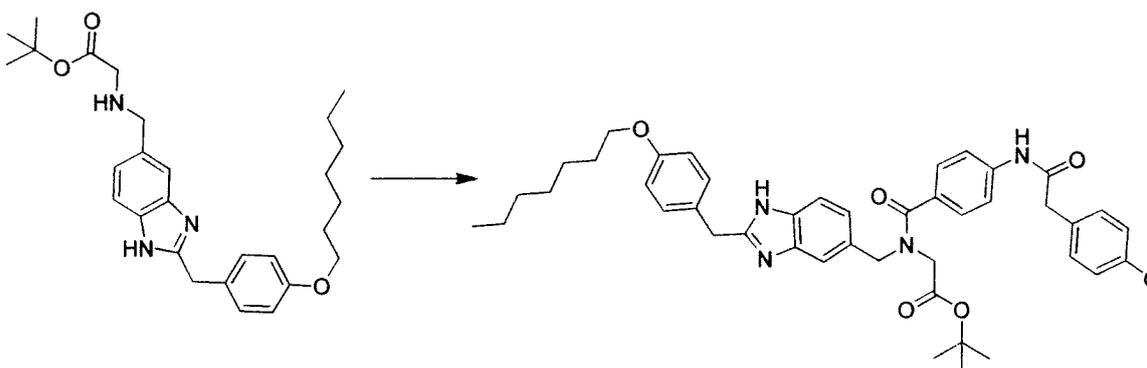
2-(((2-(4-(Heptiloxi)bencil)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)metil)amino)acetato de terc-butilo (INT-48)



A una solución agitada de 2-(4-(heptiloxi)bencil)-1H-benzo[d]imidazol-5-carbaldehído **INT-47** (571 mg, 1,63 mmol) en DCM (6 ml) se añadió hidrocloreto de 2-aminoacetato de *terc*-butilo (328 mg, 1,96 mmol). Después de 1 h, se añadió

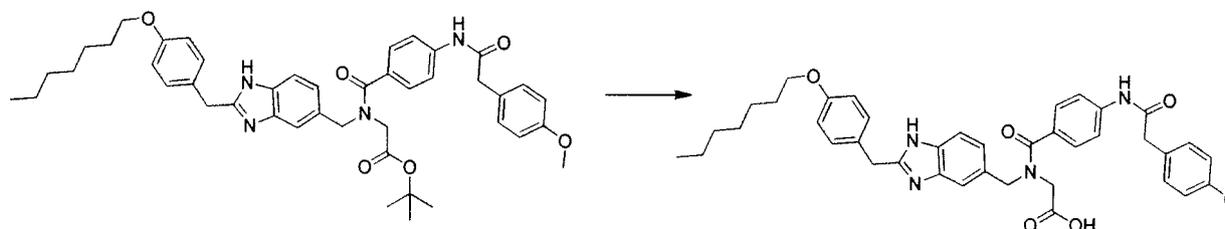
5 triacetoxihidrobórato sódico (691 mg, 3,26 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 18 h, la mezcla de reacción se inactivó con NaHCO₃ (10 ml), se agitó durante 10 min y se dividió a través de una frita hidrófoba y se evaporó. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna (MeOH/EA) para dar 228 mg (30 %) de 2-(((2-(4-(heptiloxi)bencil)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)metil)amino)acetato de *terc*-butilo **INT-48** en forma de un aceite de color amarillo pálido. CLEM-IEN(m/z) calculado para C₂₈H₃₉N₃O₃: 465; encontrado 466 [M+H]⁺, t_R = 1,17 min (Método 3).

2-(N-((2-(4-(Heptiloxi)bencil)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)metil)-4-(2-(4-metoxifenil)acetamido)benzamido)acetato de *terc*-butilo (**INT-49**)



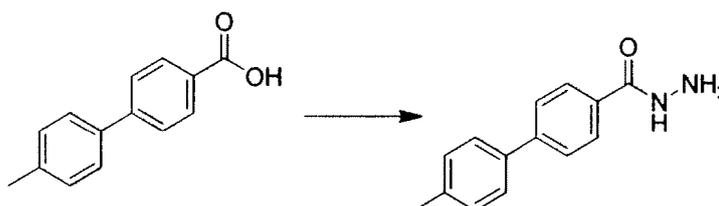
10 A una solución en agitación de ácido 4-(2-(4-metoxifenil)acetamido)benzoico (142 mg, 0,498 mmol), 2-(((2-(4-(heptiloxi)bencil)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)metil)amino)acetato de *terc*-butilo **INT-48** (221, 0,475 mmol) y TEA (206 µl, 1,42 mmol) en DMF (2 ml) se añadió HATU (189 mg, 0,489 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 1 h, la mezcla de reacción se diluyó con DCM (5 ml) y NaHCO₃ (15 ml). Las capas se dividieron a través de una frita hidrófoba y los extractos orgánicos se evaporaron. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna (EA/isohexanos) para dar 313 mg (88 %) de 2-(N-((2-(4-(heptiloxi)bencil)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)metil)-4-(2-(4-metoxifenil) acetamido)benzamido)acetato de *terc*-butilo **INT-49**. CLEM-IEN(m/z) calculado para C₄₄H₅₂N₄O₆: 732; encontrado 733 [M+H]⁺, t_R = 2,09 min (Método 5).

Ácido 2-(N-((2-(4-(heptiloxi)bencil)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)metil)-4-(2-(4-metoxifenil)acetamido)benzamido)acético (Compuesto **366**)



20 A una solución en agitación de 2-(N-((2-(4-(heptiloxi)bencil)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)metil)-4-(2-(4-metoxifenil)acetamido)benzamido)acetato de *terc*-butilo **INT-49** (40 mg, 0,055 mmol) en DCM (2 ml) se añadió TFA (1 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante 2 h, los disolventes se concentraron y el residuo se purificó por HPLC preparativa para proporcionar 15 mg (40 %) de ácido 2-(N-((2-(4-(heptiloxi)bencil)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)metil)-4-(2-(4-metoxifenil)acetamido)benzamido)acético **366** en forma de un polvo de color blanco. CLEM-IEN(m/z) calculado para C₄₀H₄₄N₄O₆: 676; encontrado 677 [M+H]⁺, t_R = 6,77 min (Método 4). RMN ¹H (400 MHz, DMSO) 12,82 (s, 1H), 12,21 (s, 1H), 10,29 (s, 1H), 7,65 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,30 - 7,57 (m, 4H), 7,27 - 7,15 (m, 4H), 7,15 - 6,92 (m, 1H), 6,89 - 6,75 (m, 4H), 4,71 (s, 1H), 4,62 (s, 1H), 4,08 (s, 2H), 3,91 (m, 3H), 3,81 - 3,69 (m, 4H), 3,57 (s, 2H), 1,73 - 1,61 (m, 2H), 1,43 - 1,20 (m, 8H), 0,90 - 0,80 (m, 3H).

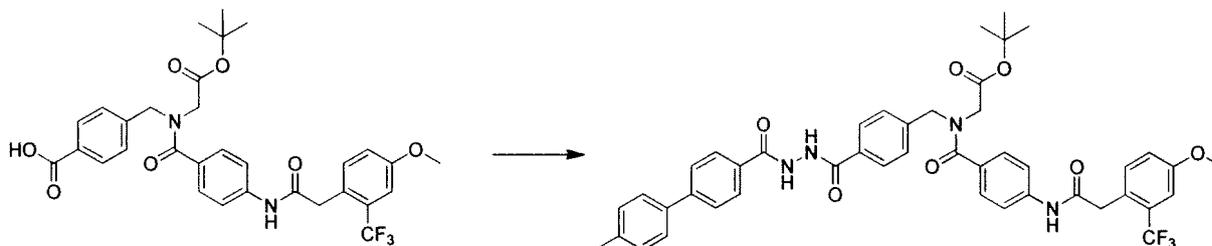
30 4'-Metil-[1,1'-bifenil]-4-carbohidrazida (**INT-50**)



A una solución en agitación de ácido 4'-metil-[1,1'-bifenil]-4-carboxílico (240 mg, 1,13 mmol) y 4-metilmorfolina

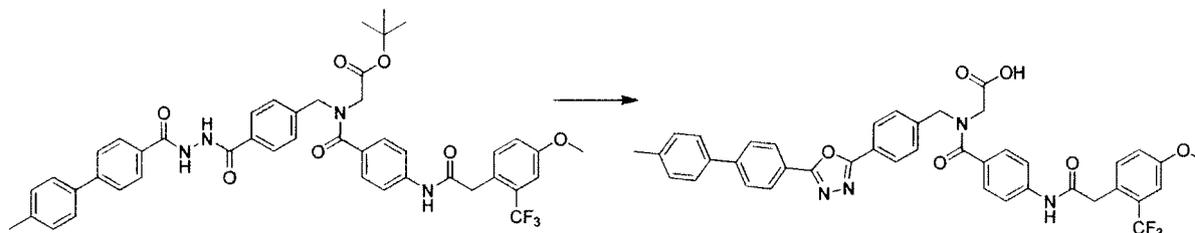
(131 μ l, 1,19 mmol) en THF (3 ml) se añadió cloroformiato de isobutilo (147 μ l, 1,13 mmol). Después de 1 h, la mezcla de reacción se añadió a través de un filtro de jeringa a una solución en agitación de hidrazina (1,24 ml, 1,24 mmol, 1 M en THF) en THF (1 ml). Después de agitar durante 30 min más a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vertió en NaHCO_3 (20 ml) y se extrajo con DCM (3 x 20 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO_4 y se evaporaron. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna (MeOH/DCM) para dar 152 mg (59 %) de 4'-metil-[1,1'-bifenil]-4-carbohidrazida **INT-50** en forma de un sólido de color blanco. CLEM-IEN (m/z) calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}$: 226; encontrado 227 $[\text{M}+\text{H}]^+$, $t_R = 1,62$ min (*Método 10*).

2-(4-(2-(4-Metoxi-2-(trifluorometil)fenil)acetamido)-N-(4-(2-(4'-metil-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)hidrazincarbonil)encil)benzamido)acetato de *tert*-butilo (**INT-51**)



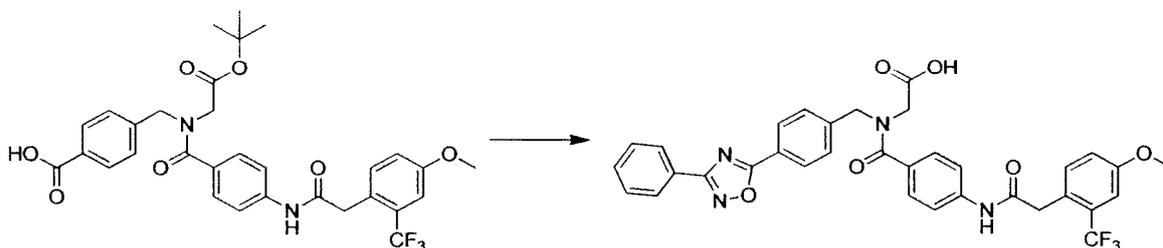
A una solución en agitación de ácido 4-((N-(2-(*tert*-butoxi)-2-oxoetil)-4-(2-(4-metoxi-2-(trifluorometil)fenil)acetamido)benzamido)metil)benzoico **INT-37** (157 mg, 0,26 mmol) y 4-metilmorfolina (63,0 μ l, 0,58 mmol) en THF (3 ml) se añadió cloroformiato de isobutilo (34,0 μ l, 0,26 mmol). Después de 1 h, la mezcla de reacción se añadió a una solución en agitación de 4'-metil-[1,1'-bifenil]-4-carbohidrazida **INT-50** (65,0 mg, 0,29 mmol) en DMF (2 ml). Después de 2 h, se añadió más cantidad de 4'-metil-[1,1'-bifenil]-4-carbohidrazida **INT-50** (12 mg, 0,05 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 18 h, la mezcla de reacción se diluyó con DCM (4 ml), se lavó con NaHCO_3 (10 ml) y se dividió a través de una frita hidrófoba. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna (EA/isohexanos) para producir 138 mg (65 %) de 2-(4-(2-(4-metoxi-2-(trifluorometil)fenil)acetamido)-N-(4-(2-(4'-metil-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)hidrazincarbonil)encil)benzamido)acetato de *tert*-butilo **INT-51**. CLEM-IEN (m/z) calculado para $\text{C}_{45}\text{H}_{43}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_7$: 808; encontrado 809 $[\text{M}+\text{H}]^+$, $t_R = 2,75$ min (*Método 5*).

Ácido 2-(4-(2-(4-metoxi-2-(trifluorometil)fenil)acetamido)-N-(4-(5-(4'-metil-[1,1'-bifenil]-4-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)encil)benzamido)acético (**Compuesto 367**)



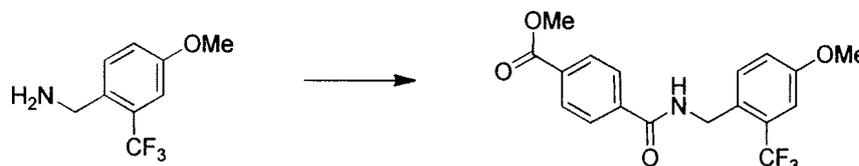
A una solución en agitación de 2-(4-(2-(4-metoxi-2-(trifluorometil)fenil)acetamido)-N-(4-(2-(4'-metil-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)hidrazincarbonil)encil)benzamido)acetato de *tert*-butilo **INT-51** (138 mg, 0,17 mmol) y trietilamina (37 μ l, 0,26 mmol) en DCM (4 ml) se añadió cloruro de 2-cloro-1,3-dimetilimidazolinio (32,0 mg, 0,19 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 16 h, la mezcla de reacción se calentó a 40 °C. Después de 1 h, se añadió más cantidad de trietilamina (37,0 μ l, 0,26 mmol). Después de 2 h más, la mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, después se lavó con NaHCO_3 (10 ml), se dividió a través de una frita hidrófoba y se evaporó. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna (EA/isohexanos). El material aislado se diluyó con DCM (2 ml), se trató con TFA (2 ml) y se dejó en agitación durante 1 h a temperatura ambiente. Los disolventes se concentraron y el residuo se purificó por HPLC preparativa para proporcionar 10 mg (8 %) de ácido 2-(4-(2-(4-metoxi-2-(trifluorometil)fenil)acetamido)-N-(4-(5-(4'-metil-[1,1'-bifenil]-4-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)encil)benzamido)acético **367** en forma de un sólido de color blanco. CLEM-IEN (m/z) calculado para $\text{C}_{41}\text{H}_{33}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_6$: 734; encontrado 735 $[\text{M}+\text{H}]^+$, $t_R = 8,40$ min (*Método 9*). RMN ^1H (400 MHz, DMSO) δ 12,96 (s, 1H), 10,36 (s, 1H), 8,26 - 8,09 (m, 4H), 7,99 - 7,87 (m, 2H), 7,77 - 7,50 (m, 6H), 7,47 - 7,31 (m, 5H), 7,26 - 7,14 (m, 2H), 4,76 (s, 1H), 4,69 (s, 1H), 4,04 (s, 1H), 3,96 (m, 1H), 3,88 - 3,77 (m, 5H), 2,38 (s, 3H).

Ácido 2-(4-(2-(4-metoxi-2-(trifluorometil)fenil)acetamido)-N-(4-(3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il)bencil)benzamido)acético (Compuesto 368)



5 A una solución en agitación de ácido 4-((N-(2-(*tert*-butoxi)-2-oxoetil)-4-(2-(4-metoxi-2-(trifluorometil)fenil)acetamido)benzamido)metil)benzoico **INT-37** (129 mg, 0,22 mmol) y 4-metilmorfolina (52,0 µl, 0,47 mmol) en dioxano (2 ml) se añadió cloroformiato de isobutilo (28,0 µl, 0,22 mmol). Después de 1 h, la mezcla de reacción se añadió a una solución en agitación de N'-hidroxibenzimidamida (32,0 mg, 0,24 mmol) en DMF (2 ml). Después de 1 h más, la mezcla de reacción se calentó a 120 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, después se vertió en ácido cítrico (50 ml, solución acuosa 0,1 M) y se extrajo con EA (2 x 20 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con NaHCO₃ (20 ml), se secaron sobre MgSO₄ y los disolventes se evaporaron. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna (EA/isohexanos). El material aislado se disolvió en DCM (2 ml) y se trató con TFA (2 ml). Después de 2 h, los disolventes se concentraron y el residuo se purificó por HPLC preparativa para proporcionar 19 mg (14 %) de ácido 2-(4-(2-(4-metoxi-2-(trifluorometil)fenil)acetamido)-N-(4-(3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il)bencil) benzamido) acético **368** en forma de un sólido de color blanco. CLEM-IEN (m/z) calculado para C₃₄H₂₇F₃N₄O₆: 644; encontrado 645 [M+H]⁺, t_R = 7,56 min (Método 9). RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 12,85 (s, 1H), 10,34 (s, 1H), 8,22-8,16 (m, 2H), 8,15 - 8,08 (m, 2H), 7,81 - 7,49 (m, 7H), 7,49 - 7,29 (m, 3H), 7,29 - 7,05 (m, 2H), 4,78 (s, 1H), 4,71 (s, 1H), 4,05 (s, 1H), 3,98 (s, 1H), 3,91 - 3,77 (s, 5H).

4-((4-Metoxi-2-(trifluorometil)bencil)carbamoil)benzoato de metilo (**INT-52**)



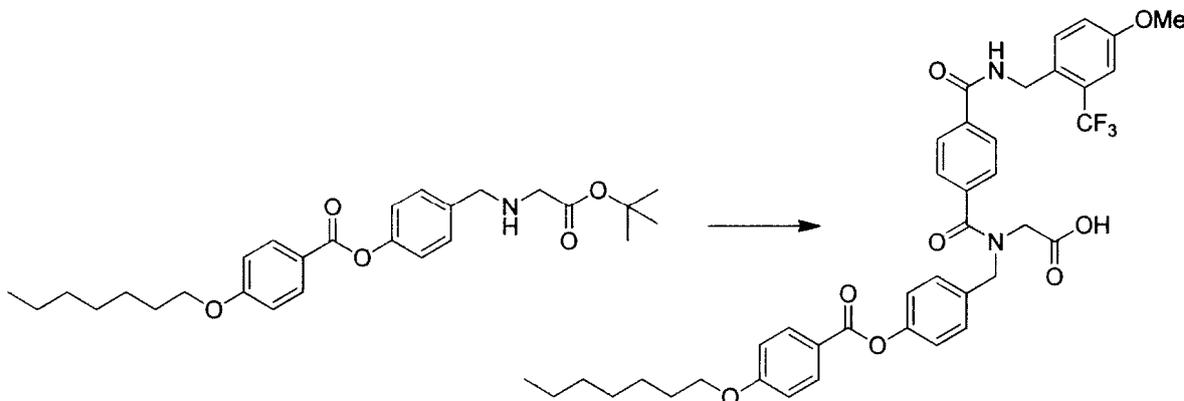
20 Preparado usando el *Procedimiento General 6*: Una solución de tereftalato de mono-metilo (315 mg, 1,75 mmol), HOBT (395 mg, 2,92 mmol), EDC (562 mg, 2,92 mmol) y DIEA (509 µl, 2,92 mmol) en DMF (10 ml) se agitó a temperatura ambiente. Después de 30 min, se añadió 4-metoxi-2-(trifluorometil)bencilamina (300 mg, 1,46 mmol) en forma de una solución en DMF (2 ml). Después de agitar durante 18 h, la mezcla de reacción se diluyó con NaHCO₃ y se extrajo con EA. Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄) y se purificaron por cromatografía (EA/hexanos) para proporcionar 418 mg (78 %) de 4-((4-metoxi-2-(trifluorometil)bencil)carbamoil)benzoato de metilo **INT-52**. CLEM-IEN (m/z) calculado para C₁₈H₁₆F₃NO₄: 367; m/z no observado, t_R = 3,42 min (*Método 1*). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,13 - 8,04 (m, 2H), 7,85 - 7,75 (m, 2H), 7,59 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,19 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,05 (dd, J = 8,5, 2,7 Hz, 1H), 6,44 (s, 1H), 4,75 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,84 (s, 3H).

30 Ácido 4-((4-metoxi-2-(trifluorometil)bencil)carbamoil)benzoico (**INT-53**)



35 Preparado usando el *Procedimiento General 9*: A una solución en agitación del **INT-52** (200 mg, 0,54 mmol) en MeOH (5 ml) se añadió NaOH 1 N (100 µl). La mezcla de reacción se calentó a 50 °C durante 18 h, momento en el cual se añadió más cantidad de NaOH 1 N (200 µl). Después de agitar durante 2 h más, la mezcla de reacción se diluyó con agua, se acidificó con HCl 1 N y se extrajo con EA y DCM. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron para proporcionar 190 mg (99 %) de ácido 4-((4-metoxi-2-(trifluorometil)bencil)carbamoil)benzoico **INT-53**. CLEM-IEN (m/z) calculado para C₁₇H₁₄F₃NO₄: 353; encontrado 354 [M+H]⁺, t_R = 3,03 min (*Método 1*).

Ácido 2-(N-(4-((4-(heptiloxi)benzoil)oxi)bencil)-4-((4-metoxi-2-(trifluorometil)bencil)carbamoil)benzamido)acético
(Compuesto 369)



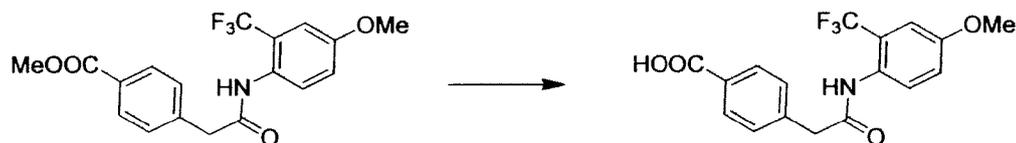
Preparado usando el *Procedimiento General 6* después 8: A una solución en agitación de ácido 4-((4-metoxi-2-(trifluorometil)bencil)carbamoil)benzoico **INT-53** (35,5 mg, 0,08 mmol) en DMF (0,5 ml) se añadieron HOBt (19,1 mg, 0,14 mmol), EDC (27,2 mg, 0,14 mmol) y DIEA (24,7 μ l, 0,14 mmol). Después de agitar durante 4 h, se añadió **INT-13** (25,0 mg, 0,07 mmol). Después de agitar durante 16 h más, la mezcla de reacción en bruto se purificó por HPLC preparativa para proporcionar 28,2 mg (51 %) de 4-((N-(2-(*tert*-butoxi)-2-oxoetil)-4-((4-metoxi-2-(trifluorometil)bencil)carbamoil)benzamido)metil)fenilo, que se disolvió en DCM (1 ml) y TFA (0,2 ml), después se agitó durante 2,5 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró para proporcionar 23 mg (89 %) de ácido 2-(N-(4-((4-(heptiloxi)benzoil)oxi)bencil)-4-((4-metoxi-2-(trifluorometil)bencil)carbamoil)benzamido)acético **369**. CLEM-IEN (m/z) calculado para $C_{40}H_{41}F_3N_2O_8$: 735; m/z no observado, $t_R = 5,08$ min (*Método 8*). RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,10 (dd, J = 8,7, 7,2 Hz, 2H), 7,77 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 7,54 - 7,44 (m, 2H), 7,40 (dd, J = 19,9, 8,4 Hz, 2H), 7,22-7,11 (m, 4H), 7,01 - 6,87 (m, 3H), 5,75 (s, 2H), 4,80 (d, J = 11,1 Hz, 1H), 4,70 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 4,57 (d, J = 29,5 Hz, 1H), 4,16 (s, 1H), 4,04 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 3,80 (d, J = 3,7 Hz, 3H), 1,90-1,72 (m, 2H), 1,54-1,41 (m, 2H), 1,41-1,26 (m, 6H), 0,90 (t, J = 6,9 Hz, 3H).

4-(2-((4-Metoxi-2-(trifluorometil)fenil)amino)-2-oxoetil)benzoato de metilo (**INT-54**)



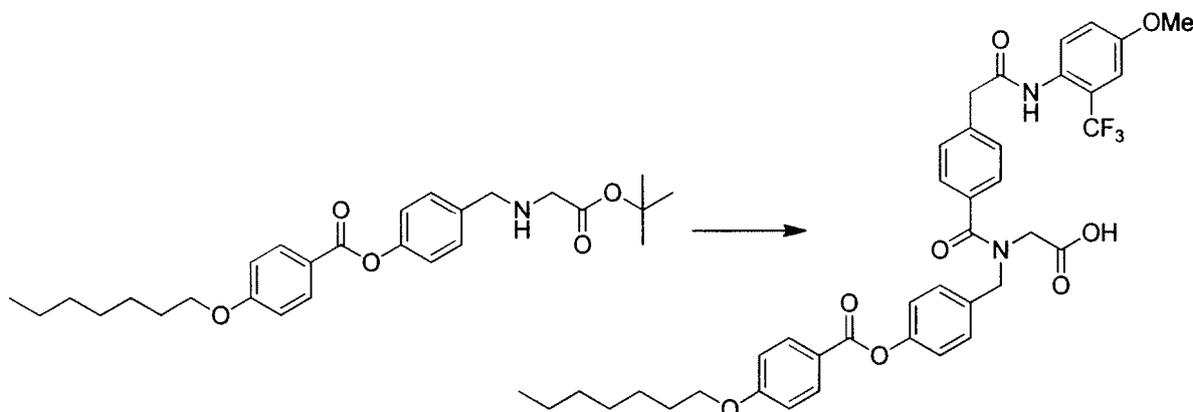
Preparado usando el *Procedimiento General 6*: A una solución en agitación de ácido 2-(4-(metoxicarbonil)fenil)acético (300 mg, 1,54 mmol) se añadieron HOBt (417 mg, 3,09 mmol), EDC (593 mg, 3,09 mmol) y DIEA (539 μ l, 3,09 mmol). Después de 1,5 h, se añadió 4-metoxi-2-(trifluorometil)anilina (325 mg, 1,70 mmol). Después de agitar durante 14 h, la mezcla se diluyó con $NaHCO_3$ y se extrajo con EA. Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na_2SO_4), se concentraron y se purificaron por cromatografía (EA/hexanos) para proporcionar 114 mg (31 %) de 4-(2-((4-metoxi-2-(trifluorometil)fenil)amino)-2-oxoetil)benzoato de metilo **INT-54**. CLEM-IEN (m/z) calculado para $C_{18}H_{16}F_3NO_4$: 367; encontrado 368 $[M+H]^+$, $t_R = 3,27$ min (*Método 1*). RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,09 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,91 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,40 (t, J = 14,6 Hz, 2H), 7,13 (s, 1H), 7,09 - 6,96 (m, 2H), 3,92 (d, J = 10,8 Hz, 3H), 3,81 (m, 5H).

Ácido 4-(2-((4-metoxi-2-(trifluorometil)fenil)amino)-2-oxoetil)benzoico (**INT-55**)



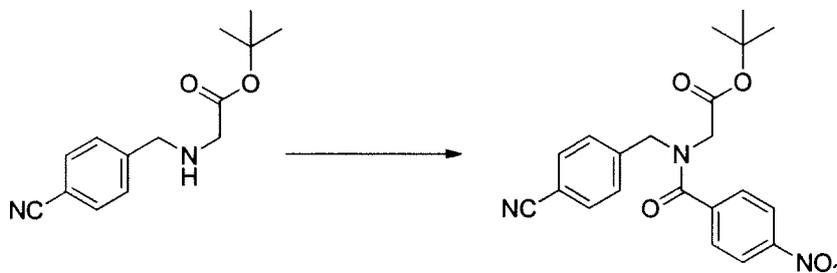
Preparado usando el *Procedimiento General 9*: A una solución en agitación de 4-(2-((4-metoxi-2-(trifluorometil)fenil)amino)-2-oxoetil)benzoato de metilo **INT-54** (113 mg, 0,31 mmol) en EtOH (10 ml) se añadió NaOH 1 N (1 ml). La mezcla de reacción se calentó a 50 $^{\circ}C$ durante 3 h, se concentró, se diluyó con agua, se acidificó con HCl 1 N y se extrajo con EA y DCM. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron para proporcionar 97 mg (89 %) de ácido 4-(2-((4-metoxi-2-(trifluorometil)fenil)amino)-2-oxoetil)benzoico **INT-55**. CLEM-IEN (m/z) calculado para $C_{17}H_{14}F_3NO_4$: 353; encontrado 354 $[M+H]^+$, $t_R = 2,84$ min (*Método 1*). RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,13 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 8,04 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,91 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,13 (s, 1H), 7,05 (m, 2H), 3,82 (m, 5H).

Ácido 2-(N-(4-((4-(heptiloxi)benzoil)oxi)bencil)-4-(2-((4-metoxi-2-(trifluorometil)fenil)amino)-2-oxoetil)benzamido)acético (Compuesto **370**)



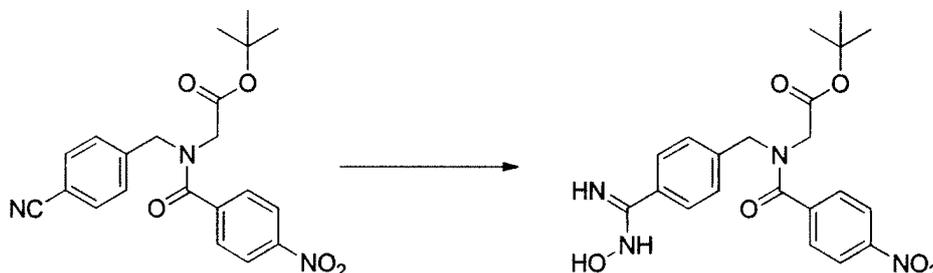
Preparado usando los *Procedimientos Generales* 6 después 8: A una solución en agitación de **INT-55** (50 mg, 0,14 mmol) en DMF (1,5 ml) se añadieron HOBt (38,2 mg, 0,28 mmol), EDC (54,3 mg, 0,28 mmol) y DIEA (49,3 μ l, 0,28 mmol). Después de agitar durante 1,5 h, se añadió **INT-13** (71,0 mg, 0,16 mmol). Después de agitar durante 16 h más, la mezcla de reacción se diluyó con EA y se lavó con NaHCO_3 y salmuera. La capa orgánica se secó (Na_2SO_4) y se concentró para proporcionar 72 mg de 4-(heptiloxi)benzoato de 4-((N-(2-(*tert*-butoxi)-2-oxoetil)-4-(2-((4-metoxi-2-(trifluorometil)fenil)amino)-2-oxoetil)benzamido)metil)fenilo en bruto, que se disolvió en DCM (5 ml) y TFA (0,3 ml) y se agitó durante 5 h a temperatura ambiente. La mezcla se concentró y se purificó por HPLC prep. para proporcionar 33 mg (32 %) de ácido 2-(N-(4-((4-(heptiloxi)benzoil)oxi)bencil)-4-(2-((4-metoxi-2-(trifluorometil)fenil)amino)-2-oxoetil)benzamido)acético **370**. CLEM-IEN (m/z) calculado para $\text{C}_{40}\text{H}_{41}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_8$: 735; m/z no observado, $t_R = 4,31$ min (*Método 1*). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 9,73 (s, 1H), 8,12 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 7,82-7,61 (m, 1H), 7,55 (t, J = 12,1 Hz, 1H), 7,55 - 7,30 (m, 4H), 7,22 (dd, J = 13,2, 7,3 Hz, 3H), 7,10 - 6,89 (m, 4H), 4,83 (s, 1H), 4,64 (s, 1H), 4,21 (s, 1H), 4,09 - 3,97 (m, 2H), 3,89 - 3,74 (m, 4H), 3,00 (d, J = 38,2 Hz, 2H), 1,90 - 1,75 (m, 2H), 1,56 - 1,40 (m, 2H), 1,42-1,21 (m, 6H), 0,91 (c, J = 6,7 Hz, 3H).

2-(N-(4-Cianobencil)-4-nitrobenzamido)acetato de *tert*-butilo (**INT-56**)



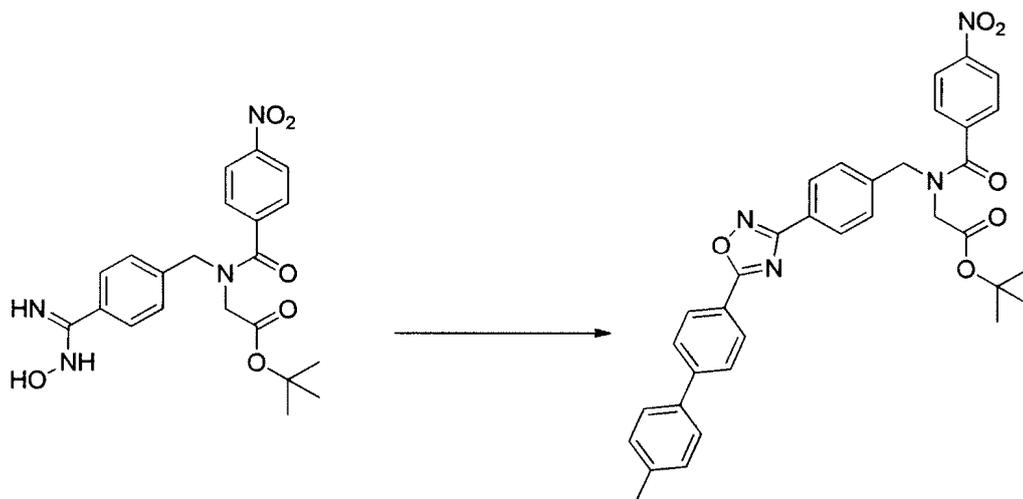
Preparado usando el *Procedimiento General* 7: A una solución agitada de 2-(4-cianobencil)amino)acetato de *tert*-butilo (14,7 g, 47,7 mmol) **INT-31** en DCM (150 ml), en agitación a 0 °C en un baño de hielo, se añadió TEA (9,98 ml, 71,6 mmol), seguido de cloruro de 4-nitrobenzoilo. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente durante 1,5 h. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (300 ml) y se lavó con NaHCO_3 (2 x 200 ml). Los extractos orgánicos se secaron sobre MgSO_4 y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía (MeOH/ DCM), seguido de evaporación en hexanos para proporcionar 11,5 g (61 %) 2-(N-(4-cianobencil)-4-nitrobenzamido)acetato de *tert*-butilo **INT-56** en forma de un polvo de color blanco. CLEM-IEN (m/z) calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_5$: 395; encontrado 394 $[\text{M}-\text{H}]^-$, $t_R =$ ancho 2,33 min (*Método 10*).

2-(N-(4-(N-hidroxicarbamimidoil)bencil)-4-nitrobenzamido)acetato de *tert*-butilo (**INT-57**)



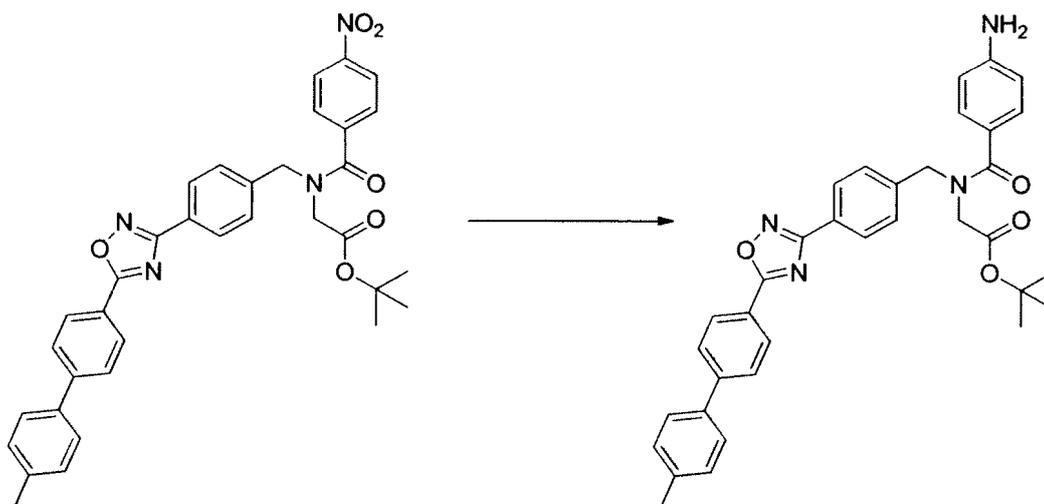
Preparado usando el *Procedimiento General 19*. A una solución agitada de 2-(N-(4-cianobencil)-4-nitrobenzamido)acetato de *terc*-butilo **INT-56** (11,5 g, 29,2 mmol) y TEA (10,2 ml, 73,0 mmol) en DMF (50 ml) se añadió hidrocloreto de hidroxilamina (5,07 g, 73,0 mmol). Después de 24 h, la mezcla de reacción se vertió en agua (200 ml) u NaHCO_3 (200 ml) y se extrajo en EA (2 x 250 ml). Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera (3 x 200 ml), se secaron sobre MgSO_4 y se concentraron al vacío, evaporando en hexanos, para proporcionar 12,1 g (97 %) de 2-(N-(4-(N-hidroxicarbamimidóil)bencil)-4-nitrobenzamido)acetato de *terc*-butilo **INT-57** en forma de un polvo de color blanquecino. CLEM-IEN(m/z) calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_6$: 428; encontrado 429 $[\text{M}+\text{H}]^+$, $t_R = 1,42$ min (*Método 10*).

2-(N-(4-(5-(4'-Metil-[1,1'-bifenil]-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)bencil)-4-nitrobenzamido)acetato de *terc*-butilo (**INT-58**)



Preparado usando el *Procedimiento General 20*. A una solución agitada de 2-(N-(4-(N-hidroxicarbamimidóil)bencil)-4-nitrobenzamido)acetato de *terc*-butilo (7,25 g, 16,6 mmol) **INT-57** en dioxanos (25 ml) se añadió DIEA (3,19 ml, 18,24 mmol), después cloruro de 4'-metil-[1,1'-bifenil]-4-carbonilo (3,83 g, 16,6 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min, después a 120 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, se diluyó con EA (400 ml) y se lavó con salmuera (500 ml). Los extractos orgánicos se preabsorbieron sobre gel de sílice y se purificaron por cromatografía (MeCN/DCM) para proporcionar 7,35 g (73 %) de 2-(N-(4-(5-(4'-metil-[1,1'-bifenil]-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)bencil)-4-nitrobenzamido)acetato de *terc*-butilo **INT-58** en forma de un polvo de color blanco. CLEM-IEN(m/z) calculado para $\text{C}_{35}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{O}_6$: 604; encontrado 549 $[\text{M}-t\text{-Bu}+\text{H}]^+$, $t_R = 3,24$ min (*Método 10*).

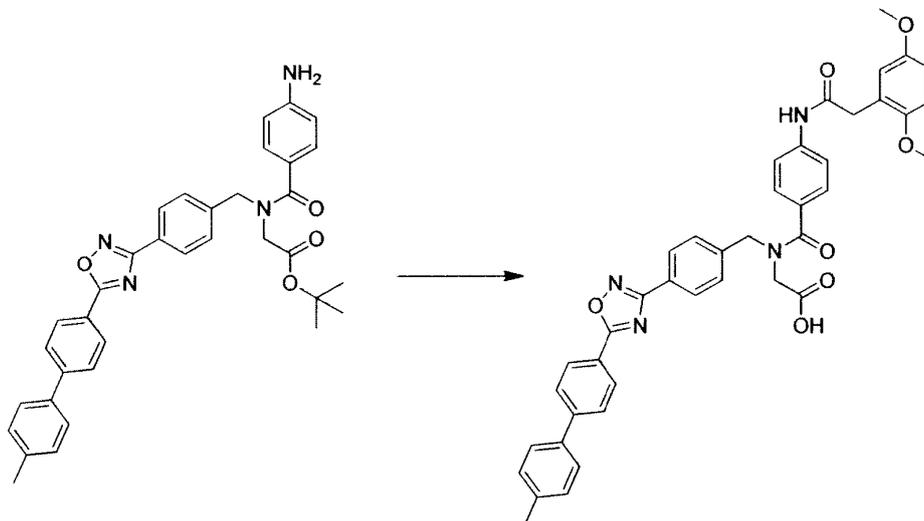
2-(4-Amino-N-(4-(5-(4'-metil-[1,1'-bifenil]-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)bencil)benzamido)acetato de *terc*-butilo (**INT-59**)



Preparado usando el *Procedimiento General 5*. A una solución agitada de 2-(N-(4-(5-(4'-metil-[1,1'-bifenil]-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)bencil)-4-nitrobenzamido)acetato de *terc*-butilo **INT-58** (7,25 g, 12,0 mmol) en THF (30 ml) se añadió agua (10 ml) y ditionita sódica (6,26 g, 36,0 mmol) y después se calentó a 65 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y después se diluyó con salmuera (300 ml) y se extrajo en EA (300 ml) y THF (250 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO_4 y se concentraron al vacío. El sólido se secó

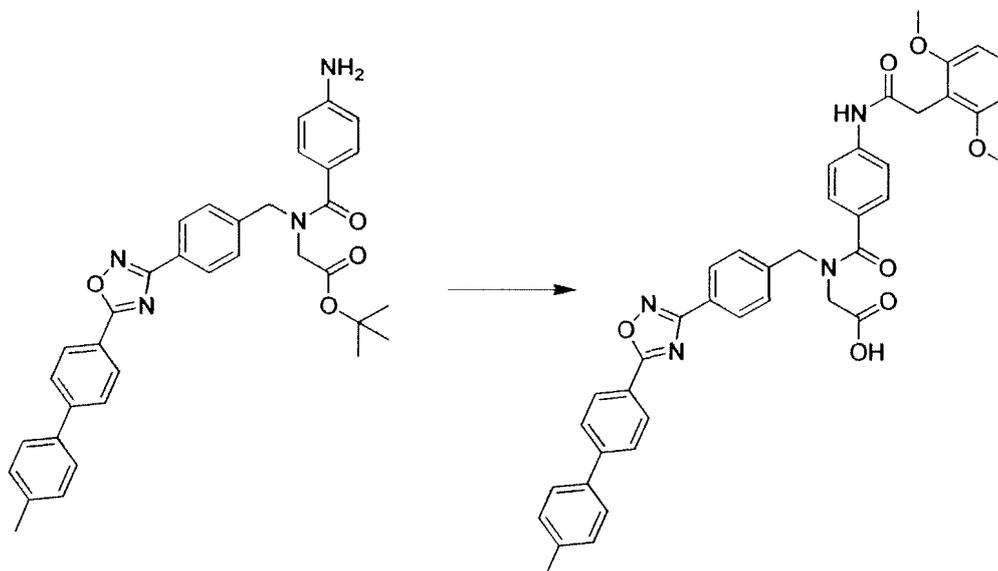
al vacío durante 18 h para proporcionar 7,17 g (100 %) de 2-(4-amino- *N*-(4-(5-(4'-metil-[1,1'-bifenil]-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)bencil)benzamido)acetato de *tert*-butilo **INT-59** en forma de un polvo de color amarillo pálido. CLEM-IEN(m/z) calculado para C₃₅H₃₄N₄O₄: 574; encontrado 519 [M-*t*-Bu+H]⁺, *t*_R = 3,12 min (*Método 10*).

5 *Ácido* 2-(4-(2-(2,5-dimetoxifenil)acetamido)-*N*-(4-(5-(4'-metil-[1,1'-bifenil]-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)bencil)benzamido)acético (**Compuesto 405**)



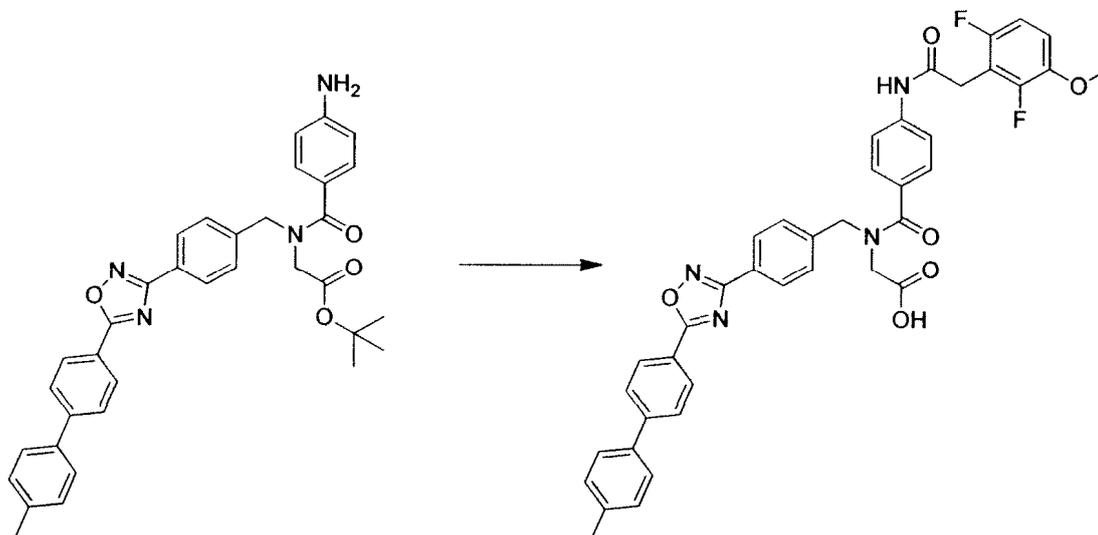
Preparado usando los *Procedimientos Generales 6 y 8*: A una solución agitada de 2-(4-amino-*N*-(4-(5-(4'-metil-[1,1'-bifenil]-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)bencil)benzamido)acetato de *tert*-butilo **INT-59** (250 mg, 0,435 mmol), ácido 2-(2,5-dimetoxifenil)acético (85 mg, 0,435 mmol) y TEA (91 µl, 0,653 mmol) en DMF (3 ml) se añadió HATU (182 mg, 0,479 mmol) a temperatura ambiente. Después de 2 h, la mezcla de reacción se diluyó con EA (40 ml) y se lavó con salmuera (60 ml). La capa orgánica se preabsorbió sobre gel de sílice y se purificó por cromatografía (EA/hexanos) para proporcionar el éster intermedio en forma de un polvo de color blanco, que se disolvió en DCM (4 ml) y TFA (3 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se recogió en DMSO (1 ml). La adición de agua (30 ml) dio un precipitado de color blanco que se aisló por filtración. El sólido húmedo se sometió a ultrasonidos en DCM (1 ml) y hexanos (15 ml) y se aisló por filtración para proporcionar 73,2 mg (23 %) de ácido 2-(4-(2-(2,5-dimetoxifenil)acetamido)-*N*-(4-(5-(4'-metil-[1,1'-bifenil]-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)bencil)benzamido)acético **405** en forma de un sólido en polvo de color blanco. CLEM-IEN(m/z) calculado para C₄₁H₃₆N₄O₇: 696; encontrado 697 [M+H]⁺, *t*_R = 8,80 min (*Método 9*). RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 12,75 (s, 1H), 10,25 (s, 1H), 8,32-8,20 (m, 2H), 8,18 - 8,05 (m, 2H), 8,02-7,92 (m, 2H), 7,78 - 7,45 (m, 6H), 7,44 - 7,29 (m, 4H), 6,99 - 6,74 (m, 3H), 4,76 (s, 1H), 4,69 (s, 1H), 4,04 (s, 1H), 3,98 (s, 1H), 3,75 - 3,66 (m, 6H), 3,66 - 3,57 (m, 2H), 2,38 (s, 3H).

Ácido 2-(4-(2-(2,6-dimetoxifenil)acetamido)-*N*-(4-(5-(4'-metil-[1,1'-bifenil]-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)bencil)benzamido)acético (**Compuesto 411**)



Preparado usando los *Procedimientos Generales* 6 y 8: A una solución agitada de 2-(4-amino-*N*-(4-(5-(4'-metil-[1,1-bifenil]-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)encil)benzamido)acetato de *tert*-butilo **INT-59** (185 mg, 0,321 mmol), ácido 2-(2,6-dimetoxifenil)acético (63 mg, 0,321 mmol) y TEA (67,1 μ l, 0,482 mmol) en DMF (3 ml) se añadió HATU (134 mg, 0,353 mmol) a temperatura ambiente. Después de 2 h, la mezcla de reacción se diluyó con EA (30 ml) y se lavó con salmuera (60 ml). La capa orgánica se preabsorbió sobre gel de sílice y se purificó por cromatografía (ácido acético/EA/hexanos) para proporcionar el éster intermedio en forma de un polvo de color blanco. El éster intermedio se disolvió en DCM (4 ml) y TFA (3 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se recogió en DMSO (1 ml). La adición de agua (30 ml) dio un precipitado de color blanco que se aisló por filtración. El sólido húmedo se sometió a ultrasonidos en DCM (1 ml) y hexanos (15 ml) y se aisló por filtración para proporcionar 55 mg (24 %) de ácido 2-(4-(2-(2,6-dimetoxifenil)acetamido)-*N*-(4-(5-(4'-metil-[1,1'-bifenil]-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)encil)benzamido)acético **411** en forma de un polvo de color blanco. CLEM-IEN(m/z) calculado para C₄₁H₃₆N₄O₇: 696; encontrado 697 [M+H]⁺, *t_R* = 9,02 min (*Método* 9). RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 12,80 (s, 1H), 10,18 (s, 1H), 8,32-8,23 (m, 2H), 8,16 - 8,08 (m, 2H), 8,02-7,94 (m, 2H), 7,77 - 7,69 (m, 2H), 7,69 - 7,45 (m, 4H), 7,42-7,32 (m, 4H), 7,26 - 7,17 (m, 1H), 6,70 - 6,60 (s, 2H), 4,76 (s, 1H), 4,69 (s, 1H), 4,04 (s, 1H), 3,96 (s, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,69 (s, 3H), 3,68 (s, 1H), 3,58 (s, 1H), 2,39 (s, 3H).

Ácido 2-(4-(2-(2,6-difluoro-3-metoxifenil)acetamido)-*N*-(4-(5-(4'-metil-[1,1'-bifenil]-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)encil)benzamido)acético (Compuesto **441**)

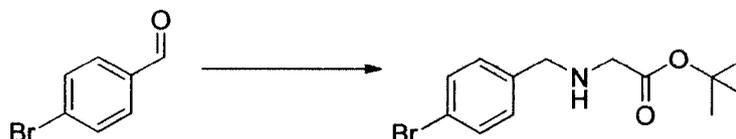


Preparado usando los *Procedimientos Generales* 7 y 8: A una suspensión agitada de ácido 2-(2,6-difluoro-3-metoxifenil)acético en DCM (1,5 ml) y DMF (10 μ l) se añadió cloruro de oxalilo (9,71 μ l, 0,111 mmol). Después de 1 h, se añadió una solución de 2-(4-amino-*N*-(4-(5-(4'-metil-[1,1'-bifenil]-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)encil)benzamido)acetato de *tert*-butilo **INT-59** (50 mg, 0,074 mmol) y TEA (25,8 μ l, 0,185 mmol) en DCM (1 ml). Después de 18 h, se añadió TFA (1 ml) y la reacción se agitó durante 2 h. El disolvente se retiró de la mezcla de reacción y el residuo se purificó por HPLC preparativa para proporcionar 30 mg (57 %) de ácido 2-(4-(2-(2,6-difluoro-3-metoxifenil)acetamido)-*N*-(4-(5-(4'-metil-[1,1'-bifenil]-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)encil)benzamido)acético **441**. CLEM-IEN (m/z) calculado para C₄₆H₃₂F₂N₄O₆: 702; encontrado 703 [M+H]⁺, *t_R* = 8,75 min (*Método* 9). RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 12,79 (s, 1H), 10,26 (s, 1H), 8,31 - 8,22 (m, 2H), 8,12-8,06 (m, 2H), 8,02-7,92 (m, 2H), 7,74 - 7,69 (m, 2H), 7,69 - 7,56 (m, 2H), 7,54 - 7,45 (m, 1H), 7,42-7,29 (m, 4H), 7,23 - 7,09 (m, 2H), 6,80 - 6,66 (m, 1H), 4,76 (s, 1H), 4,67 (s, 1H), 4,04 (s, 1H), 3,97 (s, 1H), 2,92-2,81 (m, 5H), 2,38 (s, 3H).

El Compuesto **395** se preparó usando el **INT-59** y ácido 2-(2-metoxifenil)acético usando los *Procedimientos Generales* 7 y después 8. El Compuesto **396** se preparó usando el **INT-59** y ácido 2-(3,5-dimetoxifenil)acético usando los *Procedimientos Generales* 7 y después 8. El Compuesto **398** se preparó usando el **INT-59** y ácido 2-(4-metoxi-3-metilfenil)acético usando los *Procedimientos Generales* 7 y después 8. El Compuesto **399** se preparó usando el **INT-59** y ácido 2-(*o*-tolil)acético usando los *Procedimientos Generales* 7 y después 8. El Compuesto **401** se preparó usando el **INT-59** y ácido 2-(2,3-dimetoxifenil)acético usando los *Procedimientos Generales* 7 y después 8. El Compuesto **402** se preparó usando el **INT-59** y ácido 2-(2-fluoro-4-metoxifenil)acético usando los *Procedimientos Generales* 7 y después 8. El Compuesto **403** se preparó usando el **INT-59** y ácido 2-(4-fluoro-2-metoxifenil)acético usando los *Procedimientos Generales* 7 y después 8. El Compuesto **404** se preparó usando el **INT-59** y ácido 2-(3,4-dimetoxifenil)acético usando los *Procedimientos Generales* 7 y después 8. El Compuesto **406** se preparó usando el **INT-59** y ácido 2-(3-metoxifenil)acético usando los *Procedimientos Generales* 7 y después 8. El Compuesto **407** se preparó usando el **INT-59** y ácido 2-(4-(dimetilamino)-2-(trifluorometil)fenil)acético usando los *Procedimientos Generales* 7 y después 8. El Compuesto **408** se preparó usando el **INT-59** y ácido 2-(4-cloro-2-(trifluorometil)fenil)acético usando los *Procedimientos Generales* 7 y después 8. El Compuesto **409** se preparó usando el **INT-59** y ácido 2-(2-ciano-4-metoxifenil)acético usando los *Procedimientos Generales* 7 y después 8. El

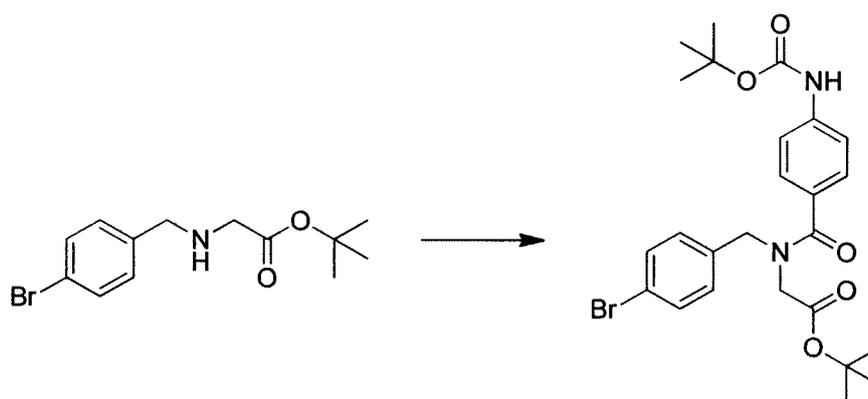
Compuesto **410** se preparó usando el **INT-59** y ácido 2-(4-metoxi-2-metilfenil)acético usando los Procedimientos Generales 7 y después 8. El Compuesto **415** se preparó usando el **INT-59** y ácido 2-(5-fluoro-2-metoxifenil)acético usando los Procedimientos Generales 7 y después 8. El Compuesto **416** se preparó usando el **INT-59** y ácido 2-(2,6-difluorofenil)acético usando los Procedimientos Generales 7 y después 8. El Compuesto **417** se preparó usando el **INT-59** y ácido 2-(2-fluoro-6-metoxifenil)acético usando los Procedimientos Generales 7 y después 8. El Compuesto **418** se preparó usando el **INT-59** y ácido 2-(2-fluorofenil)acético usando los Procedimientos Generales 7 y después 8. El Compuesto **420** se preparó usando el **INT-59** y ácido 2-(3-fluorofenil)acético usando los Procedimientos Generales 7 y después 8. El Compuesto **421** se preparó usando el **INT-59** y ácido 2-(3-(trifluorometil)fenil)acético usando los Procedimientos Generales 7 y después 8. El Compuesto **423** se preparó usando el **INT-59** y ácido 2-(3-(trifluorometil)fenil)acético usando los Procedimientos Generales 7 y después 8. El Compuesto **431** se preparó usando el **INT-59** y cloruro de isobutilo usando los Procedimientos Generales 7 y después 8. El Compuesto **433** se preparó usando el **INT-59** y ácido 5-metiltiazol-2-carboxílico usando los Procedimientos Generales 7 y después 8. El Compuesto **437** se preparó usando el **INT-59** y ácido 2-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)acético usando los Procedimientos Generales 7 y después 8. El Compuesto **439** se preparó usando el **INT-59** y ácido 2-(pirrolidin-1-il)acético usando los Procedimientos Generales 6 y después 8. El Compuesto **447** se preparó usando el **INT-59** y ácido 2-(2,5-dimetiloxazol-4-il)acético usando los Procedimientos Generales 6 y después 8. El Compuesto **455** se preparó usando el **INT-59** y ácido 2-(2-fluoro-4,5-dimetoxifenil)acético usando los Procedimientos Generales 7 y después 8. El Compuesto **459** se preparó usando el **INT-59** y ácido 2-(2-fluoro-4,5-dimetoxifenil)acético usando los Procedimientos Generales 6 y después 8.

20 **2-((4-cianobencil)amino)acetato de terc-butilo (INT-60)**



Preparado usando el *Procedimiento General 12*. A una suspensión agitada de 4-bromobenzaldehído (9,88 g, 53,4 mmol) e hidrocloreto de 2-aminoacetato de *terc*-butilo (8,95 g, 53,4 mmol) en metil *terc*-butil éter (200 ml) se añadieron TEA (8,19 ml, 58,7 mmol) y MgSO₄. Después de agitar a temperatura ambiente durante 18 h, la mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se disolvió en MeOH (200 ml), se enfrió a 0 °C en un baño de hielo y se añadió en porciones borohidruro sódico (4,04 g, 107 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 18 h. La mezcla de reacción se inactivó con NaHCO₃ (200 ml) y después de 3 h se extrajo en EA (300 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (2 x 200 ml), se secó sobre MgSO₄ y se concentró al vacío para proporcionar 11,9 g (74 %) de 2-((4-bromobencil)amino)acetato de *terc*-butilo **INT-60**. CLEM-IEN (m/z) calculado para C₁₃H₁₃BrNO₂: 300; encontrado 300/302 [M+H]⁺, t_R = 2,89 min (*Método 10*).

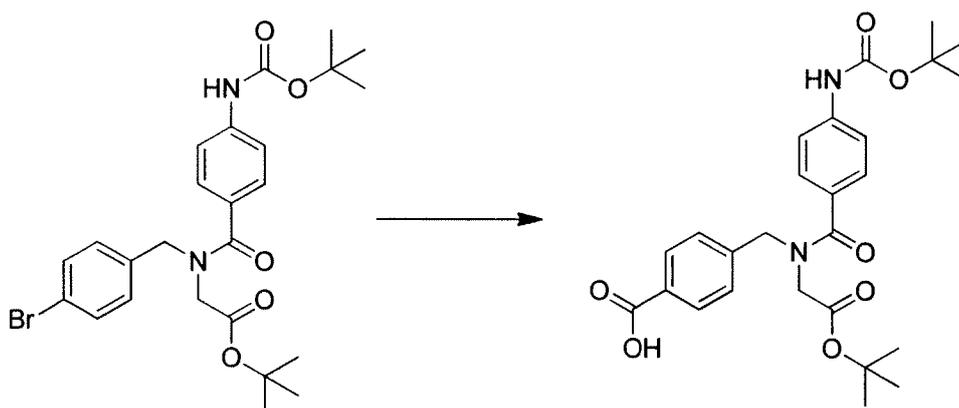
30 **2-(N-(4-Bromobencil)-4-((terc-butoxicarbonil)amino)benzamido)acetato de terc-butilo (INT-61)**



Preparado usando el *Procedimiento General 6*: A una solución agitada de ácido 4-((*terc*-butoxicarbonil)amino)benzoico (2,0 g, 8,43 mmol), 2-((4-bromobencil)amino)acetato de *terc*-butilo **INT-60** (2,53 g, 8,43 mmol) y TEA (1,76 ml, 12,6 mmol) en DMF (15 ml) se añadió HATU (3,53 g, 9,27 mmol) a temperatura ambiente. Después de agitar a temperatura ambiente durante 2 h, la mezcla de reacción se diluyó con EA (150 ml) y se lavó con salmuera (200 ml). Los extractos orgánicos se concentraron al vacío y el residuo se purificó por cromatografía (EA/hexanos) para proporcionar 3,97 g (91 %) de 2-(N-(4-bromobencil)-4-((*terc*-butoxicarbonil)amino)benzamido)acetato de *terc*-butilo **INT-61** en forma de un aceite viscoso. CLEM-IEN (m/z) calculado para C₂₅H₃₁BrN₂O₅: 519; encontrado: 517/519 [M-H]⁻, t_R = 2,68 min (*Método 10*).

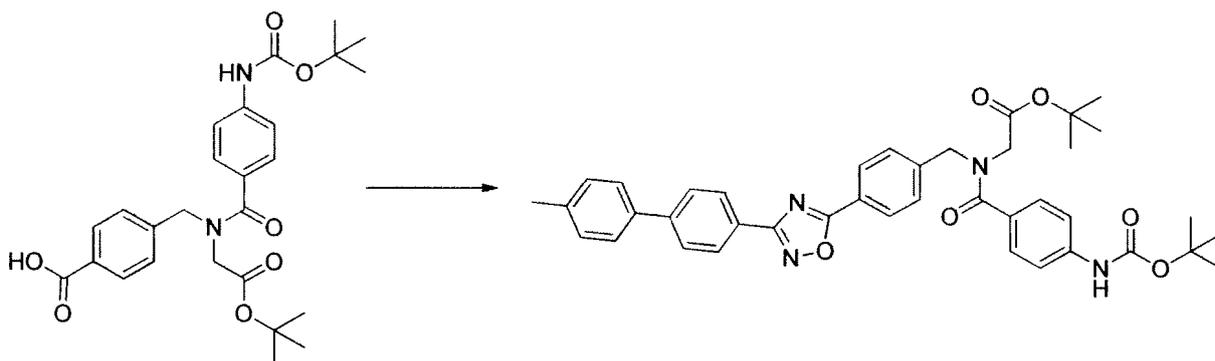
Procedimiento General 21. Preparación de ácidos de arilo mediante bromuros y yoduros de arilo

A una suspensión agitada de formiato de litio (3 equiv.) en DMF se añadió DIEA (2 equiv.) y anhídrido acético (2 equiv.) a temperatura ambiente. Después de 0,5-2 h, la mezcla de reacción se purgó con gas de N₂ y después se añadió una solución de bromuro o yoduro de arilo (1 equiv.) y PdCl₂(dppf) (0,1 equiv.) en DMF. La mezcla de reacción se calentó a 120 °C durante hasta 5 h, después se vertió en ácido cítrico 1 M y se extrajo con EA. Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera, después se concentraron y se purificaron por cromatografía.

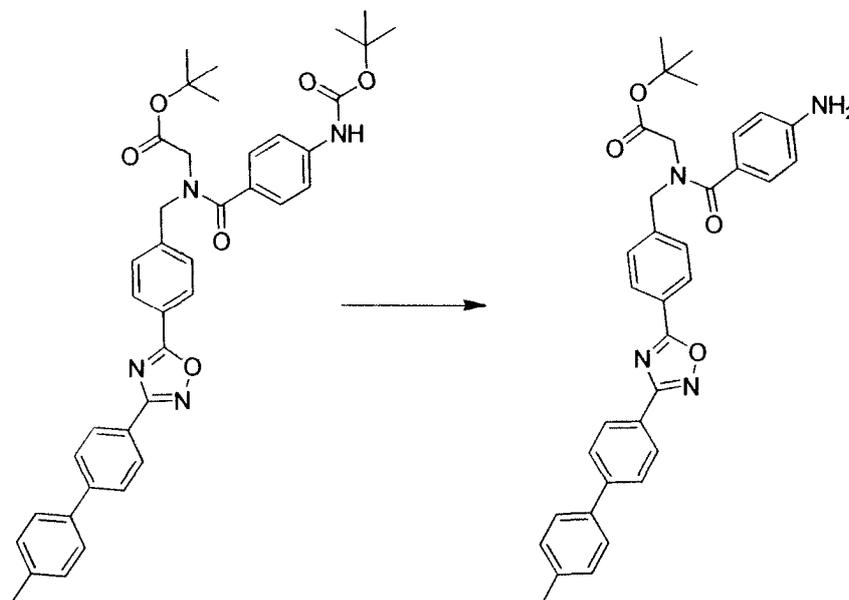
Ácido 4-((N-(2-(*tert*-butoxi)-2-oxoetil)-4-((*tert*-butoxicarbonil)amino)benzamido)metil)benzoico (INT-62)

Preparado usando el *Procedimiento General 21*. A una suspensión agitada de formiato de litio (1,19 g, 22,9 mmol) en DMF (10 ml) se añadió DIEA (2,67 ml, 15,3 mmol) y anhídrido acético (1,44 ml, 15,3 mmol) a temperatura ambiente. Después de 30 min, la mezcla de reacción se purgó con N₂ y se añadió una solución de 2-(N-(4-bromobencil)-4-((*tert*-butoxicarbonil)amino)benzamido)acetato de *tert*-butilo **INT-61** (3,97 g, 7,64 mmol) y PdCl₂(dppf) (0,559 g, 0,764 mmol) en DMF (5 ml). La mezcla de reacción se calentó durante 1 h a 120 °C. La mezcla de reacción se vertió en ácido cítrico 1 M (200 ml) y se extrajo con EA (200 ml). Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera (200 ml), se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía (AcOH al 1 % en EA/hexanos) para proporcionar 2,92 g (79 %) de ácido 4-((N-(2-(*tert*-butoxi)-2-oxoetil)-4-((*tert*-butoxicarbonil)amino)benzamido)metil)benzoico **INT-62** en forma de una espuma teñida de rojo. CLEM-IEN(m/z) calculado para C₂₆H₃₂N₂O₇: 484; encontrado 430 [M-t-Bu+H]⁺, t_R = 2,23 min (*Método 10*).

2-(4-((*tert*-Butoxicarbonil)amino)-N-(4-(3-(4'-metil-[1,1'-bifenil]-4-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)encil)benzamido)acetato de *tert*-butilo (**INT-63**)

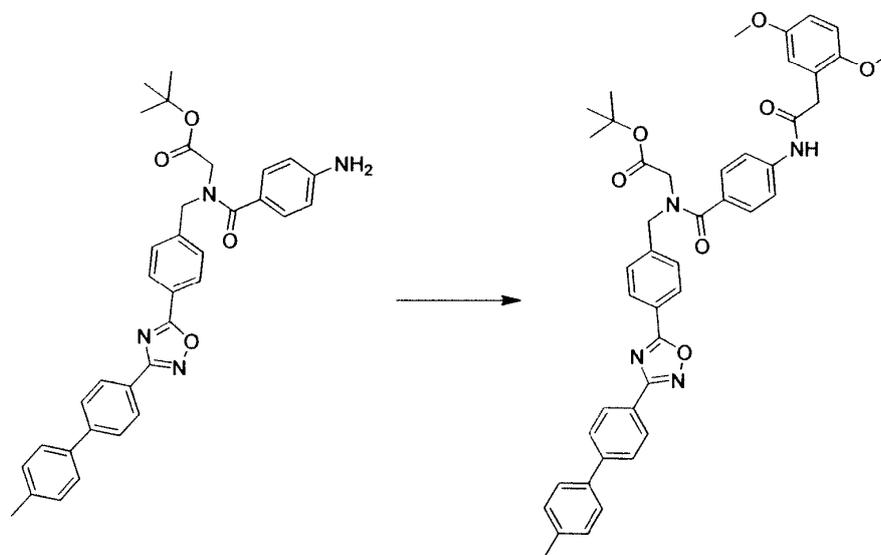


Preparado a partir del **INT-62** y el **INT-40**. A una solución agitada de ácido 4-((N-(2-(*tert*-butoxi)-2-oxoetil)-4-((*tert*-butoxicarbonil)amino)benzamido)metil)benzoico **INT-62** (1,57 g, 3,24 mmol) en dioxano (40 ml) y 4-metilmorfolina (0,712 ml, 6,48 mmol) se añadió gota a gota carbonocloridato de isobutilo (0,420 ml, 3,24 mmol). Después de 30 min, la mezcla de reacción se añadió a una solución de (Z)-N'-hidroxi-4'-metil-[1,1'-bifenil]-4-carboximidamida **INT-40** (0,733 g, 3,24 mmol) en DMF (4 ml). Después de 30 min, la reacción se calentó a 110 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EA (150 ml) y se lavó con salmuera (200 ml). Los extractos orgánicos se preabsorbieron sobre gel de sílice y se purificaron por cromatografía (MeCN/DCM) para proporcionar 659 mg (30 %) de 2-(4-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-N-(4-(3-(4'-metil-[1,1'-bifenil]-4-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)encil)benzamido)acetato de *tert*-butilo **INT-63** en forma de un aceite viscoso. CLEM-IEN(m/z) calculado para C₄₀H₄₂N₄O₆: 674; m/z no observado, t_R = 3,29 min (*Método 10*).

2-(4-Amino-N-(4-(3-(4'-metil-[1,1'-bifenil]-4-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)encil)benzamido)acetato de *terc*-butilo (**INT-64**)

Preparado usando el *Procedimiento General* 8. A una solución agitada de 2-(4-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-N-(4-(3-(4'-metil-[1,1'-bifenil]-4-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)encil)benzamido)acetato de *terc*-butilo **INT-63** (659 mg, 0,977 mmol) en DCM (15 ml) se añadió TFA (752 μ l, 9,77 mmol) a temperatura ambiente. Después de 2 h, se añadió más cantidad de TFA (752 μ l, 9,77 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 3 h más a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con tolueno (20 ml) y el disolvente se retiró al vacío. El residuo se diluyó con EA (100 ml) y se lavó con NaHCO_3 (30 ml). Los extractos orgánicos se concentraron al vacío y el producto en bruto se purificó por cromatografía (EA/hexanos) para proporcionar 284 mg (50 %) de 2-(4-amino-N-(4-(3-(4'-metil-[1,1'-bifenil]-4-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)encil)benzamido)acetato de *terc*-butilo **INT-64** en forma de un polvo de color blanquecino. CLEM-IEN(m/z) calculado para $\text{C}_{35}\text{H}_{34}\text{N}_4\text{O}_4$: 574; encontrado 519 $[\text{M}-t\text{-Bu}+\text{H}]^+$, 573 $[\text{M}-\text{H}]^-$, $t_R = 3,12$ min (*Método* 10).

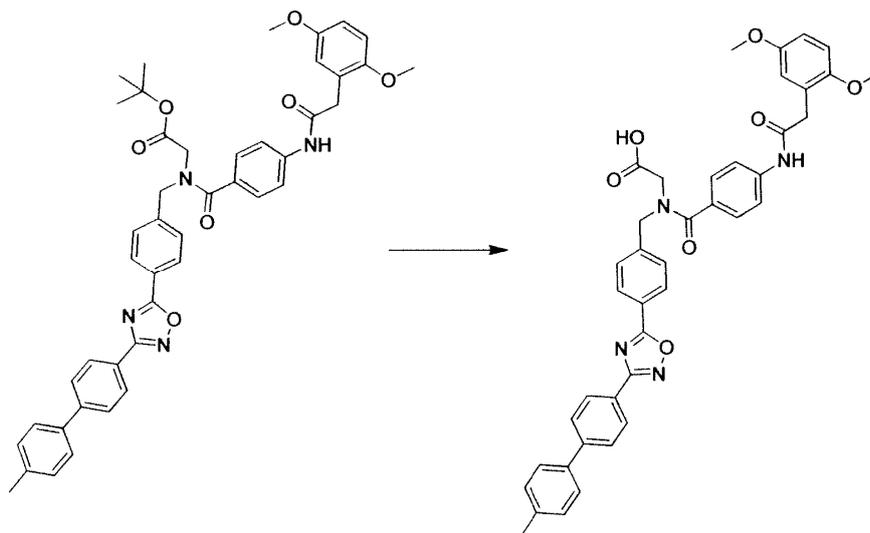
El Compuesto **454** se preparó a partir del **INT-64** y ácido 2-(2-fluoro-4-metoxifenil)acético usando los Procedimientos Generales 6 y después 9. El Compuesto **456** se preparó a partir del **INT-64** y ácido 2-(2-(trifluorometil)fenil)acético usando los Procedimientos Generales 6 y después 9.

2-(4-(2-(2,5-Dimetoxifenil)acetamido)-N-(4-(3-(4'-metil-[1,1'-bifenil]-4-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)encil)benzamido)acetato de *terc*-butilo (**INT-65**)

Preparado usando el *Procedimiento General* 6. A una suspensión de 2-(4-amino-N-(4-(3-(4'-metil-[1,1'-bifenil]-4-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)encil)benzamido)acetato de *terc*-butilo **INT-64** (60 mg, 0,104 mmol) y ácido 2-(2,5-dimetoxifenil)acético (20,48 mg, 0,104 mmol) en agitación en DMF (2 ml) se añadieron HATU (43,7 mg, 0,115 mmol)

5 y TEA (36,4 μ l, 0,261 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 2 h, la mezcla de reacción se diluyó con EA (25 ml) y se lavó con NaHCO_3 (2 x 25 ml), HCl 1 M (2 x 25 ml) y salmuera (25 ml). Los extractos orgánicos se secaron sobre MgSO_4 y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía (EA/hexanos) para proporcionar 56 mg (71 %) de 2-(4-(2-(2,5-dimetoxifenil)acetamido)-N-(4-(3-(4'-metil-[1,1'-bifenil]-4-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)encil)benzamido)acetato de *tert*-butilo **INT-65**. CLEM-IEN(m/z) calculado para $\text{C}_{45}\text{H}_{44}\text{N}_4\text{O}_7$: 752; encontrado 753 $[\text{M}+\text{H}]^+$, $t_R = 2,76$ min (*Método 10*).

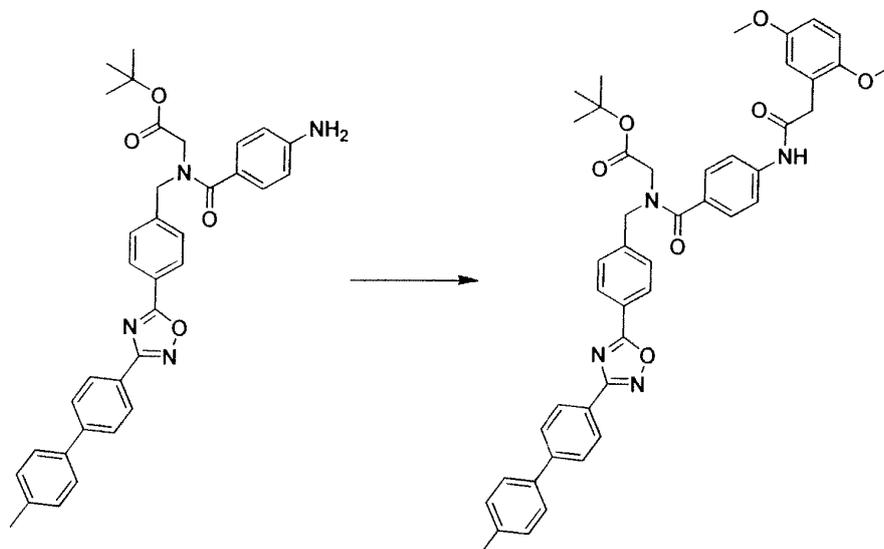
Ácido 2-(4-(2-(2,5-dimetoxifenil)acetamido)-N-(4-(3-(4'-metil-[1,1'-bifenil]-4-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)encil)benzamido)acético (**Compuesto 457**)



10 Preparado usando el *Procedimiento General 9*. A una solución en agitación de 2-(4-(2-(2,5-dimetoxifenil)acetamido)-N-(4-(3-(4'-metil-[1,1'-bifenil]-4-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)encil)benzamido)acetato de *tert*-butilo **INT-65** (55 mg, 0,073 mmol) en THF (2 ml) y MeOH (0,25 ml) se añadió LiOH 1 M (146 μ l, 0,146 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 h y se formó un precipitado. La mezcla se filtró al vacío y el sólido capturado se lavó con éter dietílico (5 ml). El sólido capturado se puso al vacío para proporcionar 36 mg (71 %) de ácido 2-(4-(2-(2,5-dimetoxifenil)acetamido)-N-(4-(3-(4'-metil-[1,1'-bifenil]-4-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)encil)benzamido)acético **457** en forma de un sólido de color blanco. CLEM-IEN(m/z) calculado para $\text{C}_{41}\text{H}_{36}\text{N}_4\text{O}_7$: 696; encontrado 697 $[\text{M}+\text{H}]^+$, $t_R = 9,84$ min (*Método 9*). RMN ^1H (400 MHz, DMSO) δ 9,89 (s, 1H), 8,22-8,11 (m, 4H), 7,87 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,66 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 7,60 (d, $J = 8,6$ Hz, 4H), 7,51 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,33 (d, $J = 7,9$ Hz, 2H), 6,94 - 6,90 (m, 1H), 6,88 (d, $J = 3,1$ Hz, 1H), 6,83 - 6,78 (m, 1H), 4,81 (s, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,72 (s, 3H), 3,64 (s, 2H), 3,48 (s, 2H), 2,39 (s, 3H).

20

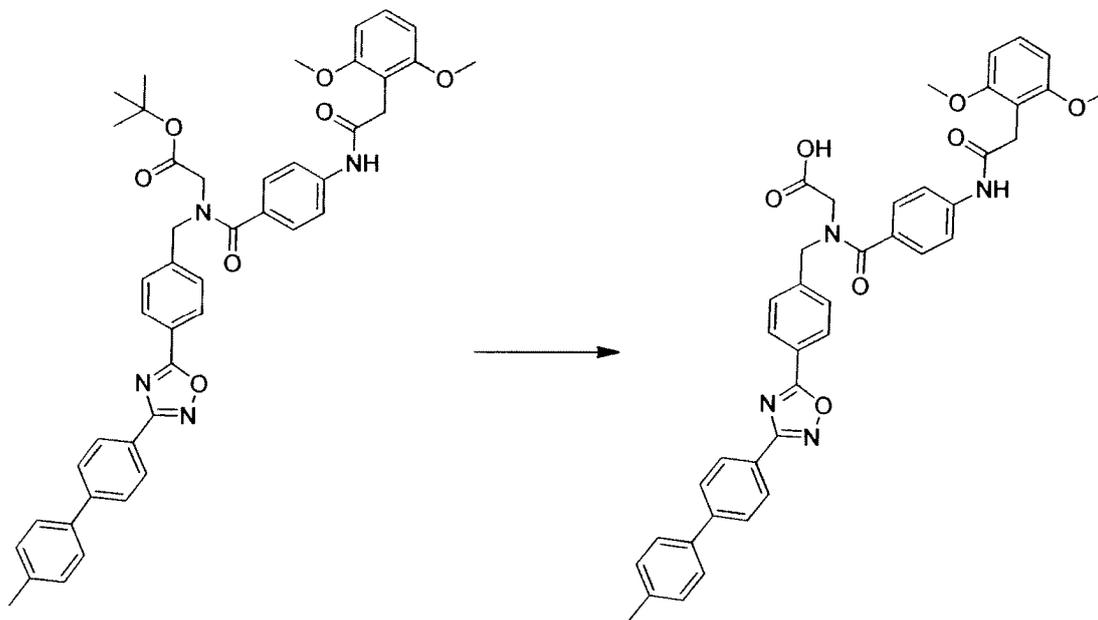
2-(4-(2-(2,6-Dimetoxifenil)acetamido)-N-(4-(3-(4'-metil-[1,1'-bifenil]-4-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)encil)benzamido)acetato de *tert*-butilo (**INT-66**)



Preparado usando el *Procedimiento General 6*. A una suspensión de 2-(4-amino-N-(4-(3-(4'-metil-[1,1'-bifenil]-4-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)encil)benzamido)acetato de *tert*-butilo (**INT-66**) se añadió LiOH 1 M (146 μ l, 0,146 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 h y se formó un precipitado. La mezcla se filtró al vacío y el sólido capturado se lavó con éter dietílico (5 ml). El sólido capturado se puso al vacío para proporcionar 36 mg (71 %) de ácido 2-(4-(2-(2,6-dimetoxifenil)acetamido)-N-(4-(3-(4'-metil-[1,1'-bifenil]-4-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)encil)benzamido)acético (**457**) en forma de un sólido de color blanco. CLEM-IEN(m/z) calculado para $\text{C}_{41}\text{H}_{36}\text{N}_4\text{O}_7$: 696; encontrado 697 $[\text{M}+\text{H}]^+$, $t_R = 9,84$ min (*Método 9*). RMN ^1H (400 MHz, DMSO) δ 9,89 (s, 1H), 8,22-8,11 (m, 4H), 7,87 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,66 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 7,60 (d, $J = 8,6$ Hz, 4H), 7,51 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,33 (d, $J = 7,9$ Hz, 2H), 6,94 - 6,90 (m, 1H), 6,88 (d, $J = 3,1$ Hz, 1H), 6,83 - 6,78 (m, 1H), 4,81 (s, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,72 (s, 3H), 3,64 (s, 2H), 3,48 (s, 2H), 2,39 (s, 3H).

1,2,4-oxadiazol-5-il)bencil)benzamido)acetato de *terc*-butilo **INT-64** (90 mg, 0,157 mmol) y ácido 2-(2,6-dimetoxifenil)acético (30,7 mg, 0,157 mmol) en agitación en DMF (2 ml) se añadieron HATU (65,5 mg, 0,172 mmol), DMAP (15 mg, 0,123 mmol) y TEA (54,6 μ l, 0,392 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 18 h, se añadieron ácido 2-(2,6-dimetoxifenil)acético (30,7 mg, 0,157 mmol), HATU (65,5 mg, 0,172 mmol) y TEA (21,83 μ l, 0,157 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 72 h, después a 50 °C durante 2 h y a 60 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se añadió más cantidad de HATU (65,5 mg, 0,172 mmol). Después de 18 h, la mezcla de reacción se diluyó con EA (25 ml) y se lavó con NaHCO₃ (2 x 25 ml), HCl 1 M (2 x 25 ml) y salmuera (25 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía (EA/hexanos) para proporcionar 47 mg (40 %) de 2-(4-(2-(2,5-dimetoxifenil)acetamido)-*N*-(4-(3-(4'-metil-[1,1'-bifenil]-4-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)bencil)benzamido)acetato de *terc*-butilo **INT-66**. CLEM-IEN (m/z) calculado para C₄₅H₄₄N₄O₇: 752; encontrado 753 [M+H]⁺, *t*_R = 2,79 min (*Método 10*).

Ácido 2-(4-(2-(2,6-dimetoxifenil)acetamido)-*N*-(4-(3-(4'-metil-[1,1'-bifenil]-4-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)bencil)benzamido)acético (**Compuesto 458**)

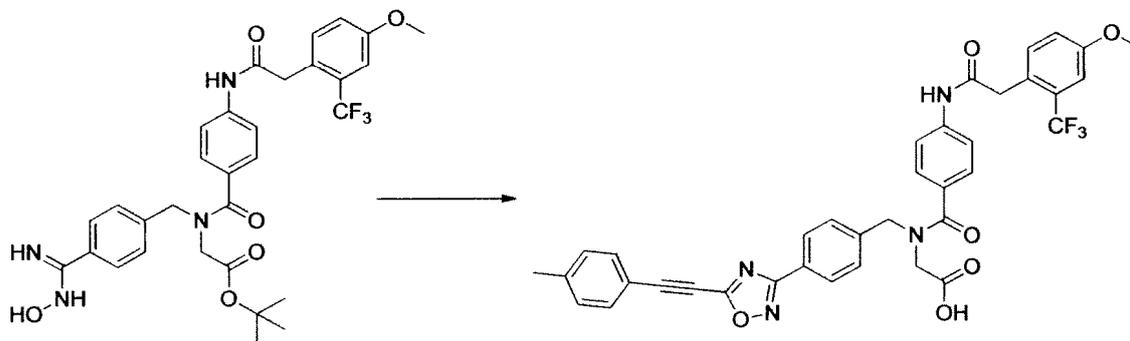


Preparado usando el *Procedimiento General 9*. A una solución en agitación de 2-(4-(2-(2,5-dimetoxifenil)acetamido)-*N*-(4-(3-(4'-metil-[1,1'-bifenil]-4-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)bencil)benzamido)acetato de *terc*-butilo **INT-66** (45 mg, 0,060 mmol) en THF (2 ml) y MeOH (0,25 ml) se añadió LiOH 1 M (120 μ l, 0,120 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 h y se formó un precipitado. La mezcla se filtró al vacío y el sólido capturado se lavó con éter dietílico (5 ml). El sólido capturado se secó en un horno de vacío para proporcionar 20 mg (48 %) de ácido 2-(4-(2-(2,6-dimetoxifenil)acetamido)-*N*-(4-(3-(4'-metil-[1,1'-bifenil]-4-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)bencil)benzamido)acético **458**. CLEM-IEN(m/z) calculado para C₄₁H₃₆N₄O₇: 696; encontrado 697 [M+H]⁺, *t*_R = 9,08 min (*Método 9*). RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 9,70 (s, 1H), 8,22-8,12 (m, 4H), 7,92-7,83 (m, 2H), 7,70 - 7,64 (m, 2H), 7,63 - 7,54 (m, 4H), 7,53 - 7,46 (m, 2H), 7,33 (d, *J* = 7,9 Hz, 2H), 7,22 (t, *J* = 8,3 Hz, 1H), 6,67 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 4,80 (s, 2H), 3,78 (s, 6H), 3,67 (s, 2H), 3,47 (s, 2H), 2,39 (s, 3H).

Los Compuestos **462-470** y **473-477** se prepararon usando el **INT-37** y el nitrilo adecuado, empleando los *Procedimientos Generales 19, 20* y después 8.

Los Compuestos **484-489** se prepararon usando el **INT-33** y el ácido carboxílico adecuado, usando los *Procedimientos Generales 20* y después 8.

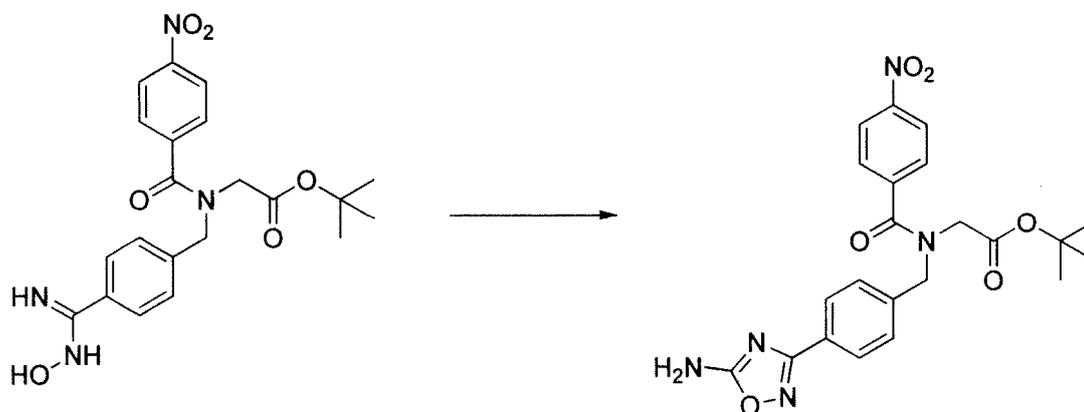
Ácido 2-(4-(2-(4-metoxi-2-(trifluorometil)fenil)acetamido)-N-(4-(5-(p-toliletinil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)encil)benzamido)acético (Compuesto **471**)



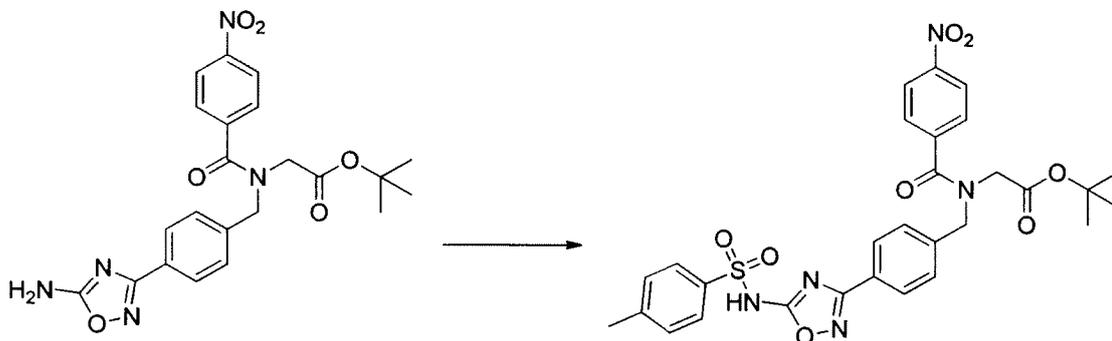
5 Preparado usando los Procedimientos Generales 20 y 8. A una solución agitada de 2-(N-(4-(N-hidroxicarbamimidoil)encil)-4-(2-(4-metoxi-2-(trifluorometil)fenil)acetamido)benzamido)acetato de *tert*-butilo **INT-33** (200 mg, 0,325 mmol) en dioxanos (4 ml) se añadió DIEA (85 μ l, 0,488 mmol) y después cloruro de 3-(p-tolil)propiloilo (60 mg, 0,36 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min, después a 120 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, se diluyó con EA (100 ml) y se lavó con salmuera (100 ml). Los extractos orgánicos se concentraron y el residuo se diluyó con DCM (5 ml) y se

10 añadió TFA (2 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío y se purificó pro HPLC preparativa para proporcionar 44 mg (19 %) de ácido 2-(4-(2-(4-metoxi-2-(trifluorometil)fenil)acetamido)-N-(4-(5-(p-toliletinil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)encil)benzamido)acético **471** en forma de un polvo de color blanquecino. CLEM-IEN (m/z) calculado para $C_{37}H_{29}F_3N_4O_6$: 682; encontrado 683 $[M+H]^+$, t_R = 8,49 min (Método 9).

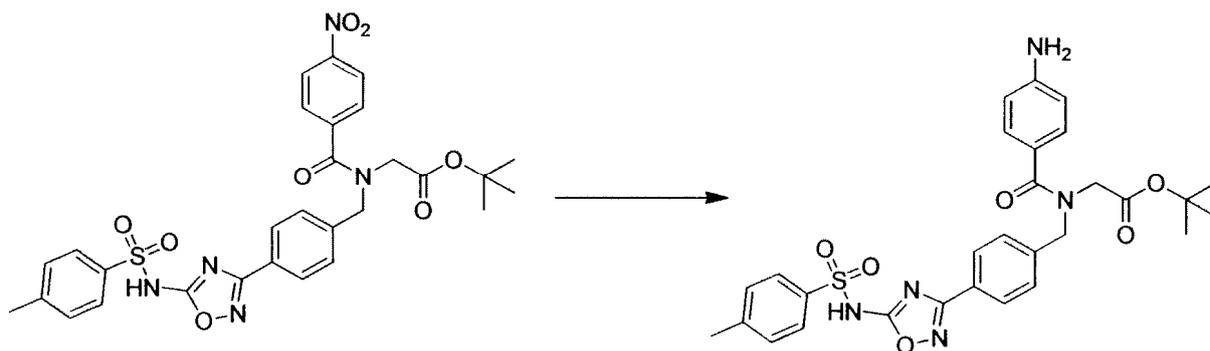
15 2-(N-(4-(5-Amino-1,2,4-oxadiazol-3-il)encil)-4-nitrobenzamido)acetato de *tert*-butilo (**INT-67**)



20 Preparado a partir del **INT-57**. A una suspensión en agitación de 2-(N-(4-(N-hidroxicarbamimidoil)encil)-4-nitrobenzamido)acetato de *tert*-butilo **INT-57** (820 mg, 1,91 mmol) en dioxano (10 ml) se añadió anhídrido 2,2,2-tricloroacético (420 μ l, 2,30 mmol) y se calentó a 120 °C durante 2 h. A esta mezcla se añadió amoniaco 7 M en MeOH (10 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla de reacción se preabsorbió sobre gel de sílice y se purificó por cromatografía (EA/hexanos) para proporcionar 342 mg (39 %) de 2-(N-(4-(5-amino-1,2,4-oxadiazol-3-il)encil)-4-nitrobenzamido)acetato de *tert*-butilo **INT-67** en forma de un sólido de color blanco. CLEM-IEN(m/z) calculado para $C_{22}H_{23}N_5O_6$: 453; encontrado 454 $[M+H]^+$, t_R = 2,30 min (Método 10).

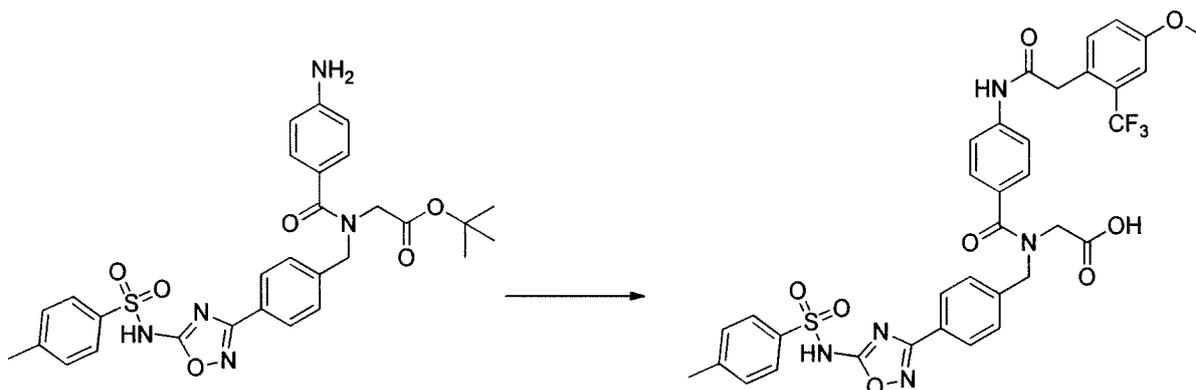
2-(N-(4-(5-(4-metilfenilsulfonamido)-1,2,4-oxadiazol-3-il)bencil)-4-nitrobenzamido)acetato de *tert*-butilo (**INT-68**)

Preparado usando el *Procedimiento General 10*. A una solución en agitación de 2-(N-(4-(5-amino-1,2,4-oxadiazol-3-il)bencil)-4-nitrobenzamido)acetato de *tert*-butilo **INT-67** (150 mg, 0,331 mmol) en THF (3 ml) se añadió *tert*-butóxido potásico (599 μ l, 0,992 mmol) a temperatura ambiente. Después de 15 min, se añadió una solución de cloruro de 4-metilbenceno-1-sulfonilo (63,1 mg, 0,331 mmol) en THF (1 ml). Después de 1 h, la mezcla de reacción se inactivó con HCl 1 M (30 ml) y después se extrajo con EA (50 ml). La capa orgánica se concentró al vacío y se purificó por cromatografía (EA/hexanos) para proporcionar 20 mg (10 %) de 2-(N-(4-(5-(4-metilfenilsulfonamido)-1,2,4-oxadiazol-3-il)bencil)-4-nitrobenzamido)acetato de *tert*-butilo **INT-68**. CLEM-IEN (m/z) calculado para $C_{29}H_{29}N_5O_8S$: 607; encontrado 608 $[M+H]^+$, $t_R = 2,50$ min (*Método 10*).

2-(4-amino-N-(4-(5-(4-metilfenilsulfonamido)-1,2,4-oxadiazol-3-il)bencil)benzamido)acetato de *tert*-butilo (**INT-69**)

Preparado usando el *Procedimiento General 5*. A una solución agitada de 2-(N-(4-(5-(4-metilfenilsulfonamido)-1,2,4-oxadiazol-3-il)bencil)-4-nitrobenzamido)acetato de *tert*-butilo **INT-68** (20 mg, 0,033 mmol) en THF (3 ml) y agua (1 ml) se añadió ditionita sódica (17,2 mg, 0,099 mmol) y se calentó a 65 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se extrajo con EA (10 ml) y se lavó con salmuera (10 ml). Los extractos orgánicos se concentraron al vacío para proporcionar 13 mg (65 %) de 2-(4-amino-N-(4-(5-(4-metilfenilsulfonamido)-1,2,4-oxadiazol-3-il)bencil)benzamido)acetato de *tert*-butilo **INT-69** en forma de un sólido de color blanco. CLEM-IEN (m/z) calculado para $C_{29}H_{31}N_5O_6S$: 577; encontrado 576 $[M-H]^-$, $t_R = 2,41$ min (*Método 5*).

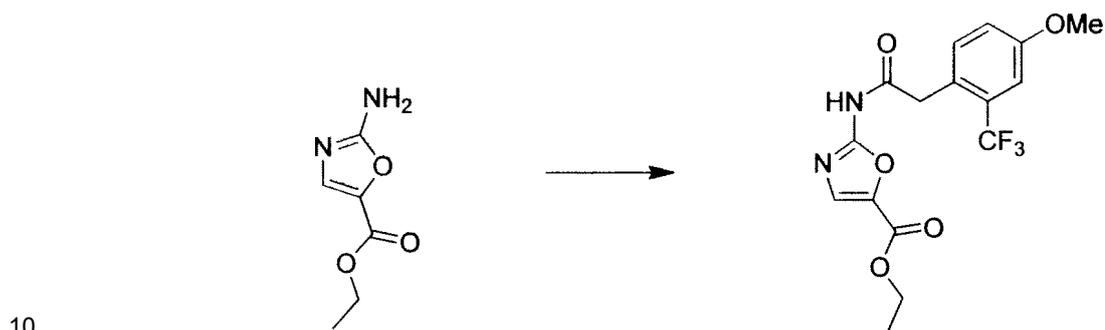
Ácido 2-(4-(2-(4-metoxi-2-(trifluorometil)fenil)acetamido)-N-(4-(5-(4-metilfenilsulfonamido)-1,2,4-oxadiazol-3-il)bencil)benzamido)acético (**Compuesto 480**)



Preparado usando los *Procedimientos Generales 7 y 8*: A una suspensión en agitación de ácido 2-(4-metoxi-2-

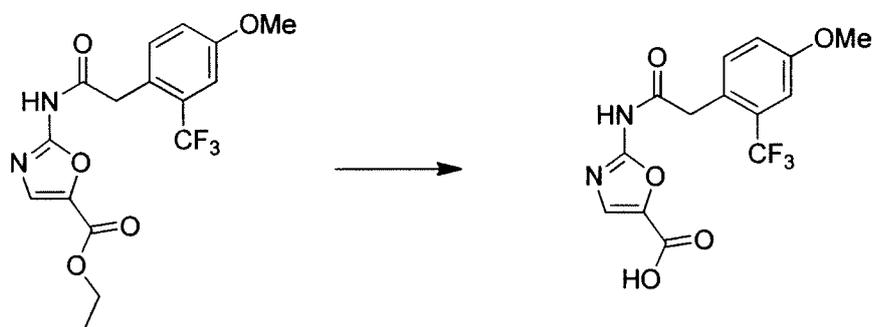
(trifluorometil)fenil)acético (26,4 mg, 0,113 mmol) en DCM (1 ml) y DMF (10 µl) se añadió cloruro de oxalilo (9,85 µl, 0,113 mmol) a temperatura ambiente. Después de 1 h, la mezcla de reacción se añadió a una solución de 2-(4-amino-*N*-(4-(5-(4-metilfenilsulfonamido)-1,2,4-oxadiazol-3-il)encil)benzamido)acetato de *tert*-butilo **INT-69** (13 mg, 0,023 mmol) en DCM (0,5 ml) y TEA (6,27 µl, 0,045 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 2 h, se añadió TFA (0,5 ml). La mezcla de reacción se concentró al vacío y se purificó por HPLC preparativa para proporcionar 3,2 mg (18 %) de ácido 2-(4-(2-(4-metoxi-2-(trifluorometil)fenil)acetamido)-*N*-(4-(5-(4-metilfenilsulfonamido)-1,2,4-oxadiazol-3-il)encil)benzamido)acético **480** en forma de un sólido de color blanquecino. CLEM-IEN (m/z) calculado para C₃₅H₃₀F₃N₅O₈S: 737; encontrado 738 [M+H]⁺, t_R = 5,74 min (*Método 9*).

2-(2-(4-Metoxi-2-(trifluorometil)fenil)acetamido)oxazol-5-carboxilato de etilo (**INT-70**)



Preparado usando el *Procedimiento General 6*: El **INT-70** se preparó de una manera similar al **INT-14** usando 2-aminoxazol-5-carboxilato de metil etilo en lugar de 4-aminobenzoato de metilo para producir 2,1 g (67 %) de 2-(2-(4-metoxi-2-(trifluorometil)fenil)acetamido)oxazol-5-carboxilato de etilo **INT-70**, que se usó en la siguiente etapa sin purificación. CLEM-IEN (m/z) calculado para C₁₆H₁₅F₃N₂O₅: 372; encontrado 373, [M+H]⁺, t_R = 3,21 min (*Método 1*).

15 Ácido 4-(2-(4-metoxi-2-(trifluorometil)fenil)acetamido)benzoico (**INT-71**)

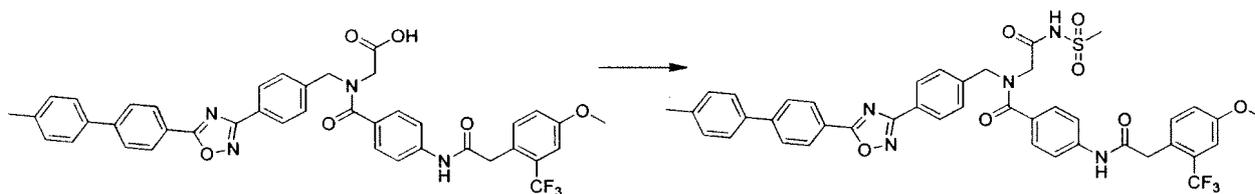


20 Preparado usando el *Procedimiento General 9*: El **INT-71** se preparó a partir del **INT-70**, de una manera similar al **INT-15** para producir 1,78 g (88 %) de ácido 4-(2-(4-metoxi-2-(trifluorometil)fenil)acetamido)benzoico **INT-71**, que se usó en la siguiente etapa si purificación. CLEM-IEN (m/z) calculado para C₁₄H₁₁F₃N₂O₅: 344; encontrado 345, [M+H]⁺, t_R = 2,73 min (*Método 1*).

El Compuesto **491** se preparó usando el **INT-28** y el **INT-71** empleando métodos análogos a los *Procedimientos Generales 6* y después **8**.

El Compuesto **492** se preparó usando el 2-bromo-1-(4-metoxifenil)etanona, piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo y el **INT-31**, empleando métodos análogos a los *Procedimientos Generales 4, 8, 9, 6, 19, 20* y después **8**.

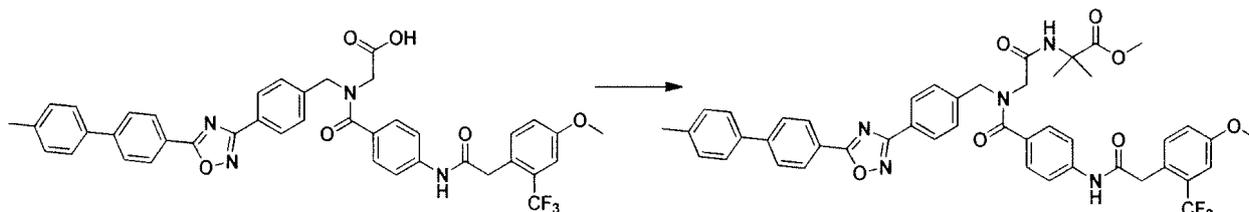
25 4-(2-(4-Metoxi-2-(trifluorometil)fenil)acetamido)-*N*-(4-(5-(4'-metil-[1,1'-bifenil]-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)encil)-*N*-(2-(metilsulfonamido)-2-oxoetil)benzamida (Compuesto **493**)



A una solución agitada de ácido 2-(4-(2-(4-metoxi-2-(trifluorometil)fenil)acetamido)-*N*-(4-(5-(4'-metil-[1,1'-bifenil]-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)encil)benzamido)acético **354** (15 mg, 0,02 mmol), metanosulfonamida (2,9 mg, 0,03 mmol) y

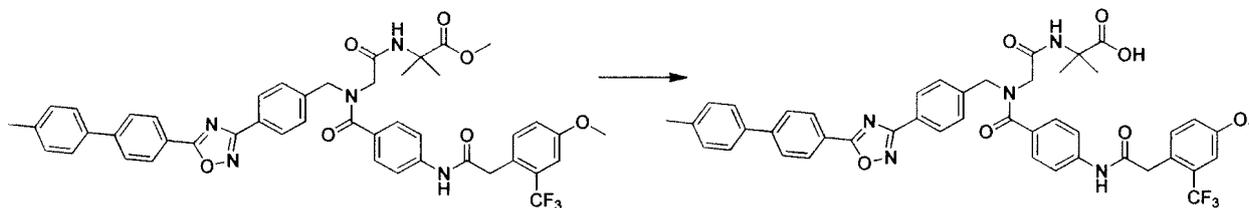
5 *N,N*-dimetilaminopiridina (5 mg, 0,04 mmol) en DCM anhidro (1 ml) se añadió diciclohexilcarbodiimida (6,3 mg). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. La reacción se diluyó con DCM (2 ml) y se lavó con una solución saturada de NaHCO₃ (5 ml), salmuera (5 ml), se secó sobre (MgSO₄) y después se concentró. El producto en bruto se aisló por HPLC para proporcionar 4-(2-(4-metoxi-2-(trifluorometil)fenil)acetamido)-*N*-(4-(5-(4'-metil-[1,1'-bifenil]-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)encil)benzamido)-*N*-(2-(metilsulfonamido)-2-oxoetil)benzamida **493**. CLEM-IEN (m/z) calculado para C₄₂H₃₆F₃N₅O₇S: 812; ningún ion observado, *t_R* = 11,03 min (Método 2).

2-(2-(4-(2-(4-Metoxi-2-(trifluorometil)fenil)acetamido)-*N*-(4-(5-(4'-metil-[1,1'-bifenil]-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)encil)benzamido)acetamido)-2-metilpropanoato de metilo (**INT-72**)



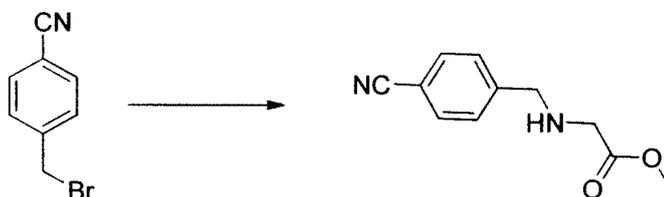
10 A una solución en agitación de ácido 2-(4-(2-(4-metoxi-2-(trifluorometil)fenil)acetamido)-*N*-(4-(5-(4'-metil-[1,1'-bifenil]-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)encil)benzamido)acético **354** (15 mg, 0,02 mmol), 2-amino-2-metilpropanoato de metilo (3,6 mg, 0,03 mmol) y HOBT (3,03 mg, 0,02 mmol) en DMF anhidra (0,5 ml) se añadió diciclohexil carbodiimida (DCC) (4,6 mg, 0,02 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 h y se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 36 h. La reacción se interrumpió con NaHCO₃ saturado (2 ml) y después se extrajo con EA (2 x 3 ml). El extracto orgánico combinado se lavó con salmuera (5 ml), se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró para proporcionar 2-(2-(4-(2-(4-metoxi-2-(trifluorometil)fenil)acetamido)-*N*-(4-(5-(4'-metil-[1,1'-bifenil]-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)encil)benzamido)acetamido)-2-metilpropanoato de metilo **INT-72**, que se usó en la siguiente etapa sin purificación. CLEM-IEN (m/z) calculado para C₄₆H₄₂F₃N₅O₇: 834; ningún ion observado, *t_R* = 4,44 min (Método 3).

20 Ácido 2-(2-(4-(2-(4-metoxi-2-(trifluorometil)fenil)acetamido)-*N*-(4-(5-(4'-metil-[1,1'-bifenil]-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)encil)benzamido)acetamido)-2-metilpropanoico (Compuesto **494**)



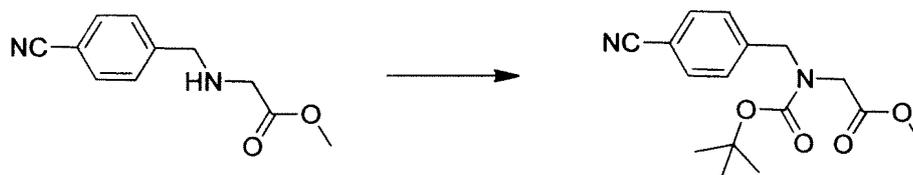
25 Preparado usando el Procedimiento General 9: El Compuesto **494** se preparó a partir del **INT-72** y se purificó por HPLC para proporcionar 5 mg (30 %) de ácido 2-(2-(4-(2-(4-metoxi-2-(trifluorometil)fenil)acetamido)-*N*-(4-(5-(4'-metil-[1,1'-bifenil]-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)encil)benzamido)acetamido)-2-metilpropanoico. CLEM-IEN (m/z) calculado para C₄₅H₄₀F₃N₅O₇: 820; encontrado 821 [M+H]⁺, *t_R* = 11,67 min (Método 2).

2-(4-Cianobencil)amino)acetato de metilo (**INT-73**)

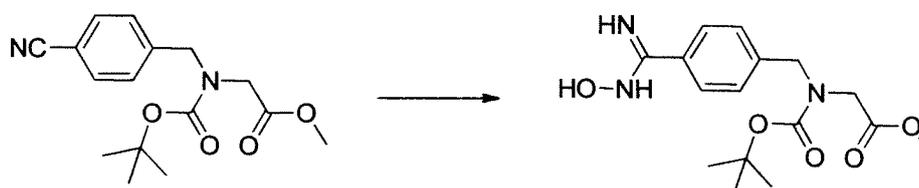


30 Preparado usando el Procedimiento General 13. A una solución agitada de hidrocloreto de 2-aminoacetato de metilo (5,07 g, 40,4 mmol) y 4-(bromometil)benzonitrilo (7,20 g, 36,7 mmol) en DMF (40 ml) se añadió carbonato potásico (11,2 g, 81 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 3 h, la mezcla de reacción se diluyó con agua (300 ml) y el producto se extrajo en EA (200 ml). Los extractos orgánicos se lavaron con agua (200 ml), se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía (MeOH/DCM) para proporcionar 1,6 g (21 %) de 2-(4-cianobencil)amino)acetato de metilo **INT-73** en forma de un aceite transparente. CLEM-IEN(m/z) calculado para C₁₁H₁₂N₂O₂: 204; encontrado 205 [M+H]⁺, *t_R* = 0,4 min (Método 10).

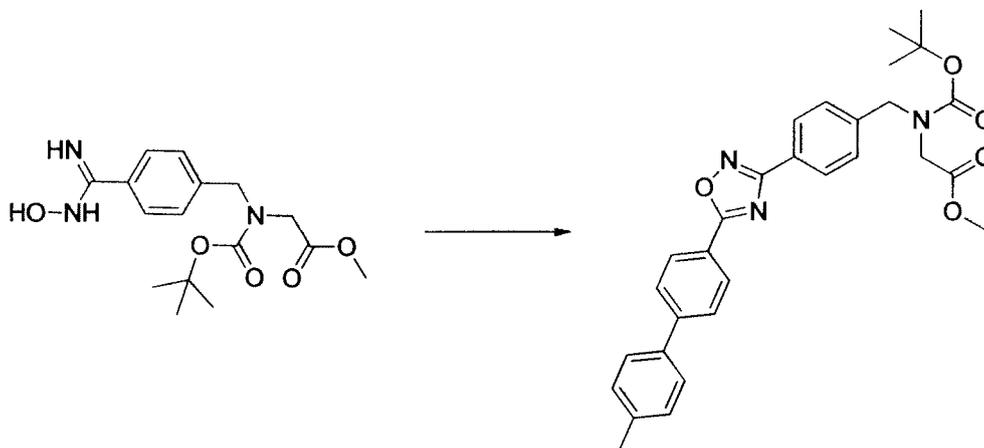
35

2-((*tert*-Butoxicarbonil)(4-cianobencil)amino)acetato de metilo (**INT-74**)

Preparado a partir del **INT-73**. A una solución agitada de 2-((4-cianobencil)amino)acetato de metilo **INT-73** (1,6 g, 7,83 mmol) en DCM (30 ml) se añadió dicarbonato de di-*tert*-butilo (2,70 ml, 11,75 mmol) y DMAP (50 mg). Después de agitar a temperatura ambiente durante 2 h, la mezcla de reacción se diluyó con DCM (100 ml) y se lavó con salmuera (200 ml). Los extractos orgánicos se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía (DCM/hexanos) para proporcionar 1,35 g (56 %) de 2-((*tert*-butoxicarbonil)(4-cianobencil)amino)acetato de metilo **INT-74** en forma de un aceite viscoso de color naranja.

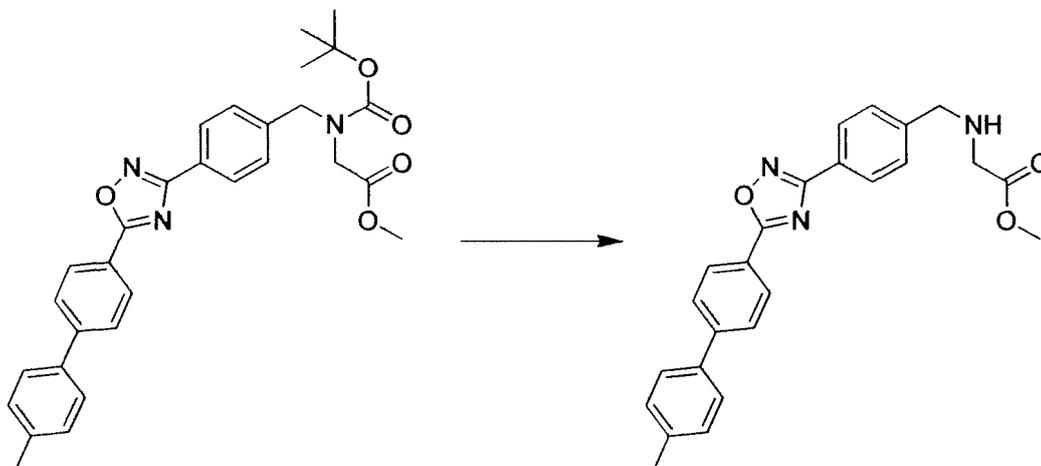
2-((*tert*-Butoxicarbonil)(4-(*N*-hidroxicarbamimidoil)bencil)amino)acetato de metilo (**INT-75**)

Preparado usando el *Procedimiento General 19*. A una solución en agitación de 2-((*tert*-butoxicarbonil)(4-cianobencil)amino)acetato de metilo **INT-74** (1,35 g, 4,44 mmol) en DMF (8 ml) se añadió TEA (1,546 ml, 11,09 mmol) seguido de hidrocloreto de hidroxilamina (0,771 g, 11,1 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 48 h, la mezcla de reacción se diluyó con EA (100 ml) y después se lavó con salmuera (2 x 150 ml). El producto en bruto se purificó por cromatografía (MeOH/DCM) para proporcionar 1,28 g (85 %) de 2-((*tert*-butoxicarbonil)(4-(*N*-hidroxicarbamimidoil)bencil)amino)acetato de metilo **INT-75** en forma de un aceite viscoso. CLEM-IEN(m/z) calculado para C₁₆H₂₃N₃O₅: 337; encontrado 338 [M+H]⁺, t_R = 1,17 min (*Método 10*).

2-((*tert*-Butoxicarbonil)(4-(5-(4'-metil-[1,1'-bifenil]-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)bencil)amino)acetato de metilo (**INT-76**)

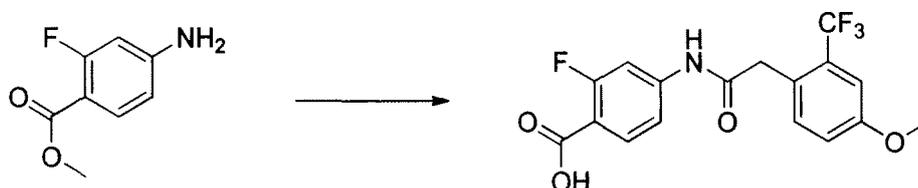
Preparado usando el *Procedimiento General 20*. A una solución en agitación de 2-((*tert*-butoxicarbonil)(4-(*N*-hidroxicarbamimidoil)bencil)amino)acetato de metilo **INT-75** (786 mg, 2,33 mmol) y DIEA (448 μl, 2,56 mmol) en dioxanos (15 ml) se añadió cloruro de 4'-metil-[1,1'-bifenil]-4-carbonilo (591 mg, 2,56 mmol) a temperatura ambiente. Después de 30 min, la mezcla de reacción se calentó a 120 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se diluyó con EA (150 ml) y se lavó con salmuera (100 ml). Los extractos orgánicos se concentraron al vacío y el producto en bruto se purificó por cromatografía (MeCN/DCM) para proporcionar 518 mg (43 %) de 2-((*tert*-butoxicarbonil)(4-(5-(4'-metil-[1,1'-bifenil]-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)bencil)amino)acetato de metilo **INT-76** en forma de un sólido de color blanco.

2-((4-(5-(4'-Metil-[1,1'-bifenil]-4-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)bencil)amino)acetato de metilo (INT-77)



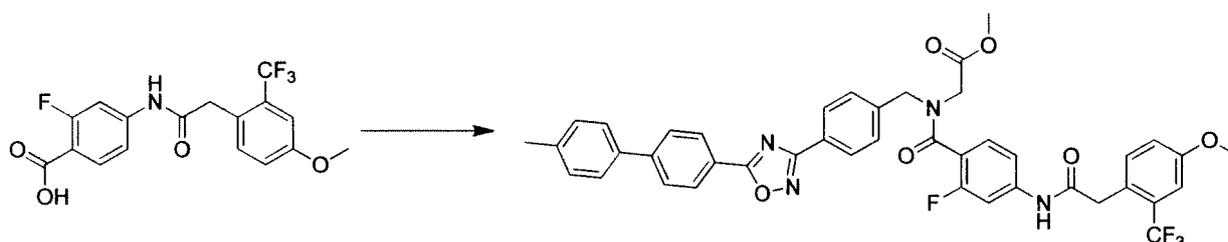
Preparado usando el *Procedimiento General 8*. A una solución en agitación de 2-((*tert*-butoxicarbonil)(4-(5-(4'-metil-[1,1'-bifenil]-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)bencil)amino)acetato de metilo **INT-76** (518 mg, 1,01 mmol) en DCM (10 ml) se añadió TFA (1 ml) a temperatura ambiente. Después de 2 h, la mezcla de reacción se evaporó a sequedad. El producto en bruto se purificó por cromatografía, eluyendo con amoníaco 0,7 M en MeOH/DCM. La mezcla se concentró al vacío para proporcionar 272 mg (65 %) de 2-((4-(5-(4'-metil-[1,1'-bifenil]-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)bencil)amino)acetato de metilo **INT-77** en forma de un sólido de color blanco. CLEM-IEN(m/z) calculado para $C_{25}H_{23}N_3O_3$: 413; encontrado 414 $[M+H]^+$, $t_R = 1,89$ min (*Método 10*). El Compuesto **495** se preparó a partir del **INT-77** y el **INT-23** usando los Procedimientos Generales 6 y después 9. El Compuesto **498** se preparó a partir del **INT-77** y el **INT-15** usando los Procedimientos Generales 6 y después 9.

Ácido 2-fluoro-4-(2-(4-metoxi-2-(trifluorometil)fenil)acetamido)benzoico (INT-78)



Preparado usando los Procedimientos Generales 6 y 9. A una solución en agitación de ácido 2-(4-metoxi-2-(trifluorometil)fenil)acético (500 mg, 2,13 mmol) y 4-amino-2-fluorobenzoato de metilo (361 mg, 2,13 mmol) en DMF (5 ml) se añadieron HATU (852 mg, 2,24 mmol) y TEA (744 μ l, 5,34 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 18 h, la mezcla de reacción se diluyó con EA (20 ml) y se lavó con NaHCO_3 (2 x 20 ml) y HCl 1 M (2 x 20 ml). La fase orgánica se concentró al vacío para proporcionar un sólido de color naranja, que se disolvió en THF (5 ml) y MeOH (2 ml) y se añadió LiOH 1 M (4,3 μ l, 4,27 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 2 h, la mezcla de reacción se concentró al vacío, el residuo se disolvió en agua (10 ml) y se acidificó a pH 1 usando HCl 1 M. Se formó un precipitado de color blanco y la mezcla se filtró al vacío. El sólido capturado se lavó con MeOH (5 ml) para proporcionar un sólido de color pardo pálido. El sólido se trituró con MeOH (5 ml) para proporcionar 198 mg (25 %) de ácido 2-fluoro-4-(2-(4-metoxi-2-(trifluorometil)fenil)acetamido)benzoico **INT-78** en forma de un sólido de color blanco. CLEM-IEN (m/z) calculado para $C_{17}H_{13}F_4NO_4$: 371; encontrado 372 $[M+H]^+$, $t_R = 1,94$ min (*Método 10*).

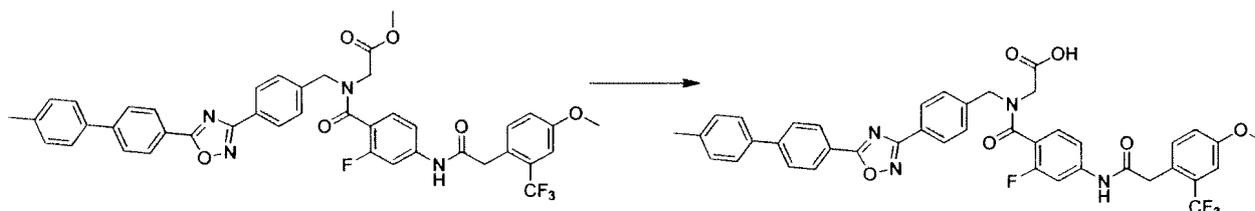
2-(2-Fluoro-4-(2-(4-metoxi-2-(trifluorometil)fenil)acetamido)-N-(4-(5-(4'-metil-[1,1'-bifenil]-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)bencil)benzamido)acetato de metilo (INT-79)



Preparado usando el *Procedimiento General 6*. A una suspensión de 2-((4-(5-(4'-metil-[1,1'-bifenil]-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)bencil)amino)acetato de metilo **INT-77** (50 mg, 0,121 mmol) y ácido 2-fluoro-4-(2-(4-metoxi-2-

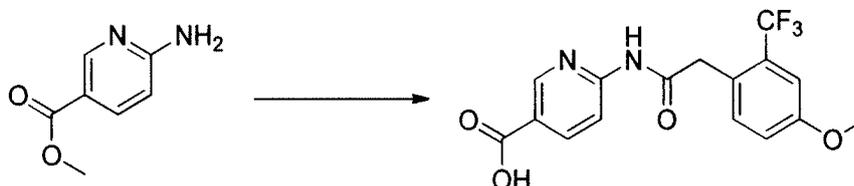
(trifluorometil)fenil)acetamido)benzoico **INT-78** (44,9 mg, 0,121 mmol) en DMF (2 ml) se añadieron HATU (50,6 mg, 0,133 mmol) y TEA (42,1 μ l, 0,302 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente. Después de 60 h, la mezcla de reacción se diluyó con EA (20 ml) y se lavó con NaHCO_3 (2 x 20 ml) y HCl 1 M (2 x 20 ml). Los extractos orgánicos se secaron sobre MgSO_4 y se concentraron al vacío para proporcionar 91 mg (98 %) de 2-(2-fluoro-4-(2-(4-metoxi-2-(trifluorometil)fenil)acetamido)-*N*-(4-(5-(4'-metil-[1,1'-bifenil]-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)bencil)benzamido)acetato de metilo **INT-79** en forma de un sólido de color amarillo pálido. CLEM-IEN (m/z) calculado para $\text{C}_{42}\text{H}_{34}\text{F}_4\text{N}_4\text{O}_6$: 766; encontrado 767 $[\text{M}+\text{H}]^+$, $t_R = 3,27$ min (*Método 10*).

Ácido 2-(2-fluoro-4-(2-(4-metoxi-2-(trifluorometil)fenil)acetamido)-*N*-(4-(5-(4'-metil-[1,1'-bifenil]-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)bencil)benzamido)acético (Compuesto **496**)



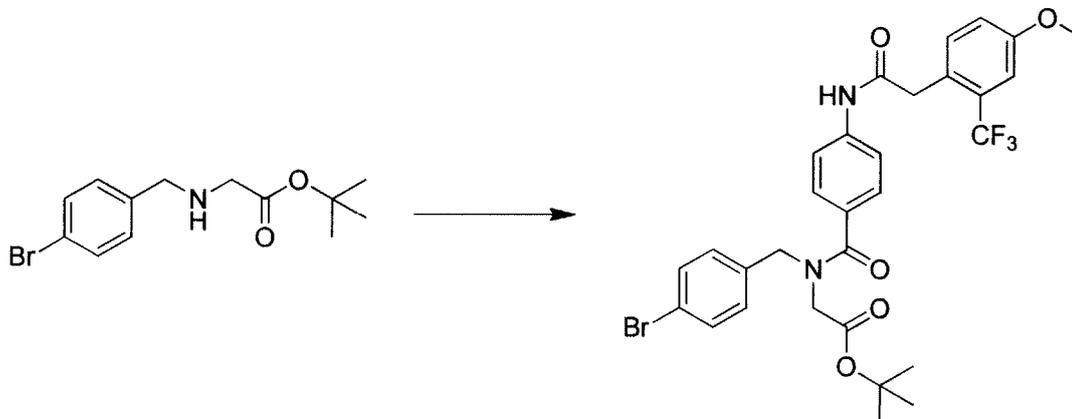
Preparado usando el *Procedimiento General 9*. A una solución en agitación de 2-(2-fluoro-4-(2-(4-metoxi-2-(trifluorometil)fenil)acetamido)-*N*-(4-(5-(4'-metil-[1,1'-bifenil]-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)bencil)benzamido)acetato de metilo **INT-79** (91 mg, 0,119 mmol) en THF (2 ml) y MeOH (0,25 ml) se añadió LiOH 1 M (146 μ l, 0,146 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. El disolvente se retiró y el residuo se suspendió en agua (5 ml). La mezcla se acidificó a pH 1 usando HCl 1 M, se filtró al vacío y el sólido capturado se lavó con MeOH (1 ml). El sólido capturado se trituró con éter dietílico (3 ml) para proporcionar 25 mg (28 %) de ácido 2-(2-fluoro-4-(2-(4-metoxi-2-(trifluorometil)fenil)acetamido)-*N*-(4-(5-(4'-metil-[1,1'-bifenil]-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)bencil)benzamido)acético **496**. CLEM-IEN (m/z) calculado para $\text{C}_{41}\text{H}_{32}\text{F}_4\text{N}_4\text{O}_6$: 752; encontrado 753 $[\text{M}+\text{H}]^+$, $t_R = 9,64$ min (*Método 9*). RMN ^1H (400 MHz, DMSO) δ 10,18 (s, 1H), 8,35 - 8,18 (m, 2H), 8,07 (d, $J = 7,8$ Hz, 2H), 7,98 - 7,86 (m, 2H), 7,73 - 7,65 (m, 2H), 7,64 - 7,39 (m, 5H), 7,39 - 7,33 (m, 2H), 7,30 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,25 - 7,17 (m, 2H), 4,82 (a, 2H), 3,96 - 3,78 (m, 5H), 3,42 (a, 2H), 2,40 (s, 3H).

Ácido 6-(2-(4-metoxi-2-(trifluorometil)fenil)acetamido)nicotínico (**INT-80**)

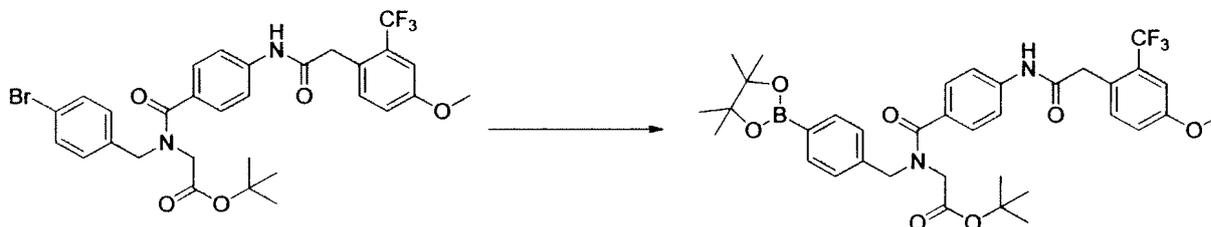


Preparado usando los *Procedimientos Generales 6* y *9*. A una solución agitada de ácido 2-(4-metoxi-2-(trifluorometil)fenil)acético (500 mg, 2,13 mmol) y 6-aminonicotinato de metilo (325 mg, 2,13 mmol) en DMF (5 ml) se añadieron HATU (852 mg, 2,24 mmol) y TEA (744 μ l, 5,34 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente. Después de 1 h, la mezcla de reacción se diluyó con EA (30 ml) y se lavó con salmuera (2 x 30 ml). Los extractos orgánicos se secaron sobre MgSO_4 y se concentraron al vacío para proporcionar un aceite de color naranja, que se disolvió en DCM (5 ml) y se lavó con HCl 1 M (5 ml). La mezcla se pasó a través de un cartucho de separación de fases y los extractos orgánicos se concentraron al vacío para proporcionar un aceite de color naranja, que se disolvió en THF (5 ml) y MeOH (3 ml). A la mezcla de reacción se añadió LiOH 1 M (4,27 ml, 4,27 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, después se concentró al vacío. El residuo se suspendió en agua (15 ml), se acidificó a pH 1 usando HCl 1 M y la mezcla se filtró al vacío. El producto en bruto se trituró con MeOH (5 ml) y se secó al vacío para proporcionar 97 mg (13 %) de ácido 6-(2-(4-metoxi-2-(trifluorometil)fenil)acetamido)nicotínico **INT-80** en forma de un sólido de color blanco. CLEM-IEN (m/z) calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_4$: 354; encontrado 355 $[\text{M}+\text{H}]^+$, $t_R = 1,84$ min (*Método 10*).

El Compuesto **500** se preparó a partir del **INT-77** y el **INT-80** usando los *Procedimientos Generales 6* y después *9*.

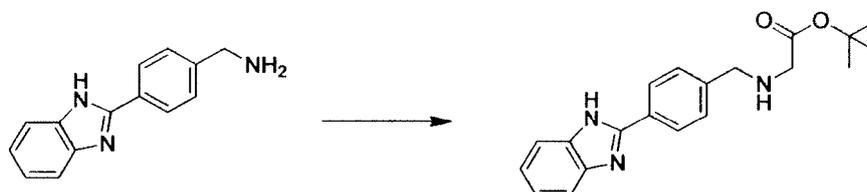
2-(*N*-(4-Bromobencil)-4-(2-(4-metoxi-2-(trifluorometil)fenil)acetamido)benzamido)acetato de *terc*-butilo (**INT-81**)

- Preparado a partir del **INT-60** y el **INT-18**. A una solución en agitación de 2-((4-bromobencil)amino)acetato de *terc*-butilo **INT-60** (2,7 g, 8,99 mmol), ácido 4-(2-(4-metoxi-2-(trifluorometil)fenil)acetamido)benzoico **INT-18** (3,18 g, 8,99 mmol) y TEA (2,507 ml, 17,99 mmol) en DMF se añadió PyBOP (4,91 g, 9,44 mmol) a temperatura ambiente. Después de 2 h, la mezcla de reacción se diluyó con EA (200 ml) y se lavó con HCl 1 M (100 ml), NaHCO₃ (200 ml) y salmuera (200 ml). Los extractos orgánicos se secaron sobre MgSO₄, se preabsorbieron sobre gel de sílice y se purificaron por cromatografía (EA/hexanos) para proporcionar 5,2 g (91 %) de 2-(*N*-(4-bromobencil)-4-(2-(4-metoxi-2-(trifluorometil)fenil)acetamido)benzamido)acetato de *terc*-butilo **INT-81** en forma de un sólido espumoso de color blanco. CLEM-IEN (*m/z*) calculado para C₃₀H₃₀BrF₃N₂O₅: 635; encontrado 579/581 [M-^tBu+H]⁺, *t_R* = 2,83 min (Método 10).

2-(4-(2-(4-Metoxi-2-(trifluorometil)fenil)acetamido)-*N*-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencil)benzamido)acetato de *terc*-butilo (**INT-82**)

- Preparado a partir del **INT-81**. Una solución de 2-(*N*-(4-bromobencil)-4-(2-(4-metoxi-2-(trifluorometil)fenil)acetamido)benzamido)acetato de *terc*-butilo **INT-81** (400 mg, 0,629 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (224 mg, 0,881 mmol), acetato potásico (185 mg, 1,89 mmol) y DMSO (5 ml) se desgasificó con gas de N₂. Se añadió PdCl₂(dppf) (23,0 mg, 0,031 mmol) y la mezcla de reacción se desgasificó adicionalmente. La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 18 h, después se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con EA (50 ml) y se lavó con salmuera (100 ml). Los extractos orgánicos se preabsorbieron sobre gel de sílice y se purificaron por cromatografía (EA/hexanos) para proporcionar 325 mg (75 %) de 2-(4-(2-(4-metoxi-2-(trifluorometil)fenil)acetamido)-*N*-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencil)benzamido)acetato de *terc*-butilo **INT-82** en forma de un sólido de color blanco. CLEM-IEN (*m/z*) calculado para C₃₆H₄₂BF₃N₂O₇: 682; encontrado 627 [M-^tBu+H]⁺, *t_R* = 3,12 min (Método 5).

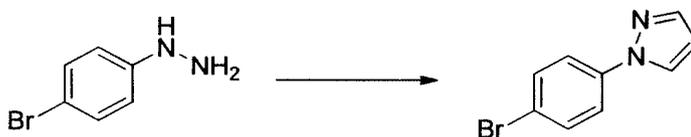
- El Compuesto **505** se preparó a partir del **INT-82** y 2-cloroquinazolina usando los Procedimientos Generales 16 y después 8. El Compuesto **506** se preparó a partir del **INT-82** y 2-clorobenzo[d]oxazol usando los Procedimientos Generales 16 y después 8. El Compuesto **507** se preparó a partir del **INT-82** y 2-bromobenzo[d]tiazol usando los Procedimientos Generales 16 y después 8. El Compuesto **508** se preparó a partir del **INT-82** y 2-cloroquinoxalina usando los Procedimientos Generales 16 y después 8.

2-((4-(1*H*-Benzo[d]imidazol-2-il)bencil)amino)acetato de *terc*-butilo (**INT-83**)

Preparado usando el *Procedimiento General 13*: El **INT-83** se preparó de una manera similar al **INT-22** a partir de (4-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)fenil)metanamina. CLEM-IEN(m/z) calculado para $C_{20}H_{23}N_3O_2$: 337; encontrado 338 $[M+H]^+$, $t_R = 1,99$ min (*Método 1*).

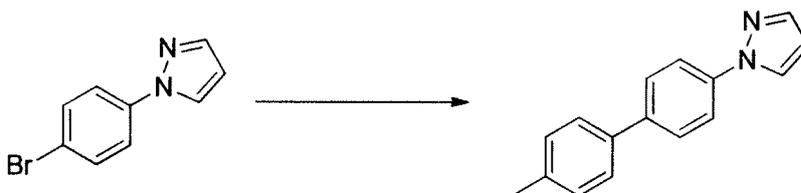
El Compuesto **509** se preparó a partir del **INT-83** y el **INT-18** usando los Procedimientos Generales 6 y después 8.

5 **1-(4-Bromofenil)-1H-pirazol (INT-84)**



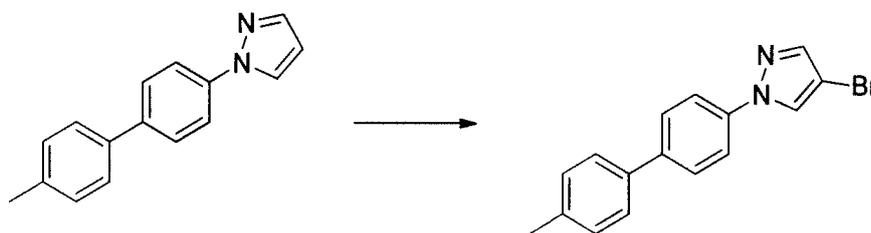
A una suspensión en agitación de hidrocloreuro de (4-bromofenil)hidrazina (3,28 g, 14,7 mmol) en EtOH (25 ml) se añadió HCl concentrado (0,147 ml, 1,47 mmol) y 1,1,3,3-tetraetoxipropano (3,87 ml, 16,1 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 2 h y después se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió en agua (150 ml) y hexanos (20 ml) y se agitó durante 1 h. Se recogió un precipitado de color pardo por filtración y se lavó con agua (2 x 10 ml) y hexanos (10 ml). El sólido resultante se secó al aire, después se lavó con tolueno (10 ml) para proporcionar 2 g (61 %) de 1-(4-bromofenil)-1H-pirazol **INT-84** en forma de un polvo de color pardo claro. CLEM-IEN (m/z) calculado para $C_9H_8BrN_2$: 223; encontrado 223/225 $[M+H]^+$, $t_R = 2,14$ min (*Método 10*).

15 **1-(4'-Metil-[1,1'-bifenil]-4-il)-1H-pirazol (INT-85)**



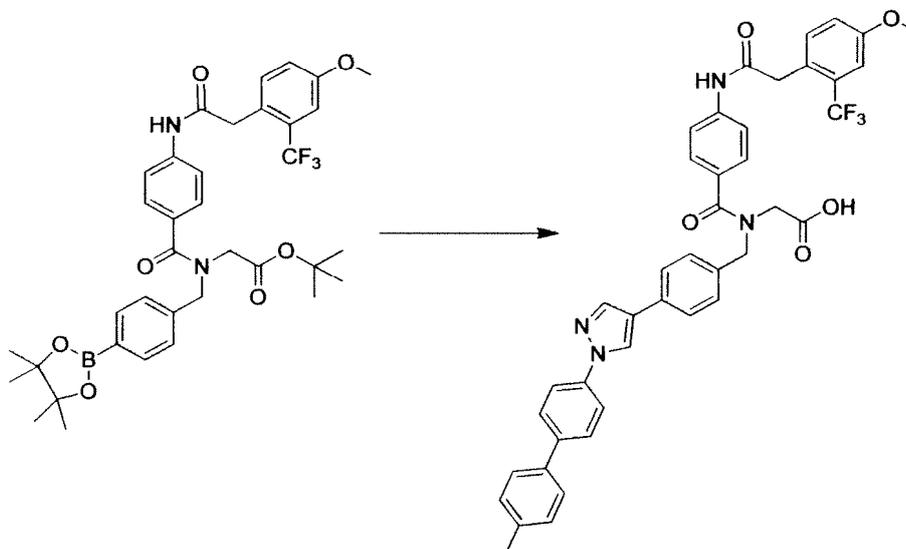
Preparado usando el *Procedimiento General 16*. Una mezcla en agitación de ácido *p*-tolilborónico (391 mg, 2,88 mmol) y 1-(4-bromofenil)-1H-pirazol (535 mg, 2,40 mmol) **INT-84** en THF (4 ml), MeCN (4 ml) y carbonato sódico (acuoso 1 M) (4,8 ml, 4,80 mmol) se desgasificó burbujeando a su través gas de N_2 . Se añadió $PdCl_2dppf$ (88 mg, 0,120 mmol) y la mezcla de reacción se desgasificó adicionalmente. La reacción se calentó a 130 °C durante 30 min en un microondas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se vertió en agua (100 ml) y se extrajo con EA/THF (2 x 50/10 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre $MgSO_4$ y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía (EA/hexanos) para proporcionar 315 mg (56 %) de 1-(4'-metil-[1,1'-bifenil]-4-il)-1H-pirazol **INT-85**. CLEM-IEN (m/z) calculado para $C_{16}H_{14}N_2$: 234; encontrado 235 $[M+H]^+$, $t_R = 2,60$ min (*Método 10*).

4-bromo-1-(4'-metil-[1,1'-bifenil]-4-il)-1H-pirazol (INT-86)



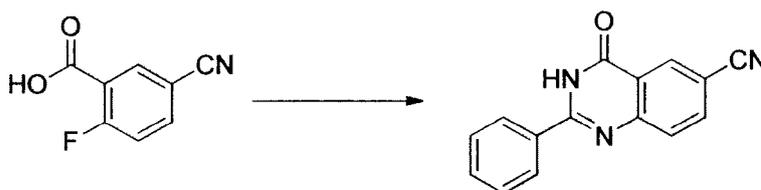
Preparado a partir del **INT-85**: A una solución en agitación de 1-(4'-metil-[1,1'-bifenil]-4-il)-1H-pirazol (309 mg, 1,319 mmol) **INT-85** en DCM (4 ml) se añadió NBS (258 mg, 1,45 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 1 h, se añadió más cantidad de THF (4 ml) y se continuó agitando. Después de 18 h, la mezcla de reacción se concentró al vacío y se suspendió en MeCN (4 ml). El sólido se recogió por filtración y se lavó con MeCN (2 x 2 ml) para proporcionar 360 mg (87 %) de 4-bromo-1-(4'-metil-[1,1'-bifenil]-4-il)-1H-pirazol **INT-86**. CLEM-IEN (m/z) calculado para $C_{16}H_{13}BrN_2$: 312; encontrado 313 $[M+H]^+$, $t_R = 3,07$ min (*Método 5*).

Ácido 2-(4-(2-(4-metoxi-2-(trifluorometil)fenil)acetamido)-N-(4-(1-(4'-metil-[1,1'-bifenil]-4-il)-1H-pirazol-4-il)encil)benzamido)acético (Compuesto **511**)



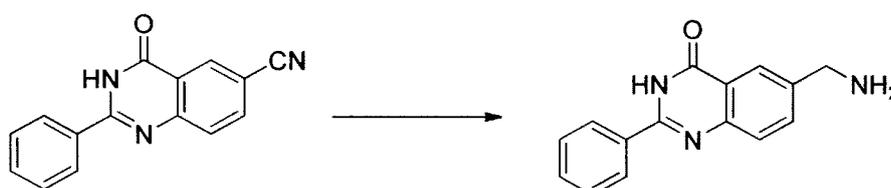
Preparado usando los Procedimientos Generales 16 y después 8. Una mezcla en agitación de 2-(4-(2-(4-metoxi-2-(trifluorometil)fenil)acetamido)-N-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)encil)benzamido)acetato de *tert*-butilo **INT-82** (155 mg, 0,227 mmol) y 4-bromo-1-(4'-metil-[1,1'-bifenil]-4-il)-1H-pirazol **INT-86** (85 mg, 0,273 mmol) en THF (1,5 ml), MeCN (1,5 ml), agua (0,5 ml) y carbonato sódico (130 mg, 0,454 mmol) se desgasificó burbujeando N₂ a su través. Se añadió PdCl₂dppf (16 mg, 0,023 mmol) y la mezcla de reacción se desgasificó adicionalmente. La mezcla de reacción se calentó en un microondas a 110 °C durante 50 min, se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo se diluyó en DCM (10 ml), se lavó con NaHCO₃ (5 ml). Los extractos orgánicos se concentraron al vacío y se purificaron por cromatografía (EA/hexanos) para proporcionar el éster intermedio, que se disolvió en DCM (2 ml) y TFA (1 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante 4 h, la mezcla de reacción se concentró al vacío y se trituró con agua (5 ml). El sólido se recogió por filtración, se lavó con hexanos (5 ml) y se secó al vacío para proporcionar 55 mg (33 %) de ácido 2-(4-(2-(4-metoxi-2-(trifluorometil)fenil)acetamido)-N-(4-(1-(4'-metil-[1,1'-bifenil]-4-il)-1H-pirazol-4-il)encil)benzamido)acético **511** en forma de un sólido de color blanco. CLEM-IEN (m/z) calculado para C₄₂H₃₅F₃N₄O₅: 732; encontrado 733 [M+H]⁺, t_R = 8,80 min (Método 9).

4-Oxo-2-fenil-3,4-dihidroquinazolin-6-carbonitrilo (**INT-87**)



Una solución en agitación de ácido 5-ciano-2-fluorobenzoico (2,02 g, 12,2 mmol) y monohidrato de hidrocloreto de bencimidamida (2,14 g, 12,2 mmol) en DMF (15 ml) se trató con DIEA (5,34 ml, 30,6 mmol) y HATU (4,65 g, 12,2 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min, después se calentó a 100 °C durante 18 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se añadió agua (200 ml). Se formó un precipitado, que se aisló por filtración y se secó al vacío para proporcionar 1,66 g (54 %) de 4-oxo-2-fenil-3,4-dihidroquinazolin-6-carbonitrilo **INT-87** en forma de un sólido en polvo de color blanco claro. CLEM-IEN (m/z) calculado para C₁₅H₉N₃O: 247; encontrado 248 [M+H]⁺, t_R = 1,70 min (Método 10).

6-(Aminometil)-2-fenilquinazolin-4(3H)-ona (**INT-88**)



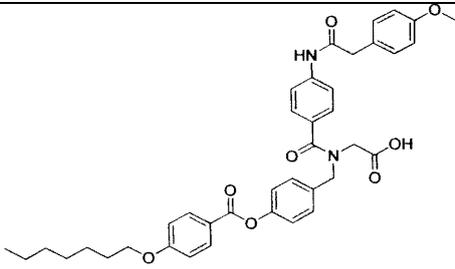
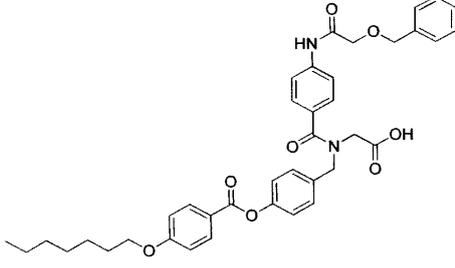
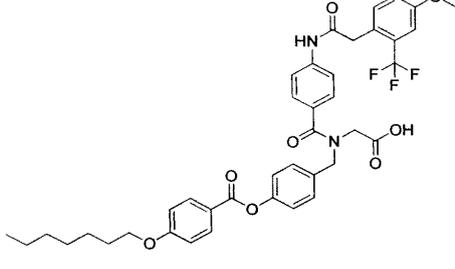
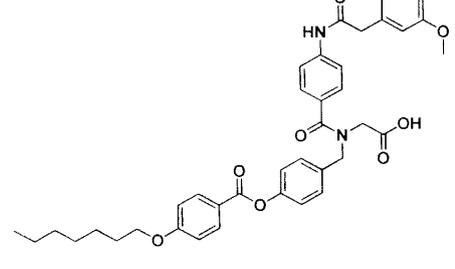
Preparado a partir del **INT-87**. A una solución en agitación de 4-oxo-2-fenil-3,4-dihidroquinazolin-6-carbonitrilo **INT-**

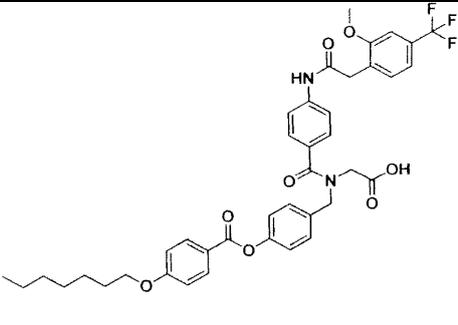
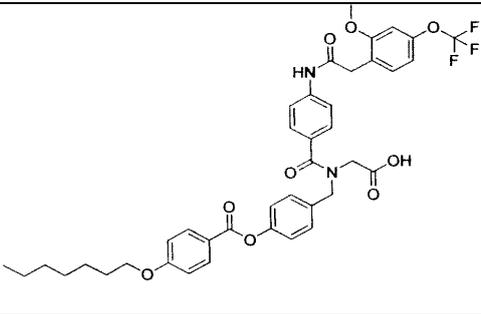
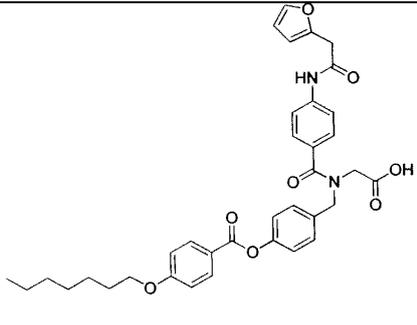
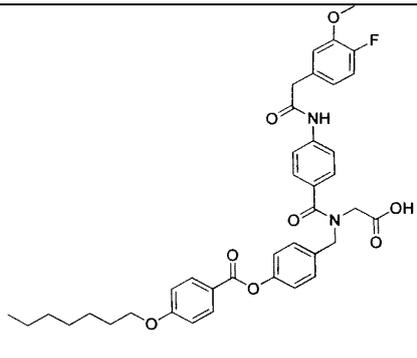
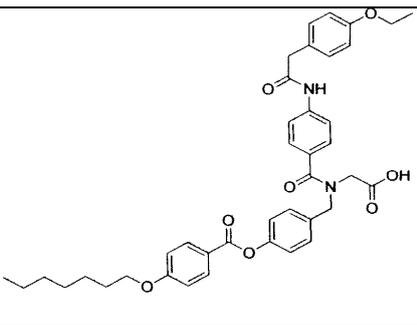
5 **87** (540 mg, 2,18 mmol) en MeOH (30 ml) y THF (10 ml) se añadió en porciones hidrato de cloruro de cobalto (II) (646 mg, 4,37 mmol) y borohidruro sódico (826 mg, 21,8 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 30 min, la mezcla de reacción se inactivó con HCl 1 M (5 ml) y se filtró a través de un lecho de celite, lavando con THF (50 ml). La mezcla se diluyó con EA (100 ml) y se lavó con NaHCO₃ (120 ml) y salmuera (20 ml). Los extractos orgánicos se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron al vacío para proporcionar 306 mg (56 %) de 6-(aminometil)-2-fenilquinazolin-4(3H)-ona **INT-88** en forma de un polvo de color blanco. CLEM-IEN (m/z) calculado para C₁₅H₁₃N₃O: 251; encontrado 250 [M-H]⁻, t_R = 0,80 min (Método 10).

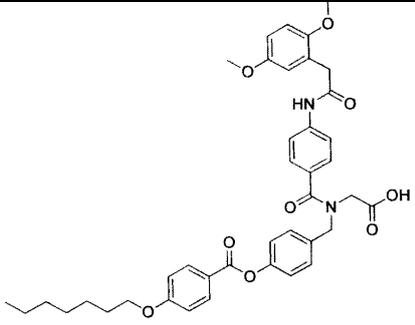
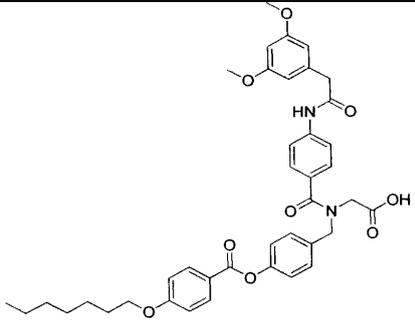
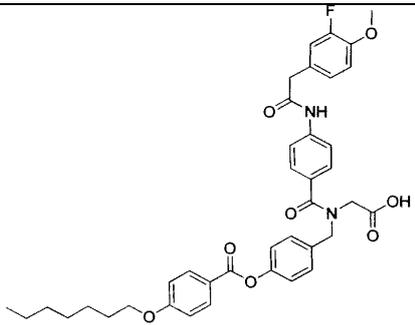
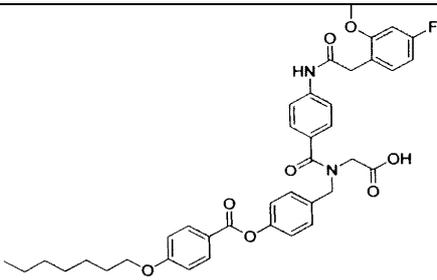
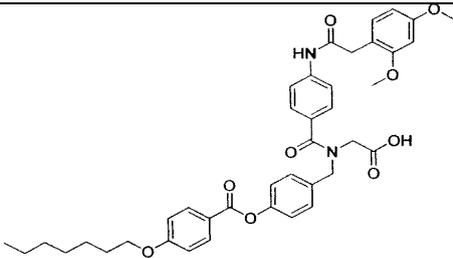
El Compuesto **512** se preparó usando el **INT-88** y el **INT-18** usando los Procedimientos Generales 4, 6 y después 8.

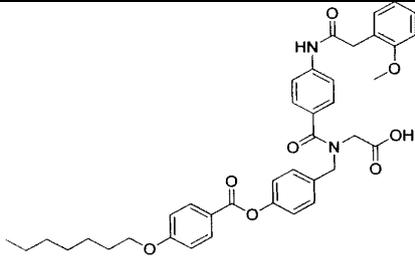
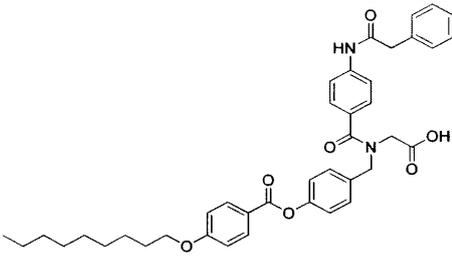
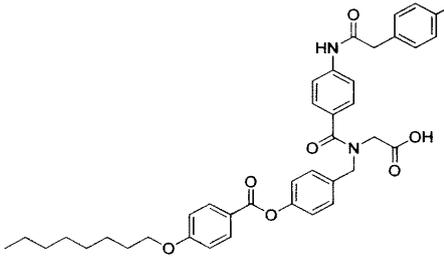
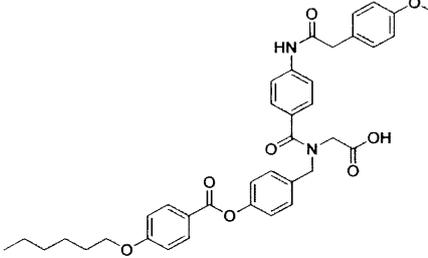
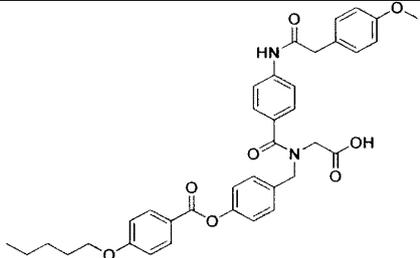
10 En la *Tabla 1* se muestran compuestos seleccionados y sus datos analíticos correspondientes, donde los datos de CLEM se recogieron usando los Métodos 2, 3, 4, 6, 8 y 9 (véase Métodos Generales).

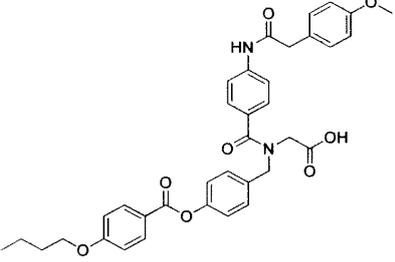
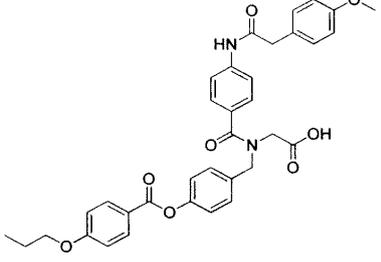
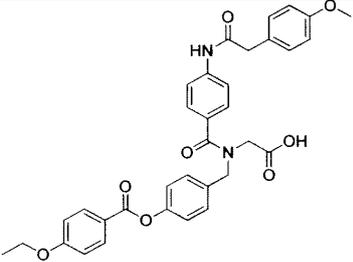
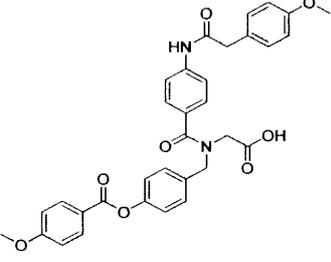
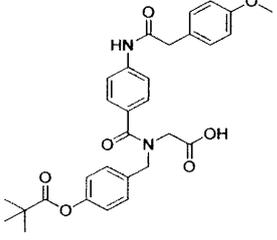
Tabla 1

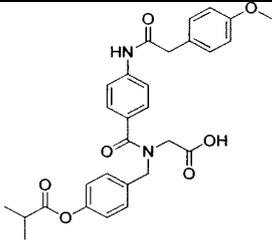
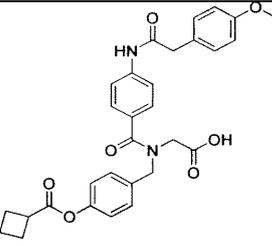
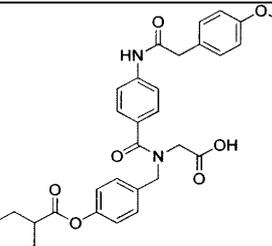
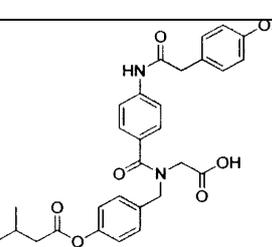
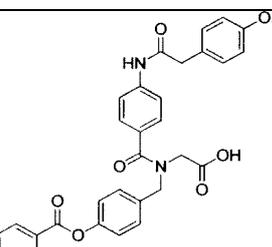
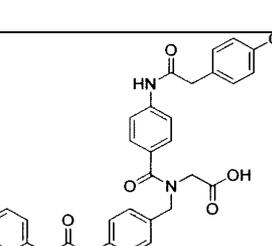
ESTRUCTURA	NÚMERO DE COMPUESTO	TIEMPO DE RETENCIÓN DE CLEM (min)
	1	9,51
	2	9,90
	3	11,42
	4	11,45

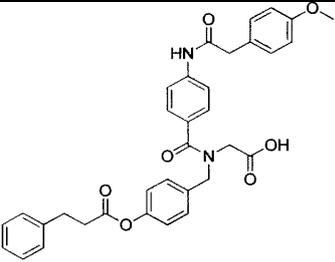
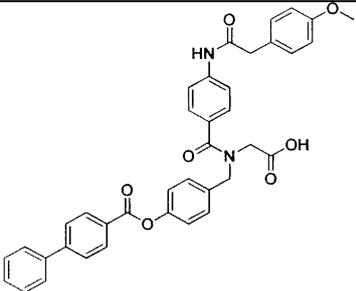
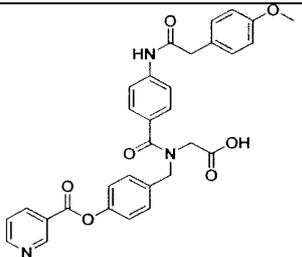
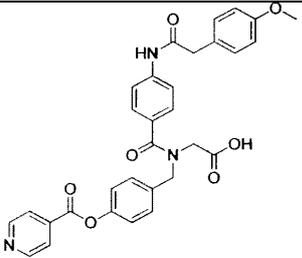
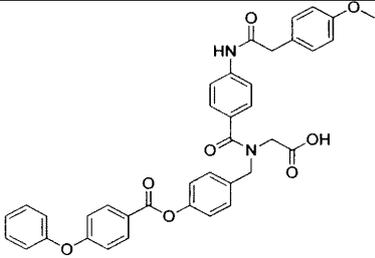
ESTRUCTURA	NÚMERO DE COMPUESTO	TIEMPO DE RETENCIÓN DE CLEM (min)
	5	11,51
	6	11,60
	7	10,87
	8	11,08
	9	11,33

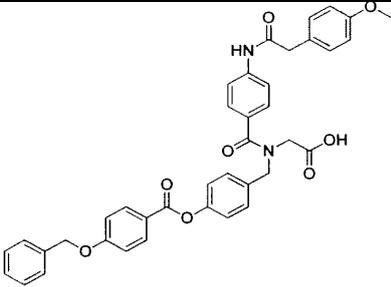
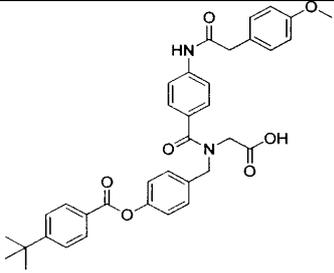
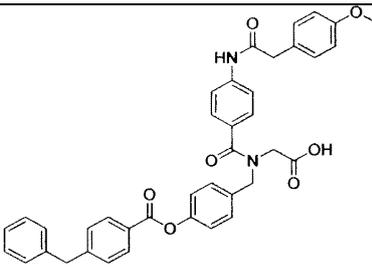
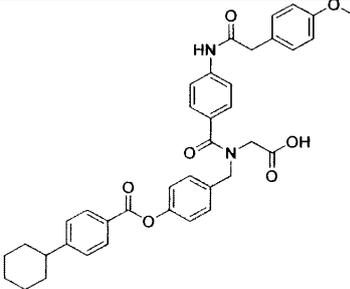
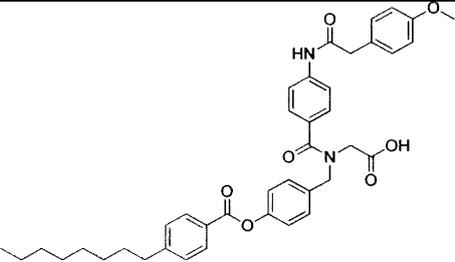
ESTRUCTURA	NÚMERO DE COMPUESTO	TIEMPO DE RETENCIÓN DE CLEM (min)
	10	11,15
	11	11,10
	12	11,06
	13	11,21
	14	11,15

ESTRUCTURA	NÚMERO DE COMPUESTO	TIEMPO DE RETENCIÓN DE CLEM (min)
	15	11,21
	16	10,43
	17	9,96
	18	9,01
	19	8,52

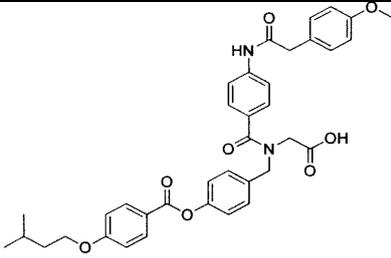
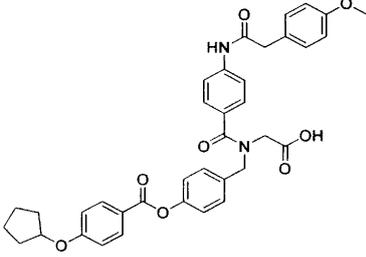
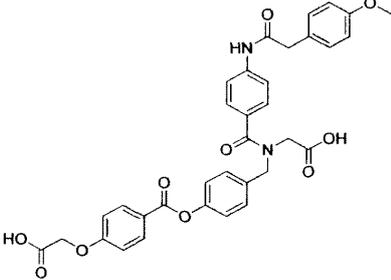
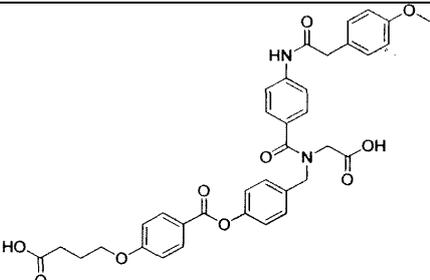
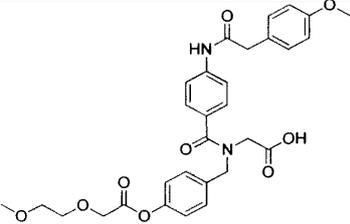
ESTRUCTURA	NÚMERO DE COMPUESTO	TIEMPO DE RETENCIÓN DE CLEM (min)
	20	8,02
	21	7,49
	22	6,90
	23	6,36
	24	6,41

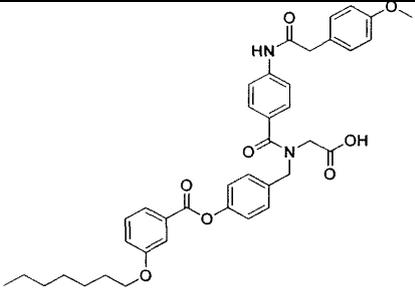
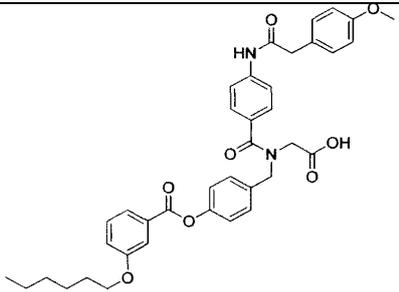
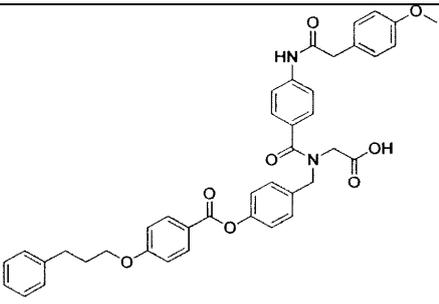
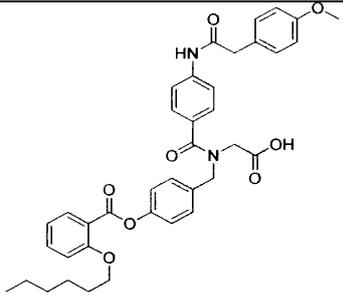
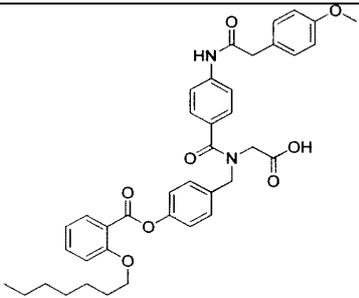
ESTRUCTURA	NÚMERO DE COMPUESTO	TIEMPO DE RETENCIÓN DE CLEM (min)
	25	5,91
	26	6,09
	27	7,06
	28	6,42
	29	6,36
	30	6,37

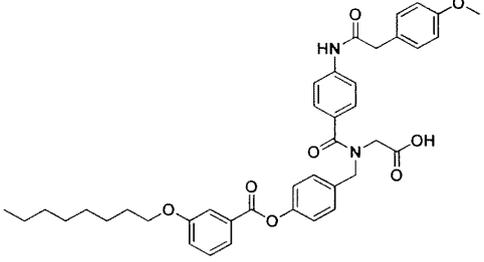
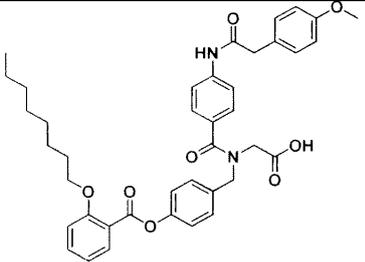
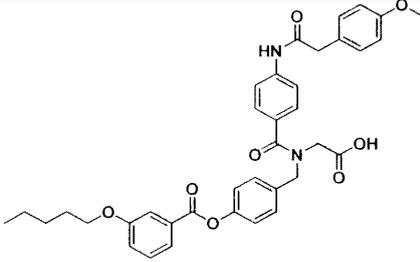
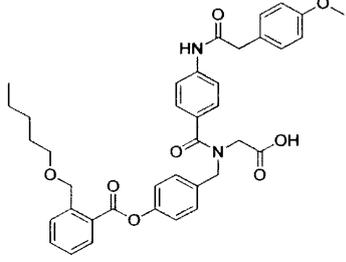
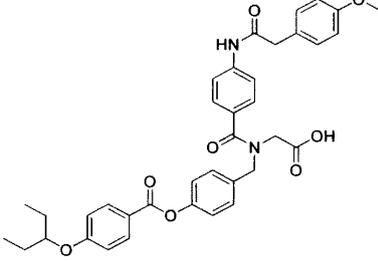
ESTRUCTURA	NÚMERO DE COMPUESTO	TIEMPO DE RETENCIÓN DE CLEM (min)
	31	6,74
	32	7,83
	33	4,78
	34	4,76
	35	7,81

ESTRUCTURA	NÚMERO DE COMPUESTO	TIEMPO DE RETENCIÓN DE CLEM (min)
	36	7,75
	37	8,06
	38	7,91
	39	8,92
	40	10,33

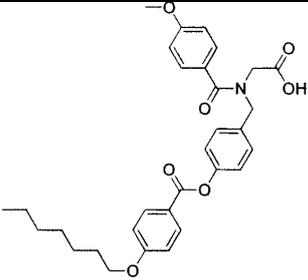
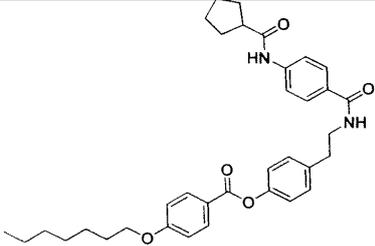
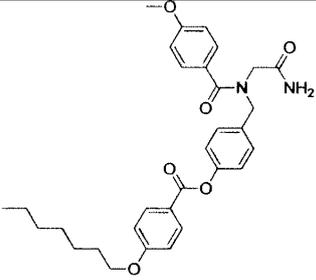
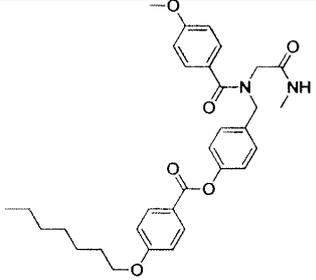
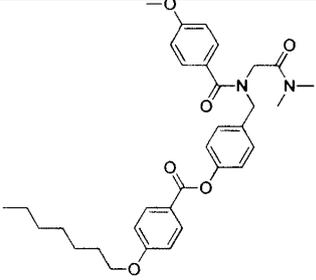
ESTRUCTURA	NÚMERO DE COMPUESTO	TIEMPO DE RETENCIÓN DE CLEM (min)
	41	7,29
	42	7,38
	43	7,05
	44	6,45
	45	8,73

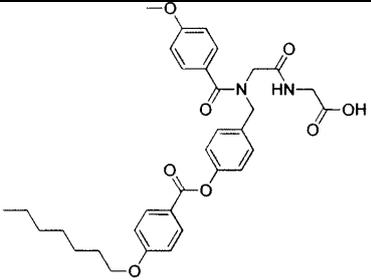
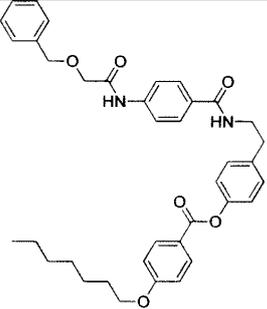
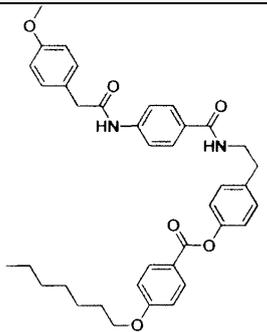
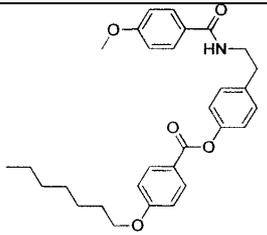
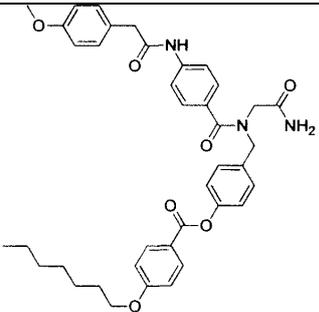
ESTRUCTURA	NÚMERO DE COMPUESTO	TIEMPO DE RETENCIÓN DE CLEM (min)
	46	8,44
	47	8,08
	48	5,05
	49	5,57
	50	4,71

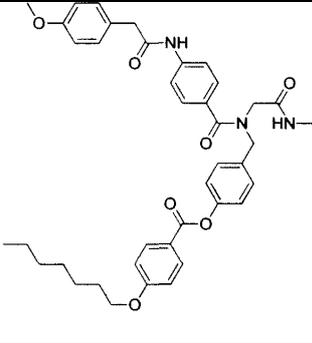
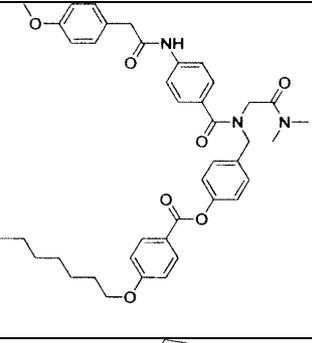
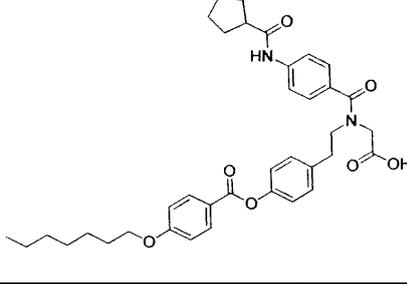
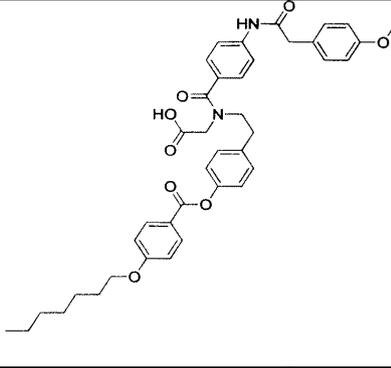
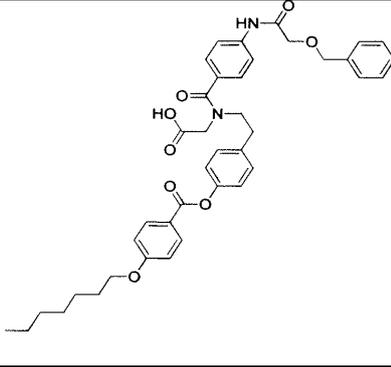
ESTRUCTURA	NÚMERO DE COMPUESTO	TIEMPO DE RETENCIÓN DE CLEM (min)
	51	9,49
	52	9,02
	53	8,49
	54	8,30
	55	8,72

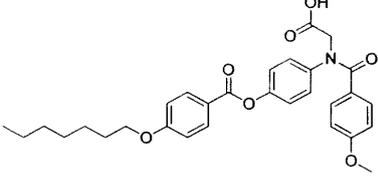
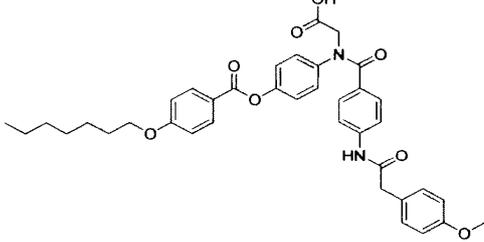
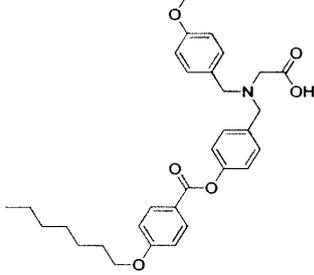
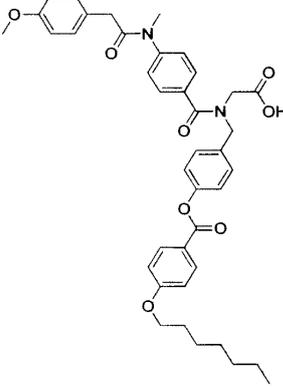
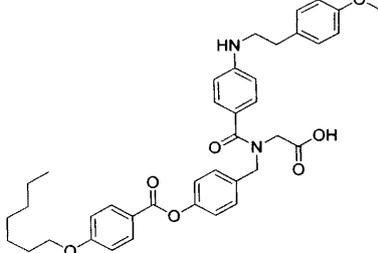
ESTRUCTURA	NÚMERO DE COMPUESTO	TIEMPO DE RETENCIÓN DE CLEM (min)
	56	9,98
	57	9,46
	58	8,53
	59	7,88
	60	8,30

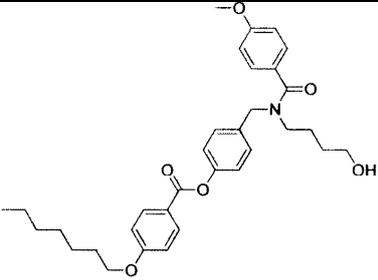
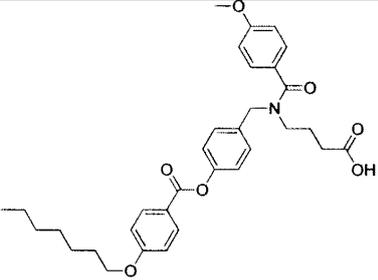
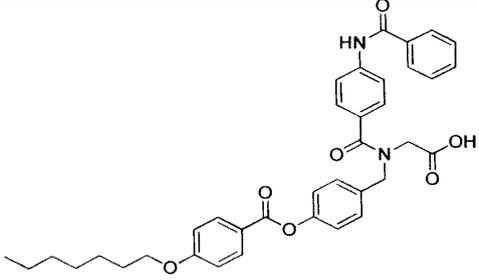
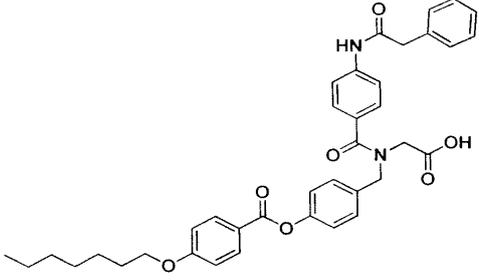
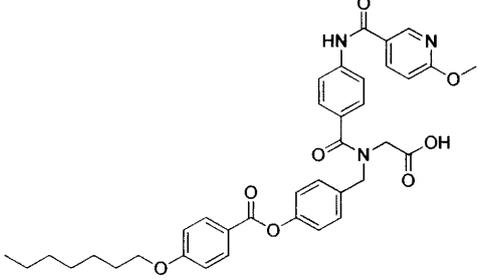
ESTRUCTURA	NÚMERO DE COMPUESTO	TIEMPO DE RETENCIÓN DE CLEM (min)
	61	8,03
	62	9,28
	63	5,07
	64	7,49
	65	5,77
	66	9,66

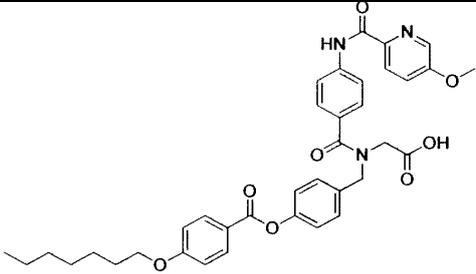
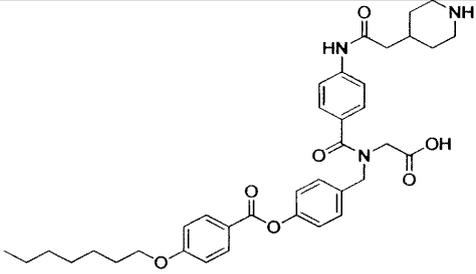
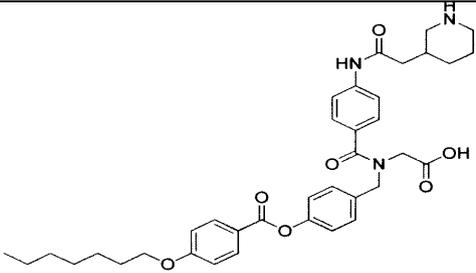
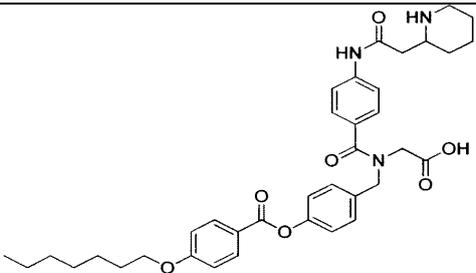
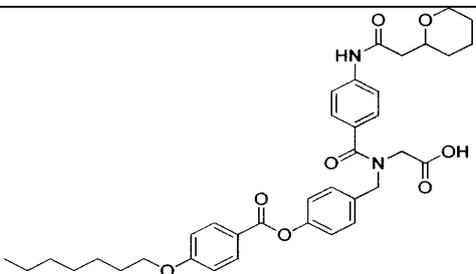
ESTRUCTURA	NÚMERO DE COMPUESTO	TIEMPO DE RETENCIÓN DE CLEM (min)
	67	9,54
	68	10,28
	69	9,00
	70	9,30
	71	9,71

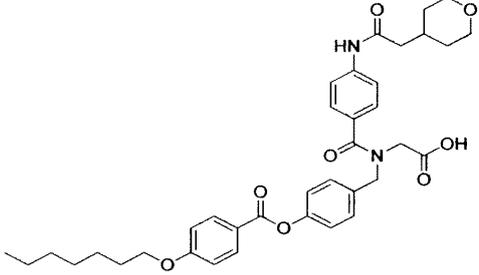
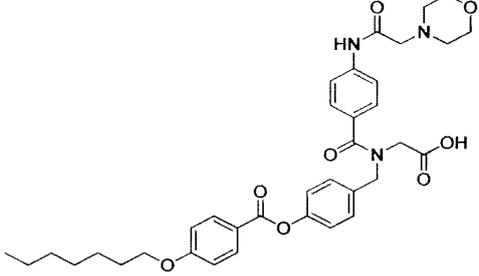
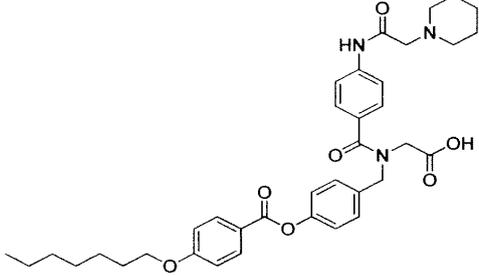
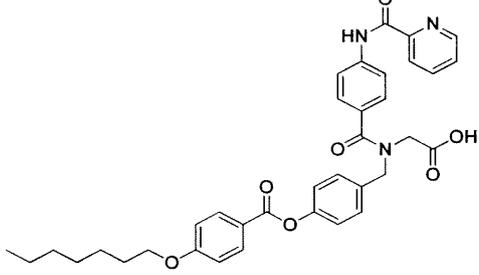
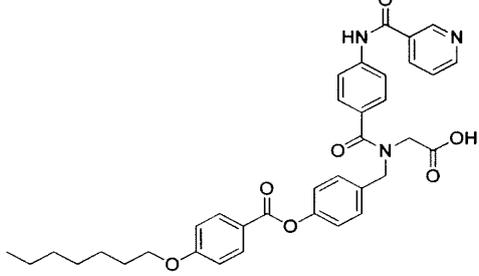
ESTRUCTURA	NÚMERO DE COMPUESTO	TIEMPO DE RETENCIÓN DE CLEM (min)
	72	8,86
	73	10,90
	74	10,49
	75	10,14
	76	9,07

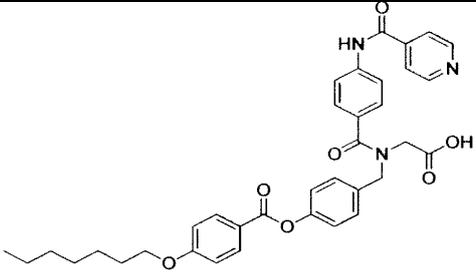
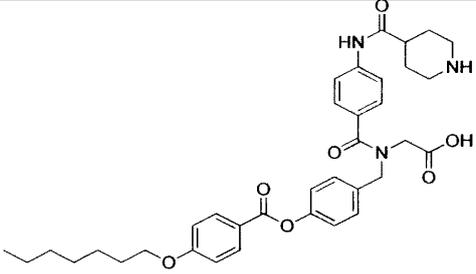
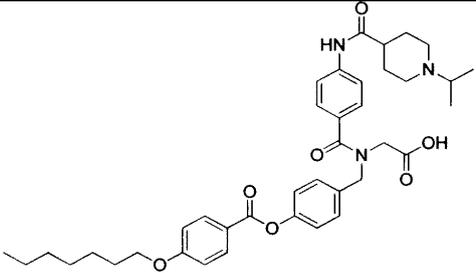
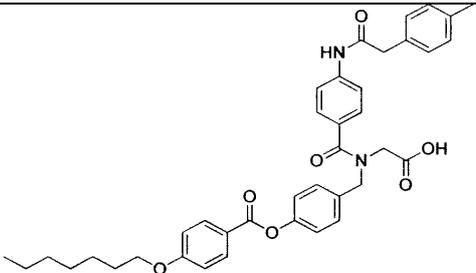
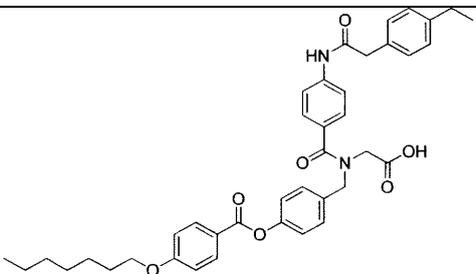
ESTRUCTURA	NÚMERO DE COMPUESTO	TIEMPO DE RETENCIÓN DE CLEM (min)
	77	9,34
	78	9,71
	79	9,93
	80	9,64
	81	10,02

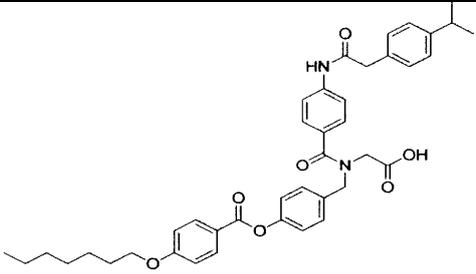
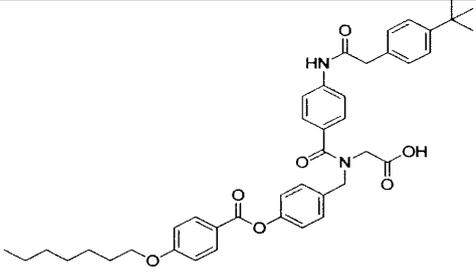
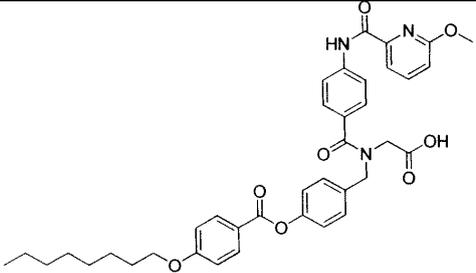
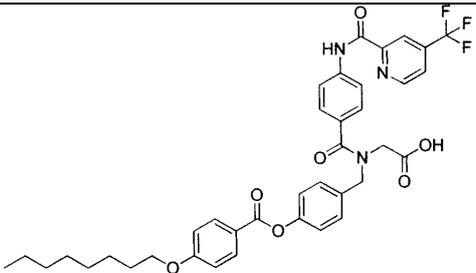
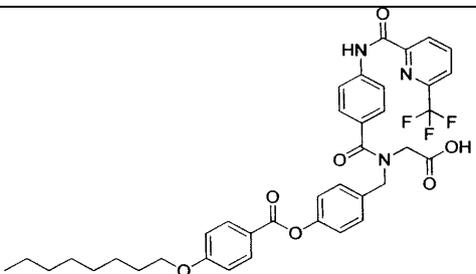
ESTRUCTURA	NÚMERO DE COMPUESTO	TIEMPO DE RETENCIÓN DE CLEM (min)
	82	9,08
	83	8,77
	84	7,85
	85	9,43
	86	3,14

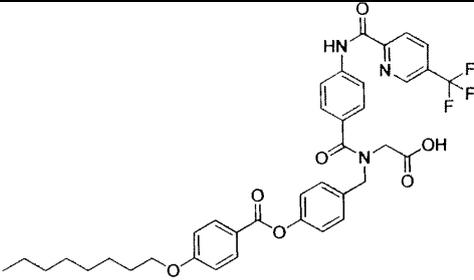
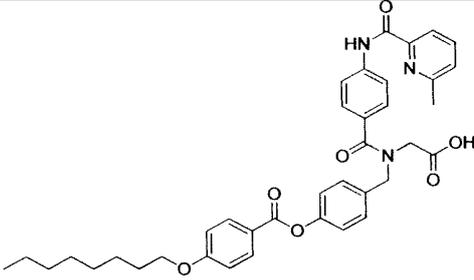
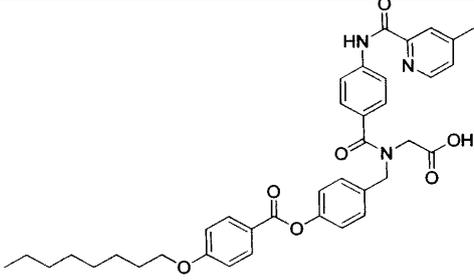
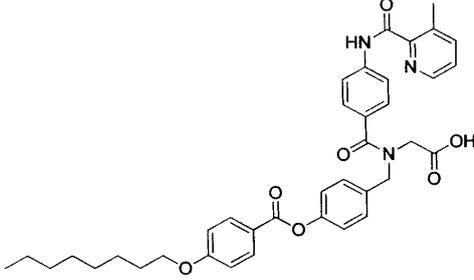
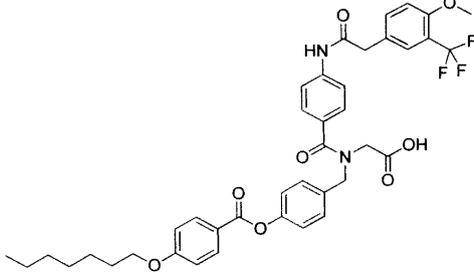
ESTRUCTURA	NÚMERO DE COMPUESTO	TIEMPO DE RETENCIÓN DE CLEM (min)
	87	3,07
	88	9,53
	89	10,94
	90	10,92
	91	11,08

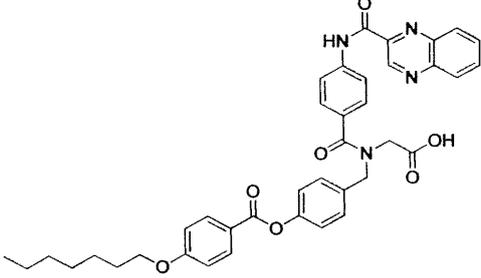
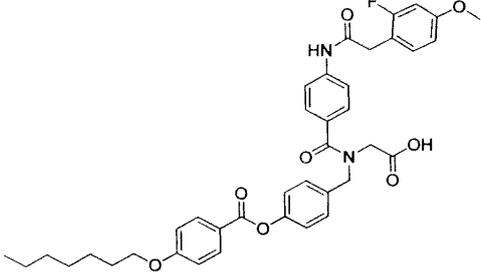
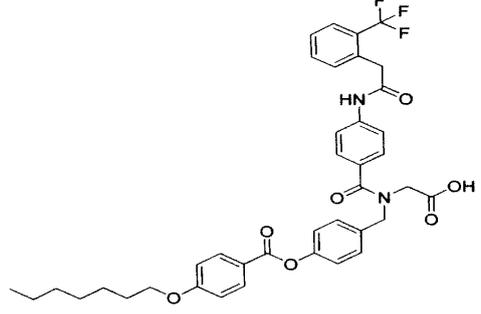
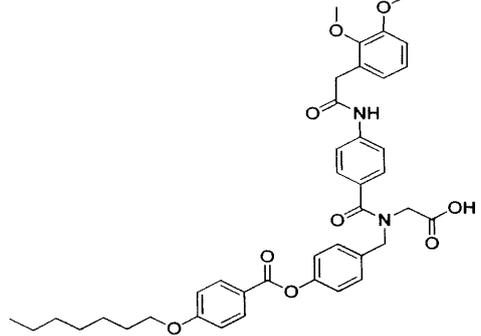
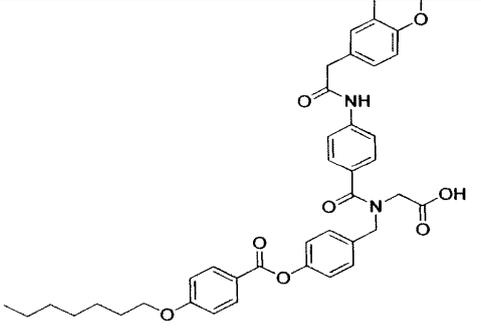
ESTRUCTURA	NÚMERO DE COMPUESTO	TIEMPO DE RETENCIÓN DE CLEM (min)
	92	11,27
	93	7,95
	94	7,90
	95	8,19
	96	11,03

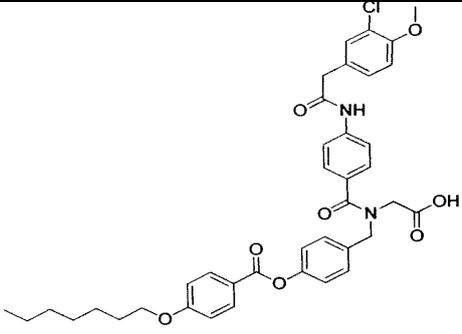
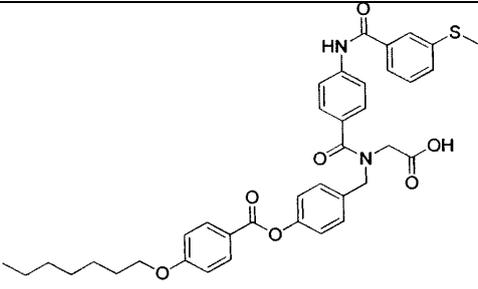
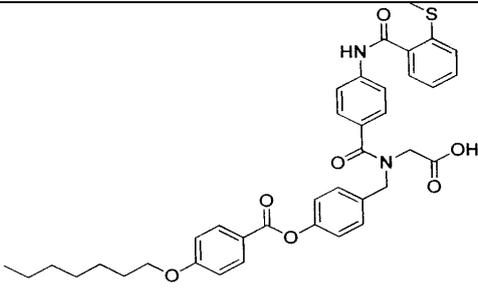
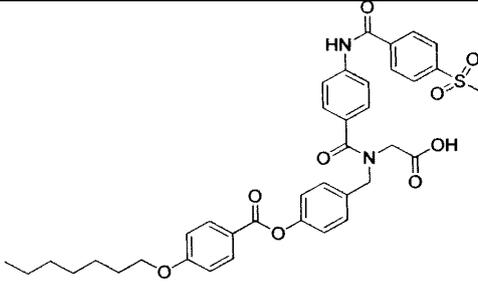
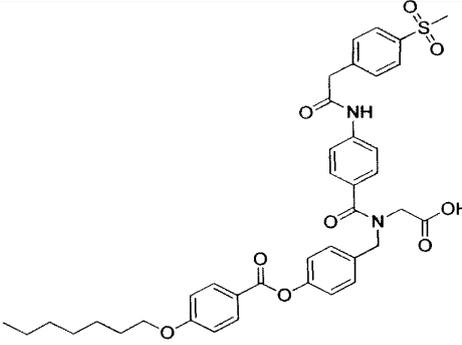
ESTRUCTURA	NÚMERO DE COMPUESTO	TIEMPO DE RETENCIÓN DE CLEM (min)
	97	10,55
	98	8,05
	99	7,94
	100	11,20
	101	10,28

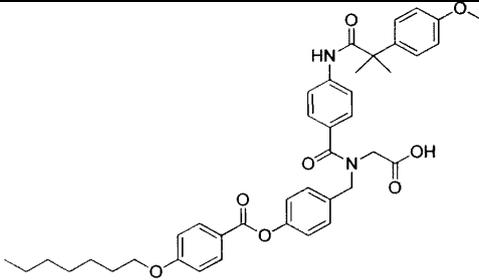
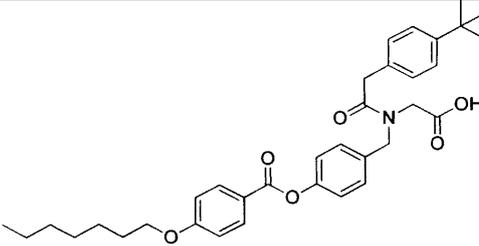
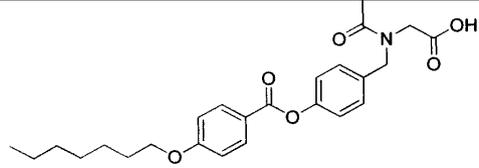
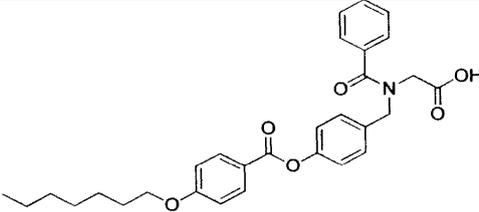
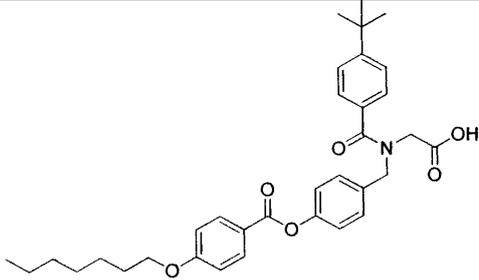
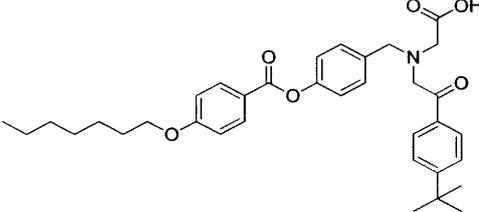
ESTRUCTURA	NÚMERO DE COMPUESTO	TIEMPO DE RETENCIÓN DE CLEM (min)
	102	10,21
	103	7,91
	104	8,24
	105	11,39
	106	11,63

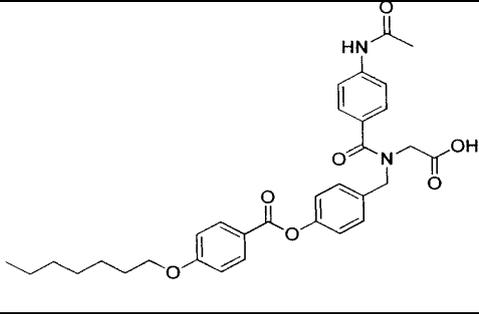
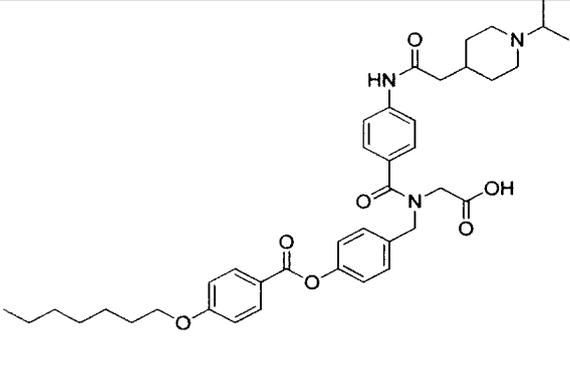
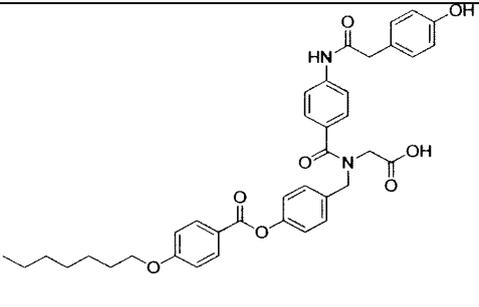
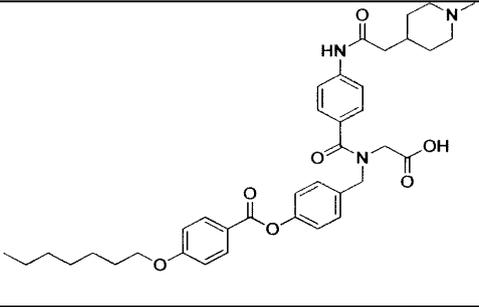
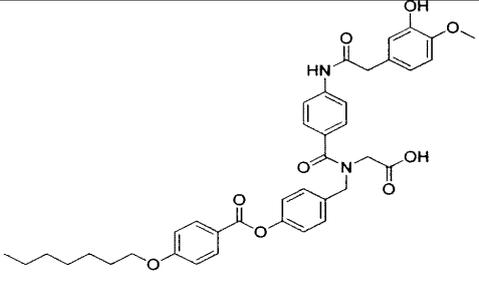
ESTRUCTURA	NÚMERO DE COMPUESTO	TIEMPO DE RETENCIÓN DE CLEM (min)
	107	11,82
	108	12,00
	109	11,57
	110	11,66
	111	11,54

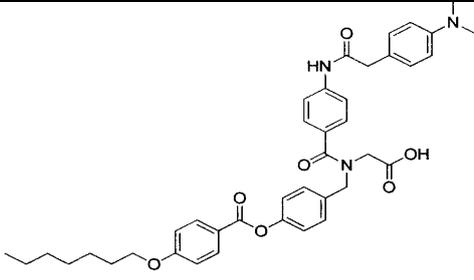
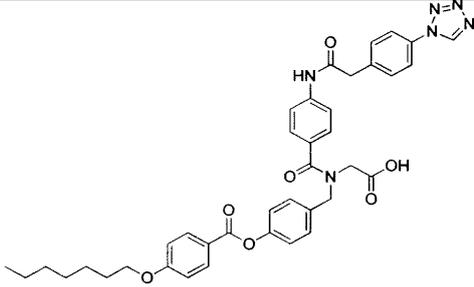
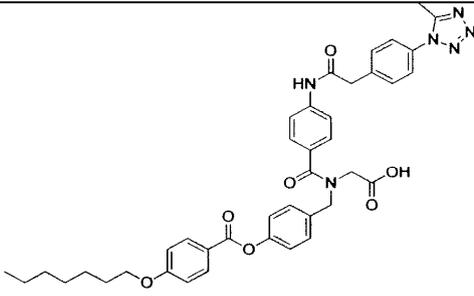
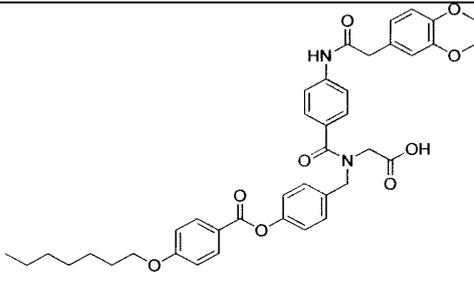
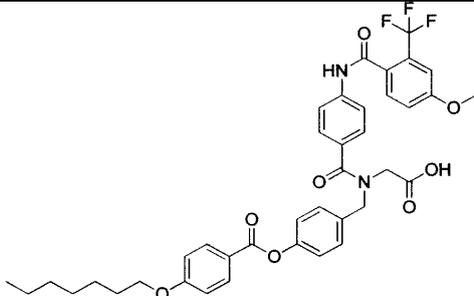
ESTRUCTURA	NÚMERO DE COMPUESTO	TIEMPO DE RETENCIÓN DE CLEM (min)
	112	11,63
	113	11,51
	114	11,50
	115	11,53
	116	11,31

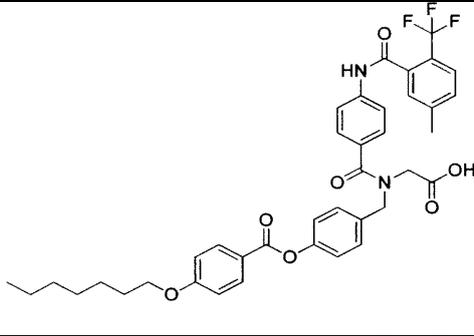
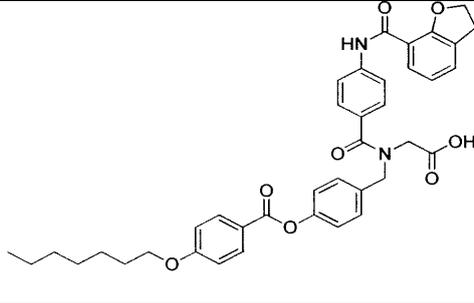
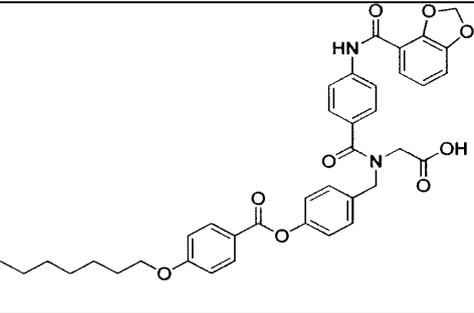
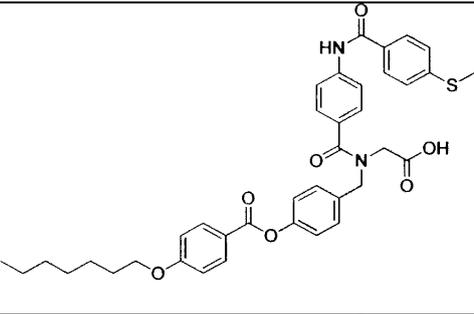
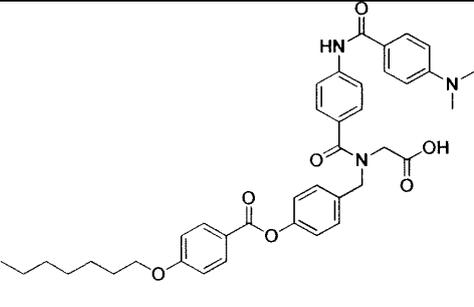
ESTRUCTURA	NÚMERO DE COMPUESTO	TIEMPO DE RETENCIÓN DE CLEM (min)
	117	11,36
	118	11,12
	119	11,39
	120	11,13
	121	11,35

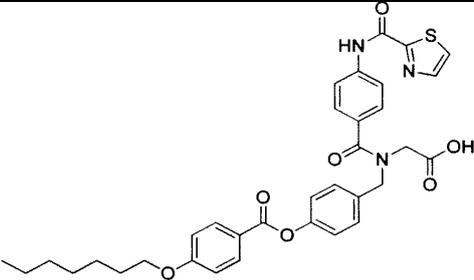
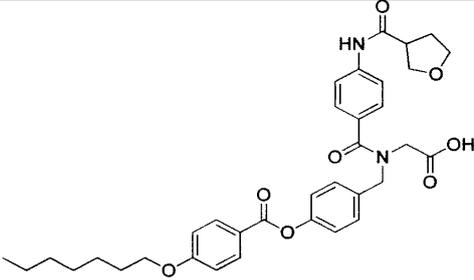
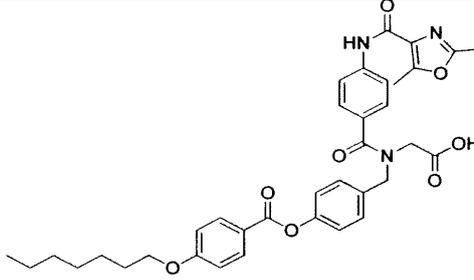
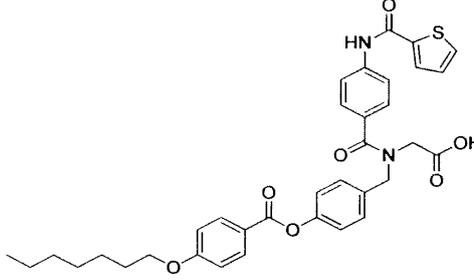
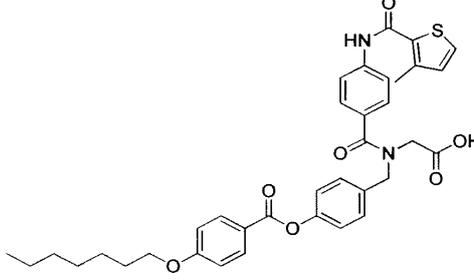
ESTRUCTURA	NÚMERO DE COMPUESTO	TIEMPO DE RETENCIÓN DE CLEM (min)
	122	11,22
	123	11,44
	124	11,18
	125	10,54
	126	10,38

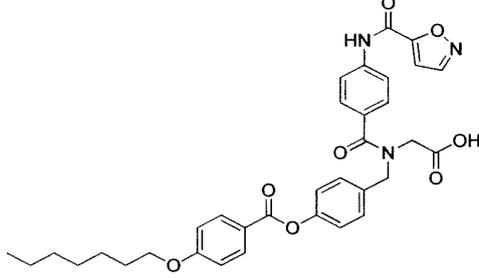
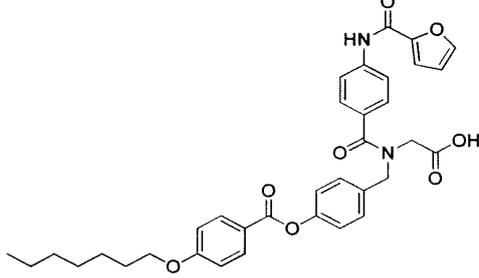
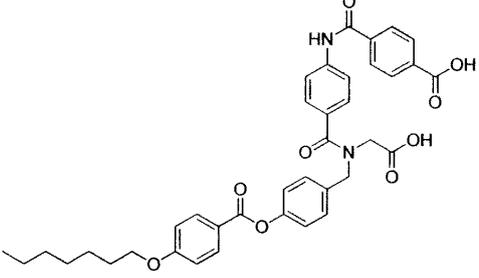
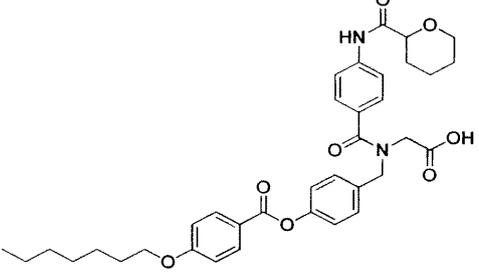
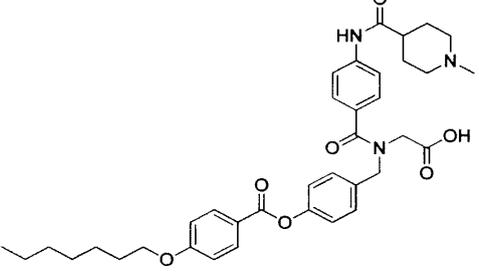
ESTRUCTURA	NÚMERO DE COMPUESTO	TIEMPO DE RETENCIÓN DE CLEM (min)
	111	11,57
	128	10,91
	129	8,26
	130	9,39
	131	10,80
	132	10,01

ESTRUCTURA	NÚMERO DE COMPUESTO	TIEMPO DE RETENCIÓN DE CLEM (min)
	133	10,37
	134	7,80
	135	10,36
	136	7,93
	137	10,47

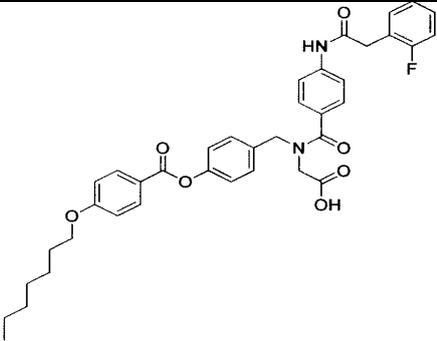
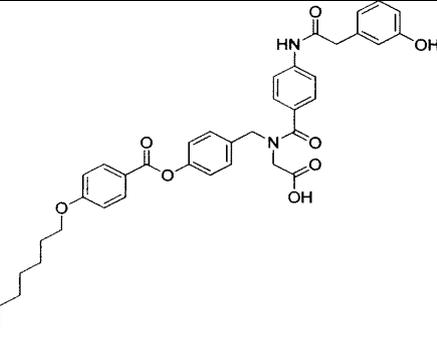
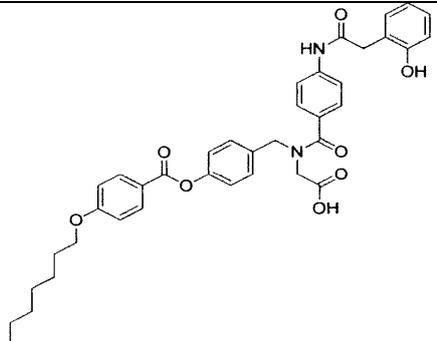
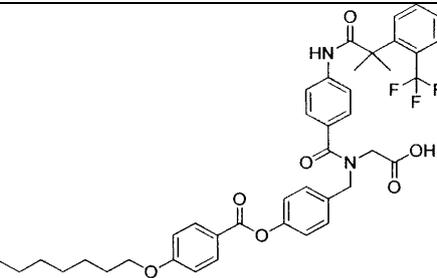
ESTRUCTURA	NÚMERO DE COMPUESTO	TIEMPO DE RETENCIÓN DE CLEM (min)
	138	10,03
	139	10,46
	140	10,41
	141	10,74
	142	11,24

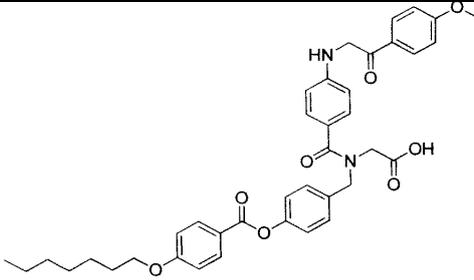
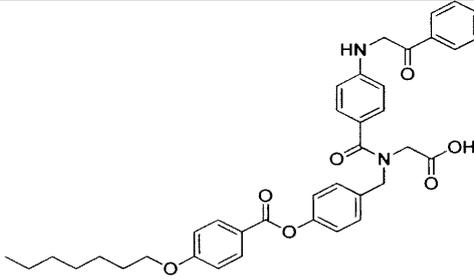
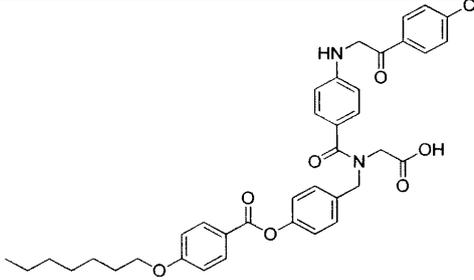
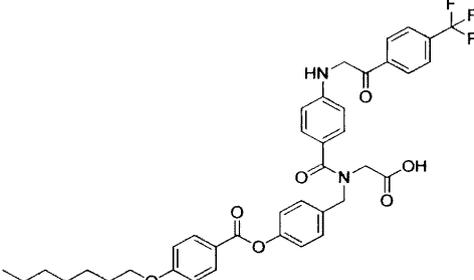
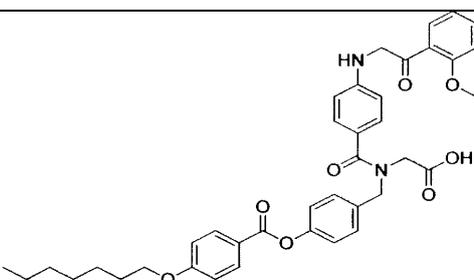
ESTRUCTURA	NÚMERO DE COMPUESTO	TIEMPO DE RETENCIÓN DE CLEM (min)
	143	11,14
	144	11,10
	145	11,02
	146	11,41
	147	11,27

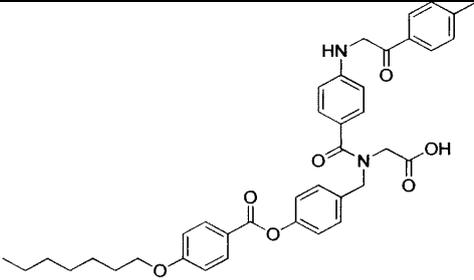
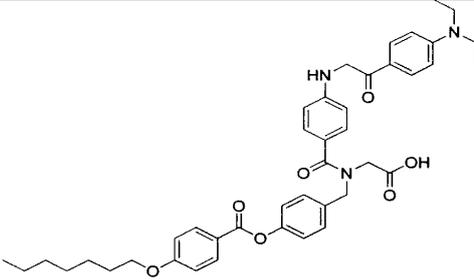
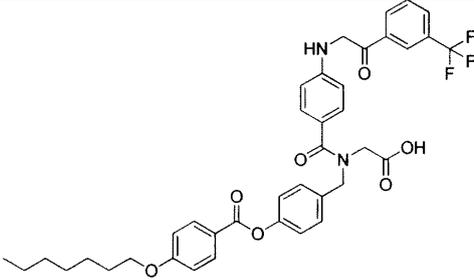
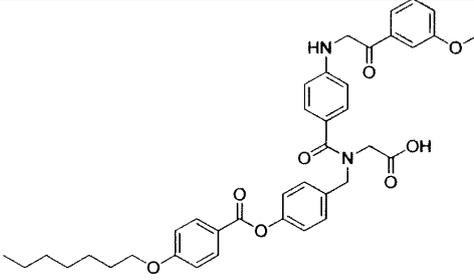
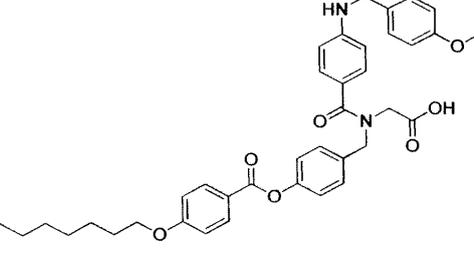
ESTRUCTURA	NÚMERO DE COMPUESTO	TIEMPO DE RETENCIÓN DE CLEM (min)
	148	11,08
	149	10,44
	150	11,29
	151	11,09
	152	10,80

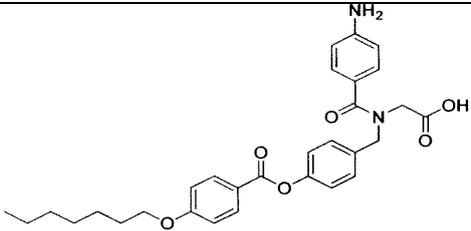
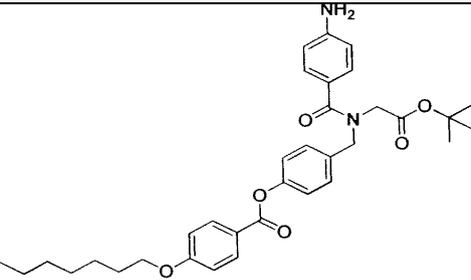
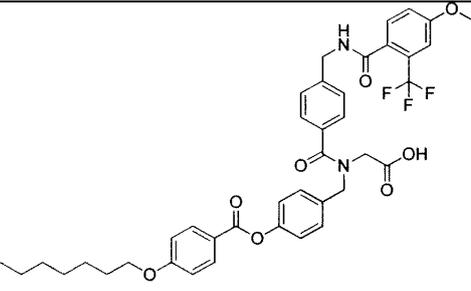
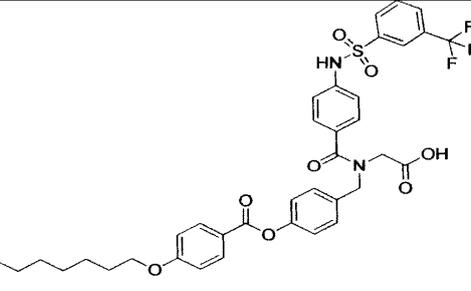
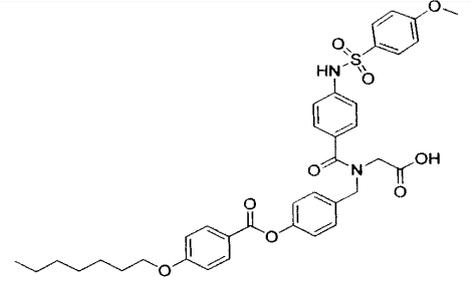
ESTRUCTURA	NÚMERO DE COMPUESTO	TIEMPO DE RETENCIÓN DE CLEM (min)
	153	10,67
	154	10,81
	155	11,00
	156	11,04
	157	10,49

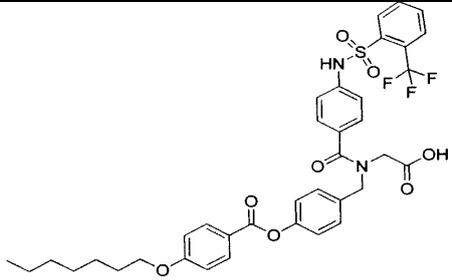
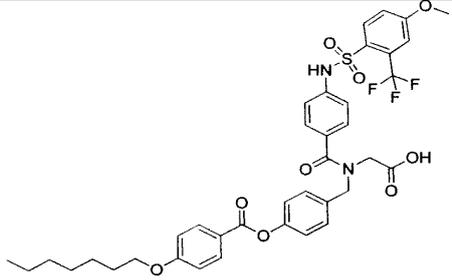
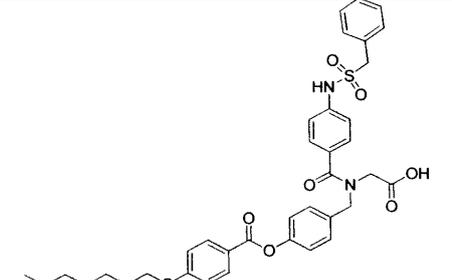
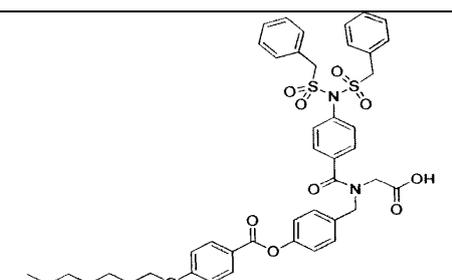
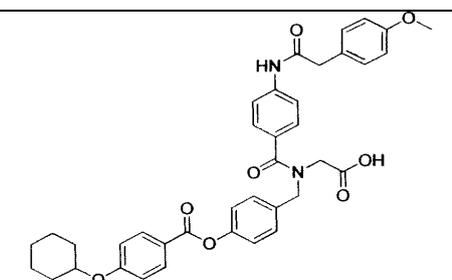
ESTRUCTURA	NÚMERO DE COMPUESTO	TIEMPO DE RETENCIÓN DE CLEM (min)
	158	10,46
	159	10,52
	160	11,07
	161	11,10

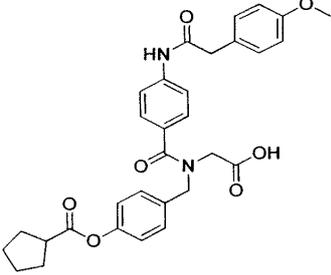
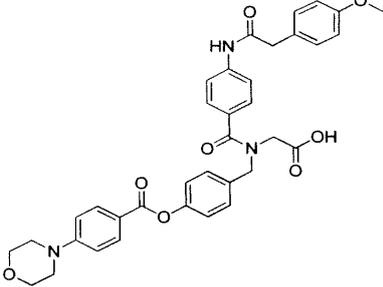
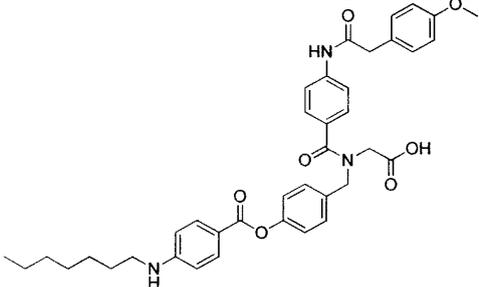
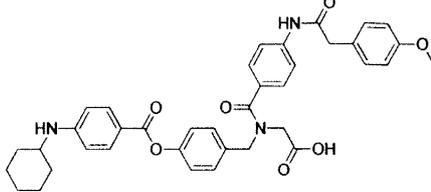
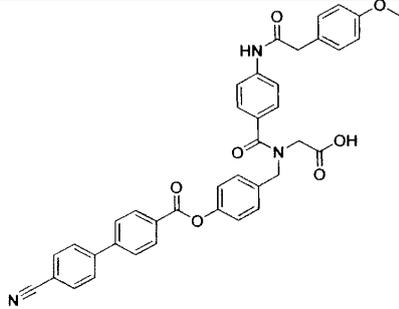
ESTRUCTURA	NÚMERO DE COMPUESTO	TIEMPO DE RETENCIÓN DE CLEM (min)
	162	11,08
	163	10,44
	164	10,35
	165	11,55

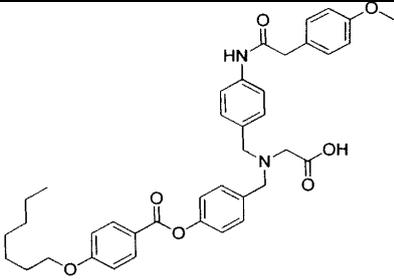
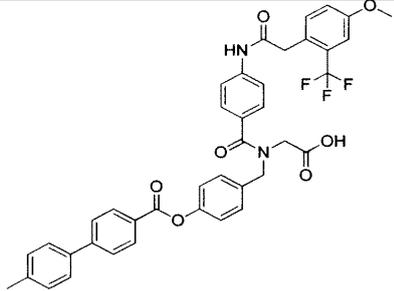
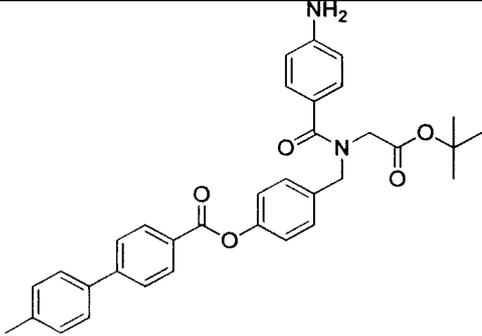
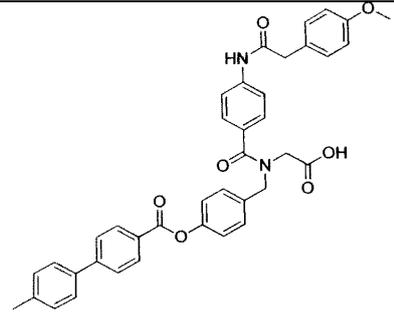
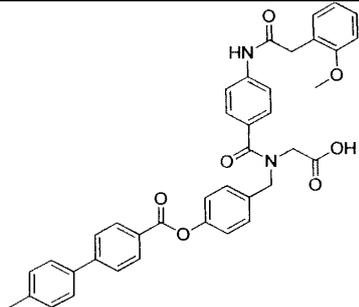
ESTRUCTURA	NÚMERO DE COMPUESTO	TIEMPO DE RETENCIÓN DE CLEM (min)
	166	11,43
	167	11,44
	168	11,79
	169	11,26
	170	11,53

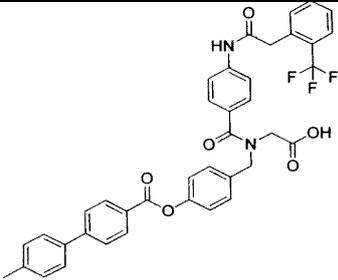
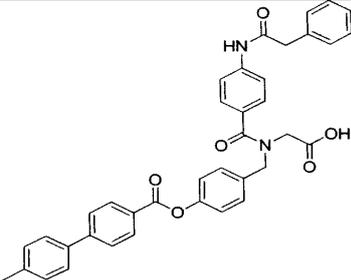
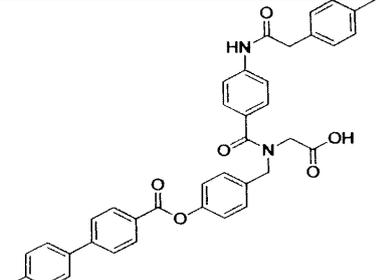
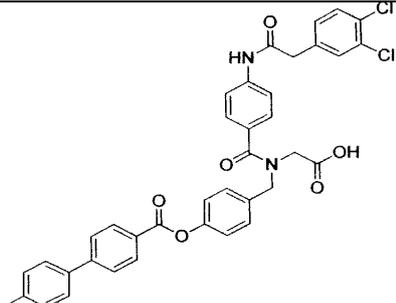
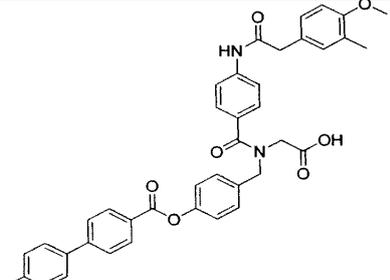
ESTRUCTURA	NÚMERO DE COMPUESTO	TIEMPO DE RETENCIÓN DE CLEM (min)
	171	11,69
	172	11,99
	173	11,08
	174	11,47
	175	11,46

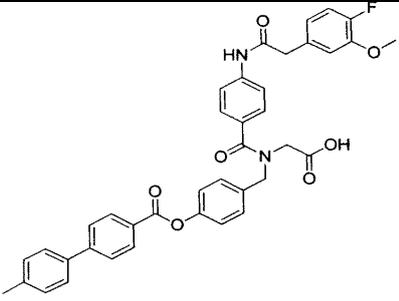
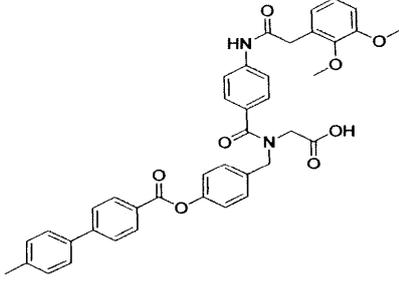
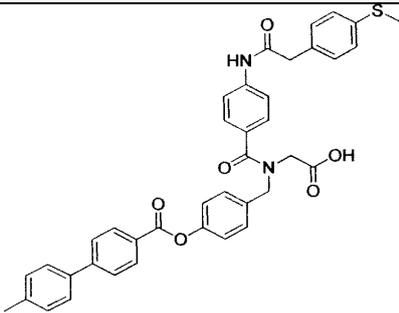
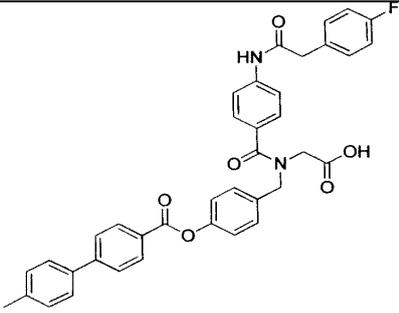
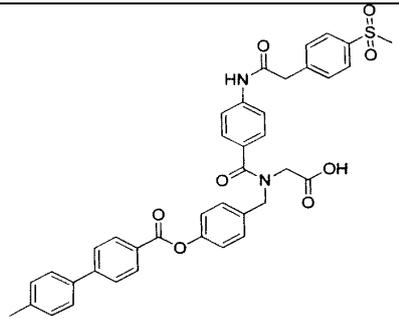
ESTRUCTURA	NÚMERO DE COMPUESTO	TIEMPO DE RETENCIÓN DE CLEM (min)
	176	10,46
	177	10,48
	178	11,09
	179	11,31
	180	11,71

ESTRUCTURA	NÚMERO DE COMPUESTO	TIEMPO DE RETENCIÓN DE CLEM (min)
	181	11,21
	182	11,27
	183	10,92
	184	11,53
	185	8,07

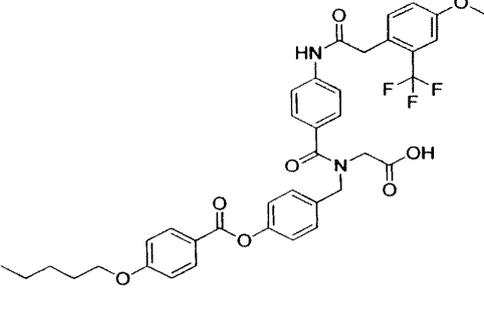
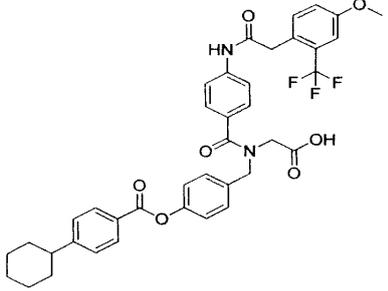
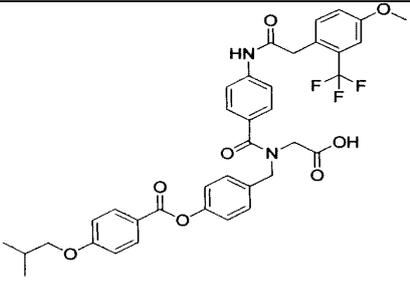
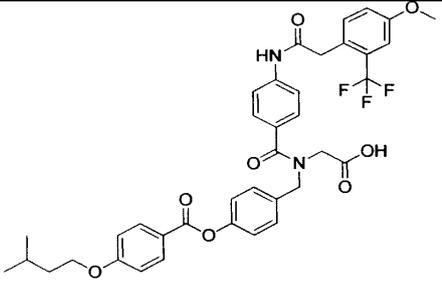
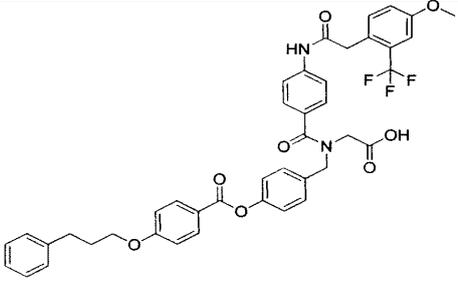
ESTRUCTURA	NÚMERO DE COMPUESTO	TIEMPO DE RETENCIÓN DE CLEM (min)
	186	6,05
	187	5,58
	188	8,90
	189	7,73
	190	8,90

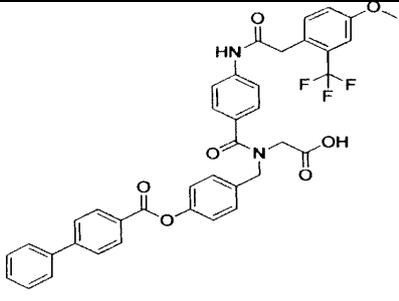
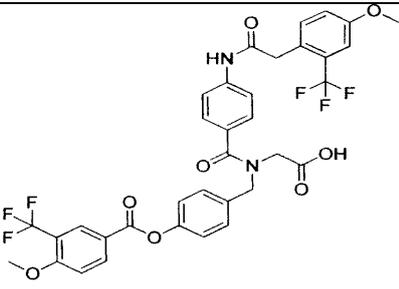
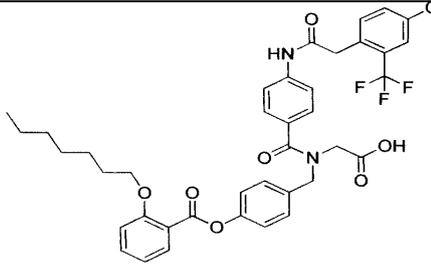
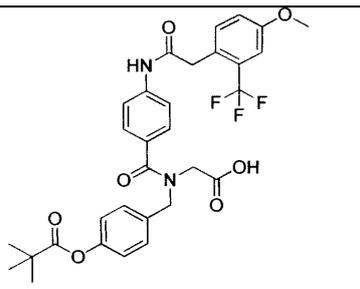
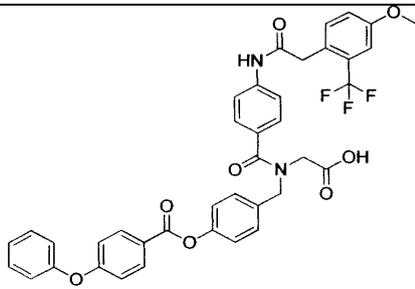
ESTRUCTURA	NÚMERO DE COMPUESTO	TIEMPO DE RETENCIÓN DE CLEM (min)
	191	7,61
	192	8,81
	193	2,98
	194	9,96
	195	10,10

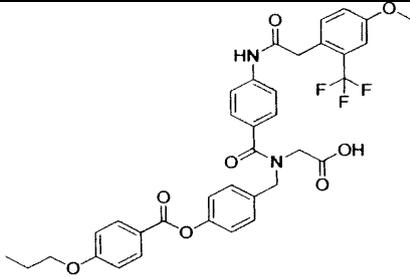
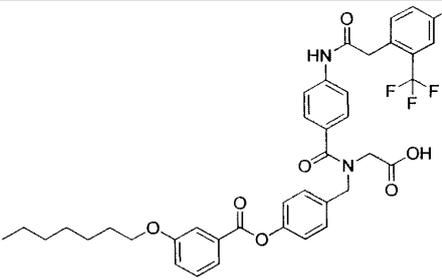
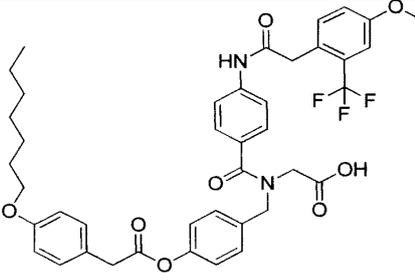
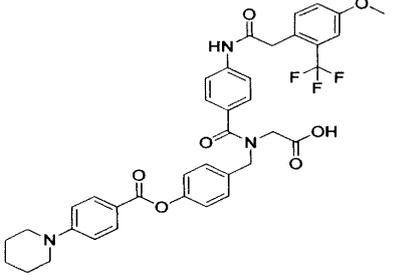
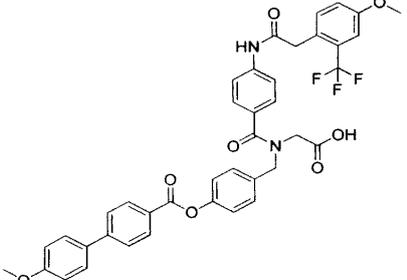
ESTRUCTURA	NÚMERO DE COMPUESTO	TIEMPO DE RETENCIÓN DE CLEM (min)
	196	10,36
	197	10,09
	198	10,33
	199	10,75
	200	10,33

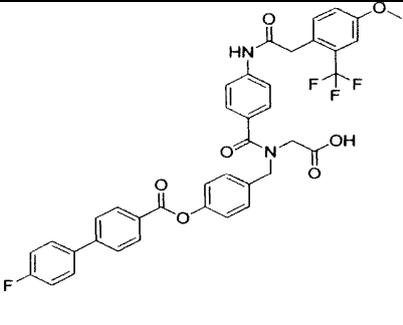
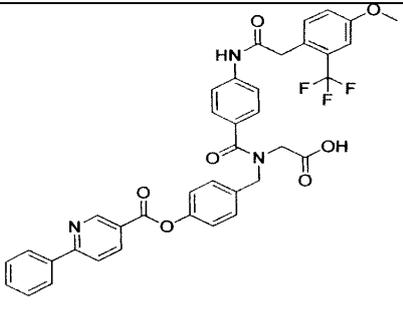
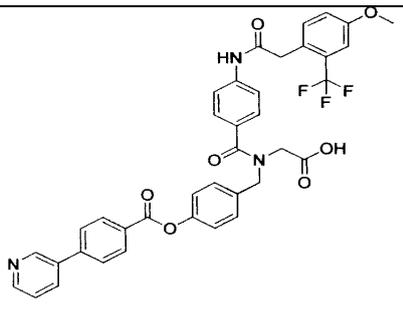
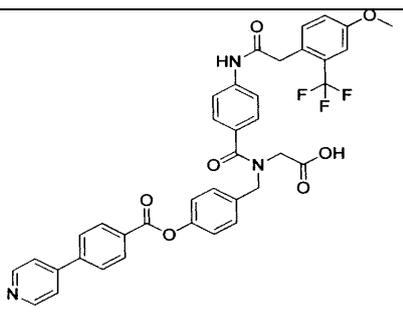
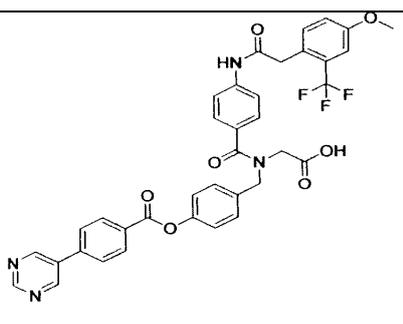
ESTRUCTURA	NÚMERO DE COMPUESTO	TIEMPO DE RETENCIÓN DE CLEM (min)
	201	10,01
	202	10,03
	203	10,32
	204	10,13
	205	9,27

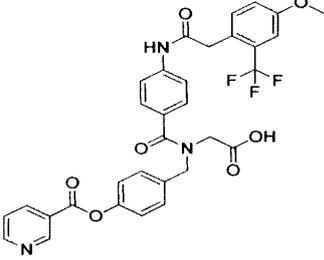
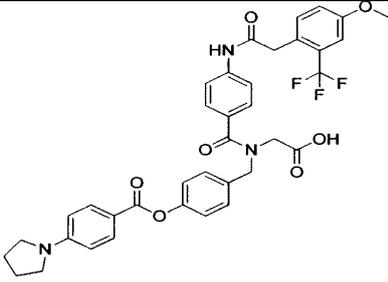
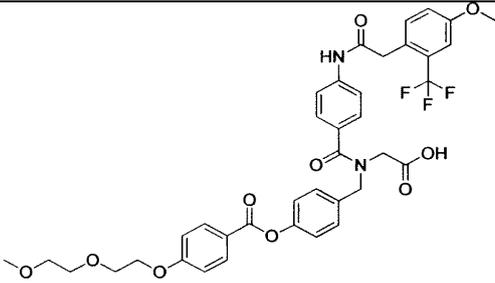
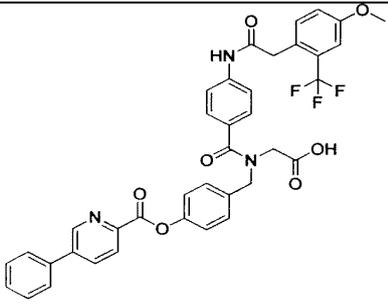
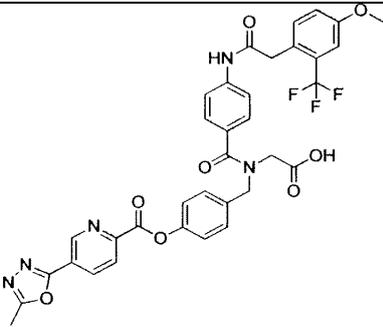
ESTRUCTURA	NÚMERO DE COMPUESTO	TIEMPO DE RETENCIÓN DE CLEM (min)
	206	10,33
	207	10,48
	208	10,83
	209	10,73
	210	9,51

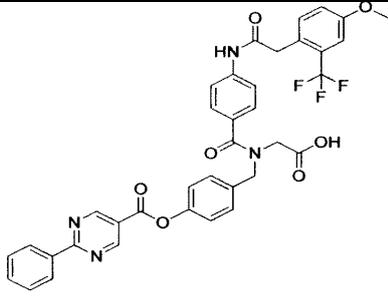
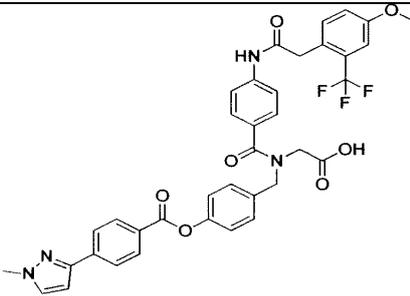
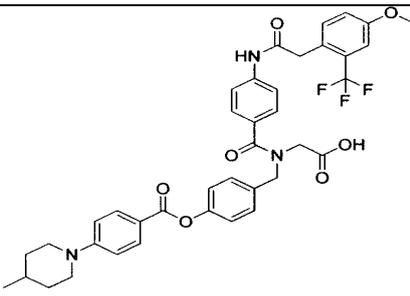
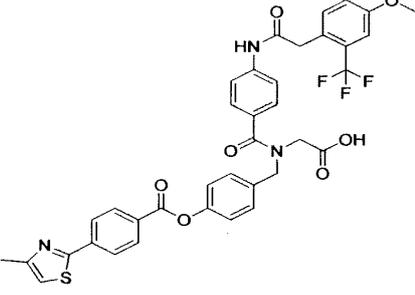
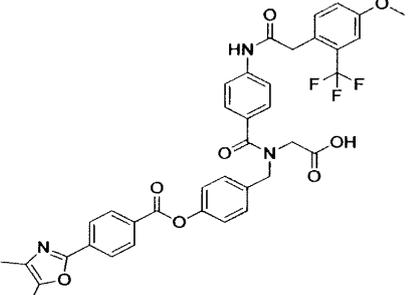
ESTRUCTURA	NÚMERO DE COMPUESTO	TIEMPO DE RETENCIÓN DE CLEM (min)
	211	9,04
	212	9,44
	213	8,57
	214	8,96
	215	8,97

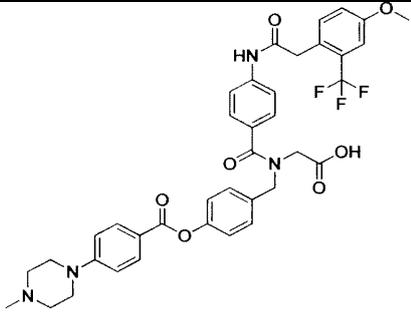
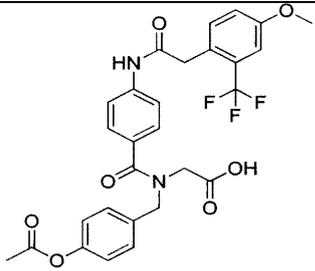
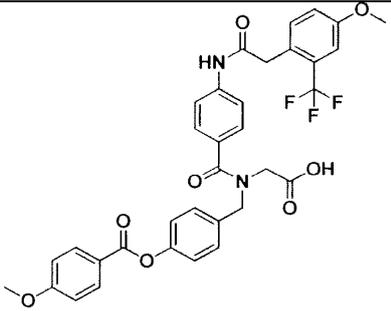
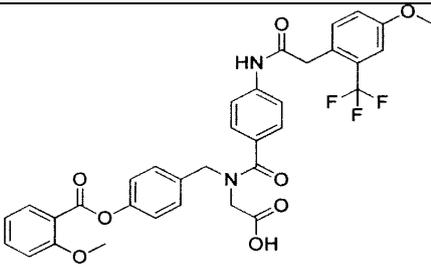
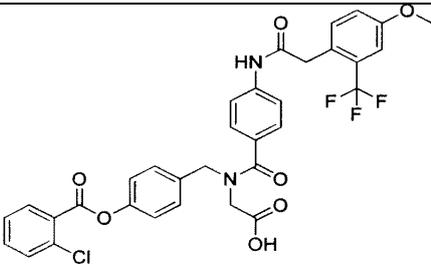
ESTRUCTURA	NÚMERO DE COMPUESTO	TIEMPO DE RETENCIÓN DE CLEM (min)
	216	8,37
	217	7,62
	218	9,22
	219	7,11
	220	8,34

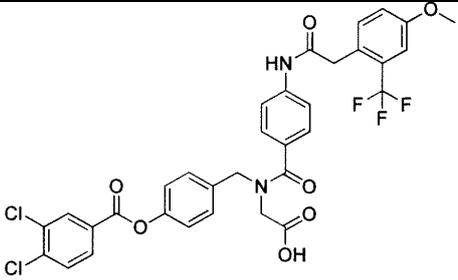
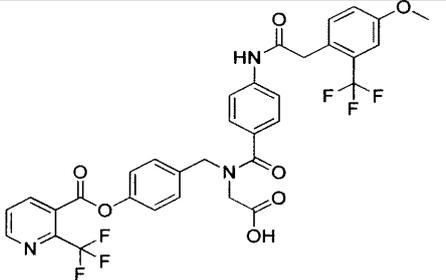
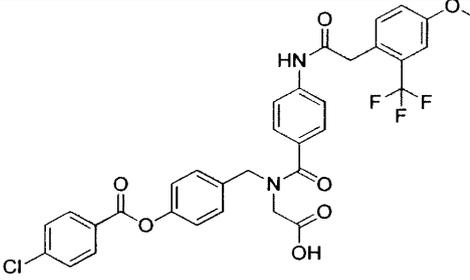
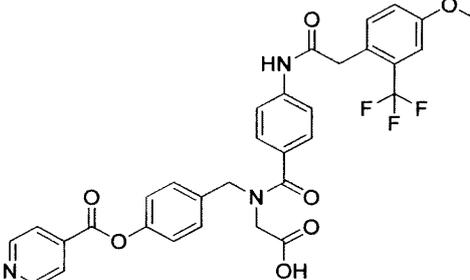
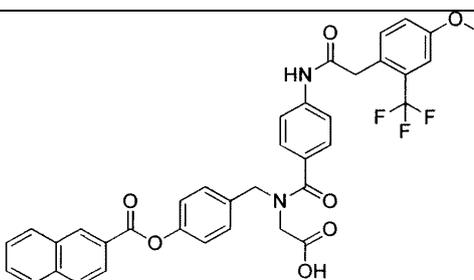
ESTRUCTURA	NÚMERO DE COMPUESTO	TIEMPO DE RETENCIÓN DE CLEM (min)
	221	8,07
	222	9,96
	223	9,74
	224	7,67
	225	8,19

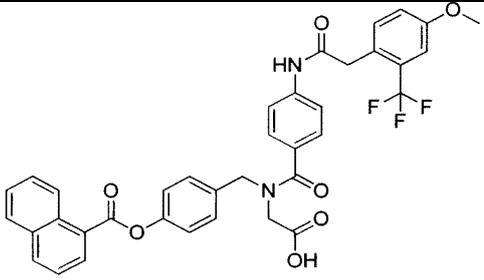
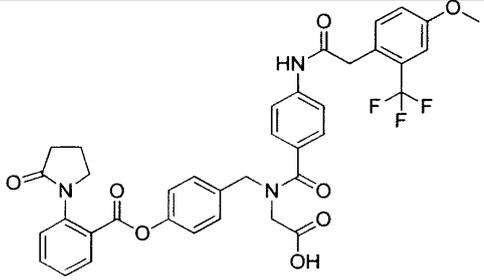
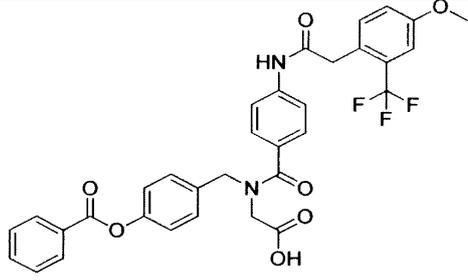
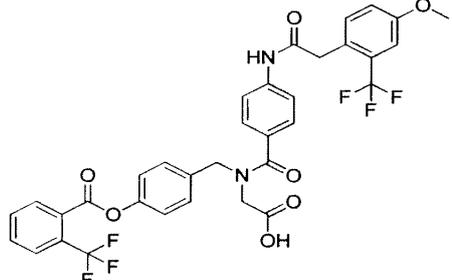
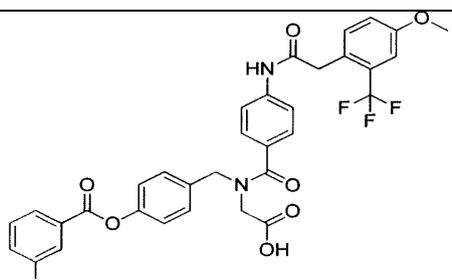
ESTRUCTURA	NÚMERO DE COMPUESTO	TIEMPO DE RETENCIÓN DE CLEM (min)
	226	8,36
	227	7,62
	228	5,85
	229	5,35
	230	6,11

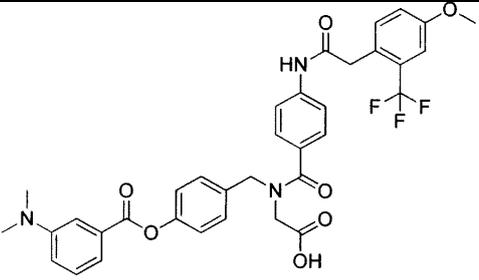
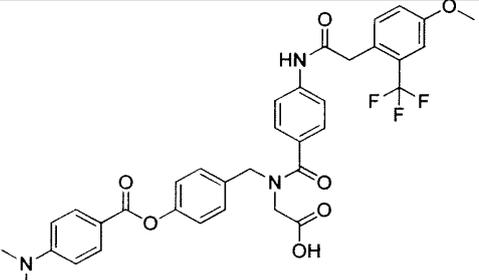
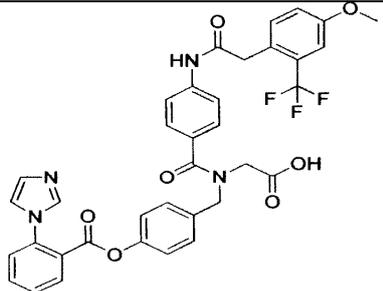
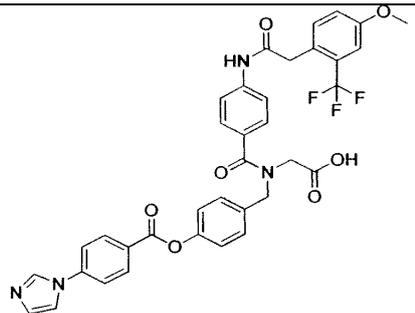
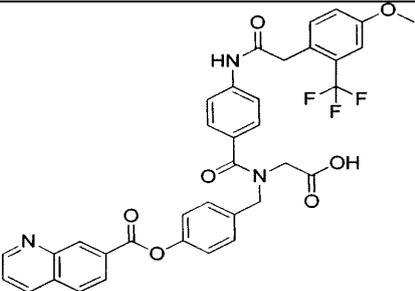
ESTRUCTURA	NÚMERO DE COMPUESTO	TIEMPO DE RETENCIÓN DE CLEM (min)
	231	5,54
	232	7,98
	233	6,65
	234	7,09
	235	6,17

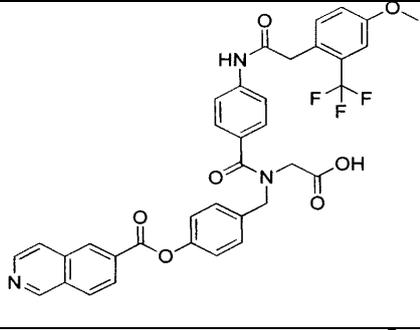
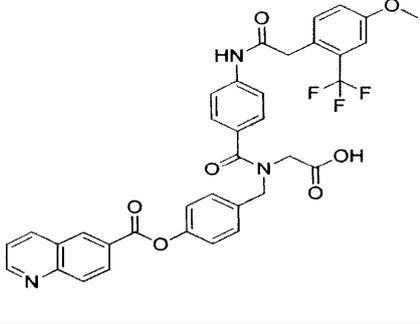
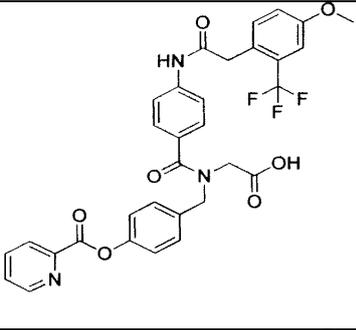
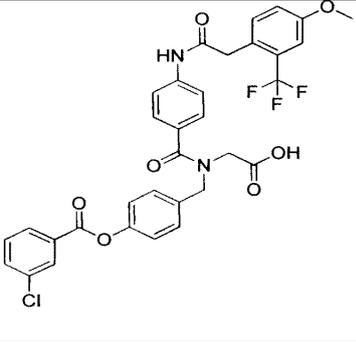
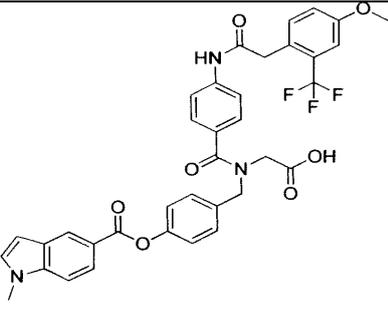
ESTRUCTURA	NÚMERO DE COMPUESTO	TIEMPO DE RETENCIÓN DE CLEM (min)
	236	7,74
	237	6,67
	238	8,71
	239	7,71
	240	7,59

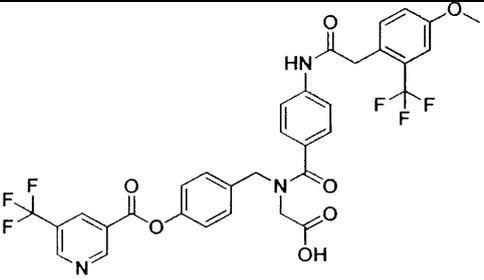
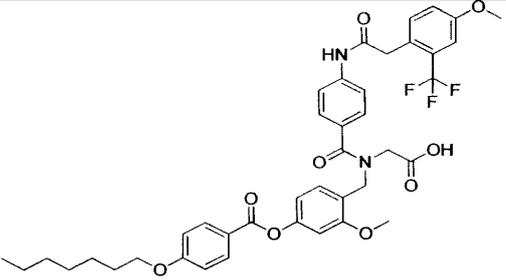
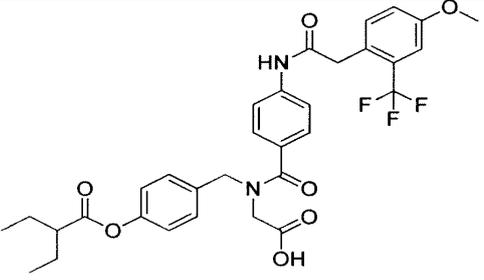
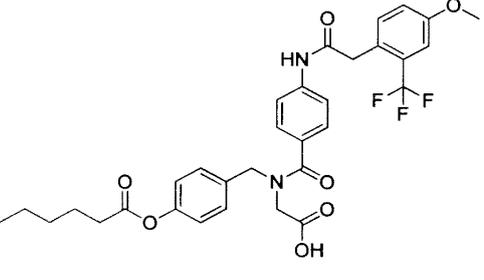
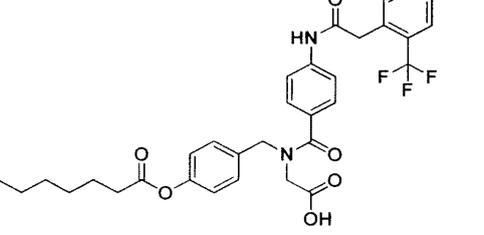
ESTRUCTURA	NÚMERO DE COMPUESTO	TIEMPO DE RETENCIÓN DE CLEM (min)
	241	4,31
	242	5,61
	243	7,47
	244	6,66
	245	7,19

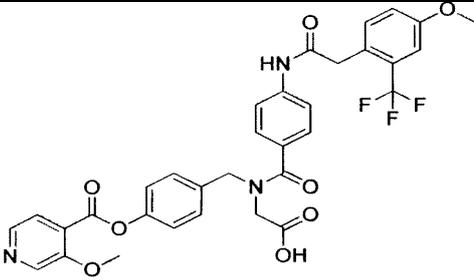
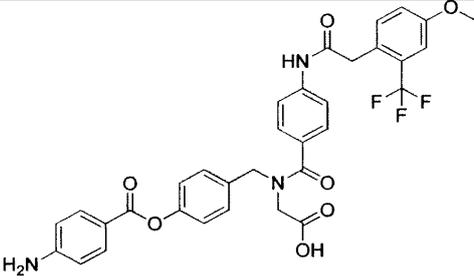
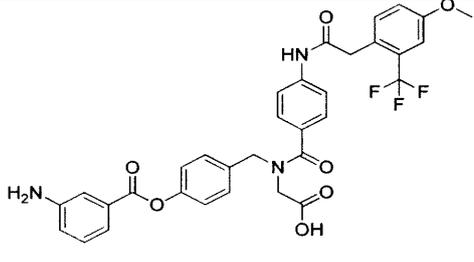
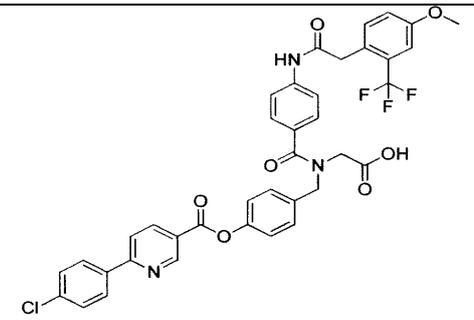
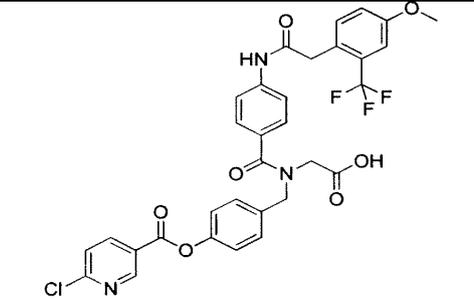
ESTRUCTURA	NÚMERO DE COMPUESTO	TIEMPO DE RETENCIÓN DE CLEM (min)
	246	8,20
	247	6,58
	248	7,67
	249	5,52
	250	7,88

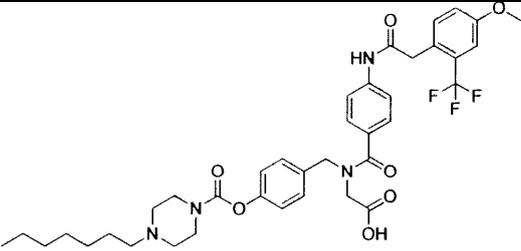
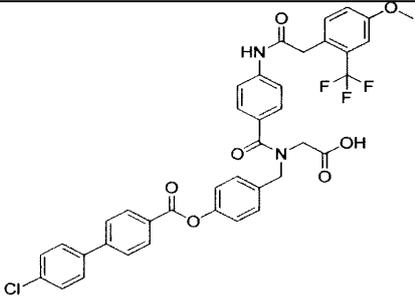
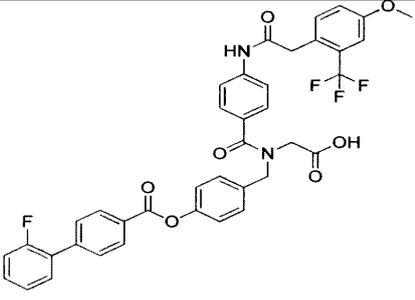
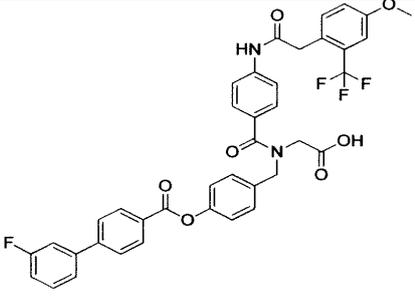
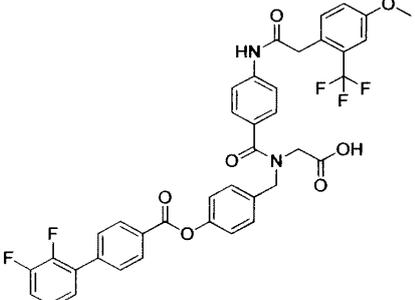
ESTRUCTURA	NÚMERO DE COMPUESTO	TIEMPO DE RETENCIÓN DE CLEM (min)
	251	7,79
	252	5,98
	253	7,06
	254	7,38
	255	7,07

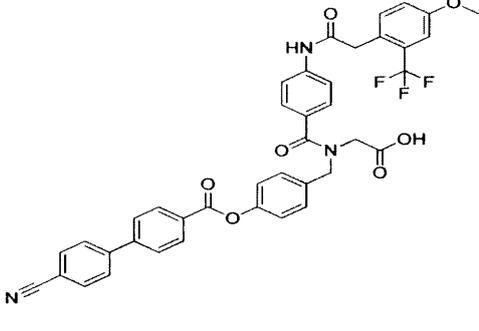
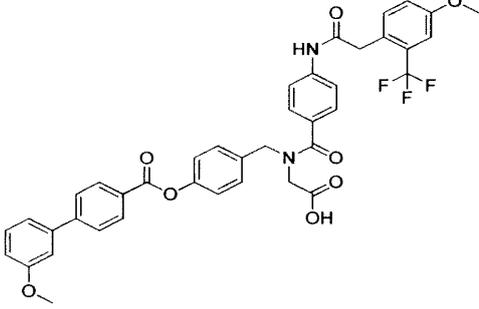
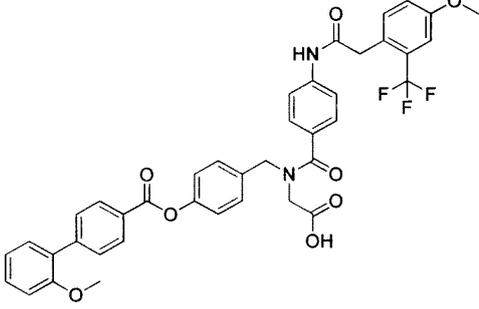
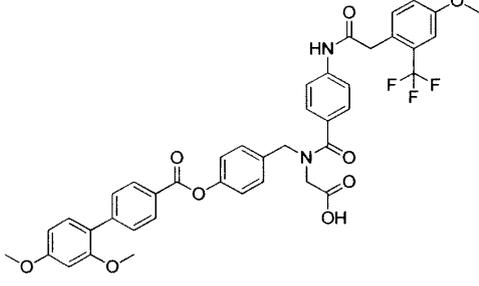
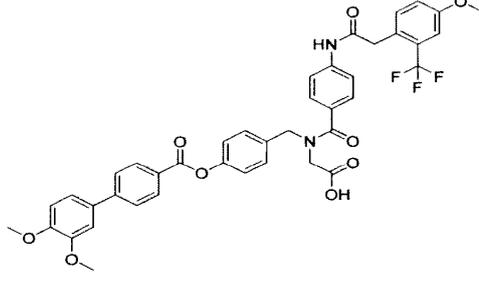
ESTRUCTURA	NÚMERO DE COMPUESTO	TIEMPO DE RETENCIÓN DE CLEM (min)
	256	7,26
	257	7,23
	258	4,46
	259	4,44
	260	6,23

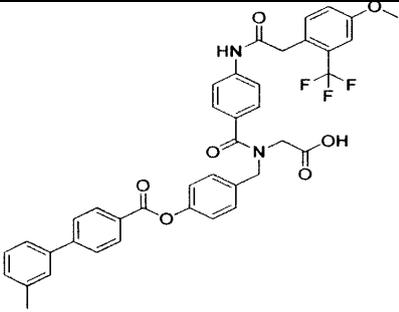
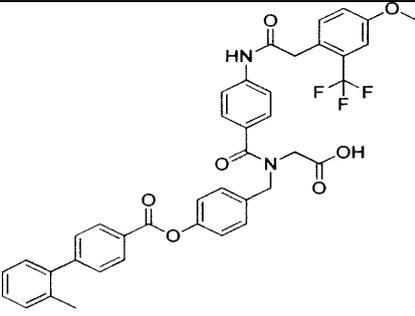
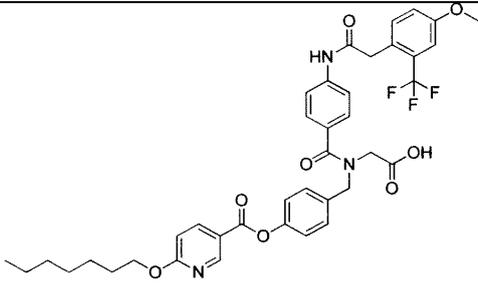
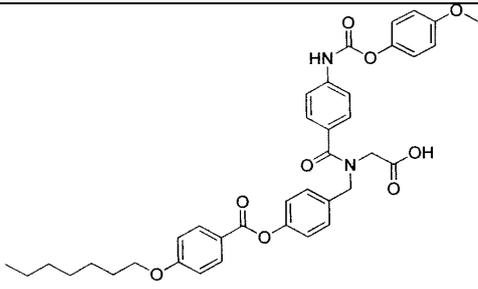
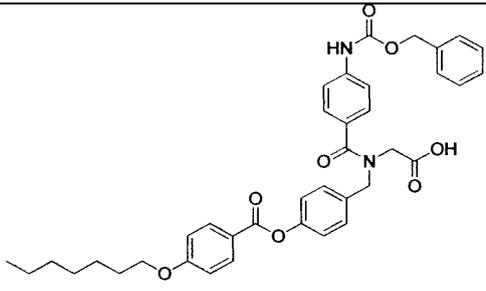
ESTRUCTURA	NÚMERO DE COMPUESTO	TIEMPO DE RETENCIÓN DE CLEM (min)
	261	5,64
	262	6,08
	263	5,50
	264	7,60
	265	7,10

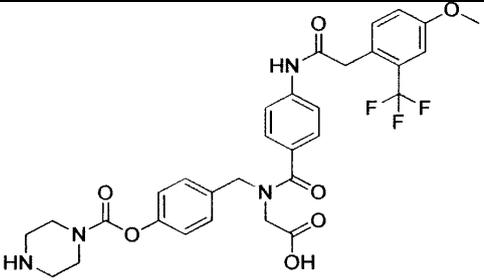
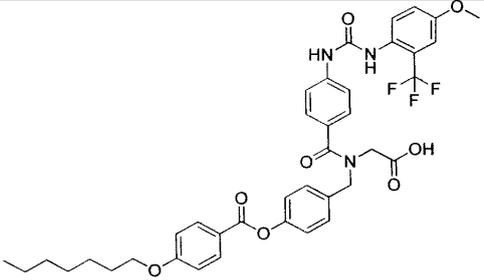
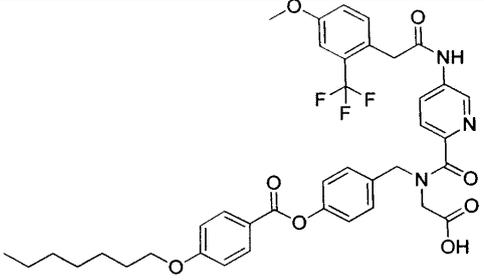
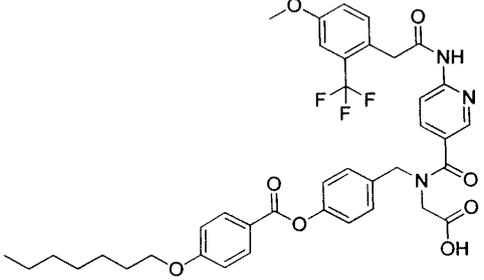
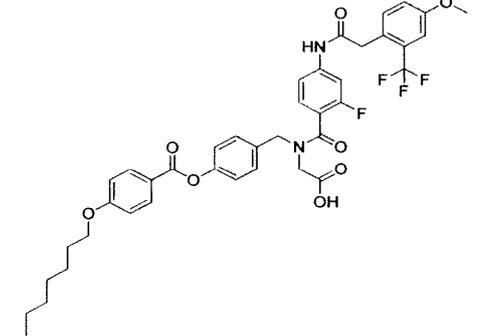
ESTRUCTURA	NÚMERO DE COMPUESTO	TIEMPO DE RETENCIÓN DE CLEM (min)
	271	6,84
	272	10,02
	273	7,48
	274	7,63
	275	8,12

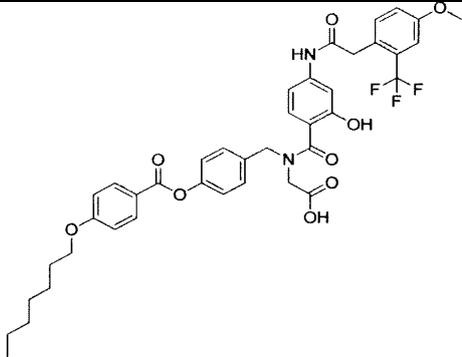
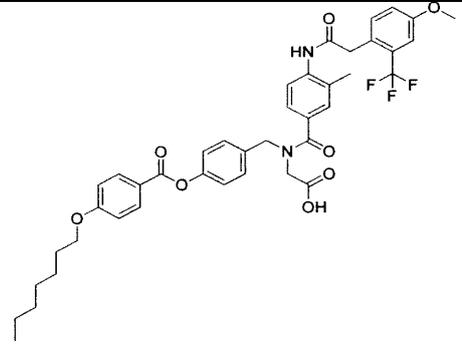
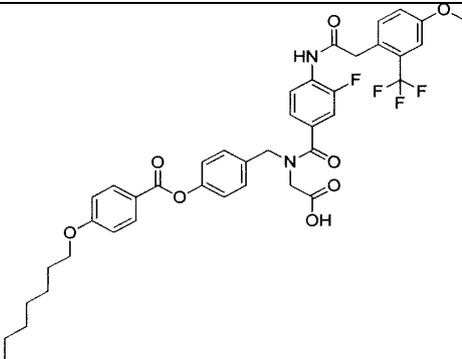
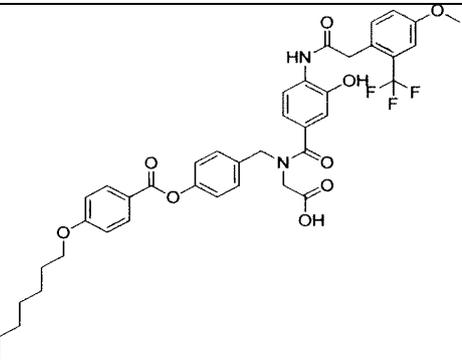
ESTRUCTURA	NÚMERO DE COMPUESTO	TIEMPO DE RETENCIÓN DE CLEM (min)
	276	5,49
	277	5,85
	278	5,81
	279	8,16
	280	6,46

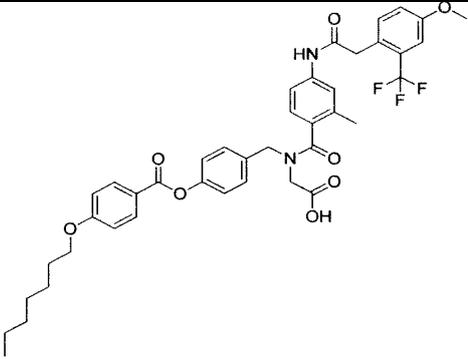
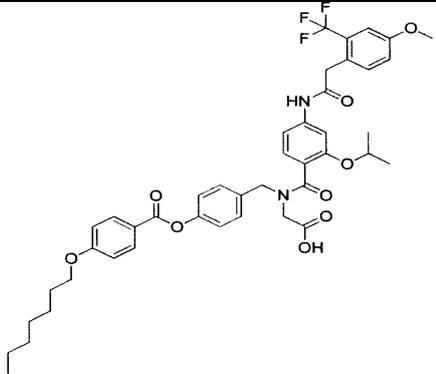
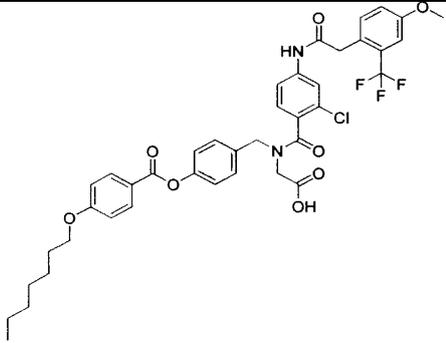
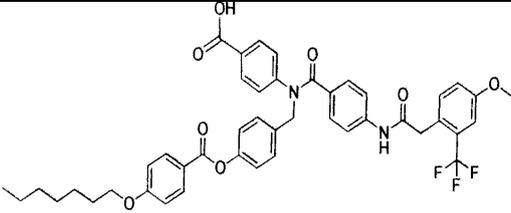
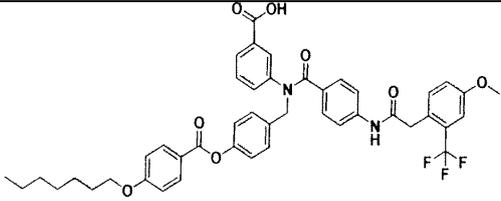
ESTRUCTURA	NÚMERO DE COMPUESTO	TIEMPO DE RETENCIÓN DE CLEM (min)
	281	5,67
	282	8,89
	283	8,27
	284	8,34
	285	8,32

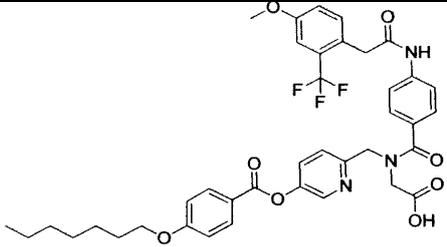
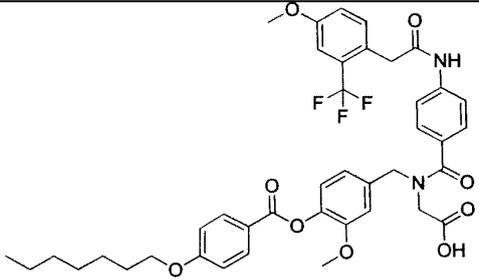
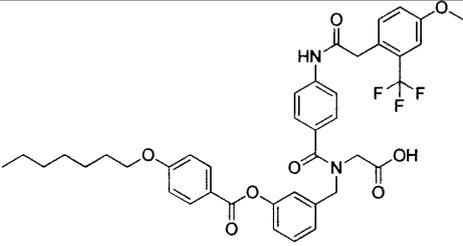
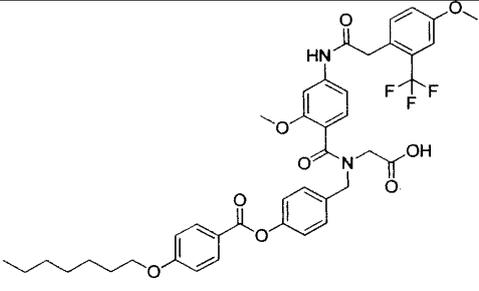
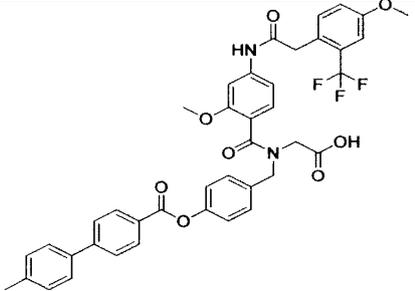
ESTRUCTURA	NÚMERO DE COMPUESTO	TIEMPO DE RETENCIÓN DE CLEM (min)
	286	7,58
	287	8,22
	288	8,25
	289	8,12
	290	7,53

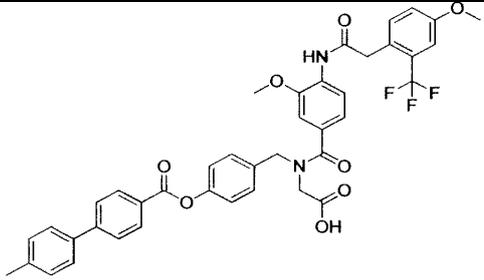
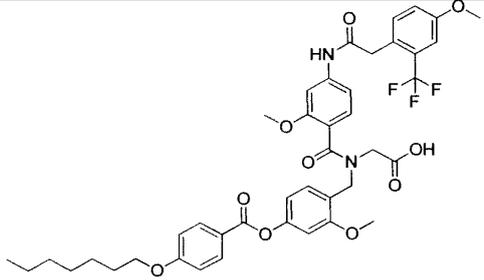
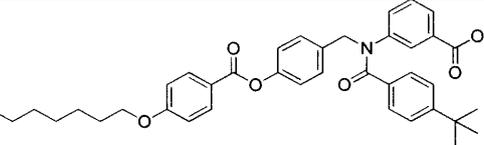
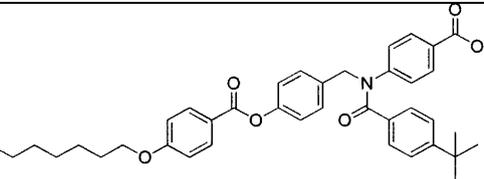
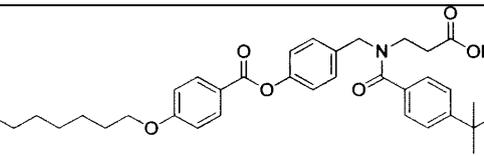
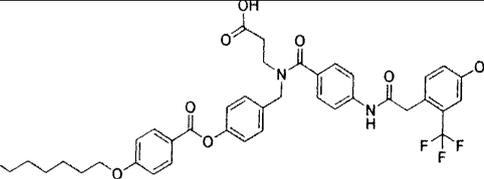
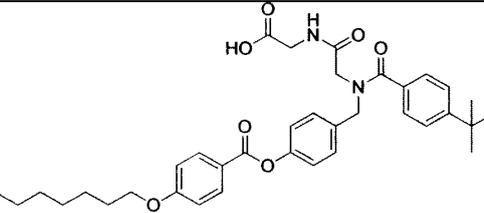
ESTRUCTURA	NÚMERO DE COMPUESTO	TIEMPO DE RETENCIÓN DE CLEM (min)
	291	8,79
	292	8,70
	293	9,75
	294	11,19
	295	11,45

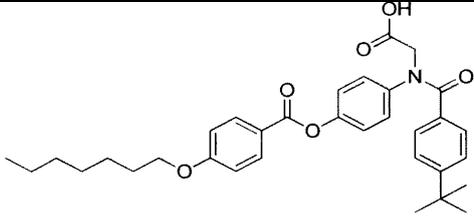
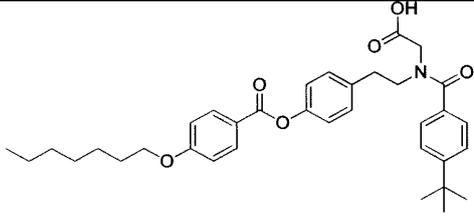
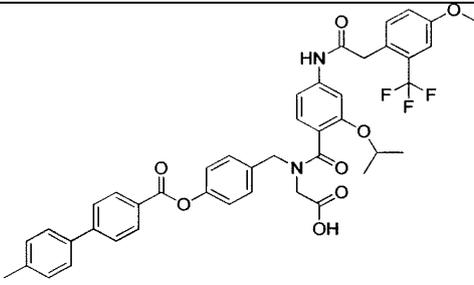
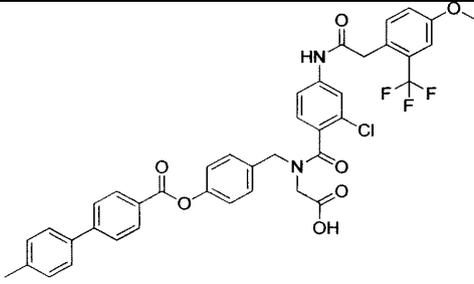
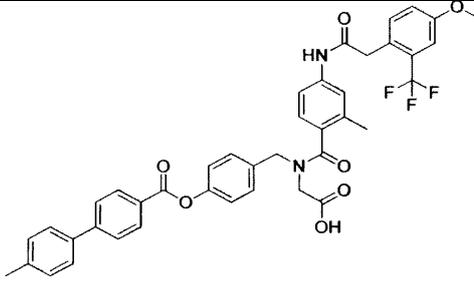
ESTRUCTURA	NÚMERO DE COMPUESTO	TIEMPO DE RETENCIÓN DE CLEM (min)
	296	3,51
	297	11,20
	298	11,36
	299	11,41
	300	11,43

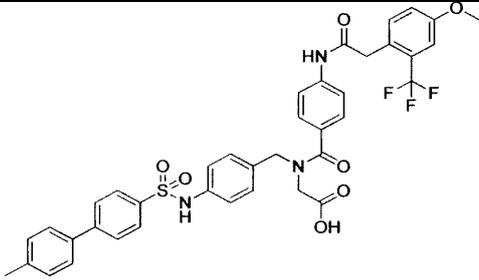
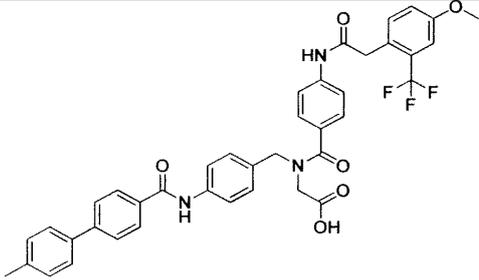
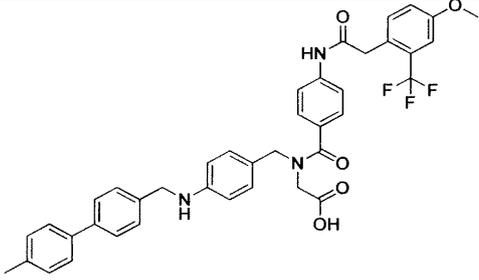
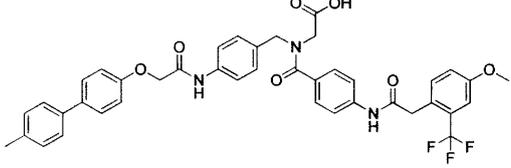
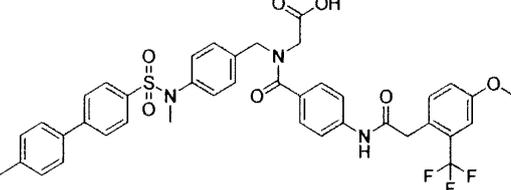
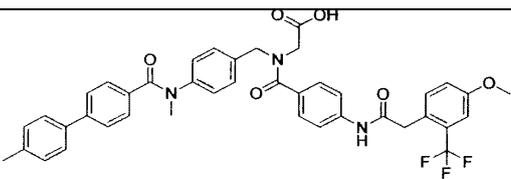
ESTRUCTURA	NÚMERO DE COMPUESTO	TIEMPO DE RETENCIÓN DE CLEM (min)
	301	11,69
	302	11,71
	303	11,96
	304	11,49

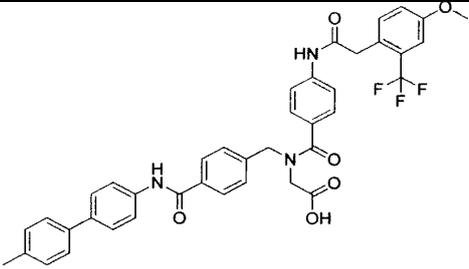
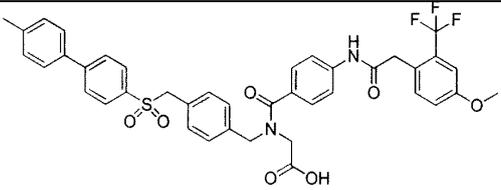
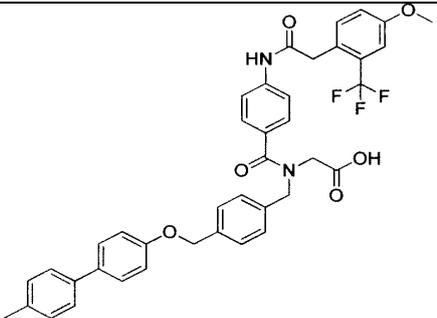
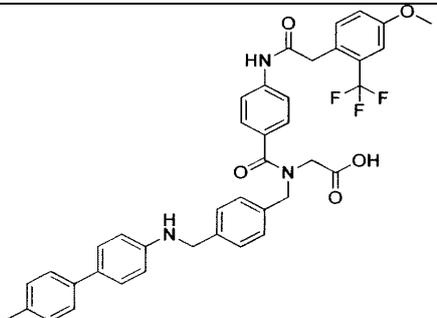
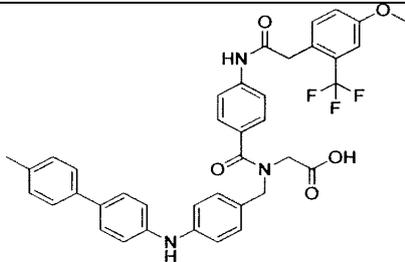
ESTRUCTURA	NÚMERO DE COMPUESTO	TIEMPO DE RETENCIÓN DE CLEM (min)
	305	11,13
	306	11,34
	307	11,34
	308	11,02
	309	11,03

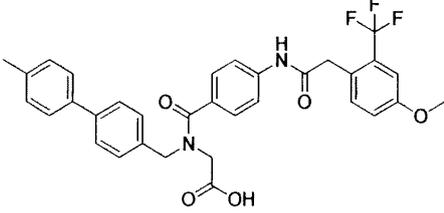
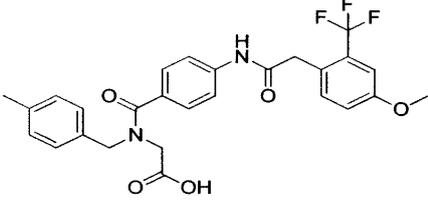
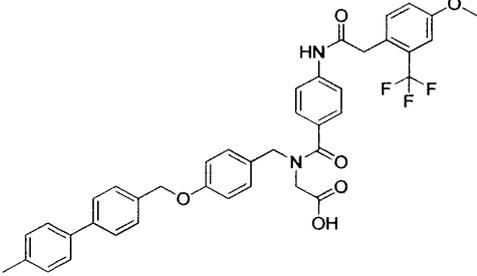
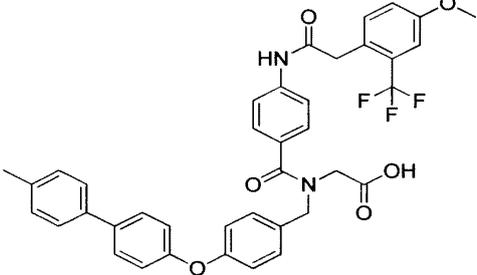
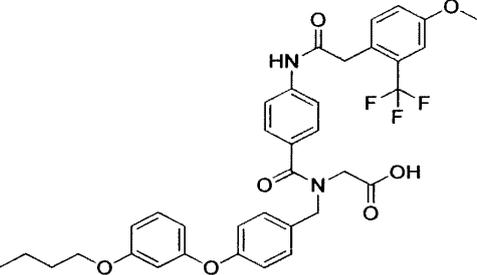
ESTRUCTURA	NÚMERO DE COMPUESTO	TIEMPO DE RETENCIÓN DE CLEM (min)
	310	11,01
	311	9,89
	312	9,93
	313	9,93
	314	8,78

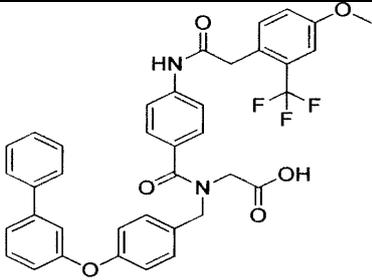
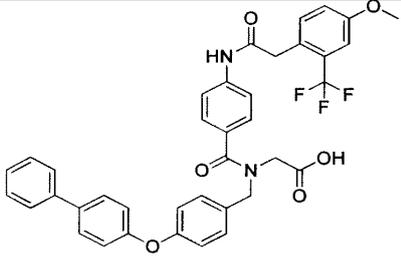
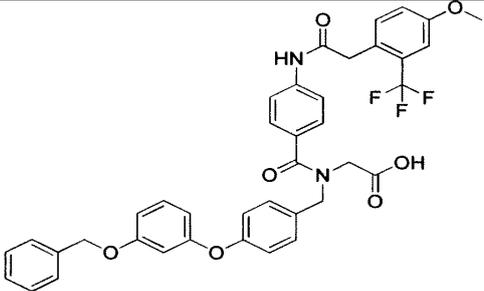
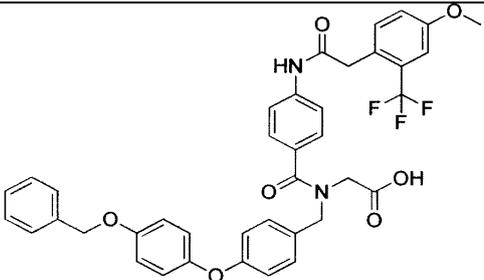
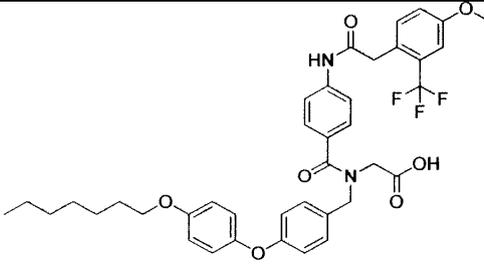
ESTRUCTURA	NÚMERO DE COMPUESTO	TIEMPO DE RETENCIÓN DE CLEM (min)
	315	9,14
	316	10,02
	317	11,06
	318	11,03
	319	10,80
	320	11,14
	321	10,14

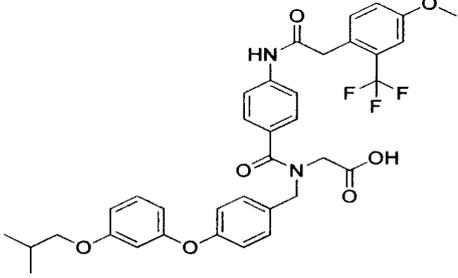
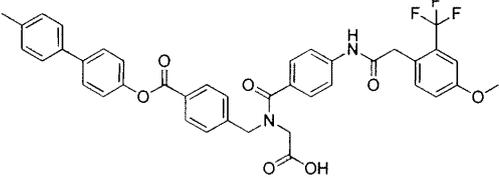
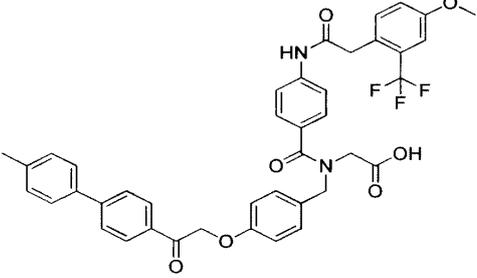
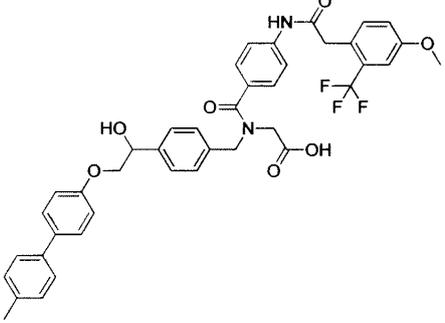
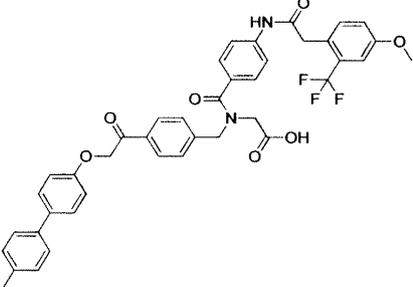
ESTRUCTURA	NÚMERO DE COMPUESTO	TIEMPO DE RETENCIÓN DE CLEM (min)
	322	10,74
	323	10,91
	324	10,82
	325	10,71
	326	10,42

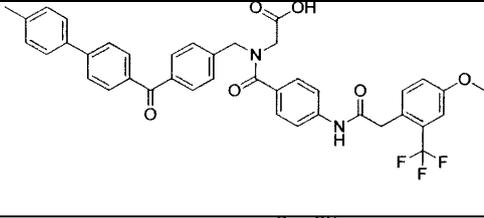
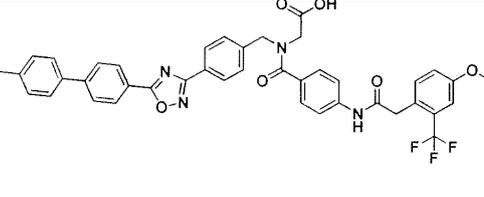
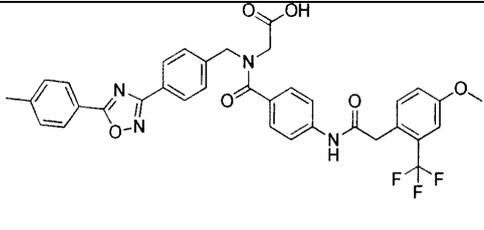
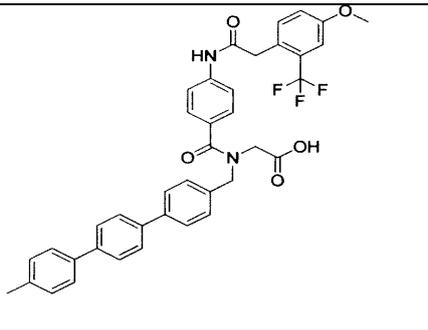
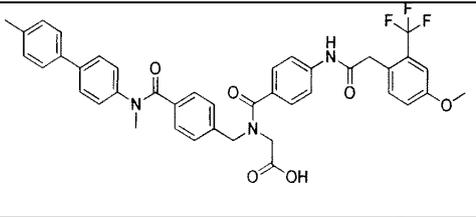
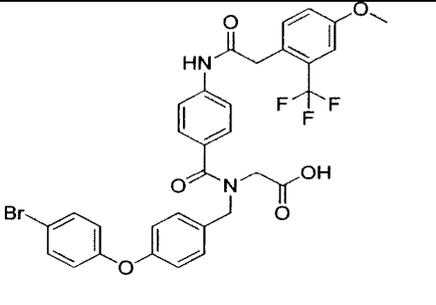
ESTRUCTURA	NÚMERO DE COMPUESTO	TIEMPO DE RETENCIÓN DE CLEM (min)
	327	7,34
	328	7,76
	329	8,25
	330	7,96
	331	8,11
	332	7,19

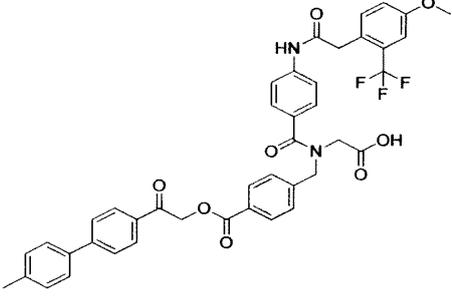
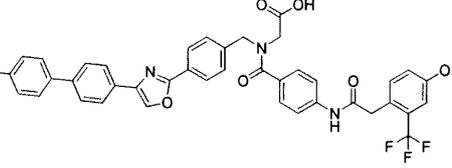
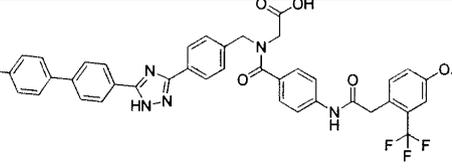
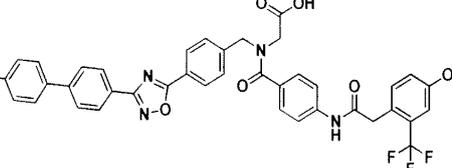
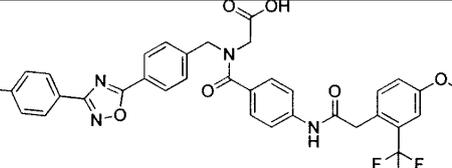
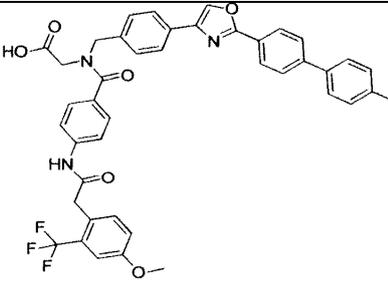
ESTRUCTURA	NÚMERO DE COMPUESTO	TIEMPO DE RETENCIÓN DE CLEM (min)
 <p>Chemical structure of compound 333: A complex molecule featuring a central benzimidazole ring system. One nitrogen of the benzimidazole is substituted with a 4-(4-methylphenyl)phenyl group. The other nitrogen is substituted with a 4-(4-methoxy-2,2,2-trifluoroethyl)phenyl group. The benzimidazole ring is further substituted with a 4-(4-methylphenyl)phenyl group and a 4-(4-methoxy-2,2,2-trifluoroethyl)phenyl group.</p>	333	7,83
 <p>Chemical structure of compound 334: A complex molecule featuring a central benzimidazole ring system. One nitrogen of the benzimidazole is substituted with a 4-(4-methylphenyl)phenyl group. The other nitrogen is substituted with a 4-(4-methoxy-2,2,2-trifluoroethyl)phenyl group. The benzimidazole ring is further substituted with a 4-(4-methylphenyl)phenyl group and a 4-(4-methoxy-2,2,2-trifluoroethyl)phenyl group.</p>	334	7,57
 <p>Chemical structure of compound 335: A complex molecule featuring a central benzimidazole ring system. One nitrogen of the benzimidazole is substituted with a 4-(4-methylphenyl)phenyl group. The other nitrogen is substituted with a 4-(4-methoxy-2,2,2-trifluoroethyl)phenyl group. The benzimidazole ring is further substituted with a 4-(4-methylphenyl)phenyl group and a 4-(4-methoxy-2,2,2-trifluoroethyl)phenyl group.</p>	335	8,83
 <p>Chemical structure of compound 336: A complex molecule featuring a central benzimidazole ring system. One nitrogen of the benzimidazole is substituted with a 4-(4-methylphenyl)phenyl group. The other nitrogen is substituted with a 4-(4-methoxy-2,2,2-trifluoroethyl)phenyl group. The benzimidazole ring is further substituted with a 4-(4-methylphenyl)phenyl group and a 4-(4-methoxy-2,2,2-trifluoroethyl)phenyl group.</p>	336	8,31
 <p>Chemical structure of compound 337: A complex molecule featuring a central benzimidazole ring system. One nitrogen of the benzimidazole is substituted with a 4-(4-methylphenyl)phenyl group. The other nitrogen is substituted with a 4-(4-methoxy-2,2,2-trifluoroethyl)phenyl group. The benzimidazole ring is further substituted with a 4-(4-methylphenyl)phenyl group and a 4-(4-methoxy-2,2,2-trifluoroethyl)phenyl group.</p>	337	8,38

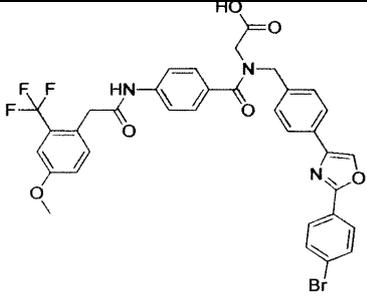
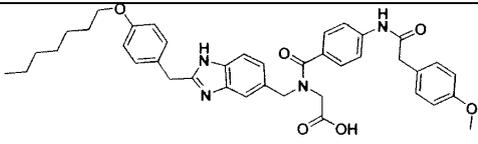
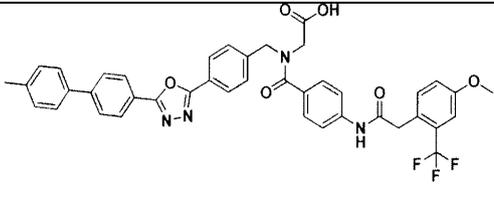
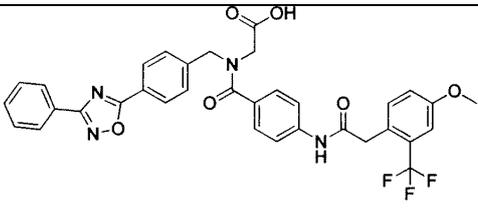
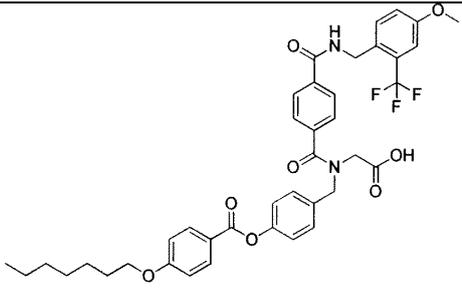
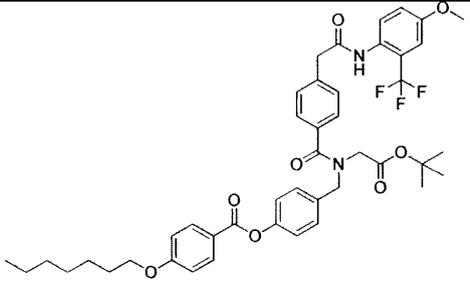
ESTRUCTURA	NÚMERO DE COMPUESTO	TIEMPO DE RETENCIÓN DE CLEM (min)
	338	7,62
	339	6,26
	340	8,84
	341	8,86
	342	8,52

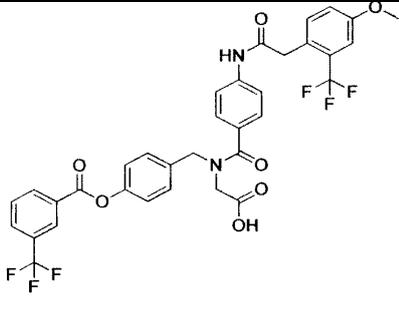
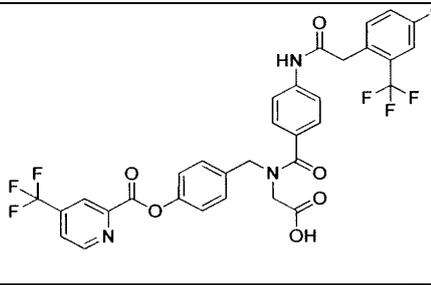
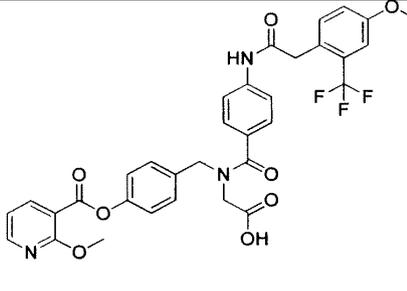
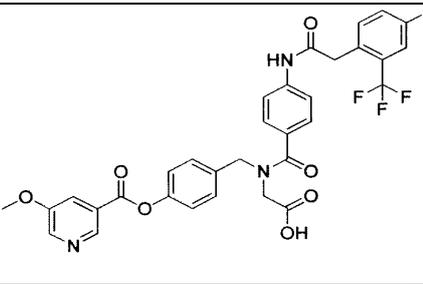
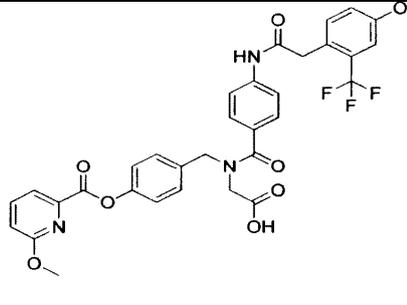
ESTRUCTURA	NÚMERO DE COMPUESTO	TIEMPO DE RETENCIÓN DE CLEM (min)
	343	8,31
	344	8,35
	345	8,24
	346	8,26
	347	9,96

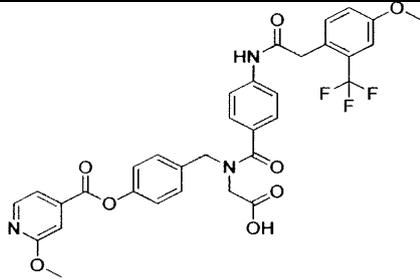
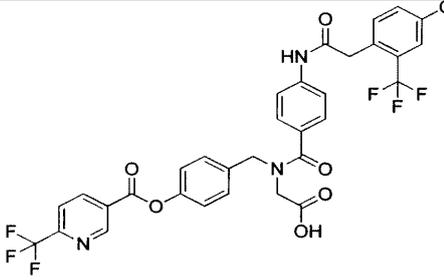
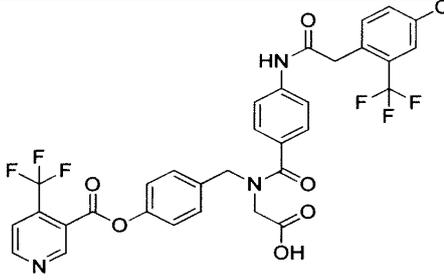
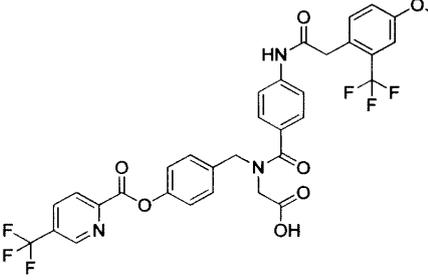
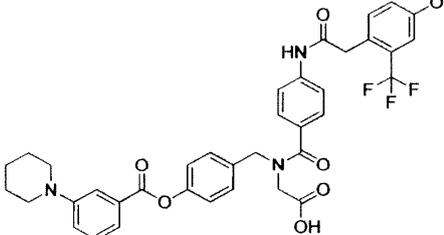
ESTRUCTURA	NÚMERO DE COMPUESTO	TIEMPO DE RETENCIÓN DE CLEM (min)
	348	8,54
	349	8,68
	350	8,25
	351	7,88
	352	8,27

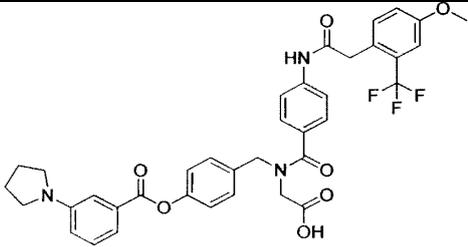
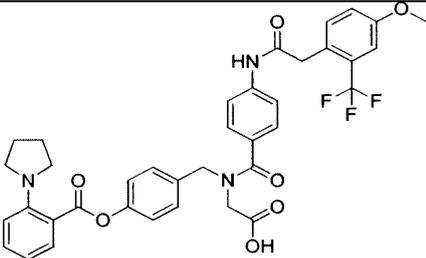
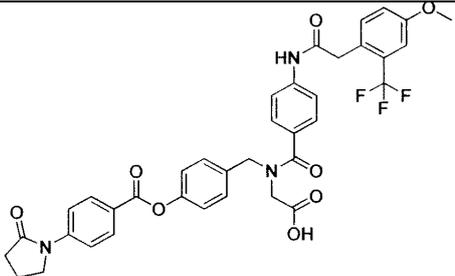
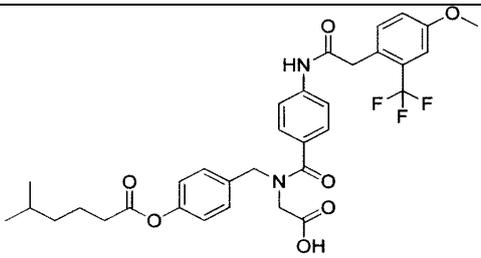
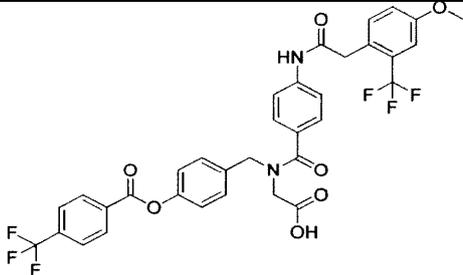
ESTRUCTURA	NÚMERO DE COMPUESTO	TIEMPO DE RETENCIÓN DE CLEM (min)
	353	8,26
	354	9,40
	355	7,97
	356	8,88
	357	7,51
	358	7,90

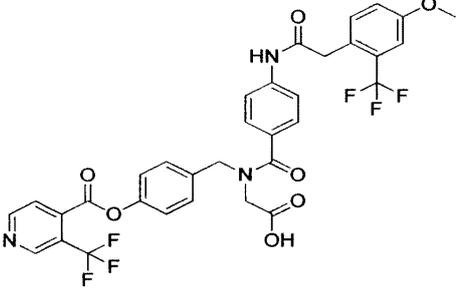
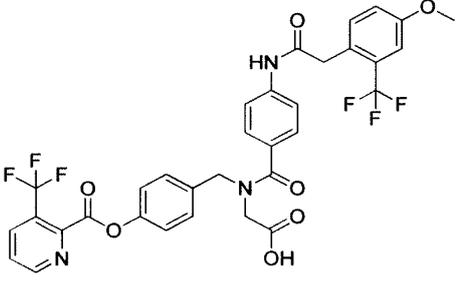
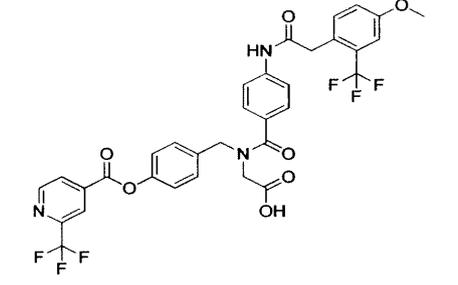
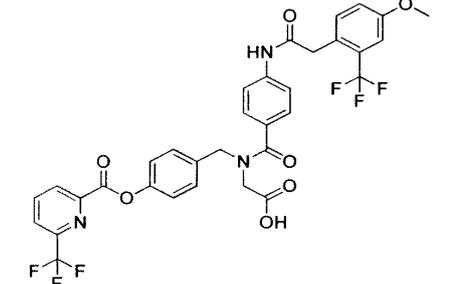
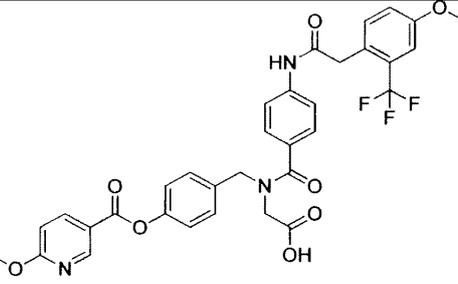
ESTRUCTURA	NÚMERO DE COMPUESTO	TIEMPO DE RETENCIÓN DE CLEM (min)
	359	8,48
	360	9,18
	361	7,72
	362	8,91
	363	8,01
	364	9,38

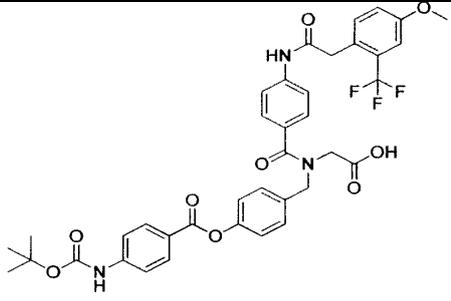
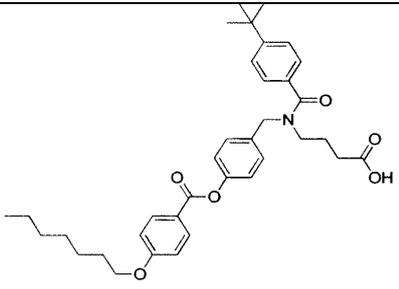
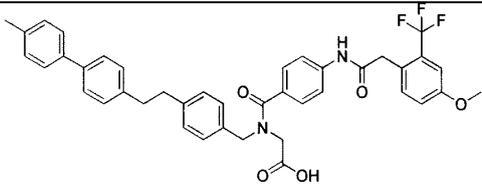
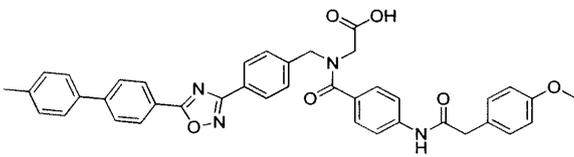
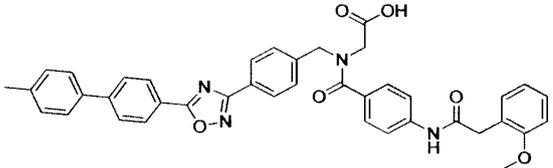
ESTRUCTURA	NÚMERO DE COMPUESTO	TIEMPO DE RETENCIÓN DE CLEM (min)
	365	8,42
	366	6,77
	367	8,40
	368	7,56
	369	11,42
	370	11,08

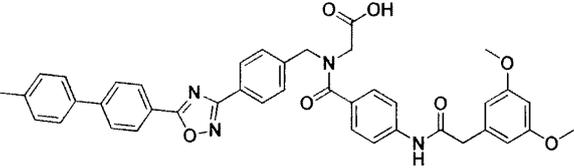
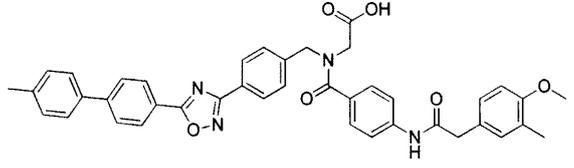
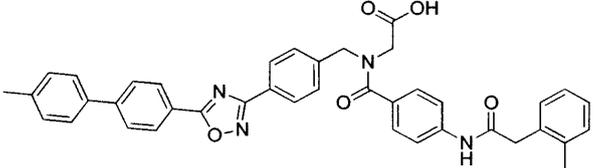
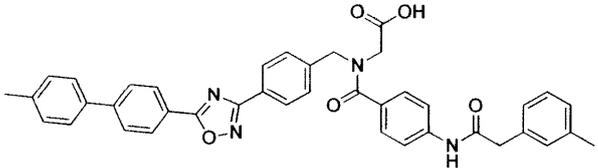
ESTRUCTURA	NÚMERO DE COMPUESTO	TIEMPO DE RETENCIÓN DE CLEM (min)
	371	7,69
	372	6,62
	373	6,31
	374	5,97
	375	6,53

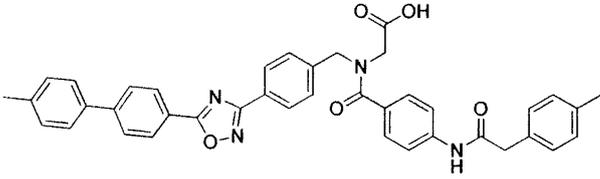
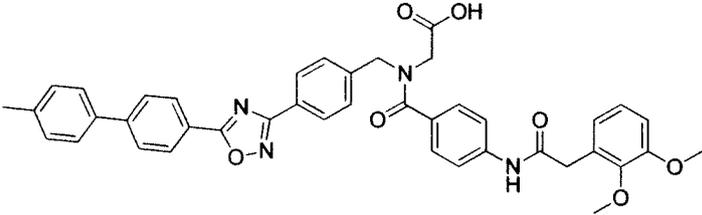
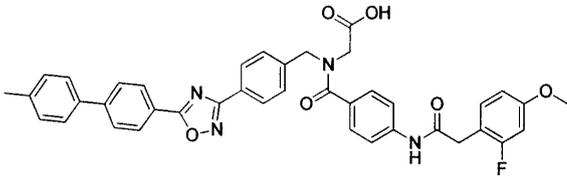
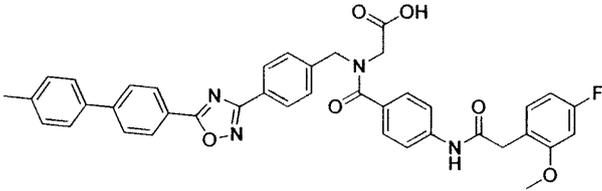
ESTRUCTURA	NÚMERO DE COMPUESTO	TIEMPO DE RETENCIÓN DE CLEM (min)
	376	6,70
	377	7,08
	378	6,49
	379	6,73
	380	7,38

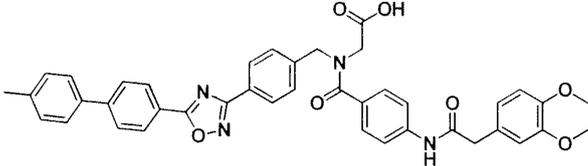
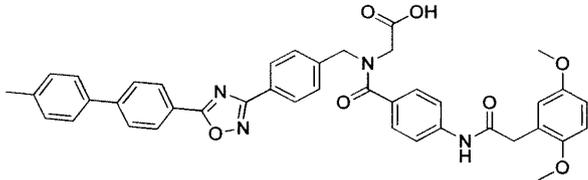
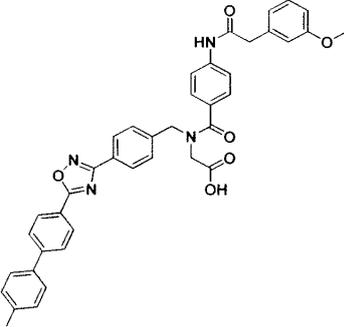
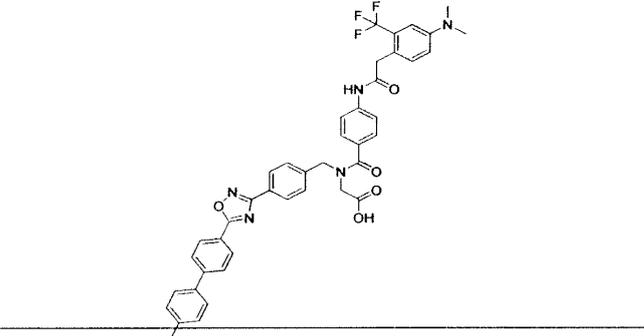
ESTRUCTURA	NÚMERO DE COMPUESTO	TIEMPO DE RETENCIÓN DE CLEM (min)
	381	8,18
	382	7,59
	383	6,26
	384	8,02
	385	7,81

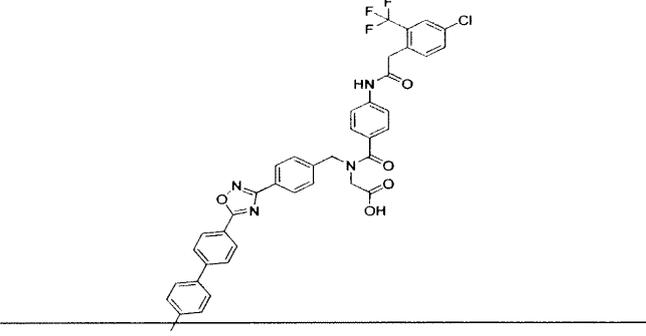
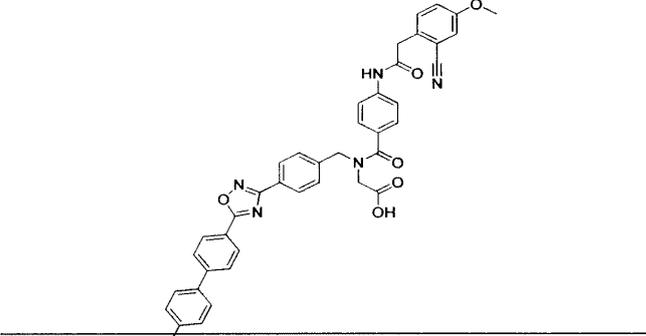
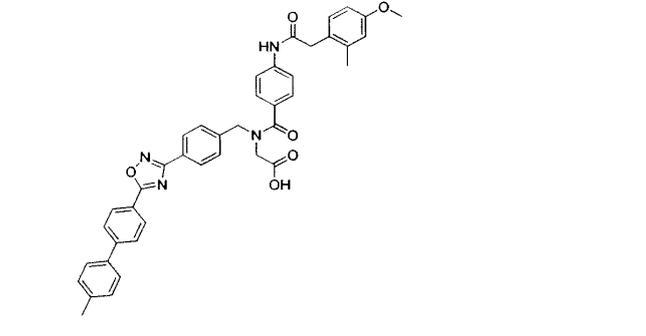
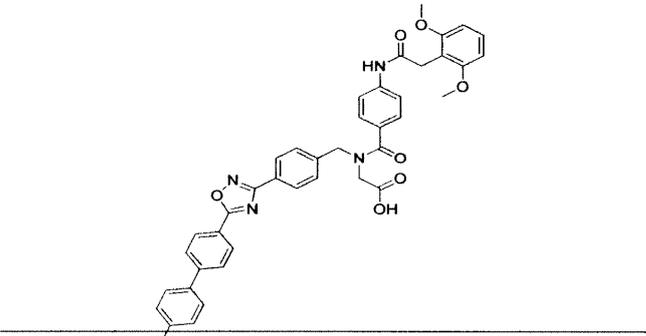
ESTRUCTURA	NÚMERO DE COMPUESTO	TIEMPO DE RETENCIÓN DE CLEM (min)
	386	6,53
	387	6,45
	388	7,01
	389	6,76
	390	6,69

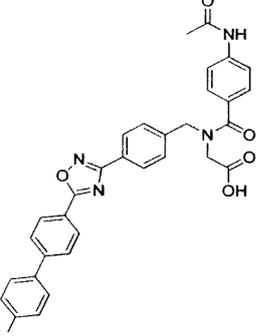
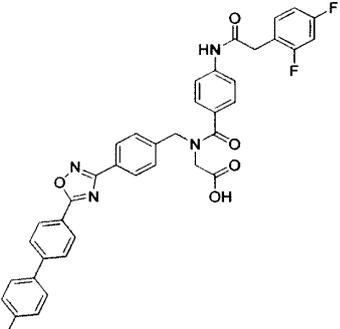
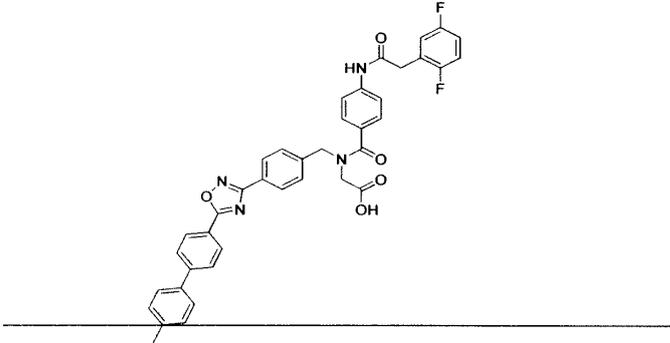
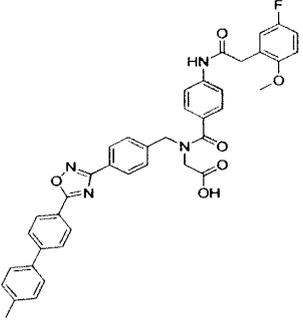
ESTRUCTURA	NÚMERO DE COMPUESTO	TIEMPO DE RETENCIÓN DE CLEM (min)
	391	7,58
	392	10,73
	393	9,32
	394	8,66
	395	8,85

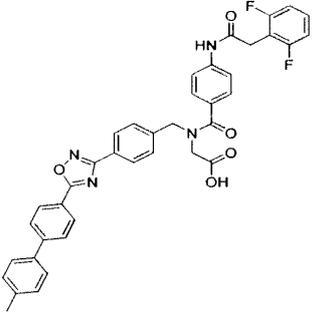
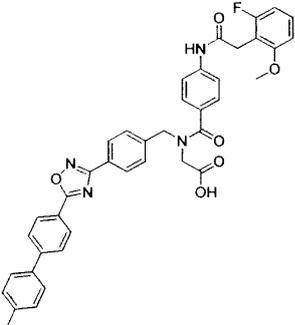
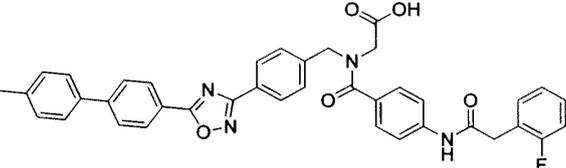
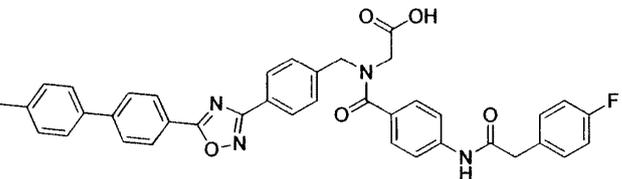
ESTRUCTURA	NÚMERO DE COMPUESTO	TIEMPO DE RETENCIÓN DE CLEM (min)
 <p>Chemical structure of compound 396: A biphenyl group is connected to a 1,2,4-oxadiazole ring. This ring is further connected to a benzene ring, which is linked via a methylene group to a nitrogen atom. The nitrogen atom is also bonded to a carboxylic acid group (-COOH) and a carbonyl group (-C(=O)-). The carbonyl group is connected to another benzene ring, which is linked via an amide group (-NH-) to a methylene group. This methylene group is connected to a benzene ring with two methoxy groups (-OCH₃).</p>	396	8,74
 <p>Chemical structure of compound 397: Similar to compound 396, but the benzene ring with two methoxy groups is substituted with a methyl group (-CH₃) at the 3-position.</p>	397	9,11
 <p>Chemical structure of compound 398: Similar to compound 396, but the benzene ring with two methoxy groups is substituted with a methyl group (-CH₃) at the 4-position.</p>	398	9,07
 <p>Chemical structure of compound 399: Similar to compound 396, but the benzene ring with two methoxy groups is substituted with a methyl group (-CH₃) at the 5-position.</p>	399	9,15

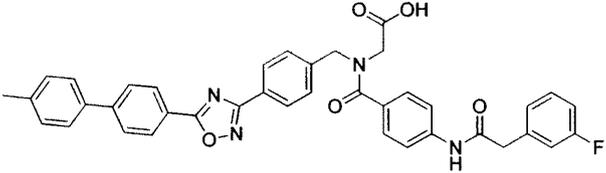
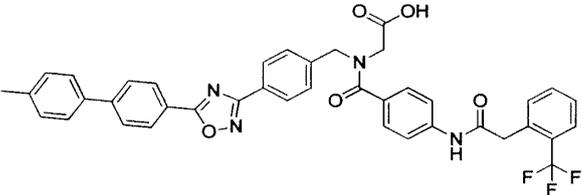
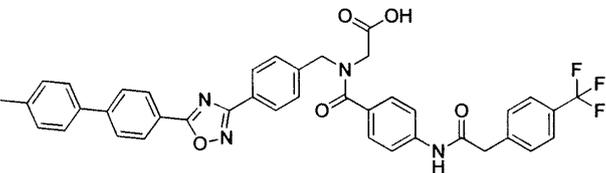
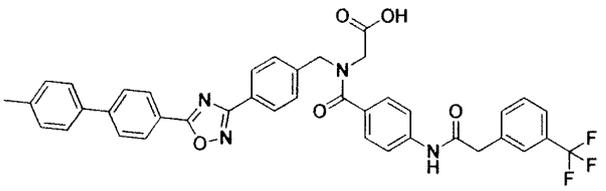
ESTRUCTURA	NÚMERO DE COMPUESTO	TIEMPO DE RETENCIÓN DE CLEM (min)
	400	9,13
	401	8,76
	402	8,82
	403	8,74

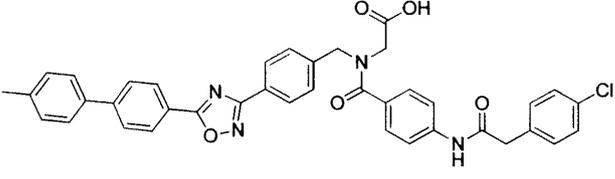
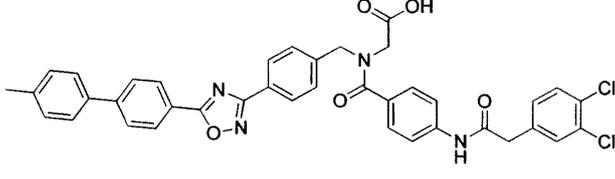
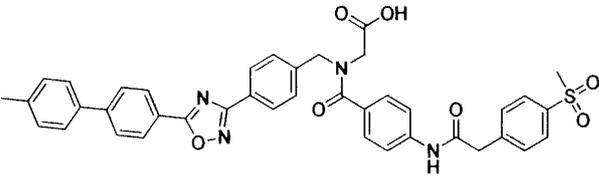
ESTRUCTURA	NÚMERO DE COMPUESTO	TIEMPO DE RETENCIÓN DE CLEM (min)
	404	8,29
	405	8,80
	406	8,71
	407	9,60

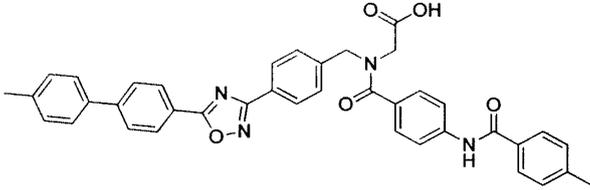
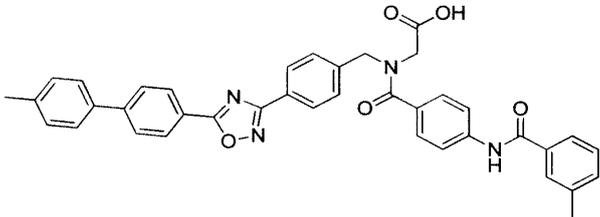
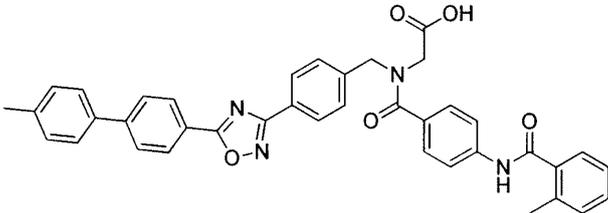
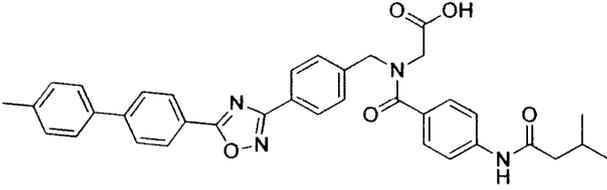
ESTRUCTURA	NÚMERO DE COMPUESTO	TIEMPO DE RETENCIÓN DE CLEM (min)
	408	9,84
	409	8,63
	410	8,95
	411	9,02

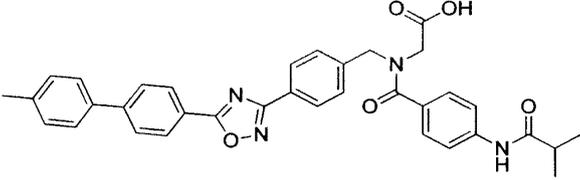
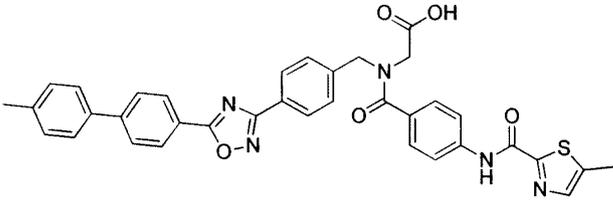
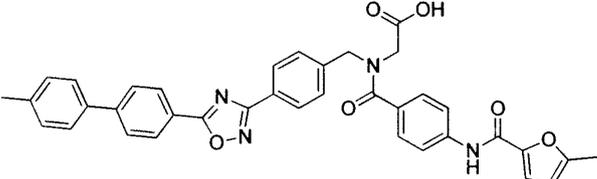
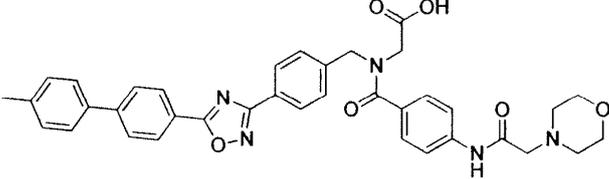
ESTRUCTURA	NÚMERO DE COMPUESTO	TIEMPO DE RETENCIÓN DE CLEM (min)
	412	7,46
	413	8,91
	414	8,88
	415	8,90

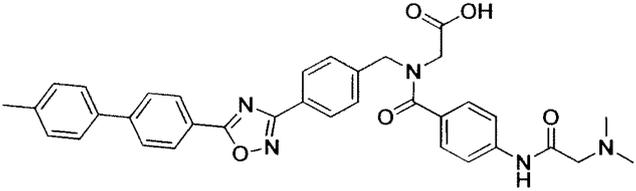
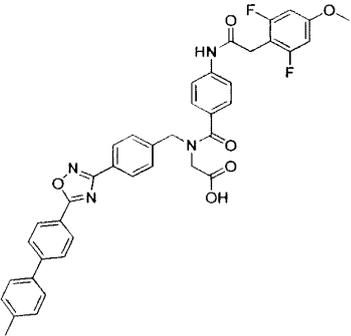
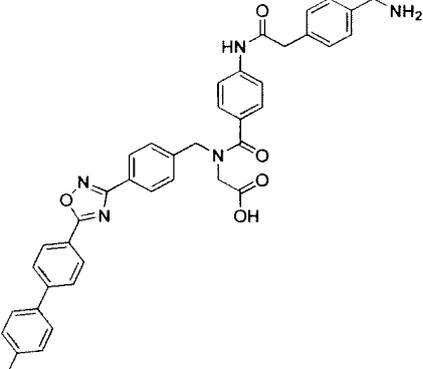
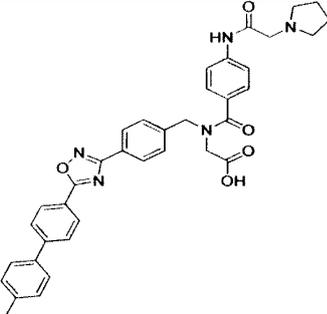
ESTRUCTURA	NÚMERO DE COMPUESTO	TIEMPO DE RETENCIÓN DE CLEM (min)
	416	8,84
	417	8,91
	418	8,81
	419	8,85

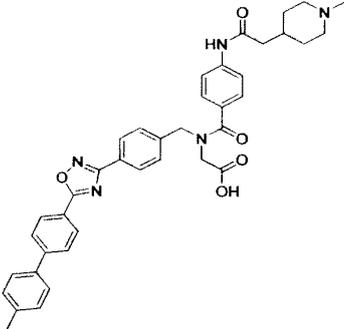
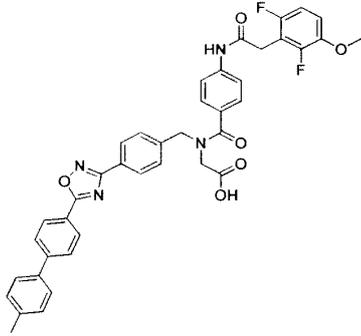
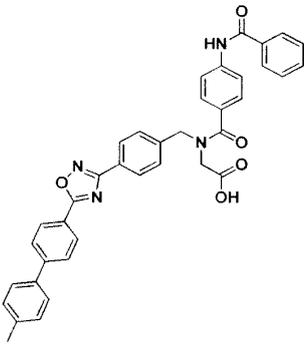
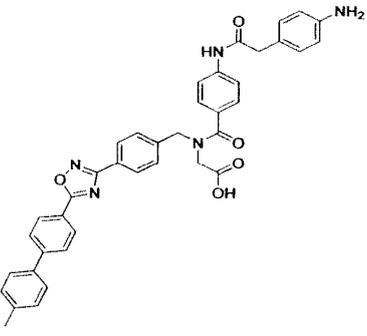
ESTRUCTURA	NÚMERO DE COMPUESTO	TIEMPO DE RETENCIÓN DE CLEM (min)
	420	8,88
	421	9,29
	422	9,43
	423	9,44

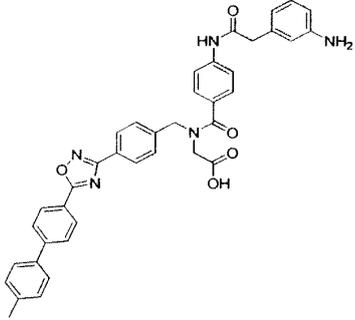
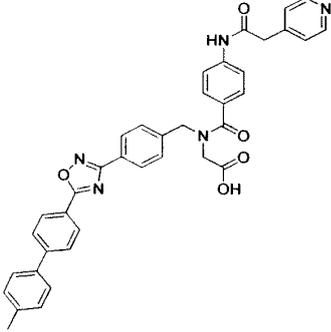
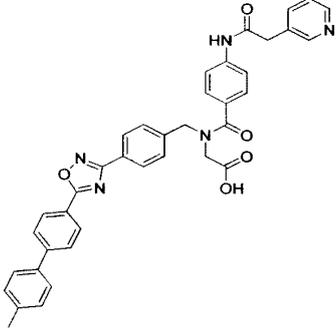
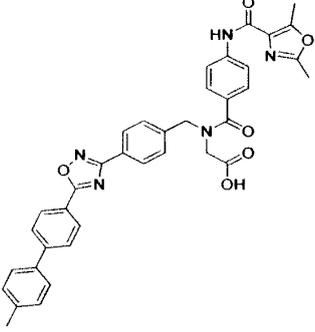
ESTRUCTURA	NÚMERO DE COMPUESTO	TIEMPO DE RETENCIÓN DE CLEM (min)
	424	9,46
	425	9,26
	426	9,71
	427	7,84

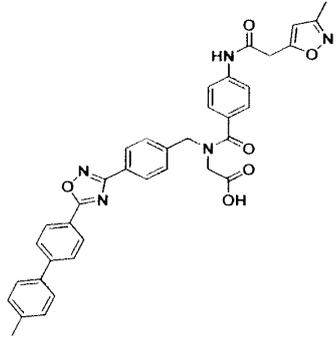
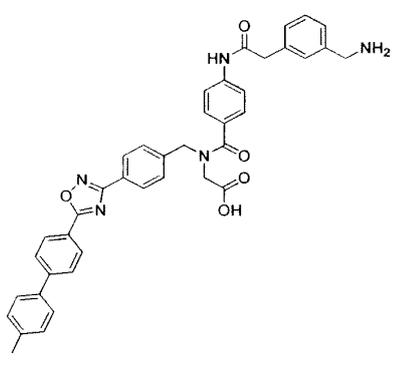
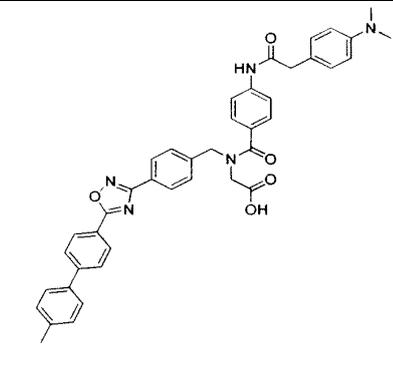
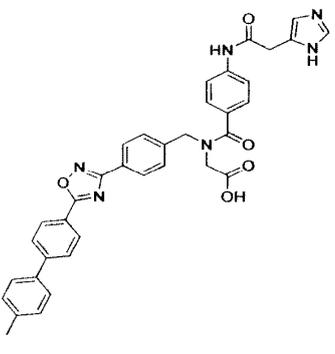
ESTRUCTURA	NÚMERO DE COMPUESTO	TIEMPO DE RETENCIÓN DE CLEM (min)
	428	9,11
	429	9,15
	430	8,94
	431	8,70

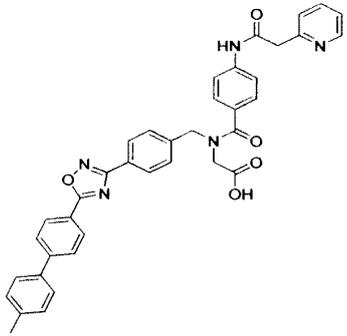
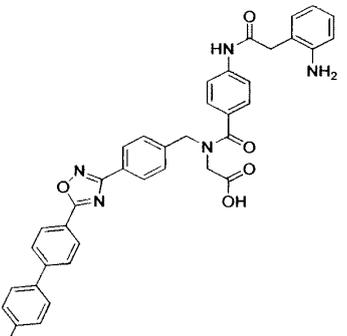
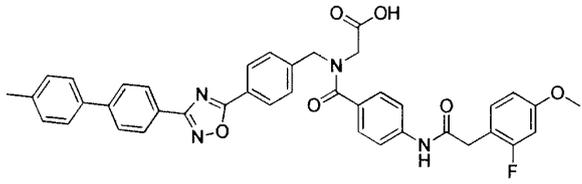
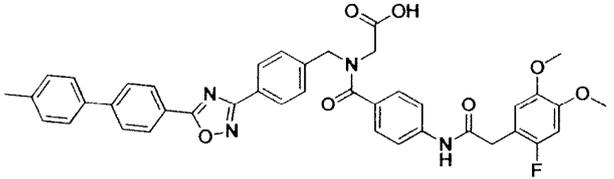
ESTRUCTURA	NÚMERO DE COMPUESTO	TIEMPO DE RETENCIÓN DE CLEM (min)
	432	8,34
	433	8,95
	434	8,52
	435	5,98

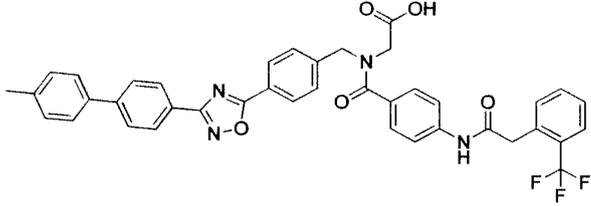
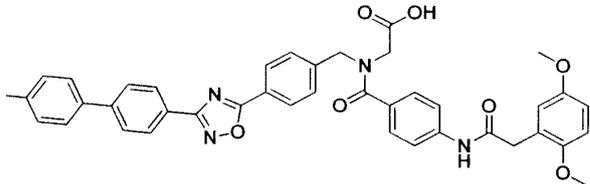
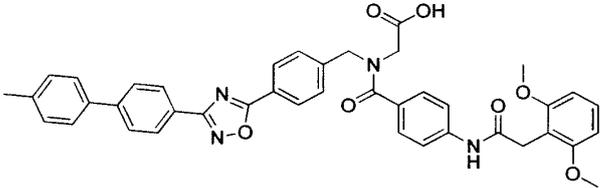
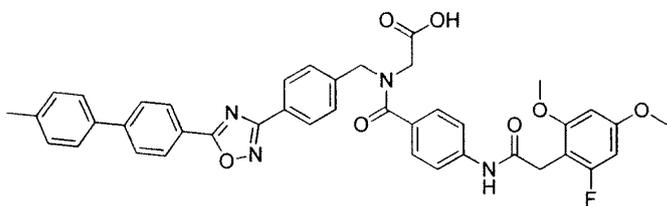
ESTRUCTURA	NÚMERO DE COMPUESTO	TIEMPO DE RETENCIÓN DE CLEM (min)
	436	5,91
	437	9,03
	438	5,74
	439	5,99

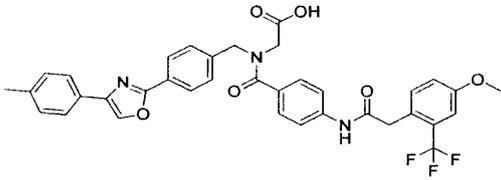
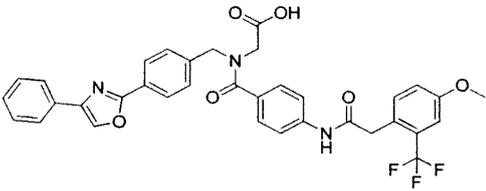
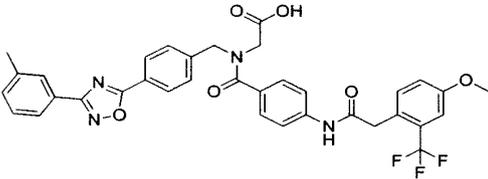
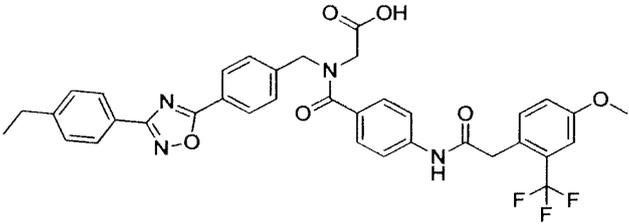
ESTRUCTURA	NÚMERO DE COMPUESTO	TIEMPO DE RETENCIÓN DE CLEM (min)
	440	5,27
	441	8,75
	442	8,68
	443	6,46

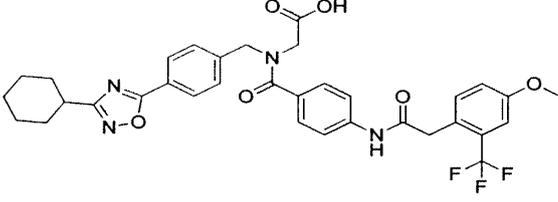
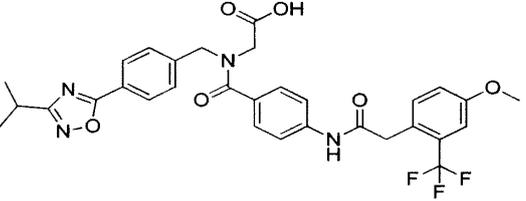
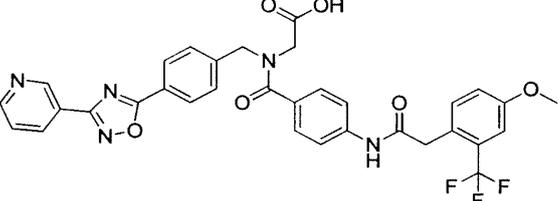
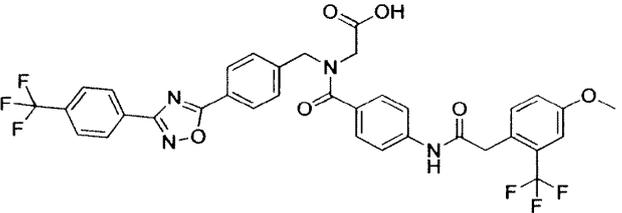
ESTRUCTURA	NÚMERO DE COMPUESTO	TIEMPO DE RETENCIÓN DE CLEM (min)
	444	6,82
	445	5,58
	446	5,91
	447	8,85

ESTRUCTURA	NÚMERO DE COMPUESTO	TIEMPO DE RETENCIÓN DE CLEM (min)
	448	7,92
	449	5,46
	450	7,33
	451	4,89

ESTRUCTURA	NÚMERO DE COMPUESTO	TIEMPO DE RETENCIÓN DE CLEM (min)
	452	6,63
	453	6,50
	454	8,92
	455	8,49

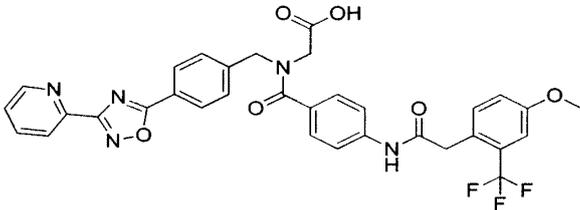
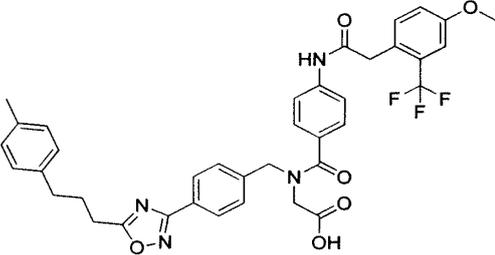
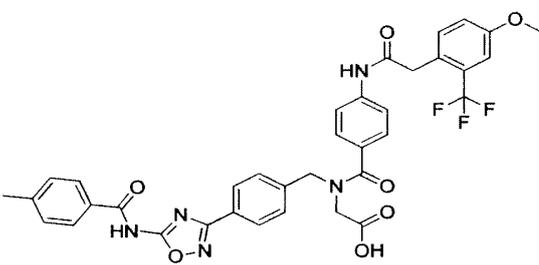
ESTRUCTURA	NÚMERO DE COMPUESTO	TIEMPO DE RETENCIÓN DE CLEM (min)
	456	9,37
	457	8,94
	458	9,08
	459	9,01

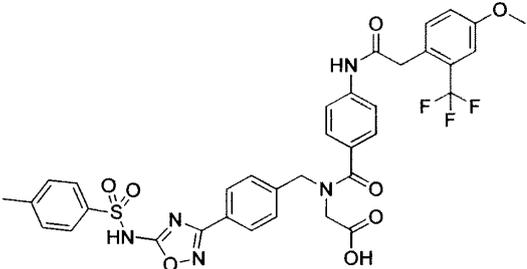
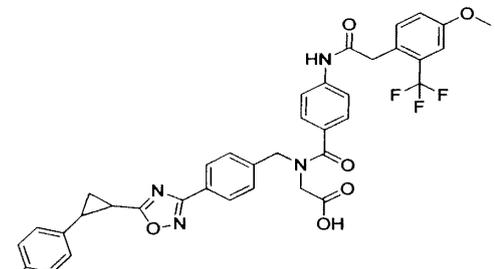
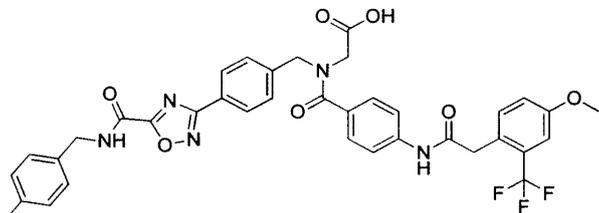
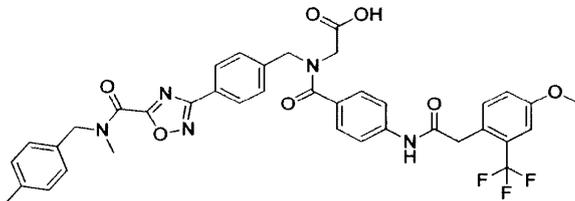
ESTRUCTURA	NÚMERO DE COMPUESTO	TIEMPO DE RETENCIÓN DE CLEM (min)
	460	7,83
	461	7,38
	462	9,72
	463	9,66

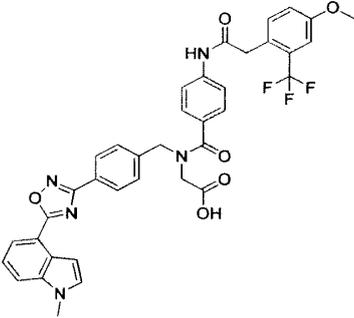
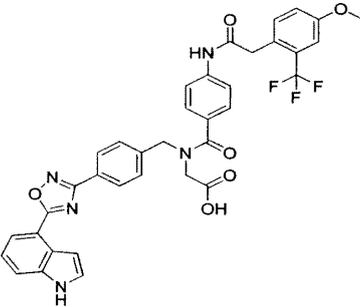
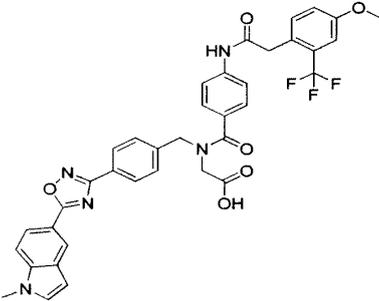
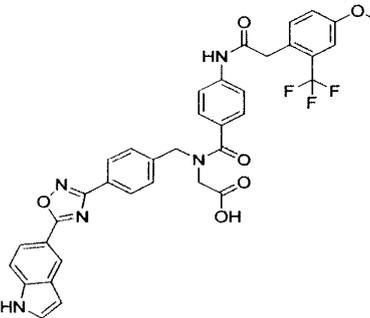
ESTRUCTURA	NÚMERO DE COMPUESTO	TIEMPO DE RETENCIÓN DE CLEM (min)
	464	9,66
	465	8,44
	466	7,72
	467	10,04

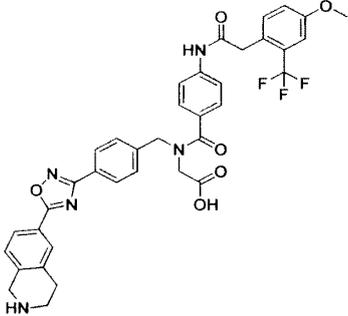
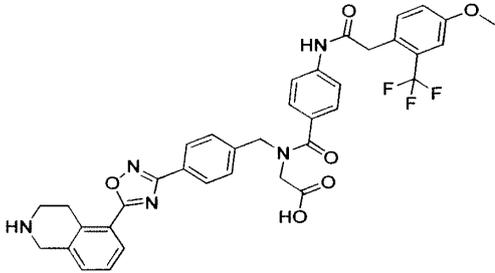
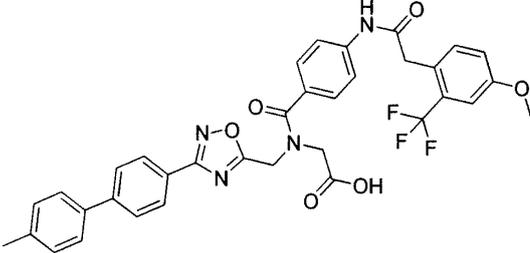
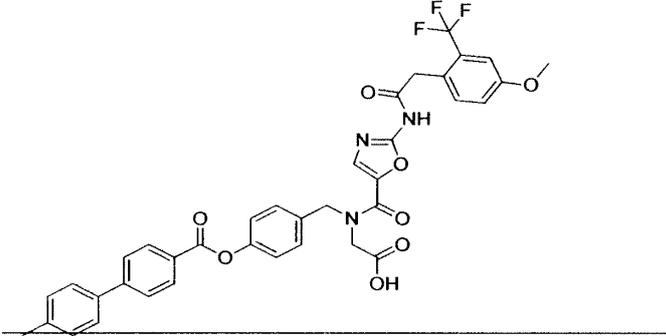
ESTRUCTURA	NÚMERO DE COMPUESTO	TIEMPO DE RETENCIÓN DE CLEM (min)
	468	9,13
	469	8,46
	470	7,88
	471	8,49

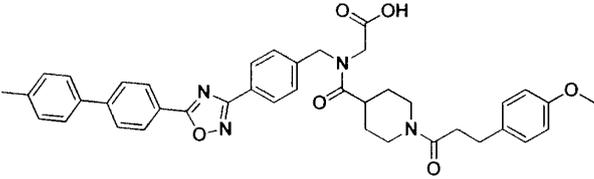
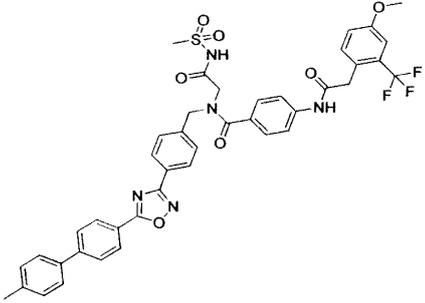
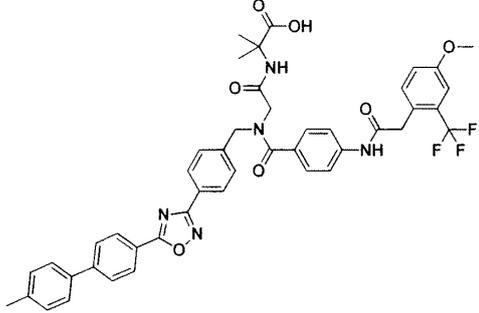
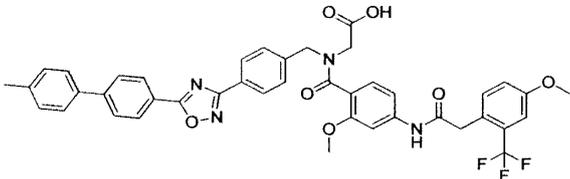
ESTRUCTURA	NÚMERO DE COMPUESTO	TIEMPO DE RETENCIÓN DE CLEM (min)
	472	7,29
	473	9,59
	474	10,09
	475	9,37

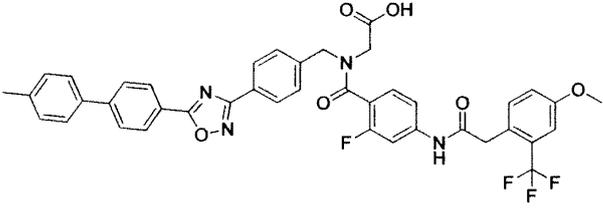
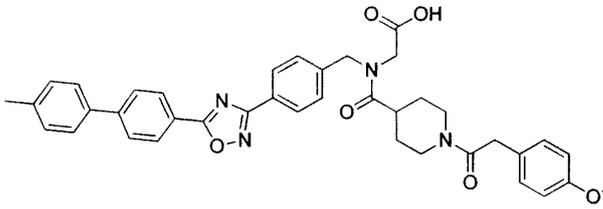
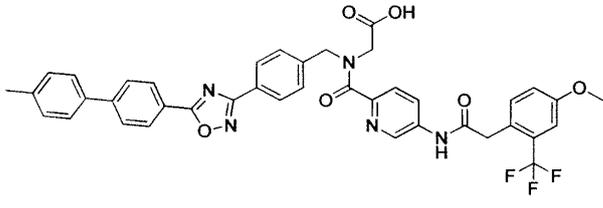
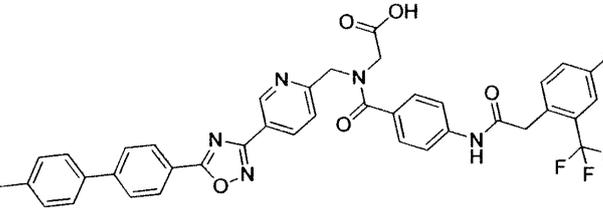
ESTRUCTURA	NÚMERO DE COMPUESTO	TIEMPO DE RETENCIÓN DE CLEM (min)
	476	7,78
	477	8,00
	478	8,30
	479	6,54

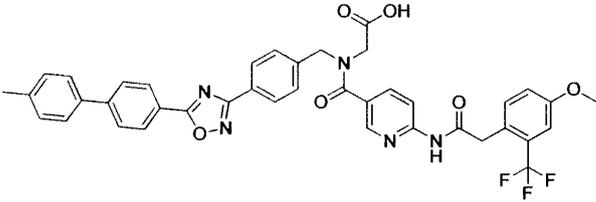
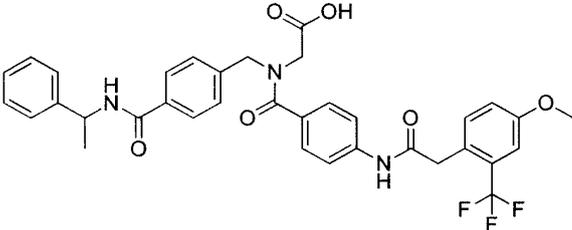
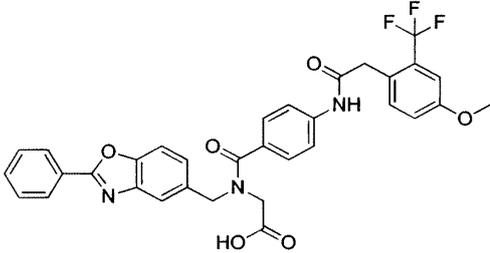
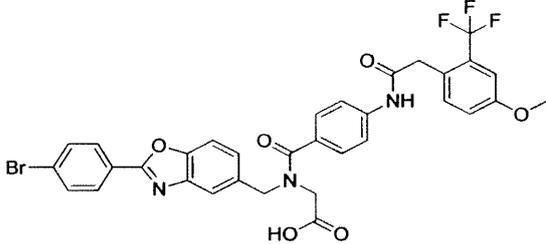
ESTRUCTURA	NÚMERO DE COMPUESTO	TIEMPO DE RETENCIÓN DE CLEM (min)
	480	5,74
	481	8,26
	482	7,11
	483	7,41

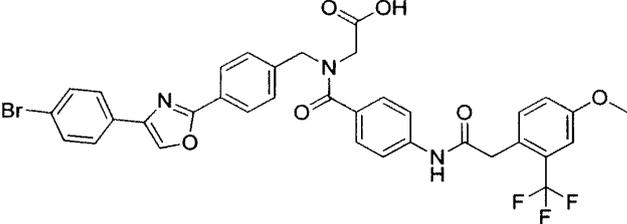
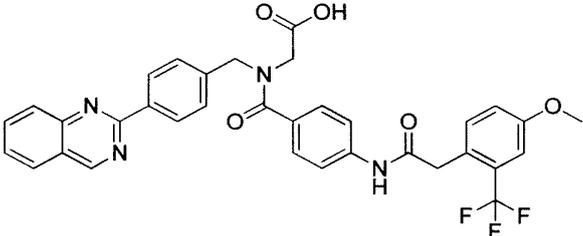
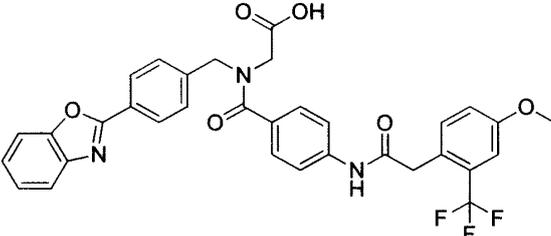
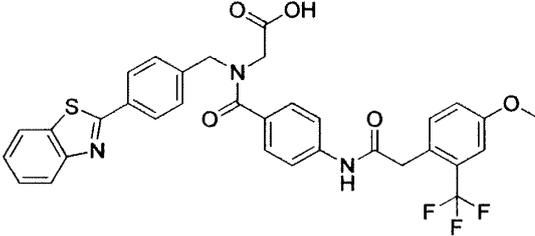
ESTRUCTURA	NÚMERO DE COMPUESTO	TIEMPO DE RETENCIÓN DE CLEM (min)
	484	9,39
	485	8,60
	486	9,37
	487	8,70

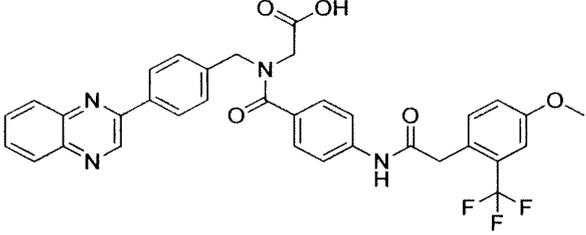
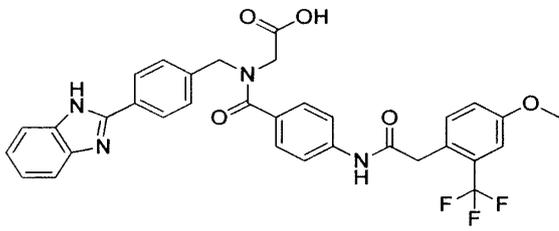
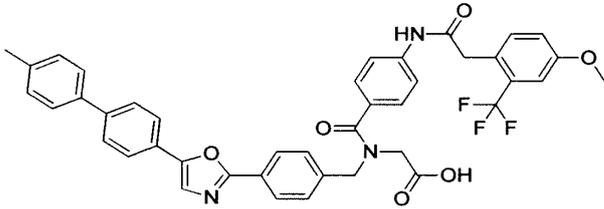
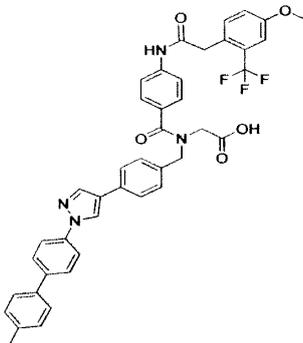
ESTRUCTURA	NÚMERO DE COMPUESTO	TIEMPO DE RETENCIÓN DE CLEM (min)
	488	6,55
	489	6,66
	490	8,04
	491	9,82

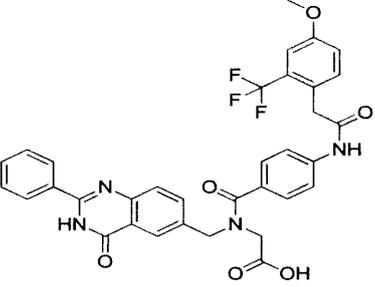
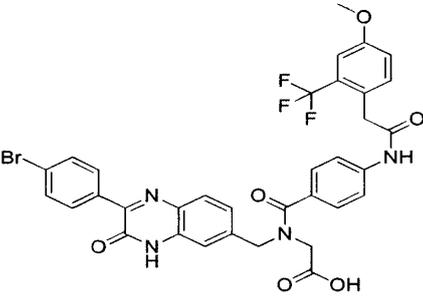
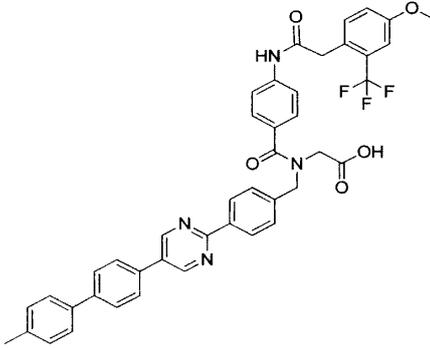
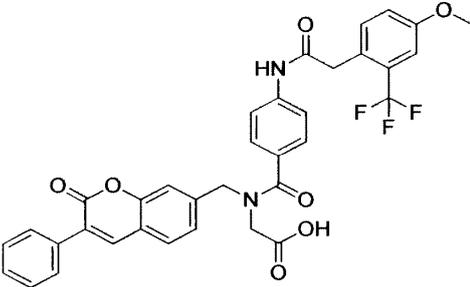
ESTRUCTURA	NÚMERO DE COMPUESTO	TIEMPO DE RETENCIÓN DE CLEM (min)
	492	10,05
	493	11,03
	494	11,67
	495	9,49

ESTRUCTURA	NÚMERO DE COMPUESTO	TIEMPO DE RETENCIÓN DE CLEM (min)
 <p>Chemical structure of compound 496: A biphenyl group is linked to a 1,2,4-oxadiazole ring. This ring is connected to a benzene ring, which is further linked to a methylene group. This methylene group is attached to a nitrogen atom that is part of a carboxylic acid group (-COOH) and also bonded to a carbonyl group (-C(=O)-). This carbonyl group is attached to a benzene ring with a fluorine substituent. This benzene ring is linked to an amide group (-NH-C(=O)-), which is further attached to a methylene group. This methylene group is attached to a benzene ring with a methoxy group (-OCH3) and a trifluoromethyl group (-CF3).</p>	496	9,64
 <p>Chemical structure of compound 497: A biphenyl group is linked to a 1,2,4-oxadiazole ring. This ring is connected to a benzene ring, which is further linked to a methylene group. This methylene group is attached to a nitrogen atom that is part of a carboxylic acid group (-COOH) and also bonded to a carbonyl group (-C(=O)-). This carbonyl group is attached to a piperidine ring. The piperidine ring is further linked to a methylene group, which is attached to a nitrogen atom. This nitrogen atom is part of an amide group (-NH-C(=O)-), which is further attached to a methylene group. This methylene group is attached to a benzene ring with a methoxy group (-OCH3).</p>	497	10,02
 <p>Chemical structure of compound 498: A biphenyl group is linked to a 1,2,4-oxadiazole ring. This ring is connected to a benzene ring, which is further linked to a methylene group. This methylene group is attached to a nitrogen atom that is part of a carboxylic acid group (-COOH) and also bonded to a carbonyl group (-C(=O)-). This carbonyl group is attached to a pyridine ring. This pyridine ring is linked to an amide group (-NH-C(=O)-), which is further attached to a methylene group. This methylene group is attached to a benzene ring with a methoxy group (-OCH3) and a trifluoromethyl group (-CF3).</p>	498	9,27
 <p>Chemical structure of compound 499: A biphenyl group is linked to a 1,2,4-oxadiazole ring. This ring is connected to a pyridine ring. This pyridine ring is further linked to a methylene group. This methylene group is attached to a nitrogen atom that is part of a carboxylic acid group (-COOH) and also bonded to a carbonyl group (-C(=O)-). This carbonyl group is attached to a benzene ring. This benzene ring is linked to an amide group (-NH-C(=O)-), which is further attached to a methylene group. This methylene group is attached to a benzene ring with a methoxy group (-OCH3) and a trifluoromethyl group (-CF3).</p>	499	8,82

ESTRUCTURA	NÚMERO DE COMPUESTO	TIEMPO DE RETENCIÓN DE CLEM (min)
	500	9,35
	501	6,22
	502	6,88
	503	7,76

ESTRUCTURA	NÚMERO DE COMPUESTO	TIEMPO DE RETENCIÓN DE CLEM (min)
	504	8,23
	505	8,59
	506	8,63
	507	9,01

ESTRUCTURA	NÚMERO DE COMPUESTO	TIEMPO DE RETENCIÓN DE CLEM (min)
	508	8,30
	509	6,52
	510	8,91
	511	8,80

ESTRUCTURA	NÚMERO DE COMPUESTO	TIEMPO DE RETENCIÓN DE CLEM (min)
	512	5,65
	513	7,03
	514	9,08
	515	6,79

Ensayos biológicos

Procedimientos de ensayo

5 *Ensayo de AMPc de cambio de PAM GLP-1: respuesta a la dosis de ligando peptídico en presencia de una concentración fija de compuesto*

Se adquirió una línea celular CRE-bla CHO-K1 que expresa GLP-1R de invitrogen. Las células se sembraron en

5 placas de fondo plano blancas de 384 pocillos a 5000 células/pocillo/20 µl de medio de crecimiento (DMEM-alto en glucosa, FBS dializado al 10%, NEAA 0,1 mM, Hepes 25 mM, 100U/ml de penicilina/100µg/ml de estreptomicina, 5 µg/ml de blasticidina, 600 µg/ml de higromicina) y se incubaron durante 18 h a 37°C en CO₂ al 5%. El medio de cultivo se reemplazó con 12 µl de tampón de ensayo (Solución salina equilibrada de Hanks, Hepes 10 mM, BSA al 0,1%, pH 7,4). Se generó una curva de respuesta a la dosis (12 puntos) 5x de péptido en tampón de ensayo que contenía IBMX 1,5 mM, DMSO al 12,5% y 50 µM de compuesto. El ligando peptídico era GLP-1(9-36) o RP-101868. Se añadió la mezcla de respuesta a dosis de péptido 5x más compuesto (3 µl) y se incubaron las células durante 30 min a 37°C. Se llevó a cabo la detección directa del AMPc usando el kit de AMPc HitHunter DiscoverX según las instrucciones del fabricante y se leyó la luminiscencia usando un lector de placas SpectraMax M5. La luminiscencia se analizó mediante regresión no lineal para determinar la CE₅₀ y la Emax. Se incluyó una respuesta a la dosis de GLP-1(7-36) para determinar la eficacia máxima.

Ensayo de CE₂₀ de PAM de GLP-1(9-36): respuesta a la dosis de compuesto en presencia de una concentración fija de GLP-1(9-36)

15 Se sembraron células GLP-1R CRE-bla CHO-K1 en placas de fondo plano blancas de 384 pocillos a 10.000 células/pocillo/20 µl de medio de crecimiento (DMEM-alto en glucosa, FBS dializado al 10%, NEAA 0,1 mM, Hepes 25 mM, 100U/ml de penicilina/100µg/ml de estreptomicina, 5 µg/ml de blasticidina, 600 µg/ml de higromicina) y se incubaron durante 18 h a 37°C en CO₂ al 5%. El medio de cultivo se reemplazó con 12 µl de tampón de ensayo (Solución salina equilibrada de Hanks, Hepes 10 mM, BSA al 0,1%, pH 7,4). Se generó una curva de respuesta a la dosis (12 puntos) 5x de compuesto en tampón de ensayo que contenía IBMX 1,5 mM, DMSO al 12,5%. El GLP-1(9-36) se diluyó a 4,2 µM en tampón de ensayo que contenía IBMX 1,5 mM y DMSO al 12,5%. Se añadió la respuesta a la dosis de compuesto 5x (3 µl) seguido de 0,5 µl de GLP-1(9-36) y las células se incubaron durante 30 min a 37°C. Se llevó a cabo la detección directa del AMPc usando el kit de AMPc HitHunter DiscoverX según las instrucciones del fabricante y se leyó la luminiscencia usando un lector de placas SpectraMax M5. La luminiscencia se convirtió a AMPc total usando una curva patrón de AMPc y los datos se analizaron mediante regresión no lineal para determinar la CE₅₀ y la Emax.

Secuencias de péptidos:

GLP-1 (7-36): HAEGTFTSDVSSYLEGQAAKEFIAWLKGR-NH₂ (SEQ ID NO: 1)

GLP-1 (9-36): EGTFTSDVSSYLEGQAAKEFIAWLKGR-NH₂ (SEQ ID NO: 2)

30 RP-101868: GEGTFTS-Nle-LSKQMEEEEAVRLFIEWLKNR-NH₂ (SEQ ID NO: 3)

GLP-1 (7-36) se adquirió de GenScript. GLP-1 (9-36) y RP-101868 (Ex_RPG-14) se adquirieron de Biopeptide Co., Inc.

35 *Actividad de GLP-1 comunicada*

Los datos de actividad para moduladores de GLP-1 seleccionados se muestran en la *tabla 2*. El intervalo de actividad de PAM de *GLP-1 (9-36)* se indica del modo siguiente: + indica una actividad <10 nM, ++ indica una actividad de entre 10 a 100 nM, +++ indica una actividad entre 100 a 1000 nM y ++++ indica una actividad > 1000 nM. N/A indica no disponible. El intervalo de *CE₂₀ de actividad de PAM de GLP-1 (9-36)* se indica del modo siguiente: + indica una actividad <1 µM, ++ indica una actividad de entre 1 a 5 µM, +++ indica una actividad entre 5 a 10 µM y ++++ indica una actividad > 10 µM. N/A indica no disponible.

Tabla 2

Número de compuesto	Actividad de PAM de GLP-1 (9-36)	CE ₂₀ de actividad de PAM de GLP-1 (9-36)
1	++	++
2	++	N/A
3	+	++
4	++	++
5	++	++
6	++	++
7	+++	N/A
8	++	+++

ES 2 634 716 T3

Número de compuesto	Actividad de PAM de GLP-1 (9-36)	CE ₂₀ de actividad de PAM de GLP-1 (9-36)
9	++	+++
10	++	++
11	++	++
12	++	+++
13	++	++
14	++	+++
15	++	+++
16	++	++
17	++	++
18	++	++
19	++	++++
20	+++	++++
21	+++	++++
22	+++	++++
23	++++	++++
24	++++	N/A
25	++++	N/A
26	++++	N/A
27	++++	N/A
28	++++	N/A
29	++++	N/A
30	++++	N/A
31	+++	N/A
32	++	++++
33	++++	N/A
34	++++	N/A
35	+++	N/A
36	+++	N/A
37	+++	N/A
38	+++	N/A
39	++	44
40	++	44
41	+++	N/A
42	+++	N/A

ES 2 634 716 T3

Número de compuesto	Actividad de PAM de GLP-1 (9-36)	CE ₂₀ de actividad de PAM de GLP-1 (9-36)
43	++++	N/A
44	++++	N/A
45	+++	N/A
46	++	444
47	+++	N/A
48	++++	N/A
49	++++	N/A
50	++++	N/A
51	+++	N/A
52	+++	N/A
53	++	++++
54	++++	N/A
55	++++	N/A
56	+++	N/A
57	+++	N/A
58	+++	N/A
59	+++	N/A
60	+++	N/A
61	++	++++
62	+++	N/A
63	++++	N/A
64	+++	N/A
65	+++	N/A
66	+++	++++
67	+++	++++
68	N/A	N/A
69	++++	N/A
70	+++	N/A
71	+++	N/A
72	+++	N/A
73	+++	++++
74	++++	++++
75	++++	++++
76	+++	++++

ES 2 634 716 T3

Número de compuesto	Actividad de PAM de GLP-1 (9-36)	CE ₂₀ de actividad de PAM de GLP-1 (9-36)
77	+++	N/A
78	+++	N/A
79	N/A	N/A
80	+++	++++
81	++	N/A
82	++++	++++
83	++++	++++
84	++++	N/A
85	+++	++++
86	++	++
87	+++	N/A
88	+++	++++
89	+++	++++
90	+++	++++
91	++++	N/A
92	+++	++++
93	+++	++++
94	+++	N/A
95	+++	N/A
96	+++	N/A
97	+++	N/A
98	+++	N/A
99	+++	N/A
100	+++	N/A
101	+++	N/A
102	+++	N/A
103	+++	N/A
104	+++	N/A
105	+++	+++
106	++	++
107	++	++
108	++	++
109	++++	N/A
110	++++	N/A

ES 2 634 716 T3

Número de compuesto	Actividad de PAM de GLP-1 (9-36)	CE ₂₀ de actividad de PAM de GLP-1 (9-36)
111	+++	N/A
112	++++	N/A
113	+++	N/A
114	+++	N/A
115	++++	N/A
116	++	+++
117	+++	N/A
118	++	++++
119	++	++
120	++	+++
121	++	++
122	++	++
123	++	N/A
124	++	++++
125	+++	N/A
126	+++	N/A
127	++	++
128	+++	++++
129	+++	N/A
130	+++	N/A
131	+++	++++
132	+++	N/A
133	+++	++++
134	+++	N/A
135	+++	N/A
136	+++	N/A
137	+++	N/A
138	+++	N/A
139	++++	N/A
140	++++	N/A
141	+++	N/A
142	+++	N/A
143	+++	N/A
144	+++	N/A

ES 2 634 716 T3

Número de compuesto	Actividad de PAM de GLP-1 (9-36)	CE ₂₀ de actividad de PAM de GLP-1 (9-36)
145	+++	N/A
146	+++	N/A
147	+++	N/A
148	+++	N/A
149	+++	N/A
150	+++	+++
151	+++	N/A
152	+++	N/A
153	+++	N/A
154	+++	N/A
155	+++	N/A
156	+++	N/A
157	+++	N/A
158	+++	N/A
159	+++	N/A
160	+++	++++
161	+++	++++
162	+++	+++
163	+++	N/A
164	+++	N/A
165	+++	++++
166	+++	+++
167	+++	N/A
168	++++	N/A
169	++++	N/A
170	+++	N/A
171	+++	N/A
172	+++	N/A
173	++++	N/A
174	+++	N/A
175	+++	++++
176	+++	N/A
177	+++	++++
178	+++	++++

ES 2 634 716 T3

Número de compuesto	Actividad de PAM de GLP-1 (9-36)	CE ₂₀ de actividad de PAM de GLP-1 (9-36)
179	+++	N/A
180	+++	N/A
181	+++	++++
182	+++	++++
183	+++	N/A
184	+++	N/A
185	+++	N/A
186	+++	N/A
187	+++	N/A
188	++	+++
189	++++	N/A
190	+++	N/A
191	+++	N/A
192	++	++
193	++++	N/A
194	++	+++
195	++	++
196	++	++
197	+++	+++
198	++	++
199	++	++
200	++	++
201	++	++
202	++	++
203	++	++
204	+++	++
205	+++	N/A
206	++	++
207	++	N/A
208	++	N/A
209	++	++
210	++	N/A
211	++	N/A
212	++	++

ES 2 634 716 T3

Número de compuesto	Actividad de PAM de GLP-1 (9-36)	CE ₂₀ de actividad de PAM de GLP-1 (9-36)
213	++	N/A
214	++	+++
215	++	+++
216	++	++
217	+++	N/A
218	+++	N/A
219	++++	N/A
220	+++	N/A
221	+++	N/A
222	+++	N/A
223	+++	N/A
224	++++	++++
225	++	++
226	++	+++
227	+++	N/A
228	+++	N/A
229	+++	++++
230	+++	N/A
231	+++	N/A
232	+++	++++
233	+++	N/A
234	+++	N/A
235	+++	++++
236	+++	N/A
237	+++	N/A
238	++	+++
239	+++	N/A
240	+++	N/A
241	+++	N/A
242	++++	++++
243	+++	++++
244	+++	N/A
245	+++	N/A
246	+++	++++

ES 2 634 716 T3

Número de compuesto	Actividad de PAM de GLP-1 (9-36)	CE ₂₀ de actividad de PAM de GLP-1 (9-36)
247	++++	N/A
248	+++	++++
249	+++	N/A
250	+++	N/A
251	+++	N/A
252	++++	N/A
253	+++	N/A
254	+++	N/A
255	+++	N/A
256	+++	N/A
257	+++	N/A
258	+++	N/A
259	+++	N/A
260	+++	N/A
261	+++	N/A
262	+++	N/A
263	+++	N/A
264	+++	N/A
265	+++	N/A
266	+++	N/A
267	+++	+++
268	+++	N/A
269	+++	N/A
270	++++	N/A
271	+++	N/A
272	++	++
273	+++	N/A
274	+++	N/A
275	+++	N/A
276	++++	N/A
277	++++	N/A
278	+++	N/A
279	++	++
280	+++	N/A

ES 2 634 716 T3

Número de compuesto	Actividad de PAM de GLP-1 (9-36)	CE ₂₀ de actividad de PAM de GLP-1 (9-36)
281	+++	++++
282	++	++
283	++	++
284	++	++
285	++	++
286	+++	N/A
287	++	++++
288	+++	++
289	+++	++++
290	+++	++
291	++	++
292	+++	++
293	++	++
294	+++	+++
295	+++	N/A
296	++++	N/A
297	++	++
298	++	++
299	++	++
300	++	+
301	+++	++++
302	++	++
303	++	++
304	+++	+++
305	++	++
306	++	++
307	++	++
308	+++	++
309	+++	+
310	++	++
311	++	++
312	++	N/A
313	++	+
314	++	+

ES 2 634 716 T3

Número de compuesto	Actividad de PAM de GLP-1 (9-36)	CE ₂₀ de actividad de PAM de GLP-1 (9-36)
315	++	++
316	++	++
317	+++	N/A
318	++++	N/A
319	++	++++
320	++	++
321	++	++
322	+++	N/A
323	+++	++
324	++	+
325	++	+
326	++	+
327	+++	N/A
328	+++	++++
329	+++	++++
330	+++	++++
331	++++	N/A
332	+++	N/A
333	++	+++
334	+++	++++
335	++	++++
336	++	++++
337	+++	N/A
338	+++	++++
339	++++	N/A
340	++	++++
341	+++	++++
342	+++	N/A
343	+++	N/A
344	+++	N/A
345	+++	N/A
346	+++	N/A
347	+++	++++
348	+++	N/A

ES 2 634 716 T3

Número de compuesto	Actividad de PAM de GLP-1 (9-36)	CE ₂₀ de actividad de PAM de GLP-1 (9-36)
349	++	+
350	+++	++++
351	+++	++++
352	+++	++++
353	+++	N/A
354	++	+
355	++	++
356	++	++
357	+++	N/A
358	+++	N/A
359	++	++
360	++	+
361	++	++
362	++	+
363	++	++
364	++	+
365	++	++
366	+++	N/A
367	++	++
368	++	+++
369	++	++
370	+++	++++
371	+++	N/A
372	+++	N/A
373	+++	N/A
374	++++	N/A
375	+++	N/A
376	+++	N/A
377	++++	N/A
378	+++	N/A
379	+++	N/A
380	+++	N/A
381	+++	N/A
382	+++	N/A

ES 2 634 716 T3

Número de compuesto	Actividad de PAM de GLP-1 (9-36)	CE ₂₀ de actividad de PAM de GLP-1 (9-36)
383	+++	N/A
384	+++	N/A
385	+++	++++
386	+++	N/A
387	++++	N/A
388	+++	N/A
389	++++	N/A
390	+++	N/A
391	+++	++++
392	+++	N/A
393	++	++
394	N/A	++
395	N/A	+
396	N/A	+
397	N/A	++
398	N/A	+
399	N/A	+
400	N/A	++
401	N/A	+
402	N/A	+
403	N/A	+
404	N/A	+
405	N/A	+
406	N/A	+
407	N/A	+
408	N/A	+
409	N/A	+
410	N/A	+
411	N/A	+
412	N/A	++++
413	N/A	++
414	N/A	++
415	N/A	+
416	N/A	+

ES 2 634 716 T3

Número de compuesto	Actividad de PAM de GLP-1 (9-36)	CE ₂₀ de actividad de PAM de GLP-1 (9-36)
417	N/A	+
418	N/A	+
419	N/A	III 1
420	N/A	+
421	N/A	+
422	N/A	++++
423	N/A	+
424	N/A	++
425	N/A	++++
426	N/A	++
427	N/A	++++
428	N/A	++++
429	N/A	++
430	N/A	++
431	N/A	+
432	N/A	++++
433	N/A	++++
434	N/A	++++
435	N/A	++++
436	N/A	++++
437	N/A	+
438	N/A	++++
439	N/A	++++
440	N/A	++++
441	N/A	+
442	N/A	+
443	N/A	++++
444	N/A	++++
445	N/A	++++
446	N/A	++++
447	N/A	+
448	N/A	++++
449	N/A	+++
450	N/A	++

ES 2 634 716 T3

Número de compuesto	Actividad de PAM de GLP-1 (9-36)	CE ₂₀ de actividad de PAM de GLP-1 (9-36)
451	N/A	++++
452	N/A	+
453	N/A	++
454	N/A	+
455	N/A	+
456	N/A	+
457	N/A	+
458	N/A	+
459	N/A	+
460	N/A	++++
461	N/A	++++
462	N/A	+++
463	N/A	++
464	N/A	++++
465	N/A	++++
466	N/A	++++
467	N/A	++
468	N/A	+++
469	N/A	++++
470	N/A	++++
471	N/A	++
472	N/A	++++
473	N/A	+++
474	N/A	++
475	N/A	++
476	N/A	++++
477	N/A	++++
478	N/A	++++
479	N/A	++++
480	N/A	++++
481	N/A	++++
482	N/A	++++
483	N/A	++++
484	N/A	++++

ES 2 634 716 T3

Número de compuesto	Actividad de PAM de GLP-1 (9-36)	CE ₂₀ de actividad de PAM de GLP-1 (9-36)
485	N/A	++++
486	N/A	+++
487	N/A	++++
488	N/A	++++
489	N/A	++++
490	N/A	++++
491	N/A	++
492	N/A	+
493	N/A	+
494	N/A	+
495	N/A	+
496	N/A	+
497	N/A	++
498	N/A	+
499	N/A	++
500	N/A	+
501	N/A	++++
502	N/A	++++
503	N/A	++++
504	N/A	++
505	N/A	++++
506	N/A	++++
507	N/A	++++
508	N/A	++++
509	N/A	++++
510	N/A	++
511	N/A	+
512	N/A	++++
513	N/A	++++
514	N/A	++
515	N/A	++++

Actividad de GLP-1 comunicada

Los datos de actividad para moduladores de GLP-1 seleccionados se muestran en la *tabla 3*. El intervalo de actividad de PAM de GLP-1 (RP-101868) se indica del modo siguiente: + indica una actividad <10 nM, ++ indica una

actividad de entre 10 a 100 nM, +++ indica una actividad entre 100 a 1000 nM y ++++ indica una actividad > 1000 nM. N/A indica no disponible.

Tabla 3

Número de compuesto	Actividad de PAM de GLP-1 (RP-101868)
1	+
2	++
73	+++
74	++++
79	+++
80	++
81	+++

5 Ensayo farmacocinético

Determinación de la biodisponibilidad absoluta en ratas

Todos los estudios farmacocinéticos se llevaron a cabo en ratas Sprague-Dawley hembra sometidas a ayuno (Simonsen Laboratories o Harlan Laboratories). Se alojó a las ratas en una instalación certificada por la ALAAC y la investigación fue aprobada por el Comité Institucional de Cuidado y Uso de Animales (IACUC). Se aclimató a los animales al laboratorio durante al menos 48 h antes de iniciar los experimentos.

Los compuestos se formularon en hidroxibeta ciclodextrina al 20% o captisol al 20% y un 80% - 25 nM de tampón de NaPO₄ (pH 8) (infusión intravenosa) o DMSO al 5%/Tween20 al 5% y un 90% de agua (sonda nasogástrica o inyección intraperitoneal). La concentración de las soluciones de dosificación se verificó mediante HPLC-UV. Para dosificación intravenosa, los compuestos se administraron en la vena caudal a animales sujetos manualmente (n = 3 ratas/compuesto). La dosis intravenosa fue de 1 mg/kg. La dosificación oral fue por sonda nasogástrica usando una aguja de sonda nasogástrica de acero inoxidable convencional (n = 2-4 ratas/compuesto). La dosis de la solución oral fue de 5 mg/kg. Para los compuestos 1 y 3, la dosis de la solución oral fue de 30 mg/kg. Para ambas rutas de administración, se recogió sangre en tubos BD Microtainer con EDTA dipotásico como anticoagulante en ocho instantes después de la dosificación extrayéndose la muestra final 24 h después de la dosis. El plasma se separó por centrifugación y se transfirió a una placa de 96 pocillos de polipropileno y se almacenó a 4°C hasta su análisis.

Las proteínas se precipitaron añadiendo 150 µl de acetonitrilo a 50 µl de plasma. Las placas se mezclaron durante 1 min en un agitador de placas para facilitar la precipitación de proteínas y después se centrifugaron a 3.000 rpm durante 10 min para sedimentar las proteínas. El sobrenadante se transfirió a una placa limpia y se centrifugó a 3.000 rpm durante 10 min para sedimentar cualquier material sólido restante antes del análisis de CL/EM/EM. Se prepararon curvas patrón de calibración añadiendo 5µl de solución madre de compuesto en DMSO en plasma de rata de animales no tratados. Se incluyó una curva patrón de ocho puntos que abarca un intervalo de 0,14 nM a 300 nM con cada ciclo bioanalítico. Los patrones se procesaron de manera idéntica las muestras farmacocinéticas de rata.

Se determinaron las concentraciones en las muestras farmacocinéticas de rata usando un método HPLC-CL/EM/EM en relación a la curva patrón de ocho puntos. El sistema consistía en un inyector Leap CTC Pal, HPLC Agilent 1200 con una bomba binaria acoplada a un QTrap 4000 de Applied Biosystems. Los compuestos se cromatografiaron en un cartucho Phenomenex Luna C8(2) 20x2mm 2µm Mercury con Security Guard. Se usó un método de gradiente con la fase móvil A que consiste en ácido fórmico al 0,1% en agua y una fase móvil B que consiste en ácido fórmico al 0,1% en acetonitrilo a caudales variantes de 0,7 a 0,8 ml/min. Los iones se generaron en modo de ionización positiva usando una interfaz de ionización por electropulverización (IEN). Se desarrollaron métodos de monitorización de múltiples reacciones (MRM) específicos para cada compuesto. El nebulizador calentado se ajustó a 500°C con una corriente del nebulizador de 5,1 µA. Las energías de colisión usadas para generar iones hermanos varió entre 29 y 80 V. Para la cuantificación, se usó el área máxima obtenida a partir de la MRM de las transiciones de masas específicas para compuesto. El límite de cuantificación del método fue típicamente de 1,2 nM. Los datos se recogieron y analizaron usando el programa informático Analyst, versión 1.5.1. Se analizaron los datos de concentración en sangre frente al tiempo usando métodos no compartimentales (WinNonlin Phoenix, Versión 6.2; modelo 200 para dosificación oral o intraperitoneal y modelo 202 para infusión intravenosa). La biodisponibilidad oral absoluta (%) se calculó usando la siguiente expresión: $(ABC \times Dosis \text{ IV}) / (ABC \text{ IV} \times Dosis \text{ Oral}) \times 100$.

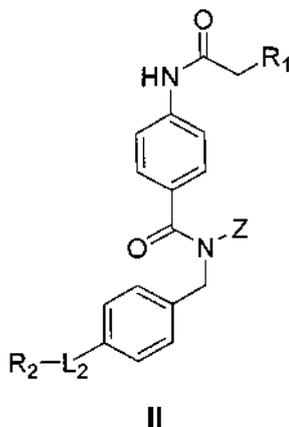
Los PK datos de actividad y los datos PK para moduladores de GLP-1 seleccionados se muestran en la *tabla 4*. N/A indica no disponible.

Tabla 4

Número de compuesto	CE ₅₀ (µM) de actividad de PAM de GLP-1 (9-36) CE ₂₀	CE ₂₀ (µM) de actividad máx. de PAM de AMPc de GLP-1 (9-36)	Biodisponibilidad oral en ratas (%)
1	3,6	240	< 1,0
3	1,3	284	< 1,0
4	2,4	371	N/A
16	1,2	293	N/A
17	1,5	281	N/A
18	3,1	182	N/A
39	2,5	273	N/A
40	2,1	397	N/A
46	7,0	252	N/A
192	1,3	248	N/A
314	0,5	307	N/A
354	0,3	297	2,0
355	2,9	266	2,0
360	0,5	290	2,0
361	2,7	234	N/A
362	0,3	281	8,0
363	3,2	237	3,0
364	0,4	278	10,0
405	0,3	206	8,0
411	0,2	258	10,0
441	0,5	167	5,0
457	0,2	266	19,4
458	0,2	302	14,8
496	0,5	310	7,0

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que tiene la estructura de Fórmula II



5 o un estereoisómero, tautómero, isótopo, enantiómero, sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde

R₁ es R₁₃ u -O-(CH₂)_n-R₁₃ o R₁₀;

10 cada R₁₀, R₁₁ y R₁₂ es independientemente H o alquilo;

R₁₃ es cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo, o un biciclo condensado de dos cualquiera de tales restos de anillo, donde cualquier átomo de anillo de R₁₃ puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₁₄ o R₁₅;

15 cada R₁₄ es independientemente H, alquilo, halo, hidroxilo, ciano, alcoxi, perhaloalquilo y perhaloalcoxi, -OR₁₀, -(CH₂)_n-COOR₁₀, -SR₁₀, -SO-R₁₀, -SO₂R₁₀, -NR₁₁R₁₂, -NHCO(CH₂)_n-R₁₂, -N(R₁₁)CO(CH₂)_n-R₁₂ o -NH(CH₂)_n-R₁₂;

20 R₁₅ es cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo, o un biciclo condensado de dos cualquiera de tales restos de anillo, donde cualquier átomo de anillo de R₁₅ puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₁₄;

25 cada R₂₀ es independientemente H o alquilo;

L₂ es oxazolilo, oxadiazolilo, triazolilo, pirazolilo o pirimidinilo;

R₂ es R₂₆, -O-(CH₂)_n-R₂₆, R₂₃ u -O-(CH₂)_n-R₂₃;

30 R₂₃ es cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo, o un biciclo condensado de dos cualquiera de tales restos de anillo, donde cualquier átomo de anillo de R₂₃ puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de R₂₄ y en donde un átomo de anillo de R₂₃ está opcionalmente sustituido con L₃-R₂₅;

35 cada R₂₄ se selecciona independientemente entre H, halo, alquilo, hidroxilo, oxo, ciano, alcoxi, perhaloalquilo, perhaloalcoxi, nitro o amino, -O-(CH₂)_n-R₂₁, -(CH₂)_n-O-R₂₁, -O-(CH₂)_n-O-R₂₁, -(CH₂)_n-NR₂₁R₂₂, -(CH₂)_n-N(R₂₁)CO(CH₂)_n-R₂₁, -(CH₂)_n-N(R₂₁)SO₂(CH₂)_n-R₂₁, -(CH₂)_n-SO₂-N(R₂₁)-(CH₂)_n-R₂₁, -(CH₂)_n-CO(CH₂)_n-R₂₁, -(CH₂)_m-COO-R₂₁, -O-(CH₂)_n-COO-R₂₁ o -(CH₂)_n-OCO-R₂₁;

40 cada R₂₁ y R₂₂ es independientemente H o alquilo, -(CH₂)_n-COOH, o dos tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos pueden formar un anillo heterocíclico de 3 a 7 miembros;

L₃ es nulo, -O-, -(CH₂)_n-O-(CH₂)_n-, -(CH₂)_n-NR₂₀-(CH₂)_n-;

45 cada R₂₅ es independientemente cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo, o un biciclo condensado de dos cualquiera de tales restos de anillo 1, donde cualquier átomo de anillo de R₂₅ puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de R₂₄;

50 cada R₂₆ se selecciona independientemente entre H, alquilo, alcoxi, oxo, hidroxilo y alquilo sustituido con hidroxilo; Z es -(CH₂)_n-C(O)-R₃, -(CH₂)_n-R₃, -R₃₄-C(O)-R₃ o H;

R₃₄ es cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo; donde cualquier átomo de anillo de R₃₄ puede estar

opcionalmente sustituido con uno o más R₃₅;

cada R₃₅ es independientemente H, alquilo, halo, hidroxilo, ciano, alcoxi o perhaloalquilo;

5 R₃ es -OR₃₀ o -NR₃₁R₃₂;

cada R₃₀ es independientemente H o alquilo;

10 cada R₃₁ y R₃₂ es independientemente H o alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más R₃₃, o dos tomados junto con el átomo de N al que están unidos pueden formar un anillo heterocíclico de 3 a 7 miembros;

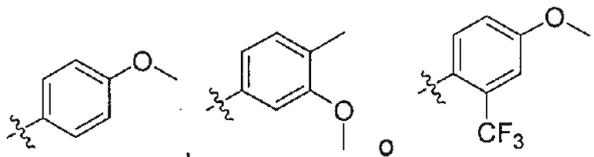
cada R₃₃ es independientemente halo, hidroxilo, alcoxi, perhaloalquilo, perhaloalcoxi, carboxilo, -COO-R₃₀ u -OR₃₀;

15 cada m es independientemente 0 o 1;

cada n es independientemente 0, 1, 2, 3 o 4; y

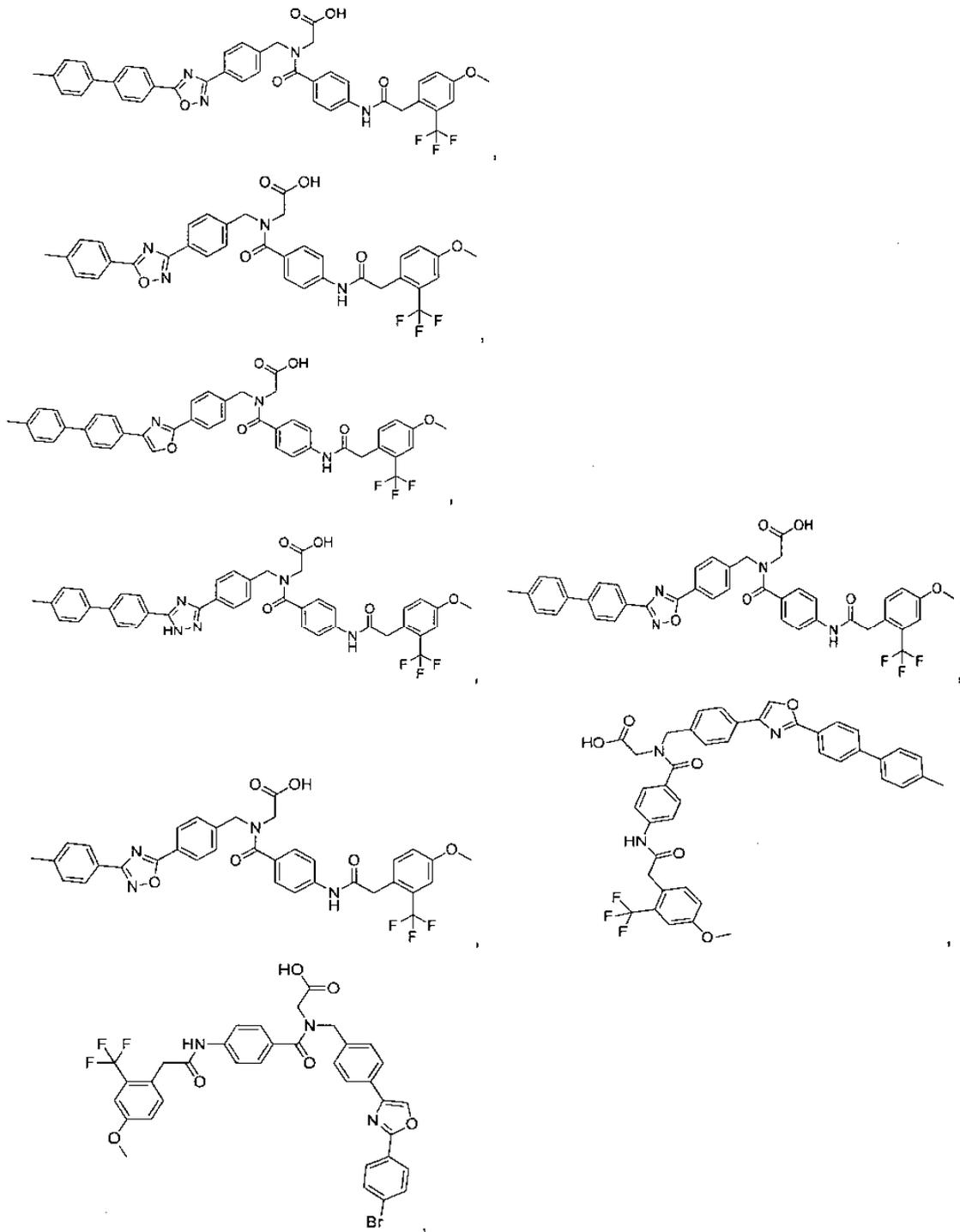
cada q es independientemente 1 o 2.

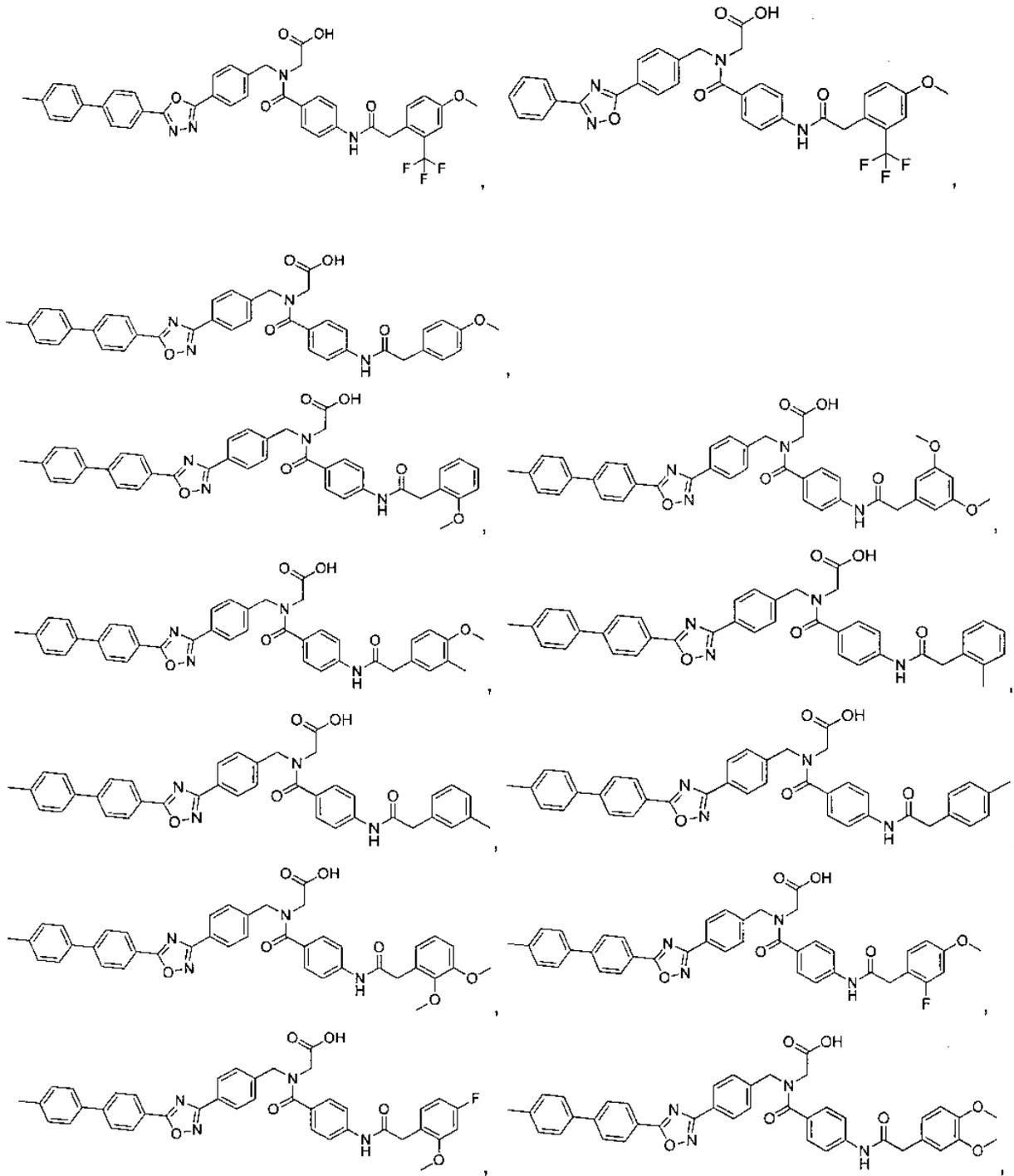
20 2. El compuesto de la reivindicación 1, en donde R₁ es fenilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en metilo, etilo, isopropilo, t-butilo, -CF₃, metoxi, etoxi, hidroxilo, -OCF₃ o halógeno, metiltio y -SO₂CH₃, preferiblemente en donde R₁ es fenilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en metilo, metoxi y -CF₃ o

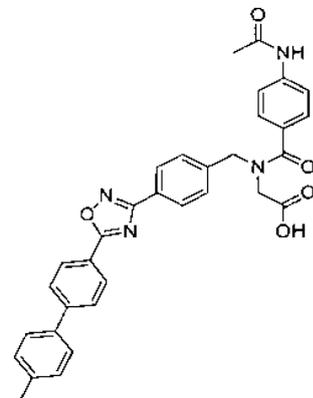
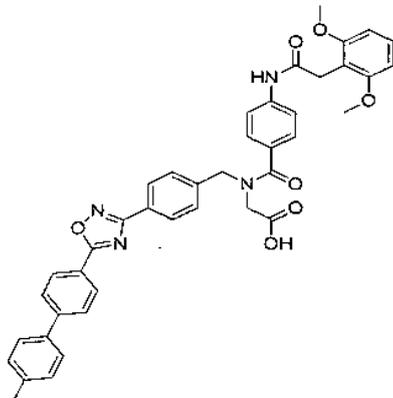
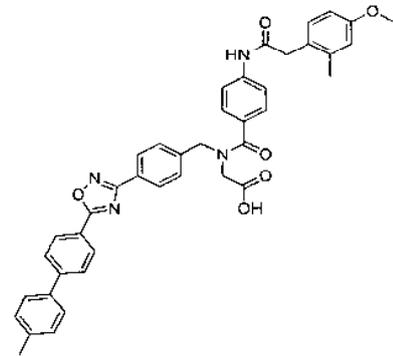
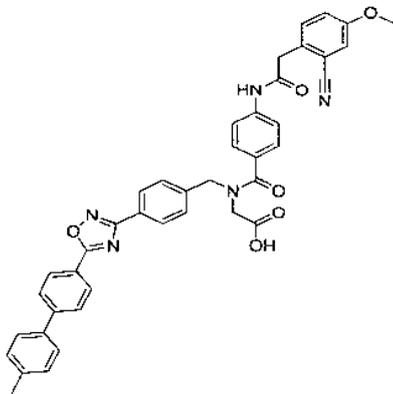
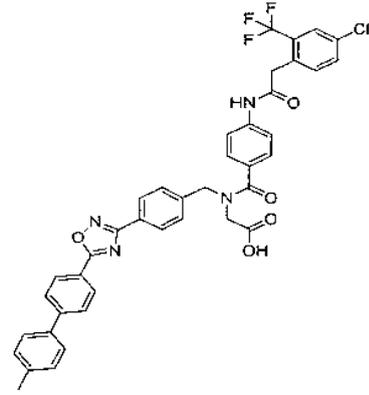
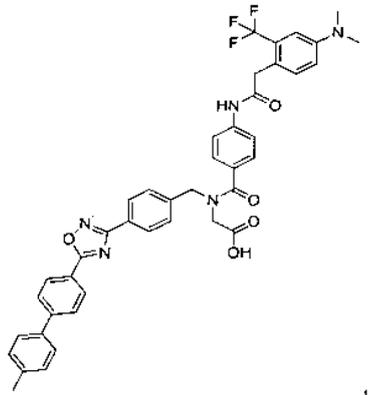
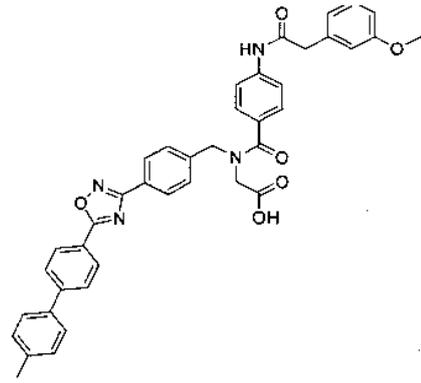
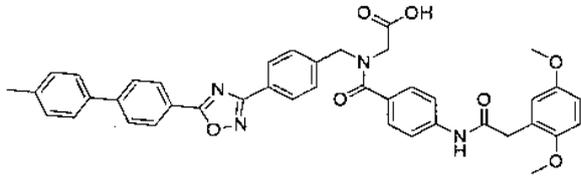


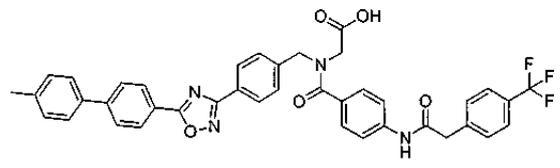
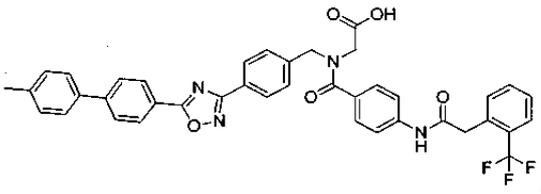
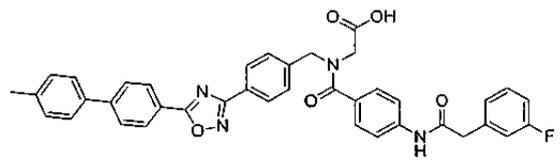
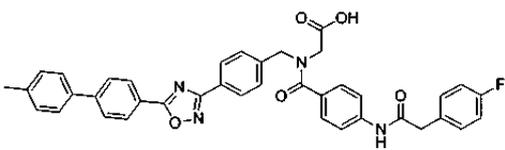
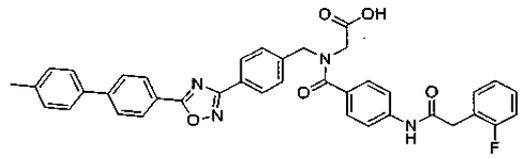
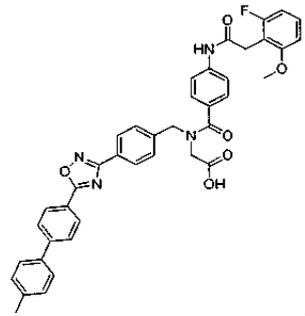
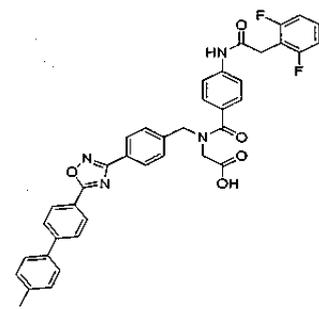
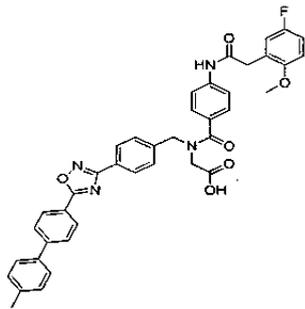
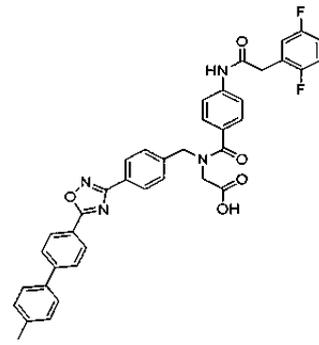
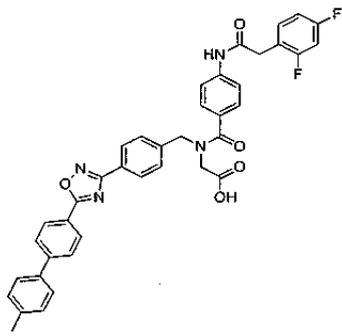
25

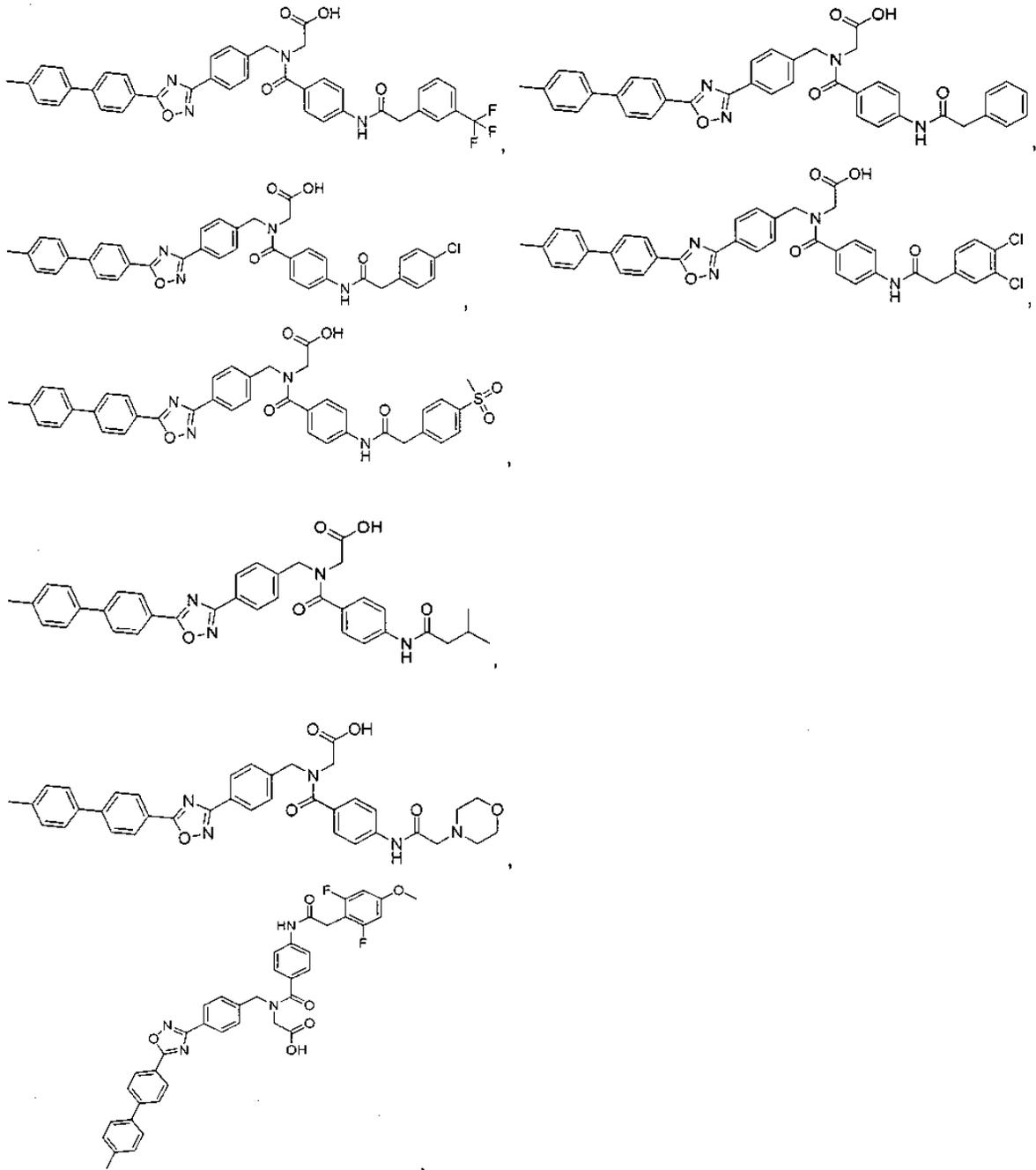
3. El compuesto de la reivindicación 1, en donde el compuesto se selecciona entre:

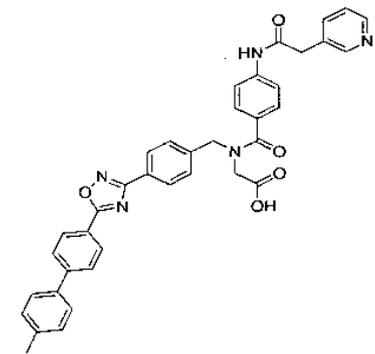
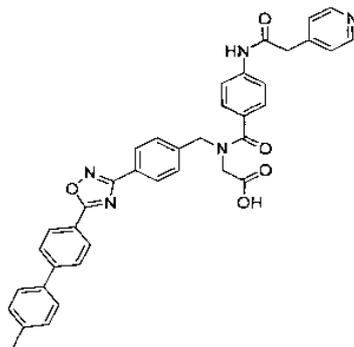
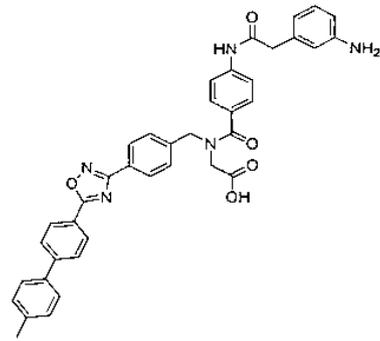
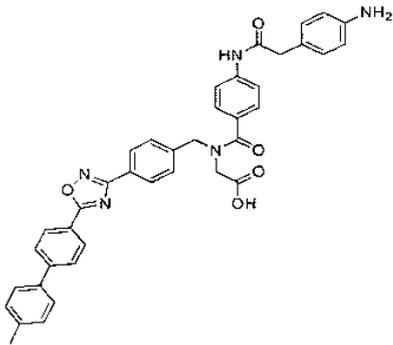
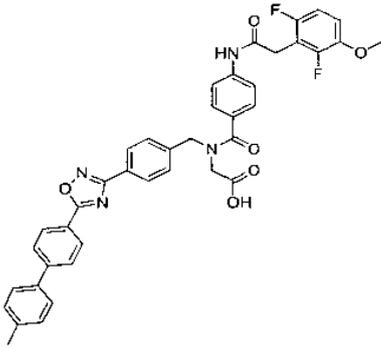
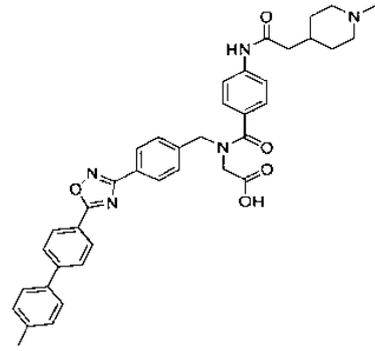
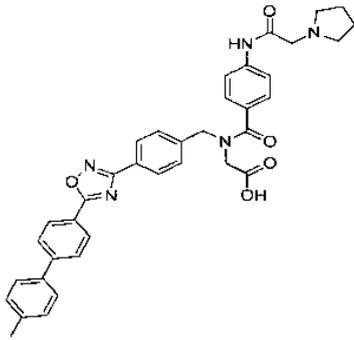


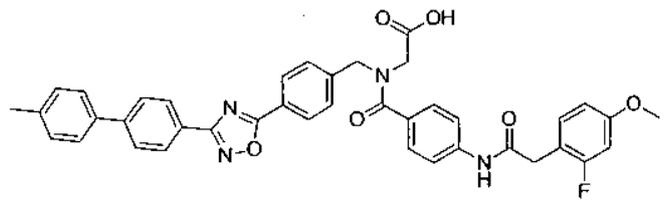
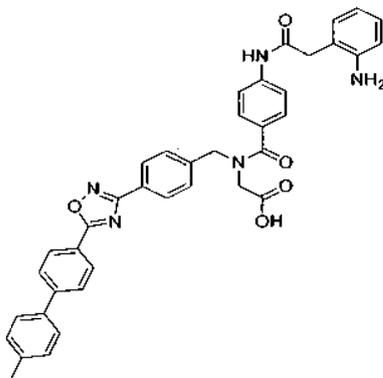
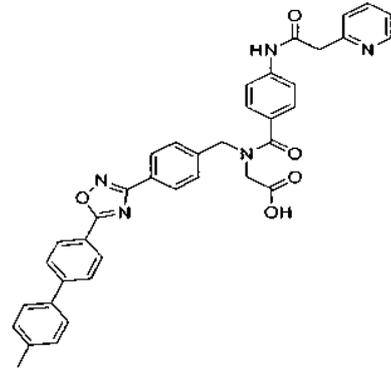
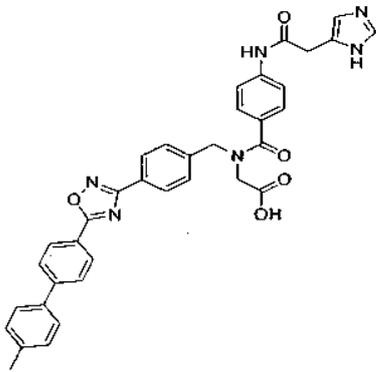
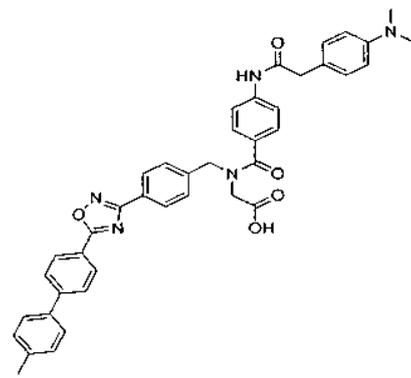
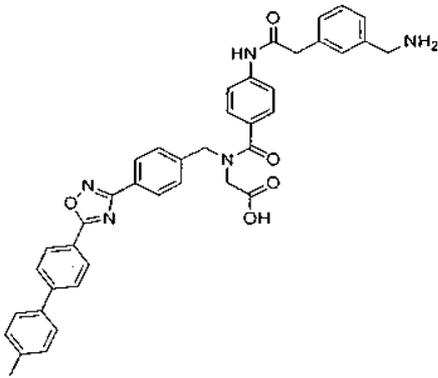
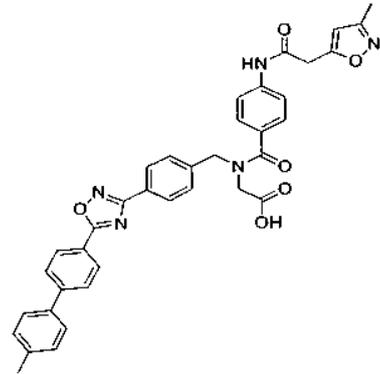


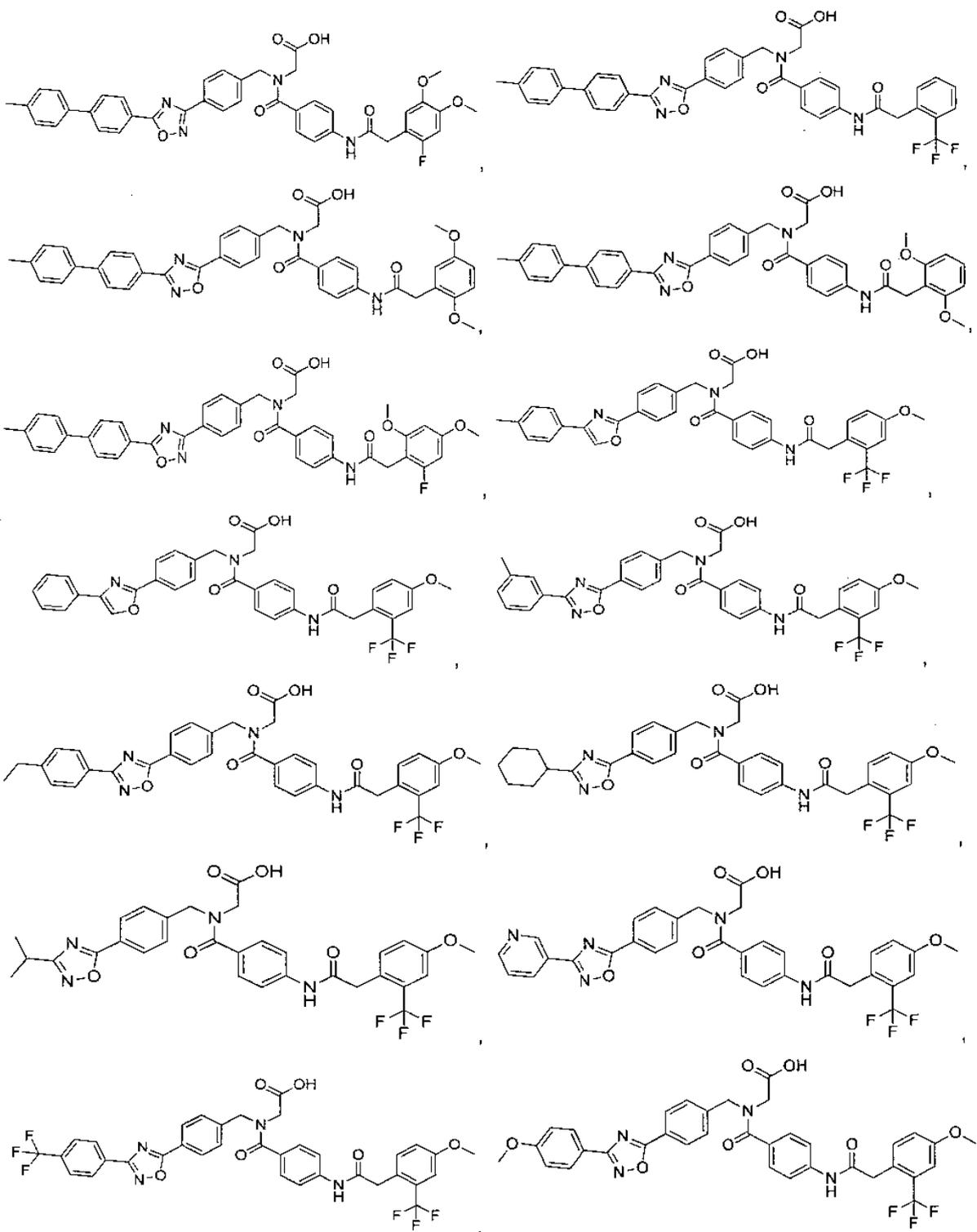


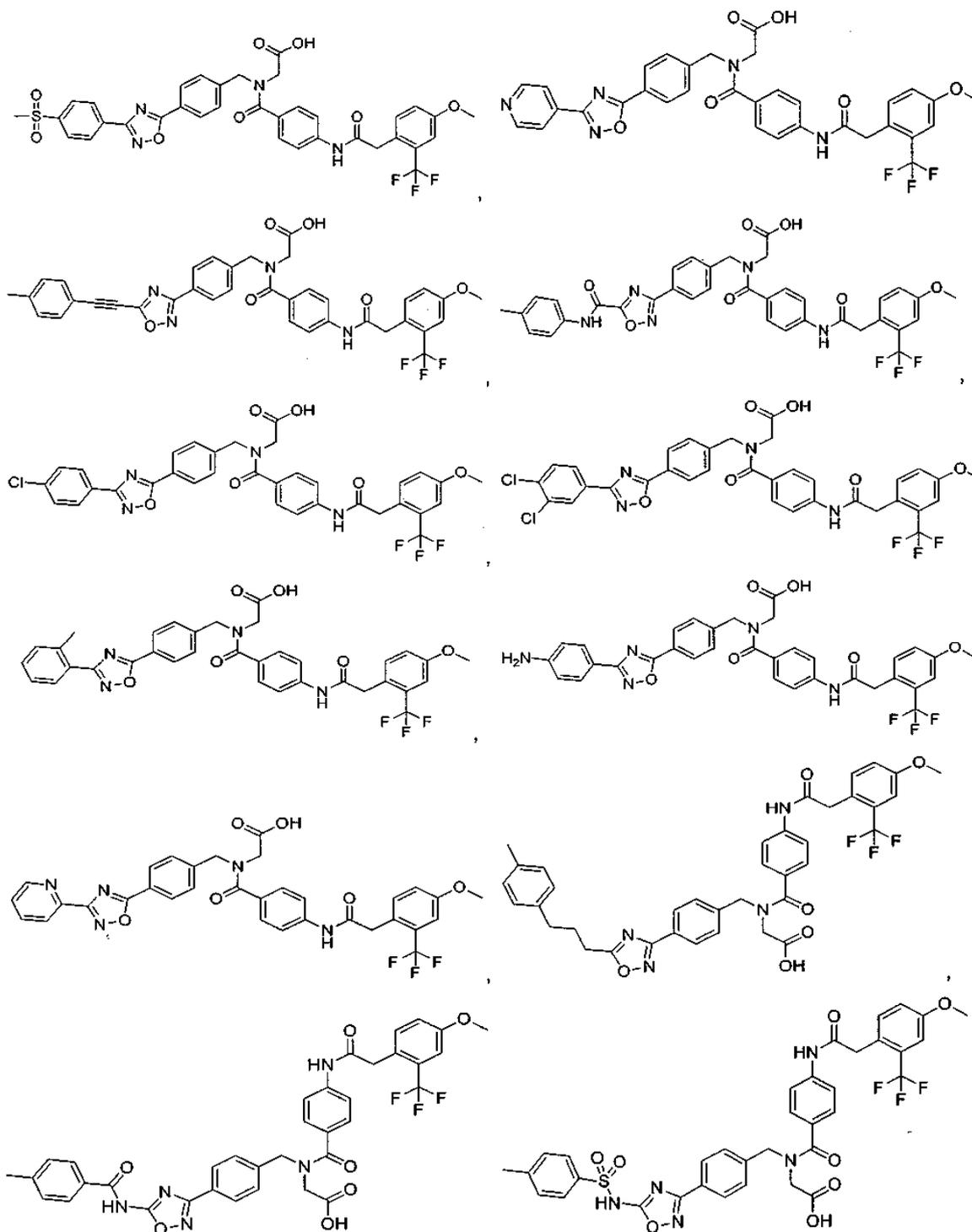


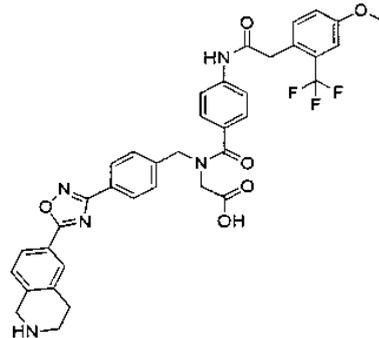
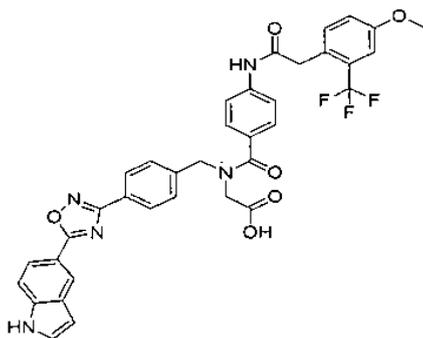
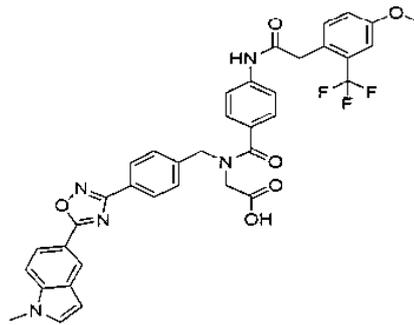
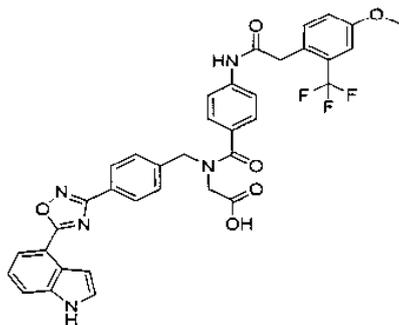
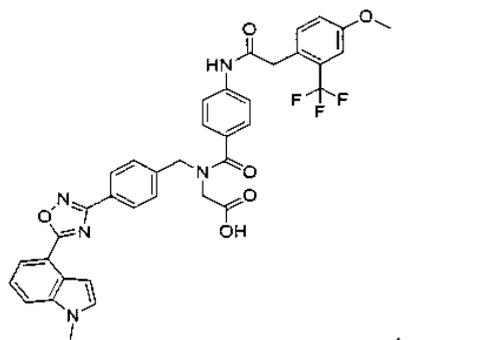
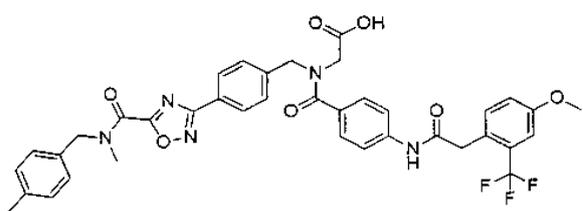
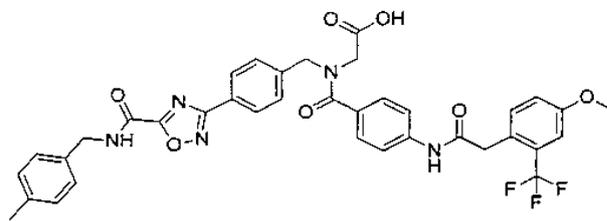
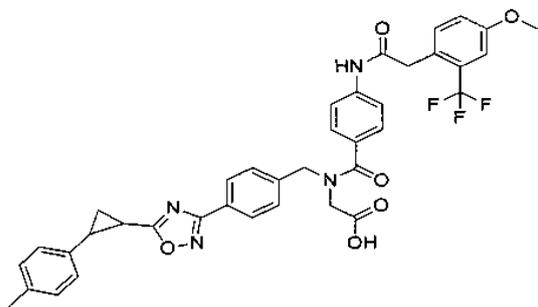


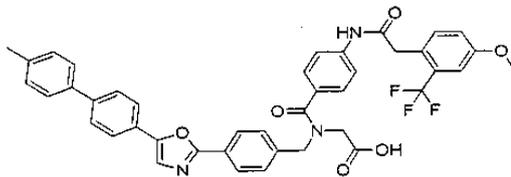
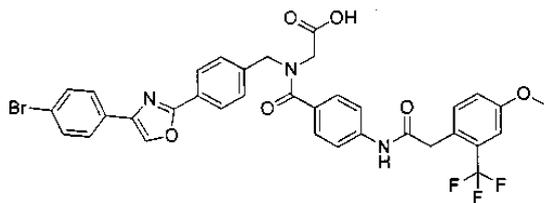
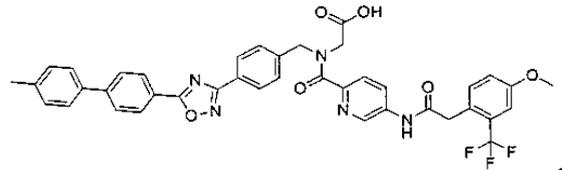
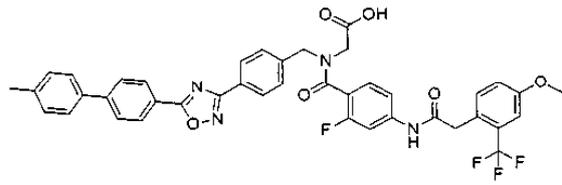
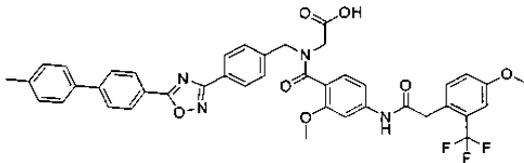
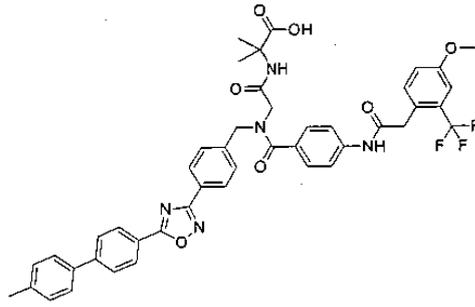
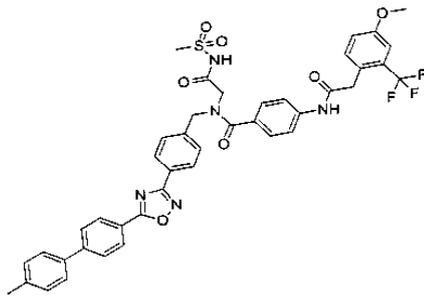
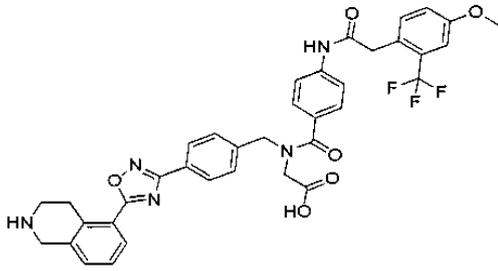


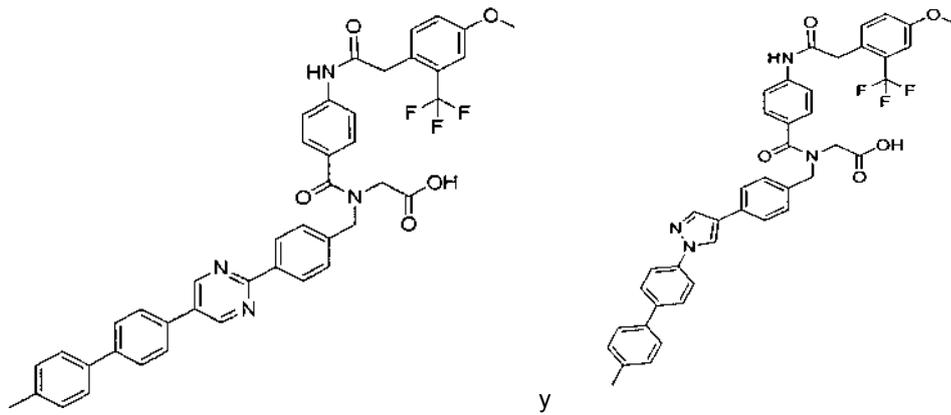






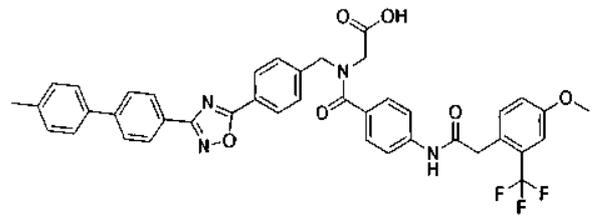
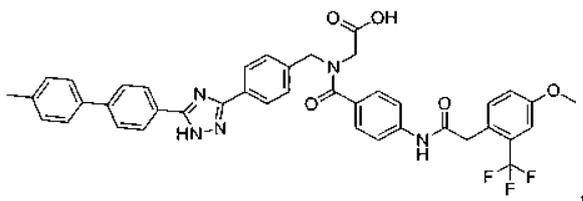
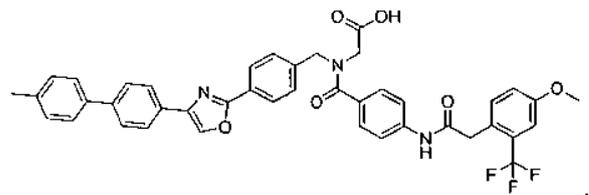
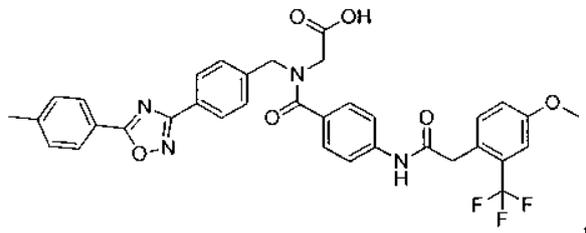
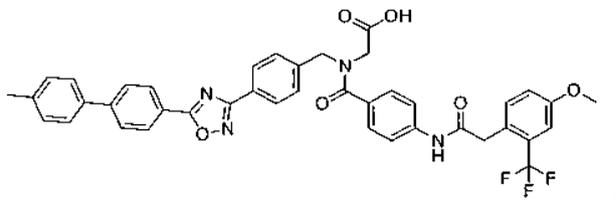




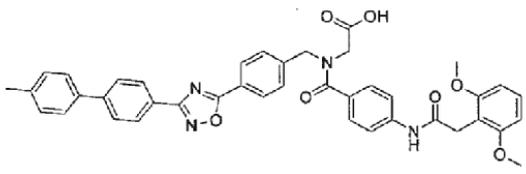
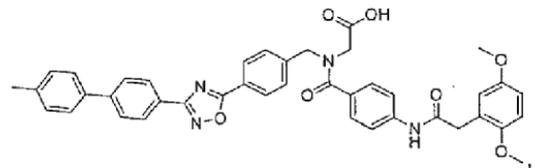
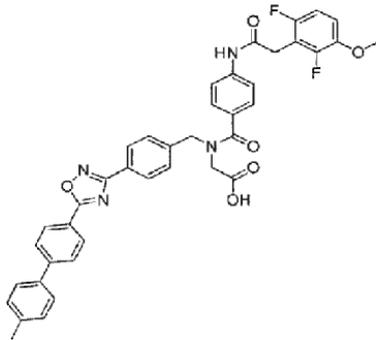
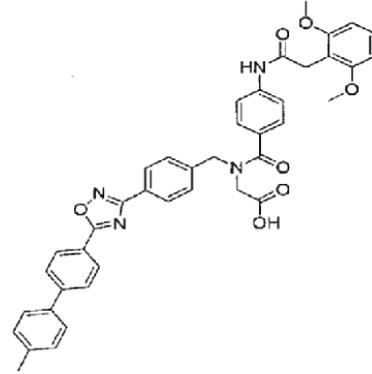
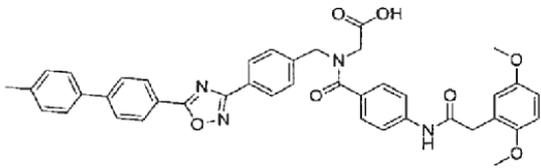
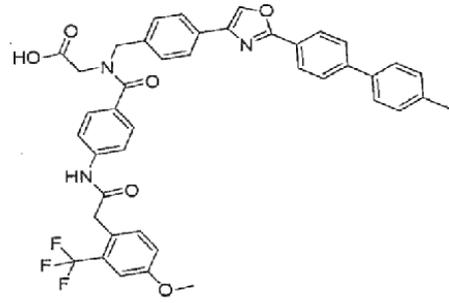
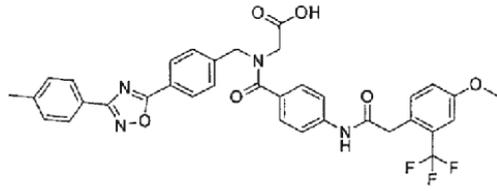


o cualquier sal, homólogo, tautómero, estereoisómero, isotopo o hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

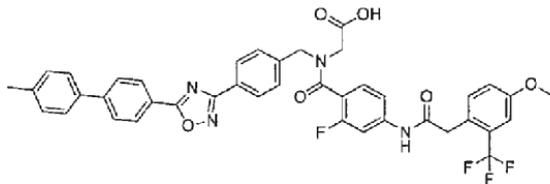
4. El compuesto de la reivindicación 3, en donde el compuesto se selecciona entre:



Á



y



o cualquier sal, tautómero, estereoisómero, isótopo o hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

5. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de las reivindicaciones 1-4 junto con al menos un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

6. Una combinación farmacéutica que comprende el compuesto de las reivindicaciones 1-4 y un segundo medicamento.
- 5 7. La combinación farmacéutica de la reivindicación 6, en donde el segundo medicamento es un agonista o modulador para el receptor de glucagón, el receptor de GIP, el receptor de GLP-2, el receptor de PTH o el receptor de péptido similar a glucagón 1 (GLP-1); o exenatida, liraglutida, tasoglutida, albiglutida o lixisenatida; o un inhibidor de DPPIV; o una sulfonilurea; o metformina; o una tiazolidindiona.
8. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-4 para su uso como medicamento.
- 10 9. Un compuesto de las reivindicaciones 1-4 o una composición farmacéutica de la reivindicación 5 o una combinación farmacéutica de las reivindicaciones 6 y 7 para su uso en la activación, potenciación o agonismo de un receptor de péptido similar a glucagón 1, en el tratamiento de una enfermedad seleccionada entre el grupo que consiste en diabetes de tipo I, diabetes de tipo II, diabetes gestacional, obesidad, apetito excesivo, saciedad insuficiente o trastorno metabólico.
- 15 10. Un compuesto de las reivindicaciones 1-4 para su uso en el tratamiento de una afección en un paciente para el cual la activación, potenciación y/o agonismo de un receptor de péptido similar a glucagón 1 está médicamente indicado, en donde la afección se selecciona entre el grupo que consiste en diabetes de tipo I, diabetes de tipo II, diabetes gestacional, obesidad, apetito excesivo, saciedad insuficiente o trastorno metabólico.
11. El compuesto para el uso de la reivindicación 10, en donde el paciente es un ser humano.