

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 707 534**

51 Int. Cl.:

C07C 255/54 (2006.01) **C07D 213/30** (2006.01)
C07D 215/14 (2006.01)
C07D 215/18 (2006.01)
C07D 231/56 (2006.01)
C07D 405/04 (2006.01)
C07D 239/26 (2006.01)
C07D 261/08 (2006.01)
C07D 271/06 (2006.01)
C07D 207/26 (2006.01)
C07D 207/335 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **10.04.2015 PCT/US2015/025249**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **22.10.2015 WO15160641**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.04.2015 E 15772037 (6)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.11.2018 EP 3131876**

54 Título: **Compuestos útiles como inmunomoduladores**

30 Prioridad:

14.04.2014 US 201461979337 P
08.04.2015 US 201514681772

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

03.04.2019

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

CHUPAK, LOUIS S.;
DING, MIN;
MARTIN, SCOTT W.;
ZHENG, XIAOFAN;
HEWAWASAM, PIYASENA;
CONNOLLY, TIMOTHY P.;
XU, NINGNING;
YEUNG, KAP-SUN;
ZHU, JULIANG;
LANGLEY, DAVID R.;
TENNEY, DANIEL J. y
SCOLA, PAUL MICHAEL

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 707 534 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

Compuestos útiles como inmunomoduladores

5 La presente divulgación se refiere generalmente a compuestos útiles como inhibidores de las interacciones proteína/proteína PD-1/PD-L1 y proteína/proteína CD80/PD-L1. En el presente documento se proporcionan compuestos, composiciones que comprenden dichos compuestos, y su uso. La descripción se refiere además a composiciones farmacéuticas que comprenden al menos un compuesto de acuerdo con la divulgación que son útiles para el tratamiento de diversas enfermedades, incluyendo cáncer y enfermedades infecciosas.

10 La muerte programada-1 (CD279) es un receptor en linfocitos T que se ha demostrado que suprime las señales de activación del receptor de linfocitos T cuando está unido por cualquiera de sus ligandos, el ligando 1 de muerte programada (PD-L1, CD274, B7-H1) o PD-L2 (CD273, B7-DC) (Sharpe et al., *Nat. Imm.* 2007). Cuando los linfocitos T que expresan PD-1, entran en contacto con células que expresan sus ligandos, las actividades funcionales en respuesta a estímulos antigénicos, incluyendo la proliferación, la secreción de citocinas y la actividad citolítica se reducen. Las interacciones PD-1/PD-Ligando regulan por disminución las respuestas durante la resolución de una infección o tumor o durante el desarrollo de autotolerancia (Keir Me, Butte MJ, Freeman GJ, et al. PD-1 y its ligands en tolerance and immunity. *Annu. Rev. Immunol.* 2008; 26: Epub). La estimulación antigénica crónica, tal como la que se produce durante la enfermedad tumoral o infecciones crónicas, da como resultado linfocitos T que expresan niveles elevados de PD-1 y son disfuncionales con respecto a la actividad hacia el antígeno crónico (revisado en Kim y Ahmed, *Curr Opin Imm.* 2010). Esto se denomina "agotamiento de linfocitos T". Los linfocitos B también muestran la supresión y el "agotamiento" de PD-1/PD-ligando.

25 También se ha demostrado que PD-L1 interacciona con CD80 (Butte MJ et al, *Immunity*; 27:111-122 (2007)). Se ha demostrado que la interacción de PD-L1/CD80 sobre la expresión de las células inmunitarias es inhibitoria. Se ha demostrado que el bloqueo de esta interacción anula esta interacción inhibitoria (Paterson AM, et al., *J Immunol.*, 187:1097-1105 (2011); Yang J, et al. *J Immunol.* Aug 1; 187(3): 111 3-9 (2011)).

30 Se ha mostrado que el bloqueo de la interacción PD-1/PD-L1 usando anticuerpos contra PD-L1 restaura y aumenta la activación de linfocitos T en muchos sistemas. Los pacientes con cáncer avanzado se benefician de la terapia con un anticuerpo monoclonal contra PD-L1 (Brahmer et al., *New Engl J Med* 2012). Los modelos animales preclínicos de tumores han demostrado que el bloqueo de la vía de PD-1/PD-L1 por los anticuerpos monoclonales puede mejorar la respuesta inmunitaria y dar como resultado la respuesta inmunitaria a varios tumores histológicamente distintos.(Dong H, Chen L. B7-H1 pathway and its role en the Evasion of tumor immunity. *J Mol Med.* 2003; 81(5):281-287; Dong H, Strome SE, Salamao DR, et al. Tumor-associated B7-H1 promotes T-cell apoptosis: a potential mechanism of immune evasion. *Nat Med.* 2002; 8(8):793-800).

40 La interferencia con la interacción PD-1/PD-L1 también ha mostrado una actividad de linfocitos T mejorada en sistemas de infección crónica. La infección crónica del virus de la coriomeningitis linfocítica crónica de ratones también muestra una mejor depuración del virus y una inmunidad restaurada con el bloqueo de PD-L1 (Barber DL, Wherry EJ, Masopust D, et al. Restoring function en exhausted CD8 T cells during chronic viral infection. *Nature.* 2006; 439(7077):682-687). Los ratones humanizados infectados con VIH-1 muestran una protección mejorada contra la viremia y el agotamiento vírico reducido de linfocitos T CD4+ (Palmer et al., *J. Immunol* 2013). El bloqueo de PD-1/PD-L1 a través de anticuerpos monoclonales contra PD-L1 puede restaurar la funcionalidad específica de antígeno *in vitro* contra linfocitos T de pacientes con VIH (Day, *Nature* 2006; Petrovas, *J. Exp. Med.* 2006; Trautman, *Nature Med.* 2006; D'Souza, *J. Immunol.* 2007; Zhang, *Blood* 2007; Kaufmann, *Nature Imm.* 2007; Kasu, *J. Immunol.* 2010; Porichis, *Blood* 2011), pacientes con VHC [Golden-Mason, *J. Virol.* 2007; Jeung, *J. Leuk. Biol.* 2007; Urbani, *J. Hepatol.* 2008; Nakamoto, *PLoS Path.* 2009; Nakamoto, *Gastroenterology* 2008] o HBV patients (Boni, *J. Virol.* 2007; Fiscaro, *Gastro.* 2010; Fiscaro et al., *Gastroenterology*, 2012; Boni et al., *Gastro.*, 2012; Penna et al., *JHep*, 2012; Raziorrough, *Hepatology* 2009; Liang, *World J Gastro.* 2010; Zhang, *Gastro.* 2008).

50 También se ha demostrado que el bloqueo de la interacción PD-L1/CD80 estimula la inmunidad (Yang J., et al., *J Immunol.* Aug 1; 187(3): 1113-9 (2011)). Se ha demostrado que la estimulación inmune resultante del bloqueo de la interacción PD-L1/CD80 se potencia a través del bloqueo combinado de otras interacciones PD-1/PD-L1 o PD-1/PD-L2.

60 Se ha hipotetizado que las alteraciones en los fenotipos de las células inmunitarias son un factor importante en el choque séptico (Hotchkiss, et al., *Nat Rev Immunol* (2013)). Estos incluyen niveles incrementados de apoptosis de PD-1 y PD-L1 y linfocitos T (Guignant, et al, *Crit. Care* (2011)). Los anticuerpos dirigidos a PD-L1 puede reducir el nivel de apoptosis de células inmunes (Zhang et al, *Crit. Care* (2011)). Adicionalmente, los ratones que carecen de expresión de PD-1 son más resistentes a los síntomas del choque séptico que los ratones salvajes (Yang J., et al. *J Immunol.* Aug 1; 187(3):1113-9 (2011)). Los estudios han revelado que el bloqueo de las interacciones de los anticuerpos que usan PD-L1 puede suprimir las respuestas inmunitarias inapropiadas y mejorar los síntomas de la enfermedad.

65 Además de mejorar las respuestas inmunológicas a los antígenos crónicos, también se ha demostrado que el

bloqueo de la ruta PD-1/PD-L1 mejora las respuestas a la vacunación, incluyendo la vacunación terapéutica en el contexto de la infección crónica (S. J. Ha, S. N. Mueller, E. J. Wherry et al., "Enhancing therapeutic vaccination by blocking PD-1-mediated inhibitory signals during chronic infection," *The Journal of Experimental Medicine*, vol. 205, n.º 3, pp. 543-555, 2008.; A. C. Finnefrock, A. Tang, F. Li et al., "PD-1 blockade en rhesus macaques: impact on chronic infection and prophylactic vaccination," *The Journal of Immunology*, vol. 182, n.º 2, págs. 980-987, 2009; M. - Y. Song, S. -H. Park, H. J. Nam, D. -H. Choi e Y.-C. Sung, "Enhancement of vaccine-induced primary and memory CD8+ t-cell responses by soluble PD-1," *The Journal of Immunotherapy*, vol. 34, n.º 3, págs. 297-306, 2011).

La ruta PD-1 es una molécula inhibidora clave en el agotamiento de los linfocitos T que surge de la estimulación crónica del antígeno durante las infecciones crónicas y las enfermedades tumorales. Se ha demostrado que el bloqueo de la interacción PD-1/PD-L1 a través del direccionamiento a la proteína PD-L1 restaura las funciones inmunes de los linfocitos T específicas de antígeno *in vitro* e *in vivo*, incluyendo respuestas mejoradas a la vacunación en el establecimiento de una infección tumoral o crónica. En consecuencia, se desean agentes que bloquean la interacción de PD-L1 con PD-1 o CD80.

Los documentos WO 2015/034820 y WO 2011/082400 desvelan compuestos útiles como inmunomoduladores.

Los solicitantes encontraron compuestos potentes que tienen actividad como inhibidores de la interacción de PD-L1 con PD-1 y CD80, y por lo tanto, pueden ser útiles para la administración terapéutica para aumentar la inmunidad en cáncer o infecciones, incluyendo la vacuna terapéutica. Estos compuestos se proporcionan para ser útiles como productos farmacéuticos con estabilidad deseable, biodisponibilidad, índice terapéutico y valores de toxicidad que son importantes para su capacidad de tratamiento.

La presente divulgación también proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de fórmula (I) y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

La presente divulgación también proporciona un compuesto de fórmula (I) y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento de una enfermedad o trastorno asociado con la actividad de PD-L1, incluida su interacción con otras proteínas, tales como la PD 1 y B7-1 (CD80).

La presente divulgación también proporciona procesos e intermedios para fabricar los compuestos de Fórmula (I) y/o sales de los mismos.

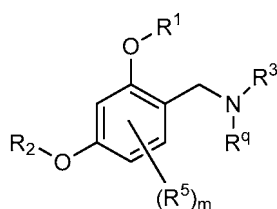
La presente divulgación también proporciona un compuesto de fórmula (I) y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en terapia.

La presente divulgación también proporciona el uso de los compuestos de fórmula (I) y/o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o profilaxis de afecciones relacionadas con PD-L1, tales como cáncer y enfermedades infecciosas.

Los compuestos de fórmula (I) y composiciones que comprenden los compuestos de fórmula (I) se pueden usar para tratar, prevenir o curar diversas enfermedades infecciosas y cáncer. Las composiciones farmacéuticas que comprenden estos compuestos son útiles para tratar, prevenir o retardar el avance de enfermedades o trastornos en diversas áreas terapéuticas, tales como cáncer y enfermedades infecciosas.

Estas y otras características de la divulgación se expondrán en forma expandida a medida que avanza la divulgación.

En un primer aspecto, la presente divulgación proporciona un compuesto de fórmula (I):



(I),

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

m es 0, 1 o 2;

R¹ se selecciona entre hidrógeno, -(CH₂)_nX y -(CH₂)_nAr; en la que

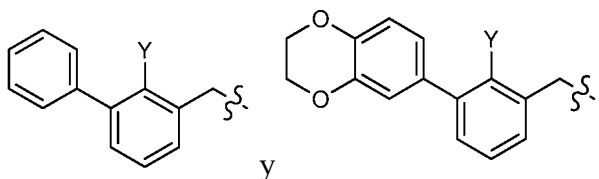
n es 1, 2, 3 o 4;

X se selecciona entre -CH₃, -CF₃, CN, -CO₂R⁴, -C(O)NH₂, OR⁴, y pirrolidono;

R⁴ es H o alquilo C₁-C₃;

Ar se selecciona entre benzodioxano, indazolilo, isoquinolinilo, isoxazolilo, naftilo, oxadiazolilo, fenilo, piridinilo, pirimidinilo y quinolinilo; en la que cada anillo está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre alcoxi C₁-C₄, alcoxycarbonilo C₁-C₄, alcoxycarbonilamino C₁-C₄, alquilo C₁-C₄, (alquilo C₁-C₄)carbonilo, (alquilo C₁-C₄)sulfonilo, amido, aminocarbonilo, aminocarbonil(alquilo C₁-C₃), -(CH₂)_qCO₂alquilo C₁-C₄, -(CH₂)_qOH, carboxi, ciano, formilo, halo, haloalquilo C₁-C₄, haloalcoxi C₁-C₄, nitro, fenilo opcionalmente sustituido con un grupo ciano, fenilo opcionalmente sustituido con un grupo halo, fenilcarbonilo, pirrol y tetrahidropirano; y en el que q es 0, 1, 2, 3, o 4;

R² se selecciona entre



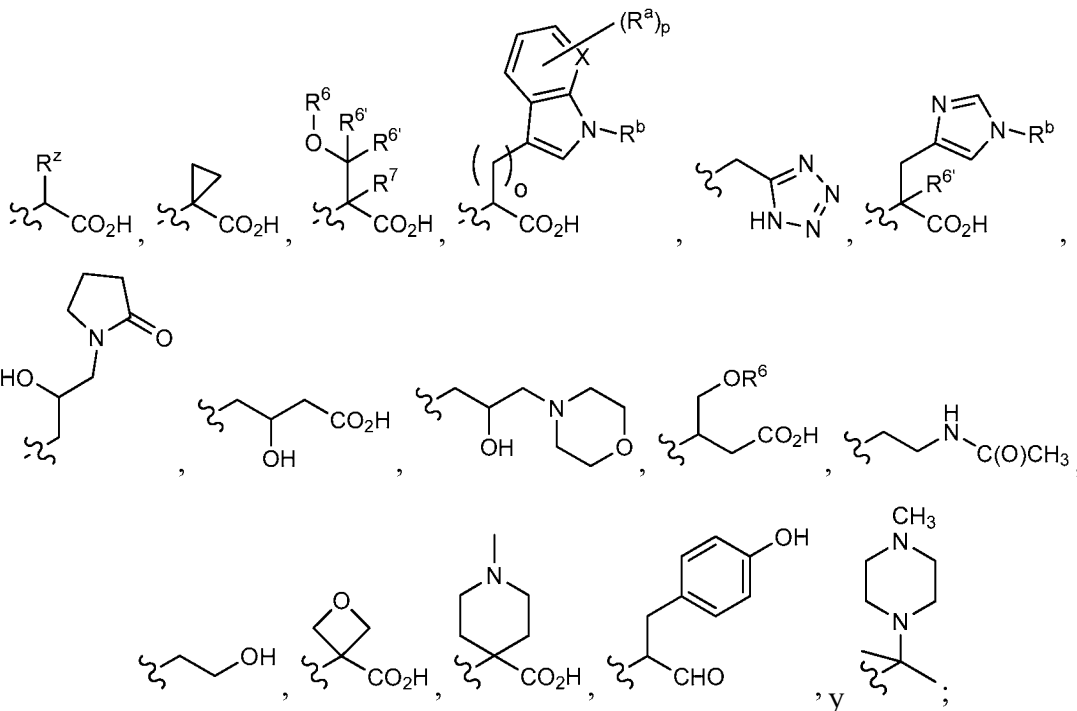
15

en el que Y se selecciona entre ciano, cloro y metilo;

R⁴ se selecciona entre hidrógeno, alquilo C₁-C₃ o bencilo;

R³ se selecciona entre

20



25

en la que R² se selecciona entre alquilo C₁-C₃, alquil C₁-C₃ sulfonilalquilo C₁-C₃, alquil C₁-C₃sulfoxilalquilo C₁-C₃, amidoalquilo C₁-C₃, aminoalquilo C₁-C₄, carboxialquilo C₁-C₃, cianoalquilo C₁-C₃, dimetilamidoalquilo C₁-C₃, dimetilaminoalquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₃, hidroxialquilo C₁-C₃, alquil C₁-C₃sulfanilalquilo C₁-C₃, piridinilalquilo C₁-C₃, tetrazolilalquilo C₁-C₃, imidazolilalquilo C₁-C₃, en el que el imidazol está opcionalmente sustituido con metilo o un grupo bencilo, fenilalquilo C₁-C₃, en el que el fenilo está opcionalmente sustituido con ciano, metilo o hidroxilo, tiazolilalquilo C₁-C₃;

30

R⁶ se selecciona entre hidrógeno, bencilo y metilo;

cada R⁶ⁱ se selecciona independientemente entre hidrógeno y metilo;

R⁷ se selecciona entre hidrógeno, alquilo C₁-C₃ o bencilo;

o is 1 o 2;

35

X es CH o N;

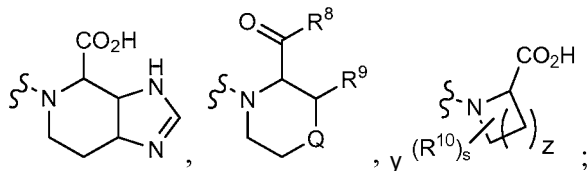
p es 0 o 1;

R^a es hidroxilo; y

R^b se selecciona entre hidrógeno, bencilo y metilo;

R³ y R^q, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo seleccionado entre

5



s es 0 o 1;

z is 1, 2 o 3; y

10

R⁸ se selecciona entre hidróxi y -NHSO₂R¹¹;

R⁹ se selecciona entre hidrógeno y -CO₂H;

R¹⁰ se selecciona entre halo e hidróxi;

R¹¹ se selecciona entre trifluorometilo, ciclopropilo, alquilo C₁-C₃, dimetilamino e imidazolilo sustituido con un grupo metilo;

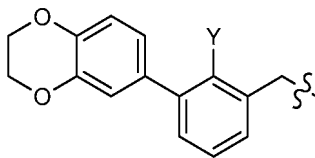
15

Q se selecciona entre CH₂, S, O y NCH₃; y

R⁵ se selecciona entre alquenilo C₂-C₄, alquilo C₁-C₄, ciano, metoxi, halo y trifluorometilo.

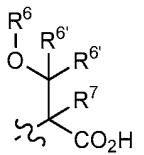
En una primera realización del primer aspecto R² es

20



En una segunda realización del primer aspecto R³ es

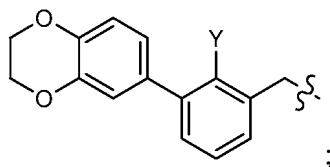
25



En una tercera realización del primer aspecto

30

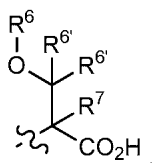
R² es



y

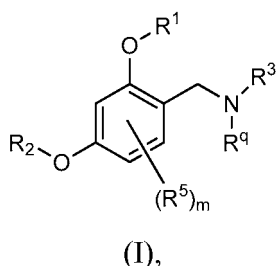
35

R³ es



En otro aspecto, la presente divulgación proporciona un compuesto de fórmula (I):

40



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

5 m es 0, 1 o 2;
R¹ se selecciona entre hidrógeno, -(CH₂)_nX y -(CH₂)_nAr; en la que

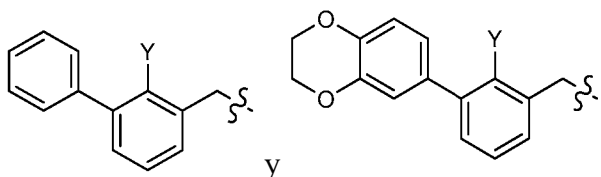
n es 1, 2, 3 o 4;

10 X se selecciona entre -CH₃, -CF₃, CN, -CO₂R⁴, -C(O)NH₂, OR⁴, y pirrolidonilo;

R⁴ es H o alquilo C₁-C₃;

15 Ar se selecciona entre benzodioxanilo, indazolilo, isoquinolinilo, isoxazolilo, naftilo, oxadiazolilo, fenilo, piridinilo, pirimidinilo y quinolinilo; en la que cada anillo está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre alcoxi C₁-C₄, alcoxycarbonilamino C₁-C₄, alquilo C₁-C₄, (alquilo C₁-C₄)carbonilo, (alquilo C₁-C₄)sulfonilo, amido, aminocarbonilo, aminocarbonil(alquilo C₁-C₃), -(CH₂)_qCO₂alquilo C₁-C₄, -(CH₂)_qOH, carboxi, ciano, formilo, halo, haloalquilo C₁-C₄, haloalcoxi C₁-C₄, nitro, fenilo opcionalmente sustituido con un grupo ciano, fenilo opcionalmente sustituido con un grupo halo, fenilcarbonilo, pirrol y tetrahidropirano; y en el que q es 0, 1, 2, 3, o 4;

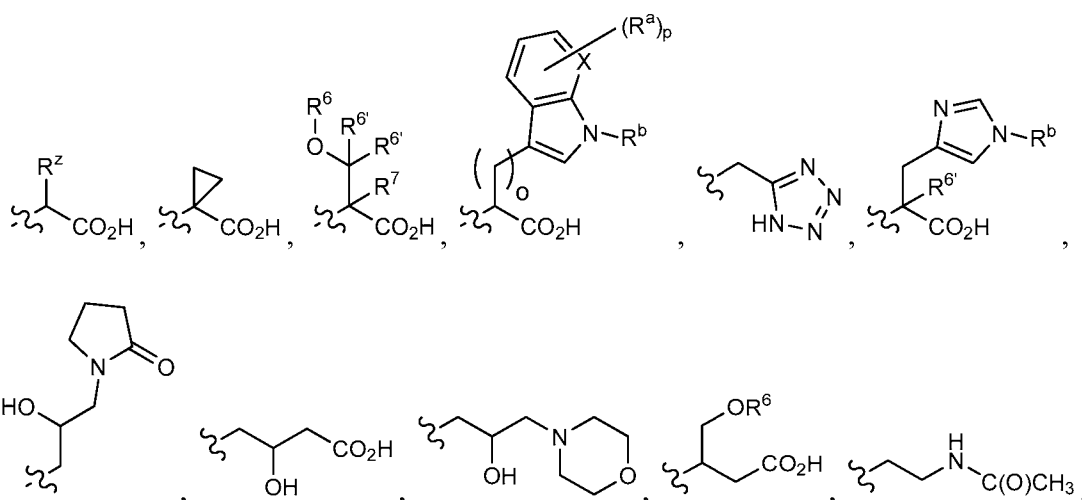
20 R² se selecciona entre



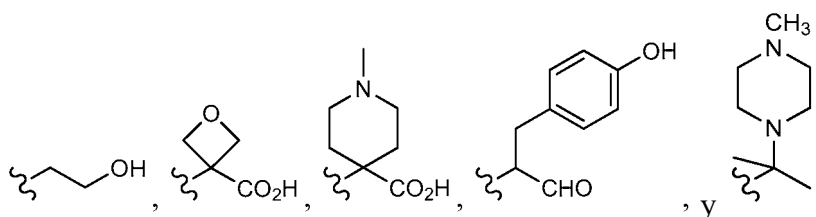
en el que Y se selecciona entre ciano, cloro y metilo;

25 R^q se selecciona entre hidrógeno, alquilo C₁-C₃ o bencilo;

R³ se selecciona entre



30



en la que R² se selecciona entre alquilo C₁-C₃, alquil C₁-C₃ sulfonilalquilo C₁-C₃, alquil C₁-C₃sulfoxilalquilo C₁-C₃, amidoalquilo C₁-C₃, aminoalquilo C₁-C₃, carboxialquilo C₁-C₃, cianoalquilo C₁-C₃, dimetilamidoalquilo C₁-C₃, dimetilaminoalquilo C₁-C₃, haloalquilo C₁-C₃, hidroxialquilo C₁-C₃, alquil C₁-C₃sulfanilalquilo C₁-C₃, piridinilalquilo C₁-C₃ tetrazolilalquilo C₁-C₃, imidazolilalquilo C₁-C₃, en el que el imidazol está opcionalmente sustituido con metilo o un grupo bencilo, fenilalquilo C₁-C₃, en el que el fenilo está opcionalmente sustituido con ciano, metilo o hidroxilo, tiazolilalquilo C₁-C₃;

R⁶ se selecciona entre hidrógeno, bencilo y metilo;

cada R^{6'} se selecciona independientemente entre hidrógeno y metilo;

R⁷ se selecciona entre hidrógeno, alquilo C₁-C₃ o bencilo;

o is 1 o 2;

X es CH o N;

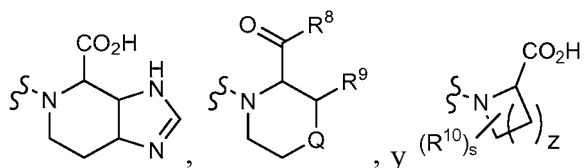
p es 0 o 1;

R^a es hidroxilo; y

R^b se selecciona entre hidrógeno, bencilo y metilo;

o

R³ y R⁴, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo seleccionado entre



s es 0 o 1;

z is 1 o 2; y

R⁸ se selecciona entre hidroxilo y -NHSO₂R¹¹;

R⁹ se selecciona entre hidrógeno y -CO₂H;

R¹⁰ se selecciona entre halo e hidroxilo;

R¹¹ se selecciona entre trifluorometilo, ciclopropilo, alquilo C₁-C₃, dimetilamino e imidazolilo sustituido con un grupo metilo;

Q se selecciona entre CH₂, S, O y NCH₃; y

R⁵ se selecciona entre alqueno C₂-C₄, alquilo C₁-C₄, ciano, metoxi, halógeno y

En un segundo aspecto, la presente divulgación proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

En un tercer aspecto, la presente divulgación proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en potenciar, estimular, modular y/o aumentar la respuesta inmunitaria en un sujeto que lo necesite. En una primera realización del tercer aspecto, el uso comprende además administrar un agente antes de, después, o simultáneamente con el compuesto de fórmula (I), o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En una segunda realización del tercer aspecto, el agente adicional es un agente antimicrobiano, un agente antivírico, un agente que modifica la expresión génica, un agente citotóxico y/o un modificador de la respuesta inmunitaria.

En un cuarto aspecto, la presente divulgación proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en la inhibición del crecimiento, proliferación o metástasis de células cancerosas en un sujeto que lo necesita. En una primera realización del cuarto aspecto, el cáncer se selecciona entre melanoma, carcinoma de células renales, cáncer de pulmón no microcítico escamoso (CPNM), CPNM no escamoso, cáncer colorrectal, cáncer de próstata resistente a la castración, cáncer de ovarios, cáncer gástrico, carcinoma hepatocelular, carcinoma pancreático, carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello, carcinomas de Esófago, del tracto gastrointestinal y de mama, y neoplasia maligna hematológica.

En un quinto aspecto, la presente divulgación proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente

aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de una enfermedad infecciosa en un sujeto que lo necesite. En una primera realización del quinto aspecto, la enfermedad infecciosa está causada por un virus. En una segunda realización del quinto aspecto, el virus se selecciona entre VIH, Hepatitis A, Hepatitis B, Hepatitis C, Hepatitis D, virus del herpes, papilomavirus y virus de la gripe.

5 En un sexto aspecto, la presente divulgación proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento del choque séptico en un sujeto que lo necesite.

10 En un séptimo aspecto, la presente divulgación proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el bloqueo de la interacción de PD-L1 con PD-1 y/o CD80 en un sujeto. Las características y ventajas de la divulgación pueden entenderse más fácilmente por los expertos en la técnica tras la lectura de la siguiente descripción detallada. Se apreciará que ciertas características de la divulgación que, con fines de claridad, se han descrito anteriormente y a continuación en el contexto de realizaciones separadas, pueden combinarse para formar una única realización. Por el contrario, diversas características de la divulgación que, por razones de brevedad, se describen en el contexto de una única realización, se pueden combinar también para formar sub-combinaciones de las mismas. Las realizaciones identificadas en el presente documento a modo de ejemplo o preferidas pretenden ser ilustrativas y no limitativas.

20 A menos que se indique específicamente otra cosa en el presente documento, las referencias hechas en el singular también pueden incluir el plural. Por ejemplo, "un" y "una" pueden referirse a uno, o a uno o más.

25 Como se usa en el presente documento, la expresión "uno o más compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos" se refiere al menos a un compuesto, al menos a una sal de los compuestos, o una combinación de los mismos. Por ejemplo, compuestos de fórmula (I) o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos incluye un compuesto de fórmula (I); dos compuestos de Fórmula (I); una sal de un compuesto de Fórmula (I); un compuesto de Fórmula (I) y una o más sales del compuesto de Fórmula (I); y dos o más sales de un compuesto de Fórmula (I).

30 A menos que se indique otra cosa, se supone que cualquier átomo con valencias insatisfechas tiene átomos de hidrógeno suficientes para satisfacer las valencias.

A lo largo de la memoria descriptiva, los grupos y sustituyentes de los mismos pueden elegirse por un experto en la técnica para proporcionar restos y compuestos estables.

35 A continuación se enumeran las definiciones de diversos términos usados para describir la presente divulgación. Estas definiciones se aplican a los términos que se usan a lo largo de la memoria descriptiva (a menos que estén limitados en casos específicos) individualmente o como parte de un grupo más grande. Las definiciones expuestas en el presente documento tienen precedencia sobre las definiciones establecidas en cualquier patente, solicitud de patente y/o publicación de solicitud de patente.

40 El término "alcoxi C₁-C₄", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alquilo C₁-C₄ unido al resto molecular parental a través de un átomo de oxígeno.

45 El término «alcoxicarbonilo C₁-C₄», como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alcoxi C₁-C₄ unido al resto molecular parental a través de un grupo carbonilo.

El término "alcoxi C₁-C₄ carbonilamino", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alcoxicarbonilo C₁-C₄ unido al resto molecular parental a través de un grupo -NH.

50 El término "alquilo C₁-C₃", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo obtenido a partir de un hidrocarburo saturado de cadena lineal o ramificada que contiene de uno a tres átomos de carbono.

55 El término "alquilo C₁-C₄", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo obtenido a partir de un hidrocarburo saturado de cadena lineal o ramificada que contiene de uno a cuatro átomos de carbono.

El término "alquilcarbonilo C₁-C₄", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alquilo C₁-C₄ unido al resto molecular parental a través de un grupo carbonilo.

60 El término "alquilsulfanilo C₁-C₃", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alquilo C₁-C₃ unido al resto molecular parental a través de un átomo azufre.

El término "alquil C₁-C₃sulfanilalquilo C₁-C₃", como se usa en el presente documento, se refiere a un alquilsulfanilo C₁-C₃ unido al resto molecular parental a través de un grupo alquilo C₁-C₃.

65 El término "alquilsulfonilo C₁-C₃", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alquilo C₁-C₄ unido al resto molecular parental a través de un grupo sulfonilo.

El término "alquilsulfonilo C₁-C₄", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alquilo C₁-C₄ unido al resto molecular parental a través de un grupo sulfonilo.

- 5 El término "alquil C₁-C₃sulfonilalquilo C₁-C₃", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alquilsulfonilo C₁-C₃ unido al resto molecular parental a través de un grupo alquilo C₁-C₃.

El término "alquilsulfoxilo C₁-C₃", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alquilo C₁-C₃ unido al resto molecular parental a través de un grupo sulfoxilo.

- 10 El término "alquilsulfoxil C₁-C₃alquilo C₁-C₃", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alquilsulfoxilo C₁-C₃ unido al resto molecular parental a través de un grupo alquilo C₁-C₃.

El término "amido," como se usa en el presente documento, se refiere a -C(O)NH₂.

- 15 El término "amidoalquilo C₁-C₃", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo amido unido al resto molecular parental a través de un grupo alquilo C₁-C₃.

- 20 El término "aminoalquilo C₁-C₃", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo amino unido al resto molecular parental a través de un grupo alquilo C₁-C₃.

El término "aminocarbonilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo amino unido al resto molecular parental a través de un grupo carbonilo.

- 25 El término "aminocarbonil(alquilo C₁-C₃)", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo aminocarbonilo unido al resto molecular parental a través de un grupo alquilo C₁-C₃.

El término "carbonilo", como se usa en el presente documento, se refiere a -C(O)-.

- 30 El término "carboxi", como se usa en el presente documento, se refiere a -CO₂H.

El término "carboxialquilo C₁-C₃", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo carboxi unido al resto molecular parental a través de un grupo alquilo C₁-C₃.

- 35 El término "ciano", como se usa en el presente documento, se refiere a -CN.

El término "cianoalquilo C₁-C₃", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo ciano unido al resto molecular parental a través de un grupo alquilo C₁-C₃.

- 40 El término "dimetilamido", como se usa en el presente documento, se refiere a -C(O)N(CH₃)₂.

El término "dimetilamidoalquilo C₁-C₃", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo dimetilamido unido al resto molecular parental a través de un grupo alquilo C₁-C₃.

- 45 El término "dimetilamino", como se usa en el presente documento, se refiere a -N(CH₃)₂.

El término "dimetilaminoalquilo C₁-C₃", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo dimetilamino unido al resto molecular parental a través de un grupo alquilo C₁-C₃.

- 50 El término "formilo", como se usa en el presente documento, se refiere a -C(O)H.

Los términos "halo" y "halógeno", como se usa en el presente documento, consulte F, Cl, Br o I.

- 55 El término "haloalquilo C₁-C₃", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alquilo C₁-C₃ sustituido con uno, dos o tres átomos de halógeno.

El término "haloalquilo C₁-C₄", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alquilo C₁-C₄ sustituido con uno, dos o tres átomos de halógeno.

- 60 El término "haloalcoxi C₁-C₄", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo haloalquilo C₁-C₄ unido al resto molecular parental a través de un átomo de oxígeno.

El término "hidroxi", como se usa en el presente documento, se refiere a -OH.

- 65 El término "hidroxialquilo C₁-C₃", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo hidroxi unido al resto molecular parental a través de un grupo alquilo C₁-C₃.

El término "imidazolilalquilo C₁-C₃" como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo imidazolilo unido al resto molecular parental a través de un grupo alquilo C₁-C₃.

5 El término "nitro", como se usa en el presente documento, se refiere a -NO₂.

El término "fenilalquilo C₁-C₃", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo fenilo unido al resto molecular parental a través de un grupo alquilo C₁-C₃.

10 El término "fenilcarbonilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo fenilo unido al resto molecular parental a través de un grupo carbonilo.

El término "feniloxi", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo fenilo unido al resto molecular parental a través de un átomo de oxígeno.

15 El término "piridinilalquilo C₁-C₃", como se usa en el presente documento, se refiere a un piridinilo unido al resto molecular parental a través de un grupo alquilo C₁-C₃.

El término "sulfonilo", como se usa en el presente documento, se refiere a -SO₂-.

20 El término "sulfoxilo", como se usa en el presente documento, se refiere a -SO-.

El término "tetrazolilalquilo C₁-C₃", como se usa en el presente documento, se refiere a un tetrazolilo unido al resto molecular parental a través de un grupo alquilo C₁-C₃.

25 El término "tiazolilalquilo C₁-C₃", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo tiazolilo unido al resto molecular parental a través de un grupo alquilo C₁-C₃.

30 La expresión "farmacéuticamente aceptable" se emplea en el presente documento para referirse a los compuestos, materiales, composiciones y/o formas farmacéuticas que son, dentro del alcance del buen criterio médico, adecuados para su uso en contacto con los tejidos de seres humanos y animales sin toxicidad excesiva, irritación, respuesta alérgica u otro problema o complicación, acordes con una relación beneficio/riesgo razonable.

35 Los compuestos de Fórmula (I) pueden formar sales que también están dentro del alcance de la presente divulgación. A menos que se indique otra cosa, se entiende que la referencia a un compuesto de la invención incluye la referencia a una o más de sales del mismo. El término "sal(es)" representa sales ácidas y/o básicas formadas con ácidos y bases inorgánicas y/u orgánicas. Además, el término "sal(es)" pueden incluir zwitteriones (sales internas), por ejemplo, cuando un compuesto de Fórmula (I) contiene tanto un resto básico, tal como una amina o una piridina o un anillo de imidazol, como un resto ácido, tal como un ácido carboxílico. Se prefieren las sales farmacéuticamente aceptables (es decir, no tóxicas, fisiológicamente aceptables), tal como, por ejemplo, sales de metal y amina aceptables en las que el catión no contribuye significativamente a la toxicidad o la actividad biológica de la sal. Sin embargo, pueden ser útiles otras sales, por ejemplo, en etapas de aislamiento o purificación que pueden emplearse durante la preparación y, por lo tanto, se contemplan dentro del alcance de la descripción. Se pueden formar sales de los compuestos de fórmula (I), por ejemplo, haciendo reaccionar un compuesto de Fórmula (I) con una cantidad de ácido o base, tal como una cantidad equivalente, en un medio tal como uno en el que la sal precipita o en un medio acuoso seguido de liofilización.

50 Las sales de adición de ácidos a modo de ejemplo incluyen acetatos (tales como los formados con ácido acético o ácido trihaloacético, por ejemplo, ácido trifluoroacético), adipatos, alginatos, ascorbatos, aspartatos, benzoatos, bencenosulfonatos, bisulfatos, boratos, butiratos, citratos, alcanforatos, alcanforsulfonatos, ciclopentanopropionatos, digluconatos, dodecilsulfatos, etanosulfonatos, fumaratos, glucoheptanoatos, glicerofosfatos, hemisulfatos, heptanoatos, hexanoatos, clorhidratos (formados con ácido clorhídrico), bromhidratos (formados con hidrogenobromuro), yodhidratos, maleatos (formados con ácido maleico), 2-hidroxietanosulfonatos, lactatos, metanosulfonatos (formados con ácido metanosulfónico), 2-naftalenosulfonatos, nicotínatos, nitratos, oxalatos, pectinatos, persulfatos, 3-fenilpropionatos, fosfatos, picratos, pivalatos, propionatos, salicilatos, succinatos, sulfatos (tal como los formados con ácido sulfúrico), sulfonatos (tal como los mencionados en el presente documento), tartratos, tiocianatos, toluenosulfonatos tales como tosilatos, undecanoatos, y similares.

60 Las sales básicas a modo de ejemplo incluyen sales de amonio, sales de metales alcalinos, tales como sales de sodio, litio y potasio; sales de metales alcalinotérreos, tales como sales de calcio y magnesio; bario, sales de cinc y aluminio; sales con bases orgánicas (por ejemplo, aminas orgánicas) tales como trialkilaminas tales como trietilamina, procaína, dibencilamina, *N*-bencil-β-fenilamina, 1-efenamina, *N,N'*-dibenciletlen-diamina, deshidroabietilamina, *N*-etilpiperidina, bencilamina, diciclohexilamina o aminas farmacéuticamente aceptables similares y sales con aminoácidos tales como arginina, lisina y similares. Los grupos que contienen nitrógeno básico pueden cuaternizarse con agentes tales como haluros de alquilo inferior (por ejemplo, cloruros, bromuros y yoduros de metilo, etilo, propilo y butilo), sulfatos de dialquilo (por ejemplo, sulfatos de dimetilo, dietilo, dibutilo y diamilo),

haluros de cadena larga (por ejemplo, cloruros, bromuros y yoduros de decilo, laurilo, miristilo y estearilo), haluros de aralquilo (por ejemplo, bromuros de bencilo y fenetilo) y otros. Las sales preferidas incluyen monoclóhidrato, hidrogenosulfato, metanosulfonato, fosfato o sales de nitrato.

5 Se conocen bien en la técnica diversas formas de profármacos y se describen en:

- a) *The Practice of Medicinal Chemistry*, Camille G. Wermuth et al., Cap. 31, (Academic Press, 1996);
- b) *Design of Prodrugs*, editado por H. Bundgaard, (Elsevier, 1985);
- 10 c) *A Textbook of Drug Design and Development*, P. Krosggaard-Larson y H. Bundgaard, ed. Cap. 5, pgs 113-191 (Harwood Academic Publishers, 1991); y
- d) *Hydrolysis in Drug and Prodrug Metabolism*, Bernard Testa y Joachim M. Mayer, (Wiley-VCH, 2003).

15 Además, los compuestos de fórmula (I), posteriormente a su preparación, pueden aislarse y purificarse para obtener una composición que contiene una cantidad en peso igual a o mayor del 99 % de un compuesto de Fórmula (I) ("sustancialmente puro"), que después se usa o se formula como se describe en el presente documento. Dichos compuestos "sustancialmente puros" de Fórmula (I) también se contemplan en el presente documento como parte de la presente divulgación.

20 Con "compuesto estable" y "estructura estable" se quiere indicar un compuesto que es lo suficientemente sólido como para sobrevivir al aislamiento hasta un grado de pureza útil de una mezcla de reacción y la formulación en un agente terapéutico eficaz. La presente divulgación pretende incluir compuestos estables.

25 Con cantidad terapéuticamente eficaz" se pretende incluir una cantidad de un compuesto de la presente divulgación en solitario o una cantidad de la combinación de compuestos reivindicados o una cantidad de un compuesto de la presente divulgación junto con otros principios activos eficaces para inhibir las interacciones PD-1/PD-L1 proteína/proteína y/o CD80/PD-L1 proteína/proteína o eficaces para tratar o prevenir el cáncer o una enfermedad infecciosa, tales como VIH o hepatitis B, hepatitis C y hepatitis D.

30 Como se usa en el presente documento, "tratar" o "tratamiento" cubre el tratamiento de una patología en un mamífero, particularmente en un ser humano, e incluyen: (a) prevenir la aparición de la patología en un mamífero, en particular, cuando dicho mamífero tiene predisposición a la patología pero aún no se ha diagnosticado que la tenga; (b) inhibir la patología, es decir, detener su desarrollo; y/o (c) aliviar la patología, es decir, provocar la regresión de la patología.

35 Los compuestos de la presente divulgación están destinados a incluir todos los isótopos de átomos que aparecen en los presentes compuestos. Los isótopos incluyen aquellos átomos que tienen el mismo número atómico pero diferentes números másicos. A modo de ejemplo general y sin limitación, los isótopos de hidrógeno incluyen deuterio (D) y tritio (T). Los isótopos de carbono incluyen ¹³C y ¹⁴C. Los compuestos de la divulgación marcados isotópicamente pueden prepararse generalmente mediante técnicas convencionales conocidas por los expertos en la técnica o mediante procesos análogos a aquellos descritos en el presente documento, usando un reactivo marcado isotópicamente apropiado en lugar del reactivo no marcado empleado de otro modo. Por ejemplo, metilo (-CH₃) también incluye grupos metilo deuterados tales como -CD₃.

45 Los compuestos de acuerdo con la Fórmula (I) y/o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos pueden administrarse por cualquier medio adecuado para la afección a tratar, que puede depender de la necesidad de tratamiento específico de sitio o la cantidad de compuesto de Fórmula (I) a administrar. También se incluye dentro de esta divulgación una clase de composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de Fórmula (I) y/o sales farmacéuticamente aceptables del mismo; y uno o más vehículos y/o diluyentes y/o adyuvantes no tóxicos y farmacéuticamente aceptables (denominados colectivamente en el presente documento materiales "vehículos") y, si se desea, otros principios activos. Los compuestos de fórmula (I) se pueden administrar por cualquier vía adecuada, preferiblemente en forma de una composición farmacéutica adaptada a dicha ruta, y en una dosis eficaz para el tratamiento deseado.

55 Los compuestos y composiciones de la presente descripción pueden administrarse, por ejemplo, administrarse por vía oral, por vía mucosa, rectal o parenteral incluyendo por vía intravascular, por vía intravenosa, por vía intraperitoneal, por vía subcutánea, por vía intramuscular y por vía intraesternal en formulaciones de unidades de dosificación que contienen portadores, adyuvantes y vehículos farmacéuticamente aceptables convencionales. Por ejemplo, el vehículo farmacéutico puede contener una mezcla de manitol o lactosa y celulosa microcristalina. La mezcla puede contener componentes adicionales tales como un agente lubricante, por ejemplo, estearato de magnesio y un agente disgregante tal como crospovidona. La mezcla portadora puede rellenarse en una cápsula de gelatina o comprimirse como un comprimido. La composición farmacéutica se puede administrar como una forma de dosificación oral o una infusión, por ejemplo.

65 Para administración oral, la composición farmacéutica puede estar en forma de, por ejemplo, por ejemplo, un comprimido, una cápsula, cápsula líquida, suspensión o líquido. La composición farmacéutica se hace preferiblemente en forma de una unidad de dosificación que contiene una cantidad particular del principio activo. Por

ejemplo, la composición farmacéutica se puede proporcionar como un comprimido o cápsula que comprende una cantidad de ingrediente activo en el intervalo de aproximadamente 0,1 a 1000 mg, preferiblemente de aproximadamente 0,25 a 250 mg, y más preferiblemente de aproximadamente 0,5 a 100 mg. Una dosis diaria adecuada para un ser humano u otro mamífero puede variar ampliamente en función del estado del paciente y de otros factores, pero, pero puede determinarse usando métodos rutinarios.

Cualquier composición farmacéutica contemplada en el presente documento puede, por ejemplo, administrarse por vía oral a través de cualquier preparación oral aceptable y adecuada. Los ejemplos de preparaciones orales incluyen, pero sin limitación, por ejemplo, comprimidos, trociscos, pastillas, suspensiones acuosas y aceitosas, polvos o gránulos dispersables, emulsiones, cápsulas duras y blandas, cápsulas líquidas, jarabes y elixires. Las composiciones farmacéuticas destinadas a la administración oral pueden prepararse de acuerdo con cualquier método conocido en la técnica para la fabricación de composiciones farmacéuticas destinadas a la administración oral. Con el fin de proporcionar preparaciones farmacéuticamente aceptables, una composición farmacéutica de acuerdo con la divulgación puede contener al menos un agente seleccionado de entre agentes edulcorantes, agentes aromatizantes, agentes colorantes, demulcentes, antioxidantes y agentes conservantes.

Un comprimido puede prepararse, por ejemplo, mezclando al menos un compuesto de Fórmula (I) y/o al menos una sal farmacéuticamente aceptable del mismo con al menos un excipiente no tóxico farmacéuticamente aceptable adecuado para la fabricación de comprimidos. Los excipientes a modo de ejemplo incluyen, pero sin limitación, por ejemplo, diluyentes inertes, tal como, por ejemplo, carbonato de calcio, carbonato sódico, lactosa, fosfato cálcico, y fosfato sódico; agentes de granulación y desintegración, tal como, por ejemplo, celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica, almidón de maíz o ácido algínico; agentes aglutinantes, tal como, por ejemplo, almidón, gelatina, polivinil-pirrolidona, y acacia; y agentes lubricantes, tal como, por ejemplo, estearato de magnesio, ácido esteárico y talco. Además, un comprimido puede estar sin recubrimiento o recubierto por técnicas conocidas para enmascarar el mal sabor de un fármaco de sabor desagradable o retardar la desintegración y absorción del principio activo en el tracto gastrointestinal, manteniendo así los efectos del principio activo durante más tiempo. Los materiales enmascarantes del sabor solubles en agua a modo de ejemplo, incluyen, pero sin limitación, hidroxipropilmetilcelulosa e hidroxipropilcelulosa. Los materiales de retardo de tiempo a modo de ejemplo, incluyen, pero sin limitación, etil celulosa y celulosa acetato butirato.

Las cápsulas de gelatina dura pueden prepararse, por ejemplo, mezclando al menos un compuesto de Fórmula (I) y/o al menos una sal del mismo con al menos un diluyente sólido inerte, tal como, por ejemplo, carbonato de calcio; fosfato de calcio; y caolín.

Las cápsulas de gelatina blanda, por ejemplo, pueden prepararse mezclando al menos un compuesto de Fórmula (I) y/o al menos una sal farmacéuticamente aceptable del mismo con al menos un vehículo soluble en agua, tal como, por ejemplo, polietilenglicol; y al menos un medio oleoso, tal como, por ejemplo, aceite de cacahuete, parafina líquida y aceite de oliva.

Se puede preparar una suspensión acuosa, por ejemplo, mezclando al menos un compuesto de Fórmula (I) y/o al menos una sal farmacéuticamente aceptable del mismo con al menos un excipiente adecuado para la fabricación de una suspensión acuosa. Los excipientes a modo de ejemplo adecuados para la fabricación de una suspensión acuosa incluyen, pero sin limitación, por ejemplo, agentes de suspensión, tal como, por ejemplo, carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, hidroxipropilmetil-celulosa, alginato de sodio, ácido algínico, polivinil-pirrolidona, goma de tragacanto y goma arábiga; agentes dispersantes o humectantes, tal como, por ejemplo, un fosfátido de origen natural, por ejemplo, lecitina; productos de condensación de óxido de alquileo con ácidos grasos, tal como, por ejemplo, estearato de polioxietileno; productos de condensación de óxido de etileno con alcoholes alifáticos de cadena larga, tal como, por ejemplo, heptadecaetileno-oxicetanol; productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y hexitol, tal como, por ejemplo, monooleato de polioxietileno sorbitol; y productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, tal como, por ejemplo, monooleato de polietilensorbitano. Una suspensión acuosa también puede contener al menos un conservante, tal como, por ejemplo, p-hidroxibenzoato de etilo y n-propilo; al menos un colorante; al menos un agente saporífero; y/o al menos un agente edulcorante, incluyendo, pero sin limitación, por ejemplo, sacarosa, sacarina y aspartamo.

Las suspensiones oleosas, por ejemplo, pueden prepararse suspendiendo al menos un compuesto de Fórmula (I) y/o al menos una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en un aceite vegetal, tal como, por ejemplo, aceite de cacahuete; aceite de oliva; aceite de sésamo; y aceite de coco; o en aceite mineral, tal como, por ejemplo, parafina líquida. Una suspensión oleosa también puede contener al menos un agente espesante, tal como, por ejemplo, cera de abejas; parafina dura; y alcohol cetílico. Con el fin de proporcionar una suspensión aceitosa aceptable, al menos uno de los agentes edulcorantes ya descritos anteriormente en el presente documento, y/o al menos un agente saporífero puede añadirse a la suspensión oleosa. Una suspensión oleosa puede contener además al menos un conservante, incluyendo, pero sin limitación, por ejemplo, un antioxidante, tal como, por ejemplo, hidroxianisol butilado y alfa-tocoferol.

Los polvos y gránulos dispersables pueden prepararse, por ejemplo, mezclando al menos un compuesto de Fórmula

(I) y/o al menos una sal farmacéuticamente aceptable del mismo con al menos un agente dispersante y/o humectante; al menos un agente de suspensión; y/o al menos un conservante. Los agentes dispersantes, agentes humectantes y agentes de suspensión adecuados son como se han descrito anteriormente. Los conservantes a modo de ejemplo incluyen, pero sin limitación, por ejemplo, antioxidantes, por ejemplo, ácido ascórbico. Además, los polvos y gránulos dispersables también pueden contener al menos un excipiente, incluyendo, pero sin limitación, por ejemplo, agentes edulcorantes; agentes aromatizantes; y agentes colorantes.

Una emulsión de al menos un compuesto de Fórmula (I) y/o al menos una sal farmacéuticamente aceptable del mismo puede prepararse, por ejemplo, en forma de una emulsión de aceite en agua. La fase aceitosa de las emulsiones que comprenden compuestos de fórmula (I) puede estar constituida a partir de ingredientes conocidos de una manera conocida. La fase oleosa puede proporcionarse por, pero sin limitación, por ejemplo, un aceite vegetal, tal como, por ejemplo, aceite de oliva y aceite de cacahuete; un aceite mineral, tal como, por ejemplo, parafina líquida; y mezclas de los mismos. Aunque la fase puede comprender simplemente un emulsionante, puede comprender una mezcla de al menos un emulsionante con una grasa o un aceite o con tanto una grasa como un aceite. Los agentes emulsionantes adecuados incluyen, pero sin limitación, por ejemplo, fosfátidos de origen natural, por ejemplo, lecitina de semilla de soja; ésteres o ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, tal como, por ejemplo, monooleato de sorbitán; y productos de condensación de ésteres parciales con óxido de etileno, tal como, por ejemplo, monooleato de polioxietilensorbitano. Preferentemente, se incluye un emulsionante hidrófilo junto con un emulsionante lipófilo que actúa como estabilizante. También se prefiere incluir tanto un aceite como una grasa. Conjuntamente, el emulsionante o emulsionantes con o sin el estabilizador o estabilizadores constituyen la denominada cera emulsionante y la cera junto con el aceite y la grasa forman la denominada base de ungüento emulsionante que forma la fase oleosa dispersa de las formulaciones de crema. Una emulsión puede contener también un agente edulcorante, un agente aromatizante, un conservante y/o un antioxidante. Los emulsionantes y estabilizadores de emulsión adecuados para su uso en la formulación de la presente divulgación incluyen Tween 60, Span 80, alcohol cetosteárico, alcohol miristílico, monoestearato de glicerilo, lauril sulfato sódico, diestearato de glicerilo en solitario o con una cera, u otros materiales bien conocidos en la técnica.

Los compuestos de Fórmula (I) y/o al menos una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, por ejemplo, también pueden administrarse por vía intravenosa, subcutánea y/o intramuscular a través de cualquier forma inyectable farmacéuticamente aceptable y adecuada. Las formas inyectables a modo de ejemplo incluyen, pero sin limitación, por ejemplo, soluciones acuosas estériles que comprenden vehículos y disolventes aceptables, tal como, por ejemplo, agua, solución de Ringer y solución isotónica de cloruro sódico; microemulsiones estériles de aceite en agua; y suspensiones acuosas o oleaginosas.

Las formulaciones para administración parenteral pueden estar en forma de soluciones o suspensiones para inyección estériles isotónicas no acuosas. Estas soluciones y suspensiones pueden prepararse a partir de polvos o gránulos estériles usando uno o más de los vehículos o diluyentes mencionados para su uso en las formulaciones para administración oral o utilizando otros agentes dispersantes o humectantes y agentes de suspensión adecuados. Los compuestos se pueden disolver en agua, polietilenglicol, propilenglicol, etanol, aceite de maíz, aceite de semilla de algodón, aceite de cacahuete, aceite de sésamo, alcohol bencílico, cloruro de sodio, goma de tragacanto y/o diversos tampones. Otros adyuvantes y modos de administración se conocen bien en la técnica farmacéutica. El principio activo puede administrarse también por inyección como una composición con vehículos adecuados que incluyen solución salina, dextrosa o agua, o con ciclodextrina (es decir, Captisol), solubilización de codisolvente (es decir, propilenglicol) o solubilización micelar (es decir, Tween 80).

La preparación inyectable estéril puede ser también una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente no tóxico parenteralmente aceptable, por ejemplo, en forma de una solución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y disolventes aceptables que pueden emplearse están el agua, solución de Ringer y solución isotónica de cloruro de sodio. Además, convencionalmente se usan aceites fijos estériles en forma de un disolvente o un medio de suspensión. Para este fin, puede emplearse cualquier aceite suave no volátil, incluyendo mono o diglicéridos sintéticos. Además, los ácidos grasos tales como ácido oleico, encuentran uso en la preparación de los inyectables.

Una microemulsión inyectable estéril de aceite en agua puede prepararse, por ejemplo, 1) disolviendo al menos un compuesto de Fórmula (I) en una fase oleosa, tal como, por ejemplo, una mezcla de aceite de semilla de soja y lecitina; 2) combinando la Fórmula (I) que contiene la fase oleosa con una mezcla de agua y glicerol; y 3) procesando la combinación para formar una microemulsión.

Una suspensión acuosa u oleaginosa estéril puede prepararse de acuerdo con métodos ya conocidos en la técnica. Por ejemplo, se puede preparar una solución o suspensión acuosa estéril con un diluyente o disolvente no tóxico parenteralmente aceptable, tal como, por ejemplo, 1,3-butanodiol; y una suspensión oleaginosa estéril puede prepararse con un disolvente o medio de suspensión aceptable no tóxico estéril, tal como, por ejemplo, aceites fijos estériles, por ejemplo, monoglicéridos o diglicéridos sintéticos; y ácidos grasos, tal como, por ejemplo, ácido oleico.

Los vehículos, adyuvantes y vehículos farmacéuticamente aceptables que pueden usarse en las composiciones farmacéuticas de esta descripción incluyen, pero sin limitación, intercambiadores de iones, alúmina, estearato de aluminio, lecitina, sistemas de administración de fármacos autoemulsionantes (SEDDS) tales como succinato de d-

5 alfa-tocoferol polietilenglicol 1000, tensioactivos utilizados en formas de dosificación farmacéutica tal como Tweens, aceite de ricino polietoxilado tal como tensioactivo CREMOPHOR (BASF), u otras matrices de administración poliméricas similares, proteínas séricas, tales como seroalbúmina humana, sustancias tamponantes tales como fosfatos, glicina, ácido sórbico, sorbato de potasio, mezclas de glicéridos parciales de ácidos grasos vegetales saturados, agua, sales o electrolitos, tales como sulfato de protamina, hidrogenofosfato de disodio, hidrogenofosfato de potasio, cloruro de sodio, sales de cinc, sílice coloidal, trisilicato de magnesio, polivinilpirrolidona, sustancias a base de celulosa, polietilenglicol, carboximetilcelulosa de sodio, poliacrilatos, ceras, polímeros de bloques de polietileno-polioxipropileno, polietilenglicol y grasa de lana. También se pueden utilizar ventajosamente ciclodextrinas tales como alfa, beta y gamma-ciclodextrina, o derivados modificados químicamente tales como hidroxialquilciclodextrinas, incluyendo 2 y 3-hidroxipropil-ciclodextrinas, u otros derivados solubilizados para mejorar la liberación de compuestos de las fórmulas desveladas en el presente documento.

15 Los compuestos farmacéuticamente activos de esta divulgación pueden procesarse de acuerdo con procedimientos convencionales de farmacia para producir agentes medicinales para administración a pacientes, incluyendo seres humanos y otros mamíferos. Las composiciones farmacéuticas pueden someterse a operaciones farmacéuticas convencionales tales como esterilización y/o pueden contener adyuvantes convencionales, tales como conservantes, estabilizadores, agentes humectantes, emulsionantes, tampones, etc. Los comprimidos y pastillas pueden prepararse adicionalmente con recubrimientos entéricos. Dichas composiciones pueden comprender también adyuvantes, tales como agentes humectantes, edulcorantes, agentes aromatizantes y perfumantes.

20 Las cantidades de compuestos que se administran y el régimen de dosificación para tratar una enfermedad con los compuestos y/o composiciones de esta divulgación dependen de diversos factores, incluyendo la edad, el peso, el sexo, la condición médica del sujeto, el tipo de enfermedad, la gravedad de la enfermedad, la ruta y la frecuencia de administración, y el compuesto particular empleado. Por lo tanto, el régimen de dosificación puede variar ampliamente, pero puede determinarse rutinariamente usando procedimientos estándar. Una dosis diaria de aproximadamente 0,001 a 100 mg/kg de peso corporal, preferiblemente entre aproximadamente 0,0025 y aproximadamente 50 mg/kg de peso corporal y mucho más preferiblemente entre aproximadamente 0,005 a 10 mg/kg de peso corporal puede ser apropiada. La dosis diaria se puede administrar de una a cuatro dosis por día. Otros programas de dosificación incluyen una dosis por semana y una dosis por ciclo de dos días.

30 Con fines terapéuticos, los compuestos activos de esta descripción se combinan normalmente con uno o más adyuvantes apropiados para la ruta de administración indicada. Si se administran por vía oral, los compuestos se pueden mezclar con lactosa, sacarosa, polvo de almidón, ésteres de celulosa de ácidos alcanoicos, ésteres alquílicos de celulosa, talco, ácido esteárico, estearato de magnesio, óxido de magnesio, sales de sodio y calcio de ácidos fosfórico y sulfúrico, gelatina, goma arábiga, alginato de sodio, polivinilpirrolidona, y/o alcohol polivinílico, y a continuación se comprimen o encapsulan para una administración conveniente. Dichas cápsulas o comprimidos pueden contener una formulación de liberación controlada que puede proporcionarse en una dispersión de compuesto activo en hidroxipropilmetil celulosa.

40 Las composiciones farmacéuticas de esta divulgación comprenden al menos un compuesto de Fórmula (I) y/o al menos una de sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y opcionalmente un agente adicional seleccionado de cualquier transportador, adyuvante y vehículo farmacéuticamente aceptable. Las composiciones alternativas de esta divulgación comprenden un compuesto de la Fórmula (I) descrito en el presente documento, o un profármaco del mismo, y un transportador, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable.

45 Los compuestos de la descripción inhiben la interacción PD-1/PD-L1 proteína/proteína en un bloqueo de PD-L1. El bloqueo de PD-L1 puede mejorar la respuesta inmune a células cancerosas y enfermedades infecciosas en mamíferos, incluyendo seres humanos.

50 En un aspecto, la presente divulgación se refiere al tratamiento de un sujeto in vivo utilizando un compuesto de Fórmula (I) o una sal del mismo de tal manera que se inhibe el crecimiento de tumores cancerosos. Un compuesto de Fórmula (I) o una sal del mismo se puede usar solo para inhibir el crecimiento de tumores cancerosos. Como alternativa, un compuesto de Fórmula (I) o una sal del mismo se puede usar junto con otros agentes inmunogénicos o tratamientos estándar contra el cáncer, como se describe más adelante.

55 En una realización, la divulgación proporciona un compuesto de Fórmula (I) o una sal del mismo para su uso en la inhibición del crecimiento de células tumorales en un sujeto.

60 En una realización, se proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento del cáncer. Los ejemplos de cánceres incluyen aquellos cuyo crecimiento se puede inhibir usando compuestos de la divulgación incluyen cánceres que responden normalmente a inmunoterapia. Los ejemplos no limitantes de cánceres preferidos para tratamiento incluyen melanoma (por ejemplo, metastásico melanoma maligno), cáncer renal (por ejemplo, carcinoma de células claras), cáncer de próstata (por ejemplo, adenocarcinoma de próstata refractario a hormonas), cáncer de mama, cáncer de colon y cáncer de pulmón (por ejemplo, cáncer de pulmón de células pequeñas). Además, la divulgación incluye neoplasias refractarias o recurrentes cuyo crecimiento se puede inhibir usando los compuestos de la divulgación.

Los ejemplos de otros cánceres que pueden tratarse de acuerdo con la divulgación incluyen cáncer de huesos, cáncer pancreático, cáncer de piel, cáncer de cabeza o cuello, melanoma maligno cutáneo o intraocular, cáncer de útero, cáncer de ovarios, cáncer rectal, cáncer de la región anal, cáncer de estómago, cáncer de testículos, cáncer de útero, carcinoma de las trompas de Falopio, carcinoma del endometrio, carcinoma del cuello uterino, carcinoma de la vagina, carcinoma de la vulva, enfermedad de Hodgkin, linfoma no Hodgkin, cáncer del esófago, cáncer del intestino delgado, cáncer del sistema endocrino, cáncer de la glándula tiroidea, cáncer de la glándula paratiroidea, cáncer de la glándula suprarrenal, sarcoma de tejidos blandos, cáncer de la uretra, cáncer del pene, leucemias crónicas o agudas, incluyendo leucemia mieloide aguda, leucemia mieloide crónica, leucemia linfoblástica aguda, leucemia linfocítica crónica, tumores sólidos de la infancia, linfoma linfocítico, cáncer de la vejiga, cáncer del riñón o uretra, carcinoma de la pelvis renal, neoplasias del sistema nervioso central (SNC), linfoma primario del SNC, angiogénesis tumoral, tumor del eje espinal, glioma del tronco encefálico, adenoma hipofisario, sarcoma de Kaposi, cáncer epidermoide, cáncer de células escamosas, linfoma de linfocitos T, cánceres inducidos ambientalmente incluyendo aquellos inducidos por amianto, y combinaciones de dichos cánceres. La presente divulgación también es útil para el tratamiento de cánceres metastásicos, especialmente cánceres metastásicos que expresan PD-L1 (Iwai y otros (2005) *Int. Immunol.* 17:133-144).

Opcionalmente, los compuestos de Fórmula (I) o sales de los mismos pueden combinarse con otro agente inmunogénico, tales como células cancerosas, antígenos tumorales purificados (incluyendo proteínas recombinantes, péptidos y moléculas de carbohidratos), células y células transfectadas con genes que codifican citocinas inmunoestimulantes (He et al (2004) *J. Immunol.* 173:4919-28).

Los ejemplos no limitativos de vacunas tumorales que se pueden usar incluyen péptidos de antígenos de melanoma, tales como péptidos de gp100, antígenos MAGE, Trp-2, MART1 y/o tirosinasa, o células tumorales transfectadas para expresar la citocina GM-CSF.

En los seres humanos, se ha demostrado que algunos tumores son inmunogénicos tales como melanomas. Se anticipa que al elevar el umbral de la activación de los linfocitos T por el bloqueo de PD-L1, se espera que las respuestas tumorales se activen en el huésped.

El bloqueo PD-L1 puede combinarse con un protocolo de vacunación. Se han ideado muchas estrategias experimentales para la vacunación contra tumores (véase Rosenberg, S., 2000, *Development of Cancer Vaccines*, ASCO Educational Book Spring: 60-62; Logothetis, C., 2000, *ASCO Educational Book Spring*: 300-302; Khayat, D. 2000, *ASCO Educational Book Spring*: 414-428; Foon, K. 2000, *ASCO Educational Book Spring*: 730-738; véase también Restifo, N. y Sznol, M., *Cancer Vaccines*, Ch. 61, págs. 3023-3043 en DeVita, V. et al. (eds.), 1997, *Cáncer: Principles and Practice of Oncology*. Quinta Edición). En una de estas estrategias, se prepara una vacuna usando células tumorales autólogas o alogénicas. Se ha demostrado que estas vacunas celulares son más eficaces cuando las células tumorales se transducen para expresar GM-CSF. Se ha demostrado que el GM-CSF es un potente activador de la presentación de antígenos para la vacunación de tumores (Dranoff et al. (1993) *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 90:3539-43).

El estudio de la expresión génica y los patrones de expresión génica a gran escala en diversos tumores ha conducido a la definición de los denominados antígenos específicos de tumores (Rosenberg, S A (1999) *Immunity* 10: 281-7). En muchos casos, estos antígenos específicos de tumor son antígenos de diferenciación expresados en los tumores y en la célula de la que se originó el tumor, por ejemplo, antígenos de melanocitos gp100, antígenos MAGE y Trp-2. Más importante aún, se puede demostrar que muchos de estos antígenos son las dianas de linfocitos T específicos de tumor encontrados en el huésped. El bloqueo de PD-L1 puede usarse junto con una colección de proteínas recombinantes y/o péptidos expresados en un tumor con el fin de generar una respuesta inmune a estas proteínas. Estas proteínas son normalmente vistas por el sistema inmunitario como antígenos propios y por lo tanto, son tolerantes a ellos. El antígeno tumoral también puede incluir la proteína telomerasa, que se requiere para la síntesis de telómeros de cromosomas y que se expresa en más del 85 % de los cánceres humanos y en solo un número limitado de tejidos somáticos (Kim, N et al. 1994) *Science* 266: 2011-2013).

(Estos tejidos somáticos pueden protegerse del ataque inmunitario por diversos medios). El antígeno tumoral también puede ser "neo-antígenos" expresados en células cancerosas debido a mutaciones somáticas que alteran la secuencia proteica o crean proteínas de fusión entre dos secuencias no relacionadas (es decir, bcr-abl en el cromosoma Filadelfia), o idiotipo de tumores de linfocitos B.

Otras vacunas de tumores pueden incluir las proteínas de virus implicados en cánceres humanos tales como virus del papiloma humano (HPV), virus de la hepatitis (VHB, VHD y VHC) y virus del herpes sarcoma de Kaposi (KHSV). Otra forma de antígeno específico del tumor que puede usarse junto con el bloqueo de PD-L1 son las proteínas de choque térmico purificadas (HSP) aisladas del propio tejido tumoral. Estas proteínas de choque térmico contienen fragmentos de proteínas de las células tumorales y estas HSP son altamente eficientes en la administración a las células que presentan antígeno para provocar la inmunidad tumoral (Suot, R y Srivastava, P (1995) *Science* 269:1585-1588; Tamura, Y. et al. (1997) *Science* 278:117-120).

Las células dendríticas (DC) son potentes células de presentación de antígeno que pueden usarse para preparar respuestas específicas de antígeno. Las DC pueden producirse ex vivo y cargarse con diversos antígenos de proteínas y péptidos, así como con extractos de células tumorales (Nestle, F. et al. (1998) *Nature Medicine* 4: 328-332). Las DC también pueden ser transducidas por medios genéticos para expresar también estos antígenos tumorales. Las DC también se han fusionado directamente a células tumorales con el propósito de inmunización (Kugler, A. et al. (2000) *Nature Medicine* 6:332-336). Como método de vacunación, la inmunización DC puede combinarse eficazmente con el bloqueo de PD-L1 para activar respuestas antitumorales más potentes.

El bloqueo de PD-L1 también puede combinarse con tratamientos estándar contra el cáncer. El bloqueo de PD-L1 puede combinarse eficazmente con regímenes quimioterapéuticos. En estos casos, puede ser posible reducir la dosis de reactivo quimioterapéutico administrado (Mokyr, M. et al. (1998) *Cancer Research* 58: 5301 -5304). Un ejemplo de dicha combinación es un compuesto de esta divulgación en combinación con dacarbazina para el tratamiento de melanoma. Otro ejemplo de dicha combinación es un compuesto de esta divulgación en combinación con interleucina-2 (IL-2) para el tratamiento de melanoma. La razón científica detrás del uso combinado del bloqueo de PD-L1 y la quimioterapia es que la muerte celular, que es una consecuencia de la acción citotóxica de la mayoría de los compuestos quimioterapéuticos, debería dar lugar a niveles aumentados de antígeno tumoral en la ruta de presentación del antígeno. Otras terapias combinadas que pueden dar como resultado la sinergia con el bloqueo de PD-L1 a través de la muerte celular son radiación, cirugía y privación de hormonas. Cada uno de estos protocolos crea una fuente de antígeno tumoral en el huésped. Los inhibidores de la angiogénesis también se pueden combinar con el bloqueo de PD-L1. La inhibición de la angiogénesis conduce a la muerte de células tumorales que pueden alimentar el antígeno tumoral en las rutas de presentación del antígeno huésped.

Los compuestos de esta descripción también pueden usarse en combinación con compuestos biespecíficos que dirigen las células efectoras que expresan receptores Fc alfa o Fc gamma a células tumorales (véase, por ejemplo, las Patentes de Estados Unidos N.º 5.922.845 y 5.837.243). Se pueden usar compuestos biespecíficos para dirigir dos antígenos separados. Por ejemplo, se han usado compuestos biespecíficos del receptor anti-Fc/antígeno anti-tumor (por ejemplo, Her-2/neu) para dirigir macrófagos a sitios de tumor. Este direccionamiento puede activar más eficazmente las respuestas tumorales específicas. El brazo de linfocitos T de estas respuestas se aumentará mediante el uso del bloqueo de PD-L1.

Como alternativa, el antígeno puede administrarse directamente a las DC mediante el uso de compuestos biespecíficos que se unen al antígeno tumoral y un marcador de superficie celular específico de células dendríticas.

Los tumores evaden la vigilancia inmune del huésped por una gran diversidad de mecanismos. Muchos de estos mecanismos pueden ser superados por la inactivación de proteínas que son expresadas por los tumores y que son inmunosupresoras. Estas incluyen entre otras TGF-beta (Kehrl, J. et al. (1986) *J. Exp. Med.* 163: 1037-1050), IL-10 (Howard, M. & O'Garra, A. (1992) *Immunology Today* 13: 198-200), y ligando Fas ligand (Hahne, M. et al. (1996) *Science* 274: 1363-1365). Los inhibidores que se unen y bloquean cada una de estas entidades pueden usarse junto con los compuestos de esta divulgación para contrarrestar los efectos del agente inmunosupresor y favorecer las respuestas inmunitarias del tumor por parte del huésped.

Los compuestos que activan la capacidad de respuesta inmune del huésped pueden usarse junto con bloqueo de PD-L1. Estos incluyen moléculas en la superficie de las células dendríticas que activan la función DC y la presentación del antígeno. Los compuestos anti-CD40 son capaces de sustituir eficazmente la actividad de los linfocitos T colaboradores (Ridge, J. et al. (1998) *Nature* 393: 474-478) y se puede utilizar junto con el bloqueo de PD-L1. (Ito, N. et al. (2000) *Immunobiology* 201 (5) 527-40). Los compuestos activadores de moléculas coestimuladoras de linfocitos T, como CTLA-4 (por ejemplo, patente de los Estados Unidos n.º 5.811.097), OX-40 (Weinberg, A. et al. (2000) *Immunol* 164: 2160-2169), 4-1BB (Melero, I. et al. (1997) *Nature Medicine* 3: 682-685 (1997) e ICOS (Hutloff, A. et al. (1999) *Nature* 397: 262-266) también pueden proporcionar niveles incrementados de la activación de linfocitos T.

El trasplante de médula ósea se utiliza actualmente para tratar diversos tumores de origen hematopoyético. Mientras que la enfermedad del injerto contra huésped es una consecuencia de este tratamiento, el beneficio terapéutico puede obtenerse a partir de respuestas de injerto frente a tumor. El bloqueo de PD-L1 puede usarse para aumentar la eficacia de los linfocitos T específicos de tumor injertados donantes.

Otros métodos de la divulgación se usan para tratar pacientes que han estado expuestos a toxinas o patógenos particulares. En consecuencia, Otro aspecto de la divulgación proporciona un compuesto de fórmula (I) y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de una enfermedad infecciosa en un sujeto.

Similar a su aplicación a los tumores como se ha analizado anteriormente, el compuesto de Fórmula (I) o sales del mismo, se puede usar en solitario, o como coadyuvante, en combinación con vacunas, para estimular la respuesta inmune a patógenos, toxinas y auto-antígenos. Los ejemplos de agentes patógenos para los que este enfoque terapéutico puede ser particularmente útil incluyen patógenos para los que actualmente no existe una vacuna eficaz, o patógenos para los cuales las vacunas convencionales son menos que completamente eficaces. Estos incluyen, pero sin limitación, VIH, Hepatitis (A, B, C o D), Influenza, Herpes, Giardia, Malaria, Leishmania, Staphylococcus

aureus, *Pseudomonas Aeruginosa*. El bloqueo de PD-L1 es particularmente útil contra infecciones establecidas por agentes tales como el VIH que presentan antígenos alterados durante el transcurso de las infecciones. Estos nuevos epítomos se reconocen como extraños en el momento de la administración, provocando así una fuerte respuesta de linfocitos T que no se amortigua por las señales negativas a través de PD-1.

5 Algunos ejemplos de virus patógenos que causan infecciones tratables mediante métodos de la divulgación incluyen VIH, hepatitis (A, B, C o D), herpes virus (por ejemplo, VZV, HSV-1, HAV-6, HHV-7, HHV-8, HSV-2, CMV y virus de Epstein-Barr), adenovirus, virus de la gripe, flavivirus, ecovirus, rinovirus, virus coxsackie, coronavirus, virus sincitial respiratorio, virus de las paperas, rotavirus, virus del sarampión, virus de la rubeola, parvovirus, virus vaccinia, virus HTLV, virus del dengue, virus del papiloma, virus de molusco, poliovirus, virus de la rabia, virus JC y virus de la encefalitis arboviral.

15 Algunos ejemplos de bacterias patógenas que causan infecciones tratables mediante procedimientos de la divulgación incluyen clamidia, bacterias rickettsiales, micobacterias, estafilococos, estreptococos, neumococos, meningococos y conococos, klebsiella, proteus, serratia, pseudomonas, legionella, difteria, salmonella, bacilos, cólera, tétanos, botulismo, ántrax, peste, leptospirosis y bacterias de la enfermedad de Lyme.

20 Algunos ejemplos de hongos patógenos que causan infecciones tratables mediante los procedimientos de la divulgación incluyen *Candida* (*albicans*, *krusei*, *glabrata*, *tropicalis*, etc.), *Cryptococcus neoformans*, *Aspergillus* (*fumigatus*, *niger*, etc.), Genus *Mucorales* (*mucor*, *absidia*, *rhizophus*), *Sporothrix schenckii*, *Blastomyces dermatitidis*, *Paracoccidioides brasiliensis*, *Coccidioides immitis* e *Histoplasma capsulatum*.

25 Algunos ejemplos de parásitos patógenos que causan infecciones tratables mediante los procedimientos de la divulgación incluyen *Entamoeba histolytica*, *Balantidium coli*, *Naegleriafowleri*, *Acanthamoeba sp.*, *Giardia lamblia*, *Cryptosporidium sp.*, *Pneumocystis carinii*, *Plasmodium vivax*, *Babesia microti*, *Trypanosoma brucei*, *Trypanosoma cruzi*, *Leishmania donovani*, *Toxoplasma gondi*, y *Nippostrongylus brasiliensis*.

30 En todos los métodos anteriores, el bloqueo de PD-L1 puede combinarse con otras formas de inmunoterapia tales como tratamiento con citocinas (por ejemplo, interferones, GM-CSF, G-CSF, IL-2) o terapia de anticuerpos biespecíficos, que proporciona una presentación de antígenos tumorales mejorada (véase, por ejemplo, Holliger (1993) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90:6444-6448; Poljak (1994) Structure 2:1121-1123), vaccines, o agents that modify gene expression.

35 Los compuestos de esta descripción pueden provocar y amplificar respuestas autoinmunes. De hecho, la inducción de respuestas antitumorales usando vacunas de células tumorales y péptidos revela que muchas respuestas antitumorales implican anti-reactividades (despigmentación observada en el melanoma B16 modificado con anti-CTLA-4+GM-CSF en van Elsas et al. anteriormente; despigmentación en ratones vacunados con Trp-2 (Overwijk, W. et al. (1999) Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 96: 2982-2987); prostatitis autoinmune evocada por vacunas de células tumorales TRAMP (Hurwitz, A. (2000) anteriormente), la vacunación con antígenos de péptidos de melanoma y el vitiligo observado en ensayos clínicos en seres humanos (Rosenberg, S A y White, D E (1996) J. Immunother Emphasis Tumor Immunol 19 (1): 81-4).

45 Por lo tanto, es posible considerar el uso del bloqueo anti-PD-L1 junto con diversas autoproteínas para diseñar protocolos de vacunación para generar eficazmente respuestas inmunes contra estas autoproteínas para el tratamiento de la enfermedad. Por ejemplo, la enfermedad de Alzheimer implica una acumulación inapropiada de péptido A.beta. en depósitos amiloides en el cerebro; las respuestas de anticuerpos contra el amiloide son capaces de eliminar estos depósitos amiloides (Schenk et al., (1999) Nature 400: 173-177).

50 Otras autoproteínas también pueden usarse como dianas tales como IgE para el tratamiento de alergia y asma, y TNF-alfa, de la artritis reumatoide. Por último, pueden inducirse respuestas de anticuerpos a diversas hormonas mediante el uso de un compuesto de Fórmula (I) o sales del mismo. Para la anticoncepción se pueden utilizar respuestas de anticuerpos neutralizantes a hormonas reproductivas. La respuesta de anticuerpos neutralizantes a hormonas y otros factores solubles que se requieren para el crecimiento de tumores particulares también pueden considerarse como posibles dianas de vacunación.

55 Pueden usarse métodos análogos como se ha descrito anteriormente para el uso del anticuerpo anti-PD-1 para la inducción de respuestas terapéuticas autoinmunes para tratar pacientes que tienen una acumulación inapropiada de otros auto-antígenos, tales como depósitos amiloides, incluyendo A-beta en la enfermedad de Alzheimer, citocinas tales como TNF-alfa e IgE.

60 Los compuestos de esta divulgación se pueden usar para estimular respuestas inmunitarias específicas de antígeno por coadministración de un compuesto de Fórmula (I) o sales del mismo con un antígeno de interés (por ejemplo, una vacuna). En consecuencia, en otro aspecto, la divulgación proporciona un (i) antígeno; y (ii) un compuesto de fórmula (I) o sales del mismo para su uso en la mejora de una respuesta inmunitaria al antígeno en un sujeto, de forma que se mejora una respuesta inmunitaria al antígeno en el sujeto. El antígeno puede ser, por ejemplo, un antígeno tumoral, un antígeno vírico, un antígeno bacteriano o un antígeno de un patógeno. Los ejemplos no

limitativos de tales antígenos incluyen los analizados en las secciones anteriores, tales como los antígenos tumorales (o vacunas tumorales) analizados anteriormente, o antígenos de los virus, bacterias u otros patógenos descritos anteriormente.

5 Como se ha descrito anteriormente, los compuestos de la divulgación pueden administrarse con uno o más agentes terapéuticos, por ejemplo, un agente citotóxico, un agente radiotóxico o un agente inmunosupresor. Los compuestos de la divulgación pueden administrarse antes, después o simultáneamente con el otro agente terapéutico o pueden administrarse con otras terapias conocidas, por ejemplo, una terapia anticancerosa, por ejemplo, radiación. Dichos agentes terapéuticos incluyen, entre otros, agentes antineoplásicos tales como doxorubicina (adriamicina), cisplatino, bleomicina sulfato, carmustina, clorambucilo, descarbazona y ciclofosfamida
10 doxorubicina (adriamicina), cisplatino, bleomicina sulfato, carmustina, clorambucilo, descarbazona y ciclofosfamida hidroximetilglucosilato que, por sí solos, son solamente eficaces a niveles que son tóxicos o subtóxicos para un paciente. El cisplatino se administra por vía intravenosa como una dosis de 100 mg/dosis una vez cada cuatro semanas y la adriamicina se administra por vía intravenosa en forma de una dosis de 60-75 mg/ml una vez cada 21 días. La coadministración de un compuesto de Fórmula (I) o sales del mismo, con agentes quimioterapéuticos proporciona
15 dos agentes anticancerosos que actúan a través de diferentes mecanismos que producen un efecto citotóxico a las células tumorales humanas. Dicha coadministración puede resolver problemas debidos al desarrollo de resistencia a fármacos o a un cambio en la antigenicidad de las células tumorales que las hará no reactivas con el anticuerpo.

También dentro del alcance de la presente divulgación se encuentran kits que comprenden un compuesto de Fórmula (I) o sales del mismo e instrucciones de uso. El kit puede contener además al menos un reactivo adicional. Los kits incluyen normalmente una etiqueta que indica el uso pretendido del contenido del kit. El término etiqueta incluye cualquier material escrito o grabado suministrado en o con el kit, o que de otro modo acompaña al kit.

Los anteriores agentes terapéuticos diferentes, cuando se emplean en combinación con los compuestos de la presente divulgación, se pueden usar, por ejemplo, en las cantidades indicadas en Physicians' Desk Reference (PDR) o como se determina de otro modo por un experto en la técnica. En los métodos de la presente divulgación, dichos uno o más agentes terapéuticos diferentes pueden administrarse antes, simultáneamente o después de la administración de los compuestos de la invención.

30 En una realización, los compuestos de Fórmula (I) inhiben la interacción PD-1/PD-L1 con valores de CI_{50} de 20 μ M o menos, por ejemplo, de 0,006 a 20 μ M, según se mide por el ensayo de unión de fluorescencia en tiempo resuelto homogénea (HTRF) de PD-1/PD-L1. Preferentemente, los compuestos de Fórmula (I) inhiben la interacción PD-1/PD-L1 con valores de CI_{50} de 0,006 a 100 nM.

35 Ejemplos

La invención se define adicionalmente en los siguientes Ejemplos. Debe entenderse que los Ejemplos se dan a modo de ilustración solamente. Como resultado, la invención no está limitada por los ejemplos ilustrativos expuestos a continuación, sino que se define por las reivindicaciones adjuntas a la presente.

40 Tal como se usan en la presente memoria descriptiva, los términos siguientes tienen los significados indicados: TFA para ácido trifluoroacético, ACN para acetonitrilo, min para minutos, TA para temperatura ambiente o TR para tiempo de retención, DMAP para 4-N,N-dimetilaminopiridina; EDC para 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)-carbodiimida, DMF para N,N-dimetilformamida, h o hr para horas; EtOAc para acetato de etilo; THF para tetrahidrofurano; EtOH para etanol; Me para metilo; DMSO para dimetilsulfóxido; AcOH para ácido acético; y HATU para hexafluorofosfato de 3-óxido de 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio.

Las inyecciones analíticas de LCMS se desarrollaron normalmente entre los siguientes métodos para determinar la pureza final de los intermedios y los ejemplos.

50 Condiciones A: Condiciones de acetonitrilo: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 μ m; Fase móvil A: de acetonitrilo:agua 5:95 con acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: de acetonitrilo:agua 95:5 con acetato amónico 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 % de B, 0-100 % de B durante 3 minutos, después una retención de 0,5 minutos a 100 % de B; Flujo: 1 ml/min; Detección: UV a 220 nm.

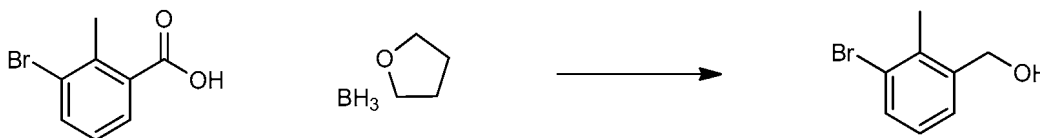
55 Condiciones M: Condiciones de metanol: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 μ m; Fase móvil A: 5:95 de metanol:agua con acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de metanol:agua con acetato amónico 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 % de B, 0-100 % de B durante 3 minutos, después una retención de 0,5 minutos a 100 % de B; Flujo: 0,5 ml/min; Detección: UV a 220 nm.

60 Condiciones T: Método TFA: Columna: Phenomenex LUNA C18, 2,0 X 50 mm 3 μ m, % inicial de B = 0, % final de B = 100, Tiempo de gradiente = 4 min, Caudal = 8 ml/min, Longitud de onda = 220, Par de disolventes= Agua-metanol-TFA al 0,1 %, Disolvente A = agua al 90 %:metanol al 10 %:TFA al 0,1 %, Disolvente B = agua al 10 %: metanol al 90 %:TFA al 0,1 %.

65 Condiciones AA: Acetato de amonio método Columna: Phenomenex LUNA C18, 2,0 X 50 mm, 3 μ m, % inicial de B = 0,

% final de B = 100, Tiempo de gradiente = 4 min, Caudal = 8 ml/min, Longitud de onda = 220, Par de disolventes = ACN: Agua: Acetato de amonio, Disolvente A = ACN al 5 %: 95 % de agua: Acetato de amonio 10 mM
Disolvente B = ACN al 95 %: 5 % de agua: Acetato de amonio 10 mM.

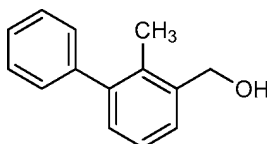
5 Intermedio: (3-bromo-2-metilfenil)metanol



(Véase también Gao, Shuanhu; Wang, Qiaoling; Chen, Chuo *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131(4), 1410-1412 material suplementario página S15.)

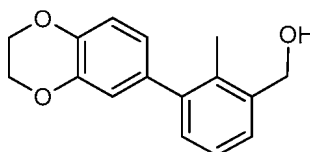
Se disolvió ácido 3-bromo-2-metilbenzoico (8,4 g, 39,1 mmol) en tetrahidrofurano (100 ml) y se enfrió en hielo/agua. Se añadió complejo de tetrahidrofurano de borano (50,8 ml, 50,8 mmol) gota a gota durante 15-20 minutos. Se agitó a temperatura ambiente durante el fin de semana. Se añadieron 50 ml de metanol gota a gota para inactivar el exceso de borano. El disolvente se eliminó por evaporación rotatoria. El sólido se sometió a evaporación rotatoria en metanol para eliminar el boro residual. Se aislaron 7,8 g de un sólido amarillo pálido y se usaron sin purificación adicional. RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 7,53 (dd, *J* = 7,9, 0,9 Hz, 1H), 7,34 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 7,08 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 4,75 (s, 2H), 2,45 (s, 3H).

20 Intermedio: (2-metilbifenil-3-il)metanol



Una mezcla de (3-bromo-2-metilfenil)metanol (2,071 g, 10,3 mmol), ácido fenilborónico (2,51 g, 20,60 mmol) y complejo de [1,1'-bis (difenilfosfino) ferroceno] dicloropaldio (II) diclorometano (0,084 g, 0,103 mmol) en tolueno (15,45 ml) y etanol (5,15 ml) se colocó en atmósfera de argón. A esta solución se le añadió bicarbonato sódico, 2M (15,45 ml, 30,9 mmol) y la mezcla se calentó a 80 °C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con 20 ml de acetato de etilo y 5 ml de agua. La porción orgánica se concentró mediante evaporación rotatoria. El producto en bruto se cromatógrafió sobre gel de sílice eluyendo con 0-40 % acetato de etilo en hexano para proporcionar 2 g de un sólido de color blanquecino. RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 7,47-7,29 (m, 7H), 7,23 (s, 1H), 4,80 (d, *J* = 5,6 Hz, 2H), 2,27 (s, 3H), 1,63-1,59 (m, 1H).

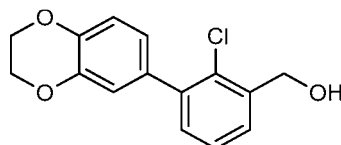
Intermedio: (3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilfenil)metanol



El disolvente tetrahidrofurano y las soluciones acuosas de fosfato tribásico potásico 0,5 M se rociaron con nitrógeno durante 15 minutos antes de dispensar para su uso. En un matraz rb de 1 l se cargaron ácido (2,3-dihidrobenzo [b] [1,4] dioxin-6-il) borónico (5,201 g, 28,9 mmol), (3-bromo-2-metilfenil)metanol (5,00 g, 24,87 mmol) y cloro (2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-tri-*i*-propil-1,1'-bifenil)(2'- amino-1,1'-bifenil-2-il)paladio (II) (también conocido como precatalizador XPhos de segunda generación, número CAS 1310584-14-5, Véase Kinzel, Tom; Zhang, Yong; Buchwald, Stephen L. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132 (40), 14073-14075.) (0,588 g, 0,747 mmol), se añadió tetrahidrofurano previamente desoxigenado (124 ml) y fosfato potásico acuoso 0,5 M, solución tribásica (124 ml, 62,2 mmol), se introdujo en atmósfera de nitrógeno y se roció con nitrógeno adicional durante 10 minutos.

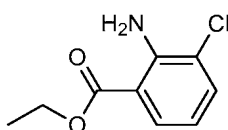
La reacción se agitó en nitrógeno a temperatura ambiente durante 2 días. Se añadió acetato de etilo (300 ml) a la reacción, seguido de 200 ml de salmuera, después la reacción se repartió en un embudo separador. El extracto orgánico se lavó de nuevo (1x) con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y el disolvente se eliminó al vacío utilizando un evaporador rotatorio. El producto de reacción en bruto (7,84 g de aceite oscuro) se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente por etapas de 25 % de acetato de etilo en hexanos y 30 % de acetato de etilo en hexanos. El producto purificado (6,19 g, rendimiento 95 %) se obtuvo en forma de un aceite marrón. RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ: 7,37 (dd, *J* = 7,4; 1,1 Hz, 1H), 7,21-7,26 (m, 1H), 7,17-7,21 (m, 1H), 6,91 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,82 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 6,77 (dd, *J* = 8,3; 2,1 Hz, 1H), 4,77 (s, 2H), 4,31 (s, 4H), 2,27 (s, 3H).

Intermedio:(2-cloro-3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)fenil)metanol



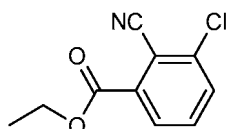
5 El compuesto del título se preparó en un rendimiento del 70 % a partir de (3-bromo-2-clorofenil metanol de manera similar al (3-(2,3-dihidrobenzo [b] [1,4] dioxin-6-il) -2-metilfenil) metanol. RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 7,49 (dd, J= 7,3, 1,2 Hz, 1H), 7,36 - 7,22 (m, 2H), 7,00 - 6,86 (m, 3H), 4,84 (s a, 2H), 4,31 (s, 4H), 2,74 (t, J= 6,0 Hz, 1H).

10 Intermedio: 2-amino-3-clorobenzoato de etilo



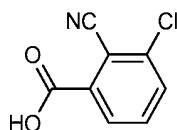
15 Etanol (180 ml) y ácido 2-amino-3-clorobenzoico (12,0 g, 69,9 mmol) en un matraz de fondo redondo de 500 ml hasta obtener una solución transparente. Se añadió ácido sulfúrico (17,5 ml, 328 mmol) gota a gota durante 15 minutos. Después de la adición, la reacción se calentó a reflujo durante 48 horas. La reacción se interrumpió en hielo y se neutralizó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y se extrajo con acetato de etilo (3 x 500 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (1 x 200 ml), se secaron sobre sulfato sódico y se eliminó el disolvente al vacío. Se obtuvo un residuo marrón. El residuo se disolvió en acetato de etilo (200 ml) y se lavó con una solución saturada de bicarbonato sódico (2 x 100 ml), agua (1x 100 ml) y salmuera (1 x 50 ml), se secó sobre sulfato sódico y el disolvente se retiró al vacío. Se obtuvieron 12,5 g de un sólido marrón y se usaron en la siguiente etapa sin purificación adicional. RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 7,83 (dd, J= 8,0, 1,2 Hz, 1H), 7,40 (dd, J= 8,0; 1,2 Hz, 1H), 6,6 (t, J= 8,0 Hz, 1H), 4,34 (c, J= 7,2 Hz, 2H), 1,39 (t, J= 7,2 Hz, 3H).

25 Intermedio: 3-cloro-2-cianobenzoato de etilo



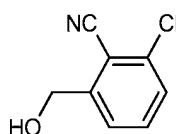
30 Se combinaron 2-amino-3-clorobenzoato de etilo (1,0 g, 5,01 mmol) y agua (12 ml) en un matraz de fondo redondo de 100 ml y se enfriaron a 0 °C. Se añadió ácido clorhídrico (3,0 ml, 99 mmol). Una solución de nitrito sódico (0,86 g, 12,46 mmol) en agua (12 ml) se añadió gota a gota durante 15 minutos. Después de completar la adición, la reacción se agitó a 0 °C durante 1 hora. Después de 1 hora, la reacción que contenía la especie de diazonio se neutralizó con una solución acuosa saturada de carbonato de sodio y se mantuvo a 0 °C para la cianación. Por separado, e agua (12 ml) y el sulfato de cobre (II) pentahidratado (1,5 g, 6,01 mmol) se agitaron juntos en un matraz de fondo redondo de 250 ml para dar una solución azul. Se añadió tolueno (12 ml) y la mezcla se enfrió a 0 °C. Se añadió cianuro de potasio (1,46 g, 22,42 mmol) y el color cambió a marrón. Esta mezcla marrón se calentó a 60 °C. La sal de diazonio preparada anteriormente se añadió a través de un embudo de adición lentamente durante 15 minutos. La temperatura de la sal de diazonio se mantuvo a 0 °C. Después de la adición, la temperatura de reacción se mantuvo a 70° C durante 1 hora. La reacción se diluyó con acetato de etilo (100 ml), se filtró a través de un lecho de celite y el lecho se lavó con acetato de etilo (2 x 50 ml). La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (1 x 100 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (1 x 25 ml), solución de salmuera (1 x 25 ml) y se secaron sobre sulfato sódico. El disolvente se retiró al vacío para dar un sólido de color marrón. El material en bruto se purificó en una columna de 24 g de gel de sílice usando éter de petróleo y acetato de etilo como eluyente. El producto se eluyó en acetato de etilo al 10 %. Las fracciones recogidas se evaporaron para dar el compuesto del título (0,7 g, 66 %) como un sólido naranja claro. RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8,03 (dd, J= 8,0, 1,2 Hz, 1H), 7,71 (dd, J= 8,0; 1,2 Hz, 1H), 7,71 (t, J= 8,0 Hz, 1H), 4,80 (c, J= 7,2 Hz, 2H), 1,47 (t, J= 7,2 Hz, 3H).

50 Intermedio: ácido etil 3-cloro-2-cianobenzoico



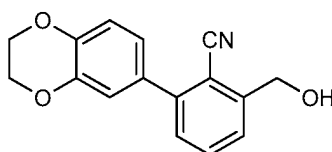
5 A una suspensión de 3-cloro-2-cianobenzoato de etilo (3,85 g, 18,37 mmol) en 1,4-dioxano (40 ml) y agua (40 ml) se añadió hidróxido de litio hidratado (0,925 g, 22,04 mmol). Se obtuvo una solución transparente. Se agitó durante 5 horas. La TLC con éter de petróleo:acetato de etilo 6:4 no mostró material de partida restante. El disolvente se evaporó al vacío y el residuo se disolvió en 50 ml de agua. El pH de la capa acuosa se ajustó a 1 usando ácido clorhídrico 1,5N. Precipitó un sólido de color blanco. Se agitó durante 15 minutos, se recogió el sólido blanco por filtración y se lavó con 25 ml de agua. Se secó durante una noche al vacío. El sólido blanquecino se destiló azeotrópicamente con 20 ml de tolueno dos veces para eliminar la humedad y dar el producto como un sólido blanquecino (3,3 g, 98 %). RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8,11 (dd, J= 8,0, 1,2 Hz, 1H), 7,78 (dd, J = 8,0, 1,2 Hz, 1H), 7,65 (t, J= 8,0 Hz, 1H).

Intermedio: 2-cloro-6-(hidroximetil)benzonitrilo



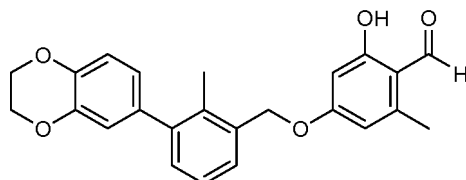
15 A una solución de ácido 3-cloro-2-cianobenzoico (500 mg, 2,75 mmol) en tetrahidrofurano (15 ml) a 0 °C se añadió complejo de borano tetrahidrofurano (2,75 ml, 5,51 mmol). Se agitó durante 5 horas. La reacción se controló por HPLC y mostró un 39 % de producto y 58 % de material de partida. Se añadió complejo de tetrahidrofurano borano 2,75 ml, 5,51 mmol) y la reacción se agitó durante 3 horas. El análisis HPLC indicó 71 % de producto y 6 % de material de partida. Se agitó durante la noche. La reacción se enfrió a -5 °C y se detuvo lentamente con 5 ml de metanol, se agitó durante 10 minutos a -5 °C y 10 minutos a temperatura ambiente. El disolvente se evaporó. El residuo en bruto mostró una reducción parcial del nitrilo mediante LCMS. Se cromatografió en una columna de gel de sílice usando éter de petróleo y acetona como eluyente. El producto se eluyó en acetona al 8 % en éter de petróleo. Las fracciones recogidas se evaporaron para producir un sólido blanquecino (0,2 g, 42 %). RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ: 7,61 (t, J = 9,8 Hz, 1H), 7,50 (dd, J = 9,8; 1,0 Hz, 1H), 7,40 (dd, J = 9,8, 1,0 Hz, 1H), 4,89 (s, 2H), 3,0 (s a, 1H).

30 Intermedio: 2-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-6-(hidroximetil)benzonitrilo



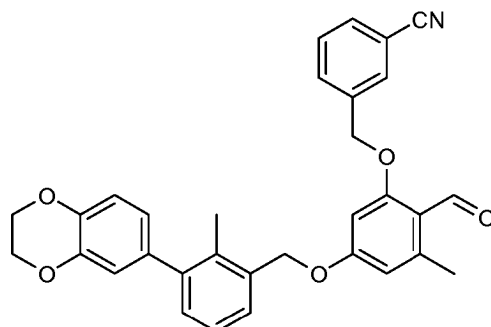
35 El compuesto del título se preparó en un rendimiento del 60 % a partir de 2-cloro-6-(hidroximetil)benzonitrilo de manera similar al (3-(2,3-dihidrobenzo [b] [1,4] dioxin-6-il)-2-metilfenil)metanol. RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 7,49 (dd, J= 7,3, 1,2 Hz, 1H), 7,36 - 7,22 (m, 2H), 7,00 - 6,86 (m, 3H), 4,84 (s a, 2H), 4,31 (s, 4H), 2,74 (t, J = 6,0 Hz, 1H).

Intermedio: 4-(3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbenciloxi)-2-hidroxi-6-metilbenzaldehído



40 Gota a gota se añadieron 2,4-dihidroxi-6-metilbenzaldehído (131 mg, 0,858 mmol), trifenilfosfina (225 mg, 0,858 mmol) y (3-(2,3-dihidrobenzo [b] [1,4] dioxin-6-il) -2-metilfenil) metanol (200 mg, 0,780 mmol) combinados en tetrahidrofurano seco (6 ml) y se enfrió a 0 °C. Se añadió gota a gota azodicarboxilato de diisopropilo (0,167 ml, 0,858 mmol) en tetrahidrofurano (6 ml). La solución de color amarillo resultante se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente durante la noche. El disolvente se retiró por evaporador rotatorio. El residuo se purificó con 5:1 de hexanos:acetato de etilo en una columna de gel de sílice de 24 g. Se recogieron fracciones para proporcionar el producto deseado (300 mg, 98 % de rendimiento) como un sólido blanco.

Intermedio: 3-((5-(3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbenciloxi)-2-formil-3-metilfenoxi)metil)benzonitrilo



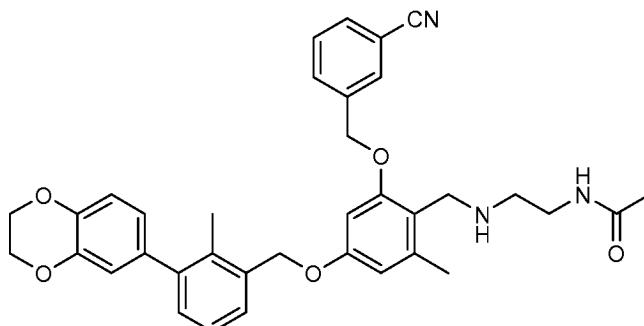
5

El carbonato de cesio (167 mg, 0,512 mmol), 4-((3-(2,3-dihidrobenzo [b] [1,4] dioxin-6-il) -2-metilbencil) oxo)-2-hidroxi-6- metilbenzaldehído (100 mg, 0,256 mmol) y 3-(bromometil)benzonitrilo (100 mg, 0,512 mmol) se agitaron en dimetilformamida a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla se diluyó con acetato de etilo, se neutralizó con ácido clorhídrico diluido (0,1 N) y se lavó con agua y salmuera. Se secó sobre sulfato sódico. se filtró y se eliminó el disolvente por evaporación rotatoria. El residuo se purificó usando de 1:1 a 1:2 de hexanos:acetato de etilo en una columna de gel de sílice de 24 g. Se recogieron las fracciones para proporcionar un sólido blanco (90 mg, 69,5 % de rendimiento). RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ: 10,60 (s, 1H), 7,63-7,77 (m, 3H), 7,49-7,58 (m, 1H), 7,33-7,42 (m, 1H), 7,23-7,32 (m, 2H), 6,93 (d, 1H), 6,85 (d, 1H), 6,79 (m, 1H), 6,53 (s, 1H), 6,48 (d, 1H), 5,15 (d, 4H), 4,33 (s, 4H), 2,61-2,67 (m, 3H), 2,28 (s, 3H).

10

15

Ejemplo 1000: N-(2-(2-(3-cianobenciloxi)-4-(3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbenciloxi)-6-metilbencilamino)etil)acetamida



20

A una solución en dimetilformamida (1 ml) de 3-((5-(3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)-2-formil-3-metilfenoxi)metil)benzonitrilo (19 mg, 0,038 mmol) se añadió N-(2-aminoetil) acetamida (11,52 mg, 0,113 mmol) y la reacción se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. Se añadieron cianoborohidruro de sodio (7,09 mg, 0,113 mmol) y ácido acético (2,151 µl, 0,038 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El material en bruto se purificó a través de LC/MS preparativa con las siguientes condiciones: Columna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Gradiente: 45-85 % de B durante 15 minutos, después una retención de 5 minutos a 100 % de B; Flujo: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron a través de evaporación por centrifugación. El rendimiento del producto fue de 13,6 mg, y su pureza estimada por análisis LCMS fue del 100 %. LCMS Condición A: 2,07 minutos, M+1= 592,3. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ = 7,90-7,98 (m, 1H), 7,76-7,84 (m, 3H), 7,60-7,65 (m, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,23 (m, 1H), 7,16 (d, 1H), 6,93 (d, 1H), 6,71-6,81 (m, 2H), 6,61 (s, 1H), 6,56 (s, 1H), 5,18 (s, 2H), 5,08 (s, 2H), 4,29 (s, 4H), 3,69 (m, 2H), 3,12 (m, 2H), 2,57 (m, 2H), 2,32 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 1,76 (s, 3H).

25

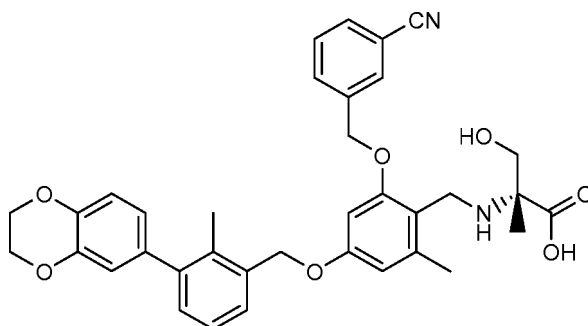
30

35

Los siguientes ejemplos se prepararon por aminación reductora de la misma manera que N-(2-(2-(3-cianobenciloxi)-4-(3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbenciloxi)-6-metilbencilamino)etil)acetamida a partir de 3-((5-(3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbenciloxi)-2-formil-3-metilfenoxi)metil)benzonitrilo y una amina apropiada.

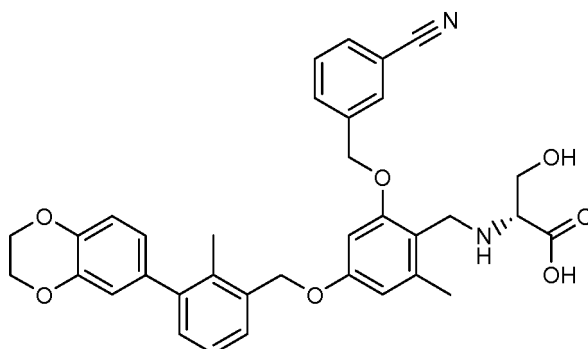
40

Ejemplo 1001: Ácido (R)-2-(2-(3-cianobenciloxi)-4-(3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbenciloxi)-6-metilbencilamino)-3-hidroxi-2-metilpropanoico



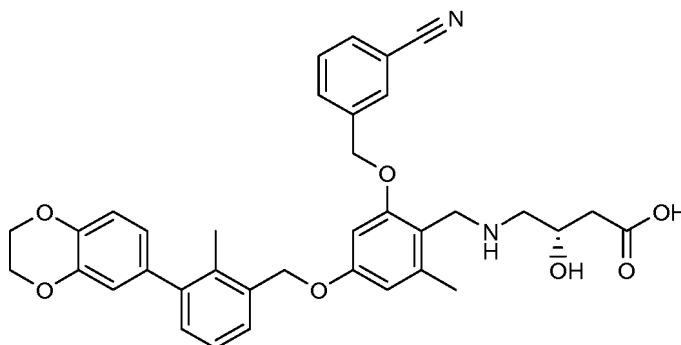
5 LCMS Condición A: 1,99 minutos, M+1= 596,2, M-1= 594,3. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 8,02 (s, 1H), 7,93-7,97 (m, 2H), 7,81 (d, 1H), 7,60 (m, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,24 (m, 1H), 7,17 (d, 1H), 6,93 (d, 1H), 6,73-6,79 (m, 2H), 6,69 (s, 1H), 6,62 (s, 1H), 5,23 (s, 2H), 5,12 (s, 2H), 4,29 (s, 4H), 4,02 (s a, 2H), 3,63 (d, 1H), 3,56 (d, 1H), 2,37 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 1,26 (s, 3H).

10 **Ejemplo 1002: Ácido (R)-2-(2-(3-cianobenciloxi)-4-(3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilenciloxi)-6-metilencilamino)-3-hidroxiopropanoico**



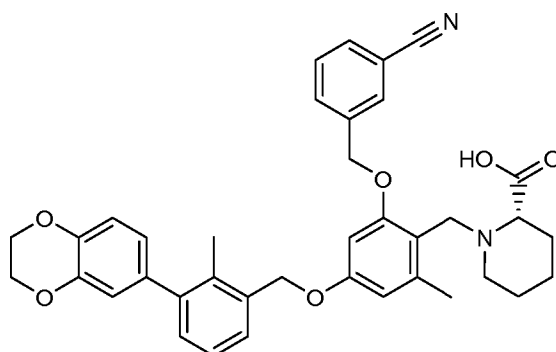
15 LCMS Condición A: 1,90 minutos, M+1= 595,3, M-1= 593,2. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 8,01 (s, 1H), 7,92 (d, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,60 (m, 1H), 7,39 (d, 1H), 7,23 (m, 1H), 7,16 (d, 1H), 6,92 (d, 1H), 6,72-6,79 (m, 2H), 6,68 (s, 1H), 6,63 (s, 1H), 5,24 (d, 2H), 5,10 (s, 2H), 4,28 (s, 4H), 4,15 (s a, 2H), 3,83 (d, 1H), 3,58-3,66 (m, 1H), 3,21 (d, 1H), 2,35 (s, 3H), 2,18 (s, 3H).

20 **Ejemplo 1003: Ácido (S)-4-(2-(3-cianobenciloxi)-4-(3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilenciloxi)-6-metilencilamino)-3-hidroxi-butanoico**



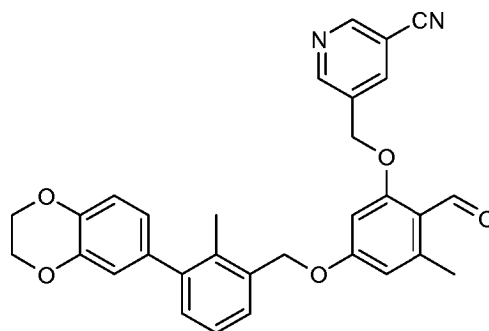
25 LCMS Condición A: 1,87 minutos, M+1= 609,3, M-1= 607,2. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 7,96 (s, 1H), 7,80-7,87 (m, 2H), 7,62 (m, 1H), 7,53-7,54 (m, 1H), 7,41 (d, 1H), 7,24 (m, 1H), 7,17 (d, 1H), 6,93 (d, 1H), 6,74-6,79 (m, 2H), 6,64 (s, 1H), 6,59 (s, 1H), 5,19 (s, 2H), 5,10 (s, 2H), 4,29 (s, 4H), 3,89-3,93 (m, 1H), 2,90 (s, 2H), 2,74 (s, 2H), 2,68 (s a, 2H), 2,37 (s a, 1H), 2,34 (s, 3H), 2,22-2,31 (m, 1H), 2,20 (s, 3H).

30 **Ejemplo 1004: Ácido (S)-1-(2-(3-cianobenciloxi)-4-(3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilenciloxi)-6-metilencil)piperidin-2-carboxílico**



LCMS Condición A: 1,97 minutos, M+1= 619,3, M-1= 617,3. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 7,96 (s, 3H), 7,86 (d, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,62 (m, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,24 (m, 1H), 7,17 (d, 1H), 6,93 (d, 1H), 6,74-6,80 (m, 2H), 6,62 (s, 1H), 6,58 (s, 1H), 5,19 (s, 2H), 5,09 (s, 2H), 4,29 (s, 4H), 3,89-3,94 (m, 1H), 3,71 (d, 1H), 3,13 (s a, 1H), 2,93 (s a, 1H), 2,90 (s, 2H), 2,74 (s, 2H), 2,37 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 1,76 (s a, 2H), 1,45 (s a, 2H).

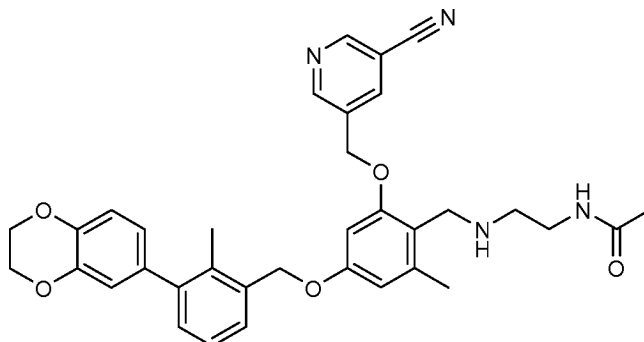
Intermedio: 5-((5-(3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbenciloxi)-2-formil-3-metilfenoxi)metil)nicotinonitrilo



Carbonato de cesio (125 mg, 0,384 mmol), 4-((3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)-2-hidroxi-6-metilbenzaldehído (100 mg, 0,256 mmol) y 5-(clorometil)nicotinonitrilo (78 mg, 0,512 mmol) se agitaron a 75 °C durante 3 horas en dimetilformamida (1 ml). La reacción se filtró y se concentró. El residuo se purificó con de 1:2 a 2:1 de hexano:acetato de etilo en una columna de 24 g gel de sílice. Se recogieron las fracciones para proporcionar un sólido blanco, 113 mg (87 % de rendimiento). RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 10,45 (s, 1H), 9,00 (d, 1H), 9,03 (d, 1H), 8,51 (s, 1H), 7,44 (d, 1H), 7,26 (m, 1H), 7,19 (d, 1H), 6,93 (d, 1H), 6,85 (s, 1H), 6,75-6,80 (m, 2H), 6,68 (s, 1H), 5,37 (s, 2H), 5,25 (s, 2H), 4,29 (s, 4H), 2,51 (s, 3H), 2,22 (s, 3H).

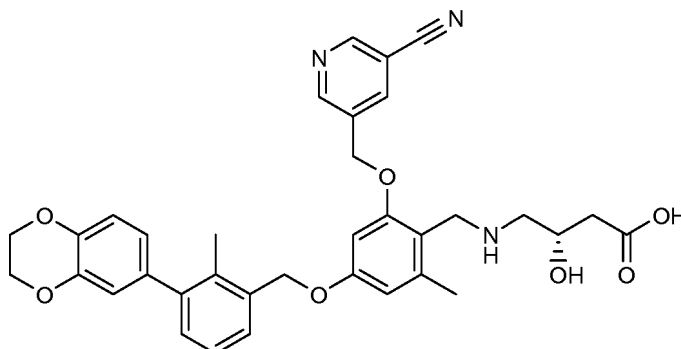
Los siguientes ejemplos se prepararon por aminación reductora de la misma manera que N-(2-(2-(3-cianobenciloxi)-4-(3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbenciloxi)-6-metilbencilamino)etil)acetamida a partir de 5-((5-(3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbenciloxi)-2-formil-3-metilfenoxi)metil)nicotinonitrilo y una amina apropiada.

Ejemplo 1005: N-(2-(2-((5-cianopiridin-3-il)metoxi)-4-(3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbenciloxi)-6-metilbencilamino)etil)acetamida



LCMS Condición A: 1,77 minutos, M+1= 593,4, M-1= 591,3. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 8,98 (s, 1H), 9,00 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 7,41 (d, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,17 (s, 1H), 6,93 (d, 1H), 6,74-6,80 (m, 2H), 6,65 (s, 1H), 6,58 (s, 1H), 5,23 (s, 2H), 5,09 (s, 2H), 4,29 (s, 4H), 3,12 (d, 2H), 2,90 (s, 1H), 2,74 (s, 1H), 2,56 (m, 2H), 2,33 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 1,76 (s, 3H).

Ejemplo 1006: Ácido (S)-4-(2-((5-cianopiridin-3-il)metoxi)-4-(3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbenciloxi)-6-metilbencilamino)-3-hidroxi-butanoico

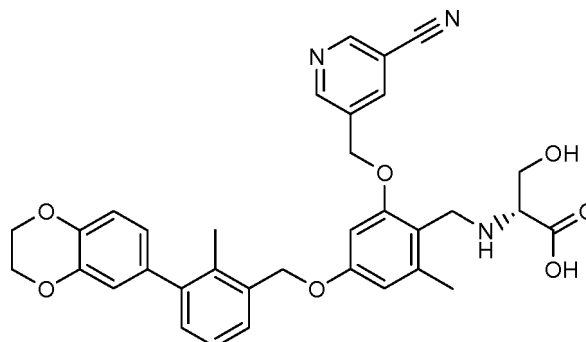


5

LCMS Condición A: 1,68 minutos, M+1= 610,3, M-1= 608,3. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 9,00 (s, 2H), 8,45 (s, 1H), 7,41 (d, 1H), 7,24 (m, 1H), 7,17 (d, 1H), 6,93 (d, 1H), 6,74-6,79 (m, 2H), 6,68 (s, 1H), 6,61 (s, 1H), 5,24 (s, 2H), 5,11 (s, 2H), 4,29 (s, 4H), 3,86-3,94 (m, 2H), 3,79-3,86 (m, 2H), 2,69 (s, 2H), 2,38 (d, 1H), 2,35 (s, 3H), 2,27 (m, 1H), 2,20 (s, 3H).

10

Ejemplo 1007: Ácido (R)-2-(2-((5-cianopiridin-3-il)metoxi)-4-(3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbenciloxi)-6-metilbencilamino)-3-hidroxi-propanoico

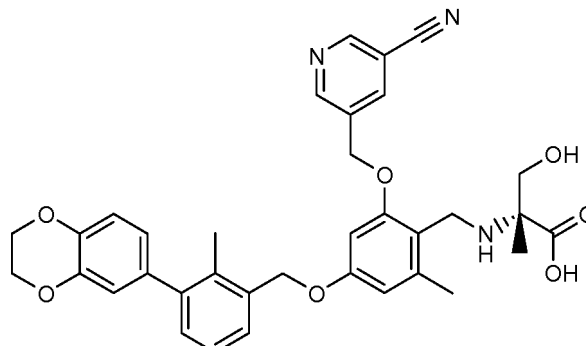


15

LCMS Condición A: 1,67 minutos, M+1= 596,3, M-1= 594,3. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 9,04 (s, 1H), 9,01 (d, 1H), 8,53 (s, 1H), 7,41 (d, 1H), 7,24 (m, 1H), 7,17 (d, 1H), 6,93 (d, 1H), 6,72-6,80 (m, 3H), 6,65 (s, 1H), 5,20-5,35 (m, 2H), 5,13 (s, 2H), 4,29 (s, 4H), 4,06-4,16 (m, 2H), 3,78 (m, 1H), 3,59 (m, 1H), 3,16 (m, 1H), 2,36 (s, 3H), 2,20 (s, 3H).

20

Ejemplo 1008: Ácido (R)-2-(2-((5-cianopiridin-3-il)metoxi)-4-(3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbenciloxi)-6-metilbencilamino)-3-hidroxi-2-metilpropanoico

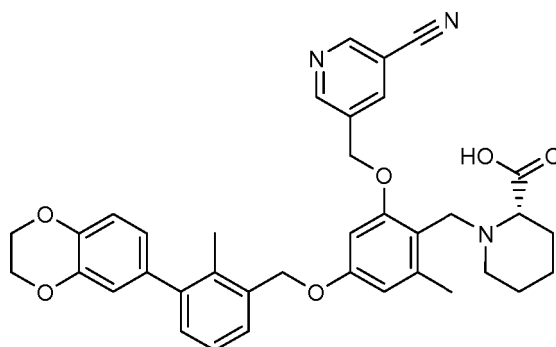


25

LCMS Condición A: 1,73 minutos, M+1= 610,3, M-1= 608,3. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 9,02 (s, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 7,39 (d, 1H), 7,23 (m, 1H), 7,16 (d, 1H), 6,93 (d, 1H), 6,70-6,78 (m, 3H), 6,65 (s, 1H), 5,24-5,30 (m, 2H), 5,13 (s, 2H), 4,27 (s, 4H), 4,03-4,18 (m, 2H), 3,69 (d, 1H), 3,62 (s, 1H), 2,38 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 1,29 (s, 3H).

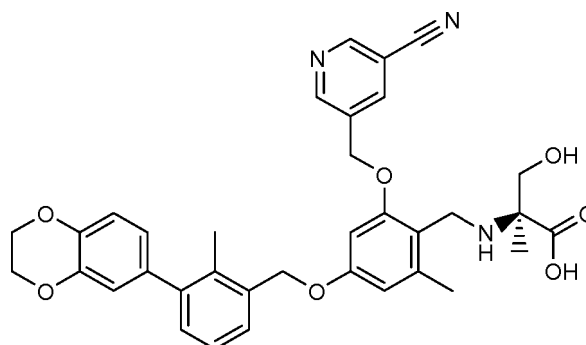
30

Ejemplo 1009: Ácido (S)-1-(2-((5-cianopiridin-3-il)metoxi)-4-(3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbenciloxi)-6-metilbencil)piperidin-2-carboxílico



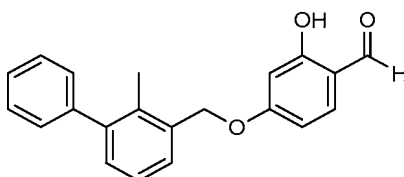
LCMS Condición A: 1,79 minutos, M+1= 620,2, M-1= 618,2. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 9,01 (s a, 2H), 8,45 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,41 (d, 1H), 7,24 (m, 1H), 7,17 (d, 1H), 6,93 (d, 1H), 6,74-6,80 (m, 2H), 6,67 (s, 1H), 6,60 (s, 1H), 5,21-5,26 (m, 2H), 5,10 (s, 2H), 4,29 (s, 4H), 3,93 (d, 1H), 3,74 (d, 1H), 3,13-3,17 (m, 1H), 2,90 (s, 2H), 2,74 (s, 2H), 2,37 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 1,76 (s a, 2H), 1,46 (s a, 2H).

Ejemplo 1010: Ácido (S)-2-(2-((5-cianopiridin-3-il)metoxi)-4-(3-(2,3-dihidrobenzo[b] [1,4]dioxin-6-il)-2-metilbenciloxi)-6-metilbencilamino)-3-hidroxi-2-metilpropanoico



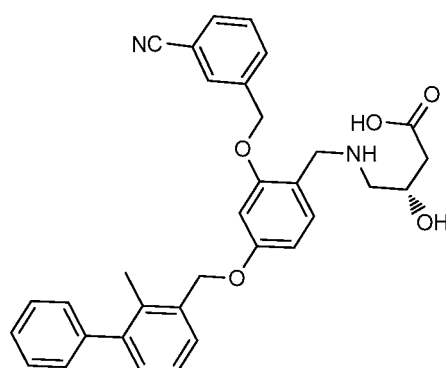
LCMS Condición A: 1,71 minutos, M+1= 610,3, M-1= 608,3. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 9,04 (s, 1H), 8,99 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,21-7,26 (m, 1H), 7,17 (d, 1H), 6,93 (d, 1H), 6,72-6,79 (m, 3H), 6,65 (s, 1H), 5,27 (s, 2H), 5,14 (s, 2H), 4,28 (s, 4H), 4,10 (d, 2H), 3,67 (d, 1H), 3,59 (d, 1H), 2,38 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 1,28 (s, 3H).

Intermedio: 2-hidroxi-4-((2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)metoxi)benzaldehído



Se combinaron 2,4-dihidroxi-4-((2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)metoxi)benzaldehído (3,14 g, 22,75 mmol), trifenilfosfina (5,97 g, 22,75 mmol) y (2-metil-1,1'-bifenil]-3-il)metanol (4,1 g, 20,68 mmol) en tetrahidrofurano seco (50 ml) y se enfriaron en un baño de hielo/agua. Se añadió gota a gota azodicarboxilato de diisopropilo (4,33 ml, 22,25 mmol) en tetrahidrofurano (50 ml). La solución de color amarillo resultante se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente con agitación durante una noche. El exceso de disolvente se eliminó por el evaporador rotatorio. La mezcla de reacción se cromatografió con acetato de etilo al 0-20 % en hexanos sobre gel de sílice para dar el producto deseado (4,2 g, 64 %). RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 11,53 (s, 1H), 9,76 (s, 1H), 7,51 - 7,29 (m, 11H), 6,67 (dd, J = 8,6; 2,2 Hz, 1H), 6,60 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 5,17 (s, 2H), 2,26 (s, 3H).

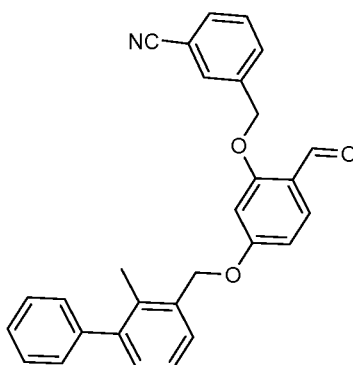
Ejemplo 1011: Ácido (S)-4-(2-((3-cianobencil)oxi)-4-(2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)metoxi)bencilamino)-3-hidroxi-2-metilbutanoico



Se añadió una solución de 3-(bromometil)benzonitrilo (21,68 mg, 0,111 mmol) y trietilamina (15,41 μ l, 0,111 mmol) en 0,5 ml de dimetilformamida a 2-hidroxi-4 -((2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)metoxi) benzaldehído (32 mg, 0,101 mmol) y se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se añadió triacetoxihidrobórato de sodio (63,9 mg, 0,302 mmol) y ácido (S)-4-amino-3-hidroxi-butanoico (23,95 mg, 0,201 mmol) y se agitó durante la noche a temperatura ambiente. El material en bruto se purificó a través de LC/MS preparativa con las siguientes condiciones: Columna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 μ m; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Gradiente: 20-60 % de B durante 30 minutos, después una retención de 5 minutos a 100 % de B; Flujo: 20 ml/minuto Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron a través de evaporación por centrifugación.

El rendimiento del producto fue de 5,0 mg, y su pureza estimada por análisis LCMS fue del 99 %. Se usaron dos inyecciones de LCMS analítica para determinar la pureza final. Condiciones A de la inyección 1: LCMS: 2,0 minutos, M+1= 537,4, M-1 = 535,4, EM = 536,2. Condiciones M de inyección 2: LCMS: 3,0 minutos, M+1= 537,3, M-1 = 535,4, EM = 536,2. RMN 1 H (600 MHz, DMSO- d_6) δ 7,95 (s, 1H), 7,85 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,62 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,48 - 7,42 (m, 3H), 7,40 - 7,36 (m, 1H), 7,34 - 7,24 (m, 4H), 7,20 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 6,79 (s, 1H), 6,69 (dd, J = 8,4; 1,8 Hz, 1H), 5,22 (s, 2H), 5,13 (s, 2H), 3,94 (quin, J = 5,8 Hz, 1H), 3,84 (s a, 1H), 2,67 (d, J = 3,3 Hz, 2H), 2,38 (d, J = 13,9 Hz, 1H), 2,33 - 2,25 (m, 1H), 2,19 (s, 3H), 1,19 - 1,02 (m, 1H).

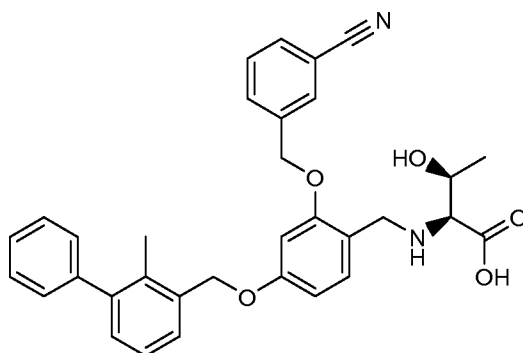
Intermedio: 3-((2-formil-5-((2-metilbifenil-3-il)metoxi)fenoxi)metil)benzonitrilo



Carbonato de cesio (307 mg, 0,942 mmol), 2-hidroxi-4-((2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)metoxi)benzaldehído (200 mg, 0,628 mmol) y 3-(bromometil)benzonitrilo (185 mg, 0,942 mmol) se calentaron a 75 $^{\circ}$ C durante 3 horas en dimetilformamida (4 ml). Se neutralizó con ácido clorhídrico diluido (0,1 N) y se lavó con agua y salmuera, y se secó sobre sulfato de sodio. El residuo se purificó usando 3:1 de hexanos:acetato de etilo en una columna de gel de sílice de 12 g). Se recogieron las fracciones para proporcionar 170 mg del compuesto del título como una película blanca. LCMS Condición A: 1,5 minutos, M+1= 434,3, EM = 433,2.

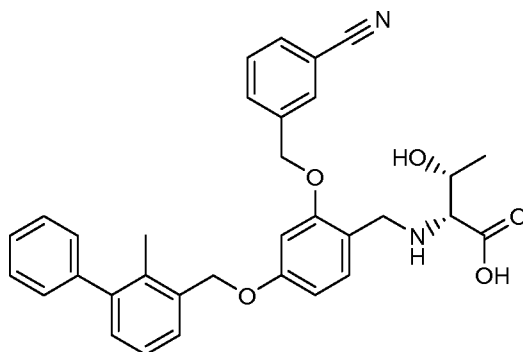
Los siguientes ejemplos se prepararon por aminación reductora de la misma manera que N-(2-(2-(3-cianobenciloxi)-4-(3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbenciloxi)-6-metilbencilamino)etil)acetamida a partir de 3-((2-formil-5-((2-metilbifenil-3-il)metoxi)fenoxi)metil)benzonitrilo y una amina apropiada. Los datos de caracterización de LCMS se proporcionan en forma tabular.

Ejemplo 1012: Ácido (2S,3S)-2-((2-((3-cianobencil)oxi)-4-((2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)metoxi)bencil)amino)-3-hidroxi-butanoico



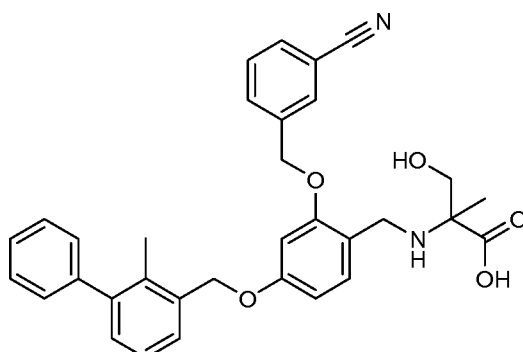
5 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 8,02 (s, 1H), 7,91 (d, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,62 (m, 1H), 7,43-7,49 (m, 3H), 7,37-7,41 (m, 1H), 7,26-7,35 (m, 4H), 7,21 (d, 1H), 6,83 (s, 1H), 6,72 (d, 1H), 5,21-5,28 (m, 2H), 5,15 (s, 2H), 3,95-4,07 (m, 3H), 3,10 (d, 1H), 2,19 (s, 3H), 1,06 (d, 3H).

Ejemplo 1013: Ácido (2R,3R)-2-((2-((3-cianobencil)oxi)-4-((2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)metoxi)bencil)amino)-3-hidroxi-2-metilpropanoico



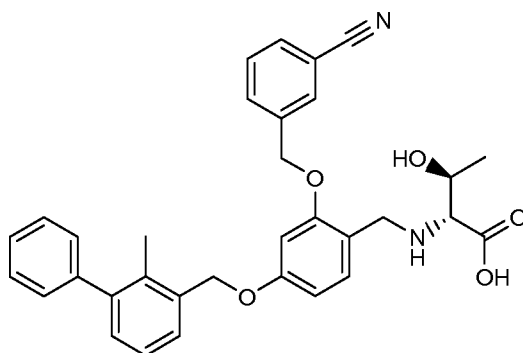
10 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 8,02 (s, 1H), 7,91 (d, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,62 (m, 1H), 7,43-7,49 (m, 3H), 7,37-7,41 (m, 1H), 7,26-7,35 (m, 4H), 7,21 (d, 1H), 6,83 (s, 1H), 6,69-6,75 (m, 1H), 5,20-5,28 (m, 2H), 5,15 (s, 2H), 3,96-4,08 (m, 3H), 3,11 (d, 1H), 2,19 (s, 3H), 1,06 (d, 3H).

15 **Ejemplo 1014: ácido 2-((2-((3-cianobencil)oxi)-4-((2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)metoxi)bencil)amino)-3-hidroxi-2-metilpropanoico**



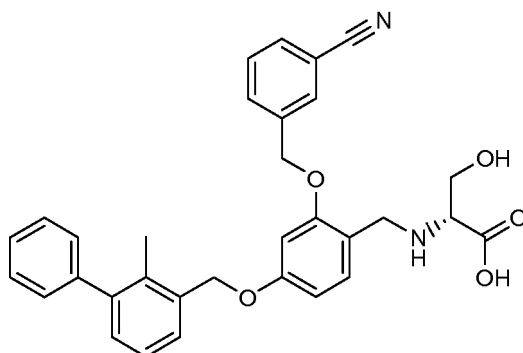
20 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 8,01 (s, 1H), 7,93 (d, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,58-7,64 (m, 1H), 7,46 (m, 3H), 7,36-7,42 (m, 2H), 7,25-7,35 (m, 3H), 7,20 (d, 1H), 6,83 (s, 1H), 6,73 (d, 1H), 5,25 (s, 2H), 5,16 (s, 2H), 4,01 (s, 2H), 3,64 (d, 1H), 3,55 (d, 1H), 2,19 (s, 3H), 1,26 (s, 3H).

25 **Ejemplo 1015: Ácido (2R,3S)-2-((2-((3-cianobencil)oxi)-4-((2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)metoxi)bencil)amino)-3-hidroxi-2-metilpropanoico**



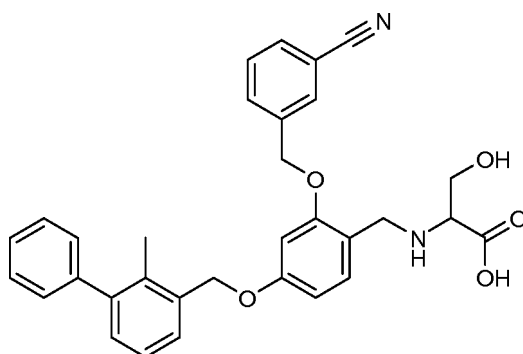
5 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 8,01 (s, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,62 (m, 1H), 7,42-7,51 (m, 3H), 7,36-7,42 (m, 1H), 7,24-7,36 (m, 4H), 7,21 (d, 1H), 6,82 (s, 1H), 6,72 (d, 1H), 5,19-5,28 (m, 2H), 5,15 (s, 2H), 3,94-4,04 (m, 2H), 3,87-3,94 (m, 1H), 3,87 (s a, 1H), 3,64 (s a, 2H), 2,96 (d, 1H), 2,19 (s, 3H), 1,14 (d, 3H).

Ejemplo 1016: Ácido (R)-2-((2-((3-cianobencil)oxi)-4-((2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)metoxi)bencil)amino)-3-hidroxiopropanoico



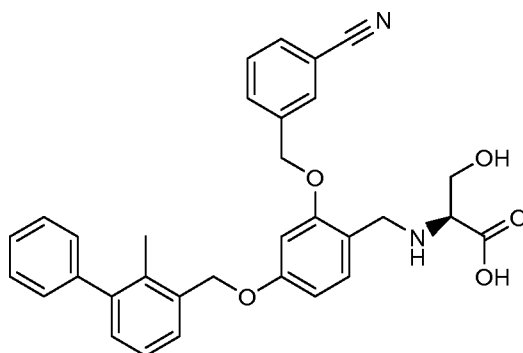
10 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 8,02 (s, 1H), 7,92 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,61 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,46 (c, J = 7,3 Hz, 3H), 7,26-7,41 (m, 5H), 7,20 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 6,83 (s, 1H), 6,72 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 5,21-5,29 (m, 2H), 5,15 (s, 2H), 3,99-4,16 (m, 2H), 3,91 (s, 1H), 3,75 (dd, J = 11,2; 4,2 Hz, 2H), 2,74 (s, 1H), 2,19 (s, 3H).

15 **Ejemplo 1017:** Ácido 2-((2-((3-cianobencil)oxi)-4-((2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)metoxi)bencil)amino)-3-hidroxiopropanoico



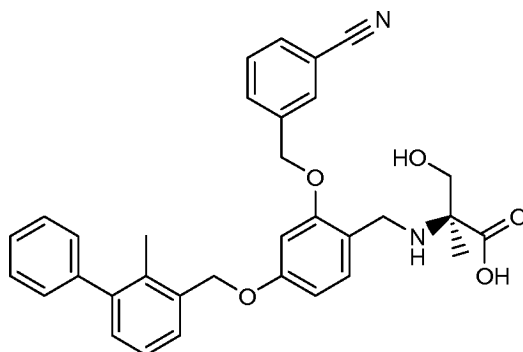
20 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 8,02 (s a, 1H), 7,87-7,98 (m, 2H), 7,81 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,62 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 7,25-7,49 (m, 8H), 7,20 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 6,83 (s a, 1H), 6,73 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 5,20-5,32 (m, 2H), 5,15 (s a, 2H), 3,99-4,22 (m, 2H), 3,91 (s, 1H), 3,76 (s a, 1H), 3,66 (s a, 1H), 2,74 (s, 1H), 2,19 (s, 3H).

25 **Ejemplo 1018:** Ácido (S)-2-((2-((3-cianobencil)oxi)-4-((2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)metoxi)bencil)amino)-3-hidroxiopropanoico



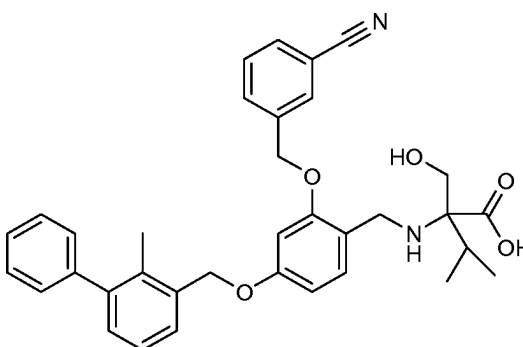
5 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 8,02 (s, 1H), 7,92 (d, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,61 (m, 1H), 7,46 (m, 3H), 7,25-7,42 (m, 5H), 7,20 (d, 1H), 6,83 (s, 1H), 6,73 (d, 1H), 5,20-5,30 (m, 2H), 5,15 (s, 2H), 4,11 (d, 1H), 4,05 (d, 1H), 3,76 (m, 1H), 3,65 (m, 1H), 3,18 (m, 1H), 2,19 (s, 3H), 1,91 (s, 1H).

Ejemplo 1019: Ácido (S)-2-((2-((3-cianobencil)oxi)-4-((2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)metoxi)bencil)amino)-3-hidroxi-2-metilpropanoico



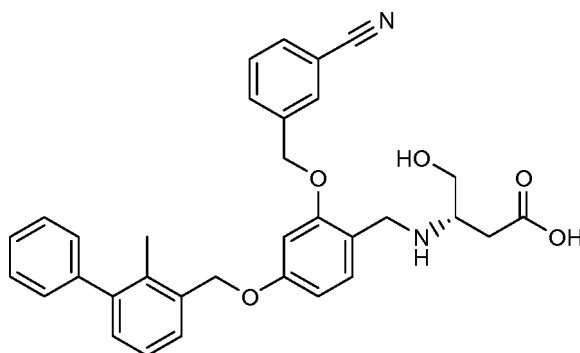
10 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 8,01 (s, 1H), 7,93 (d, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,61 (m, 1H), 7,42-7,50 (m, 3H), 7,35-7,42 (m, 2H), 7,24-7,35 (m, 3H), 7,20 (d, 1H), 6,82 (s, 1H), 6,73 (d, 1H), 5,25 (s, 2H), 5,16 (s, 2H), 4,02 (s, 2H), 3,65 (d, 1H), 3,56 (d, 1H), 2,19 (s, 3H), 1,91 (s, 1H), 1,26 (s, 3H).

15 **Ejemplo 1020: Ácido 2-((2-((3-cianobencil)oxi)-4-((2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)metoxi)bencil)amino)-2-(hidroximetil)-3-metilbutanoico**



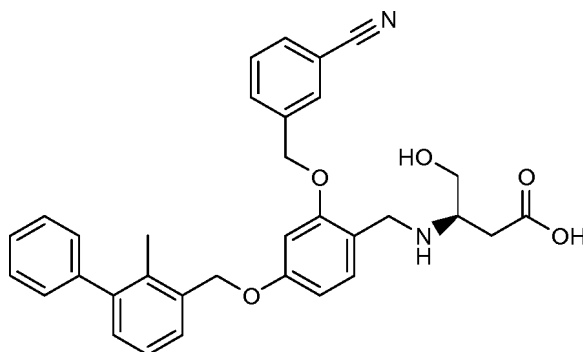
20 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 8,02 (s, 1H), 7,93 (d, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,60 (m, 1H), 7,42-7,50 (m, 3H), 7,36-7,42 (m, 1H), 7,24-7,36 (m, 4H), 7,20 (d, 1H), 6,84 (s, 1H), 6,72 (d, 1H), 5,27 (s, 2H), 5,16 (s, 2H), 4,07 (d, 1H), 3,98 (d, 1H), 3,79 (s, 2H), 2,19 (s, 3H), 2,10-2,17 (m, 1H), 0,96 (d, 3H), 0,83 (d, 3H).

25 **Ejemplo 1021: Ácido (S)-3-((2-((3-cianobencil)oxi)-4-((2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)metoxi)bencil)amino)-4-hidroxi-4-metilbutanoico**



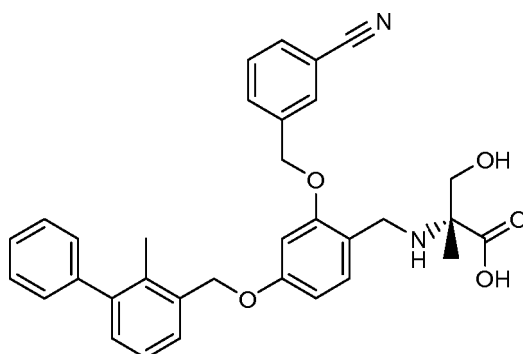
5 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 7,99 (s, 1H), 7,89 (d, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,61 (m, 1H), 7,46 (m, 3H), 7,36-7,42 (m, 1H), 7,25-7,34 (m, 4H), 7,20 (d, 1H), 6,80 (s, 1H), 6,70 (d, 1H), 5,23 (s, 2H), 5,14 (s, 2H), 3,98 (d, 1H), 3,86 (d, 1H), 3,53 (m, 2H), 2,98 (d, 1H), 2,10-2,27 (m, 5H), 1,90 (s, 1H).

Ejemplo 1022: Ácido (R)-3-((2-((3-cianobencil)oxi)-4-((2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)metoxi)bencil)amino)-4-hidroxi-butanoico



10 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 7,99 (s, 1H), 7,89 (d, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,61 (m, 1H), 7,46 (m, 3H), 7,36-7,42 (m, 1H), 7,25-7,35 (m, 4H), 7,20 (d, 1H), 6,81 (s, 1H), 6,70 (d, 1H), 5,23 (s, 2H), 5,15 (s, 2H), 3,98 (d, 1H), 3,85 (d, 1H), 3,53 (m, 1H), 3,43 (d, 1H), 2,98 (s a, 1H), 2,11-2,27 (m, 5H).

15 **Ejemplo 1023: Ácido (R)-2-((2-((3-cianobencil)oxi)-4-((2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)metoxi)bencil)amino)-3-hidroxi-2-metilpropanoico**

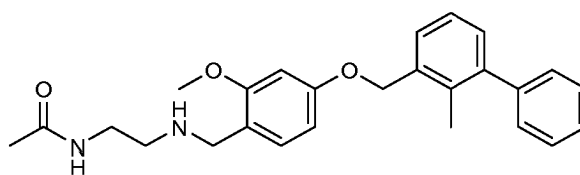


20 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 8,01 (s, 1H), 7,91-7,96 (m, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,61 (m, 1H), 7,42-7,50 (m, 3H), 7,39 (m, 2H), 7,24-7,35 (m, 3H), 7,20 (d, 1H), 6,82 (s, 1H), 6,73 (d, 1H), 5,25 (s, 2H), 5,16 (s, 2H), 4,01 (s, 2H), 3,64 (d, 1H), 3,55 (d, 1H), 2,19 (s, 3H), 1,26 (s, 3H).

Ejemplo	Método LCMS	RT (min)	M ⁺¹	M ⁻¹
Ejemplo 1012: Ácido (2S,3S)-2-((2-((3-cianobencil)oxi)-4-((2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)metoxi)bencil)amino)-3-hidroxi-butanoico	A	1,89	537,4	535,4

Ejemplo 1013: Ácido (2R,3R)-2-((2-((3-cianobencil)oxi)-4-((2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)metoxi)bencil)amino)-3-hidroxi-butanoico	A	1,9	537,4	535,5
Ejemplo 1014: Ácido 2-((2-((3-cianobencil)oxi)-4-((2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)metoxi)bencil)amino)-3-hidroxi-2-metilpropanoico	A	2,13	537,4	535,4
Ejemplo 1015: Ácido (2R,3S)-2-((2-((3-cianobencil)oxi)-4-((2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)metoxi)bencil)amino)-3-hidroxi-butanoico	A	1,92	537,4	535,4
Ejemplo 1016: Ácido (R)-2-((2-((3-cianobencil)oxi)-4-((2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)metoxi)bencil)amino)-3-hidroxi-propanoico	A	1,98	523,3	521,4
Ejemplo 1017: Ácido 2-((2-((3-cianobencil)oxi)-4-((2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)metoxi)bencil)amino)-3-hidroxi-propanoico	A	2,01	523,3	521,3
Ejemplo 1018: Ácido (S)-2-((2-((3-cianobencil)oxi)-4-((2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)metoxi)bencil)amino)-3-hidroxi-propanoico	A	1,87	523,3	521,3
Ejemplo 1019: Ácido (S)-2-((2-((3-cianobencil)oxi)-4-((2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)metoxi)bencil)amino)-3-hidroxi-2-metilpropanoico	A	1,93	537,4	535,3
Ejemplo 1020: Ácido 2-((2-((3-cianobencil)oxi)-4-((2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)metoxi)bencil)amino)-2-(hidroximetil)-3-metilbutanoico	A	2,06	565,4	563,4
Ejemplo 1021: Ácido (S)-3-((2-((3-cianobencil)oxi)-4-((2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)metoxi)bencil)amino)-4-hidroxi-butanoico	A	1,85	537,3	535,3
Ejemplo 1022: Ácido (R)-3-((2-((3-cianobencil)oxi)-4-((2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)metoxi)bencil)amino)-4-hidroxi-butanoico	A	1,85	537,3	535,4
Ejemplo 1023: Ácido (R)-2-((2-((3-cianobencil)oxi)-4-((2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)metoxi)bencil)amino)-3-hidroxi-2-metilpropanoico	A	1,89	537,4	535,3

Ejemplo de referencia 1335: N-(2-((2-metoxi-4-((2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)metoxi)bencil)amino)etil)acetamida



5

Se disolvió yoduro de metilo (65 mg) en 3 ml de DMF. Se combinaron 2-hidroxi-4-((2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)metoxi)benzaldehído (0,016 g, 0,05 mmol) y carbonato potásico (0,021 g, 0,150 mmol) en 0,5 ml de la solución de yoduro de metilo (6,25 µl, 0,100 mmol). La reacción se calentó a 80 °C durante 3 horas. La reacción enfriada se filtró a través de una columna StratoSpheres™ PL-Thiol MP SPE de 500 mg que contenía 1,5 mmol de tiol libre para cambiar cualquier resto de yoduro de metilo. La columna se preacondicionó con metanol. Se dejó pasar la reacción a través de la columna por gravedad y la columna se eluyó adicionalmente con 1 ml de metanol.

10

El eluyente se combinó con N-(2-aminoetil) acetamida (0,015 g, 0,150 mmol) y triacetoxiborohidruro de SODIO (0,032 g, 0,150 mmol) y se agitó durante la noche. El análisis de LCMS fue consistente con una mezcla de material de partida e imina no reducida ($M + 1 = 417$). Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (0,032 g, 0,150 mmol) y N-(2-aminoetil) acetamida (0,015 g, 0,150 mmol) y se agitó durante la noche.

15

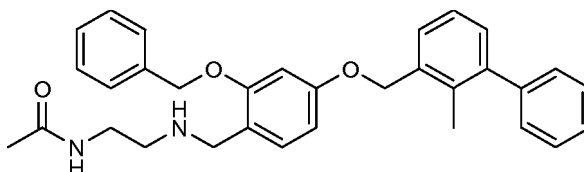
El material en bruto se purificó a través de LC/MS preparativa con las siguientes condiciones: Columna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Gradiente: 30-70 % de B durante 25 minutos, después una retención de 5 minutos a 100 % de B; Flujo: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron a través de evaporación por centrifugación. El rendimiento del producto fue de 5,4 mg, y su pureza estimada por análisis LCMS fue del 100 %. LCMS Condición A: 1,68 minutos, $M+1=419,4$; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,86 - 7,80 (m, 1H), 7,46 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H), 7,39 (s, 1H), 7,32 (d, $J = 7,9$ Hz, 2H), 7,31 - 7,26 (m, 1H), 7,20 (d, $J = 9,2$ Hz, 2H), 6,66 (s, 1H), 6,64 - 6,59 (m, 1H), 5,13 (s, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,60 (s, 2H), 3,13

20

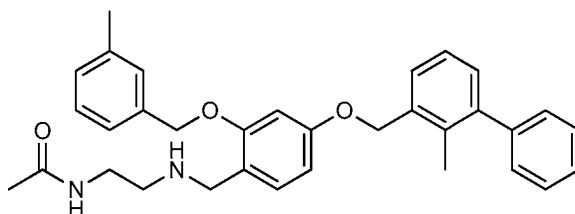
(d, $J = 6,1$ Hz, 2H), 2,55 - 2,52 (m, 2H), 2,21 (s, 3H).

Ejemplos 1024 a través de 1120 se prepararon utilizando el procedimiento de dos etapas descrito para el Ejemplo 1335: N-(2-((2-metoxi-4-((2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)metoxi)bencil)amino)etil)acetamida. Se utilizó el bromuro de alquilo apropiado en lugar de yoduro de metilo para alquilar el oxígeno fenólico y se utilizó N-(2-aminoetil) acetamida para la aminación reductora para proporcionar el ejemplo deseado. Los datos de caracterización se proporcionan en la tabla a continuación de los ejemplos.

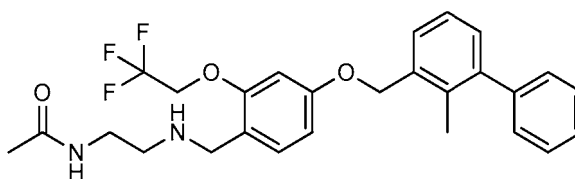
Ejemplo 1024: N-(2-((2-(benciloxi)-4-((2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)metoxi)bencil)amino)etil) acetamida



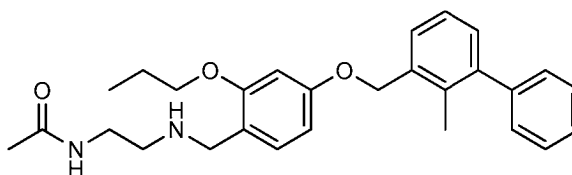
Ejemplo 1025: N-(2-((4-((2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)metoxi)-2-((3-metilbencil)oxi)bencil)amino)etil)acetamida



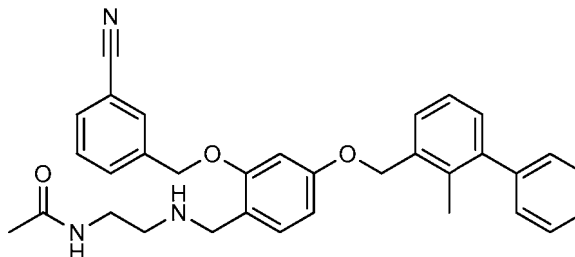
Ejemplo 1026: N-(2-((4-((2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)metoxi)-2-(2,2,2-trifluoroetoxi)bencil)amino)etil)acetamida



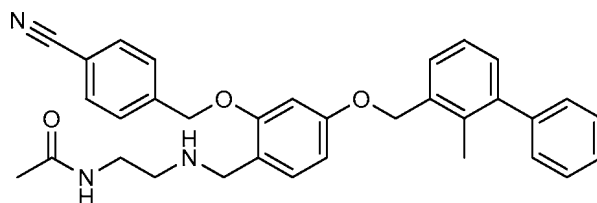
Ejemplo 1027: N-(2-((4-((2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)metoxi)-2-propoxibencil)amino)etil)acetamida



Ejemplo 1028: N-(2-((2-((3-cianobencil)oxi)-4-((2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)metoxi)bencil)amino)etil)acetamida

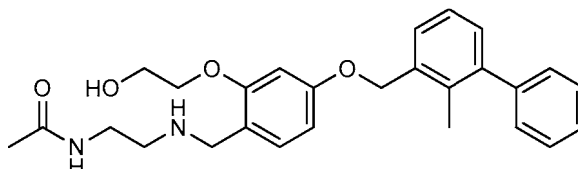


Ejemplo 1029: N-(2-((2-((4-cianobencil)oxi)-4-((2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)metoxi)bencil)amino)etil)acetamida

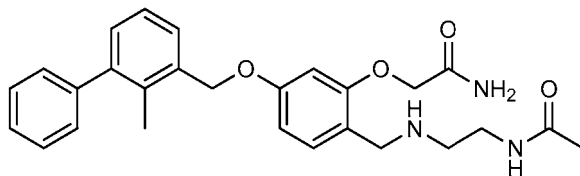


Ejemplo 1030: N-(2-((2-(2-hidroxi)eto)4-((2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)metoxi)encil)amino)etil)acetamida

5

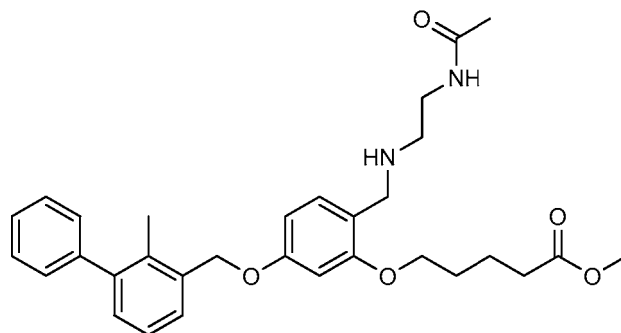


Ejemplo 1031: 2-(2-(((2-acetamido)etil)amino)metil)-5-((2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)metoxi)fenoxi)acetamida



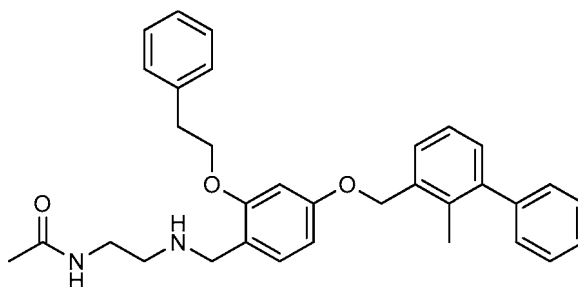
10

Ejemplo 1032: 5-(2-(((2-acetamido)etil)amino)metil)-5-((2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)metoxi)fenoxi)pentanoato de metilo



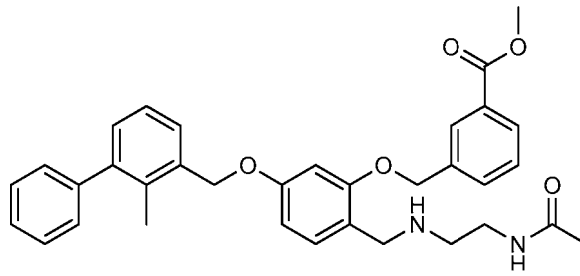
15

Ejemplo 1033: N-(2-((4-((2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)metoxi)-2-fenoxi)encil)amino)etil)acetamida



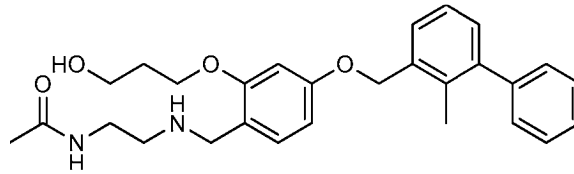
20

Ejemplo 1034: 3-(2-(((2-acetamido)etil)amino)metil)-5-((2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)metoxi)fenoxi)metil)benzoato de metilo



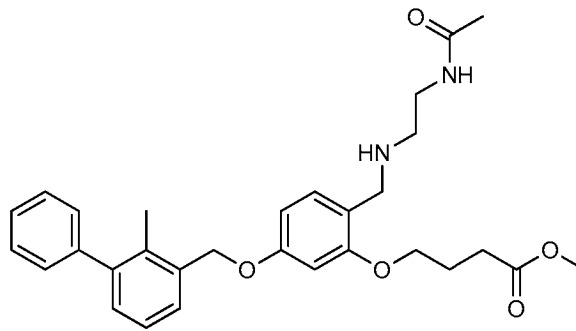
Ejemplo 1035: N-(2-((2-(3-hidroxiopropoxi)-4-((2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)metoxi)encil)amino)etil) acetamida

5



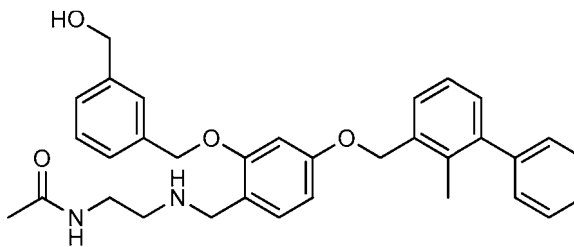
Ejemplo 1036: 4-(2-(((2-acetamidoetil)amino)metil)-5-((2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)metoxi)fenoxi)butanoato de metilo

10



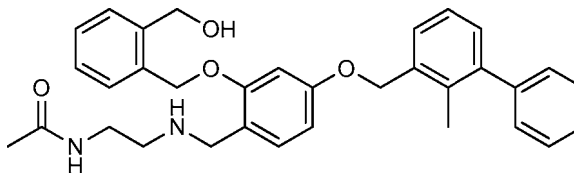
Ejemplo 1037: N-(2-((2-(3-(hidroximetil)encil)oxi)-4-((2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)metoxi)encil)amino)etil)acetamida

15

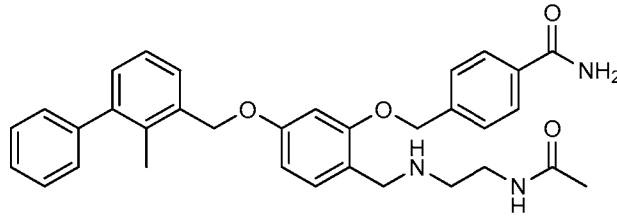


Ejemplo 1038: N-(2-((2-(2-(hidroximetil)encil)oxi)-4-((2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)metoxi)encil)amino)etil)acetamida

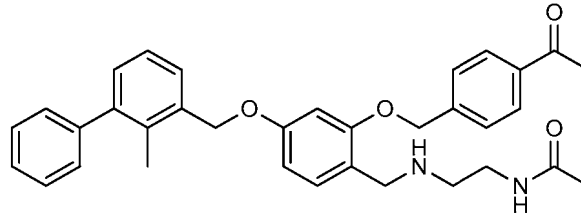
20



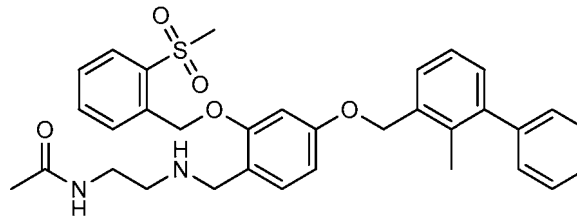
Ejemplo 1039: 4-(2-(((2-acetamidoetil)amino)metil)-5-((2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)metoxi)fenoxi)metil)benzamida



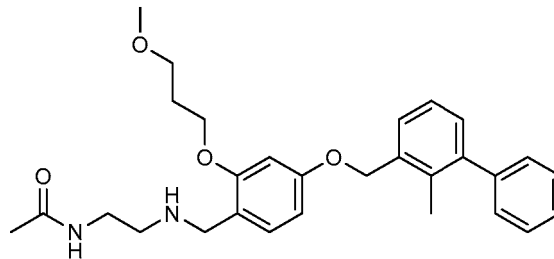
Ejemplo 1040: N-(2-((2-((4-acetilbencil)oxi)-4-((2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)metoxi)encil)amino)etil)acetamida



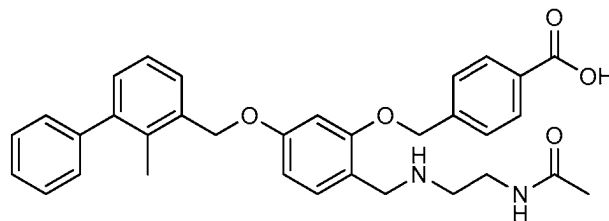
5 **Ejemplo 1041:** N-(2-((4-((2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)metoxi)-2-((2-metilsulfonyl)encil)oxi)encil)amino)etil)acetamida



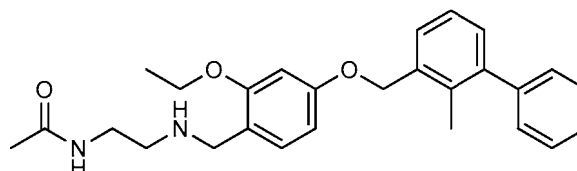
10 **Ejemplo 1042:** N-(2-((2-(3-metoxipropoxi)-4-((2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)metoxi)encil)amino)etil)acetamida



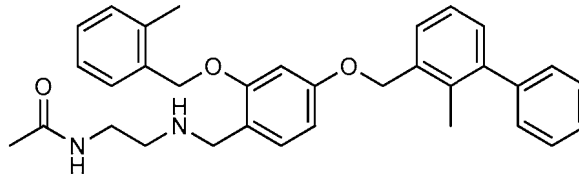
15 **Ejemplo 1043:** Ácido 4-((2-(((2-acetamidoetil)amino)metil)-5-((2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)metoxi)fenoxi)metil)benzoico



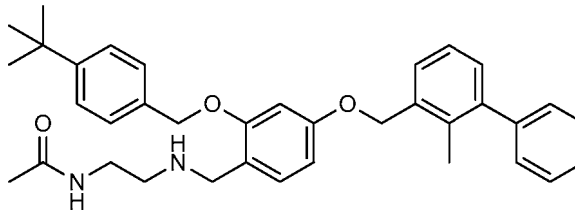
20 **Ejemplo 1044:** N-(2-((2-etoxi-4-((2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)metoxi)encil)amino)etil)acetamida



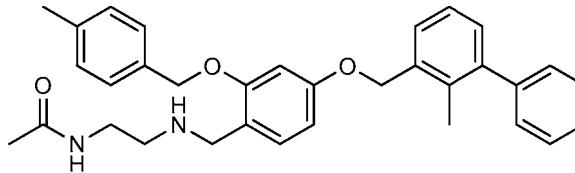
Ejemplo 1045: N-(2-((4-((2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)metoxi)-2-((2-metilbencil)oxi)bencil)amino)etil)acetamida



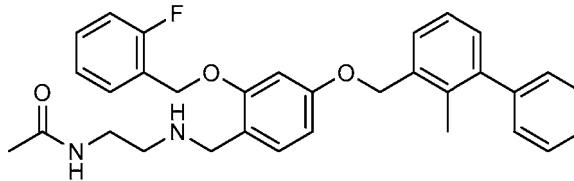
5 Ejemplo 1046: N-(2-((2-((4-(*terc*-butil)bencil)oxi)-4-((2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)metoxi)bencil)amino)etil)acetamida



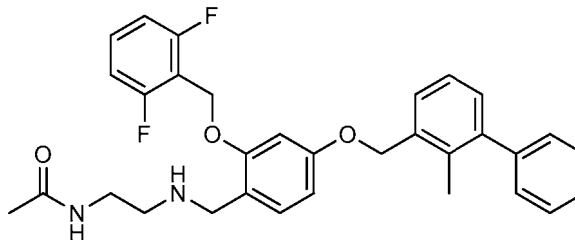
10 Ejemplo 1047: N-(2-((4-((2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)metoxi)-2-((4-metilbencil)oxi)bencil)amino)etil)acetamida



15 Ejemplo 1048: N-(2-((2-((2-fluorobencil)oxi)-4-((2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)metoxi)bencil)amino)etil)acetamida

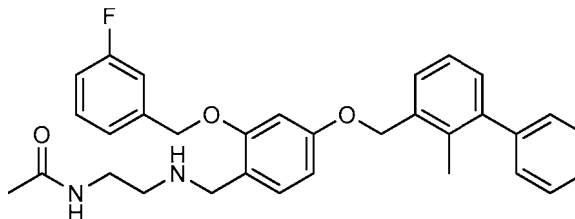


Ejemplo 1049: N-(2-((2-((2,6-difluorobencil)oxi)-4-((2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)metoxi)bencil)amino)etil)acetamida



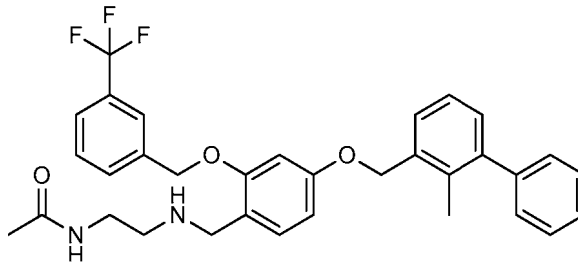
20

Ejemplo 1050: N-(2-((2-((3-fluorobencil)oxi)-4-((2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)metoxi)bencil)amino)etil)acetamida



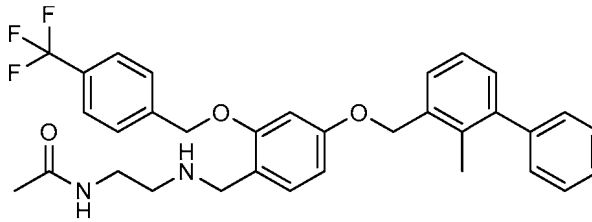
25

Ejemplo 1051: N-(2-((4-((2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)metoxi)-2-((3-(trifluorometil)bencil)oxi)bencil)amino)etil)acetamida



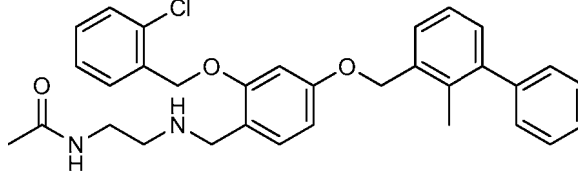
Ejemplo 1052: N-(2-((4-((2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)metoxi)-2-((4-(trifluorometil)bencil)oxi)bencil)amino)etil)acetamida

5



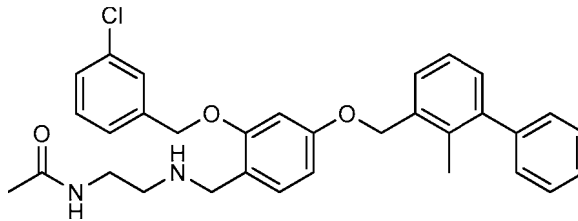
Ejemplo 1053: N-(2-((2-clorobencil)oxi)-4-((2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)metoxi)bencil)amino)etil)acetamida

10



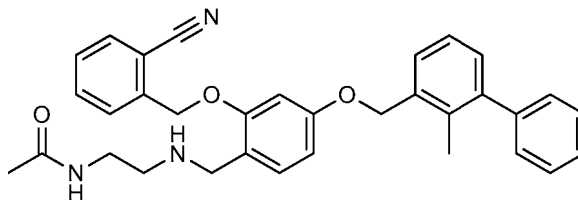
Ejemplo 1054: N-(2-((3-clorobencil)oxi)-4-((2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)metoxi)bencil)amino)etil)acetamida

15



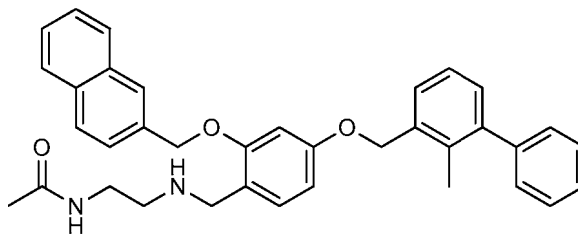
Ejemplo 1055: N-(2-((2-cianobencil)oxi)-4-((2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)metoxi)bencil)amino)etil)acetamida

20

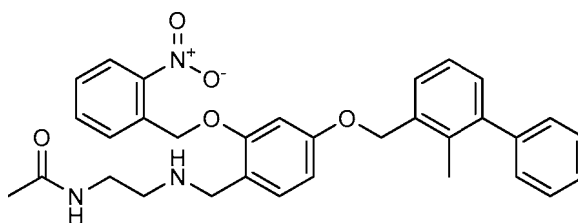


Ejemplo 1056: N-(2-((4-((2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)metoxi)-2-(naftalen-2-ilmetoxi)bencil)amino)etil)acetamida

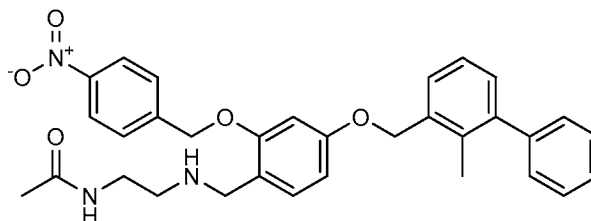
25



Ejemplo 1057: N-(2-((4-((2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)metoxi)-2-(2-nitrobencil)oxi)bencil)amino)etil)acetamida

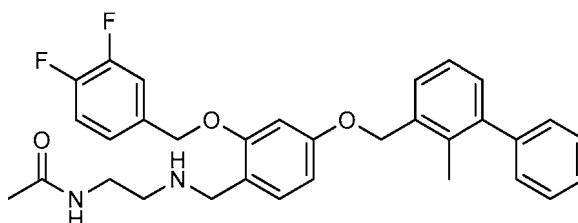


Ejemplo 1058: N-(2-((4-((2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)metoxi)-2-((4-nitrobencil)oxi)bencil)amino)etil)acetamida



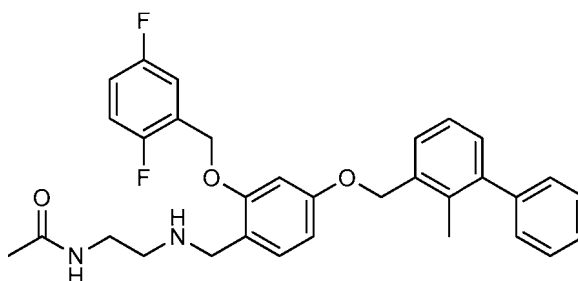
5

Ejemplo 1059: N-(2-((2-((3,4-difluorobencil)oxi)-4-((2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)metoxi)bencil)amino)etil)acetamida



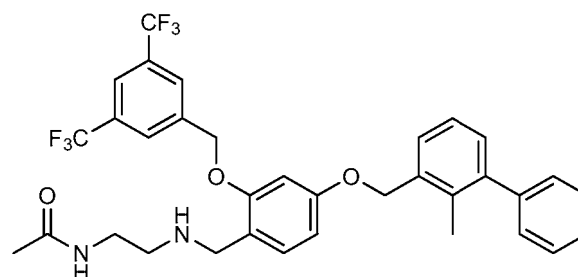
10

Ejemplo 1060: N-(2-((2-((2,5-difluorobencil)oxi)-4-((2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)metoxi)bencil)amino)etil)acetamida



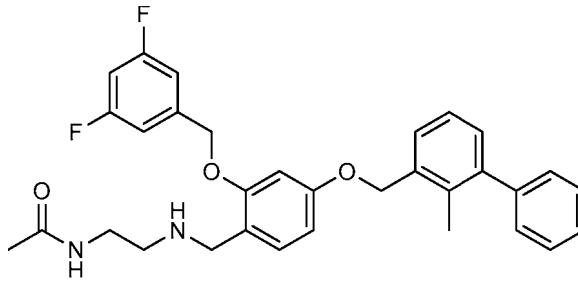
15

Ejemplo 1061: N-(2-((2-((3,5-bis(trifluorometil)bencil)oxi)-4-((2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)metoxi)bencil)amino)etil)acetamida



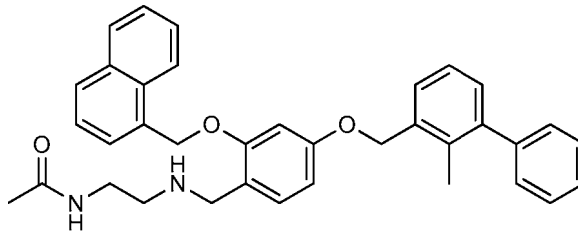
20

Ejemplo 1062: N-(2-((2-((3,5-difluorobencil)oxi)-4-((2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)metoxi)bencil)amino)etil)acetamida



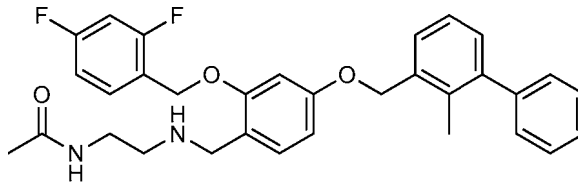
Ejemplo 1063: N-(2-((4-((2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)metoxi)-2-(naftalen-1-ilmetoxi)bencil)amino)etil)acetamida

5



Ejemplo 1064: N-(2-((2-((2,4-difluorobencil)oxi)-4-((2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)metoxi)bencil)amino)etil)acetamida

10



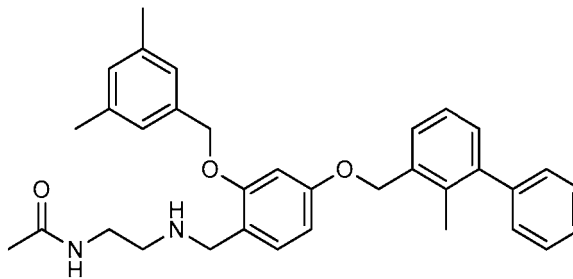
Ejemplo 1065: N-(2-((2-((3,5-dimetilbencil)oxi)-4-((2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)metoxi)bencil)amino)etil)acetamida

15

Ejemplo 1066: (trifluorometil)bencil)oxi)bencil)amino)etil)acetamida

1066:

N-(2-((4-((2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)metoxi)-2-((2-

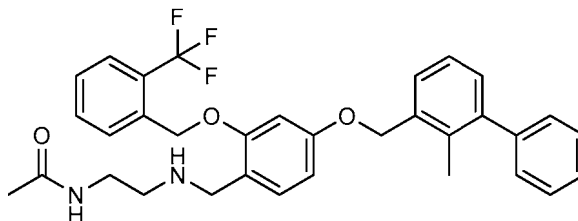


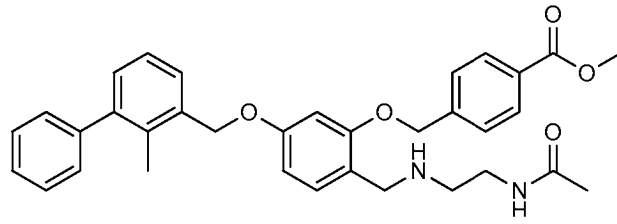
20

Ejemplo 1067: metil (il)metoxi)fenoxi)metil)benzoato

metil

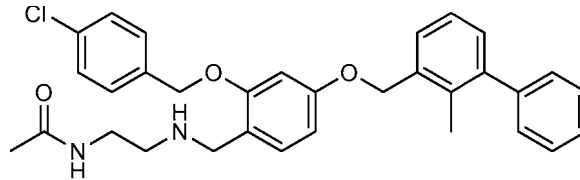
4-((2-(((2-acetamidoetil)amino)metil)-5-((2-metil-[1,1'-bifenil]-3-





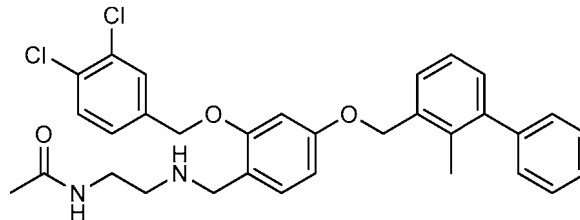
Ejemplo 1068: N-(2-((2-((4-clorobencil)oxi)-4-((2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)metoxi)bencil)amino)etil)acetamida

5



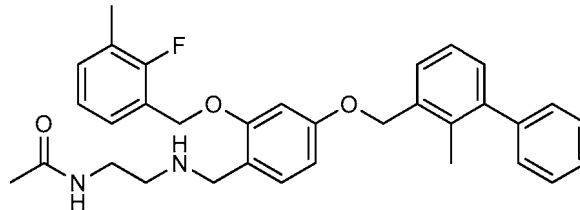
Ejemplo 1069: N-(2-((2-((3,4-diclorobencil)oxi)-4-((2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)metoxi)bencil)amino)etil)acetamida

10



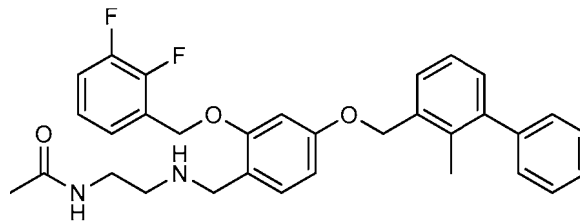
Ejemplo 1070: N-(2-((2-((2-fluoro-3-metilbencil)oxi)-4-((2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)metoxi)bencil)amino)etil)acetamida

15



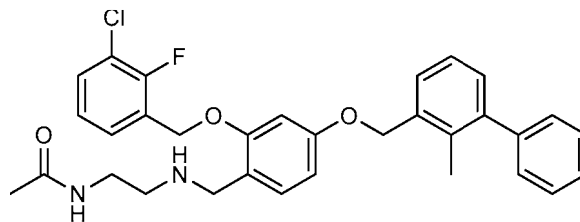
Ejemplo 1071: N-(2-((2-((2,3-difluorobencil)oxi)-4-((2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)metoxi)bencil)amino)etil)acetamida

20

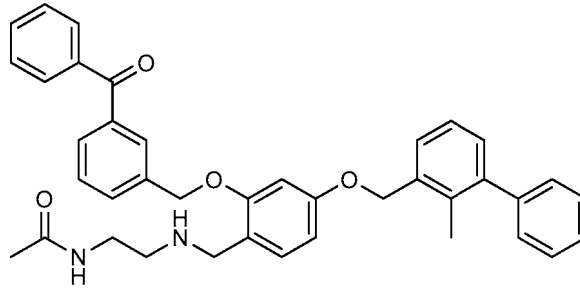


Ejemplo 1072: N-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)oxi)-4-((2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)metoxi)bencil)amino)etil)acetamida

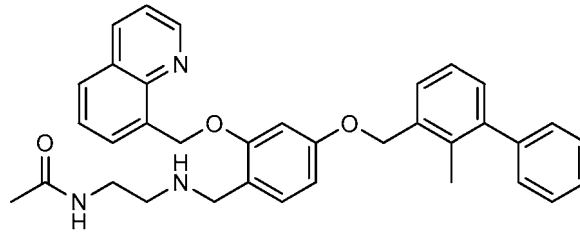
25



Ejemplo 1073: N-(2-((2-((3-benzoiibencil)oxi)-4-((2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)metoxi)bencil)amino)etil)acetamida

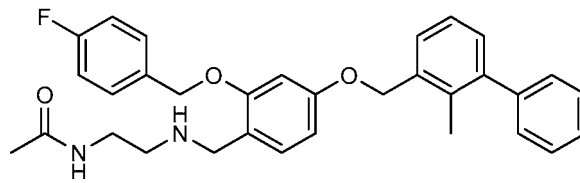


Ejemplo 1074: N-(2-((4-((2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)metoxi)-2-(quinolin-8-ilmetoxi)bencil)amino)etil)acetamida



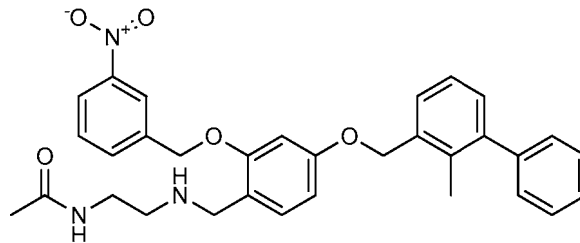
5

Ejemplo 1075: N-(2-((2-((4-fluorobencil)oxi)-4-((2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)metoxi)bencil)amino)etil)acetamida



10

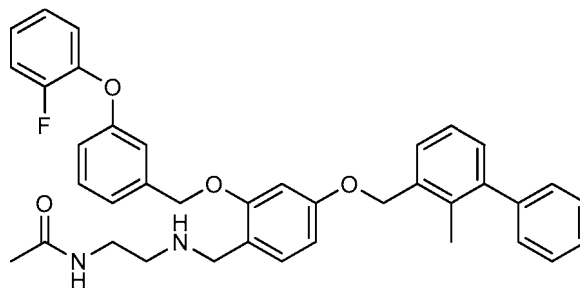
Ejemplo 1076: N-(2-((4-((2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)metoxi)-2-((3-nitrobencil)oxi)bencil)amino)etil)acetamida



15

Ejemplo 1077:
N-(2-((3-((2-fluorofenoxi)bencil)oxi)-4-((2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)metoxi)bencil)amino)etil)acetamida

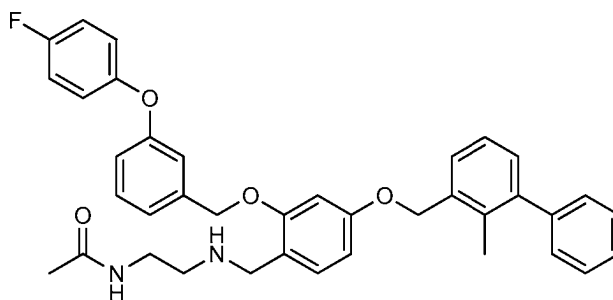
N-(2-((3-((2-fluorofenoxi)bencil)oxi)-4-((2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)metoxi)bencil)amino)etil)acetamida



20

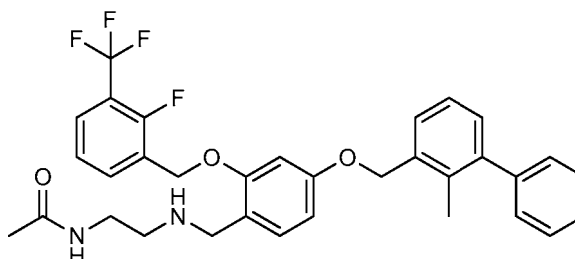
Ejemplo 1078:
N-(2-((3-((4-fluorofenoxi)bencil)oxi)-4-((2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)metoxi)bencil)amino)etil)acetamida

N-(2-((3-((4-fluorofenoxi)bencil)oxi)-4-((2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)metoxi)bencil)amino)etil)acetamida



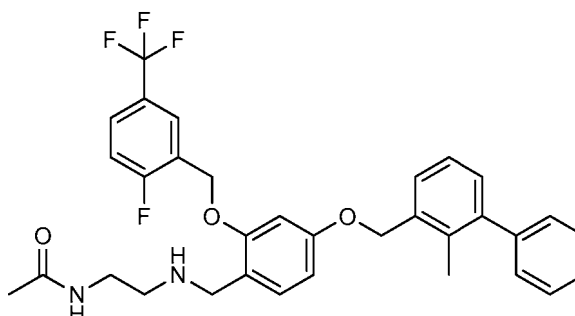
Ejemplo 1079: N-(2-((2-((2-fluoro-3-(trifluorometil)encil)oxi)-4-((2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)metoxi)encil)amino)etil)acetamida

5



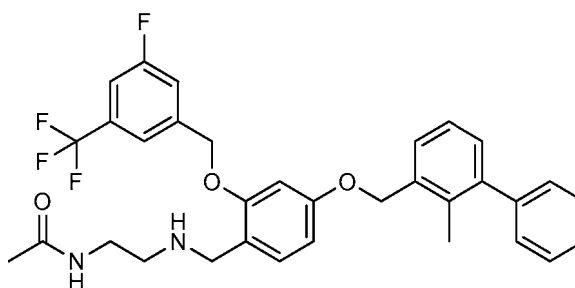
Ejemplo 1080: N-(2-((2-((2-fluoro-5-(trifluorometil)encil)oxi)-4-((2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)metoxi)encil)amino)etil)acetamida

10



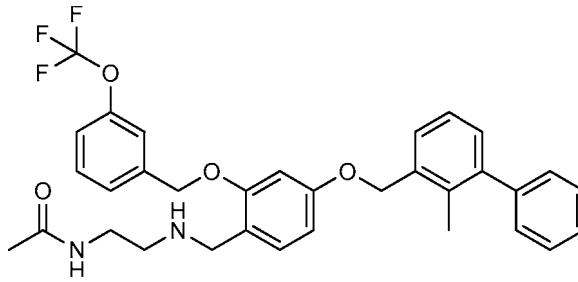
Ejemplo 1081: N-(2-((2-((3-fluoro-5-(trifluorometil)encil)oxi)-4-((2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)metoxi)encil)amino)etil)acetamida

15



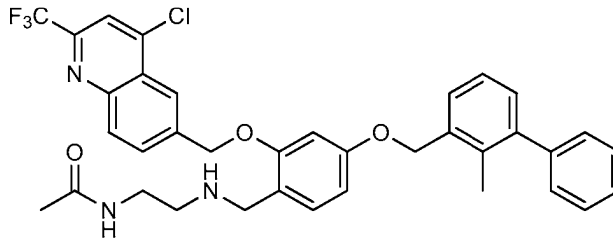
Ejemplo 1082: N-(2-((4-((2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)metoxi)-2-((3-(trifluorometoxi)encil)oxi)encil)amino)etil)acetamida

20



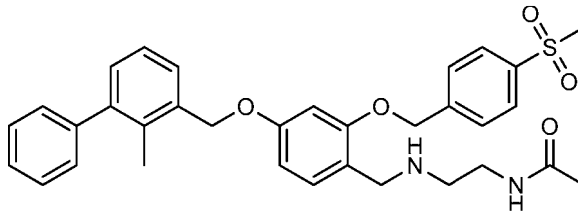
Ejemplo 1083: N-(2-((2-((4-cloro-2-(trifluorometil)quinolin-6-il)metoxi)-4-((2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)metoxi)bencil)amino)etil)acetamida

5



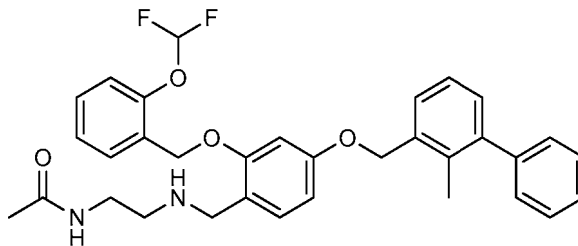
Ejemplo 1084: N-(2-((2-((2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)metoxi)-2-((4-(metilsulfonyl)bencil)oxi)bencil)amino)etil)acetamida

10

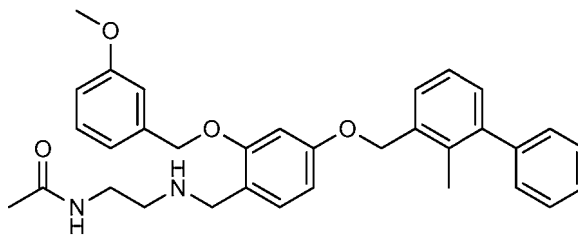


Ejemplo 1085: N-(2-((2-((2-(difluorometoxi)bencil)oxi)-4-((2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)metoxi)bencil)amino)etil)acetamida

15

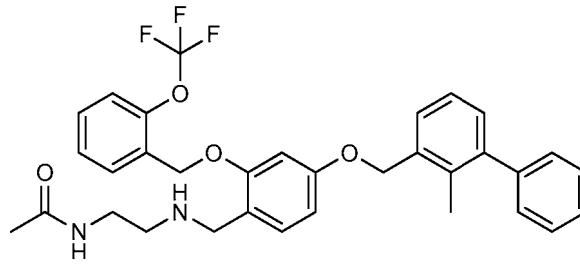


Ejemplo 1086: N-(2-((2-((3-metoxibencil)oxi)-4-((2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)metoxi)bencil)amino)etil)acetamida



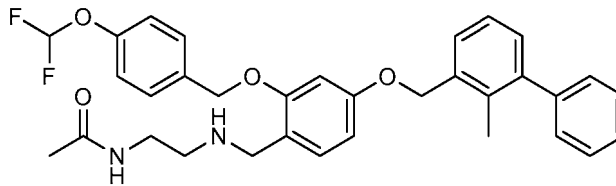
Ejemplo 1087: N-(2-((2-((2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)metoxi)-2-((2-(trifluorometoxi)bencil)oxi)bencil)amino)etil)acetamida

20



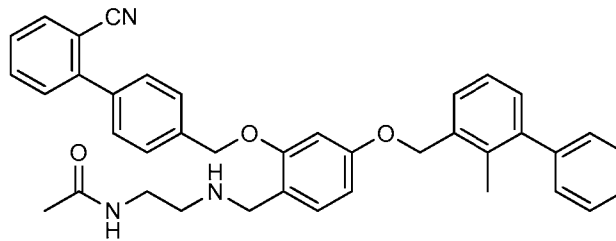
Ejemplo 1088: N-(2-((2-((4-(difluorometoxi)bencil)oxi)-4-((2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)metoxi)bencil)amino)etil)acetamida

5



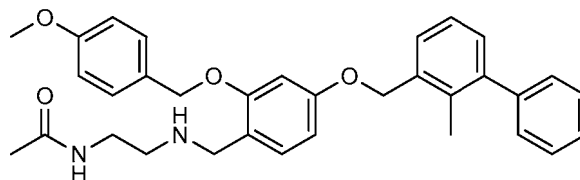
Ejemplo 1089: N-(2-((2-((2'-ciano-[1,1'-bifenil]-4-il)metoxi)-4-((2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)metoxi)bencil)amino)etil)acetamida

10



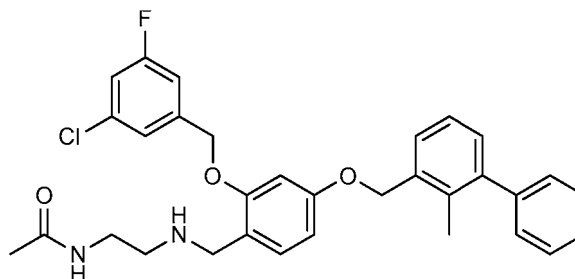
Ejemplo 1090: N-(2-((2-((4-metoxibencil)oxi)-4-((2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)metoxi)bencil)amino)etil)acetamida

15

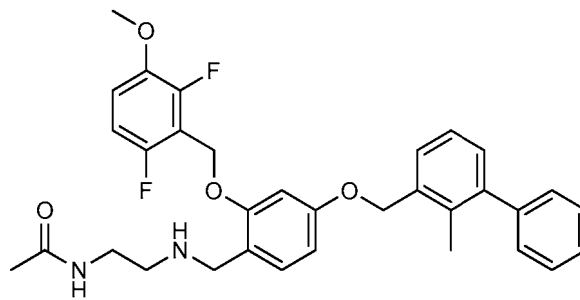


Ejemplo 1091: N-(2-((2-((3-cloro-5-fluorobencil)oxi)-4-((2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)metoxi)bencil)amino)etil)acetamida

20

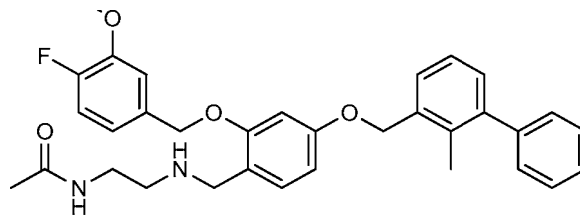


Ejemplo 1092: N-(2-((2-((2,6-difluoro-3-metoxibencil)oxi)-4-((2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)metoxi)bencil)amino)etil)acetamida



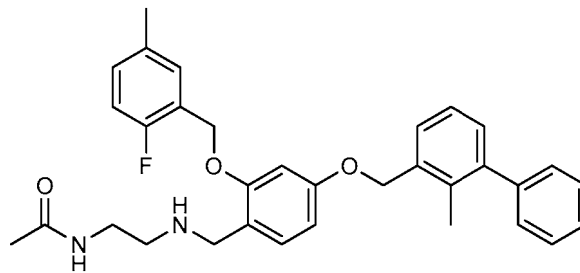
Ejemplo 1093: N-(2-((2-((4-fluoro-3-metoxibencil)oxi)-4-((2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)metoxi)bencil)amino)etil)acetamida

5



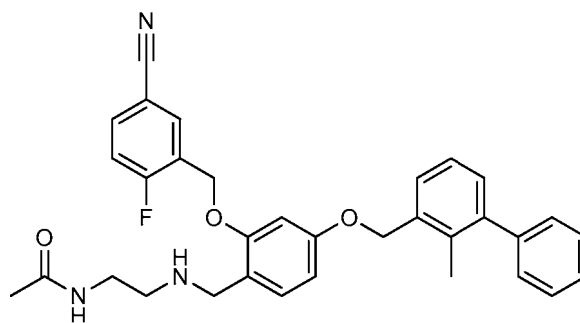
Ejemplo 1094: N-(2-((2-((2-fluoro-5-metilbencil)oxi)-4-((2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)metoxi)bencil)amino)etil)acetamida

10



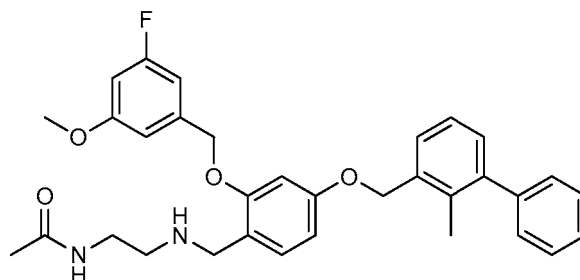
Ejemplo 1095: N-(2-((2-((5-ciano-2-fluorobencil)oxi)-4-((2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)metoxi)bencil)amino)etil)acetamida

15

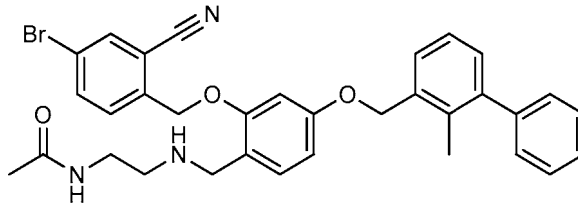


Ejemplo 1096: N-(2-((2-((3-fluoro-5-metoxibencil)oxi)-4-((2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)metoxi)bencil)amino)etil)acetamida

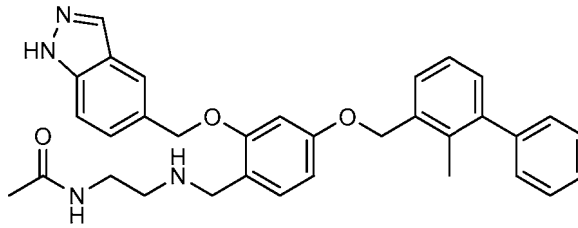
20



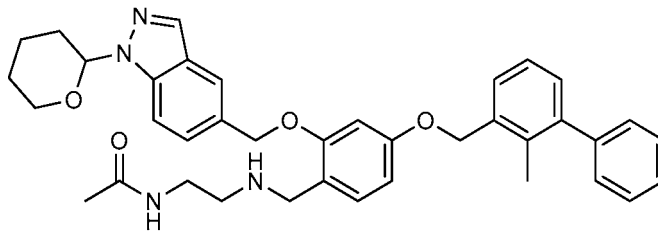
Ejemplo 1097: N-(2-((2-((4-bromo-2-cianobencil)oxi)-4-((2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)metoxi)bencil)amino)etil)acetamida



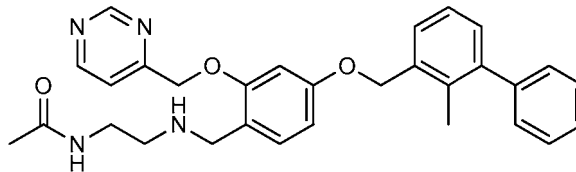
5 **Ejemplo 1098:** N-(2-((2-((1H-indazol-5-il)metoxi)-4-((2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)metoxi)bencil)amino)etil)acetamida



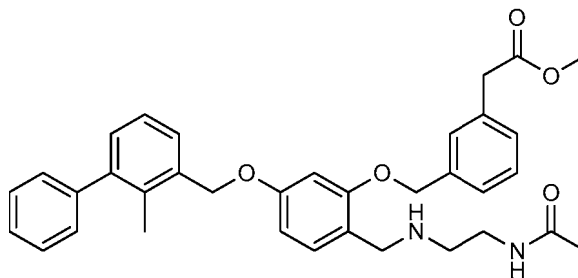
10 **Ejemplo 1099:** N-(2-((4-((2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)metoxi)-2-((1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-5-il)metoxi)bencil)amino)etil)acetamida



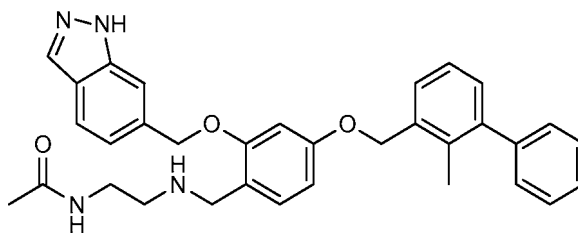
15 **Ejemplo 1100:** N-(2-((4-((2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)metoxi)-2-(pirimidin-4-ilmetoxi)bencil)amino)etil)acetamida



20 **Ejemplo 1101:** 2-(3-((2-((2-acetamidoetil)amino)metil)-5-((2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)metoxi)fenoxi)metil)fenil)acetato de metilo

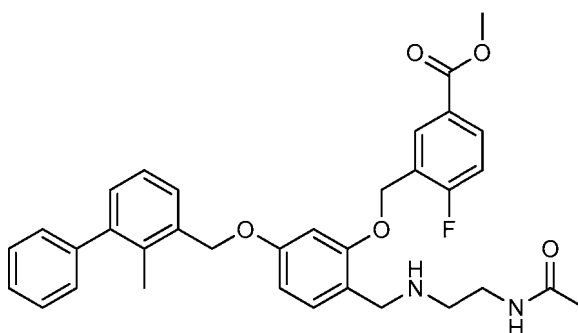


25 **Ejemplo 1102:** N-(2-((2-((1H-indazol-6-il)metoxi)-4-((2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)metoxi)bencil)amino)etil)acetamida



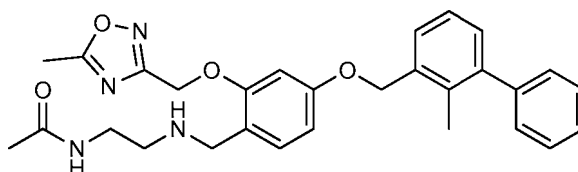
Ejemplo 1103: 3-((2-((2-acetamidoetil)amino)metil)-5-((2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il) metoxi)fenoxi)metil)-4-fluorobenzoato de metilo

5



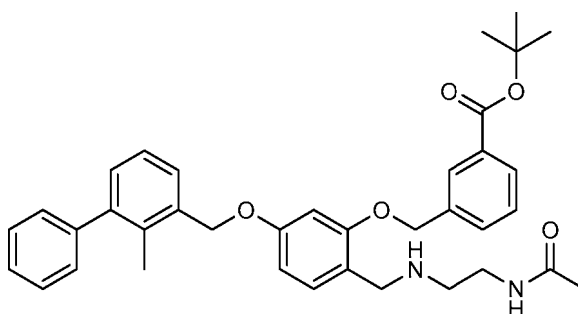
Ejemplo 1104: N-(2-((2-((5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metoxi)-4-((2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il) metoxi)encil)amino)etil)acetamida

10



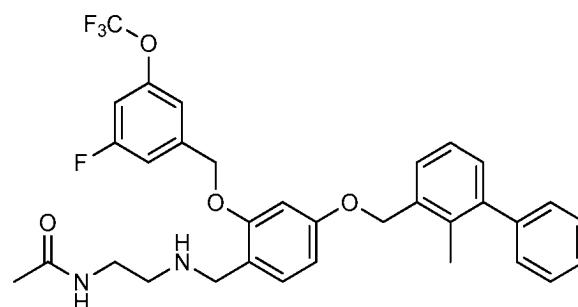
Ejemplo 1105: 3-((2-((2-acetamidoetil)amino)metil)-5-((2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il) metoxi)fenoxi)metil)benzoato de terc-butilo

15

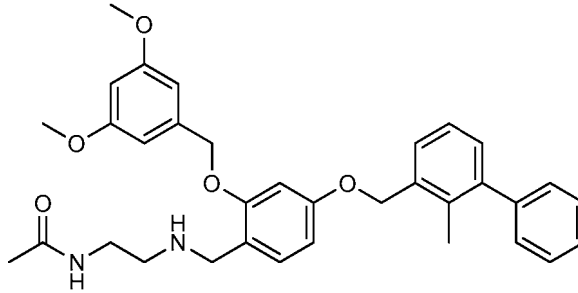


Ejemplo 1106: N-(2-((2-((3-fluoro-5-(trifluorometoxi)encil)oxi)-4-((2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il) metoxi)encil)amino)etil)acetamida

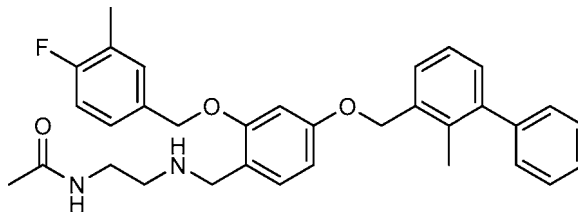
20



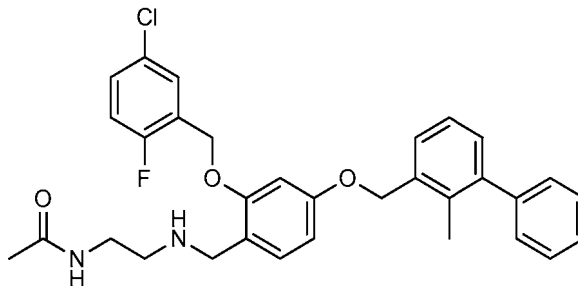
Ejemplo 1107: N-(2-((2-((3,5-dimetoxibencil)oxi)-4-((2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)metoxibencil)amino)etil)acetamida



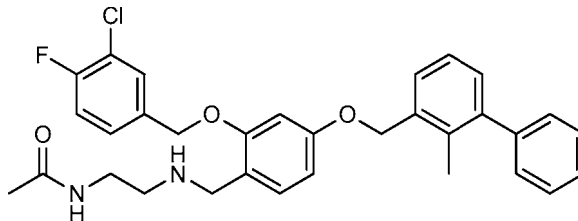
5 Ejemplo 1108: N-(2-((2-((4-fluoro-3-metilbencil)oxi)-4-((2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)metoxi)bencil)amino)etil)acetamida



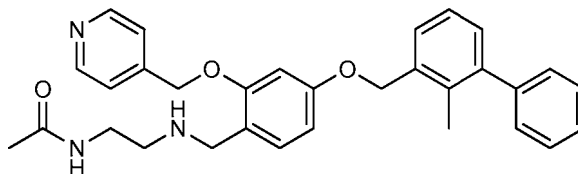
10 Ejemplo 1109: N-(2-((2-((5-cloro-2-fluorobencil)oxi)-4-((2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)metoxi)bencil)amino)etil)acetamida



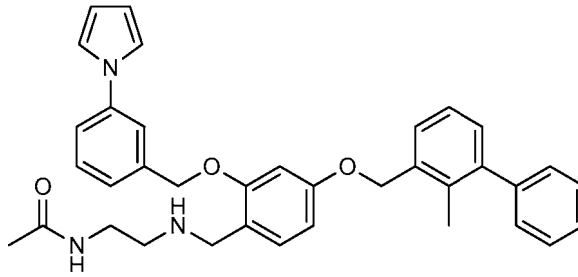
15 Ejemplo 1110: N-(2-((2-((3-cloro-4-fluorobencil)oxi)-4-((2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)metoxi)bencil)amino)etil)acetamida



20 Ejemplo 1111: N-(2-((4-((2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)metoxi)-2-(piridin-4-ilmetoxi)bencil)amino)etil)acetamida

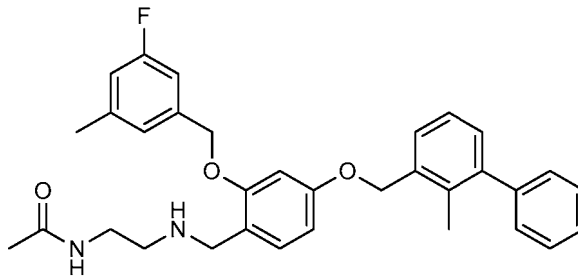


25 Ejemplo 1112: N-(2-((2-((3-(1H-pirrol-1-il)bencil)oxi)-4-((2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)metoxi)bencil)amino)etil)acetamida



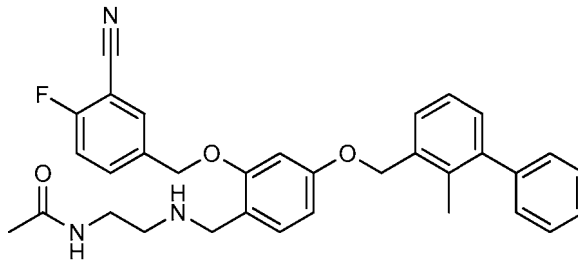
Ejemplo 1113: N-(2-((2-((3-fluoro-5-metilbencil)oxi)-4-((2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)metoxi)bencil)amino)etil)acetamida

5



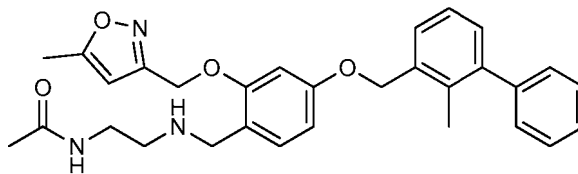
Ejemplo 1114: N-(2-((2-((3-ciano-4-fluorobencil)oxi)-4-((2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)metoxi)bencil)amino)etil)acetamida

10



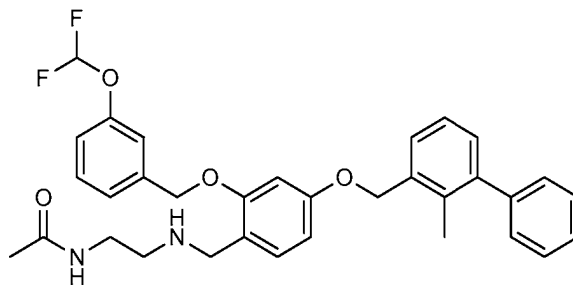
Ejemplo 1115: N-(2-((4-((2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)metoxi)-2-((5-metilisoxazol-3-il)metoxi)bencil)amino)etil)acetamida

15

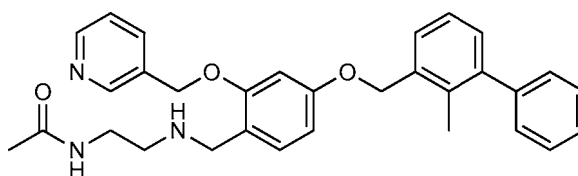


Ejemplo 1116: N-(2-((2-((3-difluorometoxi)bencil)oxi)-4-((2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)metoxi)bencil)amino)etil)acetamida

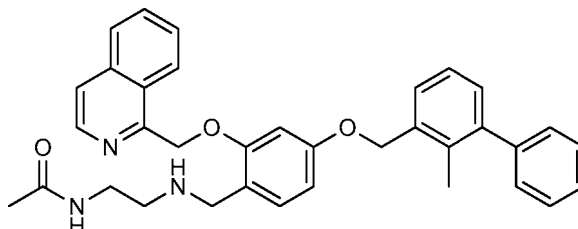
20



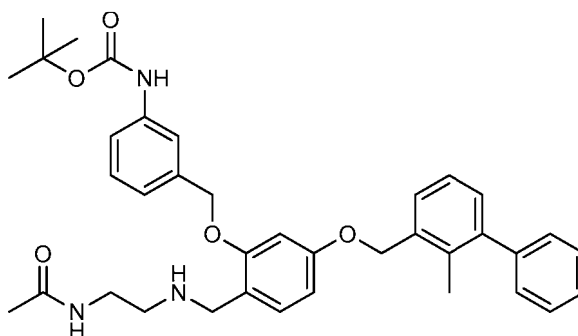
Ejemplo 1117: N-(2-((4-((2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)metoxi)-2-(piridin-3-ilmetoxi)bencil)amino)etil)acetamida



Ejemplo 1118: N-(2-((2-(isoquinolin-1-ilmetoxi)-4-((2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)metoxi)bencil)amino)etil)acetamida

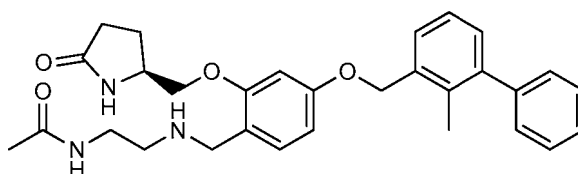


5

Ejemplo 1119: (3-((2-(((2-acetamidoetil)amino)metil)-5-((2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)metoxi)fenoxi)metil)fenil)carbamato de *terc*-butilo

10

Ejemplo 1120: (S)-N-(2-((4-((2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)metoxi)-2-((5-oxopirrolidin-2-il)metoxi)bencil)amino)etil)acetamida



15

Tabla: Caracterización de LCMS para ejemplos

Ejemplo	Método LCMS	Tiempo de retención (min)	M ⁺¹
Ejemplo 1024: N-(2-((2-(benciloxi)-4-((2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)metoxi)bencil)amino)etil)acetamida	M	3,13	495,4
Ejemplo 1025: N-(2-((4-((2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)metoxi)-2-((3-metilbencil)oxi)bencil)amino)etil)acetamida	M	3,17	509,4
Ejemplo 1026: N-(2-((4-((2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)metoxi)-2-(2,2,2-trifluoroetoxi)bencil)amino)etil)acetamida	A	1,91	487,4
Ejemplo 1027: N-(2-((4-((2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)metoxi)-2-propoxibencil)amino)etil)acetamida	A	1,96	447,4
Ejemplo 1028: N-(2-((2-((3-cianobencil)oxi)-4-((2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)metoxi)bencil)amino)etil)acetamida	A	1,98	520,3
Ejemplo 1029: N-(2-((2-((4-cianobencil)oxi)-4-((2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)metoxi)bencil)amino)etil)acetamida	M	3,13	520,2
Ejemplo 1030: N-(2-((2-(2-hidroxietoxi)-4-((2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)metoxi)bencil)amino)etil)acetamida	A	1,64	449,4

ES 2 707 534 T3

Ejemplo 1031: 2-(2-(((2-acetamidoetil)amino)metil)-5-((2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)metoxi)fenoxi)acetamida	M	2,55	462,4
Ejemplo 1032: 5-(2-(((2-acetamidoetil)amino)metil)-5-((2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)metoxi)fenoxi)pentanoato de metilo	A	2,14	519,4
Ejemplo 1033: N-(2-((4-((2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)metoxi)-2-fenotolil)amino)etil)acetamida	M	3,12	509,4
Ejemplo 1034: 3-((2-(((2-acetamidoetil)amino)metil)-5-((2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)metoxi)fenoxi)metil)benzoato de metilo	M	3,06	553,6
Ejemplo 1035: N-(2-((2-(3-hidroxi)propoxi)-4-((2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)metoxi)encil)amino)etil)acetamida	M	2,82	463,4
Ejemplo 1036: 4-(2-(((2-acetamidoetil)amino)metil)-5-((2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)metoxi)fenoxi)butanoato de metilo	M	2,97	505,4
Ejemplo 1037: N-(2-((2-((3-(hidroximetil)encil)oxi)-4-((2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)metoxi)encil)amino)etil)acetamida	A	1,83	525,4
Ejemplo 1038: N-(2-((2-((2-(hidroximetil)encil)oxi)-4-((2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)metoxi)encil)amino)etil)acetamida	M	2,89	525,5
Ejemplo 1039: 4-((2-(((2-acetamidoetil)amino)metil)-5-((2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)metoxi)fenoxi)metil)benzamida	M	2,83	538,4
Ejemplo 1040: N-(2-((2-((4-acetilencil)oxi)-4-((2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)metoxi)encil)amino)etil)acetamida	A	2,09	537,4
Ejemplo 1041: N-(2-((4-((2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)metoxi)-2-((2-(metilsulfonil)encil)oxi)encil)amino)etil)acetamida	M	2,9	573,4
Ejemplo 1042: N-(2-((2-(3-metoxi)propoxi)-4-((2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)metoxi)encil)amino)etil)acetamida	A	2,04	477,4
Ejemplo 1043: Ácido 4-((2-(((2-acetamidoetil)amino)metil)-5-((2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)metoxi)fenoxi)metil)benzoico	A	1,71	539,4
Ejemplo 1044: N-(2-((2-etoxi)-4-((2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)metoxi)encil)amino)etil)acetamida	A	1,76	433,5
Ejemplo 1045: N-(2-((4-((2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)metoxi)-2-((2-metilencil)oxi)encil)amino)etil)acetamida	M	3,16	509,3
Ejemplo 1046: N-(2-((2-((4-(<i>terc</i> -butil)encil)oxi)-4-((2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)metoxi)encil)amino)etil)acetamida	M	3,35	551,1
Ejemplo 1047: N-(2-((4-((2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)metoxi)-2-((4-metilencil)oxi)encil)amino)etil)acetamida	M	3,17	509,4
Ejemplo 1048: N-(2-((2-((2-fluorencil)oxi)-4-((2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)metoxi)encil)amino)etil)acetamida	M	3,09	513,4
Ejemplo 1049: N-(2-((2-((2,6-difluorencil)oxi)-4-((2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)metoxi)encil)amino)etil)acetamida	M	3,08	531,2
Ejemplo 1050: N-(2-((2-((3-fluorencil)oxi)-4-((2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)metoxi)encil)amino)etil)acetamida	M	3,08	513,4
Ejemplo 1051: N-(2-((4-((2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)metoxi)-2-((3-(trifluorometil)encil)oxi)encil)amino)etil)acetamida	M	3,16	563,4
Ejemplo 1052: N-(2-((4-((2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)metoxi)-2-((4-(trifluorometil)encil)oxi)encil)amino)etil)acetamida	A	2,22	563,2
Ejemplo 1053: N-(2-((2-((2-clorencil)oxi)-4-((2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)metoxi)encil)amino)etil)acetamida	M	3,4	529,2
Ejemplo 1054: N-(2-((2-((3-clorencil)oxi)-4-((2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)metoxi)encil)amino)etil)acetamida	A	2,16	529,2
Ejemplo 1055: N-(2-((2-((2-cianencil)oxi)-4-((2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)metoxi)encil)amino)etil)acetamida	A	1,98	520,3
Ejemplo 1056: N-(2-((4-((2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)metoxi)-2-(naftalen-2-il)metoxi)encil)amino)etil)acetamida	A	2,24	545,3
Ejemplo 1057: N-(2-((4-((2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)metoxi)-2-((2-nitroencil)oxi)encil)amino)etil)acetamida	A	2,06	540,2
Ejemplo 1058: N-(2-((4-((2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)metoxi)-2-((4-nitroencil)oxi)encil)amino)etil)acetamida	A	2,05	540,3

ES 2 707 534 T3

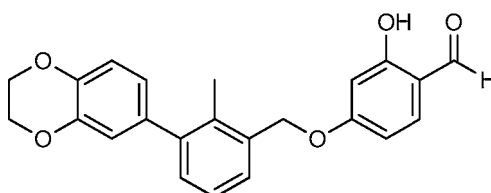
Ejemplo 1059:	N-(2-((2-((3,4-difluorobencil)oxi)-4-((2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)metoxi)bencil)amino)etil)acetamida	M	3,28	531,2
Ejemplo 1060:	N-(2-((2-((2,5-difluorobencil)oxi)-4-((2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)metoxi)bencil)amino)etil)acetamida	A	2,09	531,2
Ejemplo 1061:	N-(2-((2-((3,5-bis(trifluorometil)bencil)oxi)-4-((2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)metoxi)bencil)amino)etil)acetamida	A	2,37	631,2
Ejemplo 1062:	N-(2-((2-((3,5-difluorobencil)oxi)-4-((2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)metoxi)bencil)amino)etil)acetamida	A	2,26	531,4
Ejemplo 1063:	N-(2-((4-((2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)metoxi)-2-(naftalen-1-il)metoxi)bencil)amino)etil)acetamida	M	3,24	545,4
Ejemplo 1064:	N-(2-((2-((2,4-difluorobencil)oxi)-4-((2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)metoxi)bencil)amino)etil)acetamida	M	3,12	531,4
Ejemplo 1065:	N-(2-((2-((3,5-dimetilbencil)oxi)-4-((2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)metoxi)bencil)amino)etil)acetamida	M	3,27	523,4
Ejemplo 1066:	N-(2-((4-((2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)metoxi)-2-((2-(trifluorometil)bencil)oxi)bencil)amino)etil)acetamida	M	3,23	563,4
Ejemplo 1067:	4-((2-((2-acetamidoetil)amino)metil)-5-((2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)metoxi)fenoxi)metil)benzoato de metilo	M	3,04	553,4
Ejemplo 1068:	N-(2-((2-((4-clorobencil)oxi)-4-((2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)metoxi)bencil)amino)etil)acetamida	A	2,23	529,4
Ejemplo 1069:	N-(2-((2-((3,4-diclorobencil)oxi)-4-((2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)metoxi)bencil)amino)etil)acetamida	M	3,24	563,6
Ejemplo 1070:	N-(2-((2-((2-fluoro-3-metilbencil)oxi)-4-((2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)metoxi)bencil)amino)etil)acetamida	M	3,2	549,6
Ejemplo 1071:	N-(2-((2-((2,3-difluorobencil)oxi)-4-((2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)metoxi)bencil)amino)etil)acetamida	A	2,25	531,4
Ejemplo 1072:	N-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)oxi)-4-((2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)metoxi)bencil)amino)etil)acetamida	M	3,2	547,4
Ejemplo 1073:	N-(2-((2-((3-benzoilbencil)oxi)-4-((2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)metoxi)bencil)amino)etil)acetamida	M	3,15	599,4
Ejemplo 1074:	N-(2-((4-((2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)metoxi)-2-(quinolin-8-il)metoxi)bencil)amino)etil)acetamida	M	3,07	546,4
Ejemplo 1075:	N-(2-((2-((4-fluorobencil)oxi)-4-((2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)metoxi)bencil)amino)etil)acetamida	M	3,07	513,4
Ejemplo 1076:	N-(2-((4-((2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)metoxi)-2-((3-nitrobencil)oxi)bencil)amino)etil)acetamida	M	3,23	540,2
Ejemplo 1077:	N-(2-((2-((3-(2-fluorofenoxi)bencil)oxi)-4-((2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)metoxi)bencil)amino)etil)acetamida	M	3,24	605,6
Ejemplo 1078:	N-(2-((2-((3-(4-fluorofenoxi)bencil)oxi)-4-((2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)metoxi)bencil)amino)etil)acetamida	M	3,27	605,6
Ejemplo 1079:	N-(2-((2-((2-fluoro-3-(trifluorometil)bencil)oxi)-4-((2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)metoxi)bencil)amino)etil)acetamida	M	3,19	581,6
Ejemplo 1080:	N-(2-((2-((2-fluoro-5-(trifluorometil)bencil)oxi)-4-((2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)metoxi)bencil)amino)etil)acetamida	M	3,18	581,6
Ejemplo 1081:	N-(2-((2-((3-fluoro-5-(trifluorometil)bencil)oxi)-4-((2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)metoxi)bencil)amino)etil)acetamida	M	3,2	581,6
Ejemplo 1082:	N-(2-((4-((2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)metoxi)-2-((3-(trifluorometoxi)bencil)oxi)bencil)amino)etil)acetamida	M	3,21	579,4
Ejemplo 1083:	N-(2-((2-((4-cloro-2-(trifluorometil)quinolin-6-il)metoxi)-4-((2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)metoxi)bencil)amino)etil)acetamida	A	2,42	648,4
Ejemplo 1084:	N-(2-((4-((2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)metoxi)-2-((4-(metilsulfonil)bencil)oxi)bencil)amino)etil)acetamida	M	2,74	573,3
Ejemplo 1085:	N-(2-((2-((2-(difluorometoxi)bencil)oxi)-4-((2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)metoxi)bencil)amino)etil)acetamida	A	2,09	561,8
Ejemplo 1086:	N-(2-((2-((3-metoxibencil)oxi)-4-((2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)metoxi)bencil)amino)etil)acetamida	A	2,07	525,3

ES 2 707 534 T3

Ejemplo 1087:	N-(2-((4-((2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)metoxi)-2-((2-(trifluorometoxi)bencil)oxi)bencil)amino)etil)acetamida	M	3,24	579,3
Ejemplo 1088:	N-(2-((2-((4-(difluorometoxi)bencil)oxi)-4-((2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)metoxi)bencil)amino)etil)acetamida	A	2,2	561,4
Ejemplo 1089:	N-(2-((2-((2'-ciano-[1,1'-bifenil]-4-il)metoxi)-4-((2-metil-[1,1 bifenil]-3-il)metoxi)bencil)amino)etil)acetamida	M	3,11	596,4
Ejemplo 1090:	N-(2-((2-((4-metoxibencil)oxi)-4-((2-metil-[1,1 bifenil]-3-il)metoxi)bencil)amino)etil)acetamida	A	2,16	525,3
Ejemplo 1091:	N-(2-((2-((3-cloro-5-fluorobencil)oxi)-4-((2-metil-[1,1 bifenil]-3-il)metoxi)bencil)amino)etil)acetamida	M	3,21	547,3
Ejemplo 1092:	N-(2-((2-((2,6-difluoro-3-metoxibencil)oxi)-4-((2-metil-[1,1 bifenil]-3-il)metoxi)bencil)amino)etil)acetamida	A	2,16	561,3
Ejemplo 1093:	N-(2-((2-((4-fluoro-3-metoxibencil)oxi)-4-((2-metil-[1,1 bifenil]-3-il)metoxi)bencil)amino)etil)acetamida	A	2,17	543,3
Ejemplo 1094:	N-(2-((2-((2-fluoro-5-metilbencil)oxi)-4-((2-metil-[1,1 bifenil]-3-il)metoxi)bencil)amino)etil)acetamida	M	3,15	527,3
Ejemplo 1095:	N-(2-((2-((5-ciano-2-fluorobencil)oxi)-4-((2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)metoxi)bencil)amino)etil)acetamida	M	2,96	538,3
Ejemplo 1096:	N-(2-((2-((3-fluoro-5-metoxibencil)oxi)-4-((2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)metoxi)bencil)amino)etil)acetamida	M	3,11	543,4
Ejemplo 1097:	N-(2-((2-((4-bromo-2-cianobencil)oxi)-4-((2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)metoxi)bencil)amino)etil)acetamida	A	2,15	600,3
Ejemplo 1098:	N-(2-((2-((1H-indazol-5-il)metoxi)-4-((2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)metoxi)bencil)amino)etil)acetamida	M	2,91	535,6
Ejemplo 1099:	N-(2-((4-((2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)metoxi)-2-((1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-5-il)metoxi)bencil)amino)etil)acetamida	M	3,09	619,4
Ejemplo 1100:	N-(2-((4-((2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)metoxi)-2-(pirimidin-4-il)metoxi)bencil)amino)etil)acetamida	A	1,81	497,3
Ejemplo 1101:	2-(3-((2-((2-acetamidoetil)amino)metil)-5-((2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)metoxi)fenoxi)metil)fenil)acetato de metilo	M	2,98	567,3
Ejemplo 1102:	N-(2-((2-((1H-indazol-6-il)metoxi)-4-((2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)metoxi)bencil)amino)etil)acetamida	M	2,93	535,3
Ejemplo 1103:	3-((2-((2-acetamidoetil)amino)metil)-5-((2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)metoxi)fenoxi)metil)-4-fluorobenzoato de metilo	M	3,1	571,4
Ejemplo 1104:	N-(2-((2-((5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metoxi)-4-((2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)metoxi)bencil)amino)etil)acetamida	M	2,81	501,5
Ejemplo 1105:	3-((2-((2-acetamidoetil)amino)metil)-5-((2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)metoxi)fenoxi)metil)benzoato de <i>terc</i> -butilo	M	3,27	595,4
Ejemplo 1106:	N-(2-((2-((3-fluoro-5-(trifluorometoxi)bencil)oxi)-4-((2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)metoxi)bencil)amino)etil)acetamida	M	3,24	597,3
Ejemplo 1107:	N-(2-((2-((3,5-dimetoxibencil)oxi)-4-((2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)metoxi)bencil)amino)etil)acetamida	M	3,09	555,6
Ejemplo 1108:	N-(2-((2-((4-fluoro-3-metilbencil)oxi)-4-((2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)metoxi)bencil)amino)etil)acetamida	A	2,15	527,6
Ejemplo 1109:	N-(2-((2-((5-cloro-2-fluorobencil)oxi)-4-((2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)metoxi)bencil)amino)etil)acetamida	A	2,14	547,6
Ejemplo 1110:	N-(2-((2-((3-cloro-4-fluorobencil)oxi)-4-((2-metil-[1,1 bifenil]-3-il)metoxi)bencil)amino)etil)acetamida	A	2,15	547,6
Ejemplo 1111:	N-(2-((4-((2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)metoxi)-2-(piridin-4-il)metoxi)bencil)amino)etil)acetamida	A	1,68	496,5
Ejemplo 1112:	N-(2-((2-((3-(1H-pirrol-1-il)bencil)oxi)-4-((2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)metoxi)bencil)amino)etil)acetamida	M	3,18	560,6
Ejemplo 1113:	N-(2-((2-((3-fluoro-5-metilbencil)oxi)-4-((2-metil-[1,1 bifenil]-3-il)metoxi)bencil)amino)etil)acetamida	A	2,14	527,6
Ejemplo 1114:	N-(2-((2-((3-ciano-4-fluorobencil)oxi)-4-((2-metil-[1,1 bifenil]-3-il)metoxi)bencil)amino)etil)acetamida	A	1,99	538,5

Ejemplo 1115: N-(2-((4-((2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)metoxi)-2-((5-metilisoxazol-3-il)metoxi)bencil)amino)etil)acetamida	A	1,82	500,5
Ejemplo 1116: N-(2-((2-((3-(difluorometoxi)bencil)oxi)-4-((2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)metoxi)bencil)amino)etil)acetamida	A	2,08	561,5
Ejemplo 1117: N-(2-((4-((2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)metoxi)-2-(piridin-3-il)metoxi)bencil)amino)etil)acetamida	M	2,8	496,3
Ejemplo 1118: N-(2-((2-((isoquinolin-1-il)metoxi)-4-((2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)metoxi)bencil)amino)etil)acetamida	M	3	546,6
Ejemplo 1119: (3-((2-((2-acetamidoetil)amino)metil)-5-((2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)metoxi)fenoxi)metil)fenil)carbamato de <i>tert</i> -butilo	A	2,28	610,5
Ejemplo 1120: (S)-N-(2-((4-((2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)metoxi)-2-((5-oxopirrolidin-2-il)metoxi)bencil)amino)etil)acetamida	A	1,61	502,5

Intermedio: 4-((3-(2,3-Dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)-2-hidroxi benzaldehído



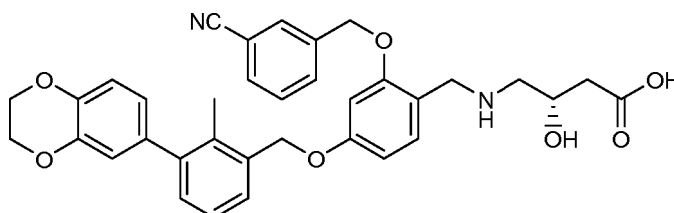
5

Se combinaron 2,4-dihidroxibenzaldehído (0,356 g, 2,58 mmol), trifetilfosfina (0,675 g, 2,58 mmol) y (3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilfenil)metanol (0,6 g, 2,341 mmol) en tetrahidrofurano seco (10 ml) y se enfriaron en un baño de hielo/agua. Se añadió gota a gota azodicarboxilato de diisopropilo (0,501 ml, 2,58 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml). La solución de color amarillo resultante se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente con agitación durante una noche. El exceso de disolvente se eliminó mediante evaporación rotatoria. La mezcla de reacción que contenía el producto se purificó sobre gel de sílice usando acetato de etilo en hexanos como eluyente para proporcionar el compuesto del título (0,5 g, 56 %). RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 11,52 (s, 1H), 9,76 (s, 1H), 7,49 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,43 - 7,36 (m, 1H), 7,31 - 7,25 (m, 2H, coincidente con el cloroformo residual), 6,94 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,85 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,81 (s, 1H), 6,69 - 6,63 (m, 1H), 6,59 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 5,16 (s, 2H), 4,33 (s, 4H), 2,28 (s, 3H).

10

15

Ejemplo: 1121 Ácido (S)-4-(2-(3-cianobenciloxi)-4-(3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbenciloxi)bencilamino)-3-hidroxi-butanoico



20

Se añadió una solución de trietilamina (15,33 µl, 0,110 mmol) en dimetilformamida (1000 µl) a 3-(bromometil)benzonitrilo (21,56 mg, 0,110 mmol) y 4-((3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)-2-hidroxibenzaldehído (37,6 mg, 0,1 mmol) y se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se añadió triacetoxihidrobórato de sodio (63,6 mg, 0,300 mmol) y ácido (S)-4-amino-3-hidroxi-butanoico (23,82 mg, 0,200 mmol) y se agitó durante la noche a temperatura ambiente durante 72 horas. El material en bruto se purificó a través de LC/MS preparativa con las siguientes condiciones: Columna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Gradiente: 40-80 % de B durante 15 minutos, después una retención de 5 minutos a 100 % de B; Flujo: 20 ml/minuto Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron a través de evaporación por centrifugación. El rendimiento del producto fue de 3,1 mg, y su pureza estimada por análisis LCMS fue del 100 %. Se usaron dos inyecciones de LCMS analítica para determinar la pureza final. LCMS Condición A: 1,7 minutos, M+1 = 595,3, M-1 = 593,2, EM = 594,2. Condición M de LCMS: 3,0 minutos, M+1 = 595,3, M-1 = 593,3, EM = 594,2. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,95 (s, 1H), 7,85 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,65 - 7,60 (m, 1H), 7,41 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,29 - 7,21 (m, 2H), 7,16 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 6,93 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,80 - 6,73 (m, 3H), 6,68 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,22 (s, 2H), 5,11 (s, 2H), 4,29 (s, 4H), 3,91 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 3,84 - 3,69 (m, 2H), 2,62 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 2,41 - 2,22 (m, 2H), 2,20 (s, 3H).

25

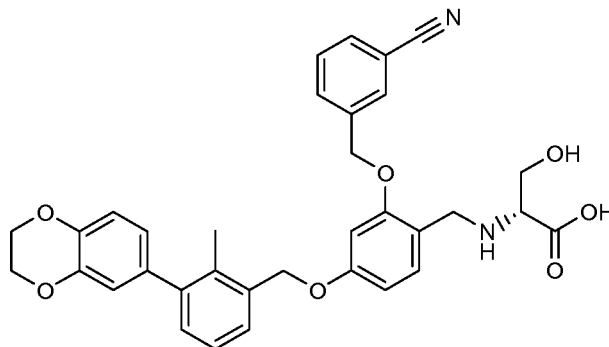
30

35

Los siguientes ejemplos se prepararon de manera similar a (S)-4-(2-(3-cianobenciloxi)-4-(3-(2,3-

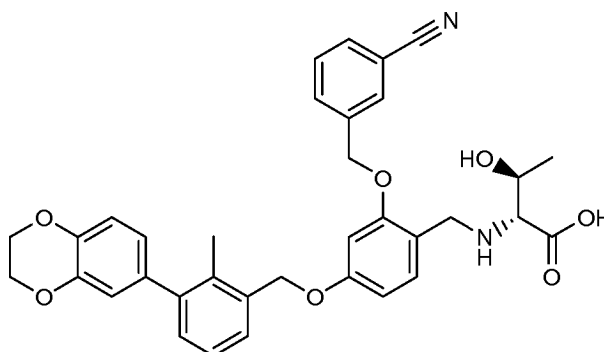
dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbenciloxi) bencilamino)-3-hidroxi-butanoico a partir de 3-((5-(3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbenciloxi)-2-formilfenoxi)metil)benzonitrilo y la amina apropiada. Los datos de LCMS para estos ejemplos se dan en forma de tabla.

5 **Ejemplo 1122:** Ácido (R)-2-(2-(3-cianobenciloxi)-4-(3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbenciloxi)bencilamino)-3-hidroxi-propanoico

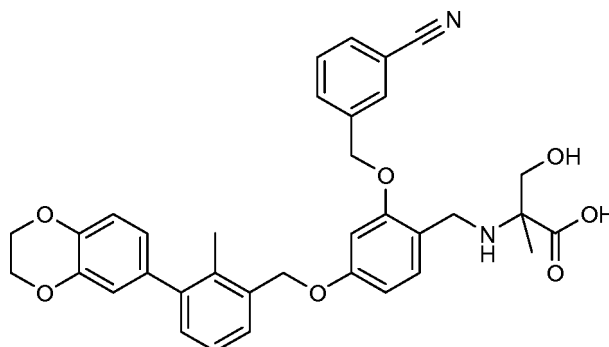


10 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 8,01 (s, 1H), 7,91 (d, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,61 (m, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,34 (d, 1H), 7,23 (m, 1H), 7,17 (d, 1H), 6,93 (d, 1H), 6,82 (s a, 1H), 6,69-6,80 (m, 3H), 5,20-5,29 (m, 2H), 5,13 (s, 2H), 4,29 (s, 4H), 4,12 (d, 1H), 4,05 (d, 1H), 3,90 (s, 1H), 3,71-3,80 (m, 1H), 3,65 (m, 1H), 3,18 (s a, 1H), 2,19 (s, 3H).

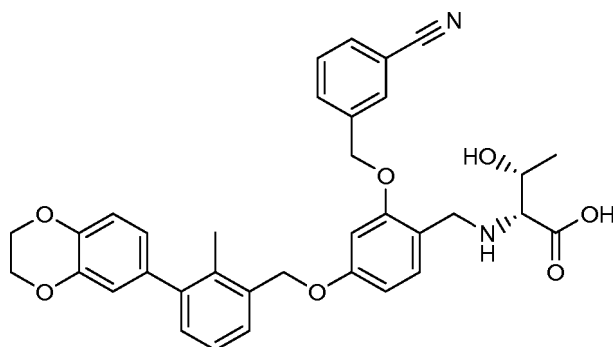
15 **Ejemplo 1123:** Ácido (2R,3S)-2-((2-((3-cianobencil)oxi)-4-((3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)bencil)amino)-3-hidroxi-butanoico



20 **Ejemplo 1124:** Ácido 2-((2-((3-cianobencil)oxi)-4-((3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)bencil)amino)-3-hidroxi-2-metilpropanoico

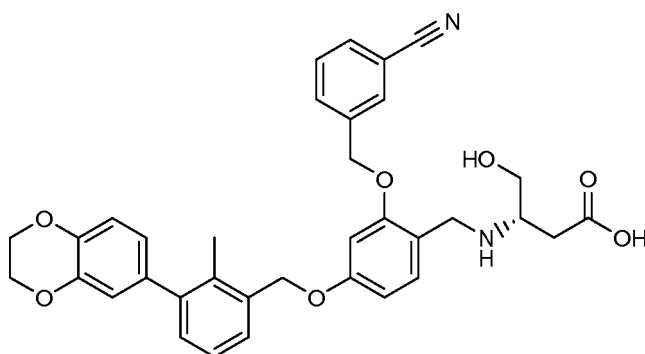


25 **Ejemplo 1125:** Ácido (2R,3R)-2-((2-((3-cianobencil)oxi)-4-((3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)bencil)amino)-3-hidroxi-butanoico



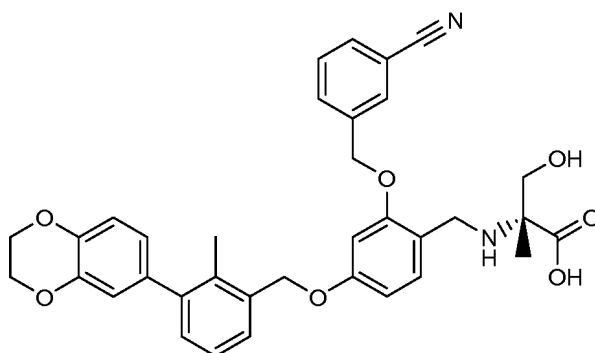
5 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 8,02 (s, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,62 (m, 1H), 7,41 (d, 1H), 7,33 (d, 1H), 7,24 (m, 1H), 7,17 (d, 1H), 6,93 (d, 1H), 6,68-6,84 (m, 4H), 5,20-5,28 (m, 2H), 5,13 (s, 2H), 4,29 (s, 4H), 3,94-4,08 (m, 3H), 3,10 (d, 1H), 2,20 (s, 3H), 1,06 (d, 3H).

Ejemplo 1126: Ácido (S)-3-((2-((3-cianobencil)oxi)-4-((3-(2,3-dihydrobenzo[b][1,4]dioxin-6-yl)-2-metilbencil)oxi)bencil)amino)-4-hidroxi-butanoico



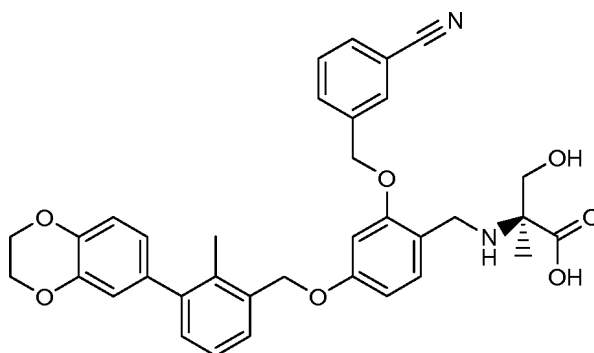
10 RMN ¹H (METANOL-d₄) δ 7,93 (s, 1H), 7,88 (d, 1H), 7,68-7,73 (m, 1H), 7,56-7,62 (m, 1H), 7,32-7,41 (m, 2H), 7,14-7,24 (m, 2H), 6,89 (d, 1H), 6,77 (d, 1H), 6,67-6,76 (m, 3H), 5,30 (s, 2H), 5,14 (s, 2H), 4,34 (d, 1H), 4,29 (s, 4H), 4,21 (d, 1H), 3,90 (m, 1H), 3,64 (m, 1H), 3,35-3,44 (m, 2H), 2,39-2,57 (m, 2H), 2,22 (s, 3H).

15 **Ejemplo 1127: Ácido (R)-2-((2-((3-cianobencil)oxi)-4-((3-(2,3-dihydrobenzo[b][1,4]dioxin-6-yl)-2-metilbencil)oxi)bencil)amino)-3-hidroxi-2-metilpropanoico**



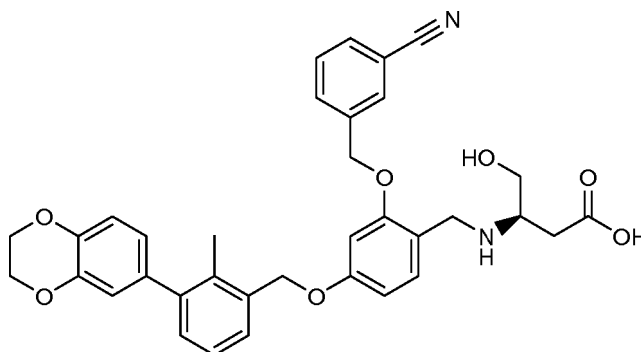
20 RMN ¹H (METANOL-d₄) δ 8,00 (s, 2H), 7,87-7,96 (m, 2H), 7,71 (d, 1H), 7,60 (m, 1H), 7,33-7,44 (m, 2H), 7,14-7,23 (m, 2H), 6,89 (d, 1H), 6,80 (d, 1H), 6,70-6,77 (m, 3H), 5,29 (s, 2H), 5,15 (s, 2H), 4,29 (s, 4H), 4,25 (s, 2H), 3,95 (d, 1H), 3,74 (d, 1H), 2,22 (s, 3H), 1,45 (s, 3H).

25 **Ejemplo 1128: Ácido (S)-2-((2-((3-cianobencil)oxi)-4-((3-(2,3-dihydrobenzo[b][1,4]dioxin-6-yl)-2-metilbencil)oxi)bencil)amino)-3-hidroxi-2-metilpropanoico**



5 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 8,01 (s, 1H), 7,93 (d, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,61 (m, 1H), 7,37 (d, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,23 (m, 1H), 7,17 (d, 1H), 6,93 (d, 1H), 6,81 (s, 1H), 6,78 (d, 1H), 6,68-6,77 (m, 2H), 5,24 (s, 2H), 5,14 (s, 2H), 4,29 (s, 4H), 3,63 (d, 1H), 3,55 (d, 1H), 3,18 (s, 1H), 2,20 (s, 3H), 1,91 (s, 1H), 1,26 (s, 3H).

Ejemplo 1129: Ácido (R)-3-((2-((3-cianobencil)oxi)-4-((3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)bencil)amino)-4-hidroxi-butanoico

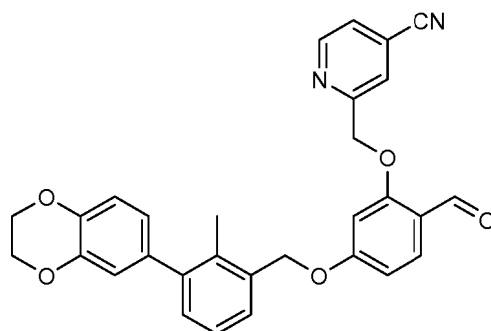


10 RMN ¹H (METANOL-d₄) δ 7,94 (s, 1H), 7,89 (d, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,59 (m, 1H), 7,32-7,40 (m, 2H), 7,14-7,24 (m, 2H), 6,89 (d, 1H), 6,78 (d, 1H), 6,69-6,77 (m, 3H), 5,31 (s, 2H), 5,14 (s, 2H), 4,32-4,38 (m, 1H), 4,29 (s, 4H), 4,17-4,25 (m, 1H), 3,90 (m, 1H), 3,64 (m, 1H), 3,36-3,43 (m, 2H), 2,40-2,58 (m, 2H), 2,22 (s, 3H).

15

Ejemplo	Método LCMS	RT (min)	M ⁺¹	M ⁻¹
Ejemplo 1122: Ácido (R)-2-(2-(3-cianobencil)oxi)-4-(3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)bencilamino)-3-hidroxi-propanoico	A	1,8	581,3	579,4
Ejemplo 1123: Ácido (2R,3S)-2-((2-((3-cianobencil)oxi)-4-((3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)bencil)amino)-3-hidroxi-butanoico	M	2,76	595,4	593,5
Ejemplo 1124: Ácido 2-((2-((3-cianobencil)oxi)-4-((3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)bencil)amino)-3-hidroxi-2-metilpropanoico	A	1,75	595,3	593,4
Ejemplo 1125: Ácido (2R,3R)-2-((2-((3-cianobencil)oxi)-4-((3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)bencil)amino)-3-hidroxi-butanoico	A	1,8	595,4	593,4
Ejemplo 1126: Ácido (S)-3-((2-((3-cianobencil)oxi)-4-((3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)bencil)amino)-4-hidroxi-butanoico	A	1,76	595,3	593,3
Ejemplo 1127: Ácido (R)-2-((2-((3-cianobencil)oxi)-4-((3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)bencil)amino)-3-hidroxi-2-metilpropanoico	A	1,87	595,3	593,4
Ejemplo 1128: Ácido (S)-2-((2-((3-cianobencil)oxi)-4-((3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)bencil)amino)-3-hidroxi-2-metilpropanoico	A	1,79	595,3	593,4
Ejemplo 1129: Ácido (R)-3-((2-((3-cianobencil)oxi)-4-((3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)bencil)amino)-4-hidroxi-butanoico	A	1,67	595,6	593,7

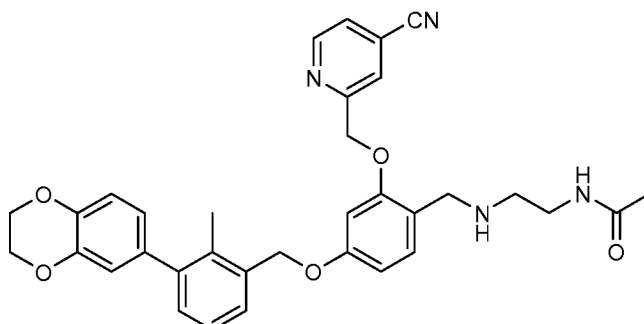
Intermedio: 2-((5-(3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)-2-formilfenoxi)metil)isonicotinonitrilo



Carbonato de cesio (173 mg, 0,531 mmol), 4-((3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)-2-hidroxi-6-metilbenzaldehído (100 mg, 0,256 mmol) y 3-(bromometil)benzonitrilo (81 mg, 0,531 mmol) se agitaron en dimetilformamida a 75 °C durante una noche. La mezcla se diluyó con acetato de etilo, se neutralizó con ácido clorhídrico diluido (0,1 N) y se lavó con agua y salmuera. Se secó sobre sulfato sódico. se filtró y se eliminó el disolvente por evaporación rotatoria. El residuo se purificó con 2:3 de hexanos:acetato de etilo en una columna de gel de sílice de 24 g. Se recogieron las fracciones para proporcionar un sólido blanco (18 mg, 13,8 % de rendimiento).

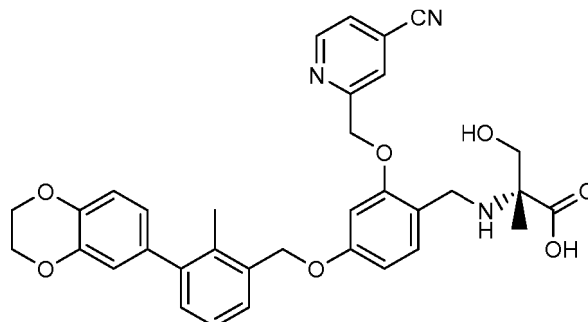
Los ejemplos siguientes se prepararon por aminación reductora a partir de 2-((5-(3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbenciloxi)-2-formilfenoxi)metil)isonicotinonitrilo y una amina apropiada usando un método similar al usado para preparar ácido (S)-4-(2-(3-cianobenciloxi)-4-(3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbenciloxi)encilamino)-3-hidroxi-butanoico.

Ejemplo 1130: N-(2-(2-((4-cianopiridin-2-il)metoxi)-4-(3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbenciloxi)encilamino)etil)acetamida



LCMS Condición A: 1,87 minutos, M+1= 579,3. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 8,85 (d, 1H), 7,91-8,04 (m, 1H), 7,72-7,91 (m, 2H), 7,40 (d, 1H), 7,20-7,27 (m, 2H), 7,16 (d, 1H), 6,93 (d, 1H), 6,71-6,82 (m, 3H), 6,66 (d, 1H), 5,30 (s, 2H), 5,10 (s, 2H), 4,29 (s, 4H), 3,71 (m, 2H), 3,11-3,19 (m, 2H), 2,56 (m, 2H), 2,19 (s, 3H), 1,77 (s, 3H).

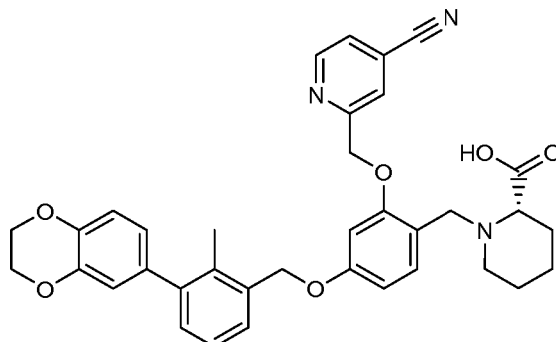
Ejemplo 1131: Ácido (R)-2-(2-((4-cianopiridin-2-il)metoxi)-4-(3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbenciloxi)encilamino)-3-hidroxi-2-metilpropanoico



LCMS Condición A: 1,81 minutos, M+1= 596,2, M-1= 594,3. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 8,84 (d, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,83 (d, 1H), 7,36 (d, 1H), 7,39 (d, 1H), 7,20-7,24 (m, 1H), 7,14-7,18 (m, 1H), 6,93 (d, 1H), 6,83 (s, 1H), 6,70-6,79 (m, 3H), 5,38 (s, 2H), 5,13 (s, 2H), 4,29 (s, 4H), 4,06 (s, 2H), 3,60 (s, 2H), 2,18 (s, 3H), 1,30 (s, 3H).

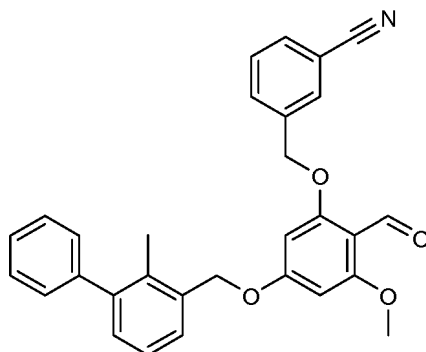
Ejemplo 1132: Ácido (S)-1-(2-((4-cianopiridin-2-il)metoxi)-4-(3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-

metilbenciloxi)bencil)piperidin-2-carboxílico



5 LCMS Condición A: 1,81 minutos, M+1= 606,3, M-1= 604,3. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 8,84 (d, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,83 (d, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,33 (d, 1H), 7,23 (m, 1H), 7,16 (d, 1H), 6,93 (d, 1H), 6,68-6,82 (m, 4H), 5,28-5,33 (m, 2H), 5,11 (s, 2H), 4,29 (s, 4H), 4,02 (d, 1H), 3,81 (d, 1H), 3,17 (d, 1H), 3,00 (s a, 1H), 2,44 (s a, 1H), 2,20 (s, 3H), 1,83 (s a, 1H), 1,76 (s a, 1H), 1,53 (s a, 3H), 1,37 (s a, 1H).

10 Intermedio: 3-((2-formil-3-metoxi-5-((2-metilbifenil-3-il)metoxi)fenoxi)metil)benzonitrilo

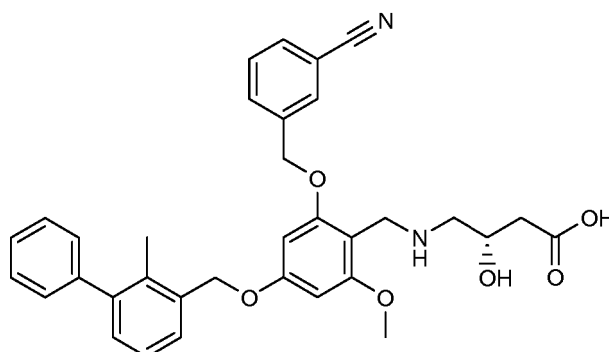


15 Carbonato de cesio (112 mg, 0,344 mmol), 2-hidroxi-6-metoxi-4-((2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)metoxi)benzaldehído (40 mg, 0,115 mmol) y 3-(bromometil)benzonitrilo (67,5 mg, 0,344 mmol) se calentaron a 75 °C durante la noche en dimetilformamida (1 ml). Se neutralizó con ácido clorhídrico diluido (0,1 N) y se lavó con agua y salmuera, y se secó sobre sulfato de sodio. El residuo se purificó con 2:1 de hexanos:acetato de etilo en una columna de gel de sílice de 12 g. Se recogieron las fracciones para proporcionar 28 mg del compuesto del título como una película incolora.

20 RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10,31 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,84 (dd, J = 19,6; 7,9 Hz, 2H), 7,69 - 7,58 (m, 1H), 7,54 - 7,44 (m, 3H), 7,40 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,36 - 7,28 (m, 3H), 7,24 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 6,55 (s, 1H), 6,49 (s, 1H), 3,88 (s, 3H), 2,23 (s, 3H).

Ejemplo 1133: Ácido (S)-4-((2-((3-cianobencil)oxi)-6-metoxi-4-((2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)metoxi)bencil)amino)-3-hidroxi-butanoico

25

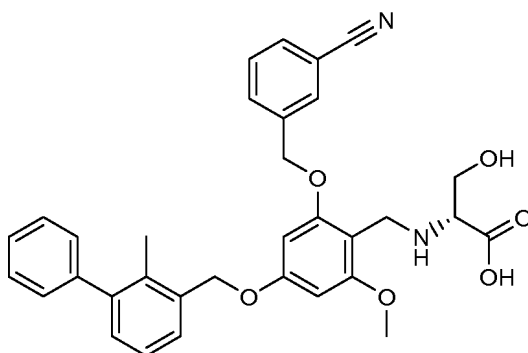


30 Se combinó una solución en dimetilformamida (2 ml) de 3-((2-formil-3-metoxi-5-((2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)metoxi)fenoxi)metil)benzonitrilo (26 mg, 0,056 mmol) con ácido (S)-4-amino-3-hidroxi-butanoico (20,04 mg, 0,168 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadieron cianoborohidruro sódico (10,6 mg, 0,168 mmol) y 3 gotas de ácido acético (3,21 μl, 0,056 mmol). Se agitaron a temperatura ambiente durante una noche. El material en bruto se purificó a través de LC/MS preparativa con las siguientes condiciones: Columna:

XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Gradiente: 40-80 % de B durante 15 minutos, después una retención de 7 minutos a 100 % de B; Flujo: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron a través de evaporación por centrifugación. El rendimiento del producto fue de 12,3 mg, y su pureza estimada por análisis LCMS fue del 100 %. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 7,95 (s, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,62 (m, 1H), 7,47 (m, 3H), 7,39 (m, 1H), 7,27-7,34 (m, 3H), 7,21 (d, 1H), 6,49 (s, 1H), 6,44 (s, 1H), 5,22 (s, 2H), 5,17 (s, 2H), 3,76-3,99 (m, 4H), 2,63 (d, 2H), 2,55 (s, 2H), 2,34 (m, 1H), 2,26 (m, 1H), 2,21 (s, 3H), 1,91 (s, 1H). LCMS Condición A: 2,03 minutos, M+1= 567,4, M-1= 565,4, EM = 566,2.

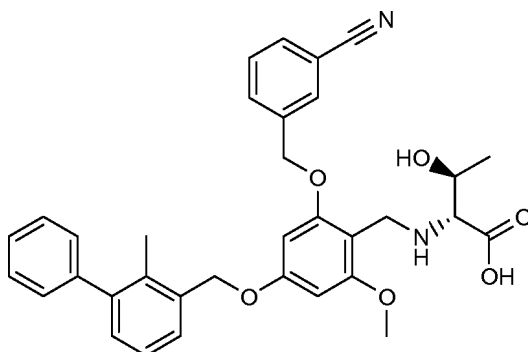
Los siguientes ejemplos se prepararon de una manera similar a ácido (S)-4-((2-((3-cianobencil)oxi)-6-metoxi-4-((2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)metoxi)bencil)amino)-3-hidroxiбутаноico a partir de 3-((2-formil-3-metoxi-5-((2-metilbifenil-3-il)metoxi)fenoxi)metil) benzonitrilo y la amina apropiada mediante aminación reductora. Los datos de LCMS para estos ejemplos se dan en forma de tabla.

Ejemplo 1134: Ácido (R)-2-((2-((3-cianobencil)oxi)-6-metoxi-4-((2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)metoxi)bencil)amino)-3-hidroxiпропаноico



RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 7,99 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,78-7,93 (m, 3H), 7,57-7,65 (m, 1H), 7,47 (m, 3H), 7,39 (m, 1H), 7,26-7,35 (m, 3H), 7,21 (d, 1H), 6,48 (s, 1H), 6,52 (s, 1H), 5,22-5,27 (m, 2H), 5,18 (s, 2H), 4,04-4,16 (m, 2H), 3,91 (s, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,72 (s, 1H), 3,57-3,65 (m, 1H), 3,09 (s, 1H), 2,21 (s, 3H).

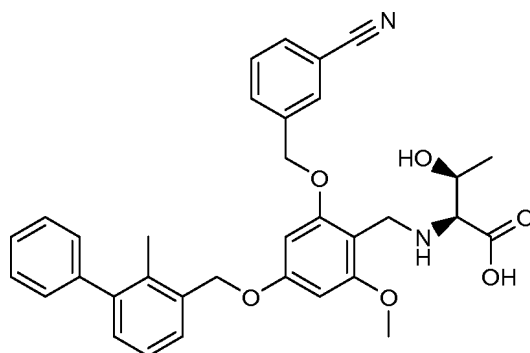
Ejemplo 1135: Ácido (2R,3S)-2-((2-((3-cianobencil)oxi)-6-metoxi-4-((2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)metoxi)bencil)amino)-3-hidroxiбутаноico



RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 8,01 (s, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,47 (s, 3H), 7,40 (d, 1H), 7,25-7,35 (m, 3H), 7,21 (d, 1H), 6,52 (s, 1H), 6,48 (s, 1H), 5,23 (d, 2H), 5,18 (s, 2H), 4,07 (s, 2H), 3,89-3,99 (m, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,75-3,96 (m, 5H), 2,85-2,95 (m, 2H), 2,74 (s, 1H), 2,21 (s, 3H), 1,16 (d, 3H).

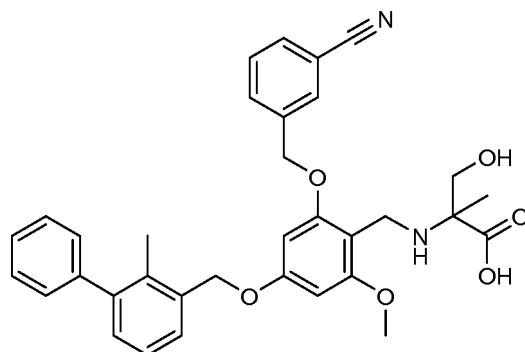
Ejemplo 1136: Ácido (2S,3S)-2-((2-((3-cianobencil)oxi)-6-metoxi-4-((2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)metoxi)bencil)amino)-3-hidroxiбутаноico

35



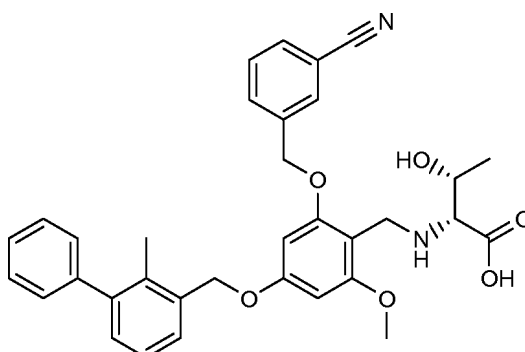
5 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 7,99 (s, 1H), 7,89 (d, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,61 (m, 1H), 7,43-7,51 (m, 3H), 7,36-7,43 (m, 1H), 7,26-7,33 (m, 3H), 7,21 (d, 1H), 6,48 (s, 1H), 6,52 (s, 1H), 5,24 (d, 2H), 5,18 (s, 2H), 4,07-4,18 (m, 2H), 3,99-4,07 (m, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,10 (d, 1H), 2,90 (s, 1H), 2,74 (s, 1H), 2,20 (s, 3H), 1,04 (d, 3H).

Ejemplo 1137: Ácido 2-((2-((3-cianobencil)oxi)-6-metoxi-4-((2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)metoxi)bencil)amino)-3-hidroxi-2-metilpropanoico



10 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 8,00 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,91 (d, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,60 (m, 1H), 7,44-7,49 (m, 2H), 7,37-7,41 (m, 1H), 7,26-7,34 (m, 2H), 7,20-7,23 (m, 1H), 6,51 (s, 1H), 6,48 (s, 1H), 5,15-5,28 (m, 3H), 4,05 (s, 1H), 3,83 (s, 2H), 3,64 (d, 1H), 3,53 (d, 1H), 2,20 (s, 2H), 1,24 (s, 2H).

15 **Ejemplo 1138: Ácido (2R,3R)-2-((2-((3-cianobencil)oxi)-6-metoxi-4-((2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)metoxi)bencil)amino)-3-hidroxi-2-metilbutanoico**

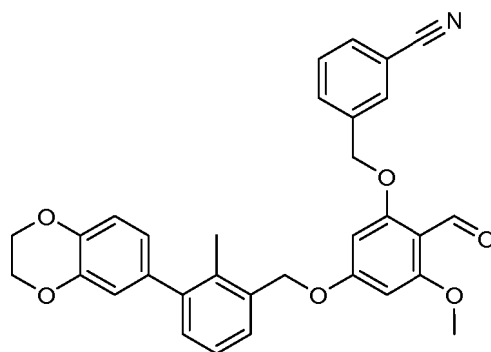


20 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 8,00 (s, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,61 (m, 1H), 7,43-7,51 (m, 3H), 7,36-7,42 (m, 1H), 7,26-7,35 (m, 3H), 7,21 (d, 1H), 6,50 (s, 1H), 6,46 (s, 1H), 5,16-5,25 (m, 4H), 4,02 (s a, 2H), 3,91 (s a, 1H), 3,82 (s, 3H), 2,88-2,98 (m, 1H), 2,21 (s, 3H), 1,05 (d, 3H).

Ejemplo	Método LCMS	RT (min)	M ⁺¹	M ⁻¹
Ejemplo 1134: Ácido (R)-2-((2-((3-cianobencil)oxi)-6-metoxi-4-((2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)metoxi)bencil)amino)-3-hidroxi-2-metilpropanoico	A	1,92	553,5	551,5
Ejemplo 1135: Ácido (2R,3S)-2-((2-((3-cianobencil)oxi)-6-metoxi-4-((2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)metoxi)bencil)amino)-3-hidroxi-2-metilbutanoico	A	1,96	567,5	565,5

Ejemplo 1136: Ácido (2S,3S)-2-((2-((3-cianobencil)oxi)-6-metoxi-4-((2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)metoxi)bencil)amino)-3-hidroxi-butanoico	A	2,08	567,4	565,5
Ejemplo 1137: Ácido 2-((2-((3-cianobencil)oxi)-6-metoxi-4-((2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)metoxi)bencil)amino)-3-hidroxi-2-metilpropanoico	A	1,96	567,3	565,3
Ejemplo 1138: Ácido (2R,3R)-2-((2-((3-cianobencil)oxi)-6-metoxi-4-((2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)metoxi)bencil)amino)-3-hidroxi-butanoico	A	1,93	567,4	565,4

Intermedio: 3-((5-(3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)-2-formil-3-metoxifenoxi)metil)benzonitrilo

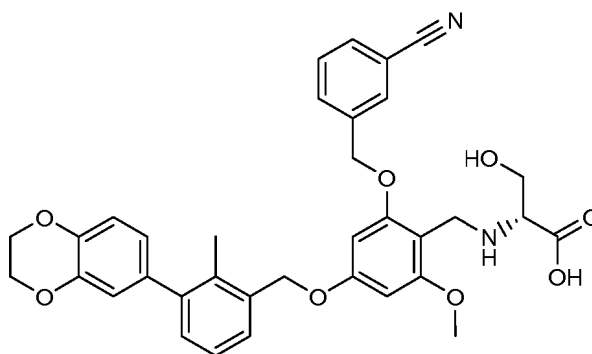


5

Una mezcla en dimetilformamida (3 ml) de carbonato de cesio (120 mg, 0,369 mmol), 4-((3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)-2-hidroxi-6-metoxibenzaldehído (100 mg, 0,246 mmol) y 3-(bromometil)benzonitrilo (72,4 mg, 0,369 mmol) se calentó a 75 °C durante la noche. La reacción se neutralizó con ácido clorhídrico diluido (0,1 N) y se lavó con agua y salmuera, y se secó sobre sulfato de sodio. El residuo se purificó con 2:1 de hexano:acetato de etilo on a 12 g gel de sílice columna para dar el compuesto del título (80 mg) como una película blanca, RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 10,47 (s, 1H), 7,85 - 7,80 (m, 1H), 7,79 - 7,75 (m, 1H), 7,67 - 7,63 (m, 1H), 7,58 - 7,51 (m, 1H), 7,41 - 7,34 (m, 1H), 7,31 - 7,29 (m, 2H parcialmente oscurecido por cloroformo), 6,96 - 6,92 (m, 1H), 6,86 - 6,83 (m, 1H), 6,82 - 6,77 (m, 1H), 6,31 - 6,25 (m, 1H), 6,24 - 6,18 (m, 1H), 5,19 (s, 2H), 5,15 (s, 2H), 4,34 (s, 4H), 3,94 (s, 3H), 2,30 (s, 3H).

15

Ejemplo 1139: Ácido (R)-2-((2-((3-cianobencil)oxi)-4-((3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)-6-metoxibencil)amino)-3-hidroxi-propanoico



20

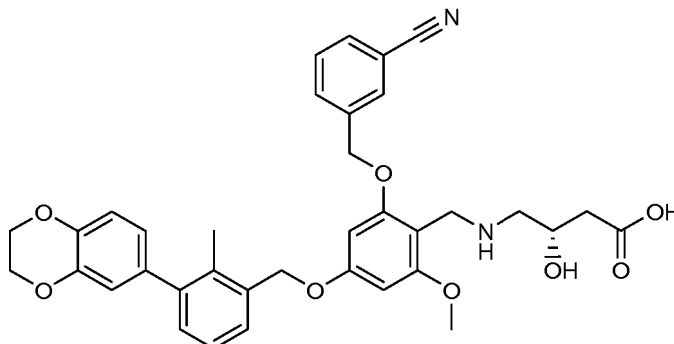
A una solución en dimetilformamida (1 ml) de 3-((5-(3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)-2-formil-3-metilfenoxi)metil)benzonitrilo (20 mg, 0,038 mmol) se añadió ácido (R)-2-amino-3-hidroxi-propanoico (12,09 mg, 0,115 mmol). Se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadieron cianoborohidruro de sodio (7,23 mg, 0,115 mmol) y 3 gotas de ácido acético (2,195 µl, 0,038 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El material en bruto se purificó a través de LC/MS preparativa con las siguientes condiciones: Columna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Gradiente: 45-85 % de B durante 15 minutos, después una retención de 5 minutos a 100 % de B; Flujo: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron a través de evaporación por centrifugación. El rendimiento del producto fue de 6,5 mg, y su pureza estimada por análisis LCMS fue del 100 %. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 8,00 (s a, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,61 (m, 1H), 7,43 (d, 1H), 7,25 (m, 1H), 7,18 (d, 1H), 6,93 (d, 1H), 6,70-6,84 (m, 2H), 6,48 (s, 1H), 6,52 (s, 1H), 5,20-5,30 (m, 2H), 5,16 (s a, 2H), 4,29 (s a, 4H), 4,06-4,21 (m, 2H), 3,74-3,82 (m, 1H), 3,60-3,64 (m, 1H), 3,13 (s a, 2H), 2,90 (s, 1H), 2,74 (s, 1H), 2,22 (s a, 3H). LCMS Condición A: 1,85 minutos, M+1= 611,4, M-1= 609,4, EM = 610,2.

35

Los siguientes ejemplos se prepararon de una manera similar a ácido (R)-2-((2-((3-cianobencil)oxi)-4-((3-(2,3-

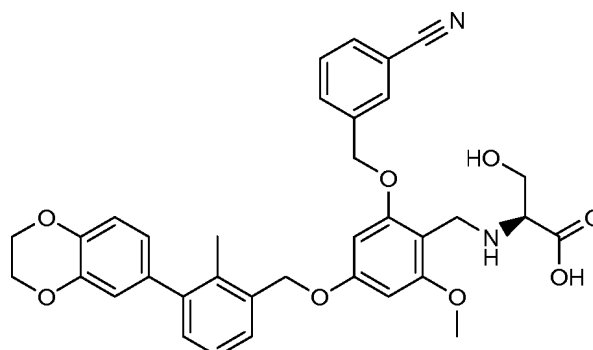
dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)-6-metoxibencil)amino)-3-hidroxiopropanoico a partir de 3-((5-((3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)-2-formil-3-metoxifenoxi)metil)benzocitrilo y la amina apropiada. Los datos de LCMS para estos ejemplos se dan en forma de tabla.

- 5 **Ejemplo 1140: Ácido (S)-4-((2-((3-cianobencil)oxi)-4-((3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)-6-metoxibencil)amino)-3-hidroxi-2-metilpropanoico**



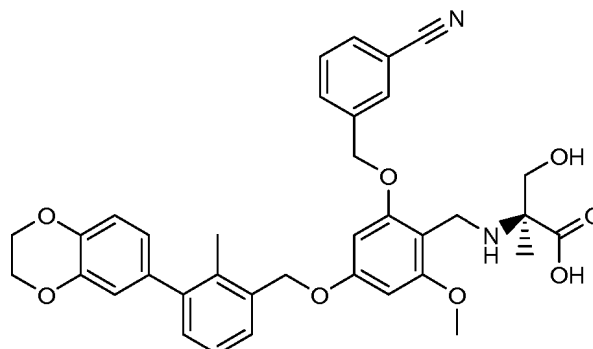
- 10 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 7,95 (s, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,61 (m, 1H), 7,42 (d, 1H), 7,24 (m, 1H), 7,18 (d, 1H), 6,93 (d, 1H), 6,71-6,82 (m, 2H), 6,48 (s, 1H), 6,43 (s, 1H), 5,21 (s, 2H), 5,14 (s, 2H), 4,28-4,28 (m, 1H), 4,29 (s, 4H), 3,84-3,93 (m, 1H), 3,82 (s a, 2H), 3,80 (s, 3H), 2,62 (d, 2H), 2,33 (m, 1H), 2,25 (m, 1H), 2,22 (s, 3H).

- 15 **Ejemplo 1141: Ácido (S)-2-((2-((3-cianobencil)oxi)-4-((3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)-6-metoxibencil)amino)-3-hidroxi-2-metilpropanoico**



- 20 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 8,00 (s a, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,61 (m, 1H), 7,43 (d, 1H), 7,25 (m, 1H), 7,18 (d, 1H), 6,93 (d, 1H), 6,72-6,82 (m, 2H), 6,52 (s a, 1H), 6,48 (s a, 1H), 5,20-5,30 (m, 2H), 5,16 (s a, 2H), 4,29 (s, 4H), 4,06-4,22 (m, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,78 (d, 1H), 3,58-3,67 (m, 1H), 3,13 (s a, 1H), 2,22 (s, 3H).

- 25 **Ejemplo 1142: Ácido (S)-2-((2-((3-cianobencil)oxi)-4-((3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)-6-metoxibencil)amino)-3-hidroxi-2-metilpropanoico**

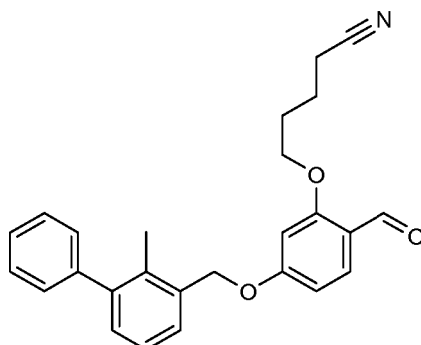


- 30 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 8,00 (s, 1H), 7,91 (d, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,61 (m, 1H), 7,42 (d, 1H), 7,24 (m, 1H), 7,18 (d, 1H), 6,93 (d, 1H), 6,71-6,81 (m, 2H), 6,51 (s, 1H), 6,48 (s, 1H), 5,20-5,29 (m, 2H), 5,17 (s, 2H), 4,29 (s, 4H), 4,08 (s, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,66 (d, 1H), 3,55 (d, 1H), 2,21 (s, 3H), 1,25 (s, 3H)

Ejemplo	Método	RT	M ⁺¹	M ⁻¹
---------	--------	----	-----------------	-----------------

	LCMS	(min)		
Ejemplo 1140: Ácido (S)-4-((2-((3-cianobencil)oxi)-4-((3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)-6-metoxibencil)amino)-3-hidroxi-butanoico	A	1,8	625,5	623,3
Ejemplo 1141: Ácido (S)-2-((2-((3-cianobencil)oxi)-4-((3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)-6-metoxibencil)amino)-3-hidroxi-propanoico	A	1,82	611,3	609,4
Ejemplo 1142: Ácido (S)-2-((2-((3-cianobencil)oxi)-4-((3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)-6-metoxibencil)amino)-3-hidroxi-2-metilpropanoico	A	1,86	625,4	623,4

Intermedio: 5-(2-formil-5-((2-metilbifenil-3-il)metoxi)fenoxi)pentanonitrilo

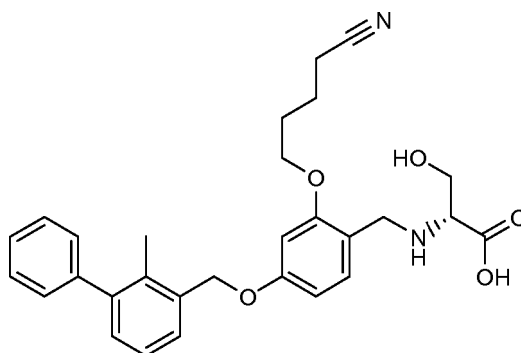


5

Dimetilformamida (4 ml) que contenía carbonato de cesio (115 mg, 0,353 mmol), 2-hidroxi-4-((2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)metoxi)benzaldehído (75 mg, 0,236 mmol) y 5-clorovaleronitrilo (41,5 mg, 0,353 mmol) se calentó a 75 °C durante la noche. La mezcla se filtró y se neutralizó con ácido clorhídrico diluido (0,1 N). Se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato sódico. El residuo se purificó usando 3:1 de hexanos:acetato de etilo en una columna de gel de sílice de 12 g. Se recogieron las fracciones que contenían el compuesto del título para proporcionar la película incolora, RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10,24 (s, 1H), 7,70 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,53 - 7,44 (m, 3H), 7,42 - 7,36 (m, 1H), 7,35 - 7,28 (m, 3H), 7,23 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 6,86 (s, 1H), 6,80 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 5,28 (s, 2H), 4,19 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 2,61 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 2,51 (s a, 3H), 1,95 - 1,85 (m, 2H), 1,83 - 1,72 (m, 2H).

10

15 **Ejemplo 1143: Ácido (R)-2-((2-(4-cianobutoxi)-4-((2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)metoxi)bencil)amino)-3-hidroxi-propanoico**



20 Una solución en dimetilformamida (1 ml) de 5-(2-formil-5-((2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)metoxi)fenoxi)pentanonitrilo (20 mg, 0,050 mmol) y ácido (R)-2-amino-3-hidroxi-propanoico (15,78 mg, 0,150 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadieron cianoborohidruro de sodio (9,44 mg, 0,150 mmol) y 3 gotas de ácido acético (2,87 µl, 0,050 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El material en bruto se purificó a través de LC/MS preparativa con las siguientes condiciones: Columna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Gradiente: 30-70 % de B durante 15 minutos, después una retención de 5 minutos a 100 % de B; Flujo: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron a través de evaporación por centrifugación. El rendimiento del producto fue de 14,6 mg, y su pureza estimada por análisis LCMS fue del 98 %.

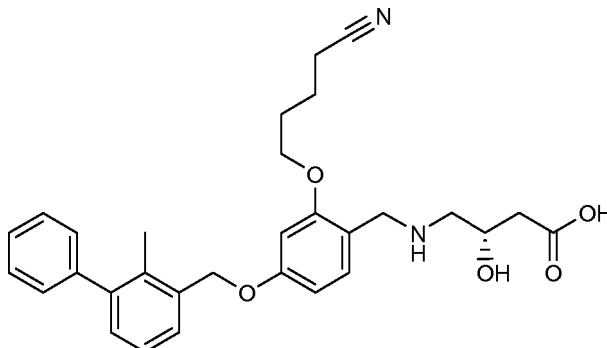
25

30 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ = 7,46 (m, 3H), 7,36-7,42 (m, 1H), 7,26-7,35 (m, 4H), 7,21 (d, 1H), 6,76 (s, 1H), 6,68 (d, 1H), 5,16 (s, 2H), 3,98-4,12 (m, 4H), 3,77 (m, 1H), 3,65 (m, 2H), 3,17 (d, 1H), 2,58 (m, 2H), 2,20 (s, 3H), 1,84-1,93 (m,

2H), 1,74-1,81 (m, 2H). Condición M de LCMS: 2,81 minutos, M+1= 489,5, M-1= 487,6, EM = 488,2.

Ejemplo 1144: Ácido (S)-4-((2-(4-cianobutoxi)-4-((2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)metoxi)bencil)amino)-3-hidroxi-butanoico

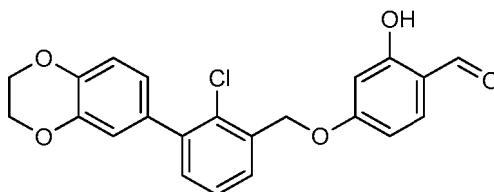
5



Una solución en dimetilformamida (1 ml) de 5-(2-formil-5-((2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)metoxi)fenoxi)pentanonitrilo (20 mg, 0,050 mmol) y ácido (S)-4-amino-3-hidroxi-butanoico (17,89 mg, 0,150 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadieron cianoborohidruro de sodio (9,44 mg, 0,150 mmol) y 3 gotas de ácido acético (2,87 μ l, 0,050 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El material en bruto se purificó a través de LC/MS preparativa con las siguientes condiciones: Columna: XBridge C18, 19 x mm, partículas de 5 μ m; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Gradiente: 20-100 % de B durante 15 minutos, después una retención de 5 minutos a 100 % de B; Flujo: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron a través de evaporación por centrifugación. El rendimiento del producto fue de 10,7 mg, y su pureza estimada por análisis LCMS fue del 99 %. RMN 1 H (DMSO- d_6) δ = 7,47 (m, 3H), 7,36-7,42 (m, 1H), 7,26-7,36 (m, 3H), 7,20 (d, 1H), 7,23 (d, 1H), 6,70 (s, 1H), 6,65 (d, 1H), 5,14 (s, 2H), 4,03 (m, 2H), 3,88-3,94 (m, 2H), 2,56-2,65 (m, 4H), 2,40 (m, 1H), 2,28 (m, 1H), 2,21 (s, 3H), 1,91 (s, 1H), 1,81-1,88 (m, 2H), 1,71-1,79 (m, 2H). LCMS Condición A: 2,0 minutos, M+1= 503,3, M-1= 501,3, EM = 502,3.

20

Intermedio: 4-((2-cloro-3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)bencil)oxi)-2-hidroxi-benzaldehído

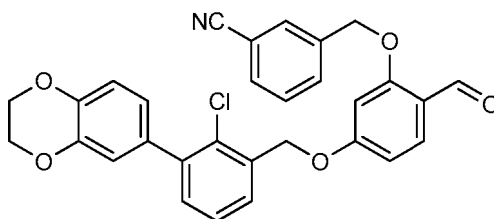


25

Se combinaron 2,4-dihidroxi-benzaldehído (212 mg, 1,538 mmol), trifetilfosfina (404 mg, 1,538 mmol) y (2-cloro-3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)fenil)metanol (387 mg, 1,399 mmol) en tetrahidrofurano seco (4 ml) y se enfriaron en un baño de hielo/agua. Se añadió gota a gota azodicarboxilato de diisopropilo (0,299 ml, 1,538 mmol) en tetrahidrofurano (4 ml). La solución de color amarillo resultante se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente con agitación durante la noche. Se repartió entre acetato de etilo y agua. La porción orgánica se concentró mediante evaporación rotatoria. Se sometió a cromatografía con acetato de etilo al 0-50 % en hexanos en gel de sílice. Las fracciones que contenían la masa deseada mediante análisis LCMS se combinaron. La RMN sugirió una mezcla de productos (dos picos de aldehído). Este material (368 mg) se usó sin purificación adicional en la preparación de 3-((5-((2-cloro-3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)bencil)oxi)-2-formilfenoxi)metil)benzonitrilo.

35

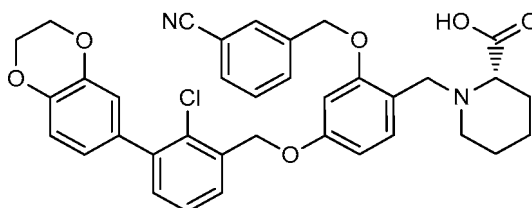
Intermedio: 3-((5-((2-cloro-3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)bencil)oxi)-2-formilfenoxi)metil)benzonitrilo



40 Se disolvieron 4-((2-cloro-3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)bencil)oxi)-2-hidroxi-benzaldehído (368 mg, 0,927 mmol) y carbonato de cesio (604 mg, 1,855 mmol) en dimetilformamida (5 ml). Se añadió 3-

(bromometil)benzocitrilo (273 mg, 1,391 mmol) en dimetilformamida (5 ml). Se agitó a temperatura ambiente durante el fin de semana. Se diluyó con 100 ml de éter dietílico y se formó un precipitado. El disolvente se eliminó por evaporación rotatoria. Se resuspendió en acetato de etilo y se adsorbió sobre gel de sílice. Se cromatografió el residuo en 40 g de gel de sílice con 0-100 % de acetato de etilo en hexanos. El producto se presentó como un pico aplanado consistente con una baja solubilidad. El compuesto del título (180 mg, 38 %) se aisló en forma de un sólido de color blanco después de la eliminación del disolvente. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,28 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,90 - 7,80 (m, 3H), 7,74 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,64 (s, 2H), 7,42 (d, J = 16,1 Hz, 2H), 6,99 - 6,77 (m, 5H), 5,35 (d, J = 14,2 Hz, 4H), 4,30 (s, 4H).

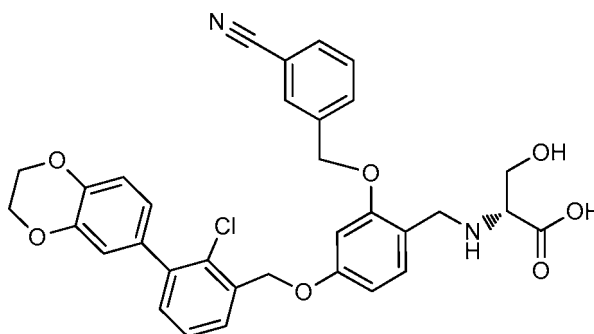
10 **Ejemplo 1145: Ácido (S)-1-(4-(2-cloro-3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)benciloxi)-2-(3-cianobenciloxi)bencil)piperidin-2-carboxílico**



15 Se combinaron cianoborohidruro sódico (6,87 mg, 0,109 mmol), ácido (S)-piperidin-2-carboxílico (10,60 mg, 0,082 mmol) y 3-((5-((2-cloro-3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)bencil)oxi)-2-formilfenoxi)metil)benzocitrilo (28 mg, 0,055 mmol) en dimetilformamida (1 ml) y ácido acético (0,050 ml). Se agitaron a temperatura ambiente durante una noche. El material en bruto se purificó a través de LC/MS preparativa con las siguientes condiciones: Columna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Gradiente: 35-75 % de B durante 20 minutos, después una retención de 5 minutos a 100 % de B; Flujo: 20 ml/minuto Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron a través de evaporación por centrifugación. El rendimiento del producto fue de 9,5 mg, y su pureza estimada por análisis LCMS fue del 100 %. Se usaron dos inyecciones de LCMS analítica para determinar la pureza final. LCMS Condición A: 1,8 minutos, M+1= 625,3, M-1= 623,3, EM = 624,2. Condición M: LCMS: 2,8 minutos, M+1= 625,3, M-1= 623,3, EM = 624,2. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,96 (s, 2H), 7,83 (dd, J = 19,1, 7,7 Hz, 2H), 7,62 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,45 - 7,40 (m, 1H), 7,35 (dd, J = 13,9; 8,1 Hz, 2H), 6,98 - 6,93 (m, 1H), 6,92 (s, 1H), 6,88 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,79 (s, 1H), 6,69 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 5,23 (s, 2H), 5,20 (s, 2H), 4,30 (s, 4H), 3,98 - 3,71 (m, 3H), 2,96 (s a, 1H), 2,41 (s a, 1H), 1,87 - 1,67 (m, 2H), 1,58 - 1,31 (m, 4H).

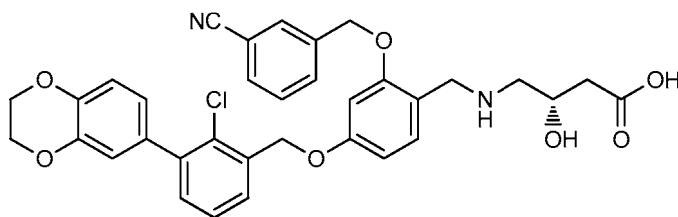
30 Los ejemplos siguientes se prepararon de la misma manera que el ácido (S)-1-(4-(2-cloro-3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)benciloxi)-2-(3-cianobenciloxi)bencil)piperidin-2-carboxílico a partir de 3-((5-((2-cloro-3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)bencil)oxi)-2-formilfenoxi)metil)benzocitrilo y una amina apropiada. Los datos de caracterización de LCMS se proporcionan en forma tabular.

35 **Ejemplo 1146: Ácido (R)-2-(4-(2-cloro-3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)benciloxi)-2-(3-cianobenciloxi)bencilamino)-3-hidroxiopropanoico**



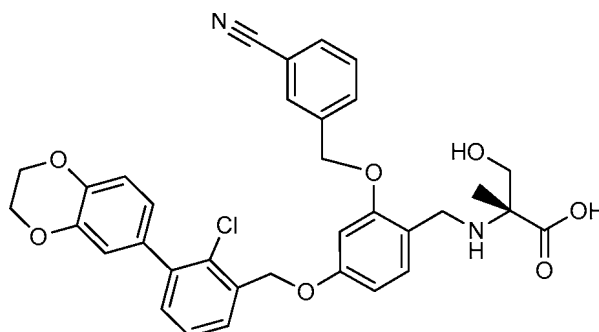
40 El compuesto del título se preparó a partir de ácido (R)-2-amino-3-hidroxiopropanoico. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,02 (s, 1H), 7,92 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,61 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,45 - 7,39 (m, 1H), 7,36 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 6,97 - 6,93 (m, 1H), 6,92 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 6,88 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,83 (s, 1H), 6,70 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 5,30 - 5,22 (m, 2H), 5,21 (s, 2H), 4,30 (s, 4H), 4,13 - 4,01 (m, 2H), 3,80 - 3,72 (m, 1H), 3,65 (dd, J = 11,3; 6,7 Hz, 1H), 3,18 (t, J = 5,5 Hz, 1H).

45 **Ejemplo 1147: Ácido (S)-4-(4-(2-cloro-3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)benciloxi)-2-(3-cianobenciloxi)bencilamino)-3-hidroxiбутаноico**



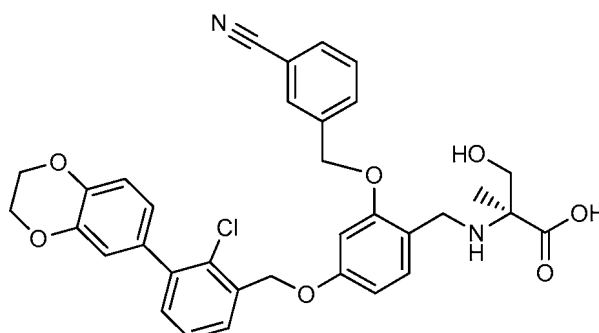
5 El compuesto del título se preparó a partir de ácido (S)-4-amino-3-hidroxi-2-metilpropanoico. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,95 (s, 1H), 7,90 - 7,78 (m, 2H), 7,67 - 7,60 (m, 1H), 7,57 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,46 - 7,39 (m, 1H), 7,39 - 7,34 (m, 1H), 7,30 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,98 - 6,93 (m, 1H), 6,91 (s, 1H), 6,90 - 6,85 (m, 1H), 6,79 (s, 1H), 6,67 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 5,23 (s, 2H), 5,20 (s, 2H), 4,30 (s, 4H), 3,97 - 3,92 (m, 1H), 3,88 - 3,78 (m, 2H), 2,66 (d, J = 5,1 Hz, 2H), 2,44 - 2,36 (m, 1H), 2,33 - 2,23 (m, 1H).

10 **Ejemplo 1148: Ácido (R)-2-(4-(2-cloro-3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)benciloxi)-2-(3-cianobenciloxi)bencilamino)-3-hidroxi-2-metilpropanoico**



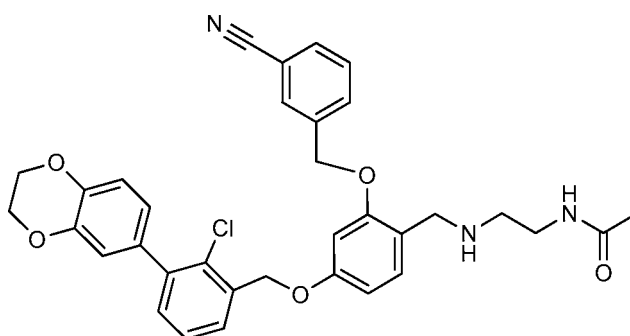
15 El compuesto del título se preparó a partir de ácido (R)-2-amino-3-hidroxi-2-metilpropanoico. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,01 (s, 1H), 7,93 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,60 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 7,45 - 7,34 (m, 3H), 6,95 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,91 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 6,89 - 6,85 (m, 1H), 6,82 (s, 1H), 6,73 - 6,66 (m, 1H), 5,25 (s, 2H), 5,22 (s, 2H), 4,30 (s, 4H), 4,01 (s, 2H), 3,68 - 3,61 (m, 1H), 3,56 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 1,26 (s, 3H).

20 **Ejemplo 1149: Ácido (S)-2-(4-(2-cloro-3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)benciloxi)-2-(3-cianobenciloxi)bencilamino)-3-hidroxi-2-metilpropanoico**



25 El compuesto del título se preparó a partir de ácido (S)-2-amino-3-hidroxi-2-metilpropanoico. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,01 (s, 1H), 7,93 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,61 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,44 - 7,34 (m, 3H), 6,95 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,91 (s, 1H), 6,89 - 6,85 (m, 1H), 6,82 (s, 1H), 6,70 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,25 (s, 2H), 5,22 (s, 2H), 4,30 (s, 4H), 4,01 (s, 2H), 3,66 - 3,61 (m, 1H), 3,56 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 1,26 (s, 3H).

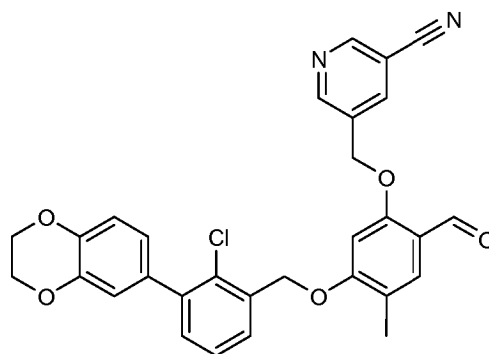
30 **Ejemplo 1150: N-(2-(4-(2-cloro-3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)benciloxi)-2-(3-cianobenciloxi)bencilamino)etil)acetamida**



5 El compuesto del título se preparó a partir de N-(2-aminoetil)acetamida. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,93 (s, 1H), 7,83 (d, J = 4,4 Hz, 2H), 7,66 - 7,60 (m, 1H), 7,57 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 7,45 - 7,39 (m, 1H), 7,38 - 7,33 (m, 1H), 7,25 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,98 - 6,93 (m, 1H), 6,92 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 6,90 - 6,86 (m, 1H), 6,76 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 6,63 (dd, J = 8,3; 2,0 Hz, 1H), 5,21 (s, 2H), 5,19 (s, 2H), 4,30 (s, 4H), 3,13 (c, J = 6,2 Hz, 2H), 2,55 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 1,77 (s, 3H).

Ejemplo	Método LCMS	RT (min)	M ⁺¹	M ⁻¹
Ejemplo 1146: Ácido (R)-2-(4-(2-cloro-3-(2,3-dihidrobenzo [b] [1,4] dioxin-6-il)benciloxi)-2-(3-cianobenciloxi)bencilamino)-3-hidroxiopropanoico	M	2,8	601,2	599,3
Ejemplo 1147: Ácido (S)-4-(4-(2-cloro-3-(2,3-dihidrobenzo [b] [1,4] dioxin-6-il)benciloxi)-2-(3-cianobenciloxi)bencilamino)-3-hidroxi-butanoico	A	1,8	615,3	613,3
Ejemplo 1148: Ácido (R)-2-(4-(2-cloro-3-(2,3-dihidrobenzo [b] [1,4] dioxin-6-il)benciloxi)-2-(3-cianobenciloxi)bencilamino)-3-hidroxi-2-metilpropanoico	M	2,8	615,3	613,3
Ejemplo 1150: N-(2-(4-(2-cloro-3-(2,3-dihidrobenzo [b] [1,4] dioxin-6-il)benciloxi)-2-(3-cianobenciloxi)bencilamino)etil)acetamida	A	1,9	598,3	656,3 (+ AcOH)
Ejemplo: 1149 Ácido (S)-2-(4-(2-cloro-3-(2,3-dihidrobenzo [b] [1,4] dioxin-6-il)benciloxi)-2-(3-cianobenciloxi)bencilamino)-3-hidroxi-2-metilpropanoico	M	2,8	615,3	613,3

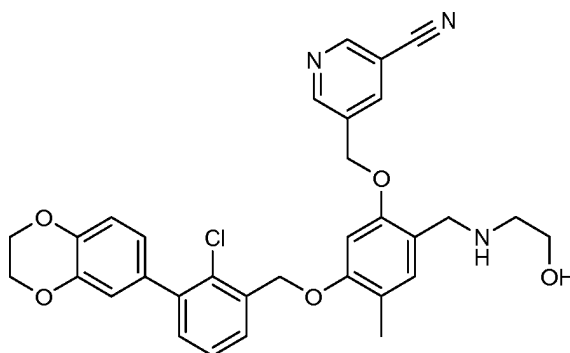
10 Intermedio: 5-((5-(2-cloro-3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)benciloxi)-2-formil-4-metilfenoxi)metil)nicotinonitrilo



15 Carbonato de cesio (178 mg, 0,548 mmol), 4-((2-cloro-3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)benciloxi)-2-hidroxi-5-metilbenzaldehído (150 mg, 0,365 mmol) y 5-(clorometil)nicotinonitrilo (111 mg, 0,730 mmol) se agitaron a 75 °C durante 3 horas en dimetilformamida (2 ml). La reacción se filtró y se concentró. El residuo se purificó con de 1:2 a 2:1 de hexano:acetato de etilo en una columna de 24 g gel de gel de sílice). Se recogieron las fracciones para proporcionar un sólido blanco como el producto deseado (110 mg, 57 %). RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 10,34 (s, 1H), 8,92 - 8,88 (m, 2H), 8,08 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,57 - 7,49 (m, 1H), 7,40 - 7,34 (m, 2H), 7,02 - 6,88 (m, 3H), 6,51 (s, 1H), 5,34 (s, 2H), 5,22 (s, 2H), 4,35 (s, 4H), 2,32 (s, 3H).

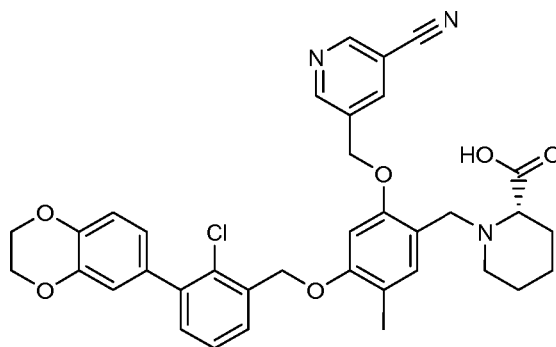
20 Los ejemplos siguientes se prepararon por aminación reductora de la misma manera que el ácido (S)-1-(4-(2-cloro-3-(2,3-dihidrobenzo [b][1,4]dioxin-6-il)benciloxi)-2-(3-cianobenciloxi)bencil)piperidin-2-carboxílico a partir de 5-((5-(2-cloro-3-(2,3-dihidrobenzo[b] [1,4]dioxin-6-il)benciloxi)-2-formil-4-metilfenoxi)metil)nicotinonitrilo y una amina apropiada.

25 **Ejemplo 1151: 5-((5-(2-cloro-3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)benciloxi)-2-(2-hidroxi-etilamino)metil)-4-metilfenoxi)metil)nicotinonitrilo**



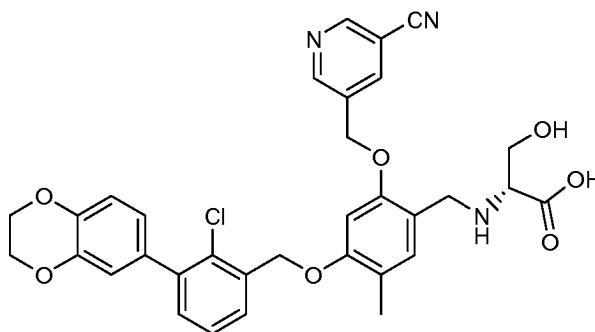
LCMS Condición A: 1,83 minutos, M+1= 572,2. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 8,97 (s, 1H), 9,00 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,42 (m, 1H), 7,36 (d, 1H), 7,11 (s, 1H), 6,85-6,97 (m, 4H), 5,28 (s, 2H), 5,22 (s, 2H), 4,30 (s, 4H), 3,47 (m, 2H), 2,90 (s, 1H), 2,74 (s, 1H), 2,58 (m, 2H), 2,14 (s, 3H).

Ejemplo 1152: Ácido (S)-1-(4-(2-cloro-3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)benciloxi)-2-((5-cianopiridin-3-il)metoxi)-5-metilbencil)piperidin-2-carboxílico



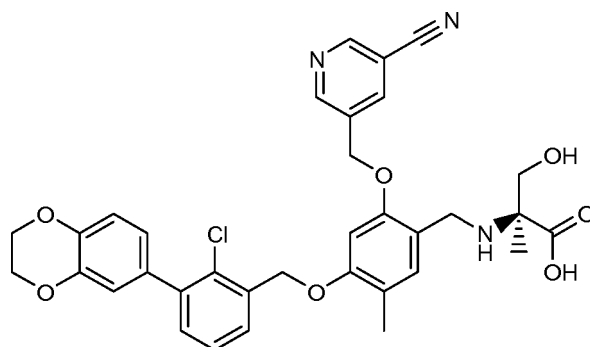
LCMS Condición A: 1,80 minutos, M+1= 640,2, M-1= 638,2. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 9,00 (s, 2H), 8,48 (s, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,41-7,45 (m, 1H), 7,36-7,38 (m, 1H), 7,19 (s, 1H), 6,92-6,97 (m, 2H), 6,88-6,91 (m, 2H), 5,30 (d, 2H), 5,24 (s, 2H), 4,30 (s, 4H), 3,94 (s, 1H), 3,71-3,77 (m, 1H), 3,14 (m, 1H), 2,94 (s, 1H), 2,39 (d, 1H), 2,14 (s, 3H), 1,83 (s, 1H), 1,75 (d, 1H), 1,51 (s, 3H), 1,37 (s, 1H).

Ejemplo 1153: Ácido (R)-2-(4-(2-cloro-3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)benciloxi)-2-((5-cianopiridin-3-il)metoxi)-5-metilbencilamino)-3-hidroxi-propanoico



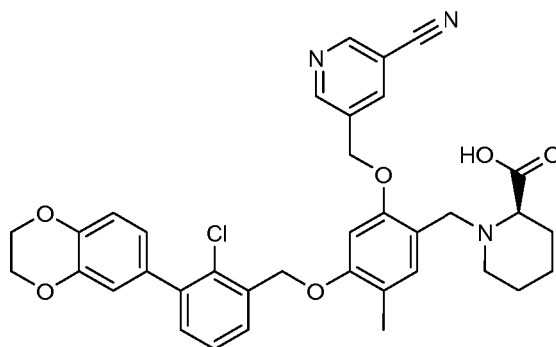
LCMS Condición A: 1,70 minutos, M+1= 616,2, M-1= 614,2. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 9,04 (s, 1H), 9,01 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,43 (m, 1H), 7,37 (d, 1H), 7,22 (s, 1H), 6,92-6,97 (m, 3H), 6,88-6,91 (m, 1H), 5,28-5,35 (m, 2H), 5,25 (s, 2H), 4,30 (s, 4H), 4,08 (d, 1H), 4,00 (d, 1H), 3,74 (m, 1H), 3,63 (m, 1H), 3,11-3,19 (m, 1H), 2,14 (s, 3H).

Ejemplo 1154: Ácido (S)-2-(4-(2-cloro-3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)benciloxi)-2-((5-cianopiridin-3-il)metoxi)-5-metilbencilamino)-3-hidroxi-2-metilpropanoico



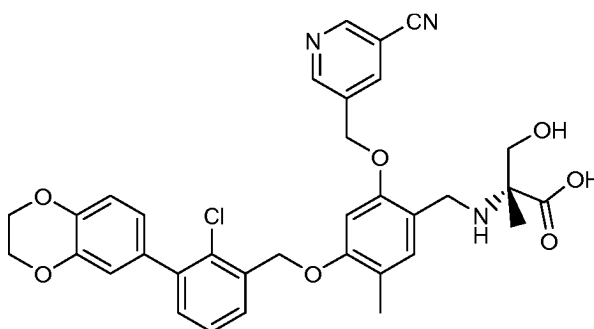
LCMS Condición A: 1,74 minutos, M+1= 630,3, M-1= 628,2 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 9,03 (s, 1H), 8,99 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,40-7,44 (m, 1H), 7,35-7,38 (m, 1H), 7,25 (s, 1H), 6,87-6,97 (m, 4H), 5,32 (s, 2H), 5,26 (s, 2H), 4,30 (s, 4H), 3,99 (s, 2H), 3,64 (d, 1H), 3,55 (d, 1H), 2,15 (s, 3H), 1,26 (s, 3H).

Ejemplo 1155: Ácido (R)-1-(4-(2-cloro-3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)benciloxi)-2-((5-cianopiridin-3-il)metoxi)-5-metilbencil)piperidin-2-carboxílico



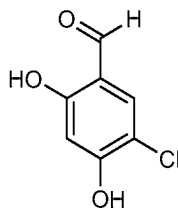
LCMS Condición A: 1,80 minutos, M+1= 640,2, M-1= 638,3. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ = 8,94-9,05 (m, 2H), 8,48 (s, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,43 (m, 1H), 7,37 (d, 1H), 7,19 (s, 1H), 6,92-6,97 (m, 2H), 6,88-6,91 (m, 2H), 5,26-5,32 (m, 2H), 5,24 (s, 2H), 4,30 (s, 4H), 3,89-3,97 (m, 1H), 3,72-3,78 (m, 1H), 3,14 (m, 1H), 2,94 (s a, 1H), 2,39 (d, 1H), 2,14 (s, 3H), 1,83 (s a, 1H), 1,75 (d, 1H), 1,52 (s a, 3H), 1,37 (s a, 1H).

Ejemplo 1156: Ácido (R)-2-(4-(2-cloro-3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)benciloxi)-2-((5-cianopiridin-3-il)metoxi)-5-metilbencilamino)-3-hidroxi-2-metilpropanoico



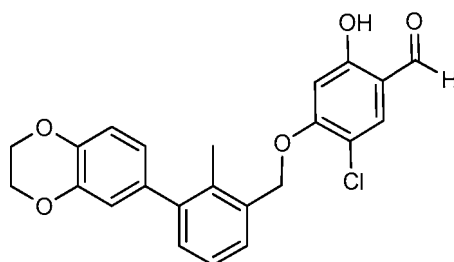
LCMS Condición A: 1,76 minutos, M+1= 630,3, M-1= 628,3. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 9,03 (s, 1H), 8,99 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,42 (m, 1H), 7,37 (d, 1H), 7,25 (s, 1H), 6,87-6,97 (m, 4H), 5,32 (s, 2H), 5,26 (s, 2H), 4,30 (s, 4H), 3,99 (s, 2H), 3,64 (d, 1H), 3,55 (d, 1H), 2,15 (s, 3H), 1,26 (s, 3H).

Intermedio: 5-cloro-2,4-dihidroxiacetofenona



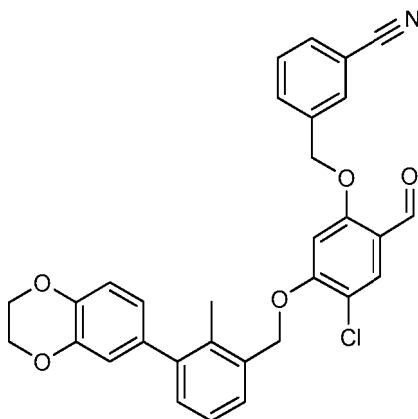
5-Cloro-2,4-dihidroxibenzaldehído se preparó usando el procedimiento de la bibliografía: Vogel, H; Goeldner, M. et.al. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 3505 -3508, Información complementaria, página 6. El compuesto se purificó adicionalmente por cromatografía sobre gel de sílice usando acetato de etilo:hexanos (1:5) como eluyente. RMN ¹H (CLOROFORMO-d): 11,26 (s, 1H), 9,70 (d, *J* = 0,5 Hz, 1H), 7,53 (s, 1H), 6,62 (s, 1H), 6,21 (s a, 1H).

Intermedio: 5-cloro-4-((3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)-2-hidroxibenzaldehído



10 Gota a gota se añadió azodicarboxilato de diisopropilo (0,532 ml, 2,68 mmol) en tetrahidrofurano (3 ml) a una solución enfriada (0 °C) de 5-cloro-2,4-dihidroxibenzaldehído (421 mg, 2,440 mmol), trifenilfosfina (711 mg, 2,71 mmol) y (3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilfenil)metanol (686 mg, 2,68 mmol) en tetrahidrofurano
15 seco (7 ml). La mezcla de reacción resultante se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente con agitación durante la noche. El producto se filtró de la reacción usando un embudo de filtro Buchner y se aclaró con tetrahidrofurano (aprox. 5 ml) después se secó *al vacío* a temperatura ambiente para producir 393 mg de un sólido casi incoloro. RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ: 11,44 (s, 1H), 9,71 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,45 (dd, *J* = 6,5; 2,4 Hz, 1H), 7,23-7,27 (m, 2H), 6,92 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,84 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 6,79 (dd, *J* = 8,2; 2,0 Hz, 1H), 6,64 (s, 1H), 5,21
20 (s, 2H), 4,32 (s, 4H), 2,28 (s, 3H).

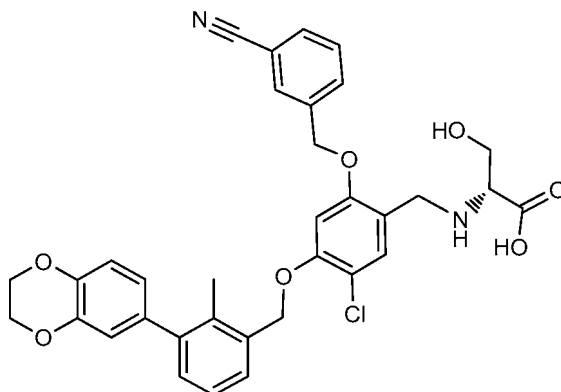
Intermedio: 3-((4-cloro-5-((3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)-2-formilfenoxi)metil)benzonitrilo



25 5-Cloro-4-((3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)-2-hidroxibenzaldehído (180 mg, 0,438 mmol) se suspendió parcialmente en dimetilformamida (4,3 ml), se añadió carbonato de cesio (180 mg, 0,552 mmol) y la reacción se agitó durante aproximadamente 5 minutos en que pareció mostrar una solubilidad mejorada. Se añadió bromuro de 3-cianobencilo (94 mg, 0,479 mmol) a la reacción. La reacción se tapó y se agitó a temperatura
30 ambiente durante la noche. Las fracciones volátiles se eliminaron de la reacción y el residuo sólido se repartió entre diclorometano y agua. La fase acuosa se extrajo una vez con diclorometano. Los extractos orgánicos se combinaron y se lavaron con salmuera, después se secaron sobre sulfato sódico. El agente de secado se eliminó por filtración y el disolvente se eliminó al vacío para producir el compuesto del título (241 mg) en forma de un sólido incoloro. Se observó un solvato de * 0,45 diclorometano en la RMN de protones. RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ: 10,33 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,69 (d, *J* = 1,3 Hz, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,53-7,58 (m, 1H), 7,37-7,41 (m, 1H), 7,25-7,27 (m,
35

2H), 6,93 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 6,82 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 6,78 (dd, $J = 8,2; 2,0$ Hz, 1H), 6,61 (s, 1H), 5,21 (s, 2H), 5,19 (s, 2H), 4,32 (s, 4H), 2,29 (s, 3H).

5 **Ejemplo 1157: Ácido (R)-2-((5-cloro-2-((3-cianobencil)oxi)-4-((3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)bencil)amino)-3-hidroxiopropanoico**



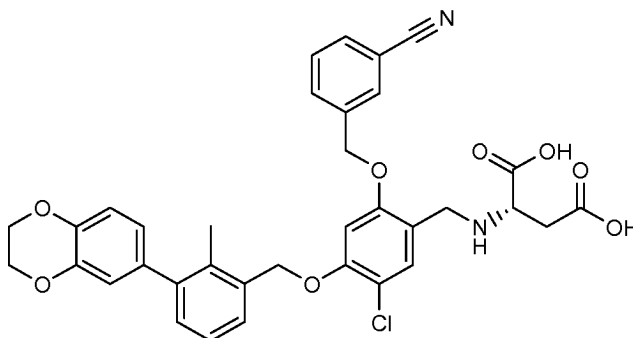
10 Se disolvieron 3-((4-cloro-5-((3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)-2-formilfenoxi)metil)benzonitrilo, *0,45 cloruro de metileno (32 mg, 0,057 mmol) en dimetilformamida (568 μ l), se añadió D-serina (9,9 mg, 0,094 mmol), metanol (142 μ l) y ácido acético (14,2 μ l). Se añadió cianoborohidruro sódico (8,8 mg, 0,140 mmol) a la solución de reacción opaca. La reacción se tapó y se agitó a temperatura ambiente durante 2 días. La reacción se diluyó hasta aproximadamente 2 ml usando tetrahidrofurano y se agregaron 2 gotas de agua para ayudar a solubilizar las sales. La reacción se filtró a través de un filtro de jeringa de 0,45 μ m y el producto se purificó por HPLC de fase inversa usando las condiciones siguientes:

15 Columna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 μ m; Fase móvil A: 5:95 de metanol:agua con acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de metanol:agua con acetato amónico 10 mM; Gradiente: 50-100 % de B durante 15 minutos, después una retención de 5 minutos a 100 % de B; Flujo: 20 ml/minuto Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron a través de evaporación por centrifugación.

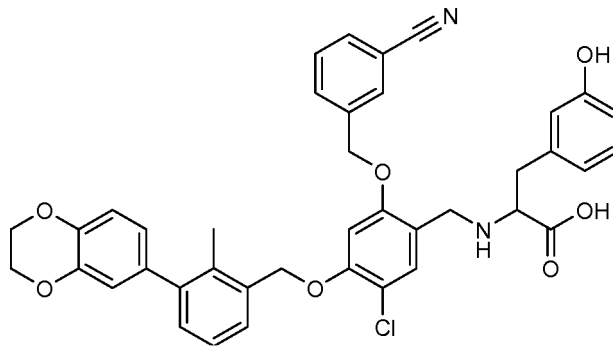
20 El rendimiento del producto fue de 17,1 mg, y su pureza estimada por análisis LCMS fue del 94 %. Se usaron dos inyecciones de LCMS analítica para determinar la pureza final. RMN 1 H (DMSO- d_6) δ : 8,01 (s, 1H), 7,90 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,82 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,61 (t, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,43 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,20-7,27 (m, 1H), 7,15-7,19 (m, 1H), 7,11 (s, 1H), 6,92 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 6,68-6,83 (m, 2H), 5,27-5,37 (m, 2H), 5,24 (s, 2H), 4,28 (s, 4H), 3,93-4,04 (m, 2H), 3,60-3,75 (m, 3H), 3,47 (s a, 4H), 3,18 (t, $J = 5,3$ Hz, 1H), 2,23 (s, 3H). LCMS Condición A: 1,79 minutos, M-1: 613, Masa exacta: 614.

30 Los siguientes ejemplos se prepararon de la misma manera que el ácido (R)-2-((5-cloro-2-((3-cianobencil)oxi)-4-((3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)bencil)amino)-3-hidroxiopropanoico a partir de 3-((4-cloro-5-((3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)-2-formilfenoxi)metil)benzonitrilo y la amina apropiada para proporcionar los ejemplos del título en una reacción de aminación reductora. Los datos de caracterización de LCMS para estos ejemplos se dan en forma de tabla siguiendo a los ejemplos.

35 **Ejemplo 1158: Ácido (S)-2-((5-cloro-2-((3-cianobencil)oxi)-4-((3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)bencil)amino)succínico**

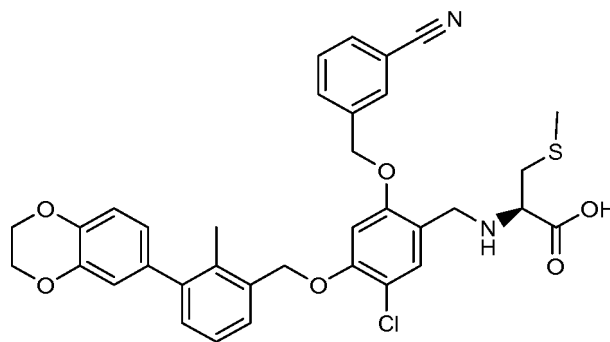


40 **Ejemplo 1159: Ácido 2-((5-cloro-2-((3-cianobencil)oxi)-4-((3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)bencil)amino)-3-(3-hidroxi)fenil)propanoico**



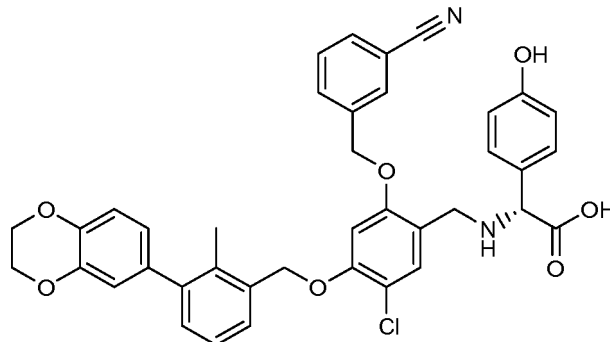
Ejemplo 1160: Ácido (R)-2-((5-cloro-2-((3-cianobencil)oxi)-4-((3-(2,3-dihidrobenzo[b] [1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)bencil)amino)-3-(metiltio)propanoico

5



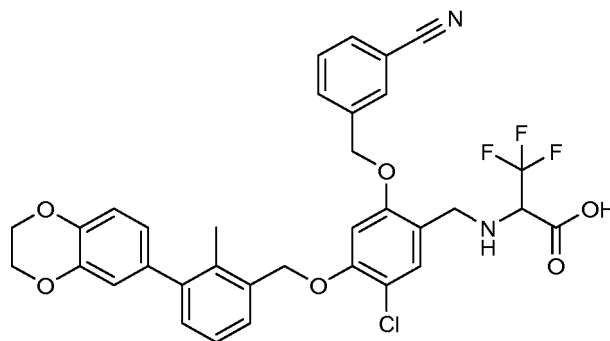
Ejemplo 1161: Ácido (R)-2-((5-cloro-2-((3-cianobencil)oxi)-4-((3-(2,3-dihidrobenzo[b] [1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)bencil)amino)-2-(4-hidroxifenil)acético

10



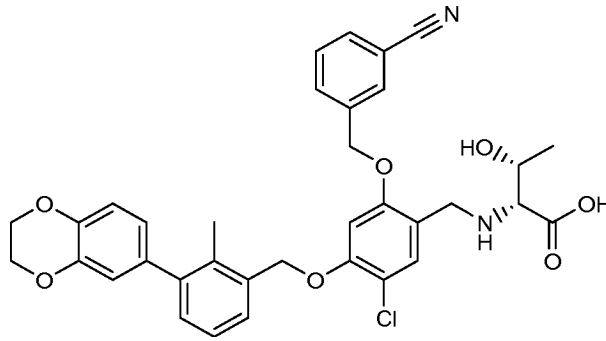
Ejemplo 1162: Ácido 2-((5-cloro-2-((3-cianobencil)oxi)-4-((3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)bencil)amino)-3,3,3-trifluoropropanoico

15



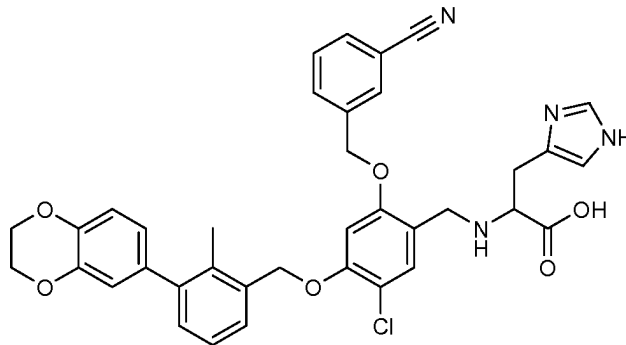
Ejemplo 1163: Ácido (2R,3R)-2-((5-cloro-2-((3-cianobencil)oxi)-4-((3-(2,3-dihidrobenzo[b] [1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)bencil)amino)-3-hidroxi-butanoico

20



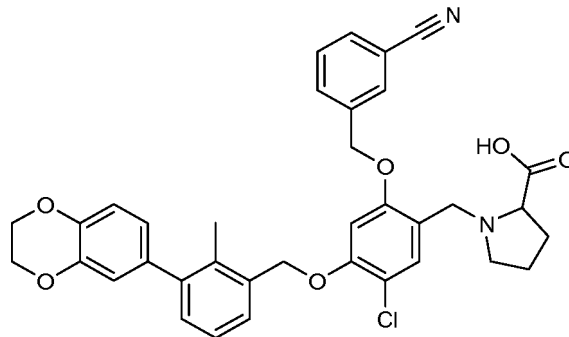
Ejemplo 1164: Ácido 2-((5-cloro-2-((3-cianobencil)oxi)-4-((3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)bencil)amino)-3-(1H-imidazol-4-il)propanoico

5



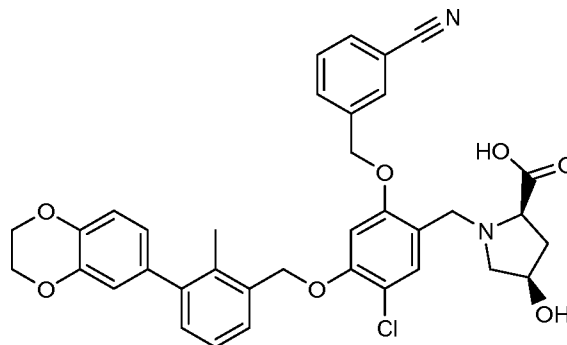
Ejemplo 1165: Ácido 1-(5-cloro-2-((3-cianobencil)oxi)-4-((3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)bencil)pirrolidina-2-carboxílico

10



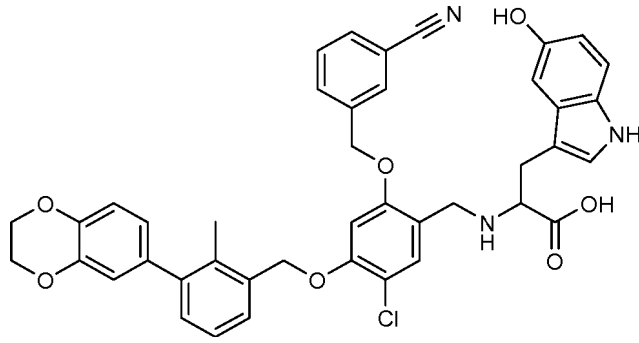
Ejemplo 1166: Ácido (2R,4R)-1-(5-cloro-2-((3-cianobencil)oxi)-4-((3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)bencil)-4-hidroxipirrolidina-2-carboxílico

15



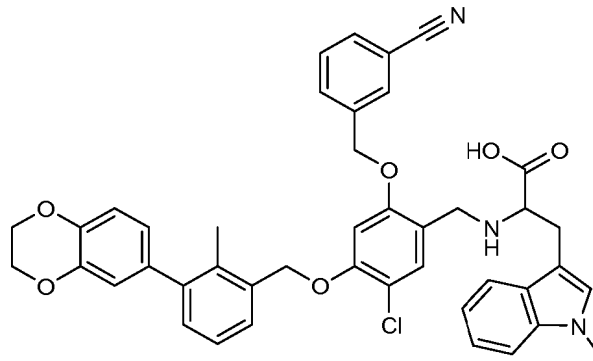
Ejemplo 1167: Ácido 2-((5-cloro-2-((3-cianobencil)oxi)-4-((3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)bencil)amino)-3-(5-hidroxi-1H-indol-3-il)propanoico

20



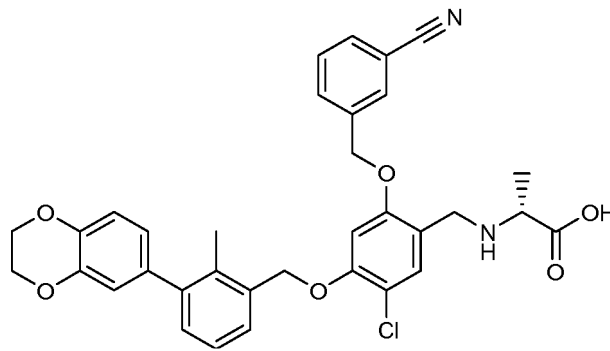
Ejemplo 1168: Ácido 2-((5-cloro-2-((3-cianobencil)oxi)-4-((3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)bencil)amino)-3-(1-metil-1H-indol-3-il)propanoico

5



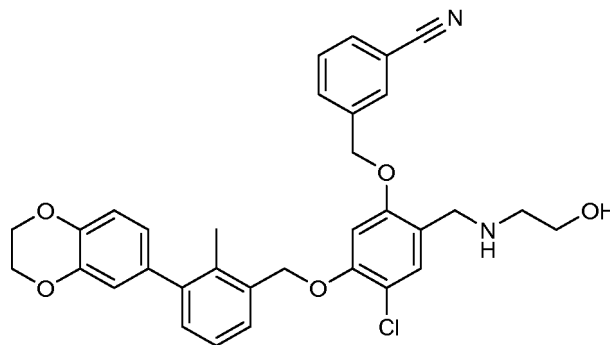
Ejemplo 1169: Ácido (R)-2-((5-cloro-2-((3-cianobencil)oxi)-4-((3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)bencil)amino)propanoico

10



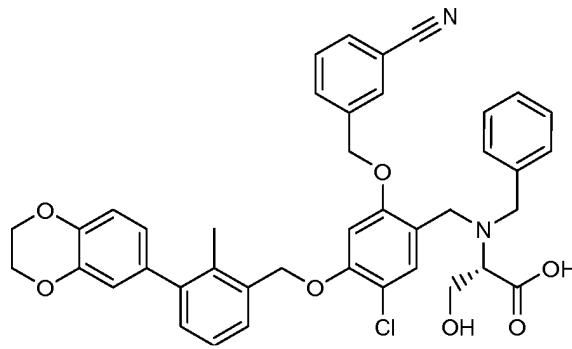
Ejemplo 1170: 3-((4-cloro-5-((3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)-2-((2-hidroxi)etil)amino)metil)fenoxi)metil)benzonitrilo

15



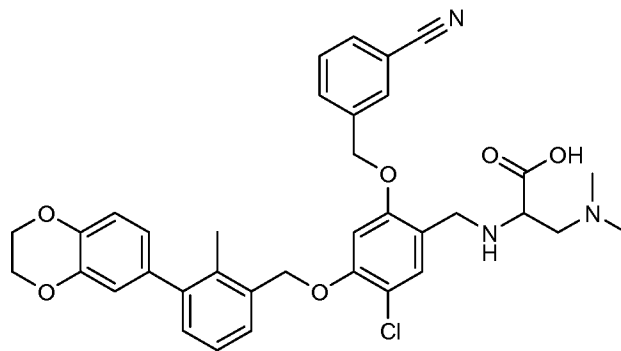
Ejemplo 1171: Ácido (S)-2-(bencil(5-cloro-2-((3-cianobencil)oxi)-4-((3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)bencil)amino)-3-hidroxi)propanoico

20



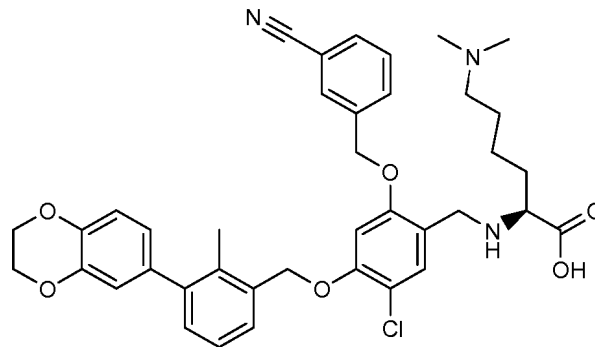
Ejemplo 1172: Ácido 2-((5-cloro-2-((3-cianobencil)oxi)-4-((3-(2,3-dihidrobenzo[b] [1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)bencil)amino)-3-(dimetilamino)propanoico

5



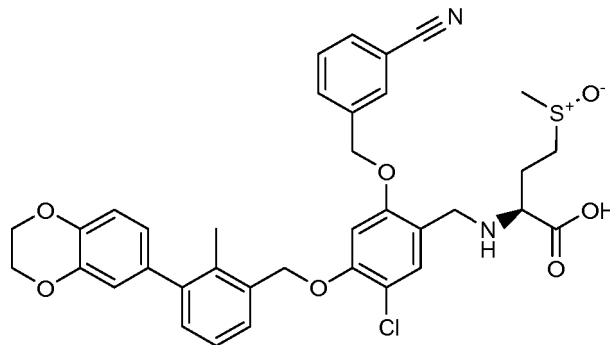
Ejemplo 1173: Ácido (S)-2-((5-cloro-2-((3-cianobencil)oxi)-4-((3-(2,3-dihidrobenzo[b] [1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)bencil)amino)-6-(dimetilamino)hexanoico

10



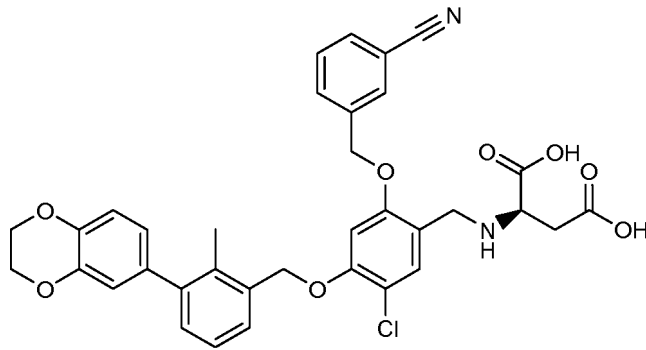
Ejemplo 1174: Ácido (2S)-2-((5-cloro-2-((3-cianobencil)oxi)-4-((3-(2,3-dihidrobenzo[b] [1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)bencil)amino)-4-(metilsulfinil)butanoico

15



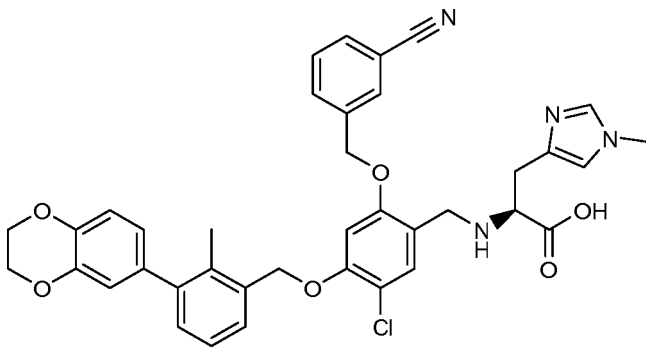
Ejemplo 1175: Ácido (R)-2-((5-cloro-2-((3-cianobencil)oxi)-4-((3-(2,3-dihidrobenzo[b] [1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)bencil)amino)succínico

20



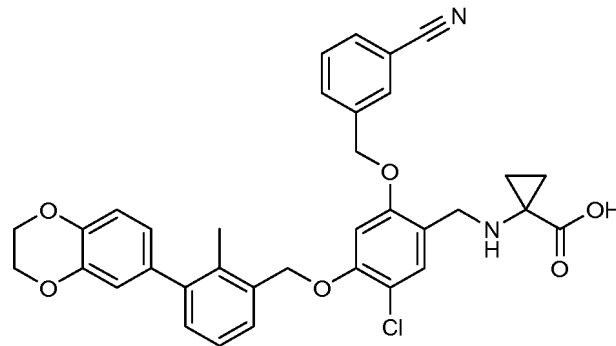
Ejemplo 1176: Ácido (S)-2-((5-cloro-2-((3-cianobencil)oxi)-4-((3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)bencil)amino)-3-(1-metil-1H-imidazol-4-il)propanoico

5



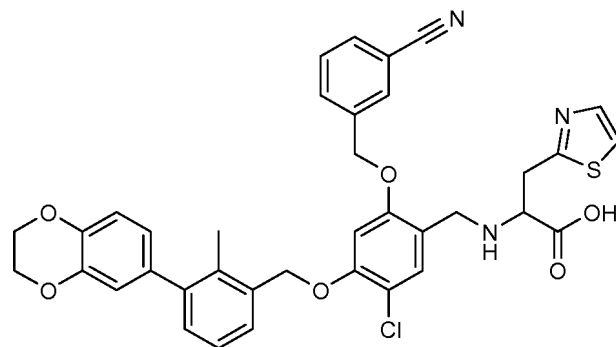
Ejemplo 1177: Ácido 1-((5-cloro-2-((3-cianobencil)oxi)-4-((3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)bencil)amino)ciclopropanocarboxílico

10

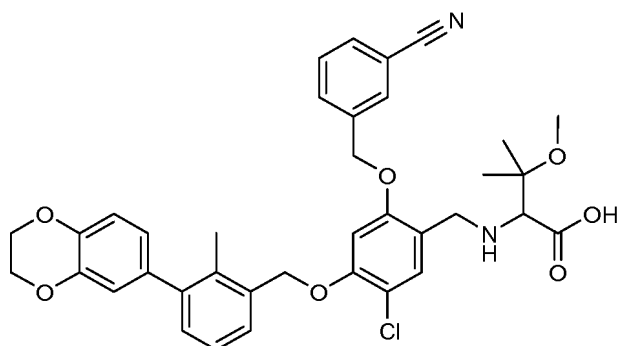


Ejemplo 1178: Ácido 2-((5-cloro-2-((3-cianobencil)oxi)-4-((3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)bencil)amino)-3-(tiazol-2-il)propanoico

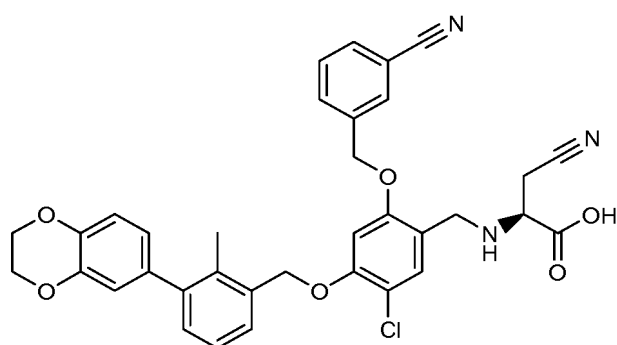
15



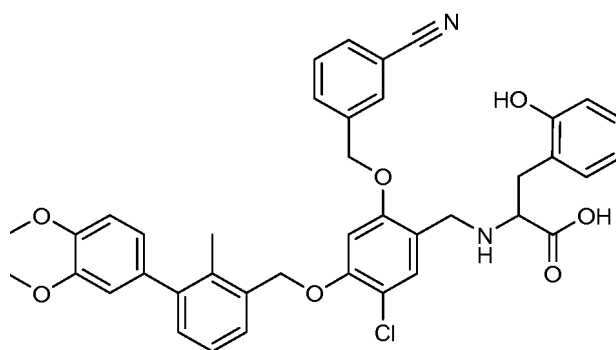
Ejemplo 1179: Ácido 2-((5-cloro-2-((3-cianobencil)oxi)-4-((3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)bencil)amino)-3-metoxi-3-metilbutanoico



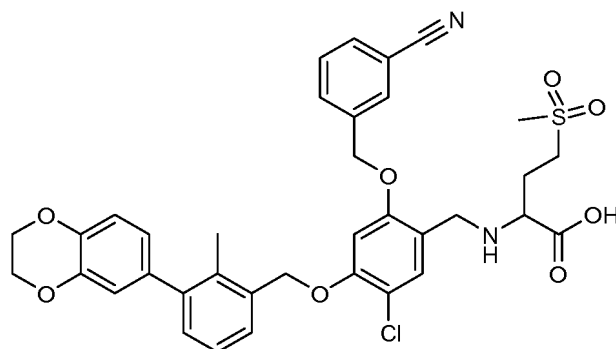
5 **Ejemplo 1180: Ácido (S)-2-((5-cloro-2-((3-cianobencil)oxi)-4-((3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)bencil)amino)-3-cianopropanoico**



10 **Ejemplo 1181: Ácido 2-((5-cloro-2-((3-cianobencil)oxi)-4-((3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)bencil)amino)-3-(2-hidroxifenil)propanoico**

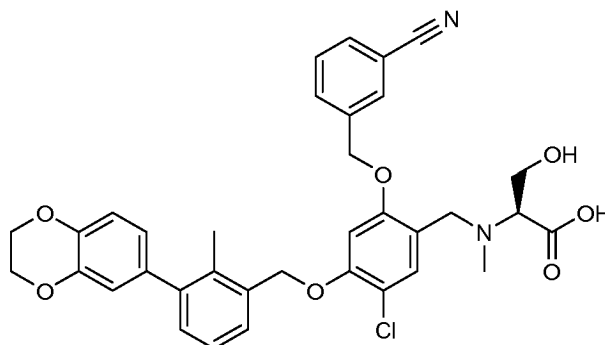


15 **Ejemplo 1182: Ácido 2-((5-cloro-2-((3-cianobencil)oxi)-4-((3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)bencil)amino)-4-(metilsulfonil)butanoico**

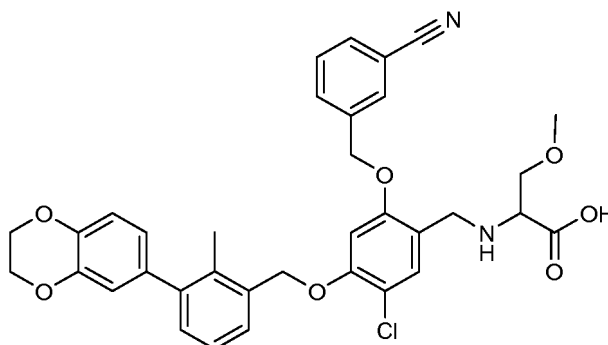


Ejemplo 1183: Ácido (S)-2-((5-cloro-2-((3-cianobencil)oxi)-4-((3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-

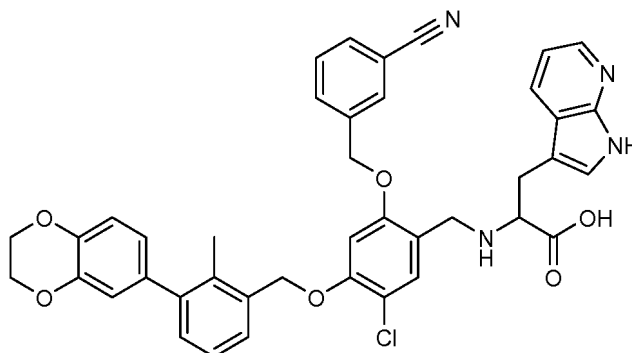
metilbencil)oxi)bencil)(metil)amino)-3-hidroxiopropanoico



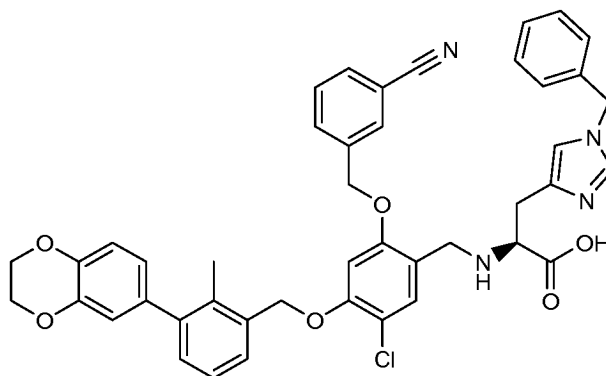
- 5 **Ejemplo 1184:** Ácido 2-((5-cloro-2-((3-cianobencil)oxi)-4-((3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)bencil)amino)-3-metoxipropanoico



- 10 **Ejemplo 1185:** Ácido 2-((5-cloro-2-((3-cianobencil)oxi)-4-((3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)bencil)amino)-3-(1H-pirrol-2-il)propanoico

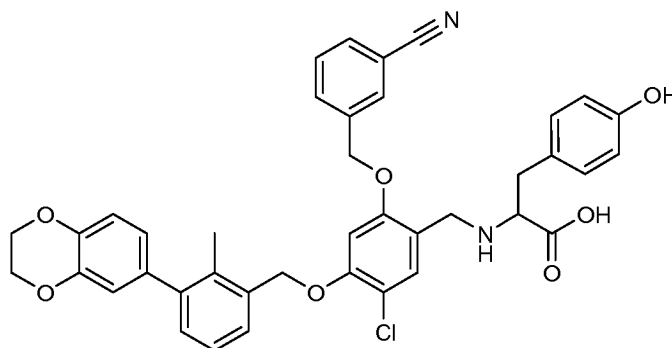


- 15 **Ejemplo 1186:** Ácido (S)-3-(1-bencil-1H-imidazol-4-il)-2-((5-cloro-2-((3-cianobencil)oxi)-4-((3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)bencil)amino)propanoico



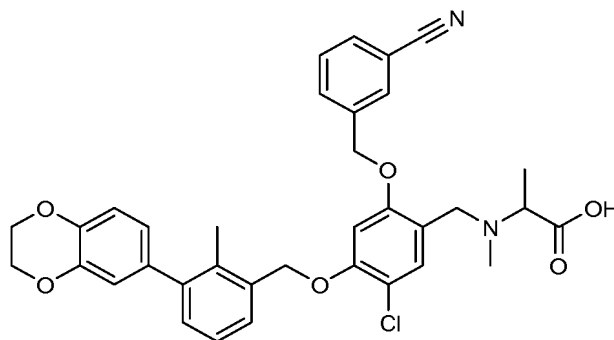
Ejemplo 1187: Ácido 2-((5-cloro-2-((3-cianobencil)oxi)-4-((3-(2,3-dihidrobenzo[b] [1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)bencil)amino)-3-(4-hidroxifenil)propanoico

5



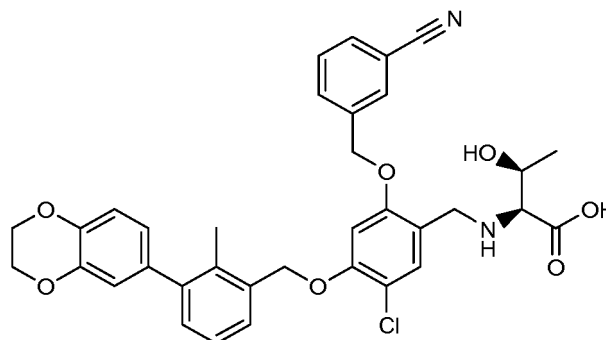
Ejemplo 1188: Ácido 2-((5-cloro-2-((3-cianobencil)oxi)-4-((3-(2,3-dihidrobenzo[b] [1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)bencil)(metil)amino)propanoico

10



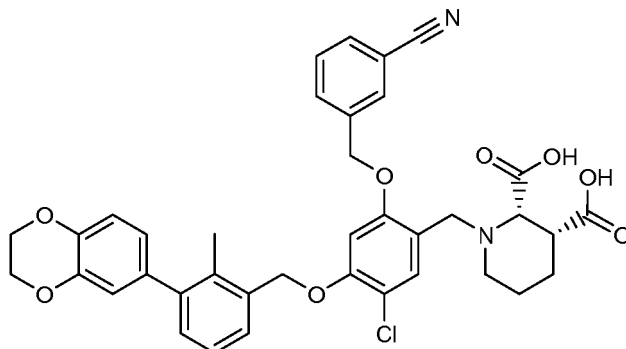
Ejemplo 1189: Ácido (2S,3S)-2-((5-cloro-2-((3-cianobencil)oxi)-4-((3-(2,3-dihidrobenzo[b] [1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)bencil)amino)-3-hidroxibutanoico

15

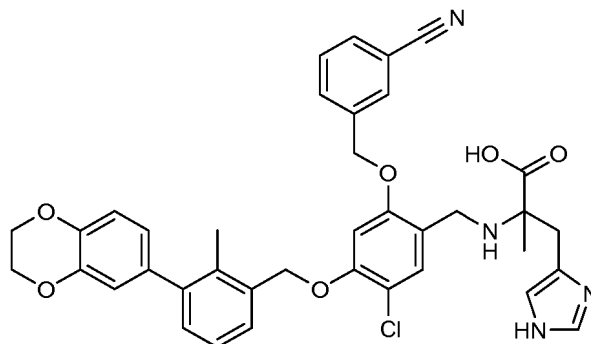


Ejemplo 1190: Ácido (2S,3R)-1-(5-cloro-2-((3-cianobencil)oxi)-4-((3-(2,3-dihidrobenzo[b] [1,4]dioxin-6-il)-2-

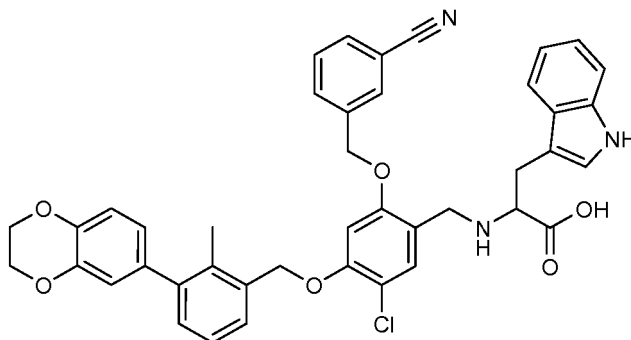
metilbencil)oxi)bencil)piperidin-2,3-dicarboxílico



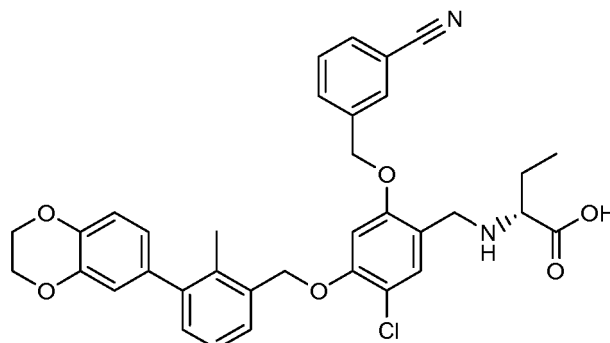
- 5 **Ejemplo 1191:** Ácido 2-((5-cloro-2-((3-cianobencil)oxi)-4-((3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)bencil)amino)-3-(1H-imidazol-4-il)-2-metilpropanoico



- 10 **Ejemplo 1192:** Ácido 2-((5-cloro-2-((3-cianobencil)oxi)-4-((3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)bencil)amino)-3-(1H-indol-3-il)propanoico

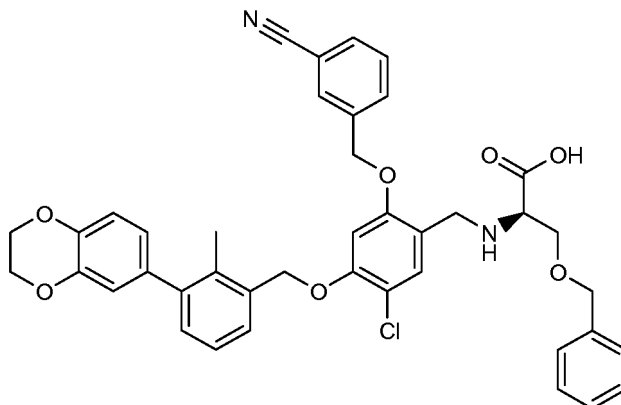


- 15 **Ejemplo 1193:** Ácido (R)-2-((5-cloro-2-((3-cianobencil)oxi)-4-((3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)bencil)amino)butanoico

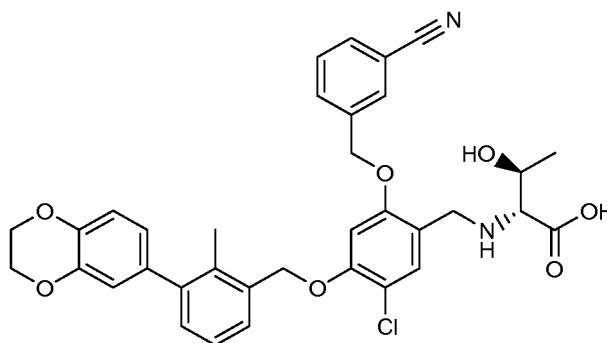


Ejemplo 1194: Ácido (R)-3-(benciloxi)-2-((5-cloro-2-((3-cianobencil)oxi)-4-((3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-

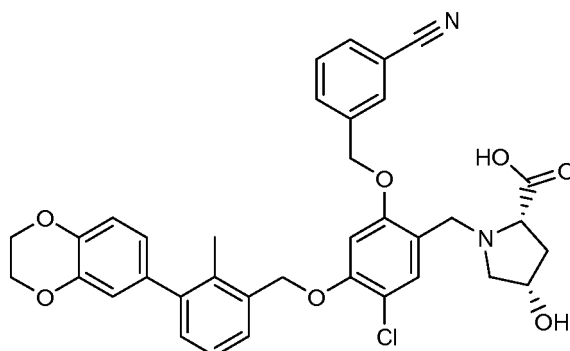
ii)-2-metilbencil)oxi)bencil)amino)propanoico



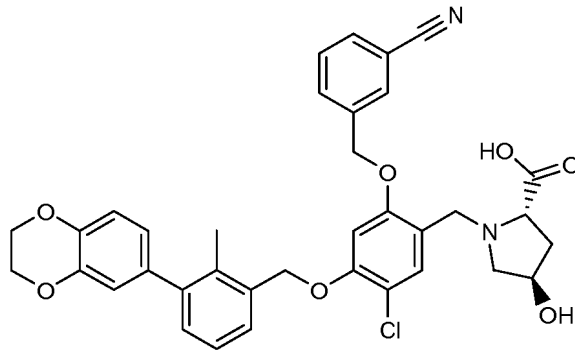
- 5 Ejemplo 1195: Ácido (2R,3S)-2-((5-cloro-2-((3-cianobencil)oxi)-4-((3-(2,3-dihidrobenzo[b] [1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)bencil)amino)-3-hidroxi-butanoico



- 10 Ejemplo 1196: Ácido (2S,4S)-1-(5-cloro-2-((3-cianobencil)oxi)-4-((3-(2,3-dihidrobenzo[b] [1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)bencil)-4-hidroxi-pirrolidina-2-carboxílico

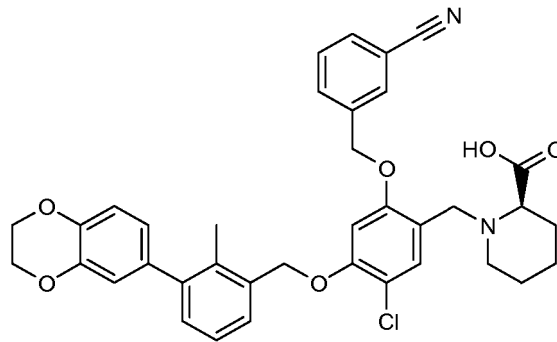


- 15 Ejemplo 1197: Ácido (2S,4R)-1-(5-cloro-2-((3-cianobencil)oxi)-4-((3-(2,3-dihidrobenzo[b] [1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)bencil)-4-hidroxi-pirrolidina-2-carboxílico



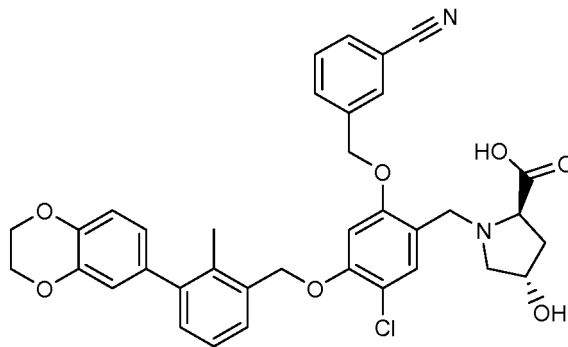
Ejemplo 1198: Ácido (R)-1-(5-cloro-2-((3-cianobencil)oxi)-4-((3-(2,3-dihidrobenzo[b] [1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)bencil)piperidin-2-carboxílico

5



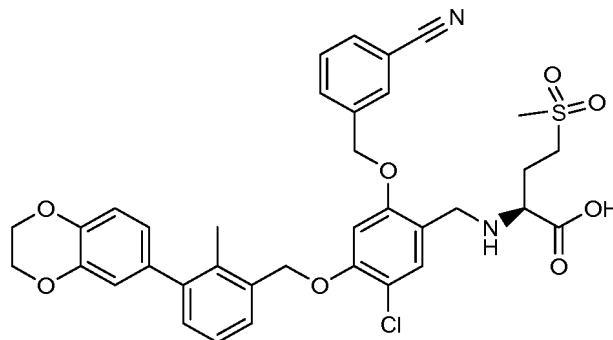
Ejemplo 1199: Ácido (2R,4S)-1-(5-cloro-2-((3-cianobencil)oxi)-4-((3-(2,3-dihidrobenzo[b] [1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)bencil)-4-hidroxipirrolidina-2-carboxílico

10

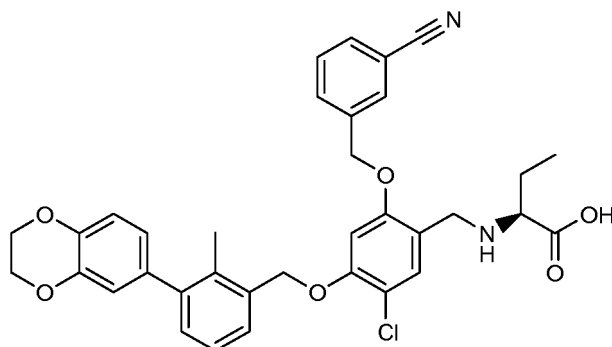


Ejemplo 1200: Ácido (S)-2-((5-cloro-2-((3-cianobencil)oxi)-4-((3-(2,3-dihidrobenzo[b] [1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)bencil)amino)-4-(metilsulfonyl)butanoico

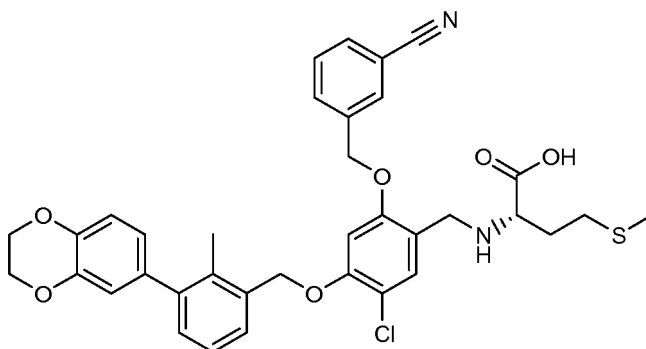
15



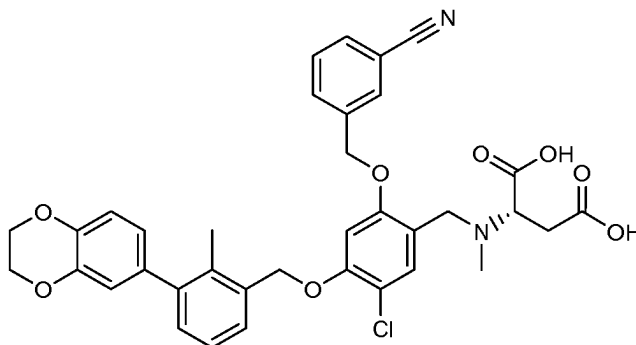
Ejemplo 1201: Ácido (S)-2-((5-cloro-2-((3-cianobencil)oxi)-4-((3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)bencil)amino)butanoico



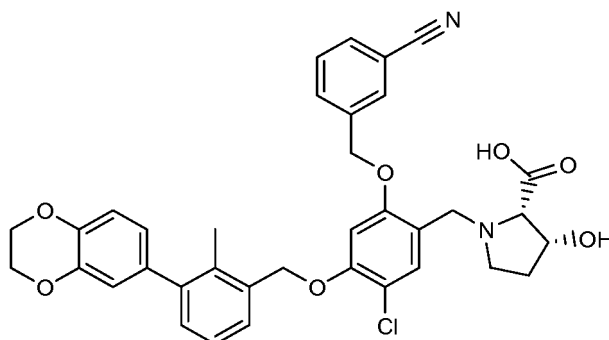
5 **Ejemplo 1202: Ácido (S)-2-((5-cloro-2-((3-cianobencil)oxi)-4-((3-(2,3-dihidrobenzo[b] [1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)bencil)amino)-4-(metiltio)butanoico**



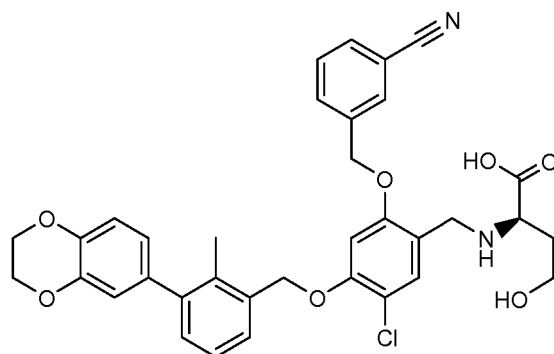
10 **Ejemplo 1203: Ácido (S)-2-((5-cloro-2-((3-cianobencil)oxi)-4-((3-(2,3-dihidrobenzo[b] [1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)bencil)(metil)amino)succínico**



15 **Ejemplo 1204: Ácido (2S,3R)-1-(5-cloro-2-((3-cianobencil)oxi)-4-((3-(2,3-dihidrobenzo[b] [1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)bencil)-3-hidroxi-pirrolidina-2-carboxílico**

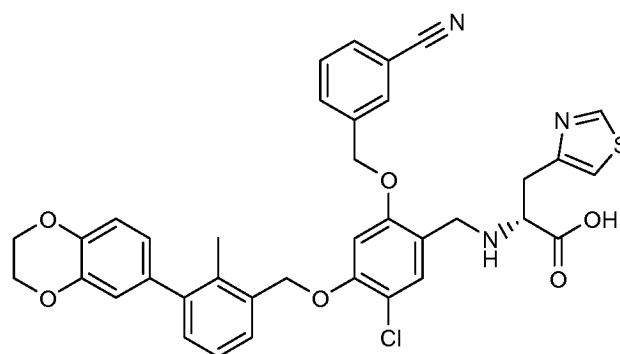


Ejemplo 1205: Ácido (R)-2-((5-cloro-2-((3-cianobencil)oxi)-4-((3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)bencil)amino)-4-hidroxi-butanoico



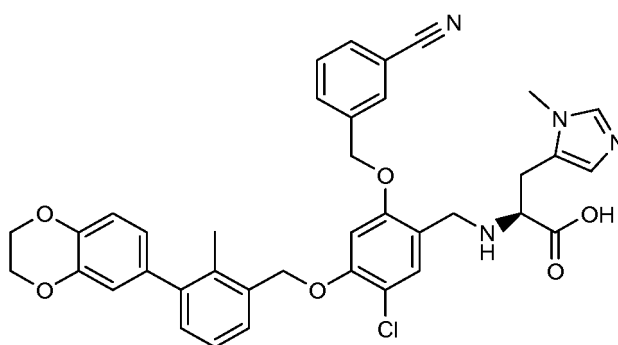
5

Ejemplo 1206: Ácido (R)-2-((5-cloro-2-((3-cianobencil)oxi)-4-((3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)bencil)amino)-3-(tiazol-4-il)propanoico



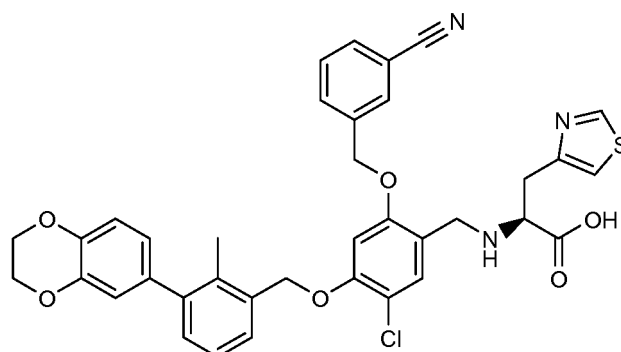
10

Ejemplo 1207: Ácido (S)-2-((5-cloro-2-((3-cianobencil)oxi)-4-((3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)bencil)amino)-3-(1-metil-1H-imidazol-5-il)propanoico

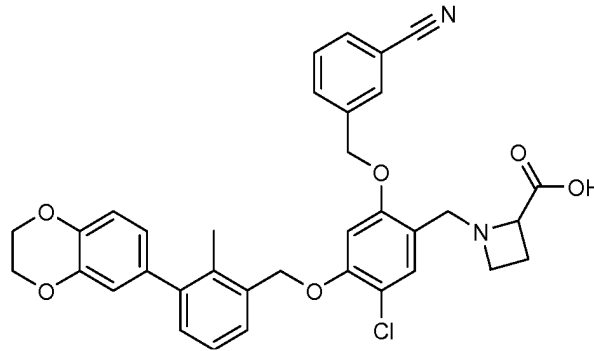


15

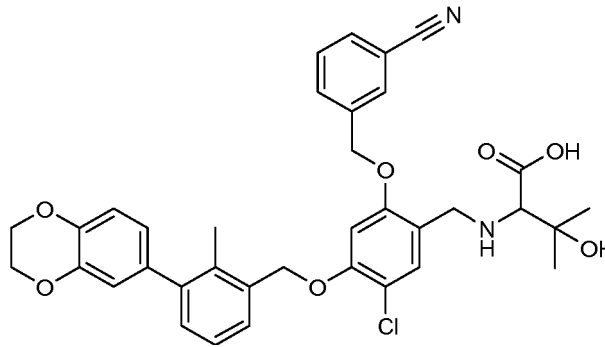
Ejemplo 1208: Ácido (S)-2-((5-cloro-2-((3-cianobencil)oxi)-4-((3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)bencil)amino)-3-(tiazol-4-il)propanoico



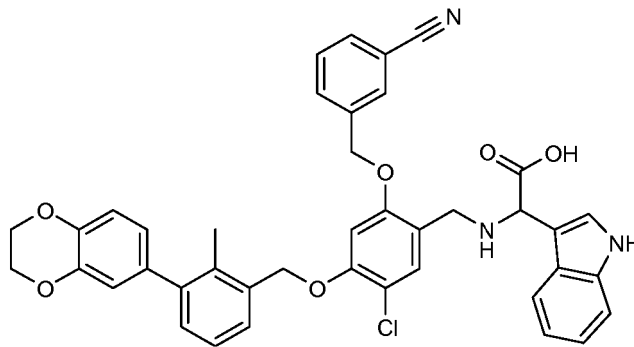
Ejemplo 1209: Ácido 1-(5-cloro-2-((3-cianobencil)oxi)-4-((3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)bencil)azetidina-2-carboxílico



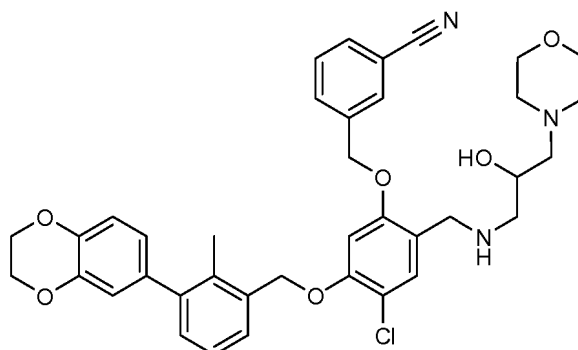
5 **Ejemplo 1210:** Ácido 2-((5-cloro-2-((3-cianobencil)oxi)-4-((3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)bencil)amino)-3-hidroxi-3-metilbutanoico



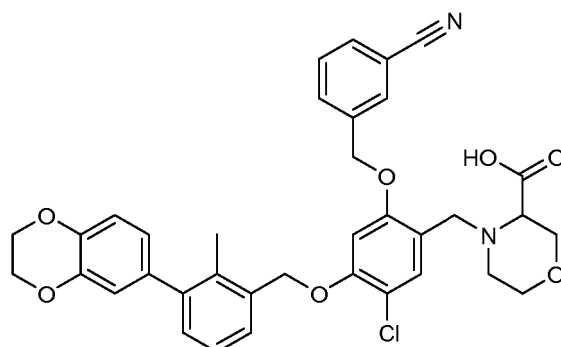
10 **Ejemplo 1211:** Ácido 2-((5-cloro-2-((3-cianobencil)oxi)-4-((3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)bencil)amino)-2-(1H-indol-3-il)acético



15 **Ejemplo 1212:** 3-((4-cloro-5-((3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)-2-((2-hidroxi-3-morfolinopropil)amino)metil)fenoxi)metil)benzonitrilo

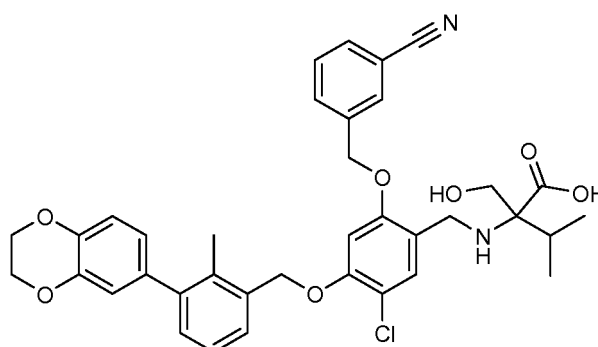


Ejemplo 1213: Ácido 4-(5-cloro-2-((3-cianobencil)oxi)-4-((3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)bencil)morfolina-3-carboxílico



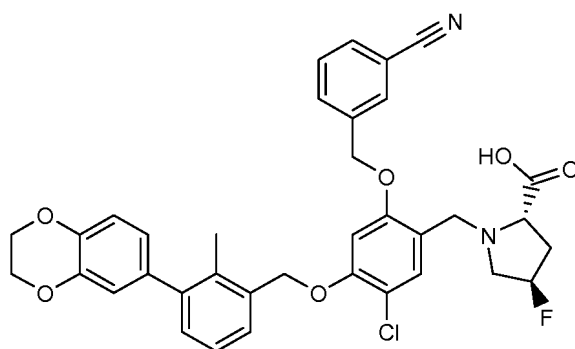
5

Ejemplo 1214: Ácido 2-((5-cloro-2-((3-cianobencil)oxi)-4-((3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)bencil)amino)-2-(hidroximetil)-3-metilbutanoico



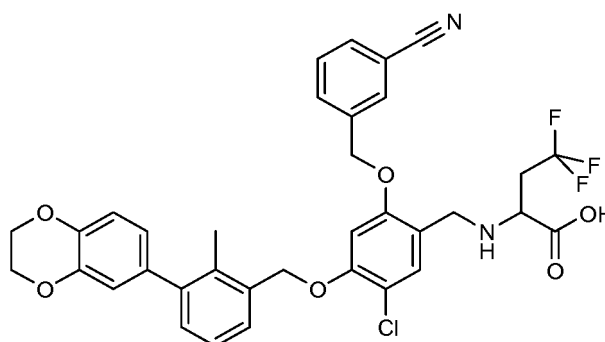
10

Ejemplo 1215: Ácido (2S,4R)-1-(5-cloro-2-((3-cianobencil)oxi)-4-((3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)bencil)-4-fluoropirrolidina-2-carboxílico

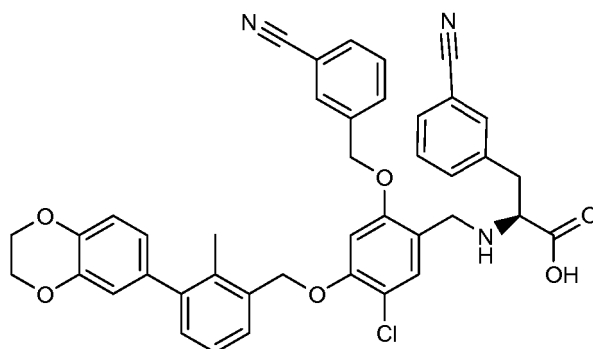


15

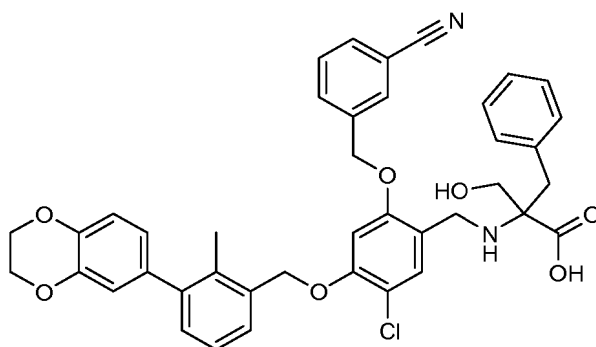
Ejemplo 1216: Ácido 2-((5-cloro-2-((3-cianobencil)oxi)-4-((3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)bencil)amino)-4,4,4-trifluorobutanoico



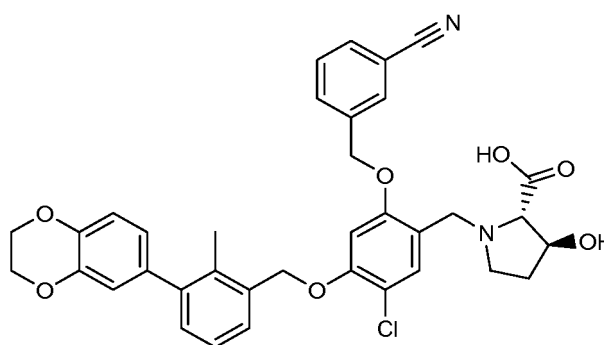
Ejemplo 1217: Ácido (S)-2-((5-cloro-2-((3-cianobencil)oxi)-4-((3-(2,3-dihidrobenzo[b] [1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)bencil)amino)-3-(3-cianofenil)propanoico



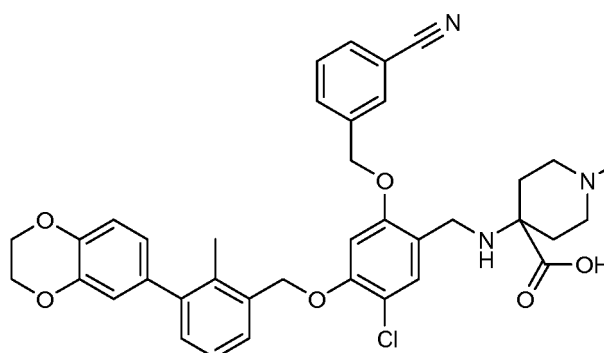
5 **Ejemplo 1218:** Ácido 2-bencil-2-((5-cloro-2-((3-cianobencil)oxi)-4-((3-(2,3-dihidrobenzo[b] [1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)bencil)amino)-3-hidroxiopropanoico



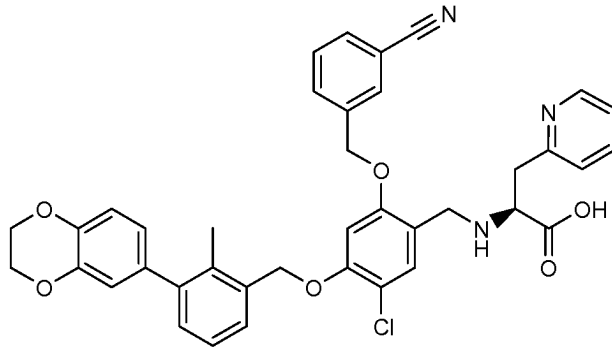
10 **Ejemplo 1219:** Ácido (2S,3S)-1-(5-cloro-2-((3-cianobencil)oxi)-4-((3-(2,3-dihidrobenzo[b] [1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)bencil)-3-hidroxipirrolidina-2-carboxílico



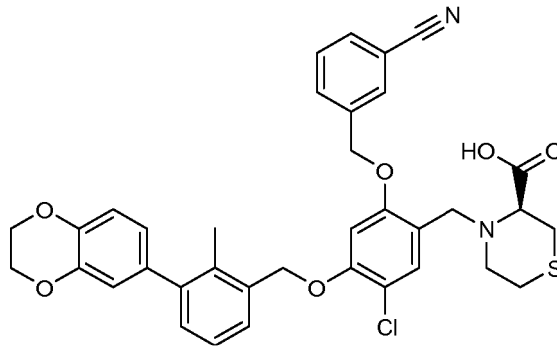
15 **Ejemplo 1220:** Ácido 4-((5-cloro-2-((3-cianobencil)oxi)-4-((3-(2,3-dihidrobenzo[b] [1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)bencil)amino)-1-metilpiperidin-4-carboxílico



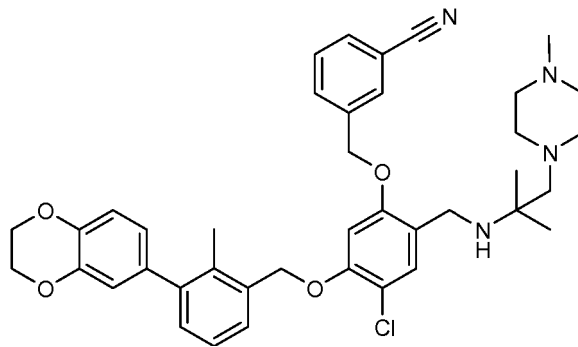
Ejemplo 1221: Ácido (S)-2-((5-cloro-2-((3-cianobencil)oxi)-4-((3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)bencil)amino)-3-(piridin-2-il)propanoico



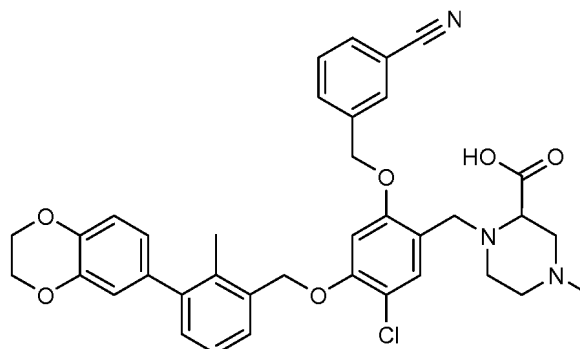
5 Ejemplo 1222: Ácido (S)-4-(5-cloro-2-((3-cianobencil)oxi)-4-((3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)bencil)tiomorfolina-3-carboxílico



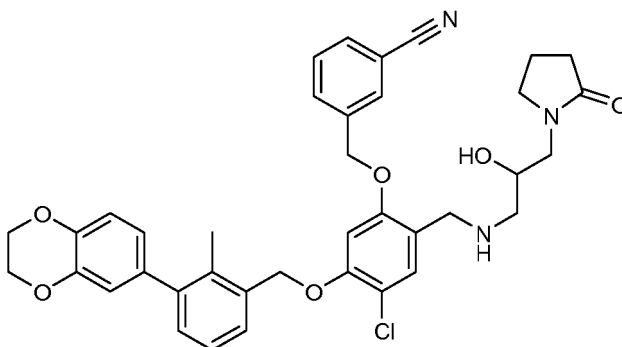
10 Ejemplo 1223: 3-((4-cloro-5-((3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)-2-(((2-metil-1-(4-metilpiperazin-1-il)propan-2-il)amino)metil)fenoxi)metil)benzonitrilo



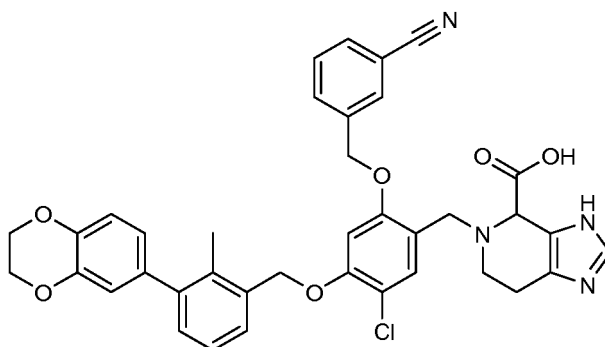
15 Ejemplo 1224: Ácido 1-(5-cloro-2-((3-cianobencil)oxi)-4-((3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)bencil)-4-metilpiperazina-2-carboxílico



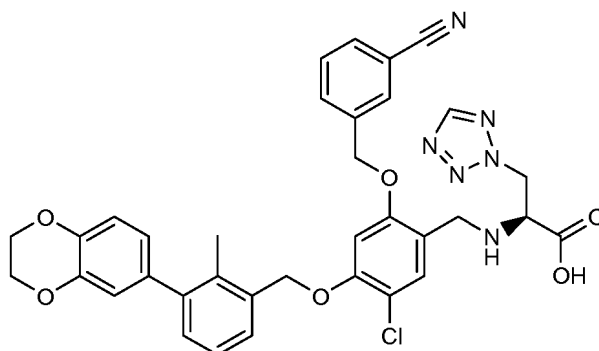
Ejemplo 1225: 3-((4-cloro-5-((3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)-2-(((2-hidroxi-3-(2-oxopirrolidin-1-il)propil)amino)metil)fenoxi)metil)benzonitrilo



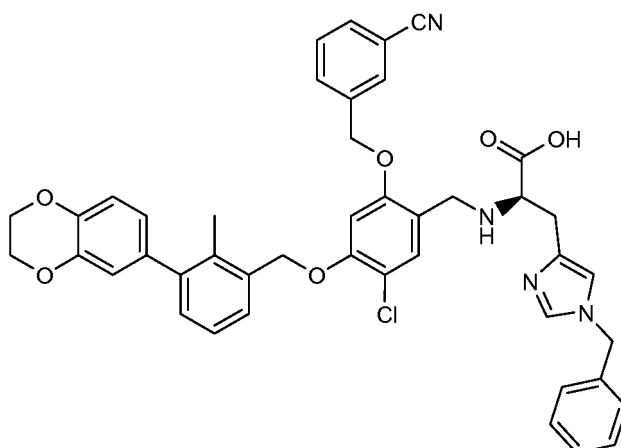
5 **Ejemplo 1226:** Ácido 5-(5-cloro-2-((3-cianobencil)oxi)-4-((3-(2,3-dihidrobenzo[b] [1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)bencil)-4,5,6,7-tetrahidro-3H-imidazo[4,5-c]piridina-4-carboxílico



10 **Ejemplo 1227:** Ácido (S)-2-((5-cloro-2-((3-cianobencil)oxi)-4-((3-(2,3-dihidrobenzo[b] [1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)bencil)amino)-3-(2H-tetrazol-2-il)propanoico

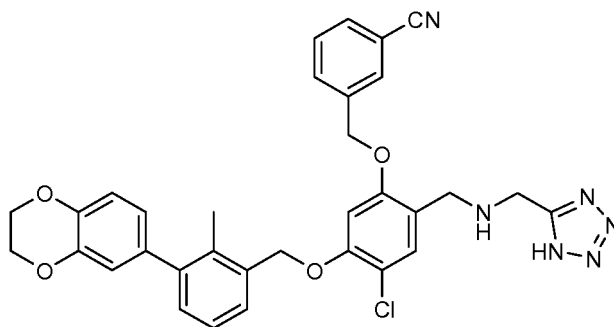


15 **Ejemplo 1228:** Ácido (R)-3-(1-bencil-1H-imidazol-4-il)-2-((5-cloro-2-((3-cianobencil)oxi)-4-((3-(2,3-dihidrobenzo [b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)bencil)amino)propanoico



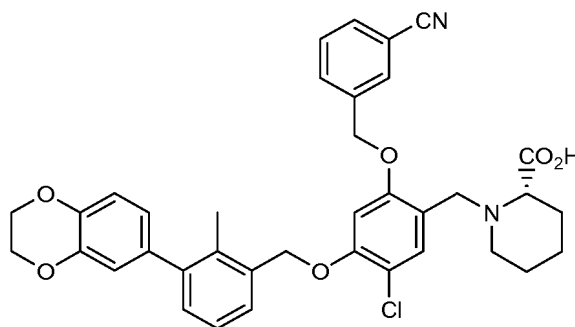
Ejemplo 1229: 3-((2-(((1H-tetrazol-5-il)metil)amino)metil)-4-cloro-5-((3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)fenoxi)metil)benzonitrilo

5



Ejemplo 1230: Ácido (S)-1-(5-cloro-2-((3-cianobencil)oxi)-4-((3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)bencil)piperidin-2-carboxílico

10



RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 7,96 (s, 1H), 7,82 (t, J = 8,1 Hz, 2H), 7,57-7,66 (m, 1H), 7,40-7,47 (m, 2H), 7,21-7,28 (m, 1H), 7,14-7,20 (m, 1H), 7,07 (s, 1H), 6,92 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,71-6,80 (m, 2H), 5,28 (s, 2H), 5,22 (s, 2H), 4,28 (s, 4H), 3,63-3,84 (m, 2H), 3,16 (dd, J = 7,5; 4,2 Hz, 1H), 2,90 (d, J = 10,3 Hz, 1H), 2,27-2,38 (m, 1H), 2,23 (s, 3H), 1,65-1,86 (m, 2H), 1,49 (s a, 3H), 1,37 (s a, 1H).

15

Ejemplo	Método LCMS	RT (min)	M ⁺¹	M ⁻¹
Ejemplo 1158: Ácido (S)-2-((5-cloro-2-((3-cianobencil)oxi)-4-((3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)bencil)amino)succínico	M	2,78	644	
Ejemplo 1159: Ácido 2-((5-cloro-2-((3-cianobencil)oxi)-4-((3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)bencil)amino)-3-(3-hidroxifenil)propanoico	A	1,96	691,1	

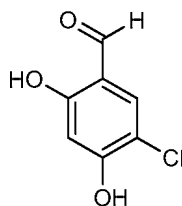
Ejemplo 1160: Ácido (R)-2-((5-cloro-2-((3-cianobencil)oxi)-4-((3-(2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)bencil)amino)-3-(metiltio)propanoico	M	2,92	645,4	
Ejemplo 1161: Ácido (R)-2-((5-cloro-2-((3-cianobencil)oxi)-4-((3-(2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)bencil)amino)-2-(4-hidroxifenil)acético	A	1,92	677,2	
Ejemplo 1162: Ácido 2-((5-cloro-2-((3-cianobencil)oxi)-4-((3-(2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)bencil)amino)-3,3,3-trifluoropropanoico	A	1,99	653,3	
Ejemplo 1163: Ácido (2R,3R)-2-((5-cloro-2-((3-cianobencil)oxi)-4-((3-(2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)bencil)amino)-3-hidroxi-butanoico	M	2,85	629,2	
Ejemplo 1164: Ácido 2-((5-cloro-2-((3-cianobencil)oxi)-4-((3-(2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)bencil)amino)-3-(1H-imidazol-4-il)propanoico	M	2,84	665	
Ejemplo 1164: Ácido 2-((5-cloro-2-((3-cianobencil)oxi)-4-((3-(2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)bencil)amino)-3-(1H-imidazol-4-il)propanoico	A	1,83	665,1	
Ejemplo 1165: Ácido 1-(5-cloro-2-((3-cianobencil)oxi)-4-((3-(2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)bencil)pirrolidina-2-carboxílico	M	2,86	625,1	
Ejemplo 1166: Ácido (2R,4R)-1-(5-cloro-2-((3-cianobencil)oxi)-4-((3-(2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)bencil)-4-hidroxi-pirrolidina-2-carboxílico	M	2,84	641,2	
Ejemplo 1167: Ácido 2-((5-cloro-2-((3-cianobencil)oxi)-4-((3-(2,3-dihidrobenczo [b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)bencil)amino)-3-(5-hidroxi-1H-indol-3-il)propanoico	M	2,78	730,1	
Ejemplo 1168: Ácido 2-((5-cloro-2-((3-cianobencil)oxi)-4-((3-(2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)bencil)amino)-3-(1-metil-1H-indol-3-il)propanoico	M	3,06	728,1	
Ejemplo 1169: Ácido (R)-2-((5-cloro-2-((3-cianobencil)oxi)-4-((3-(2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)bencil)amino)propanoico	A	1,86	599,2	
Ejemplo 1170: 3-((4-cloro-5-((3-(2,3-dihidrobenczo [b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)-2-((2-hidroxi)etil)amino)metil)fenoxi)metil)benzonitrilo	A	2,01	571	
Ejemplo 1171: Ácido (S)-2-(bencil(5-cloro-2-((3-cianobencil)oxi)-4-((3-(2,3-dihidrobenczo [b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)bencil)amino)-3-hidroxi-propanoico	M	2,98	705,2	
Ejemplo 1172: Ácido 2-((5-cloro-2-((3-cianobencil)oxi)-4-((3-(2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)bencil)amino)-3-(dimetilamino)propanoico	M	2,91	642,1	
Ejemplo 1173: Ácido (S)-2-((5-cloro-2-((3-cianobencil)oxi)-4-((3-(2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)bencil)amino)-6-(dimetilamino)hexanoico	A	1,7	684,2	
Ejemplo 1174: Ácido (2S)-2-((5-cloro-2-((3-cianobencil)oxi)-4-((3-(2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)bencil)amino)-4-(metilsulfinil)butanoico	A	1,74	675,1	
Ejemplo 1175: Ácido (R)-2-((5-cloro-2-((3-cianobencil)oxi)-4-((3-(2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)bencil)amino)succínico	A	1,57	643,1	
Ejemplo 1176: Ácido (S)-2-((5-cloro-2-((3-cianobencil)oxi)-4-((3-(2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)bencil)amino)-3-(1-metil-1H-imidazol-4-il)propanoico	A	1,74	679,2	
Ejemplo 1177: Ácido 1-(5-cloro-2-((3-cianobencil)oxi)-4-((3-(2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)bencil)amino)ciclo propanocarboxílico	A	1,9	611,2	

Ejemplo 1178: Ácido 2-((5-cloro-2-((3-cianobencil)oxi)-4-((3-(2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)bencil)amino)-3-(tiazol-2-il)propanoico	A	1,97	682,4	
Ejemplo 1179: Ácido 2-((5-cloro-2-((3-cianobencil)oxi)-4-((3-(2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)bencil)amino)-3-metoxi-3-metilbutanoico	A	1,96	657,1	
Ejemplo 1180: Ácido (S)-2-((5-cloro-2-((3-cianobencil)oxi)-4-((3-(2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)bencil)amino)-3-cianopropanoico	A	1,8	1247,2	
Ejemplo 1181: Ácido 2-((5-cloro-2-((3-cianobencil)oxi)-4-((3-(2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)bencil)amino)-3-(2-hidroxifenil)propanoico	A	1,92	691,1	
Ejemplo 1182: Ácido 2-((5-cloro-2-((3-cianobencil)oxi)-4-((3-(2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)bencil)amino)-4-(metilsulfonyl)butanoico	A	1,85	691,1	
Ejemplo 1183: Ácido (S)-2-((5-cloro-2-((3-cianobencil)oxi)-4-((3-(2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)bencil)(metil)amino)-3-hidroxiopropanoico	A	1,88	629,1	
Ejemplo 1184: Ácido 2-((5-cloro-2-((3-cianobencil)oxi)-4-((3-(2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)bencil)amino)-3-metoxipropanoico	M	2,9	629,1	
Ejemplo 1185: Ácido 2-((5-cloro-2-((3-cianobencil)oxi)-4-((3-(2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)bencil)amino)-3-(1H-pirrolol[2,3-b]piridin-3-il)propanoico	M	2,84	715,1	
Ejemplo 1185: Ácido 2-((5-cloro-2-((3-cianobencil)oxi)-4-((3-(2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)bencil)amino)-3-(1H-pirrolol[2,3-b]piridin-3-il)propanoico	A	1,85	715,2	
Ejemplo 1186: Ácido (S)-3-(1-bencil-1H-imidazol-4-il)-2-((5-cloro-2-((3-cianobencil)oxi)-4-((3-(2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)bencil)amino)propanoico	M	2,99	755,8	
Ejemplo 1187: Ácido 2-((5-cloro-2-((3-cianobencil)oxi)-4-((3-(2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)bencil)amino)-3-(4-hidroxifenil)propanoico	M	2,84	691,1	
Ejemplo 1188: Ácido 2-((5-cloro-2-((3-cianobencil)oxi)-4-((3-(2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)bencil)(metil)amino)propanoico	M	2,85	613,1	
Ejemplo 1189: Ácido (2S,3S)-2-((5-cloro-2-((3-cianobencil)oxi)-4-((3-(2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)bencil)amino)-3-hidroxi-butanoico	A	1,83	629,2	
Ejemplo 1190: Ácido (2S,3R)-1-(5-cloro-2-((3-cianobencil)oxi)-4-((3-(2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)bencil)piperidin-2,3-dicarboxílico	M	2,76	683,4	
Ejemplo 1191: Ácido 2-((5-cloro-2-((3-cianobencil)oxi)-4-((3-(2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)bencil)amino)-3-(1H-imidazol-4-il)-2-metilpropanoico	M	2,86	680	
Ejemplo 1192: Ácido 2-((5-cloro-2-((3-cianobencil)oxi)-4-((3-(2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)bencil)amino)-3-(1H-indol-3-il)propanoico	A	2,01	714	
Ejemplo 1193: Ácido (R)-2-((5-cloro-2-((3-cianobencil)oxi)-4-((3-(2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)bencil)amino)butanoico	A	1,89	613,1	
Ejemplo 1194: Ácido (R)-3-(benciloxi)-2-((5-cloro-2-((3-cianobencil)oxi)-4-((3-(2,3-dihidrobenczo [b] [1,4] dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)bencil)amino)propanoico	M	3,07	705,1	

Ejemplo 1195: Ácido (2R,3S)-2-((5-cloro-2-((3-cianobencil)oxi)-4-((3-(2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)bencil)amino)-3-hidroxibutanoico	A	1,85	628,9	
Ejemplo 1196: Ácido (2S,4S)-1-(5-cloro-2-((3-cianobencil)oxi)-4-((3-(2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)bencil)-4-hidroxipirrolidina-2-carboxílico	M	2,84	641,1	
Ejemplo 1197: Ácido (2S,4R)-1-(5-cloro-2-((3-cianobencil)oxi)-4-((3-(2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)bencil)-4-hidroxipirrolidina-2-carboxílico	A	1,85	641	
Ejemplo 1198: Ácido (R)-1-(5-cloro-2-((3-cianobencil)oxi)-4-((3-(2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)bencil)piperidin-2-carboxílico	A	1,93	639	
Ejemplo 1199: Ácido (2R,4S)-1-(5-cloro-2-((3-cianobencil)oxi)-4-((3-(2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)bencil)-4-hidroxipirrolidina-2-carboxílico	A	1,85	641,1	
Ejemplo 1200: Ácido (S)-2-((5-cloro-2-((3-cianobencil)oxi)-4-((3-(2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)bencil)amino)-4-(metilsulfonil)butanoico	A	1,84	691,2	
Ejemplo 1201: Ácido (S)-2-((5-cloro-2-((3-cianobencil)oxi)-4-((3-(2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)bencil)amino)butanoico	A	1,89	613,4	
Ejemplo 1202: Ácido (S)-2-((5-cloro-2-((3-cianobencil)oxi)-4-((3-(2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)bencil)amino)-4-(metiltio)butanoico	A	1,96	659,1	
Ejemplo 1203: Ácido (S)-2-((5-cloro-2-((3-cianobencil)oxi)-4-((3-(2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)bencil)(metil)amino)succínico	A	1,63	657,4	
Ejemplo 1204: Ácido (2S,3R)-1-(5-cloro-2-((3-cianobencil)oxi)-4-((3-(2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)bencil)-3-hidroxipirrolidina-2-carboxílico	M	2,85	641,2	
Ejemplo 1205: Ácido (R)-2-((5-cloro-2-((3-cianobencil)oxi)-4-((3-(2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)bencil)amino)-4-hidroxibutanoico	M	2,85	629,1	
Ejemplo 1206: Ácido (R)-2-((5-cloro-2-((3-cianobencil)oxi)-4-((3-(2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)bencil)amino)-3-(tiazol-4-il)propanoico	A	1,95	682,2	
Ejemplo 1207: Ácido (S)-2-((5-cloro-2-((3-cianobencil)oxi)-4-((3-(2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)bencil)amino)-3-(1-metil-1H-imidazol-5-il)propanoico	M	2,77	1680	
Ejemplo 1208: Ácido (S)-2-((5-cloro-2-((3-cianobencil)oxi)-4-((3-(2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)bencil)amino)-3-(tiazol-4-il)propanoico	M	2,89	682,8	
Ejemplo 1209: Ácido 1-(5-cloro-2-((3-cianobencil)oxi)-4-((3-(2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)bencil)azetidina-2-carboxílico	M	2,83	611,1	
Ejemplo 1210: Ácido 2-((5-cloro-2-((3-cianobencil)oxi)-4-((3-(2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)bencil)amino)-3-hidroxi-3-metilbutanoico	A	1,87	643	
Ejemplo 1211: Ácido 2-((5-cloro-2-((3-cianobencil)oxi)-4-((3-(2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)bencil)amino)-2-(1H-indol-3-il)acético	A	2	700,1	
Ejemplo 1212: 3-((4-cloro-5-((3-(2,3-dihidrobenczo [b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)-2-((2-hidroxi-3-morfolinopropil)amino)metil)fenoxi)metil)benzonitrilo	M	3,02	670,1	
Ejemplo 1213: Ácido 4-(5-cloro-2-((3-cianobencil)oxi)-4-((3-(2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)bencil)morfolina-3-carboxílico	A	1,81	641,2	

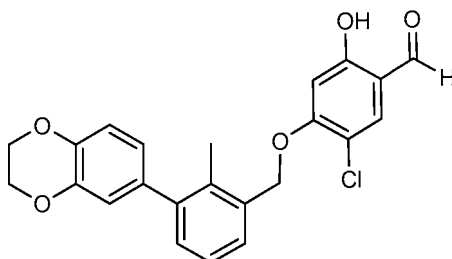
Ejemplo 1214: Ácido 2-((5-cloro-2-((3-cianobencil)oxi)-4-((3-(2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)bencil)amino)-2-(hidroximetil)-3-metilbutanoico	M	2,93	657,4	
Ejemplo 1215: Ácido (2S,4R)-1-(5-cloro-2-((3-cianobencil)oxi)-4-((3-(2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)bencil)-4-fluoropirrolidina-2-carboxílico	M	2,88	643	
Ejemplo 1216: Ácido 2-((5-cloro-2-((3-cianobencil)oxi)-4-((3-(2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)bencil)amino)-4,4,4-trifluorobutanoico	A	1,94	665,2	
Ejemplo 1217: Ácido (S)-2-((5-cloro-2-((3-cianobencil)oxi)-4-((3-(2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)bencil)amino)-3-(3-cianofenil)propanoico	M	2,92	698,3	
Ejemplo 1218: Ácido 2-bencil-2-((5-cloro-2-((3-cianobencil)oxi)-4-((3-(2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)bencil)amino)-3-hidroxipropanoico	A	2,04	705,2	
Ejemplo 1219: Ácido (2S,3S)-1-(5-cloro-2-((3-cianobencil)oxi)-4-((3-(2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)bencil)-3-hidroxipirrolidina-2-carboxílico	M	2,86	641,2	
Ejemplo 1220: Ácido 4-((5-cloro-2-((3-cianobencil)oxi)-4-((3-(2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)bencil)amino)-1-metilpiperidin-4-carboxílico	A	1,8	668,2	
Ejemplo 1221: Ácido (S)-2-((5-cloro-2-((3-cianobencil)oxi)-4-((3-(2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)bencil)amino)-3-(piridin-2-il)propanoico	A	1,99	676,1	
Ejemplo 1222: Ácido (S)-4-(5-cloro-2-((3-cianobencil)oxi)-4-((3-(2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)bencil)tiomorfol in-3-carboxílico	M	2,92	657,2	
Ejemplo 1223: 3-((4-cloro-5-((3-(2,3-dihidrobenczo [b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)-2-(((2-metil-1-(4-metilpiperazin-1-il)propan-2-il)amino)metil)fenoxi)metil)benzonitrilo	M	3,04	681,2	
Ejemplo 1224: Ácido 1-(5-cloro-2-((3-cianobencil)oxi)-4-((3-(2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)bencil)-4-metilpiperazina-2-carboxílico	A	1,89	654	
Ejemplo 1225: 3-((4-cloro-5-((3-(2,3-dihidrobenczo [b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)-2-(((2-hidroxi-3-(2-oxopirrolidin-1-il)propil)amino)metil)fenoxi)metil)benzonitrilo	M	2,98	668,2	
Ejemplo 1226: Ácido 5-(5-cloro-2-((3-cianobencil)oxi)-4-((3-(2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)bencil)-4,5,6,7-tetrahidro-3H-imidazo[4,5-c]piridina-4-carboxílico	A	1,83	677,2	
Ejemplo 1227: Ácido (S)-2-((5-cloro-2-((3-cianobencil)oxi)-4-((3-(2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)bencil)amino)-3-(2H-tetrazol-2-il)propanoico	A	1,85	667,3	
Ejemplo 1228: Ácido (R)-3-(1-bencil-1H-imidazol-4-il)-2-((5-cloro-2-((3-cianobencil)oxi)-4-((3-(2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)bencil)amino)propanoico	M	3,01	754,9	
Ejemplo 1229: 3-((2-(((1 H-tetrazol-5-il)metil)amino)metil)-4-cloro-5-((3-(2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)fenoxi)metil)benzonitrilo	A	1,87	609,3	
Ejemplo 1230: Ácido (S)-1-(5-cloro-2-((3-cianobencil)oxi)-4-((3-(2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)bencil)piperidin-2-carboxílico	M	2,88	639,2	

Intermedio: 5-cloro-2,4-dihidroxibenzaldehído



5-Cloro-2,4-dihidroxi-benzaldehído se preparó usando el procedimiento de la bibliografía: Vogel, H; Goeldner, M. et.al. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 3505 -3508, Información complementaria, página 6. El compuesto se purificó adicionalmente por cromatografía sobre gel de sílice usando acetato de etilo:hexanos (1:5) como eluyente, RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ 11,26 (s, 1H), 9,70 (d, *J* = 0,5 Hz, 1H), 7,53 (s, 1H), 6,62 (s, 1H), 6,21 (s a, 1H).

Intermedio: 5-cloro-4-((3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)-2-hidroxi-benzaldehído



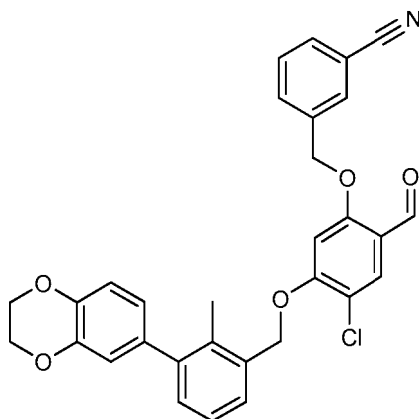
10

Gota a gota se añadió azodicarboxilato de diisopropilo (0,532 ml, 2,68 mmol) en tetrahidrofurano (3 ml) a una solución enfriada (0 °C) de 5-cloro-2,4-dihidroxi-benzaldehído (421 mg, 2,440 mmol), trifenilfosfina (71 mg, 2,71 mmol) y (3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilfenil)metanol (686 mg, 2,68 mmol) en tetrahidrofurano seco (7 ml). La mezcla de reacción resultante se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente con agitación durante la noche. El producto se filtró de la reacción usando un embudo de filtro Buchner y se aclaró con tetrahidrofurano (aprox. 5 ml) después se secó *al vacío* a temperatura ambiente para producir 393 mg de un sólido casi incoloro. RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ: 11,44 (s, 1H), 9,71 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,45 (dd, *J* = 6,5; 2,4 Hz, 1H), 7,23-7,27 (m, 2H), 6,92 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,84 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 6,79 (dd, *J* = 8,2; 2,0 Hz, 1H), 6,64 (s, 1H), 5,21 (s, 2H), 4,32 (s, 4H), 2,28 (s, 3H).

15

20

Intermedio: 3-((4-cloro-5-((3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)-2-formilfenoxi)metil)benzonitrilo

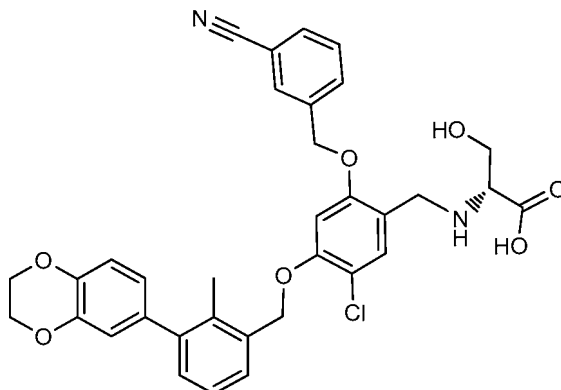


25

5-Cloro-4-((3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)-2-hidroxi-benzaldehído (180 mg, 0,438 mmol) se suspendió parcialmente en dimetilformamida (4.3 ml), se añadió carbonato de cesio (180 mg, 0,552 mmol) y la reacción se agitó durante aproximadamente 5 minutos en que pareció mostrar una solubilidad mejorada. Se añadió bromuro de 3-cianobencilo (94 mg, 0,479 mmol) a la reacción. La reacción se tapó y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Las fracciones volátiles se eliminaron de la reacción y el residuo sólido se repartió entre diclorometano y agua. La fase acuosa se extrajo una vez con diclorometano. Los extractos orgánicos se combinaron y se lavaron con salmuera, después se secaron sobre sulfato sódico. El agente de secado se eliminó por filtración y el disolvente se eliminó al vacío para producir el compuesto del título (241 mg) en forma de un sólido incoloro. Se observó un solvato de * 0,45 diclorometano en la RMN de protones. RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ: 10,33 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,69 (d, *J* = 1,3 Hz, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,53-7,58 (m, 1H), 7,37-7,41 (m, 1H), 7,25-7,27 (m, 2H), 6,93 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,82 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 6,78 (dd, *J* = 8,2; 2,0 Hz, 1H), 6,61 (s, 1H), 5,21 (s, 2H), 5,19 (s, 2H), 4,32 (s, 4H), 2,29 (s, 3H).

30

35

Ejemplo 1157: Ácido (R)-2-((5-cloro-2-((3-cianobencil)oxi)-4-((3-(2,3-dihidrobenzo[b] [1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)bencil)amino)-3-hidroxipropanoico

5

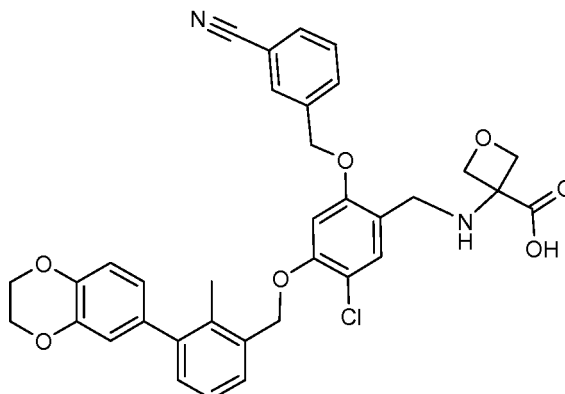
Se disolvieron 3-((4-cloro-5-((3-(2,3-dihidrobenzo[b] [1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)-2-formilfenoxi)metil)benzocianuro, 0,45 cloruro de metileno (32 mg, 0,057 mmol) en dimetilformamida (568 μ l), se añadió D-serina (9,9 mg, 0,094 mmol), metanol (142 μ l) y ácido acético (14,2 μ l). Se añadió cianoborohidruro sódico (8,8 mg, 0,140 mmol) a la solución de reacción opaca. La reacción se tapó y se agitó a temperatura ambiente durante 2 días. La reacción se diluyó hasta aproximadamente 2 ml usando tetrahidrofurano y se agregaron 2 gotas de agua para ayudar a solubilizar las sales. La reacción se filtró a través de un filtro de jeringa de 0,45 μ m y el producto se purificó por HPLC de fase inversa usando las condiciones siguientes: Columna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 μ m; Fase móvil A: 5:95 de metanol:agua con acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de metanol:agua con acetato amónico 10 mM; Gradiente: 50-100 % de B durante 15 minutos, después una retención de 5 minutos a 100 % de B; Flujo: 20 ml/minuto Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron a través de evaporación por centrifugación.

El rendimiento del producto fue de 17,1 mg, y su pureza estimada por análisis LCMS fue del 94 %. Se usaron dos inyecciones de LCMS analítica para determinar la pureza final. RMN 1 H (DMSO- d_6) δ : 8,01 (s, 1H), 7,90 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,61 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,43 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,20-7,27 (m, 1H), 7,15-7,19 (m, 1H), 7,11 (s, 1H), 6,92 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,68-6,83 (m, 2H), 5,27-5,37 (m, 2H), 5,24 (s, 2H), 4,28 (s, 4H), 3,93-4,04 (m, 2H), 3,60-3,75 (m, 3H), 3,47 (s a, 4H), 3,18 (t, J = 5,3 Hz, 1H), 2,23 (s, 3H). LCMS Condición A: 1,79 minutos, M-1: 613, Masa exacta: 614.

25

Los siguientes ejemplos se prepararon del mismo modo que el ácido (R)-2-((5-cloro-2-((3-cianobencil)oxi)-4-((3-(2,3-dihidrobenzo[b] [1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)bencil)amino)-3-hidroxipropanoico a partir de 3-((4-cloro-5-((3-(2,3-dihidrobenzo[b] [1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)-2-formilfenoxi)metil)benzocianuro y las aminas apropiadas en una reacción de aminación reductora.

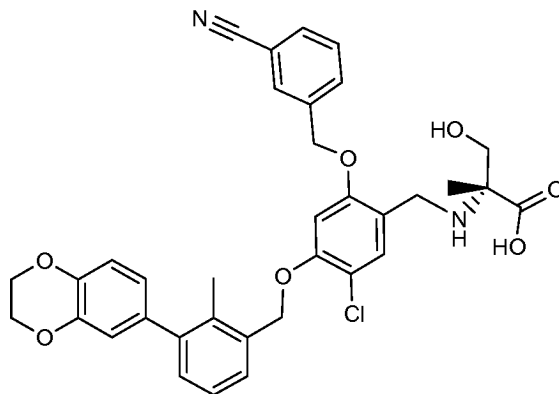
30

Ejemplo 1243: Ácido 3-((5-cloro-2-((3-cianobencil)oxi)-4-((3-(2,3-dihidrobenzo[b] [1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)bencil)amino)oxetano-3-carboxílico

35

Condición M de LCMS: 2,85 minutos, M-1= 625,5. RMN 1 H (DMSO- d_6) δ 7,97 (s a, 1H), 7,85 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,61 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,37-7,47 (m, 2H), 7,19-7,26 (m, 1H), 7,17 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,07 (s a, 1H), 6,88-6,95 (m, 1H), 6,68-6,80 (m, 2H), 5,29 (s, 2H), 5,23 (s, 2H), 4,68 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 4,40-4,48 (m, 2H), 4,28 (s, 4H), 3,65-3,72 (m, 1H), 2,23 (s, 3H).

Ejemplo 1244: Ácido (R)-2-((5-cloro-2-((3-cianobencil)oxi)-4-((3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)bencil)amino)-3-hidroxi-2-metilpropanoico

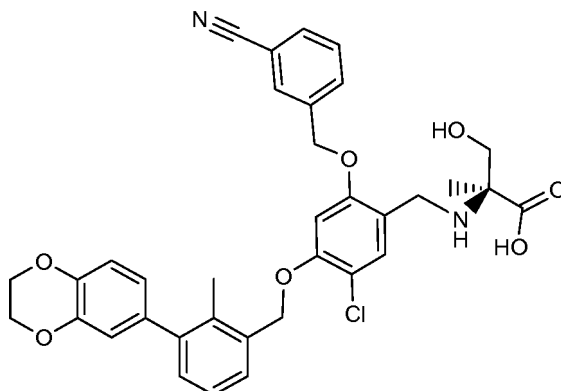


5

LCMS Condición A: 1,79 minutos, M-1= 627,5. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 8,01 (s, 1H), 7,92 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,61 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,42 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,19-7,26 (m, 1H), 7,14-7,19 (m, 1H), 7,10 (s, 1H), 6,92 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,69-6,79 (m, 2H), 5,27-5,35 (m, 2H), 5,25 (s, 2H), 4,28 (s, 4H), 3,97 (s, 2H), 3,50-3,68 (m, 3H), 2,23 (s, 3H), 1,25 (s, 3H).

10

Ejemplo 1245: Ácido (S)-2-((5-cloro-2-((3-cianobencil)oxi)-4-((3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)bencil)amino)-3-hidroxi-2-metilpropanoico

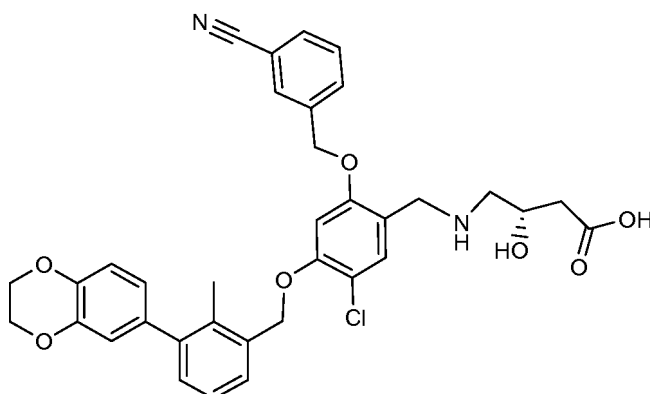


15

Condición M de LCMS: 2.85 minutos, M+1=629,4, M-1= 627,3. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 8,01 (s, 1H), 7,92 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,61 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,42 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,19-7,26 (m, 1H), 7,14-7,19 (m, 1H), 7,10 (s, 1H), 6,92 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,69-6,79 (m, 2H), 5,27-5,35 (m, 2H), 5,25 (s, 2H), 4,28 (s, 4H), 3,97 (s, 2H), 3,50-3,68 (m, 3H), 2,23 (s, 3H), 1,25 (s, 3H).

20

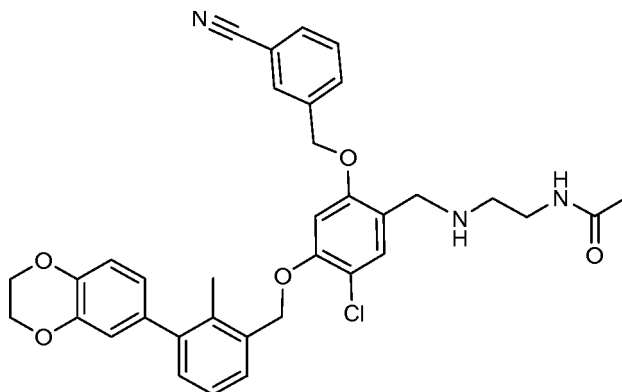
Ejemplo 1246: Ácido (S)-4-((5-cloro-2-((3-cianobencil)oxi)-4-((3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)bencil)amino)-3-hidroxi-2-metilbutanoico



25

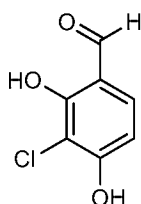
Condición M de LCMS: 2.85 minutos, M+1=629,5, M-1= 627,5. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 7,96 (s, 1H), 7,85 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,58-7,66 (m, 1H), 7,39-7,48 (m, 2H), 7,23 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,13-7,19 (m, 1H), 7,09 (s, 1H), 6,92 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,70-6,80 (m, 2H), 5,29 (s, 2H), 5,23 (s, 2H), 4,27 (s, 4H), 3,91-4,00 (m, 1H), 3,81 (s a, 2H), 2,65 (s a, 2H), 2,40 (dd, J = 15,4; 4,8 Hz, 1H), 2,27 (dd, J = 15,4; 6,6 Hz, 1H), 2,23 (s, 3H).

5 **Ejemplo 1247:** N-(2-((5-cloro-2-((3-cianobencil)oxi)-4-((3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)bencil)amino)etil)acetamida



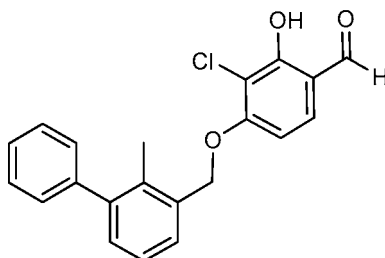
10 Condición M de LCMS: 2,96 minutos, M+1=612,2. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 7,96 (s, 1H), 7,91 (t, J = 5,1 Hz, 1H), 7,83 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 7,63 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,40-7,46 (m, 2H), 7,21-7,27 (m, 1H), 7,15-7,19 (m, 1H), 7,08 (s, 1H), 6,92 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,77 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 6,74 (dd, J = 8,3; 2,0 Hz, 1H), 5,29 (s, 2H), 5,23 (s, 2H), 4,28 (s, 4H), 3,75 (s, 2H), 3,13-3,20 (m, 2H), 2,61 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 2,23 (s, 3H), 1,78 (s, 3H).

15 Intermedio: 3-cloro-2,4-dihidroxibenzaldehído



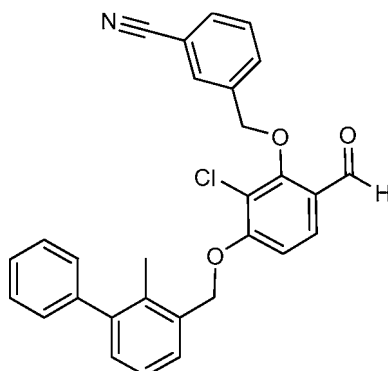
20 Se preparó 3-Cloro-2,4-dihidroxibenzaldehído usando el procedimiento de la bibliografía Ciufolini, M.A.; Tan, J.S. *Org. Lett.* **2006**, *8*(21), 4771-4774, material complementario página 4. El compuesto se purificó adicionalmente por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando acetato de etilo al 30 % en hexanos (v/v) como eluyente. RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ: 12,01 (s, 1H), 9,74 (s, 1H), 7,43 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,73 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,33 (s a, 1H).

25 Intermedio: 3-((2-cloro-6-formil-3-((2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)metoxi)fenoxi)metil)benzonitrilo



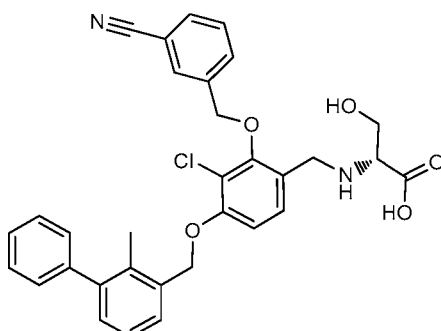
30 Gota a gota se añadió azodicarboxilato de diisopropilo (0,758 ml, 3,82 mmol) en tetrahidrofurano (8,5 ml) a una solución enfriada (0 °C) de 3-cloro-2,4-dihidroxibenzaldehído (600 mg, 3,48 mmol), trifetilfosfina (1016 mg, 3,87 mmol) y 2-metil-3-bifenilmetanol (758 mg, 3,82 mmol) en tetrahidrofurano seco (8,5 ml). La mezcla de reacción resultante se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente con agitación durante la noche. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice empleando hexanos al 60 % en diclorometano (v/v) como eluyente para producir 491 mg del compuesto del título en forma de un sólido incoloro, RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ: 11,80 (s, 1H), 9,77 (s, 1H), 7,47-7,50 (m, 2H), 7,42-7,46 (m, 2H), 7,35-7,40 (m, 1H), 7,31-7,34 (m, 2H), 7,28-7,31 (m, 2H), 6,78 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 5,30 (s, 2H), 2,28 (s, 3H).

Intermedio: 3-((2-cloro-6-formil-3-((2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)metoxi)fenoxi)metil)benzonitrilo



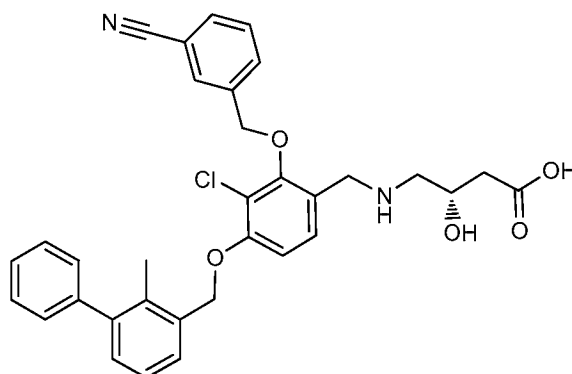
5 Se disolvieron 3-cloro-2-hidroxi-4-((2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)metoxi)benzaldehído (80 mg, 0,227 mmol) en dimetilformamida (2,2 ml), después se añadieron carbonato de cesio (88 mg, 0,270 mmol) y bromuro de 3-cianobencilo (50 mg, 0,255 mmol). Se tapó la reacción y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se retiraron las fracciones volátiles al vacío con un evaporador rotatorio y se repartió el residuo de reacción incoloro entre diclorometano y agua. Se lavó el extracto orgánico con salmuera y se secó sobre sulfato sódico. Se filtró el agente de secado y se eliminó el disolvente al vacío para producir 105 mg del compuesto del título como un sólido incoloro. El producto se utilizó sin más purificación. RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ: 10,11 (s, 1H), 7,82 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,77 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,67-7,71 (m, 1H), 7,53-7,58 (m, 1H), 7,50 (dd, J = 7,0; 2,0 Hz, 1H), 7,42-7,47 (m, 2H), 7,35-7,40 (m, 1H), 7,28-7,35 (m, 4H), 7,04 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 5,30 (s, 2H), 5,18 (s, 2H), 2,29 (s, 3H).

15 **Ejemplo 1231: Ácido (R)-2-((3-cloro-2-((3-cianobencil)oxi)-4-((2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)metoxi)bencil)amino)-3-hidroxipropanoico**



20 Se añadieron dimetilformamida (336 μl) y metanol (319 μl) a 3-((2-cloro-6-formil-3-((2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)metoxi)fenoxi)metil)benzonitrilo (30 mg, 0,064 mmol) y D-serina (10,8 mg, 0,103 mmol). Se añadió dimetilformamida (336 μl) a la suspensión de reacción, seguido de ácido acético (16,8 μl). La reacción se calentó suavemente, se agitó en vórtex y se enfrió hasta la temperatura ambiente. La reacción fue una mezcla semiopaca. Se añadió cianoborohidruro de sodio (10,6 ml, 0,169 mmol) a la reacción y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 días. Los volátiles se eliminaron de la reacción al vacío usando un evaporador rotatorio. Se añadió dimetilformamida (1 ml) al residuo de reacción con algo de acetonitrilo y tetrahidrofurano en un intento de solubilizar. La mezcla de reacción se calentó, después se filtró a través de un filtro de jeringa de 0,45 μm. Después de la refrigeración se produce precipitación. Eliminar los disolventes al vacío y volver a disolver el residuo de la reacción en tetrahidrofurano (1 ml) y dimetilformamida (1 ml). El material en bruto se purificó a través de LC/MS preparativa con las siguientes condiciones: Columna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 μm; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Gradiente: 50-90 % de B durante 15 minutos, después una retención de 8 minutos a 100 % de B; Flujo: 20 ml/minuto. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron a través de evaporación por centrifugación. El rendimiento del producto fue de 13,7 mg, y su pureza estimada por análisis LCMS fue del 98 %. Se usaron dos inyecciones de LCMS analítica para determinar la pureza final. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 7,99 (s, 1H), 7,91 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,64 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,41-7,49 (m, 3H), 7,35-7,41 (m, 1H), 7,27-7,34 (m, 3H), 7,21 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 5,27 (s, 2H), 5,04-5,12 (m, 2H), 3,94-4,01 (m, 1H), 3,85-3,93 (m, 1H), 3,58-3,69 (m, 3H), 3,18 (t, J = 4,6 Hz, 1H), 2,22 (s, 3H), 1,23 (s a, 1H). LCMS Condición A: 1,89 minutos, M-1: 555, M+H: 557; Masa exacta: 556.

40 **Ejemplo 1232: Ácido (S)-4-((3-cloro-2-((3-cianobencil)oxi)-4-((2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)metoxi)bencil)amino)-3-hidroxibutanoico**

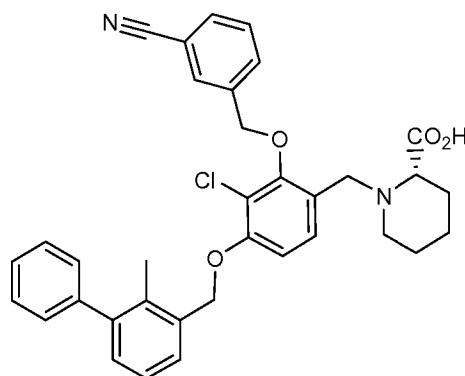


Se añadieron dimetilformamida (336 μ l) y metanol (319 μ l) a 3-((2-cloro-6-formil-3-((2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)metoxi)fenoxi)metil)benzonitrilo (30 mg, 0,064 mmol) y ácido (S)-4-amino-3-hidroxi-butanoico (8,1 mg, 0,068 mmol), dimetilformamida (336 μ l) a la suspensión de reacción, después ácido acético (16,8 μ l). La reacción se calentó suavemente, se agitó en vórtex y se enfrió hasta la temperatura ambiente. La reacción fue una mezcla semiopaca. Se añadió cianoborohidruro de sodio (10,3 mg, 0,164 mmol) a la reacción y la reacción se tapó y se agitó a temperatura ambiente durante 5 días. Se añadió tetrahidrofurano (0,9 ml) a la reacción y la reacción se filtró a través de un filtro de jeringa de 0,45 μ m. El material en bruto se purificó a través de LC/MS preparativa con las siguientes condiciones: Columna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 μ m; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Gradiente: 40-100 % de B durante 15 minutos, después una retención de 5 minutos a 100 % de B; Flujo: 20 ml/minuto Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron a través de evaporación por centrifugación.

El rendimiento del producto fue de 1,7 mg, y su pureza estimada por análisis LCMS fue del 100 %. Se usaron dos inyecciones de LCMS analítica para determinar la pureza final. RMN 1 H (DMSO- d_6) δ : 7,95 (s, 1H), 7,86 (dd, J = 16,5; 8,1 Hz, 2H), 7,65 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,43-7,48 (m, 2H), 7,35-7,41 (m, 2H), 7,27-7,34 (m, 3H), 7,14-7,25 (m, 2H), 5,25 (s, 2H), 5,07 (s, 2H), 3,86-3,92 (m, 1H), 3,33-3,76 (m, 3H), 2,51 (s, 1H), 2,33-2,40 (m, 1H), 2,17-2,25 (m, 4H), 1,90 (s, 1H), 1,03 (d, J = 5,9 Hz, 1H). LCMS Condición A: 1,96 minutos, M-1: 569,3, M+H: 571,3; Masa exacta: 570.

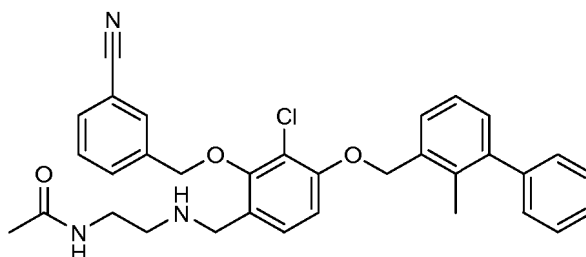
Los siguientes ejemplos se prepararon por aminación reductora en de la misma manera que ácido (S)-4-((3-cloro-2-((3-cianobencil)oxi)-4-((2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)metoxi)bencil)amino)-3-hidroxi-butanoico a partir de 3-((2-cloro-6-formil-3-((2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)metoxi)fenoxi)metil)benzonitrilo y una amina apropiada.

Ejemplo 1233: Ácido (S)-1-(3-cloro-2-(3-cianobenciloxi)-4-((2-metilbifenil-3-il)metoxi)bencil)piperidin-2-carboxílico



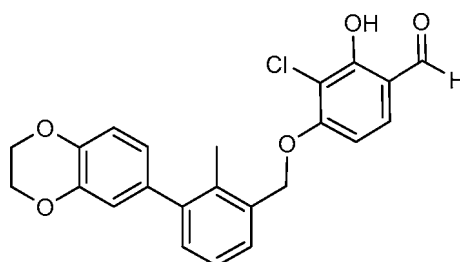
LCMS Condición A: 2,12 minutos, M+1= 581,3, M-1= 579,3. RMN 1 H (DMSO- d_6) δ 7,96 (s, 1H), 7,88 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,60-7,68 (m, 1H), 7,52 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,43-7,49 (m, 2H), 7,27-7,41 (m, 5H), 7,21 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 5,25 (s, 2H), 4,99-5,15 (m, 2H), 3,80 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 3,56 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 3,11 (t, J = 5,3 Hz, 1H), 2,86 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 2,23 (s, 4H), 1,64-1,74 (m, 2H), 1,33-1,48 (m, J = 11,7 Hz, 4H).

Ejemplo 1234: N-(2-(3-cloro-2-(3-cianobenciloxi)-4-((2-metilbifenil-3-il)metoxi)bencil)amino)etil)acetamida



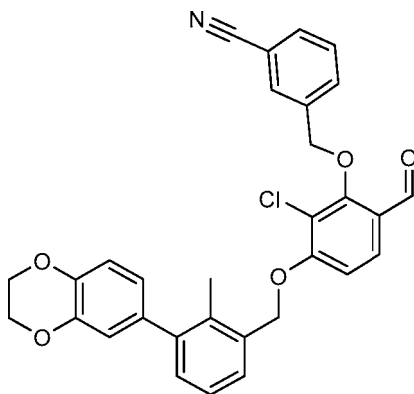
5 LCMS Condición A: 2,27 minutos, M+1= 554,3. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 7,95 (s, 1H), 7,86 (t, J = 8,9 Hz, 2H), 7,77 (t, J = 5,3 Hz, 1H), 7,60-7,69 (m, 1H), 7,52 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,42-7,49 (m, 2H), 7,27-7,41 (m, 5H), 7,21 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,16 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 5,25 (s, 2H), 5,07 (s, 2H), 3,66 (s, 2H), 3,10 (c, J = 6,4 Hz, 2H), 2,51-2,54 (m, 2H), 2,23 (s, 3H), 1,76 (s, 3H).

Intermedio: 3-cloro-4-((3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)-2-hidroxibenzaldehído

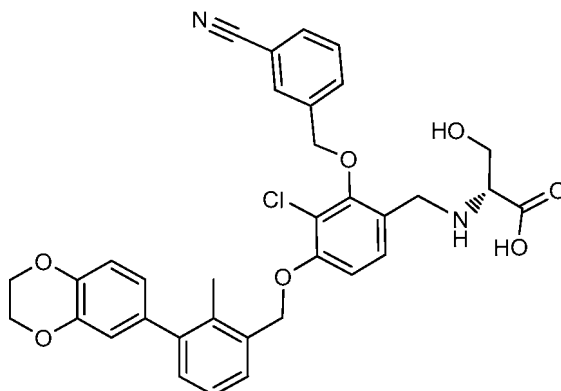


10 Gota a gota se añadió azodicarboxilato de diisopropilo (0,253 ml, 1,275 mmol) en tetrahidrofurano (2,5 ml) a una solución enfriada (0 °C) de 3-cloro-2,4-dihidroxi-benzaldehído (200 mg, 1,159 mmol), trifenilfosfina (342 mg, 1,304 mmol) y (3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilfenil)metanol (340 mg, 1,327 mmol) en tetrahidrofurano seco (2,9 ml). La mezcla de reacción resultante se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente con agitación durante la noche. El producto de reacción en bruto se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (55 g) usando hexanos al 30 % en diclorometano como eluyente para producir 174 mg del compuesto del título en forma de un sólido incoloro. RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ 11,80 (s, 1H), 9,77 (s, 1H), 7,42-7,51 (m, 2H), 7,23-7,27 (m, 2H), 6,92 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,84 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,75-6,81 (m, 2H), 5,28 (s, 2H), 4,32 (s, 4H), 2,29 (s, 3H).

20 Intermedio: 3-((2-cloro-3-((3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)-6-formilfenoxi)metil)benzonitrilo



25 Se disolvió 3-cloro-4-((3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)-2-hidroxibenzaldehído (151 mg, 0,368 mmol) en dimetilformamida (3,5 ml). Fue necesario calentar suavemente la reacción para disolver sustrato en dimetilformamida. Se añadieron los reactivos carbonato de cesio (150 mg, 0,460 mmol) y bromuro de 3-cianobencilo (79 mg, 0,404 mmol) y la reacción se tapó y se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se retiraron las fracciones volátiles al vacío con un evaporador rotatorio y se repartió el residuo de reacción incoloro entre diclorometano y agua. La capa acuosa se extrajo con diclorometano. Los extractos orgánicos se combinaron y se lavaron con salmuera, después se secaron sobre sulfato sódico. El agente de secado se eliminó por filtración y el disolvente se eliminó al vacío para producir 105 mg del compuesto del título como un sólido incoloro. El producto se utilizó sin más purificación. RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ: 10,11 (d, J = 0,5 Hz, 1H), 7,79-7,85 (m, 2H), 7,77 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,69 (dt, J = 7,8; 1,3 Hz, 1H), 7,52-7,58 (m, 1H), 7,46 (dd, J = 6,5; 2,5 Hz, 1H), 7,27-7,30 (m, J = 3,9 Hz, 2H), 7,03 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,93 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,85 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,80 (dd, J = 8,3; 2,1 Hz, 1H), 5,28 (s, 2H), 5,17 (s, 2H), 4,32 (s, 4H), 2,31 (s, 3H).

Ejemplo 1235: Ácido (R)-2-((3-cloro-2-((3-cianobencil)oxi)-4-((3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)bencil)amino)-3-hidroxiopropanoico

5

Se añadieron dimetilformamida (284 μ l) y metanol (270 μ l) a 3-((2-cloro-3-((3-(2,3-dihidrobenzo [b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)-6-formilfenoxi)metil)benzonitrilo (30 mg, 0,057 mmol) y D-serina (10,7 mg, 0,102 mmol). Se añadió dimetilformamida (284 μ l) a la suspensión de reacción, seguido de ácido acético (14,2 μ l). Se añadió cianoborohidruro de sodio (7,2 mg, 0,115 mmol) a la reacción y la reacción se agitó en vórtex, después se tapó y se agitó a temperatura ambiente durante 2 días. A la reacción se añadió agua (2 gotas) y tetrahidrofurano (0,9 ml). La reacción se sometió a agitación en vórtex mezclando, después se filtró a través de un filtro de jeringa de 0,45 μ m. El material en bruto se purificó a través de LC/MS preparativa con las siguientes condiciones: Columna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 μ m; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Gradiente: 40-80 % de B durante 15 minutos, después una retención de 5 minutos a 100 % de B; Flujo: 20 ml/minuto. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron a través de evaporación por centrifugación.

10

15

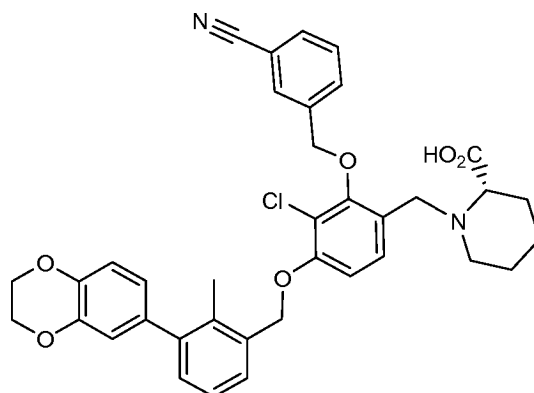
El rendimiento del producto fue de 10,9 mg, y su pureza estimada por análisis LCMS fue del 96 %. Se usaron dos inyecciones de LCMS analítica para determinar la pureza final. RMN 1 H (DMSO- d_6) δ 7,99 (s, 1H), 7,91 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,64 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,26 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,14-7,22 (m, 2H), 6,92 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,72-6,80 (m, 2H), 5,24 (s, 2H), 5,02-5,15 (m, 2H), 4,28 (s, 4H), 3,92-3,99 (m, 1H), 3,87 (t, J = 13,6 Hz, 1H), 3,55-3,69 (m, 3H), 3,39 (s a, 2H), 2,23 (s, 3H). LCMS Condición A: 1,77 minutos, M-1: 613,5, M+H: 615,5; Masa exacta: 614.

20

25

Los ejemplos siguientes se prepararon por aminación reductora de la misma manera que el ácido (R)-2-((3-cloro-2-((3-cianobencil)oxi)-4-((3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)bencil)amino)-3-hidroxiopropanoico a partir de 3-((2-cloro-3-((3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)-6-formilfenoxi)metil)benzonitrilo y una amina apropiada.

30

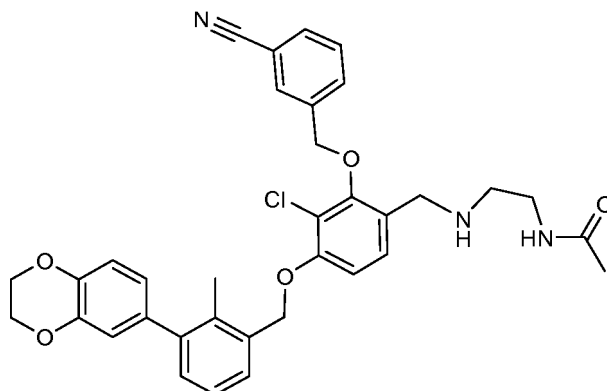
Ejemplo 1236: Ácido (S)-1-(3-cloro-2-(3-cianobenciloxi)-4-(3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbenciloxi)bencil)piperidin-2-carboxílico

35

LCMS Condición A: 2,07 minutos, M+1= 639,4, M-1= 637,4. RMN 1 H (DMSO- d_6) δ 7,95 (s, 1H), 7,88 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,64 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,26 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,13-7,21 (m, 2H), 6,92 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,71-6,81 (m, 2H), 5,23 (s, 2H), 4,98-5,15 (m, 2H), 4,28 (s, 4H), 3,76-3,83 (m, 1H), 3,33-3,63 (m, 7H), 3,12 (t, J = 5,0 Hz, 1H), 2,80-2,88 (m, J = 8,8 Hz, 1H), 2,23 (s, 4H), 1,70 (s a, 2H), 1,42 (s a, 4H).

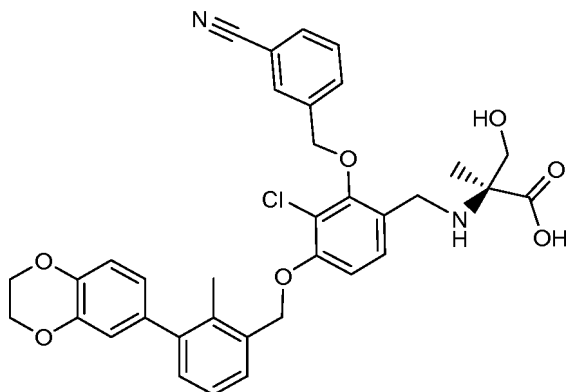
40

Ejemplo 1237: N-(2-((3-cloro-2-((3-cianobencil)oxi)-4-((3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)bencil)amino)etil)acetamida



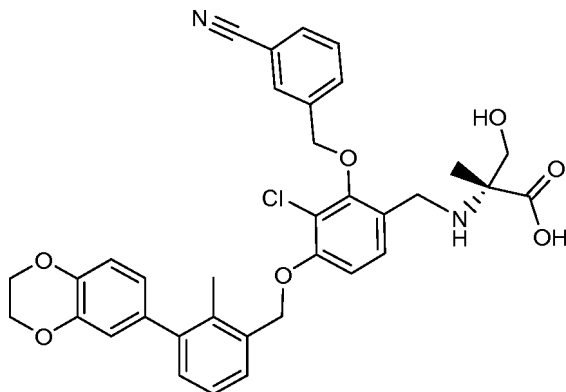
5 LCMS Condición A: 2,15 minutos, M+1= 612,3. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 7,97 (s, 1H), 7,88 (dd, J = 13,6; 7,7 Hz, 3H), 7,61-7,71 (m, 1H), 7,48 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,27 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,11-7,22 (m, 2H), 6,93 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,71-6,82 (m, 2H), 5,24 (s, 2H), 5,08 (s, 2H), 4,29 (s, 4H), 3,14 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 2,57 (s a, 2H), 2,24 (s, 3H), 1,77 (s, 3H).

10 **Ejemplo 1238: Ácido (S)-2-((3-cloro-2-((3-cianobencil)oxi)-4-((3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)bencil)amino)-3-hidroxi-2-metilpropanoico**



15 LCMS Condición A: 2,03 minutos, M+1= 629,4, M-1= 627,3. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 8,00 (s, 1H), 7,93 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,64 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,23-7,29 (m, 1H), 7,19 (dd, J = 17,2; 8,1 Hz, 2H), 6,92 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,71-6,81 (m, 2H), 5,26 (s, 2H), 5,04-5,16 (m, 2H), 4,28 (s, 4H), 3,83-3,95 (m, 2H), 3,48-3,61 (m, 3H), 2,23 (s, 3H), 1,21 (s, 3H).

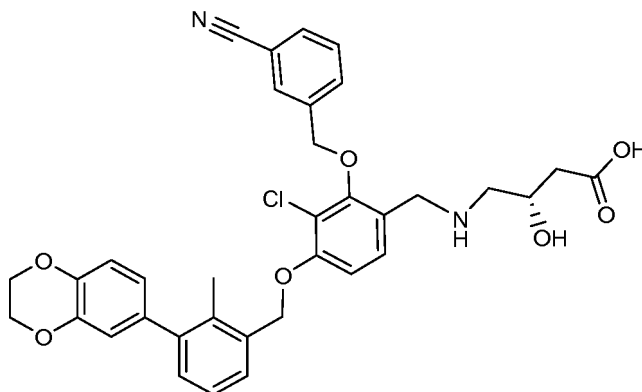
20 **Ejemplo 1239: Ácido (R)-2-((3-cloro-2-((3-cianobencil)oxi)-4-((3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)bencil)amino)-3-hidroxi-2-metilpropanoico**



25 LCMS Condición A: 2,03 minutos, M+1= 629,4, M-1= 627,3. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 8,00 (s, 1H), 7,93 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,64 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,23-7,29 (m, 1H), 7,19 (dd, J = 17,2;

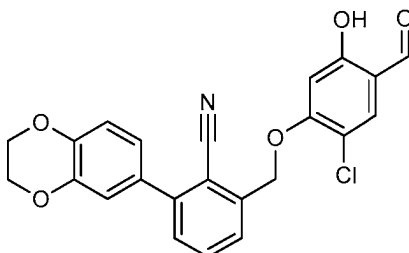
8,1 Hz, 2H), 6,92 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 6,71-6,81 (m, 2H), 5,26 (s, 2H), 5,04-5,16 (m, 2H), 4,28 (s, 4H), 3,83-3,95 (m, 2H), 3,48-3,61 (m, 3H), 2,23 (s, 3H), 1,21 (s, 3H).

5 **Ejemplo 1240: Ácido (S)-4-((3-cloro-2-((3-cianobencil)oxi)-4-((3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)bencil)amino)-3-hidroxi-butanoico**



10 LCMS Condición A: 1,83 minutos, $M+1 = 629,3$, $M-1 = 627,3$. RMN ^1H (DMSO- d_6) δ 7,95 (s, 1H), 7,86 (dd, $J = 15,4$; 8,4 Hz, 2H), 7,65 (t, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,47 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 7,37 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,26 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,12-7,21 (m, 2H), 6,92 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 6,72-6,80 (m, 2H), 5,23 (s, 2H), 4,98-5,09 (m, 2H), 4,29-4,51 (m, 1H), 4,28 (s, 4H), 3,86-3,94 (m, 1H), 3,23-3,74 (m, 2H), 2,52 (s, 1H), 2,33-2,42 (m, 1H), 2,17-2,25 (m, 4H).

15 Intermedio: 2-((2-cloro-4-formil-5-hidroxifenoxi)metil)-6-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4] dioxin-6-il)benzonitrilo

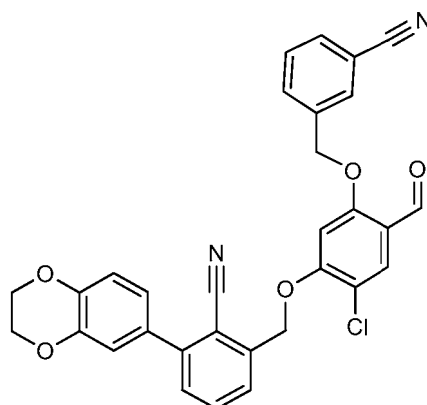


20 Gota a gota se añadió azodicarboxilato de diisopropilo (0,160 ml, 0,810 mmol) en tetrahidrofurano (2 ml) a una solución enfriada (0 °C) de 5-cloro-2,4-dihidroxi-benzaldehído (127 mg, 0,736 mmol), trifenilfosfina (212 mg, 0,810 mmol) y 2-((2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-6-(hidroximetil)benzonitrilo (211,6 mg, 0,792 mmol) en tetrahidrofurano seco (5 ml). La mezcla de reacción resultante se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente con agitación durante la noche. El disolvente se retiró de la mezcla de reacción y la mezcla se disolvió en diclorometano y se añadieron hexanos. El producto en bruto se aplicó a un cartucho Isco redi-sep de 24 g de gel de sílice y se realizó cromatografía en un sistema Biotage Isolera One usando las condiciones siguientes: CV= volumen de columna= 33,6 ml; % de A= Hexanos; % de B= Diclorometano; Longitud de onda de recolección = 254 nm, Caudal = 35 ml/minutos; Gradiente: 70 % de B a 100 % de B con el siguiente gradiente:

30 1 A/B 70 % 2,0 CV
2 A/B 70 % - 90 % 4,0 CV
3 A/B 90 % 3,0 CV
4 A/B 90 % - 100 % 2,0 CV
5 A/B 100 % 5,4 CV

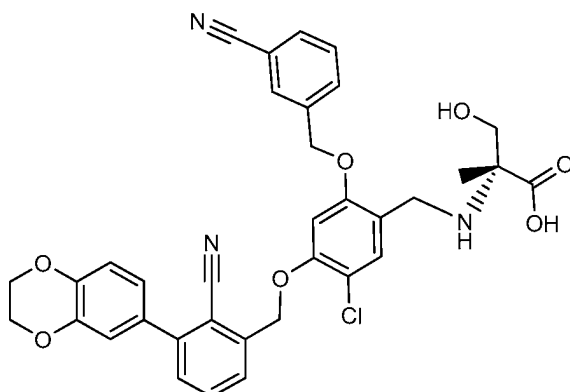
35 Las fracciones se analizaron adicionalmente usando TLC y las fracciones de producto puro se combinaron y el disolvente se eliminó al vacío usando un evaporador rotatorio para producir 83,8 mg del compuesto del título en forma de un sólido incoloro. RMN ^1H (CLOROFORMO- d) δ 11,41 (s, 1H), 9,73 (d, $J = 0,5$ Hz, 1H), 7,70-7,74 (m, 1H), 7,65-7,70 (m, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,48 (dd, $J = 7,6$; 1,3 Hz, 1H), 7,09 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,05-7,08 (m, 1H), 6,98-7,01 (m, 1H), 6,65 (s, 1H), 5,43 (s, 2H), 4,30-4,35 (m, 4H).

40 Intermedio: 2-((2-cloro-5-((3-cianobencil)oxi)-4-formilfenoxi)metil)-6-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4] dioxin-6-il)benzonitrilo



Se disolvió 2-((2-cloro-4-formil-5-hidroxifenoxi)metil)-6-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)benzonitrilo (78,7 mg, 0,187 mmol) en dimetilformamida (2 ml). Se añadieron los reactivos carbonato de cesio (74,4 mg, 0,228 mmol) y bromuro de 3-cianobencilo (40,7 mg, 0,208 mmol) y la reacción se tapó y se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se retiraron las fracciones volátiles al vacío con un evaporador rotatorio y se repartió el residuo de reacción de color amarillo claro entre diclorometano y agua. La capa acuosa se extrajo con diclorometano. Los extractos orgánicos se combinaron y se lavaron con salmuera, después se secaron sobre sulfato sódico. El agente de secado se eliminó por filtración y el disolvente se eliminó al vacío para producir 106 mg del compuesto del título como un sólido de color amarillo claro. El producto se utilizó sin más purificación. RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ 10,35 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,64-7,79 (m, 5H), 7,52-7,58 (m, 1H), 7,49 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,03-7,07 (m, 1H), 6,98-7,03 (m, 1H), 6,71 (s, 1H), 5,46 (s, 2H), 5,24 (s, 2H), 4,34 (s, 4H).

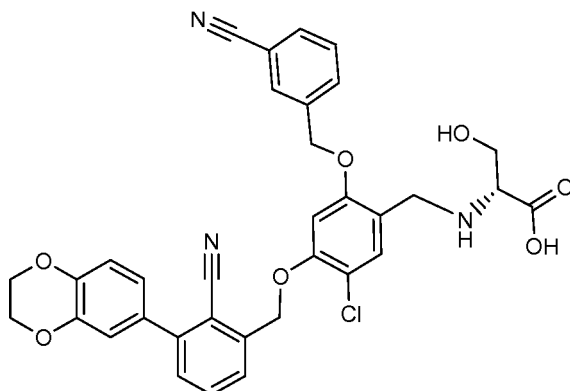
Ejemplo 1241: Ácido (R)-2-((5-cloro-4-((2-ciano-3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)encil)oxi)-2-((3-cianobencil)oxi)encil)amino)-3-hidroxi-2-metilpropanoico



2-((2-Cloro-5-((3-cianobencil)oxi)-4-formilfenoxi)metil)-6-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)benzonitrilo, 0,2 acetoniitrilo (20 mg, 0,037 mmol) se disolvieron en dimetilformamida (436 µl). Era necesario calentar suavemente para disolver. Se añadió D-metilserina (13,8 mg, 0,116 mmol) a la de reacción, seguido de ácido acético (21,8 µl). Se añadió cianoborohidruro de sodio (6,9 mg, 0,110 mmol) a la reacción heterogénea amarilla y la reacción se agitó en vórtex, después se tapó y se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 días. La reacción se diluyó usando tetrahidrofurano, se calentó usando una pistola térmica y se filtró a través de una jeringa de filtro de 0,45 µm para purificar mediante HPLC. El material en bruto se purificó a través de LC/MS preparativa con las siguientes condiciones: Columna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: 5:95 de acetoniitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de acetoniitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Gradiente: 30-70 % de B durante 15 minutos, después una retención de 5 minutos a 100 % de B; Flujo: 20 ml/minuto Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron a través de evaporación por centrifugación. El rendimiento del producto fue de 11,7 mg, y su pureza estimada por análisis LCMS fue del 96 %. Se usaron dos inyecciones de LCMS analítica para determinar la pureza final. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 7,99 (s a, 1H), 7,91 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,71-7,78 (m, 1H), 7,68 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,52-7,63 (m, 3H), 7,10 (d, J = 12,8 Hz, 2H), 6,95-7,07 (m, 2H), 5,42 (s a, 2H), 5,26-5,35 (m, 2H), 4,31 (s a, 4H), 3,92-4,03 (m, 2H), 3,49-3,70 (m, 1H), 1,26 (s, 3H). Condición M: LCMS: 2,70 minutos, M-1: 638,5; Masa exacta: 639.

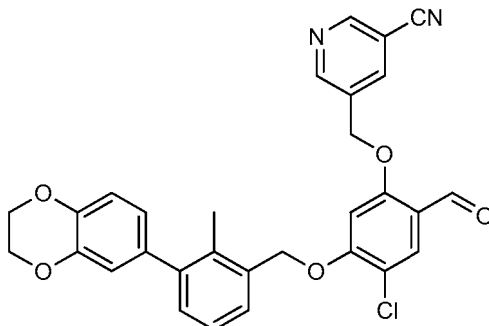
El compuesto del título se preparó por aminación reductora de la misma manera que ácido (R)-2-((5-cloro-4-((2-ciano-3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)encil)oxi)-2-((3-cianobencil)oxi)encil)amino)-3-hidroxi-2-metilpropanoico a partir de 2-((2-cloro-5-((3-cianobencil)oxi)-4-formilfenoxi)metil)-6-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)benzonitrilo y una amina apropiada.

Ejemplo 1242: Ácido (R)-2-((5-cloro-4-((2-ciano-3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)bencil)oxi)-2-((3-cianobencil)oxi)bencil)amino)-3-hidroxiopropanoico



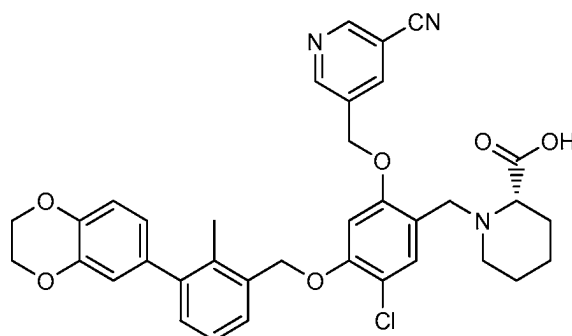
5 El compuesto del título se preparó por aminación reductora de la misma manera que ácido (R)-2-((5-cloro-4-((2-ciano-3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)bencil)oxi)-2-((3-cianobencil)oxi)bencil)amino)-3-hidroxi-2-metilpropanoico a partir de ácido 2-((2-cloro-5-((3-cianobencil)oxi)-4-formilfenoxi)metil)-6-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)benzonitrilo y (R)-2-amino-3-hidroxiopropanoico. Condición M de LCMS: 2,6 minutos, M-1= 624,3. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 7,99 (s, 1H), 7,89 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,74-7,79 (m, 1H), 7,68 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 7,56-7,63 (m, 2H), 7,52 (s, 1H), 7,12 (s, 1H), 7,10 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,04-7,08 (m, 1H), 7,00-7,04 (m, 1H), 5,41 (s, 2H), 5,26-5,35 (m, 2H), 5,06 (s a, 1H), 4,28-4,35 (m, 4H), 3,97 (s, 2H), 3,67-3,74 (m, 1H), 3,59-3,66 (m, 1H), 3,20 (s a, 1H).

15 Intermedio: 5-((4-cloro-5-((3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)-2-formilfenoxi)metil)nicotinonitrilo



20 Carbonato de cesio (159 mg, 0,487 mmol), 5-cloro-4-((3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)-2-hidroxi-benzaldehído (100 mg, 0,243 mmol) se combinaron en dimetilformamida (1 ml). Se añadió 5-(clorometil)nicotinonitrilo (74,3 mg, 0,487 mmol) y se agitó a 75 °C durante 3 horas. La reacción se neutralizó con ácido clorhídrico diluido (0,1 N) y se lavó con agua y salmuera. La porción orgánica se secó sobre sulfato de sodio. El residuo se purificó en una columna de 12 g de gel de sílice eluyendo con de 1:1 a 1:2 de hexano:acetato de etilo para dar el compuesto del título 92 mg, 72 %). LCMS: 1,5 minutos, M+1= 527,3, EM = 526.1 (% B inicial = 0, % final de B = 98, Tiempo de gradiente = 1,5 min, Caudal = 0,8 ml/min, Longitud de onda = 220, Par de disolventes = ACN: Agua: 0,05 % de TFA, Disolvente A = 100 % de agua: 0,05 % de TFA, Disolvente B = ACN al 100 %: 0,05 % de TFA, Columna = Waters Aquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, 1,7U, Temp. del horno = 40 °C).

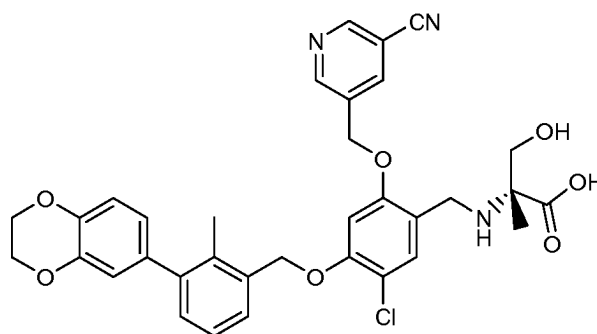
30 **Ejemplo 1244: Ácido (S)-1-(5-cloro-2-((5-cianopiridin-3-il)metoxi)-4-((3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)bencil)piperidin-2-carboxílico**



Una solución en dimetilformamida (1 ml) de 5-((4-cloro-5-((3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)-2-formilfenoxi)metil)nicotinonitrilo (19 mg, 0,036 mmol) se añadió a ácido (S)-piperidin-2-carboxílico (4,66 mg, 0,036 mmol) a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadieron cianoborohidruro de sodio (6,80 mg, 0,108 mmol) y ácido acético (2,064 μ l, 0,036 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El material en bruto se purificó a través de LC/MS preparativa con las siguientes condiciones: Columna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 μ m; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Gradiente: 45-85 % de B durante 15 minutos, después una retención de 5 minutos a 100 % de B; Flujo: 20 ml/minuto Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron a través de evaporación por centrifugación. El rendimiento del producto fue de 5,1 mg (22 %) y su pureza estimada por análisis LCMS fue del 99 %. Se usaron dos inyecciones de LCMS analítica para determinar la pureza final. LCMS Condición A: 1,9 minutos, M+1= 640,4, M-1= 638,3, EM = 639,2. Condición M: LCMS: 2,8 minutos, M+1= 640,4, M-1= 638,4, EM = 639,2. RMN de ^1H (600 MHz, DMSO- d_6) δ 9,01 (d, J = 5,1 Hz, 2H), 8,46 (s, 1H), 7,51 - 7,39 (m, 2H), 7,25 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,11 (s, 1H), 6,93 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,79 (s, 1H), 6,76 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,38 - 5,30 (m, 2H), 5,25 (s, 2H), 4,29 (s, 4H), 3,80 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 3,72 - 3,59 (m, 1H), 3,14 (s a, 1H), 2,31 (s a, 1H), 2,25 (s, 3H), 1,80 (s a, 1H), 1,72 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 1,49 (s a, 3H), 1,37 (s a, 1H).

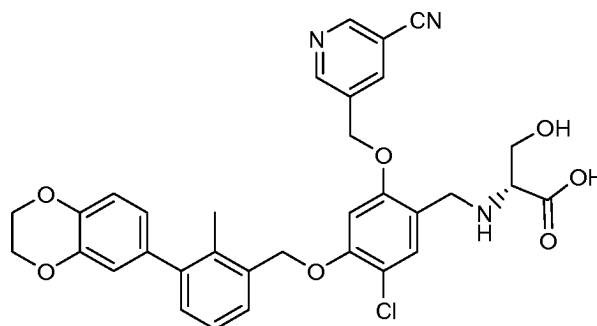
Los siguientes ejemplos se prepararon de la misma manera que el ácido (S)-1-(5-cloro-2-((5-cianopiridin-3-il)metoxi)-4-((3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)bencil)piperidin-2-carboxílico a partir de 5-((4-cloro-5-((3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)-2-formilfenoxi)metil)nicotinonitrilo y la amina apropiada. Los datos de LCMS para estos ejemplos se dan en forma de tabla.

Ejemplo 1248: Ácido (R)-2-((5-cloro-2-((5-cianopiridin-3-il)metoxi)-4-((3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)bencil)amino)-3-hidroxi-2-metilpropanoico



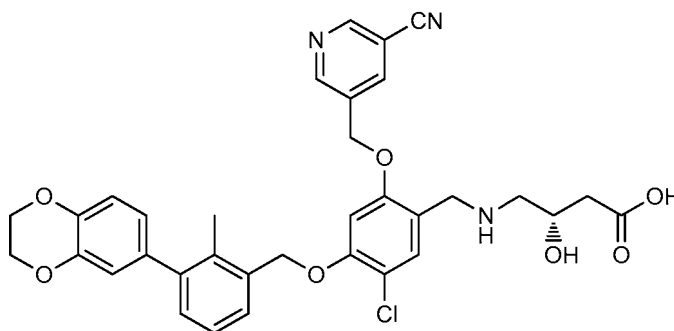
RMN ^1H (600 MHz, DMSO- d_6) δ 9,03 (s, 1H), 9,01 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,44 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,27 - 7,21 (m, 1H), 7,18 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,12 (s, 1H), 6,93 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,78 (s, 1H), 6,75 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,40 - 5,32 (m, 2H), 5,28 (s, 2H), 4,29 (s, 4H), 3,96 (s a, 2H), 3,66 - 3,58 (m, 1H), 3,57 - 3,49 (m, 1H), 2,24 (s, 3H), 1,24 (s, 3H).

Ejemplo 1249: Ácido (R)-2-((5-cloro-2-((5-cianopiridin-3-il)metoxi)-4-((3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)bencil)amino)-3-hidroxi-2-metilpropanoico



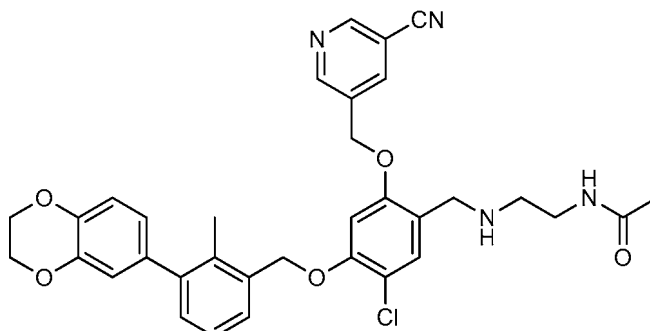
5 RMN de ^1H (600 MHz, DMSO-d_6) δ 9,02 (d, $J = 9,9$ Hz, 2H), 8,52 (s a, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,45 (d, $J = 7,0$ Hz, 1H), 7,25 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,18 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 7,14 (s, 1H), 6,93 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 6,82 - 6,72 (m, 2H), 5,41 - 5,31 (m, 2H), 5,27 (s, 2H), 4,29 (s, 4H), 4,08 - 3,93 (m, 2H), 3,71 (d, $J = 6,2$ Hz, 1H), 3,63 (d, $J = 6,2$ Hz, 1H), 3,17 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H), 2,24 (s, 3H).

10 **Ejemplo 1250: Ácido (S)-4-((5-cloro-2-((5-cianopiridin-3-il)metoxi)-4-((3-(2,3-dihidrobenzo[b] [1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)bencil)amino)-3-hidroxi-butanoico**



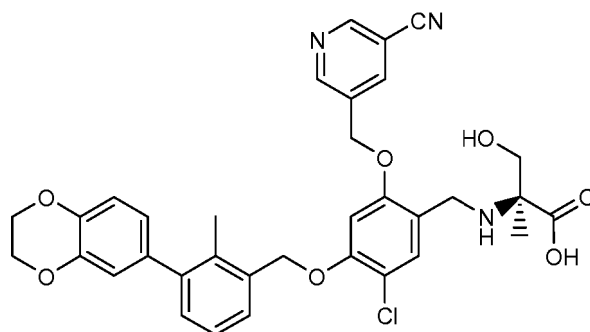
15 RMN ^1H (600 MHz, DMSO-d_6) δ 9,05 - 8,96 (m, 2H), 8,44 (s a, 1H), 7,45 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,42 - 7,37 (m, 1H), 7,27 - 7,22 (m, 1H), 7,19 - 7,15 (m, 1H), 7,13-7,05 (m, 1H), 6,96 - 6,87 (m, 1H), 6,81 - 6,69 (m, 2H), 5,39 - 5,29 (m, 2H), 5,27 - 5,19 (m, 2H), 4,33 - 4,21 (m, 4H), 3,78 - 3,67 (m, 1H), 3,66 - 3,43 (m, 2H), 2,59 - 2,53 (m, 2H), 2,42 - 2,33 (m, 1H), 2,28 - 2,18 (m, 5H).

20 **Ejemplo 1251: N-(2-((5-cloro-2-((5-cianopiridin-3-il)metoxi)-4-((3-(2,3-dihidrobenzo[b] [1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)bencil)amino)etil)acetamida**



25 RMN de ^1H (600 MHz, DMSO-d_6) δ 9,00 (d, $J = 18,0$ Hz, 2H), 8,43 (s a, 1H), 7,79 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 7,45 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,28 - 7,21 (m, 1H), 7,18 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,09 (s, 1H), 6,93 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 6,81 - 6,72 (m, 2H), 5,32 (s, 2H), 5,24 (s, 2H), 4,29 (s, 4H), 3,12 (c, $J = 6,0$ Hz, 2H), 2,55 - 2,51 (m, 2H), 2,25 (s, 3H), 1,93 - 1,85 (m, 5H).

30 **Ejemplo 1252: Ácido (S)-2-(5-cloro-2-((5-cianopiridin-3-il)metoxi)-4-((3-(2,3-dihidrobenzo[b] [1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)bencilamino)-3-hidroxi-2-metilpropanoico**

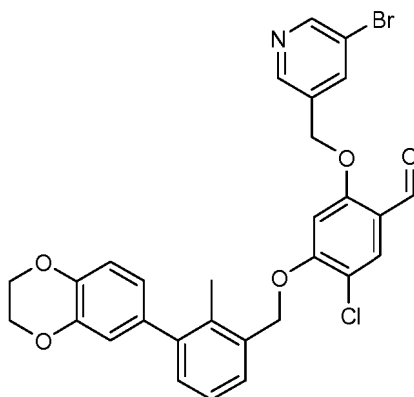


5 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 9,01 (s, 1H), 9,04 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,19 (s, 1H), 7,13 (s, 1H), 6,93 (d, 1H), 6,74-6,80 (m, 2H), 5,36 (s, 2H), 5,27 (s, 2H), 4,29 (s, 4H), 3,60 (d, 1H), 3,52 (d, 1H), 2,90 (s, 1H), 2,74 (s, 1H), 2,24 (s, 3H), 1,23 (s, 3H).

Ejemplo	Método LCMS	RT (min)	M + 1	M-1
Ejemplo 1248: Ácido (R)-2-((5-cloro-2-((5-cianopiridin-3-il)metoxi)-4-((3-(2,3-dihidrobenzo [b] [1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)bencil)amino)-3-hidroxi-2-metilpropanoico	A	1,8	630,3	628,3
Ejemplo 1249: Ácido (R)-2-((5-cloro-2-((5-cianopiridin-3-il)metoxi)-4-((3-(2,3-dihidrobenzo [b] [1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)bencil)amino)-3-hidroxi-2-metilpropanoico	A	1,8	616,3	614,3
Ejemplo 1250: Ácido (S)-4-((5-cloro-2-((5-cianopiridin-3-il)metoxi)-4-((3-(2,3-dihidrobenzo [b] [1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)bencil)amino)-3-hidroxi-2-metilpropanoico	A	1,7	630,3	628,2
Ejemplo 1251: N-(2-((5-cloro-2-((5-cianopiridin-3-il)metoxi)-4-((3-(2,3-dihidrobenzo [b] [1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)bencil)amino)etil)acetamida	M	2,9	613,3	611,4
Ejemplo 1252: Ácido ((S)-2-(5-cloro-2-((5-cianopiridin-3-il)metoxi)-4-((3-(2,3-dihidrobenzo [b] [1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)bencil)amino)-3-hidroxi-2-metilpropanoico	A	1,74	630,2	628,2

Intermedio: 2-((5-bromopiridin-3-il)metoxi)-5-cloro-4-(3-(2,3-dihidrobenzo[b] [1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)benzaldehído

10



15

Carbonato de cesio (159 mg, 0,487 mmol), 5-cloro-4-((3-(2,3-dihidrobenzo[b] [1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)-2-hidroxi-2-metilpropanoico (100 mg, 0,243 mmol) y 5-(clorometil)nicotinonitrilo (74,3 mg, 0,487 mmol) se agitaron a 75 °C durante 3 horas en dimetilformamida (1 ml).

20

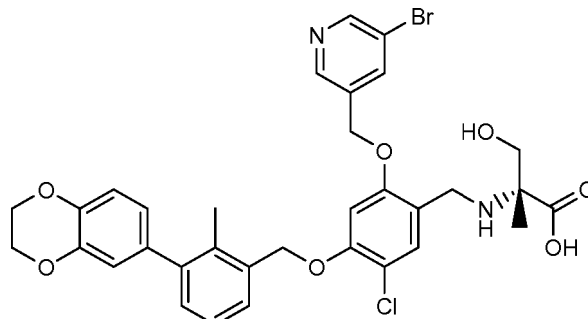
La reacción se neutralizó con ácido clorhídrico diluido (0,1 N) y se lavó con agua y salmuera. Se secó sobre sulfato sódico. El residuo se purificó usando de 1:1 a 1:2 de hexanos:acetato de etilo en una columna de gel de sílice de 12 g. Se recogieron las fracciones para proporcionar un sólido amarillo como el producto deseado. Condición T de LCMS: 1,46 minutos, M+1= 527,3.

Los siguientes ejemplos se prepararon mediante aminación reductora de la misma manera que ácido (S)-1-(5-cloro-2-((5-cianopiridin-3-il)metoxi)-4-((3-(2,3-dihidrobenzo[b] [1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)bencil)piperidin-2-carboxílico a partir de 2-((5-bromopiridin-3-il)metoxi)-5-cloro-4-(3-(2,3-dihidrobenzo[b] [1,4]dioxin-6-il)-2-

metilbenciloxi)benzaldehído y la amina apropiada.

Ejemplo 1254: Ácido (R)-2-(2-((5-bromopiridin-3-il)metoxi)-5-cloro-4-(3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbenciloxi)bencilamino)-3-hidroxi-2-metilpropanoico

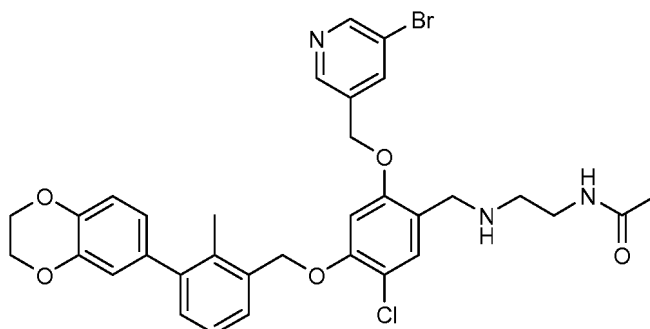
5



LCMS Condición A: 1,85 minutos, M+1= 685,1, M-1 = 683,2. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 8,74 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,17-7,20 (m, 1H), 7,13 (s, 1H), 6,93 (d, 1H), 6,74-6,80 (m, 2H), 5,28 (d, 4H), 4,29 (s, 4H), 3,57 (d, 1H), 3,51 (d, 1H), 2,90 (s, 1H), 2,74 (s, 1H), 2,25 (s, 3H), 1,22 (s, 3H).

10

Ejemplo 1255: N-(2-(2-((5-bromopiridin-3-il)metoxi)-5-cloro-4-(3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbenciloxi)bencilamino)etil)acetamida

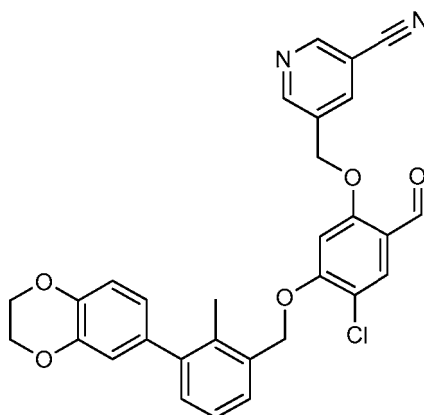


15

LCMS Condición A: 1,93 minutos, M+1= 668,3, M-1 = 664,5. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ = 8,69-8,72 (m, 2H), 8,20 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,46 (d, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,25 (m, 1H), 7,18 (d, 1H), 7,10 (s, 1H), 6,93 (d, 1H), 6,75-6,80 (m, 2H), 5,28 (s, 2H), 5,24 (s, 2H), 4,29 (s, 4H), 3,12 (m, 2H), 2,90 (s, 1H), 2,74 (s, 1H), 2,53-2,55 (m, 2H), 2,25 (s, 3H), 1,78 (s, 3H).

20

Intermedio: 5-((4-cloro-5-((3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)-2-formilfenoxi)metil)nicotinonitrilo



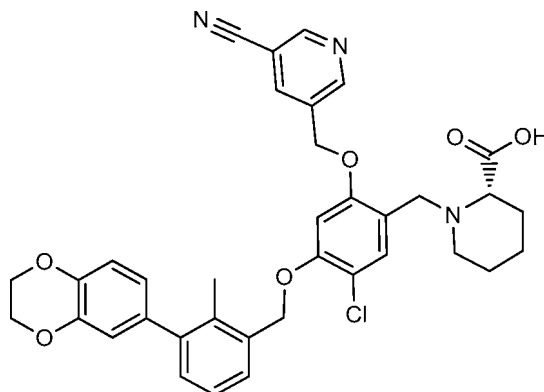
25

5-Cloro-4-((3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)-2-hidroxi-benzaldehído (1,06 g, 2,58 mmol) se suspendió parcialmente en DMF (25 ml) y se añadió carbonato de cesio (1,186 g, 3,64 mmol) y la reacción se agitó durante aproximadamente 8 minutos en que pareció mostrar una solubilidad mejorada. Se añadió 5-(clorometil)nicotinonitrilo (433 mg, 2,84 mmol) a la reacción. La reacción se colocó bajo una atmósfera de nitrógeno y se calentó a 75 °C durante tres horas. El disolvente de reacción se retiró al vacío usando un evaporador rotatorio y el

30

residuo sólido se repartió entre diclorometano y bicarbonato sódico acuoso saturado. El extracto orgánico se lavó con agua y se secó sobre sulfato sódico. El agente de secado se eliminó por filtración y el disolvente se eliminó al vacío para producir el producto bruto como un sólido marrón/beige. El producto en bruto se trituroó con acetato de etilo y el producto se filtró usando un embudo buchner para producir 851 mg de producto en forma de un sólido de color beige después de secar al vacío. El producto se utilizó sin más purificación. RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ 10,29 (s, 1H), 8,92 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,91 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,09 (t, J = 2,0 Hz, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,38-7,42 (m, 1H), 7,28 (s, 2H), 7,26 (s a, 1H), 6,93 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,83 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,78 (dd, J = 8,2; 2,0 Hz, 1H), 6,64 (s, 1H), 5,25 (s, 2H), 5,22 (s, 2H), 4,32 (s, 4H), 2,30 (s, 3H).

10 **Ejemplo 1253: Ácido (S)-1-(5-cloro-2-((5-cianopiridin-3-il)metoxi)-4-((3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)bencil)piperidin-2-carboxílico, sal de TFA.**



15 Se disolvió 5-((4-Cloro-5-((3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)-2-formilfenoxi)metil)nicotinonitrilo (300 mg, 0,569 mmol) en DMF (6,3 ml) con calentamiento, después se dejó enfriar brevemente antes de añadir ácido F-pipecólico (226 mg, 1,748 mmol) y triacetoxiborohidruro sódico (374 mg, 1,765 mmol). La reacción se tapó y se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. A la reacción se añadió 5 gotas de agua y aproximadamente 3-5 ml de acetonitrilo. La reacción se agitó con vórtex y después se filtró a través de papel Whatman n.º 1 usando un embudo Buchner. El precipitado se aclaró con una pequeña cantidad de acetonitrilo. La mezcla de producto bruto filtrado se purificó por HPLC de fase inversa en 5 inyecciones de 2 ml en las siguientes condiciones usando un sistema Shimadzu Prep HPLC usando software de descubrimiento:

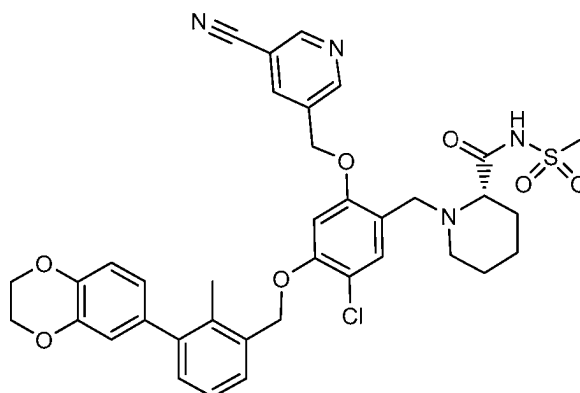
25 Columna: Waters Sunfire C18, 19 mm x 150 mm
Caudal: 25 ml/min
% A: acetonitrilo al 10 % - agua al 90 % /TFA al 0,1 %
% B: acetonitrilo al 90 % - agua al 10 % /TFA al 0,1 %
Detección: UV a 220 nm
Gradiente 0 % de B a 100 % de B durante 20 minutos, Retención a 100 % de B durante 10 minutos.
30 Tiempo de retención del producto= 11,9 minutos.

La fracción del producto se combinó y el disolvente se eliminó al vacío utilizando un evaporador rotatorio. La transferencia con DCM a un vial seguido de la eliminación del disolvente y el secado produjo 204 mg de producto como un sólido amorfo incoloro.

35 LCMS- Shimadzu HPLC system: ejecutar el software Discover,
Gradiente:

40 % inicial de B = 0
% final de B = 100
Tiempo de gradiente = 4 min, después retención de 100 % de B durante 1 minuto.
Caudal = 8 ml/min
Longitud de onda = 220 nm
Par de disolventes = ACN: Agua: Acetato de amonio
45 Disolvente A = ACN al 5 %: 95 % de agua: Acetato de amonio 10 mM
Disolvente B = ACN al 95 %: 5 % de agua: Acetato de amonio 10 mM
Columna 2 = Phenomenex LUNA C18, 50x2, 3 μ
Tiempo de retención = 2,8 min, M-1: 638,4, M+1: 640,2

50 RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ = 8,91 (s a, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,02-8,39 (m, 1H), 7,41- 7,54 (m, 1H), 7,37 (dd, J = 6,4; 2,4 Hz, 1H), 7,20-7,26 (m, 2H), 6,92 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,82 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,77 (dd, J = 8,3; 2,1 Hz, 1H), 6,65 (s, 1H), 5,17-5,25 (m, 2H), 5,15 (s, 2H), 4,43 (s a, 2H), 4,31 (s, 4H), 2,72-2,86 (m, 1H), 2,28 (s, 3H), 2,15-2,25 (m, 1H), 2,02 (s, 1H), 1,84 (s a, 3H), 1,36-1,71 (m, 2H). RMN reveló a *0,3 DCM solvato.

Ejemplo 1256: (S)-1-(5-cloro-2-((5-cianopiridin-3-il)metoxi)-4-((3-(2,3-dihidrobenzo[b] [1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)bencil)piperidin-2-carboxámico-N-(metilsulfonil)piperidin-2-carboxamida

5

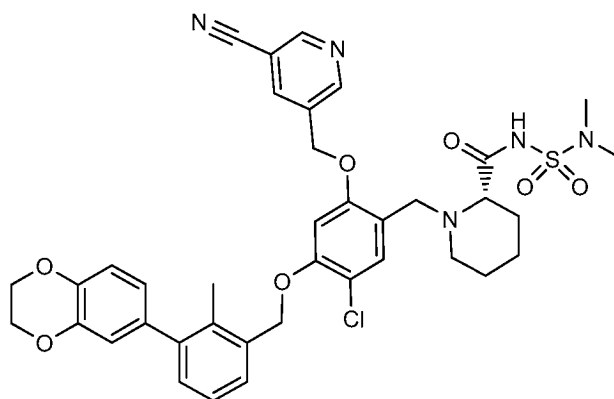
En un vial que contiene ácido (S)-1-(5-cloro-2-((5-cianopiridin-3-il)metoxi)-4-((3-(2,3-dihidrobenzo[b] [1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)bencil)piperidin-2-carboxámico, TFA (8,0 mg, 10,61 μ mol), se añadió diclorometano (150 μ l), DMAP (8,4 mg, 0,069 mmol), metanosulfonamida (3,9 mg, 0,041 mmol) y, por último, EDC (7,1 mg, 0,037 mmol). La reacción se tapó y se agitó a temperatura ambiente durante 22 horas. El disolvente de reacción se retiró al vacío usando un evaporador rotatorio y el residuo de reacción se disolvió en 0,5 ml de DMF y se diluyó adicionalmente con 0,4 ml de acetonitrilo. El material en bruto se purificó a través de LC/MS preparativa con las siguientes condiciones: Columna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 μ m; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Gradiente: 40-80 % de B durante 15 minutos, después una retención de 5 minutos a 100 % de B; Flujo: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron a través de evaporación por centrifugación.

El rendimiento del producto fue de 6,9 mg, y su pureza estimada por análisis LCMS fue del 97 %. Se usaron dos inyecciones de LC/MS analítica para determinar la pureza final. Condiciones de inyección 1: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 μ m; Fase móvil A: de acetonitrilo:agua 5:95 con acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: de acetonitrilo:agua 95:5 con acetato amónico 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 % de B, 0-100 % de B durante 3 minutos, después una retención de 0,5 minutos a 100 % de B; Flujo: 1 ml/min; Detección: UV a 220 nm. Condiciones de inyección 2: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 μ m; Fase móvil A: 5:95 de metanol:agua con acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de metanol:agua con acetato amónico 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 % de B, 0-100 % de B durante 3 minutos, después una retención de 0,5 minutos a 100 % de B; Flujo: 0,5 ml/min; Detección: UV a 220 nm. RMN 1 H (DMSO- d_6) δ : 9,01 (s, 2H), 8,51 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,46 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,22-7,28 (m, 1H), 7,18 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,13 (s, 1H), 6,92 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,79 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 6,76 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 5,36 (s, 2H), 5,26 (s, 2H), 4,28 (s, 4H), 4,01 (d, J = 13,9 Hz, 1H), 3,80 (s, 1H), 2,99 (d, J = 12,1 Hz, 1H), 2,84 (s, 3H), 2,42 (s, 1H), 2,24 (s, 3H), 1,83- 1,88 (m, 1H), 1,63 (t, J = 10,3 Hz, 2H), 1,53 (s, 2H), 1,33 (s, 1H) LC/MS(acetonitrilo:agua:acetato amónico) 1,85 min, M-1: 715,2, M+H: 717,3; Masa exacta: 716.

Se sintetizó una serie e acilsulfonamidas y acilsulfamidas como esquema en el procedimiento siguiente para (S)-1-(5-cloro-2-((5-cianopiridin-3-il)metoxi)-4-((3-(2,3-dihidrobenzo[b] [1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)bencil)-N-(N,N-dimetilsulfamoil)piperidin-2-carboxamida.

35

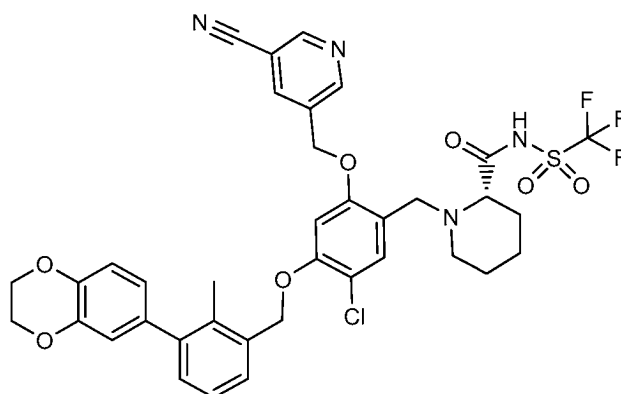
Ejemplo 1257: (S)-1-(5-cloro-2-((5-cianopiridin-3-il)metoxi)-4-((3-(2,3-dihidrobenzo[b] [1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)bencil)-N-(N,N-dimetilsulfamoil)piperidin-2-carboxamida



Ácido (S)-1-(5-cloro-2-((5-cianopiridin-3-il)metoxi)-4-((3-(2,3-dihidrobenzo[b] [1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)bencil)piperidin-2-carboxílico, Se disolvió TFA*0,3 cloruro de metileno (15 mg, 0,019 mmol) en diclorometano (200 μ l) y DMAP (15,2 mg, 0,124 mmol), se añadió dimetilsulfamida (9,8 mg, 0,079 mmol) a la reacción seguido de EDC (13,3 mg, 0,069 mmol). La reacción se tapó y se agitó a temperatura ambiente durante 17,5 horas. El disolvente de reacción se retiró al vacío usando un evaporador rotatorio y el residuo de reacción se disolvió en 0,5 ml de DMF y se diluyó adicionalmente con 0,5 ml de acetonitrilo.

El material en bruto se purificó a través de LC/MS preparativa con las siguientes condiciones: Columna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 μ m; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Gradiente: 45-85 % de B durante 15 minutos, después una retención de 5 minutos a 100 % de B; Flujo: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron a través de evaporación por centrifugación. El rendimiento del producto fue de 9,9 mg y su pureza estimada mediante análisis LCMS fue del 94 %. Se usaron dos inyecciones de LC/MS analítica para determinar la pureza final. Condiciones de inyección 1: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 μ m; Fase móvil A: de acetonitrilo:agua 5:95 con acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: de acetonitrilo:agua 95:5 con acetato amónico 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 % de B, 0-100 % de B durante 3 minutos, después una retención de 0,5 minutos a 100 % de B; Flujo: 1 ml/min; Detección: UV a 220 nm. Condiciones de inyección 2: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 μ m; Fase móvil A: 5:95 de metanol:agua con acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de metanol:agua con acetato amónico 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 % de B, 0-100 % de B durante 3 minutos, después una retención de 0,5 minutos a 100 % de B; Flujo: 0,5 ml/min; Detección: UV a 220 nm. RMN 1 H (DMSO- d_6) δ 9,01 (d, J = 4,8 Hz, 2H), 8,47 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,46 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,22-7,28 (m, 1H), 7,18 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,14 (s, 1H), 6,92 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,78 (s, 1H), 6,76 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 5,32-5,40 (m, 2H), 5,26 (s, 2H), 4,28 (s, 5H), 3,86 (d, J = 13,9 Hz, 1H), 3,72-3,79 (m, 1H), 3,34 (s a, 1H), 3,27 (s a, 1H), 2,98 (d, J = 11,7 Hz, 1H), 2,68 (s, 6H), 2,41 (s a, 1H), 1,88 (s a, 1H), 1,57-1,72 (m, 2H), 1,54 (s a, 2H), 1,36 (s a, 1H) LC/MS(acetonitrilo:agua:acetato amónico) 2,02 min, M-1: 744,3, M+H: 746,3; Masa exacta: 745.

Ejemplo 1258: (S)-1-(5-cloro-2-((5-cianopiridin-3-il)metoxi)-4-((3-(2,3-dihidrobenzo[b] [1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)bencil)-N-(trifluorometil)sulfonyl)piperidin-2-carboxamida

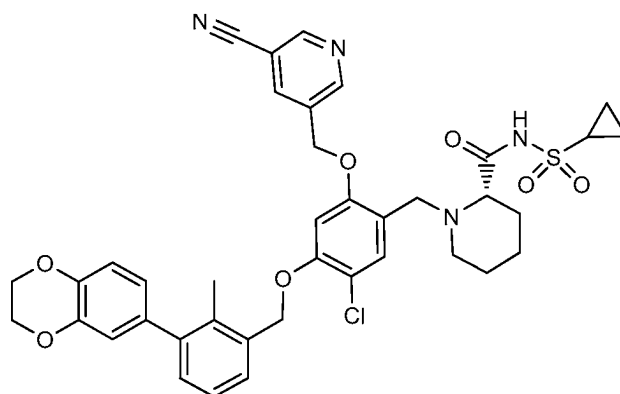


Se preparó de forma similar a la (S)-1-(5-cloro-2-((5-cianopiridin-3-il)metoxi)-4-((3-(2,3-dihidrobenzo[b] [1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)bencil)-N-(N,N-dimetilsulfamoil)piperidin-2-carboxamida anterior.

Purificación y análisis: El material en bruto se purificó a través de LC/MS preparativa con las siguientes condiciones: Columna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 μ m; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Gradiente: 50-90 % de B

durante 15 minutos, después una retención de 5 minutos a 100 % de B; Flujo: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron a través de evaporación por centrifugación. El rendimiento del producto fue de 10,3 mg y su pureza estimada mediante análisis LCMS fue del 99 %. Se usaron dos inyecciones de LC/MS analítica para determinar la pureza final. Condiciones de inyección 1: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: de acetonitrilo:agua 5:95 con acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: de acetonitrilo:agua 95:5 con acetato amónico 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 % de B, 0-100 % de B durante 3 minutos, después una retención de 0,5 minutos a 100 % de B; Flujo: 1 ml/min; Detección: UV a 220 nm. Condiciones de inyección 2: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 5:95 de metanol:agua con acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de metanol:agua con acetato amónico 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 % de B, 0-100 % de B durante 3 minutos, después una retención de 0,5 minutos a 100 % de B; Flujo: 0,5 ml/min; Detección: UV a 220 nm. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 9,32 (s a, 1H), 9,03 (d, J = 3,3 Hz, 2H), 8,43-8,55 (m, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,46 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,22-7,30 (m, 1H), 7,17-7,22 (m, 2H), 6,93 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,79 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 6,76 (dd, J = 8,4; 1,8 Hz, 1H), 5,39 (s, 2H), 5,30 (s, 2H), 4,23-4,31 (m, 5H), 4,13 (d, J = 12,5 Hz, 1H), 3,72-3,81 (m, 1H), 3,18 (d, J = 11,7 Hz, 1H), 2,82 (s a, 1H), 2,25 (s, 3H), 2,09 (d, J = 16,1 Hz, 1H), 1,56-1,72 (m, 4H), 1,42 (s a, 1H). LC/MS (acetonitrilo:agua:acetato amónico) 2,12 min, M-1: 769,3, M+H: 771,3; Masa exacta: 770.

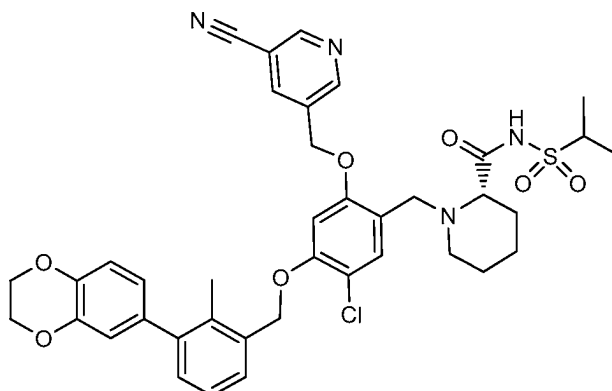
Ejemplo 1259: (S)-1-(5-cloro-2-((5-cianopiridin-3-il)metoxi)-4-((3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)bencil)-N-(ciclopropilsulfonil)piperidin-2-carboxamida



Se preparó de forma similar a la (S)-1-(5-cloro-2-((5-cianopiridin-3-il)metoxi)-4-((3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)bencil)-N-(N,N-dimetilsulfamoyl)piperidin-2-carboxamida anterior.

Purificación y análisis: El material en bruto se purificó a través de LC/MS preparativa con las siguientes condiciones: Columna: waters xbridge c-18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Gradiente: 40-80 % de B durante 15 minutos, después una retención de 5 minutos a 100 % de B; Flujo: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron a través de evaporación por centrifugación. El rendimiento del producto fue de 10,3 mg y su pureza estimada mediante análisis LCMS fue del 100 %. Se usaron dos inyecciones de LC/MS analítica para determinar la pureza final. Condiciones de inyección 1: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: de acetonitrilo:agua 5:95 con acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: de acetonitrilo:agua 95:5 con acetato amónico 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 % de B, 0-100 % de B durante 3 minutos, después una retención de 0,5 minutos a 100 % de B; Flujo: 1 ml/min; Detección: UV a 220 nm. Condiciones de inyección 2: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 5:95 de metanol:agua con acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de metanol:agua con acetato amónico 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 % de B, 0-100 % de B durante 3 minutos, después una retención de 0,5 minutos a 100 % de B; Flujo: 0,5 ml/min; Detección: UV a 220 nm. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 9,03 (s, 2H), 8,50 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,47 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,23-7,30 (m, 1H), 7,14-7,21 (m, 2H), 6,93 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,79 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 6,76 (dd, J = 8,1; 1,8 Hz, 1H), 5,38 (s, 2H), 5,29 (s, 2H), 4,28 (s, 4H), 4,10-4,17 (m, 1H), 4,02-4,09 (m, 1H), 3,08 (d, J = 11,7 Hz, 1H), 2,82-2,88 (m, 1H), 2,60-2,70 (m, 1H), 2,25 (s, 3H), 1,99 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 1,53-1,72 (m, 4H), 1,31-1,46 (m, J = 11,0 Hz, 1H), 0,83-0,92 (m, 2H), 0,78 (d, J = 7,7 Hz, 2H). LC/MS (acetonitrilo:agua:acetato amónico) 1,77 min, M-1: 741,5, M+H: 743,3; Masa exacta: 742.

Ejemplo 1260: (S)-1-(5-cloro-2-((5-cianopiridin-3-il)metoxi)-4-((3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)bencil)-N-(isopropilsulfonil)piperidin-2-carboxamida



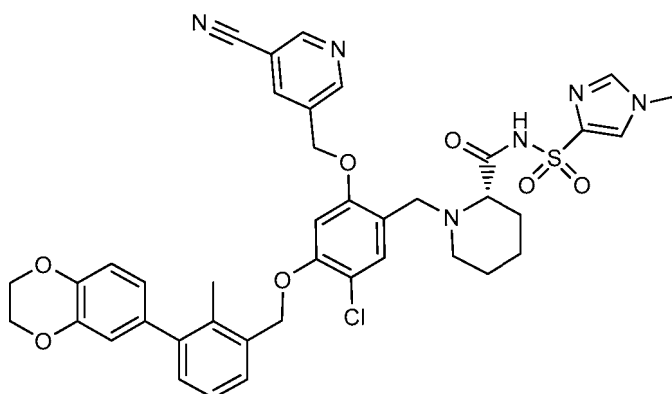
Se preparó de forma similar a la (S)-1-(5-cloro-2-((5-cianopiridin-3-il)metoxi)-4-((3-(2,3-dihidrobenzo[b] [1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)bencil)-N-(N,N-dimetilsulfamoil)piperidin-2-carboxamida anterior.

5

Purificación y análisis: El material en bruto se purificó a través de LC/MS preparativa con las siguientes condiciones: Columna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Gradiente: 40-80 % de B durante 15 minutos, después una retención de 5 minutos a 100 % de B; Flujo: 20 ml/min. Las fracciones que
 10 contenían el producto deseado se combinaron y se secaron a través de evaporación por centrifugación. El rendimiento del producto fue de 10,7 mg y su pureza estimada mediante análisis LCMS fue del 100 %. Se usaron dos inyecciones de LC/MS analítica para determinar la pureza final. Condiciones de inyección 1: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: de acetonitrilo:agua 5:95 con acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: de acetonitrilo:agua 95:5 con acetato amónico 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 % de B, 0-
 15 100 % de B durante 3 minutos, después una retención de 0,5 minutos a 100 % de B; Flujo: 1 ml/min; Detección: UV a 220 nm. Condiciones de inyección 2: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 5:95 de metanol:agua con acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de metanol:agua con acetato amónico 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 % de B, 0-100 % de B durante 3 minutos, después una retención de 0,5 minutos a 100 % de B; Flujo: 0,5 ml/min; Detección: UV a 220 nm. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 9,02 (s, 2H), 8,49 (s, 1H),
 20 7,61 (s, 1H), 7,46 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,23-7,29 (m, 1H), 7,14-7,21 (m, 2H), 6,93 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,79 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 6,76 (dd, J = 8,3; 2,0 Hz, 1H), 5,38 (s, 2H), 5,28 (s, 2H), 4,28 (s, 4H), 4,04-4,13 (m, 1H), 3,97-4,04 (m, 1H), 3,51-3,60 (m, 1=13,6, 6,8, 6,8 Hz, 1H), 3,06 (d, J = 11,7 Hz, 1H), 2,57-2,67 (m, 1H), 2,24 (s, 3H), 1,99 (d, J = 12,5 Hz, 1H), 1,51-1,74 (m, 4H), 1,33-1,45 (m, J = 15,4 Hz, 1H), 1,17 (dd, J = 6,8, 1,7 Hz, 6H). LC/MS
 25 (acetonitrilo:agua:acetato amónico) 1,81 min, M-1: 743,4, M+H: 745,3; Masa exacta: 744.

25

Ejemplo 1261: (S)-1-(5-cloro-2-((5-cianopiridin-3-il)metoxi)-4-((3-(2,3-dihidrobenzo[b] [1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)bencil)-N-((1-metil-1H-imidazol-4-il)sulfonil)piperidin-2-carboxamida



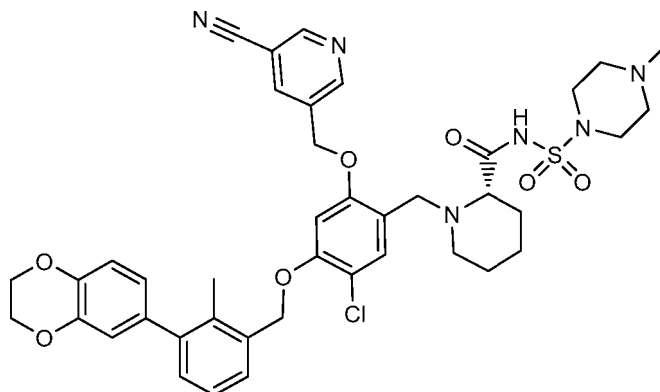
30

Se preparó de forma similar a la (S)-1-(5-cloro-2-((5-cianopiridin-3-il)metoxi)-4-((3-(2,3-dihidrobenzo[b] [1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)bencil)-N-(N,N-dimetilsulfamoil)piperidin-2-carboxamida anterior.

Purificación y análisis: El material en bruto se purificó a través de LC/MS preparativa con las siguientes condiciones: Columna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Gradiente: 40-80 % de B durante 15 minutos, después una retención de 5 minutos a 100 % de B; Flujo: 20 ml/min. Las fracciones que
 35 contenían el producto deseado se combinaron y se secaron a través de evaporación por centrifugación. El rendimiento del producto fue de 12,7 mg y su pureza estimada mediante análisis LCMS fue del 97 %. Se usaron dos inyecciones de LC/MS analítica para determinar la pureza final. Condiciones de inyección 1: Columna: Waters BEH
 40

C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: de acetonitrilo:agua 5:95 con acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: de acetonitrilo:agua 95:5 con acetato amónico 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 % de B, 0-100 % de B durante 3 minutos, después una retención de 0,5 minutos a 100 % de B; Flujo: 1 ml/min; Detección: UV a 220 nm. Condiciones de inyección 2: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 5:95 de metanol:agua con acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de metanol:agua con acetato amónico 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 % de B, 0-100 % de B durante 3 minutos, después una retención de 0,5 minutos a 100 % de B; Flujo: 0,5 ml/min; Detección: UV a 220 nm). LC/MS (acetonitrilo:agua:acetato amónico) 1,86 min, M-1: 781,3; M+H: 783,3; Masa exacta: 782.

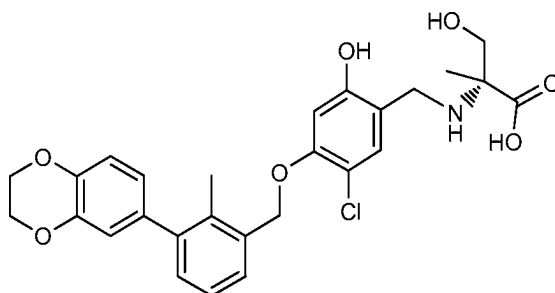
10 **Ejemplo 1262:** (S)-1-(5-cloro-2-((5-cianopiridin-3-il)metoxi)-4-((3-(2,3-dihidrobenzo[b] [1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)bencil)-N-((4-metilpiperazin-1-il)sulfonyl)piperidin-2-carboxamida



15 Se preparó de forma similar a la (S)-1-(5-cloro-2-((5-cianopiridin-3-il)metoxi)-4-((3-(2,3-dihidrobenzo[b] [1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)bencil)-N-(N,N-dimetilsulfamoil)piperidin-2-carboxamida anterior.

Purificación y análisis: El material en bruto se purificó a través de LC/MS preparativa con las siguientes condiciones: Columna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Gradiente: 25-70 % de B durante 15 minutos, después una retención de 5 minutos a 100 % de B; Flujo: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron a través de evaporación por centrifugación. El material se purificó adicionalmente mediante LC/MS preparativa con las condiciones siguientes: Columna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: 5:95 de metanol:agua con acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de metanol:agua con acetato amónico 10 mM; Gradiente: 50-90 % de B durante 30 minutos, después una retención de 5 minutos a 100 % de B; Flujo: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron a través de evaporación por centrifugación. El rendimiento del producto fue de 5,6 mg y su pureza estimada mediante análisis LCMS fue del 95 %. Se usaron dos inyecciones de LC/MS analítica para determinar la pureza final. Condiciones de inyección 1: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: de acetonitrilo:agua 5:95 con acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: de acetonitrilo:agua 95:5 con acetato amónico 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 % de B, 0-100 % de B durante 3 minutos, después una retención de 0,5 minutos a 100 % de B; Flujo: 1 ml/min; Detección: UV a 220 nm. Condiciones de inyección 2: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 5:95 de metanol:agua con acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de metanol:agua con acetato amónico 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 % de B, 0-100 % de B durante 3 minutos, después una retención de 0,5 minutos a 100 % de B; Flujo: 0,5 ml/min; Detección: UV a 220 nm. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 8,99 (d, J = 5,1 Hz, 2H), 8,46 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,46 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,22-7,28 (m, 1H), 7,17 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,09 (s, 1H), 6,92 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,78 (s, 1H), 6,76 (dd, J = 8,4; 1,8 Hz, 1H), 5,33 (s, 2H), 5,23 (s, 2H), 4,28 (s, 5H), 3,79 (d, J = 13,9 Hz, 2H), 3,48 (d, J=13,2 Hz,2H), 2,98 (s a, 3H), 2,85 (s a, 1H), 2,26 (s a, 2H), 2,21-2,25 (m, 3H), 2,12 (s, 3H), 1,75 (s, 2H), 1,55-1,68 (m, 2H), 1,45 (s a, 2H), 1,20-1,30 (m, 1H). LC/MS (acetonitrilo:agua:acetato amónico) 1,98 min, M-1: 799,3; M+H: 801,5; Masa exacta: 800.

Ejemplo 1263: Ácido (R)-2-((5-cloro-4-((3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)-2-hidroxibencil)amino)-3-hidroxi-2-metilpropanoico, TFA



Se disolvió 5-((4-cloro-5-((3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)-2-formilfenoxi)metil)nicotinonitrilo (150 mg, 0,285 mmol) en DMF (2,7 ml) con calentamiento, se añadió ácido acético (0,135 ml) y se dejó enfriar brevemente antes de añadir 2-metil-D-serina (86 mg, 0,722 mmol). A la reacción se le añadió cianoborohidruro sódico (39 mg, 0,621 mmol). La reacción se tapó y se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. El análisis de la reacción mediante LCMS indicó un subproducto significativo (compuesto del título). Después, la reacción se introdujo en refrigeración durante la noche. La reacción se diluyó con tetrahidrofurano y se filtró a través de un embudo de Buchner enjuagando la almohadilla de filtro con tetrahidrofurano. El filtrado se diluyó a un volumen final de 6 ml usando tetrahidrofurano y la mezcla se purificó por HPLC de fase inversa en tres inyecciones de 2 ml en un software de descubrimiento para a Shimadzu Prep HPLC:

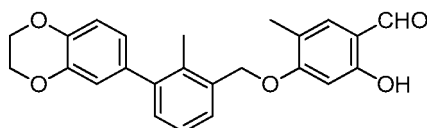
Columna: Waters Sunfire C18, 19 mm x 150 mm
 Caudal: 25 ml/min
 % A: acetonitrilo al 10 % - agua al 90 %/TFA al 0,1 %
 % B: acetonitrilo al 90 % - agua al 10 %/TFA al 0,1 %
 Detección: UV a 220 nm
 Gradiente 0 % de B a 100 % de B durante 20 minutos, Retención a 100 % de B durante 10 minutos.
 Tiempo de retención del compuesto del título = 10,9-11,0 minutos.

Las fracciones que contenían el producto deseado se secaron por evaporación centrífuga, después se disolvieron en diclorometano, se combinaron en un vial de muestra y se concentraron con un barrido de nitrógeno, después el disolvente restante final se eliminó al vacío utilizando un evaporador rotatorio. El producto se secó al vacío a temperatura ambiente para producir 36,0 mg del compuesto del título como una película incolora. RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ 7,39 (t, J = 4,3 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 4,4 Hz, 3H), 6,88 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,78 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 6,72 (dd, J = 8,3; 2,0 Hz, 1H), 6,65 (s a, 1H), 4,97 (s a, 2H), 4,28 (s, 4H), 3,88 (d, J = 19,2 Hz, 3H), 3,65 (s a, 3H), 2,15-2,22 (m, 3H), 1,35 (s a, 3H).

LCMS- Shimadzu HPLC system: ejecutar el software Discover,
 Gradiente:

% inicial de B = 0
 % final de B = 100
 Tiempo de gradiente = 4 min, después retención de 100 % de B durante 1 minuto.
 Caudal= 0,8 ml/min Longitud de onda = 220 nm
 Par de disolventes = ACN: Agua: Acetato de amonio
 Disolvente A = ACN al 5 %: 95 % de agua: Acetato de amonio 10 mM
 Disolvente B = ACN al 95 %: 5 % de agua: Acetato de amonio 10 mM
 Columna 2 = Phenomenex LUNA C18, 50x2, 3 μ
 Tiempo de retención = 2,55 min, M-1: 512,1

Intermedio: 4-((3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)-2-hidroxi-5-metilbenzaldehído

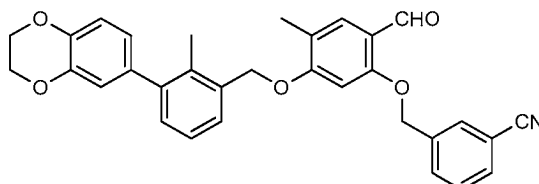


Se añadió trifetilfosfina (207 mg, 0,789 mmol) a una solución de (3-(2,3-dihidrobenzo [b] [1,4] dioxin-6-il) -2-metilfenil) metanol (168 mg, 0,657 mmol) y 2,4-dihidroxi-5-metilbenzaldehído (100 mg, 0,657 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 15 minutos. Gota a gota se añadió azodicarboxilato de diisopropilo (0,153 ml, 0,789 mmol). A continuación, la mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. A continuación se concentró y el residuo se purificó en una columna de gel de sílice usando hexanos a acetato de etilo al 20 % en hexanos como eluyente para dar un sólido blanco como producto final 4-((3-(2,3-dihidrobenzo [b] [1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi) -2-hidroxi-5-

metilbenzaldehído (85 mg, 0,218 mmol, 33,1 % de rendimiento). Condición T de LCMS: 4,46 min, 391,0 (MH⁺). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 11,46 (s, 1H), 9,71 (s, 1H), 7,42 (dd, *J* = 6,2; 2,6 Hz, 1H), 7,23-7,31 (m, 3H), 6,93 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 6,84 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 6,75-6,82 (m, 1H), 6,55 (s, 1H), 5,14 (s, 2H), 4,32 (s, 4H), 2,26 (s, 3H), 2,22 (s, 3H).

5

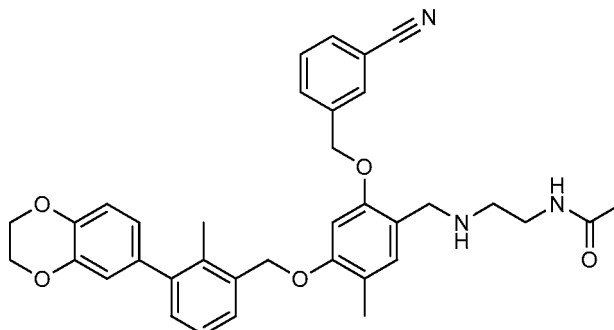
Intermedio: 3-((5-(3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)-2-formil-4-metilfenoxi)metil)benzonitrilo



- 10 A una solución de 4-((3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)-2-hidroxi-5-metilbenzaldehído (85 mg, 0,218 mmol) en dimetilformamida (2 ml), se añadió 3-(bromometil)benzonitrilo (46,9 mg, 0,239 mmol) y carbonato de cesio (106 mg, 0,327 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. Se añadió agua y se recogió un sólido de color blanco como el producto final 3-((5-((3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)-2-formil-4-metilfenoxi)metil)benzonitrilo (100 mg, 0,198 mmol, 91 % de rendimiento). Condición T de
- 15 LCMS: 4,535 min, 506 (MH⁺). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 10,36 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,63-7,73 (m, 3H), 7,50-7,58 (m, 1H), 7,34-7,41 (m, 1H), 7,23-7,28 (m, 1H), 6,93 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 6,83 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 6,78 (dd, *J* = 8,2; 2,1 Hz, 1H), 6,52 (s, 1H), 5,20 (s, 2H), 5,13 (s, 2H), 4,32 (s, 4H), 2,27 (s, 3H), 2,22 (s, 3H).

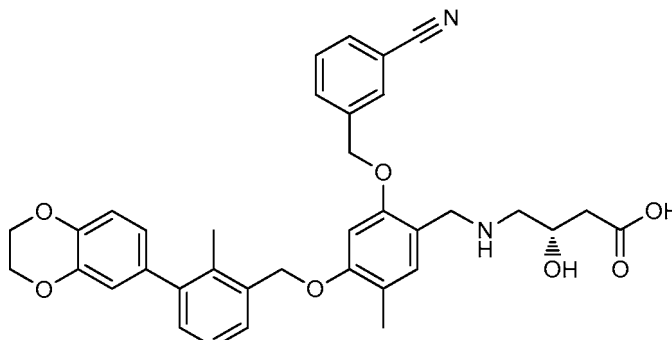
- 20 Los siguientes ejemplos se prepararon de la misma manera que el ácido (S)-1-(5-cloro-2-((5-cianopiridin-3-il)metoxi)-4-((3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)bencil)piperidin-2-carboxílico a partir de 3-((5-((3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)-2-formil-4-metilfenoxi)metil)benzonitrilo y la amina apropiada. Los datos de LCMS para estos ejemplos se dan en forma de tabla.

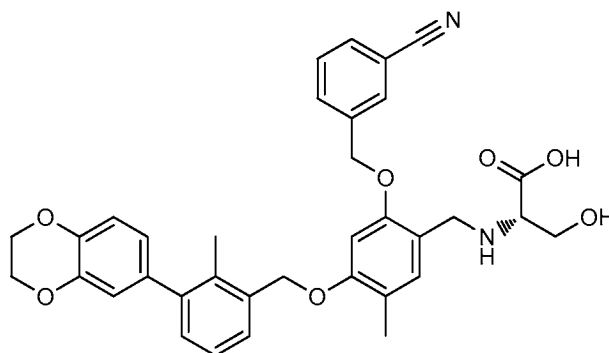
- 25 **Ejemplo 1264: N-(2-((2-((3-cianobencil)oxi)-4-((3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)-5-metilbencil)amino)etil)acetamida**



- 30 RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,93 (s, 1H), 7,74-7,85 (m, 3H), 7,61 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,41 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 7,23 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,15 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 7,08 (s, 1H), 6,92 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,85 (s, 1H), 6,68-6,81 (m, 2H), 5,22 (s, 2H), 5,10 (s, 2H), 4,28 (s, 4H), 3,44-3,79 (a, s, 2H), 3,11 (c, *J* = 6,4 Hz, 2H), 2,52 (t, *J* = 6,2 Hz, 2H), 2,22 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 1,76 (s, 3H).

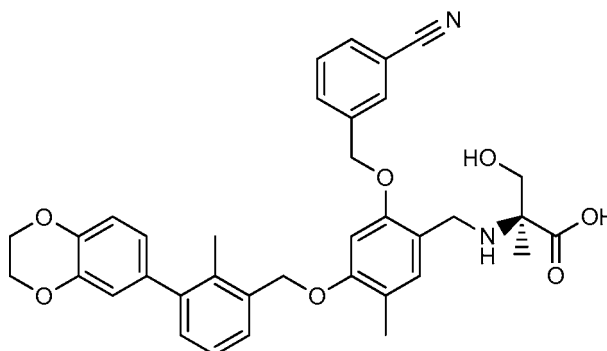
- 35 **Ejemplo 1265: Ácido (S)-4-((2-((3-cianobencil)oxi)-4-((3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)-5-metilbencil)amino)-3-hidroxi-butanoico**



Ejemplo 1266: Ácido (S)-2-((2-((3-cianobencil)oxi)-4-((3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)-5-metilbencil)amino)-3-hidroxiopropanoico

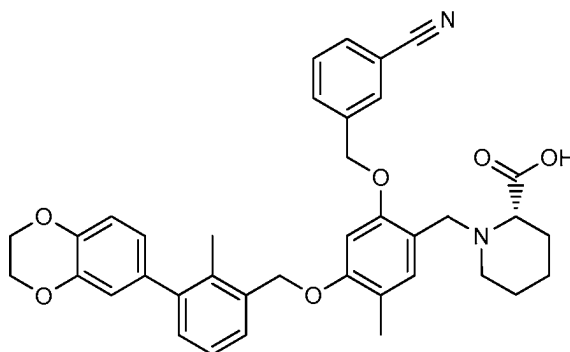
5
 RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,03 (s, 1H), 7,92 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,81 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 7,60 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,41 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 7,20-7,27 (m, 1H), 7,12-7,20 (m, 2H), 6,88-6,95 (m, 2H), 6,78 (s, 1H), 6,75 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 5,23-5,32 (m, 2H), 5,14 (s, 2H), 4,28 (s, 4H), 3,98-4,12 (m, 2H), 3,76 (dd, *J* = 11,6; 4,6 Hz, 1H), 3,64 (dd, *J* = 11,2; 7,2 Hz, 1H), 3,17 (s, 1H), 2,21 (s, 3H), 2,10 (s, 3H).

10
Ejemplo 1267: Ácido (S)-2-((2-((3-cianobencil)oxi)-4-((3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)-5-metilbencil)amino)-3-hidroxi-2-metilpropanoico



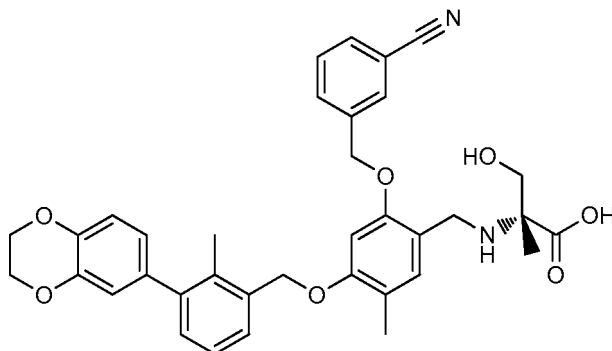
15
 RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,02 (s, 1H), 7,93 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,80 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,59 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,41 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 7,19-7,26 (m, 2H), 7,16 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 6,88-6,96 (m, 2H), 6,78 (s, 1H), 6,75 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 5,27 (s, 2H), 5,15 (s, 2H), 4,28 (s, 4H), 3,98 (s, 2H), 3,50-3,70 (m, 2H), 2,22 (s, 3H), 2,11 (s, 3H), 1,26 (s, 3H).

20
Ejemplo 1268: Ácido (S)-1-((2-((3-cianobencil)oxi)-4-((3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)-5-metilbencil)piperidin-2-carboxílico



25
 RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,97 (s, 1H), 7,85 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,80 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,56-7,65 (m, 1H), 7,42 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 7,24 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,12-7,20 (m, 2H), 6,85-6,94 (m, 2H), 6,79 (s, 1H), 6,76 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 5,18-5,33 (m, 2H), 5,13 (s, 2H), 4,28 (s, 4H), 3,94 (d, *J* = 13,2 Hz, 1H), 3,78 (d, *J* = 12,8 Hz, 1H), 3,08-3,21 (m, 1H), 2,93-3,00 (m, 1H), 2,38-2,47 (m, 1H), 2,22 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 1,80-1,88 (m, 1H), 1,64-1,76 (m, 1H), 1,45-1,55 (m a, 3H), 1,31-1,41 (m, 1H).

30

Ejemplo 1269: Ácido (R)-2-((2-((3-cianobencil)oxi)-4-((3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)-5-metilbencil)amino)-3-hidroxi-2-metilpropanoico

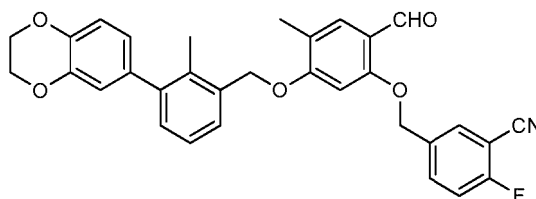
5

RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,01 (s, 1H), 7,93 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,59 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,19-7,26 (m, 2H), 7,16 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 6,89-6,94 (m, 2H), 6,78 (s, 1H), 6,75 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 5,27 (s, 2H), 5,15 (s, 2H), 4,28 (s, 4H), 3,11-3,70 (m, 4H), 2,22 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 1,26 (s, 3H)

Ejemplo	Método LCMS	RT (min)	M + 1	M-1
Ejemplo 1264: N-(2-((2-((3-cianobencil)oxi)-4-((3-(2,3-dihidrobenzo [b] [1,4] dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)-5-metilbencil)amino)etil)acetamida	M	2,96	592,6	590,6
Ejemplo 1265: Ácido (S)-4-((2-((3-cianobencil)oxi)-4-((3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)-5-metoxibencil)amino)-3-hidroxi-butanoico	M	2,9	609,6	607,6
Ejemplo 1266: Ácido (S)-2-((2-((3-cianobencil)oxi)-4-((3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)-5-metoxibencil)amino)-3-hidroxi-propanoico	M	2,89	595,3	593,3
Ejemplo 1267: Ácido (S)-2-((2-((3-cianobencil)oxi)-4-((3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)-5-metoxibencil)amino)-3-hidroxi-2-metilpropanoico	M	2,91	609,4	607,4
Ejemplo 1268: Ácido (S)-1-(2-((3-cianobencil)oxi)-4-((3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)-5-metilbencil)piperidin-2-carboxílico	M	2,94	619,6	617,7
Ejemplo 1269: Ácido (R)-2-((2-((3-cianobencil)oxi)-4-((3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)-5-metilbencil)amino)-3-hidroxi-2-metilpropanoico	M	2,88	609,3	607,4

10

Intermedio: 5-((5-((3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)-2-formil-4-metilfenoxi)metil)-2-fluorobenzonitrilo



15

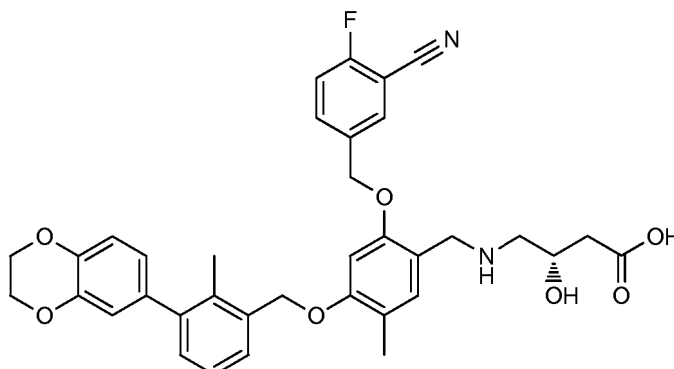
A una solución de 4-((3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)-2-hidroxi-5-metilbenzaldehído (85 mg, 0,218 mmol) en dimetilformamida (2 ml), se añadieron 5-(bromometil)-2-fluorobenzonitrilo (51,3 mg, 0,239 mmol) y carbonato de cesio (106 mg, 0,327 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se añadió agua y un sólido amarillento se recogió como producto en bruto. Se trituró con acetato de etilo para dar un sólido blanco como producto final 5-((5-((3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)-2-formil-4-metilfenoxi)metil)-2-fluorobenzonitrilo (86 mg, 0,164 mmol, 75 % de rendimiento). Condición T de LCMS: 4,511 min, 524 (MH⁺). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 10,33 (s, 1H), 7,65-7,74 (m, 3H), 7,35-7,41 (m, 1H), 7,24-7,31 (m, 3H), 6,93 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,83 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,74-6,81 (m, 1H), 6,52 (s, 1H), 5,15 (d, J = 1,7 Hz, 4H), 4,32 (s, 4H), 2,28 (s, 3H), 2,23 (s, 3H).

25

Los ejemplos siguientes se prepararon del mismo modo que 5-((5-((3-(2,3-dihidrobenzo[b] [1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)-2-formil-4-metilfenoxi)metil)-2-fluorobenzonitrilo a partir de 4-((3-(2,3-dihidrobenzo[b] [1,4]dioxin-6-il)-

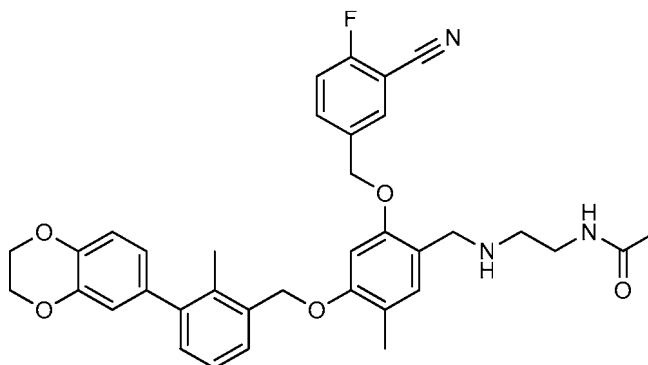
2-metilbencil)oxi)-2-hidroxi-5-metilbenzaldehído y la amina apropiada. Los datos de LCMS para estos ejemplos se dan en forma de tabla.

5 **Ejemplo 1270:** Ácido (S)-4-((2-((3-ciano-4-fluorobencil)oxi)-4-((3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)-5-metilbencil)amino)-3-hidroxi)butanoico



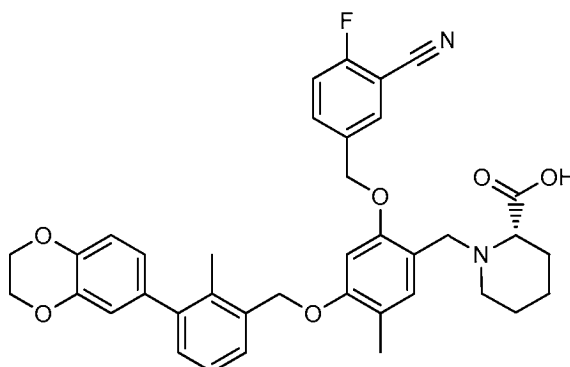
10 RMN de ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8,08 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 7,92-7,97 (m, 1H), 7,55 (t, $J = 9,0$ Hz, 1H), 7,41 (d, $J = 7,0$ Hz, 1H), 7,23 (t, $J = 7,3$ Hz, 1H), 7,19 (s, 1H), 7,16 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 6,88-6,94 (m, 2H), 6,78 (s, 1H), 6,75 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 5,23 (s, 2H), 5,15 (s, 2H), 4,28 (s, 4H), 3,98-4,07 (m, 1H), 3,87-3,94 (m, 2H), 2,67-2,83 (m, 2H), 2,38-2,45 (m, 1H), 2,27-2,36 (m, 1H), 2,22 (s, 3H), 2,10 (s, 3H).

15 **Ejemplo 1271:** N-(2-((2-((3-ciano-4-fluorobencil)oxi)-4-((3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)-5-metilbencil)amino)etil)acetamida



20 RMN de ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8,03 (d, $J = 6,2$ Hz, 1H), 7,80-7,92 (m, 2H), 7,55 (t, $J = 9,2$ Hz, 1H), 7,41 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 7,23 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,15 (d, $J = 7,0$ Hz, 1H), 7,08 (s, 1H), 6,92 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 6,85 (s, 1H), 6,77 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 6,75 (dd, $J = 8,3; 2,0$ Hz, 1H), 5,19 (s, 2H), 5,11 (s, 2H), 4,27 (s, 4H), 3,40 (d, $J = 6,2$ Hz, 2H), 3,12 (c, $J = 6,4$ Hz, 2H), 2,54 (t, $J = 6,4$ Hz, 2H), 2,21 (s, 3H), 2,09 (s, 3H), 1,77 (s, 3H).

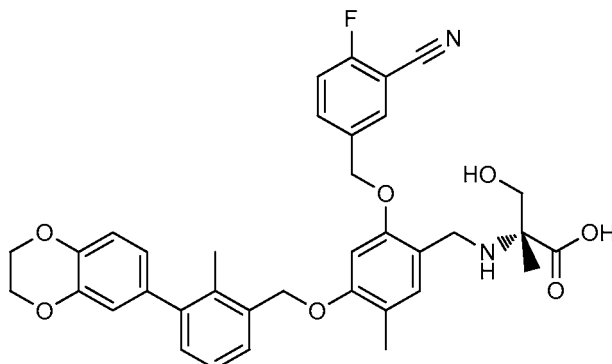
25 **Ejemplo 1272:** Ácido (S)-1-(2-((3-ciano-4-fluorobencil)oxi)-4-((3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)-5-metilbencil)piperidin-2-carboxílico



RMN de ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8,08 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 7,85-8,01 (m, 1H), 7,55 (t, $J = 9,0$ Hz, 1H), 7,42 (d, $J =$

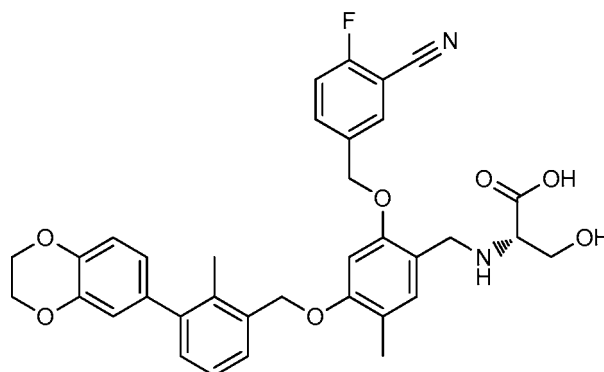
7,3 Hz, 1H), 7,24 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,13-7,21 (m, 2H), 6,88-6,95 (m, 2H), 6,78 (s, 1H), 6,76 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 5,18-5,27 (m, 2H), 5,14 (s, 2H), 4,28 (s, 4H), 3,93-4,03 (m, 1H), 3,75-3,87 (m, 1H), 3,12-3,18 (m, 1H), 2,94-3,01 (m, 1H), 2,41-2,48 (m, 1H), 2,22 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 1,82-1,89 (m, 1H), 1,66-1,76 (m, 1H), 1,47- 1,56 (m, 3H), 1,30-1,40 (m, 1H).

- 5 **Ejemplo 1273: Ácido (R)-2-((2-((3-ciano-4-fluorobencil)oxi)-4-((3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)-5-metilbencil)amino)-3-hidroxi-2-metilpropanoico**



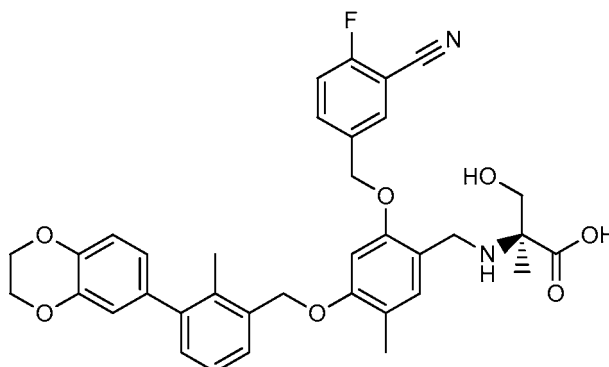
- 10 RMN de ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8,09 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H), 7,96-8,04 (m, 1H), 7,52 (t, $J = 9,0$ Hz, 1H), 7,41 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,23 (t, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,10-7,20 (m, 2H), 6,92 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,88 (s, 1H), 6,78 (s, 1H), 6,75 (dd, $J = 8,4; 1,5$ Hz, 1H), 5,22 (s, 2H), 5,14 (s, 2H), 4,28 (s, 4H), 3,85 (s a, 2H), 3,32-3,57 (m, 2H), 2,21 (s, 3H), 2,09 (s, 3H), 1,19 (s, 3H).

- 15 **Ejemplo 1274: Ácido (S)-2-((2-((3-ciano-4-fluorobencil)oxi)-4-((3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)-5-metilbencil)amino)-3-hidroxi-2-metilpropanoico**



- 20 RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8,13 (s a, 1H), 7,92-8,04 (m, 1H), 7,54 (t, $J = 9,0$ Hz, 1H), 7,41 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 7,23 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,19 (s, 1H), 7,16 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 6,90-6,94 (m, 2H), 6,78 (s, 1H), 6,75 (dd, $J = 8,1; 1,5$ Hz, 1H), 5,21-5,29 (m, 2H), 5,15 (s, 2H), 4,28 (s, 4H), 3,99-4,13 (m, 2H), 3,75-3,80 (m, 1H), 3,64 (dd, $J = 11,2; 7,2$ Hz, 1H), 3,16-3,21 (m, 1H), 2,22 (s, 3H), 2,10 (s, 3H).

- 25 **Ejemplo 1275: Ácido (S)-2-((2-((3-ciano-4-fluorobencil)oxi)-4-((3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)-5-metilbencil)amino)-3-hidroxi-2-metilpropanoico**

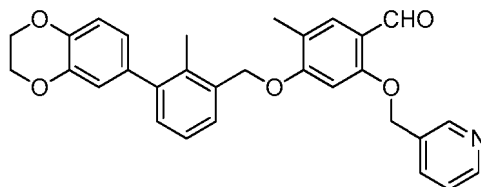


RMN de ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8,09 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H), 7,99 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H), 7,52 (t, $J = 9,0$ Hz, 1H), 7,41 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 7,18-7,25 (m, 1H), 7,10-7,17 (m, 2H), 6,92 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 6,88 (s, 1H), 6,78 (s, 1H), 6,75 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 5,22 (s, 2H), 5,13 (s, 2H), 4,28 (s, 4H), 3,81 (s a, 2H), 3,11-3,55 (m, 2H), 2,21 (s, 3H), 2,09 (s, 3H), 1,18 (s, 3H).

5

Ejemplo	Método LCMS	RT (min)	M + 1	M-1
Ejemplo 1270: Ácido (S)-4-((3-ciano-4-fluorobencil)oxi)-4-((3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)-5-metoxibencil)amino)-3-hidroxi-2-metilpropanoico	M	2,93	627,4	625,3
Ejemplo 1271: N-(2-((3-ciano-4-fluorobencil)oxi)-4-((3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)-5-metilbencil)amino)etil)acetamida	M	2,92	610,4	
Ejemplo 1272: Ácido (S)-1-(2-((3-ciano-4-fluorobencil)oxi)-4-((3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)-5-metilbencil)piperidin-2-carboxílico	M	2,95	637,6	635,6
Ejemplo 1273: Ácido (R)-2-((3-ciano-4-fluorobencil)oxi)-4-((3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)-5-metilbencil)amino)-3-hidroxi-2-metilpropanoico	A	1,8		625,2
Ejemplo 1274: Ácido (S)-2-((3-ciano-4-fluorobencil)oxi)-4-((3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)-5-metilbencil)amino)-3-hidroxi-2-metilpropanoico	M	2,92		611,6
Ejemplo 1275: Ácido (S)-2-((3-ciano-4-fluorobencil)oxi)-4-((3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)-5-metilbencil)amino)-3-hidroxi-2-metilpropanoico	A	1,82		625,2

Intermedio: 4-((3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)-5-metil-2-(piridin-3-ilmetoxi)benzaldehído



10

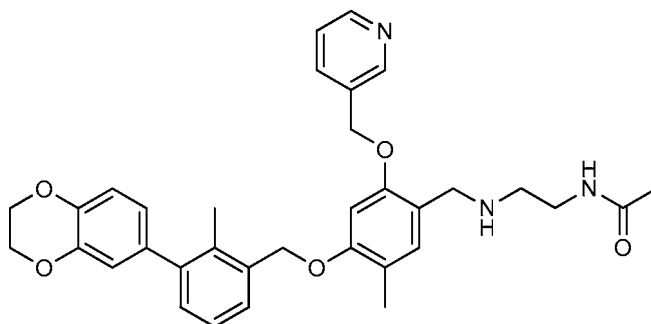
A una solución de 4-((3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)-2-hidroxi-5-metilbenzaldehído (85 mg, 0,218 mmol) en dimetilformamida (2 ml), se añadieron 3-(bromometil)piridina, bromhidrato (60,6 mg, 0,239 mmol) y carbonato de cesio (177 mg, 0,544 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se añadió agua y se recogió un sólido de color marrón como producto final ((4-((3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)-5-metilbencil)oxi)-5-metil-2-(piridin-3-ilmetoxi)benzaldehído (90 mg, 0,187 mmol, 86 % de rendimiento). Condición T de LCMS: 3,916 min, 482(MH $^+$).RMN ^1H (400 MHz, CDCl $_3$) δ : 10,35 (s, 1H), 8,70 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 8,63 (dd, $J = 4,8; 1,6$ Hz, 1H), 7,80 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,32-7,44 (m, 3H), 7,23-7,30 (m, 1H), 6,93 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 6,84 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 6,79 (dd, $J = 8,3; 2,2$ Hz, 1H), 6,58 (s, 1H), 5,20 (s, 2H), 5,14 (s, 2H), 4,32 (s, 4H), 2,28 (s, 3H), 2,22 (s, 3H).

20

Los siguientes ejemplos se prepararon de la misma manera que el ácido (S)-1-(5-cloro-2-((5-cianopiridin-3-il)metoxi)-4-((3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)bencil)piperidin-2-carboxílico a partir de 4-((3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)-5-metil-2-(piridin-3-ilmetoxi)benzaldehído y la amina apropiada. Los datos de LCMS para estos ejemplos se dan en forma de tabla.

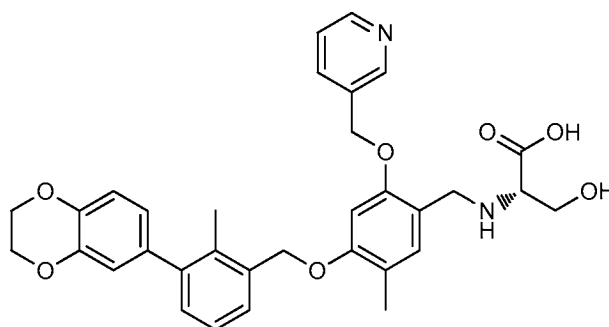
25

Ejemplo 1276: N-(2-((4-((3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)-5-metil-2-(piridin-3-ilmetoxi)bencil)amino)etil)acetamida



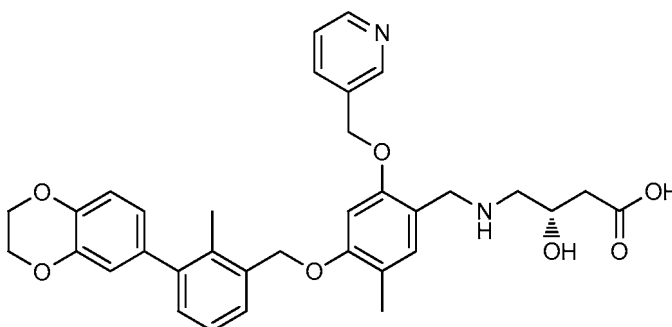
5 RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,67 (s, 1H), 8,53 (d, *J* = 4,0 Hz, 1H), 7,87 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,80-7,84 (m, 1H), 7,37-7,48 (m, 2H), 7,23 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,15 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,06 (s, 1H), 6,92 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,89 (s, 1H), 6,73-6,79 (m, 2H), 5,20 (s, 2H), 5,11 (s, 2H), 4,27 (s, 4H), 3,59 (s, 2H), 3,09 (c, *J* = 6,2 Hz, 2H), 2,50 (m, 2H), 2,22 (s, 3H), 2,09 (s, 3H), 1,76 (s, 3H).

10 **Ejemplo 1277: Ácido (S)-2-((4-((3-(2,3-dihidrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)-5-metil-2-(piridin-3-ilmetoxi)bencil)amino)-3-hidroxiopropanoico**



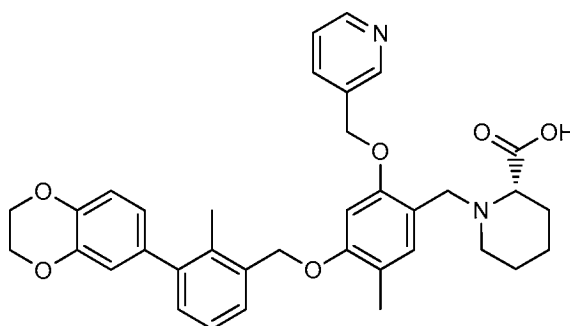
15 RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,75 (s, 1H), 8,55 (d, *J* = 4,0 Hz, 1H), 8,01 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,34-7,55 (m, 2H), 7,24 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,19 (s, 1H), 7,16 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 6,99 (s, 1H), 6,92 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 6,79 (s, 1H), 6,76 (dd, *J* = 8,3; 1,7 Hz, 1H), 5,21- 5,32 (m, 2H), 5,16 (s, 2H), 4,28 (s, 4H), 3,95-4,11 (m, 2H), 3,73-3,80 (m, 1H), 3,65 (dd, *J* = 11,4; 7,0 Hz, 1H), 3,15-3,20 (m, 1H), 2,22 (s, 3H), 2,10 (s, 3H).

20 **Ejemplo 1278: Ácido (S)-4-((4-((3-(2,3-dihidrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)-5-metil-2-(piridin-3-ilmetoxi)bencil)amino)-3-hidroxi-butanoico**



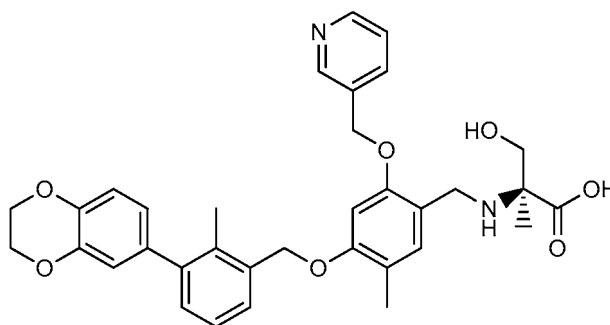
25 RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,69 (s a, 1H), 8,53 (d, *J* = 3,3 Hz, 1H), 7,91 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,35-7,50 (m, 2H), 7,24 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,16 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 7,08 (s, 1H), 6,88-6,94 (m, 2H), 6,79 (s, 1H), 6,76 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 5,21 (s, 2H), 5,13 (s, 2H), 4,28 (s, 4H), 3,76-3,84 (m, 1H), 3,61-3,73 (m, 2H), 2,51-2,57 (m, 2H), 2,22 s a, 4H), 2,09 (s, a, 4H).

30 **Ejemplo 1279: Ácido (S)-1-(4-((3-(2,3-dihidrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)-5-metil-2-(piridin-3-ilmetoxi)bencil)piperidin-2-carboxílico**



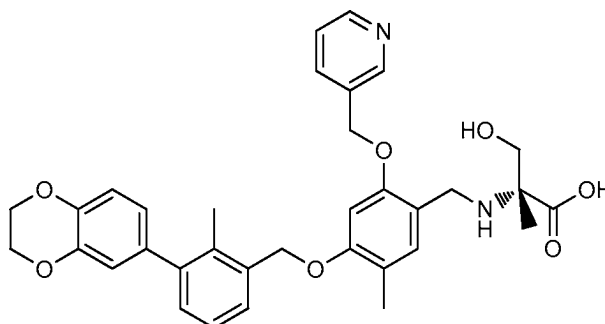
RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,71 (s a, 1H), 8,54 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 7,91 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,40-7,47 (m, 2H), 7,25 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 7,12-7,22 (m, 2H), 6,96 (s, 1H), 6,92 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,79 (s, 1H), 6,76 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 5,19-5,27 (m, 2H), 5,15 (s, 2H), 4,28 (s, 4H), 3,86-3,96 (m, 1H), 3,75 (d, J = 12,5 Hz, 1H), 2,86-2,99 (m, 2H), 2,35-2,44 (m, 1H), 2,23 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 1,79-1,87 (m, 1H), 1,65-1,75 (m, 1H), 1,50 (s a, 3H), 1,30-1,40 (m, 1H).

Ejemplo 1280: Ácido (S)-2-((4-((3-(2,3-dihydrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)-5-metil-2-(piridin-3-ilmetoxi)bencil)amino)-3-hidroxi-2-metilpropanoico



RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,73 (s, 1H), 8,53 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 8,01 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,35-7,46 (m, 2H), 7,24 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,16 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 6,97 (s, 1H), 6,92 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,79 (s, 1H), 6,76 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,26 (s, 2H), 5,17 (s, 2H), 4,28 (s, 4H), 3,95 (s a, 2H), 3,41-3,74 (m, 2H), 2,22 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 1,23 (s, 3H).

Ejemplo 1281: Ácido (R)-2-((4-((3-(2,3-dihydrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)-5-metil-2-(piridin-3-ilmetoxi)bencil)amino)-3-hidroxi-2-metilpropanoico

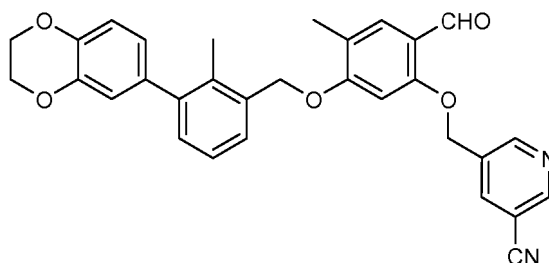


RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,73 (s, 1H), 8,53 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,01 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,36-7,46 (m, 2H), 7,24 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,16 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 6,97 (s, 1H), 6,92 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,79 (s, 1H), 6,76 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,26 (s, 2H), 5,17 (s, 2H), 4,28 (s, 4H), 3,95 (s a, 2H), 3,47-3,70 (m, 2H), 2,22 (s, 3H), 2,11 (s, 3H), 1,23 (s, 3H).

Ejemplo	Método LCMS	RT (min)	M + 1	M-1
Ejemplo 1276: N-2-((4-((3-(2,3-dihydrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)-5-metil-2-(piridin-3-ilmetoxi)bencil)amino)etil)acetamida	M	2,79	568,4	

Ejemplo 1277: Ácido (S)-2-((4-((3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)-5-metil-2-(piridin-3-ilmetoxi)bencil)amino)-3-hidroxiopropanoico	A	1,73		569,5
Ejemplo 1278: Ácido (S)-4-((4-((3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)-5-metil-2-(piridin-3-ilmetoxi)bencil)amino)-3-hidroxi-butanoico	M	2,72	585,3	583,3
Ejemplo 1279: Ácido (S)-1-(4-((3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)-5-metil-2-(piridin-3-ilmetoxi)bencil)piperidin-2-carboxílico	A	1,86	595,3	593,4
Ejemplo 1280: Ácido (S)-2-((4-((3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)-5-metil-2-(piridin-3-ilmetoxi)bencil)amino)-3-hidroxi-2-metilpropanoico	A	1,76	585,3	583,4
Ejemplo 1281: Ácido (R)-2-((4-((3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)-5-metil-2-(piridin-3-ilmetoxi)bencil)amino)-3-hidroxi-2-metilpropanoico	A	1,77	585,4	583,3

Intermedio: 5-((5-(3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)-2-formil-4-metilfenoxi)metil)nicotinonitrilo



5

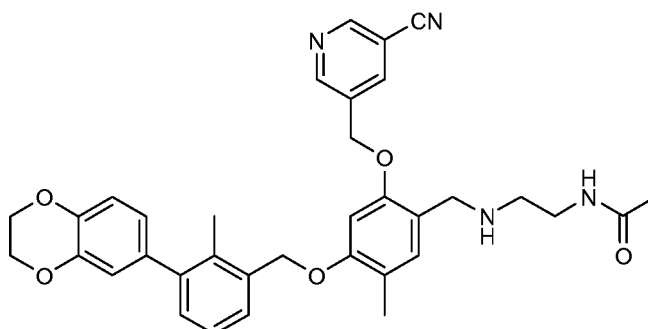
A una solución de 4-((3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)-2-hidroxi-5-metilbenzaldehído (102 mg, 0,261 mmol) en DMF (3 ml), se añadieron 5-(clorometil)nicotinonitrilo (43,8 mg, 0,287 mmol) y carbonato de cesio (170 mg, 0,523 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 75 °C durante 3 h. LC/MS mostró la finalización de la reacción. A continuación, se añadió agua y se recogió un sólido de color beige como el producto final 5-((5-(3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)-2-formil-4-metilfenoxi)metil)nicotinonitrilo (129 mg, 0,255 mmol, 97 % de rendimiento). Condición T de LCMS: 4,38 min, 507 (MH⁺). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 10,33 (s, 1H), 8,89-8,94 (m, 2H), 8,12 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,35-7,44 (m, 1H), 7,24-7,32 (m, 2H), 6,94 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,85 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,80 (dd, J = 8,3; 2,0 Hz, 1H), 6,56 (s, 1H), 5,25 (s, 2H), 5,18 (s, 2H), 4,34 (s, 4H), 2,30 (s, 3H), 2,25 (s, 3H).

15

Los siguientes ejemplos se prepararon de la misma manera que el ácido (S)-1-(5-cloro-2-((5-cianopiridin-3-il)metoxi)-4-((3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)bencil)piperidin-2-carboxílico a partir de 5-((5-(3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)-2-formil-4-metilfenoxi)metil)nicotinonitrilo y la amina apropiada. Los datos de LCMS para estos ejemplos se dan en forma de tabla.

20

Ejemplo 1282: N-(2-(2-((5-cianopiridin-3-il)metoxi)-4-(3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)-5-metilbencilamino)etil)acetamida

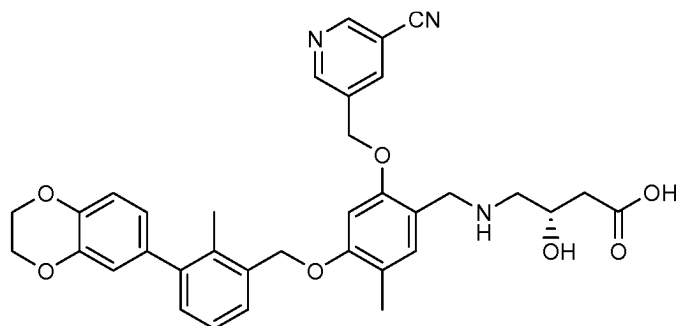


25

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 9,01 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 7,76-7,82 (m, 1H), 7,43 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,24 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,09 (s, 1H), 6,93 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,89 (s, 1H), 6,80 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 6,75-6,78 (m, 1H), 5,28 (s, 2H), 5,13 (s, 2H), 4,29 (s, 4H), 3,50-3,75 (m, 2H), 3,09-3,15 (m, 2H), 2,53 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 2,23 (s, 3H), 2,11 (s, 3H), 1,77 (s, 3H).

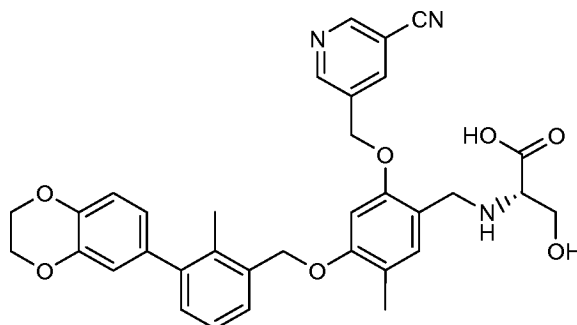
30

Ejemplo 1283: Ácido (S)-4-(2-((5-cianopiridin-3-il)metoxi)-4-(3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilenciloxi)-5-metilencilamino)-3-hidroxi-butanoico



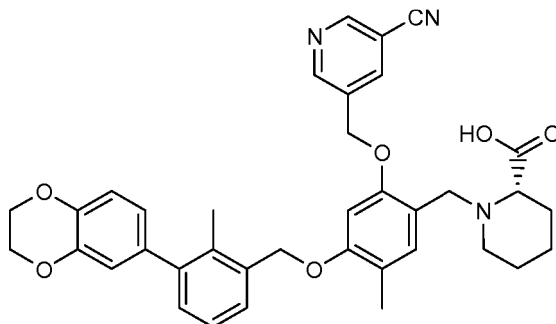
5 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 9,00 (s, 2H), 8,45 (s, 1H), 7,43 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 7,24 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,17 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,13 (s, 1H), 6,91-6,95 (m, 2H), 6,80 (s, 1H), 6,77 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 5,30 (s, 2H), 5,15 (s, 2H), 4,29 (s, 4H), 3,70-3,93 (m, 3H), 2,63 (d, *J* = 5,9 Hz, 2H), 2,34-2,41 (m, 1H), 2,20-2,30 (m, 4H), 2,12 (s, 3H).

10 **Ejemplo 1284: Ácido (S)-2-(2-((5-cianopiridin-3-il)metoxi)-4-(3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilenciloxi)-5-metilencilamino)-3-hidroxi-propanoico**



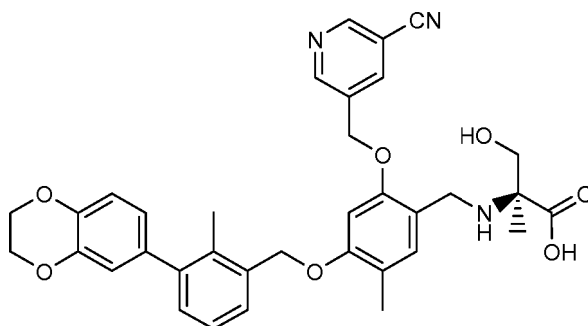
15 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 9,05 (s, 1H), 9,01 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 7,44 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 7,25 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,17 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 6,97 (s, 1H), 6,93 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,80 (s, 1H), 6,74-6,79 (m, 1H), 5,28-5,40 (m, 2H), 5,17 (s, 2H), 4,29 (s, 4H), 4,06-4,13 (m, 1H), 3,98-4,05 (m, 1H), 3,75 (dd, *J* = 11,4; 4,4 Hz, 1H), 3,64 (dd, *J* = 11,0; 7,0 Hz, 1H), 3,13-3,20 (m, 2H), 2,23 (s, 3H), 2,12 (s, 3H).

20 **Ejemplo 1285: Ácido (S)-1-(2-((5-cianopiridin-3-il)metoxi)-4-(3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilenciloxi)-5-metilencil)piperidin-2-carboxílico**



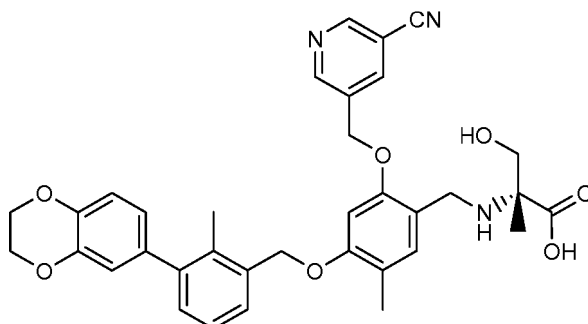
25 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ = 8,99-9,03 (m, 2H), 8,50 (s, 1H), 7,45 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,25 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,16-7,20 (m, 2H), 6,91-6,96 (m, 2H), 6,80 (s, 1H), 6,77 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 5,27-5,36 (m, 2H), 5,16 (s, 2H), 4,29 (s, 4H), 3,96 (d, *J* = 13,2 Hz, 1H), 3,77 (d, *J* = 12,8 Hz, 1H), 3,12-3,17 (m, 1H), 2,92-3,00 (m, 1H), 2,38-2,46 (m, 1H), 2,24 (s, 3H), 2,11 (s, 3H), 1,81-1,89 (m, 1H), 1,68-1,77 (m, 1H), 1,47-1,56 (s a, 3H), 1,32-1,41 (m, 1H).

30 **Ejemplo 1286: Ácido (S)-2-(2-((5-cianopiridin-3-il)metoxi)-4-(3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilenciloxi)-5-metilencilamino)-3-hidroxi-2-metilpropanoico**



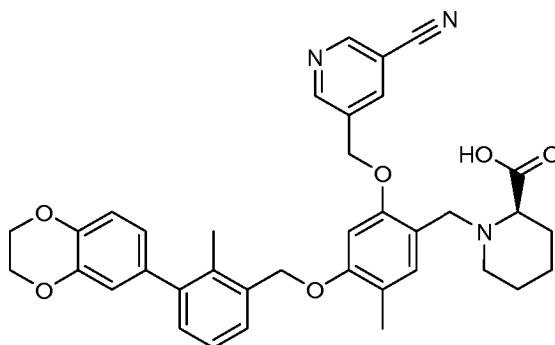
5 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 9,04 (s, 1H), 9,00 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 7,43 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,21-7,28 (m, 2H), 7,13-7,20 (m, 1H), 6,95 (s, 1H), 6,93 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,80 (s, 1H), 6,74-6,78 (m, 1H), 5,33 (s, 2H), 5,18 (s, 2H), 4,29 (s, 4H), 3,22-3,65 (m, 4H), 2,23 (s, 3H), 2,12 (s, 3H), 1,25 (s, 3H).

Ejemplo 1287: Ácido (R)-2-(2-((5-cianopiridin-3-il)metoxi)-4-(3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilenciloxi)-5-metilencilamino)-3-hidroxi-2-metilpropanoico



10 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 9,04 (s, 1H), 9,00 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 8,53 (s, 1H), 7,43 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,21-7,28 (m, 2H), 7,17 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 6,95 (s, 1H), 6,93 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,80 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 6,74-6,78 (m, 1H), 5,33 (s, 2H), 5,18 (s, 2H), 4,29 (s, 4H), 3,24-3,67 (m, 4H), 2,23 (s, 3H), 2,12 (s, 3H), 1,25 (s, 3H).

15 **Ejemplo 1288: Ácido (R)-1-(2-((5-cianopiridin-3-il)metoxi)-4-(3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilencil)piperidin-2-carboxílico**



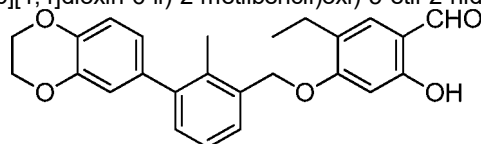
20 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ = 8,99-9,03 (m, 2H), 8,49 (s, 1H), 7,45 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,22-7,29 (m, 1H), 7,14-7,21 (m, 2H), 6,89-6,97 (m, 2H), 6,81 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 6,75-6,79 (m, 1H), 5,27-5,35 (m, 2H), 5,16 (s, 2H), 4,29 (s, 4H), 3,95 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 3,76 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 3,14 (dd, J = 8,3; 3,9 Hz, 1H), 2,92-3,00 (m, 1H), 2,36-2,44 (m, 1H), 2,24 (s, 3H), 2,11 (s, 3H), 1,81-1,88 (m, 1H), 1,65-1,78 (m, 1H), 1,52 (s a, 3H), 1,32- 1,41 (m, 1H).

25

Ejemplo	Método LCMS	RT (min)	M + 1	M-1
Ejemplo 1282: N-(2-(2-((5-cianopiridin-3-il)metoxi)-4-(3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilenciloxi)-5-metilencilamino)etil)acetamida	A	1,84	593,3	
Ejemplo 1283: Ácido (S)-4-(2-((5-cianopiridin-3-il)metoxi)-4-(3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilenciloxi)-5-metilencilamino)-3-hidroxiбутаноico	A	1,75	610,15	

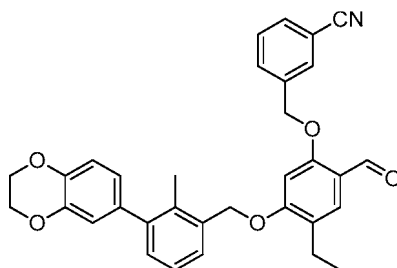
Ejemplo 1284:	Ácido (S)-2-(2-((5-cianopiridin-3-il)metoxi)-4-(3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbenciloxi)-5-metilbencilamino)-3-hidroxiopropanoico	A	1,76		594,1
Ejemplo 1285:	Ácido (S)-1-(2-((5-cianopiridin-3-il)metoxi)-4-(3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbenciloxi)-5-metilbencil)piperidin-2-carboxílico	A	1,82	620,3	
Ejemplo 1286:	Ácido (S)-2-(2-((5-cianopiridin-3-il)metoxi)-4-(3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbenciloxi)-5-metilbencilamino)-3-hidroxi-2-metilpropanoico	A	1,7	610,3	
Ejemplo 1287:	Ácido (R)-2-(2-((5-cianopiridin-3-il)metoxi)-4-(3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbenciloxi)-5-metilbencilamino)-3-hidroxi-2-metilpropanoico	M	2,79	610,3	
Ejemplo 1288:	Ácido (R)-1-(2-((5-cianopiridin-3-il)metoxi)-4-(3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbenciloxi)-5-metilbencil)piperidin-2-carboxílico	A	1,8	620,3	

Intermedio 4-((3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)-5-etil-2-hidroxi-benzaldehído



- 5 A una solución de 3-((5-((3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)-2-formil-4-vinilfenoxi)metil)benzonitrilo (60 mg, 0,116 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml), se añadió Pd al 10 %/C (5 mg). La mezcla de reacción se agitó bajo un globo de H₂ durante 4 horas. A continuación, se filtró a través de celite y se lavó con metanol. Después, el filtrado se concentró para dar un sólido de color blanquecino como producto en bruto. El producto en bruto se purificó después mediante columna biotage usando hexanos a acetato de etilo al 25 % en hexanos como eluyente. El producto salió a acetato de etilo al ~20 % acetato en hexanos. Las fracciones se recogieron y se concentraron para dar un sólido de color blanco como producto final 4-((3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)-5-etil-2-hidroxi-benzaldehído (27 mg, 0,067 mmol, 57,6 % de rendimiento). Procedimiento T de LC/MS: 4,610 min, 405 (MH⁺). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 11,48 (s, 1H), 9,75 (s, 1H), 7,43 (dd, J = 6,5; 2,6 Hz, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,26-7,29 (m, 2H), 6,94 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,86 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,79-6,83 (m, 1H), 6,57 (s, 1H), 5,16 (s, 2H), 4,33 (s, 4H), 2,66 (c, J = 7,3 Hz, 2H), 2,28 (s, 3H), 1,23 (t, J = 7,3 Hz, 3H).

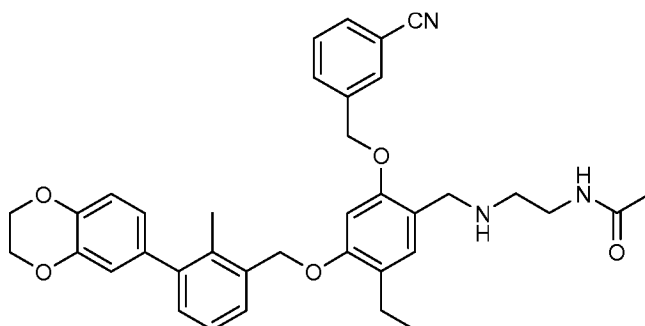
Intermedio 3-((5-((3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)-4-etil-2-formilfenoxi)metil)benzonitrilo



- 20 A una solución de 4-((3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)-5-etil-2-hidroxi-benzaldehído (26 mg, 0,064 mmol) en DMF (1 ml), se añadieron 3-(bromometil)benzonitrilo (13,86 mg, 0,071 mmol) y carbonato de cesio (41,9 mg, 0,129 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. LC/MS mostró la finalización de la reacción. A continuación, se añadió agua y se recogió un sólido de color beige como producto final 3-((5-((3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)-4-etil-2-formilfenoxi)metil)benzonitrilo (29 mg, 0,056 mmol, 87 % de rendimiento). Procedimiento T de LC/MS: 4,59 min, 520 (MH⁺). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 10,39 (s, 1H), 7,64-7,78 (m, 4H), 7,52-7,59 (m, 1H), 7,35-7,41 (m, 1H), 7,25-7,30 (m, 2H), 6,95 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,85 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,80 (dd, J = 8,3; 2,2 Hz, 1H), 6,55 (s, 1H), 5,21 (s, 2H), 5,14 (s, 2H), 4,34 (s, 4H), 2,66 (c, J = 7,4 Hz, 2H), 2,28 (s, 3H), 1,22 (t, J = 7,6 Hz, 3H).

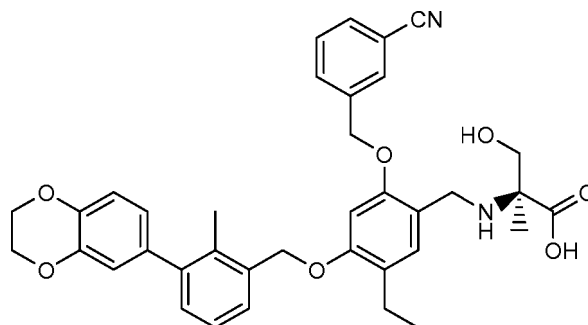
- 35 Los siguientes ejemplos se prepararon de la misma manera que el ácido (S)-1-(5-cloro-2-((5-cianopiridin-3-il)metoxi)-4-((3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)bencil)piperidin-2-carboxílico a partir de 3-((5-((3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)-4-etil-2-formilfenoxi)metil)nicotinonitrilo y la amina apropiada.

Ejemplo 1289: N-(2-(2-(3-cianobenciloxi)-4-(3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbenciloxi)-5-etilbencilamino)etil)acetamida



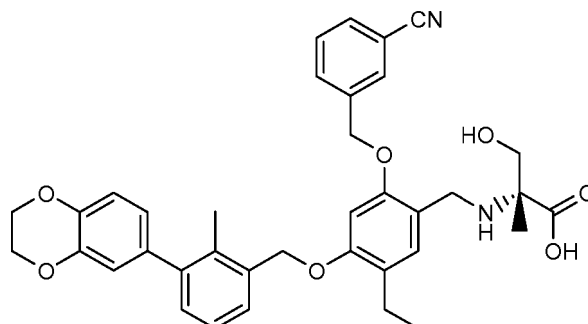
5 Condición M de LCMS: 3,0 min, 606.4 (M+H). RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 7,95 (s, 1H), 7,78-7,86 (m, 3H), 7,59-7,67 (m, 1H), 7,42 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 7,25 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,17 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,10 (s, 1H), 6,93 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 6,87 (s, 1H), 6,79 (s, 1H), 6,76 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 5,24 (s, 2H), 5,11 (s, 2H), 4,29 (s, 4H), 3,48-3,77 (m, 2H), 3,09-3,16 (m, 2H), 2,50-2,57 (m, 4H), 2,23 (s, 3H), 1,77 (s, 3H), 1,10 (t, *J* = 7,5 Hz, 3H).

10 **Ejemplo 1290: Ácido (S)-2-(2-(3-cianobenciloxi)-4-(3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbenciloxi)-5-etilbencilamino)-3-hidroxi-2-metilpropanoico**



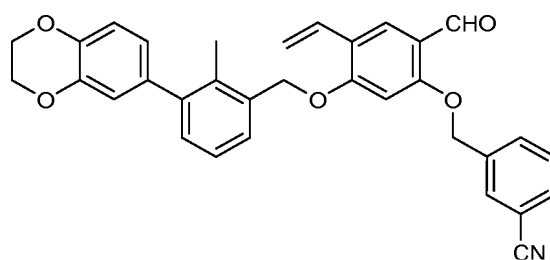
15 LCMS Condición A: 1,95 min, 623.3 (M+H). RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 8,03 (s, 1H), 7,94 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,81 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 7,60 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,41 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 7,20-7,29 (m, 2H), 7,17 (d, *J* = 7,0 Hz, 1H), 6,90-6,98 (m, 2H), 6,78 (s, 1H), 6,76 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 5,28 (s, 2H), 5,16 (s, 2H), 4,29 (s, 4H), 4,02 (s, 2H), 3,66 (d, *J* = 11,4 Hz, 1H), 3,57 (d, *J* = 11,4 Hz, 1H), 2,50-2,57 (m, 2H), 2,22 (s, 3H), 1,27 (s, 3H), 1,11 (t, *J* = 7,5 Hz, 3H).

20 **Ejemplo 1291: Ácido (R)-2-(2-(3-cianobenciloxi)-4-(3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbenciloxi)-5-etilbencilamino)-3-hidroxi-2-metilpropanoico**



25 LCMS Condición A: 1,94 min, 623.3 (M+H). RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 8,03 (s, 1H), 7,94 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,81 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,60 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,41 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 7,20-7,28 (m, 2H), 7,17 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 6,90-6,98 (m, 2H), 6,79 (s, 1H), 6,76 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 5,28 (s, 2H), 5,16 (s, 2H), 4,29 (s, 4H), 4,01 (s, 2H), 3,66 (d, *J* = 11,0 Hz, 1H), 3,56 (d, *J* = 11,4 Hz, 1H), 2,50-2,57 (m, 2H), 2,23 (s, 3H), 1,27 (s, 3H), 1,11 (t, *J* = 7,5 Hz, 3H).

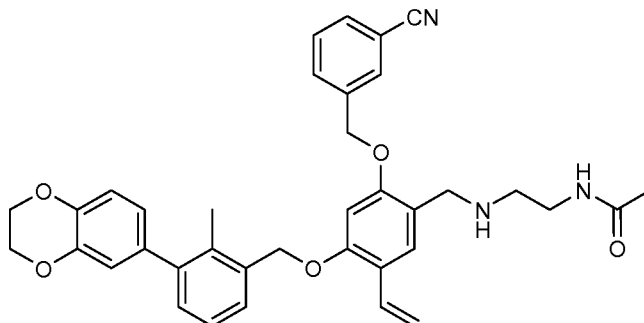
30 Intermedio: 3-((5-(3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbenciloxi)-2-formil-4-vinilfenoxi)metil)benzonitrilo



En un vial de microondas, 3-((4-bromo-5-((3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)-2-formilfenoxi)metil)benzonitrilo (200 mg, 0,351 mmol), se añadieron bis(trifenilfosfina)cloruro de paladio (II) (24,61 mg, 0,035 mmol) y cloruro de litio (74,3 mg, 1,753 mmol). Después, se cerró herméticamente, se sometió al vacío y se purgó con nitrógeno. Se añadieron DMF (12 ml) y tributil(vinil)estannano (0,123 ml, 0,421 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante una noche. LC/MS mostró la finalización de la reacción. Se añadió una solución de KF y se agitó a ta durante 2 días. Se eliminó por filtración un sólido grisáceo y la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (25 ml). La capa orgánica se separó, se secó (MgSO₄) y se concentró, para dar un sólido grisáceo como producto en bruto. El producto en bruto se purificó después mediante columna biotage usando hexanos a acetato de etilo al 20 % en hexanos como eluyente. El producto salió a acetato de etilo al ~15 % acetato en hexanos. Las fracciones se recogieron y se concentraron para dar un sólido amarillento como producto final 3-((5-((3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)-2-formil-4-vinilfenoxi)metil)benzonitrilo (115 mg, 0,222 mmol, 63,4 % de rendimiento). LC/MS: Procedimiento T: 4,55 min, 518 (MH⁺). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 10,40 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,66-7,74 (m, 2H), 7,52-7,60 (m, 1H), 7,34-7,39 (m, 1H), 7,25-7,31 (m, 2H), 6,91-7,03 (m, 2H), 6,84 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,79 (dd, J = 8,2; 2,1 Hz, 1H), 6,56 (s, 1H), 5,79 (dd, J = 17,6; 1,2 Hz, 1H), 5,24-5,30 (m, 1H), 5,23 (s, 2H), 5,17 (s, 2H), 4,34 (s, 4H), 2,28 (s, 3H).

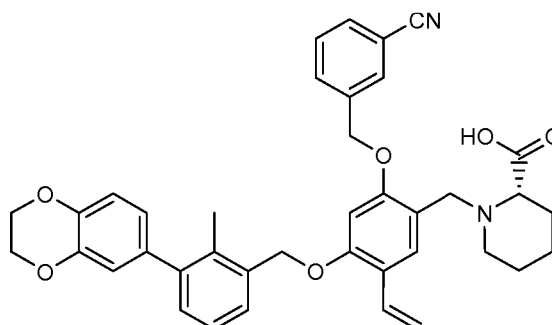
Los siguientes ejemplos se prepararon de la misma manera que el ácido (S)-1-(5-cloro-2-((5-cianopiridin-3-il)metoxi)-4-((3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)bencil)piperidin-2-carboxílico a partir de 3-((5-(3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)-2-formil-4-vinilfenoxi)metil)benzonitrilo y la amina apropiada.

Ejemplo 1292: N-(2-(2-(3-cianobenciloxi)-4-(3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbenciloxi)-5-vinilbencilamino)etil)acetamida



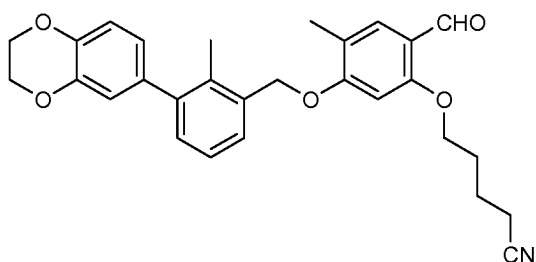
LCMS Condición A: 2,08 min, 604.3 (M+H). RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 7,96 (s, 1H), 7,76-7,91 (m, 3H), 7,56-7,70 (m, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,41 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,25 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,14-7,21 (m, 1H), 6,85-6,96 (m, 3H), 6,73-6,82 (m, 2H), 5,66 (d, J = 16,9 Hz, 1H), 5,29 (s, 2H), 5,16 (s, 2H), 5,12 (d, J = 12,1 Hz, 1H), 4,29 (s, 4H), 3,69 (s, 2H), 3,09-3,19 (m, 2H), 2,56 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 2,22 (s, 3H), 1,77 (s, 3H).

Ejemplo 1293: Ácido (S)-1-(2-(3-cianobenciloxi)-4-(3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbenciloxi)-5-vinilbencil)piperidin-2-carboxílico



Condición M de LCMS: 2,93 min, 631,3 (M+H), 629,3 (M-H). RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 8,00 (s, 1H), 7,87 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,63 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,42 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,25 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 6,84- 6,98 (m, 3H), 6,80 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 6,77 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,63 (d, J = 17,6 Hz, 1H), 5,31 (s, 2H), 5,18 (s, 2H), 5,15 (d, J = 11,7 Hz, 1H), 4,29 (s, 4H), 3,97 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 3,81 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 3,13-3,22 (m, 1H), 2,95-3,03 (m, 1H), 2,40-2,48 (m, 1H), 2,22 (s, 3H), 1,81-1,89 (m, 1H), 1,70-1,79 (m, 1H), 1,46-1,57 (m, 3H), 1,33-1,43 (m, 1H).

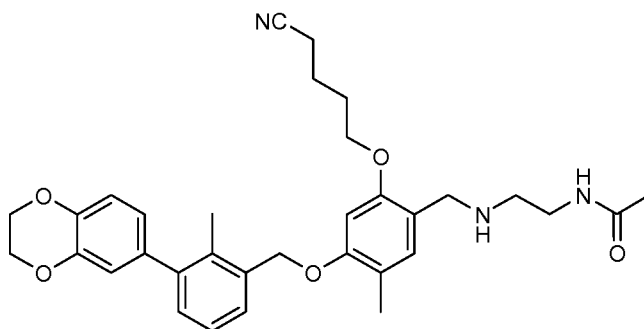
Intermedio: 5-(5-(3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbenciloxi)-2-formil-4-metilfenoxi)metil)pentanonitrilo



A una solución de 4-((3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)-2-hidroxi-5-metilbenzaldehído (100 mg, 0,256 mmol) en DMF (5 ml), se añadieron 5-cloropentanitrilo (33,1 mg, 0,282 mmol) y carbonato potásico (125 mg, 0,384 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. LC/MS mostró la finalización de la reacción. Se añadió agua y se recogió un sólido de color negro como el producto final 5-((5-(3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)-2-formil-4-metilfenoxi)metil)nicotinonitrilo (92 mg, 0,195 mmol, 76 % de rendimiento). Procedimiento T de LC/MS: 4,33 min, 472 (MH+). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 10,32 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,40-7,46 (m, 1H), 7,25-7,31 (m, 2H), 6,94 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,85 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,80 (dd, J = 8,3; 2,0 Hz, 1H), 6,52 (s, 1H), 5,18 (s, 2H), 4,34 (s, 4H), 4,15 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 2,50 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 2,02-2,10 (m, 2H), 1,91-1,99 (m, 2H).

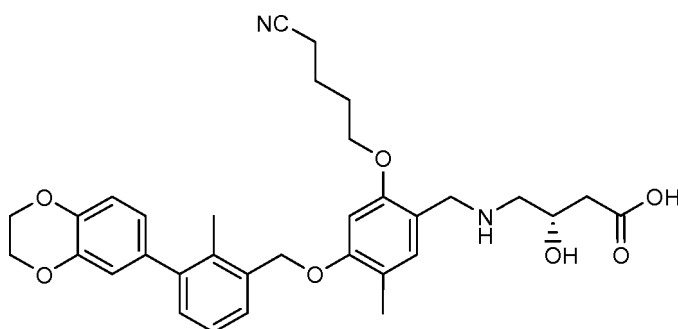
Los siguientes ejemplos se prepararon de la misma manera que el ácido (S)-1-(5-cloro-2-((5-cianopiridin-3-il)metoxi)-4-((3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)bencil)piperidin-2-carboxílico a partir de 5-((5-(3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)-2-formil-4-metilfenoxi)metil)pentanonitrilo y la amina apropiada mediante aminación reductora.

Ejemplo 1294: N-(2-(2-(4-cianobutoxi)-4-(3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)-5-metilbencilamino)etil)acetamida



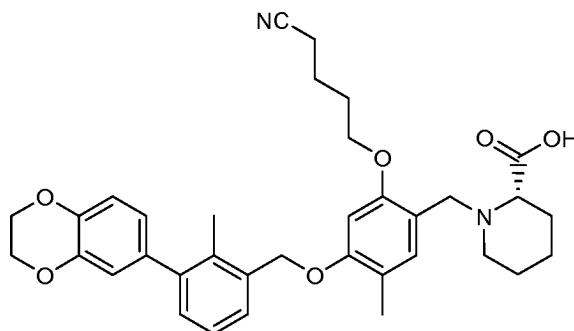
LCMS Condición A: 1,9 min, 558.3 (M+H). RMN ¹H (DMSO-d₆) δ = 7,79-7,85 (m, 1H), 7,47 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,26 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,05 (s, 1H), 6,93 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,73-6,81 (m, 3H), 5,14 (s, 2H), 4,29 (s, 4H), 4,05 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 3,35-3,65 (m, 2H), 3,09-3,16 (m, 2H), 2,60 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 2,54 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 2,24 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 1,69-1,88 (m, 7H).

Ejemplo 1295: Ácido (S)-4-(2-(4-cianobutoxi)-4-(3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)-5-metilbencilamino)-3-hidroxi-butanoico



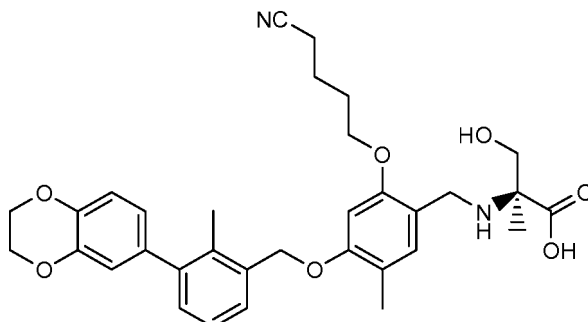
5 LCMS Condición A: 1,74 min, 575.3 (M+H). RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 7,47 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 7,26 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,17 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 7,09 (s, 1H), 6,93 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 6,78-6,83 (m, 2H), 6,76 (dd, *J* = 8,3; 2,0 Hz, 1H), 5,16 (s, 2H), 4,29 (s, 4H), 4,07 (t, *J* = 6,1 Hz, 2H), 3,87-3,94 (m, 1H), 3,54-3,84 (m, 2H), 2,56-2,66 (m, 4H), 2,34-2,44 (m, 1H), 2,28 (dd, *J* = 15,4; 5,9 Hz, 1H), 2,24 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 1,80-1,89 (m, 2H), 1,72-1,80 (m, 2H).

10 **Ejemplo 1296: Ácido (S)-1-(2-(4-cianobutoxi)-4-(3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilenciloxi)-5-metilencil) piperidin-2-carboxílico**



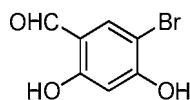
15 LCMS Condición A: 1,85 min, 585.3 (M+H). RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 7,48 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 7,23-7,30 (m, 1H), 7,14-7,21 (m, 2H), 6,93 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,79-6,84 (m, 2H), 6,77 (dd, *J* = 8,3; 2,0 Hz, 1H), 5,17 (s, 2H), 4,29 (s, 4H), 4,07 (t, *J* = 5,9 Hz, 2H), 3,97 (d, *J* = 13,2 Hz, 1H), 3,82 (d, *J* = 12,8 Hz, 1H), 3,15 (dd, *J* = 8,4; 4,0 Hz, 1H), 2,97-3,04 (m, 1H), 2,60 (t, *J* = 7,0 Hz, 2H), 2,46-2,52 (m, 1H), 2,24 (s, 3H), 2,08-2,14 (m, 3H), 1,80-1,90 (m, 3H), 1,68-1,80 (m, 3H), 1,48-1,59 (m, 3H), 1,33-1,43 (m, 1H).

20 **Ejemplo 1297: Ácido (R)-2-(2-(4-cianobutoxi)-4-(3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilenciloxi)-5-metilencilamino)-3-hidroxi-2-metilpropanoico**



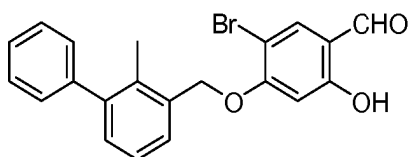
25 LCMS Condición A: 1,78 min, 575.3 (M+H). RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 7,43 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 7,25 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,11-7,18 (m, 2H), 6,92 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 6,82 (s, 1H), 6,70-6,77 (m, 2H), 5,16 (s, 2H), 4,25 (s, 4H), 3,95-4,13 (m, 4H), 3,73 (d, *J* = 11,7 Hz, 1H), 3,58 (d, *J* = 11,4 Hz, 1H), 2,50-2,55 (m, 2H), 2,20 (s, 3H), 2,07 (s, 3H), 1,81-1,89 (m, 2H), 1,70-1,81 (m, 2H), 1,31 (s, 3H).

30 Intermedio: 5-bromo-2,4-dihidroxibenzaldehído



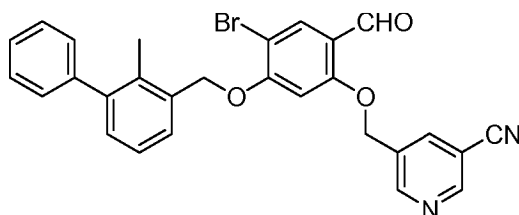
A una solución de 5-bromo-2,4-dimetoxibenzaldehído (1 g, 4,08 mmol) en diclorometano (100 ml), tribromuro de boro (1,929 ml, 20,40 mmol) se añadió gota a gota a -78 °C. La mezcla de reacción se calentó después a temperatura ambiente y se agitó durante 3 días. A continuación, la mezcla de reacción se inactivó con hielo y se añadió una solución 1N de hidróxido sódico acuoso para ajustar el pH a aproximadamente 10. La porción acuosa se separó y se acidificó a pH 3 con una solución de ácido clorhídrico 1N. Se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml) y las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron para dar un sólido de color parduzco como producto bruto. El producto bruto se purificó luego mediante columna de gel de sílice usando hexanos a acetato de etilo al 30 % en hexanos como eluyente, para dar un sólido blanquecino como producto final 5-bromo-2,4-dihidroxi-4-((2-metilbifenil-3-il)metoxi)benzaldehído (585 mg, 2,70 mmol, 66,1 % de rendimiento). LCMS Condición AA: 1,69 min, 215, 217 (M-H). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 11,25 (s, 1H), 9,70 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 6,63 (s, 1H), 6,13 (s a, 1H).

Intermedio: 5-bromo-2-hidroxi-4-((2-metilbifenil-3-il)metoxi)benzaldehído



A una solución de (2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)metanol (100 mg, 0,507 mmol) y 5-bromo-2,4-dihidroxi-4-((2-metilbifenil-3-il)metoxi)benzaldehído (100 mg, 0,461 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml), se añadió trifenilfosfina (145 mg, 0,553 mmol) se añadió. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 15 minutos. Gota a gota se añadió diisopropilazodicarboxilato (0,108 ml, 0,553 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml). La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante una noche. La mezcla de reacción se concentró y al residuo se añadió acetonitrilo. Se precipitó un sólido amarillo claro y se recogió como producto final 5-bromo-2-hidroxi-4-((2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)metoxi)benzaldehído (62 mg, 0,156 mmol, rendimiento del 33,9 %).

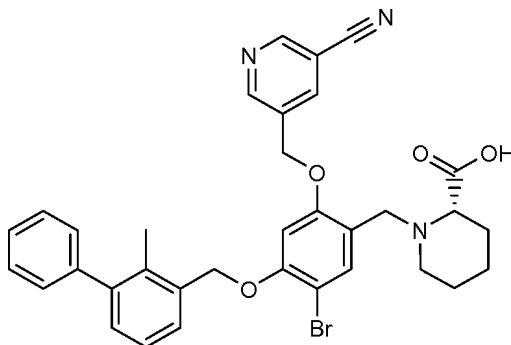
Intermedio: 5-((4-bromo-2-formil-5-((2-metilbifenil-3-il)metoxi)fenoxi)metil)nicotinonitrilo



A una solución de 5-bromo-2-hidroxi-4-((2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)metoxi)benzaldehído (62 mg, 0,156 mmol) en dimetilformamida (3 ml), se añadieron 5-(clorometil)nicotinonitrilo (26,2 mg, 0,172 mmol) y carbonato de cesio (102 mg, 0,312 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 75 °C durante 3 horas. LC/MS mostró la finalización de la reacción. Se añadió agua y se recogió un sólido parduzco como el compuesto del título (60 mg, 0,117 mmol, 74,9 % de rendimiento). RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 10,28 (s, 1H), 8,93 (s, 2H), 8,16 - 8,07 (m, 2H), 7,50 - 7,43 (m, 3H), 7,42 - 7,36 (m, 1H), 7,36 - 7,30 (m, 4H), 6,65 (s, 1H), 5,28 (s, 2H), 5,25 (s, 2H), 2,31 (s, 3H).

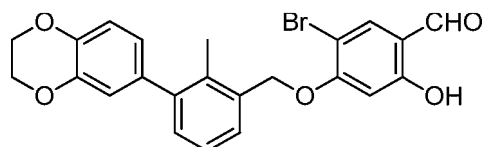
Los siguientes ejemplos se prepararon el mismo modo que el ácido (S)-1-(5-cloro-2-((5-cianopiridin-3-il)metoxi)-4-((3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)bencil)piperidin-2-carboxílico a partir de 5-((4-bromo-2-formil-5-((2-metilbifenil-3-il)metoxi)fenoxi)metil)nicotinonitrilo y la amina apropiada mediante aminación reductora.

Ejemplo 1298: Ácido (S)-1-(5-bromo-2-((5-cianopiridin-3-il)metoxi)-4-((2-metilbifenil-3-il)metoxi)bencil)piperidin-2-carboxílico



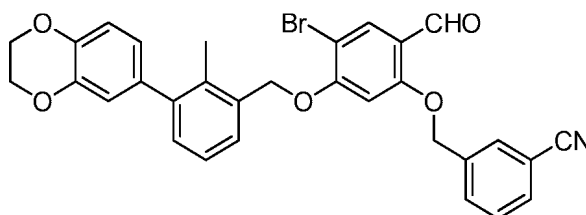
LCMS Condición A: 1,91 min, 626,2 (MH⁺). RMN ¹H (DMSO-d₆) δ = 8,99-9,04 (m, 2H), 8,47 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,53 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,44-7,50 (m, 2H), 7,37-7,42 (m, 1H), 7,31-7,36 (m, 2H), 7,28-7,31 (m, 1H), 7,22 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,11 (s, 1H), 5,31-5,40 (m, 2H), 5,27 (s, 2H), 3,30-3,83 (m, 3H), 2,86-2,94 (m, 1H), 2,27-2,35 (m, 1H), 2,25 (s, 3H), 1,67-1,86 (m, 2H), 1,50 (s a, 3H), 1,33-1,42 (m, 1H).

Intermedio: 5-bromo-4-((3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)-2-hidroxi-benzaldehído



Se añadió trifenilfosfina (363 mg, 1,382 mmol) a una solución de (3-(2,3-dihidrobenzo [b] [1,4] dioxin-6-il) -2-metilfenil)metanol (325 mg, 1,267 mmol) y 5-dihidroxi-2,4-metilbenzaldehído (250 mg, 1,152 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 15 minutos. Gota a gota se añadió azodicarboxilato de diisopropilo (0,269 ml, 1,382 mmol). A continuación, la mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y agitó durante 3 días. Después, la mezcla de reacción se concentró y al residuo se añadió acetato de etilo. Se recogió un precipitado de color blanco como el producto final 5-bromo-4-((3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)-2-benzonitrilo (298 mg, 0,655 mmol, 56,8 % de rendimiento). LCMS Condición AA: 3,865 min, 453,455 (M-H⁻). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 11,45 (s, 1H), 9,71 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,48 (dd, J = 6,7; 2,3 Hz, 1H), 7,22-7,31 (m, 2H), 6,92 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,84 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,79 (dd, J = 8,3; 2,0 Hz, 1H), 6,62 (s, 1H), 5,21 (s, 2H), 4,32 (s, 4H), 2,28 (s, 3H).

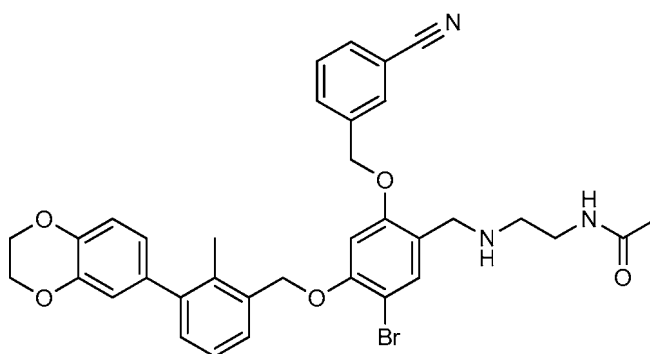
Intermedio: 3-((4-bromo-5-((3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)-2-formilfenoxi)metil)benzonitrilo



A una solución de 5-bromo-4-((3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)-2-hidroxi-benzaldehído (295 mg, 0,648 mmol) en dimetilformamida (3 ml), se añadió 3-(bromometil)benzonitrilo (140 mg, 0,713 mmol) y carbonato de cesio (317 mg, 0,972 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió agua y se recogió un sólido de color blanco como producto final 3-((4-bromo-5-((3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)-2-formilfenoxi)metil)benzonitrilo (370 mg, 0,649 mmol, 100 % de rendimiento). Condición T de LCMS: 4,56 min, 570, 572(MH⁺). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 10,31 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,65-7,72 (m, 2H), 7,52-7,59 (m, 1H), 7,38-7,43 (m, 1H), 7,24-7,28 (m, 2H), 6,93 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,82 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,78 (dd, J = 8,2; 2,1 Hz, 1H), 6,58 (s, 1H), 5,21 (s, 2H), 5,19 (s, 2H), 4,32 (s, 4H), 2,29 (s, 3H).

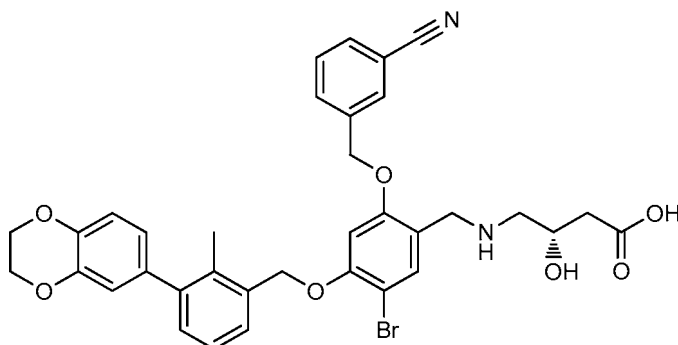
Los siguientes ejemplos se prepararon de la misma manera que el ácido (S)-1-(5-cloro-2-((5-cianopiridin-3-il)metoxi)-4-((3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)bencil)piperidin-2-carboxílico a partir de 3-((4-bromo-5-((3-(2,3-dihidrobenzo[b] [1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)-2-formilfenoxi)metil)nicotinonitrilo y la amina apropiada. Los datos de LCMS para estos ejemplos se dan en forma de tabla.

Ejemplo 1299: N-(2-((5-bromo-2-((3-cianobencil)oxi)-4-((3-(2,3-dihidrobenzo[b] [1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)bencil)amino)etil)acetamida



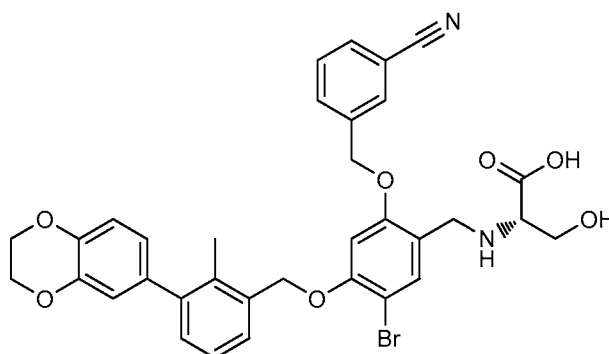
RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,94 (s, 1H), 7,73-7,85 (m, 3H), 7,59-7,66 (m, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,46 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 7,24 (t, *J* = 7,3 Hz, 1H), 7,17 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 7,03 (s, 1H), 6,92 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 6,77 (s, 1H), 6,75 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 5,27 (s, 2H), 5,20 (s, 2H), 4,28 (s, 4H), 3,43 (s a, 2H), 3,11 (c, *J* = 5,7 Hz, 2H), 2,51 (t, *J* = 6,6 Hz, 2H), 2,24 (s, 3H), 1,77 (s, 3H).

Ejemplo 1300: Ácido (S)-4-((5-bromo-2-((3-cianobencil)oxi)-4-((3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)bencil)amino)-3-hidroxi-butanoico



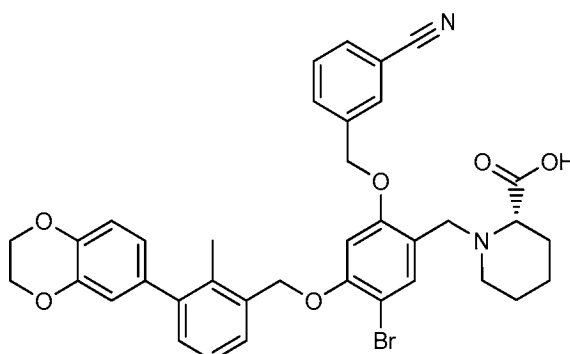
RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,96 (s, 1H), 7,80-7,87 (m, 2H), 7,58-7,67 (m, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,46 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 7,20-7,28 (m, 1H), 7,17 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,05 (s, 1H), 6,92 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 6,77 (s, 1H), 6,75 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 5,28 (s, 2H), 5,21 (s, 2H), 4,28 (s, 4H), 3,85-3,91 (m, 1H), 3,65-3,75 (m, 2H), 2,51-2,57 (m, 2H), 2,33-2,40 (m, 1H), 2,14-2,29 (m, 4H).

Ejemplo 1301: Ácido (S)-2-((5-bromo-2-((3-cianobencil)oxi)-4-((3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)bencil)(metil)amino)-3-hidroxi-propanoico



RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,02 (s a, 1H), 7,90 (d, *J* = 7,0 Hz, 1H), 7,82 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,57-7,69 (m, 2H), 7,45 (d, *J* = 7,0 Hz, 1H), 7,24 (t, *J* = 7,3 Hz, 1H), 7,13-7,21 (m, 1H), 7,08 (s, 1H), 6,92 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,68-6,83 (m, 2H), 5,27-5,38 (m, 2H), 5,23 (s, 2H), 4,28 (s, 4H), 3,13-3,78 (m, 5H), 2,24 (s, 3H).

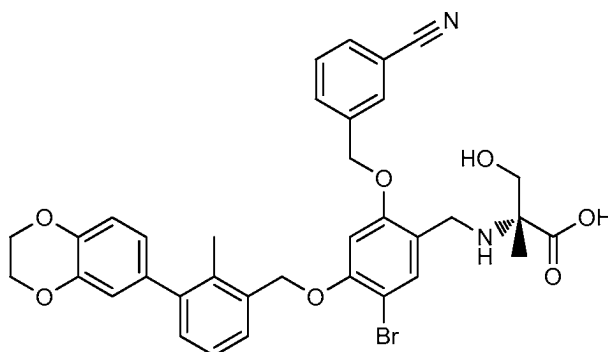
Ejemplo 1302: Ácido (S)-1-(5-bromo-2-((3-cianobencil)oxi)-4-((3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)bencil)piperidin-2-carboxílico



RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,96 (s, 1H), 7,82 (t, *J* = 8,3 Hz, 2H), 7,62 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,46 (d, *J*

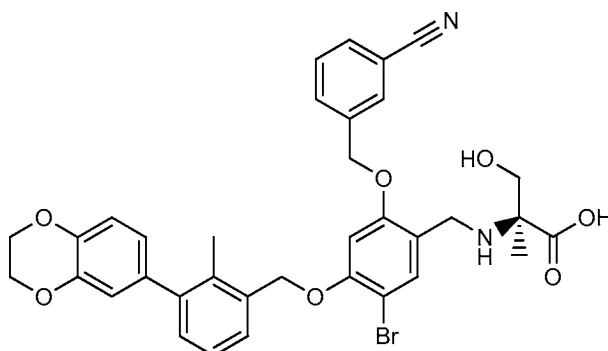
= 7,7 Hz, 1H), 7,20-7,28 (m, 1H), 7,17 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,05 (s, 1H), 6,92 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 6,78 (s, 1H), 6,75 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 5,29 (s, 2H), 5,22 (s, 2H), 4,28 (s, 4H), 3,77 (d, $J = 13,6$ Hz, 1H), 3,63 (d, $J = 13,2$ Hz, 1H), 2,89 (s a, 1H), 2,29 (s a, 1H), 2,24 (s, 3H), 1,65-1,85 (m, 2H), 1,48 (s a, 3H), 1,37 (s a, 1H)

- 5 **Ejemplo 1303: Ácido (R)-2-((5-bromo-2-((3-cianobencil)oxi)-4-((3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)bencil)amino)-3-hidroxi-2-metilpropanoico**



- 10 RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,01 (s, 1H), 7,92 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,82 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,61 (t, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,45 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,20-7,27 (m, 1H), 7,12-7,20 (m, 1H), 7,07 (s, 1H), 6,92 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,77 (s, 1H), 6,74 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 5,31 (s, 2H), 5,25 (s, 2H), 4,28 (s, 4H), 3,12-3,65 (m, 4H), 2,24 (s, 3H), 1,24 (s, 3H).

- 15 **Ejemplo 1304: Ácido (S)-2-((5-bromo-2-((3-cianobencil)oxi)-4-((3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)bencil)amino)-3-hidroxi-2-metilpropanoico**

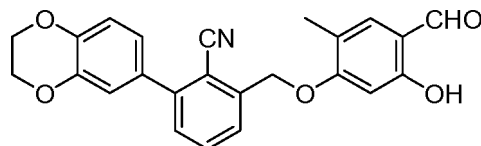


- 20 RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,01 (s, 1H), 7,91 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,82 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,61 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,45 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,20-7,27 (m, 1H), 7,17 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 7,07 (s, 1H), 6,92 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,77 (s, 1H), 6,74 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 5,31 (s, 2H), 5,25 (s, 2H), 4,28 (s, 4H), 3,10-3,65 (m, 4H), 2,24 (s, 3H), 1,24 (s, 3H).

Ejemplo	Método LCMS	RT (min)	M + 1	M-1
Ejemplo 1299: N-(2-((5-bromo-2-((3-cianobencil)oxi)-4-((3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)bencil)amino)etil)acetamida	A	2,06	656,3	
Ejemplo 1300: Ácido (S)-4-((5-bromo-2-((3-cianobencil)oxi)-4-((3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)bencil)amino)-3-hidroxibutanoico	A	1,83	673,3	671,3
Ejemplo 1301: Ácido (S)-2-((5-bromo-2-((3-cianobencil)oxi)-4-((3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)bencil)(metil)amino)-3-hidroxiopropanoico	A	1,85	659,2	657,3
Ejemplo 1302: Ácido (S)-1-(5-bromo-2-((3-cianobencil)oxi)-4-((3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)bencil)piperidin-2-carboxílico	M	2,87		681,3
Ejemplo 1303: Ácido (R)-2-((5-bromo-2-((3-cianobencil)oxi)-4-((3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)bencil)amino)-3-hidroxi-2-metilpropanoico	M	2,86	673,3	671,3

Ejemplo 1304: Ácido (S)-2-((5-bromo-2-((3-cianobencil)oxi)-4-((3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)bencil)amino)-3-hidroxi-2-metilpropanoico	M	2,87	673,3	671,3
--	---	------	-------	-------

Intermedio: 2-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-6-((4-formil-5-hidroxi-2-metilfenoxi)metil)benzonitrilo



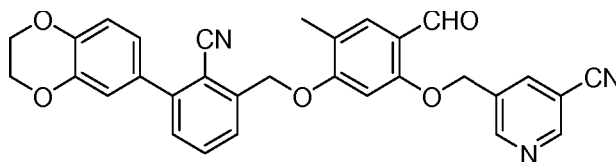
5

Gota a gota se añadió azodicarboxilato de diisopropilo (0,160 ml, 0,823 mmol) en tetrahidrofurano (3 ml) a una solución enfriada (0 °C) de 2,4-dihidroxi-5-metilbenzaldehído (125 mg, 0,823 mmol), trifenilfosfina (216 mg, 0,823 mmol) y 2-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-6-(hidroximetil)benzonitrilo (200 mg, 0,748 mmol) en tetrahidrofurano seco (3 ml). La mezcla de reacción resultante se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente con agitación durante la noche. El producto se filtró de la reacción usando un embudo de filtro Buchner y se aclaró con tetrahidrofurano (aprox. 5 ml) después se secó *al vacío* a temperatura ambiente para producir 75 mg de un sólido blanco.

10

Condición T de LCMS: 1,38 minutos, M+1= 402,0.

15 Intermedio: 5-((5-(2-ciano-3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)benciloxi)-2-formil-4-metilfenoxi)metil)nicotinonitrilo



20

Carbonato de cesio (146 mg, 0,448 mmol), 2-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-6-((4-formil-5-hidroxi-2-metilfenoxi)metil)benzonitrilo (120 mg, 0,299 mmol) y 5-(clorometil)nicotinonitrilo (91 mg, 0,598 mmol) se agitaron a 75 °C durante 2 horas en dimetilformamida (2 ml). La reacción se filtró y se concentró. El residuo se purificó con de 1:2 a 2:1 de hexano:acetato de etilo en una columna de 24 g gel de gel de sílice). Se recogieron las fracciones para proporcionar un sólido blanco como el producto deseado (110 mg, 71 %).

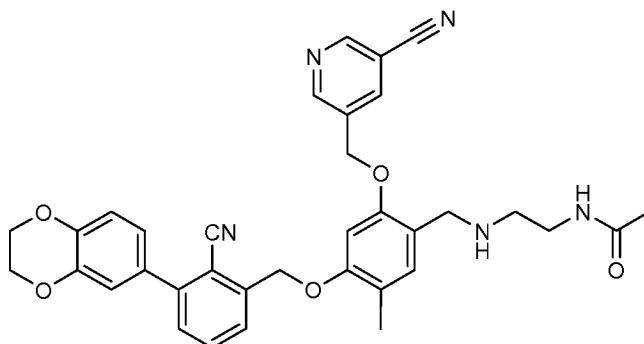
25

RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10,27 (s, 1H), 9,02 (s, 2H), 8,52 (s, 1H), 7,82 - 7,68 (m, 2H), 7,64 - 7,53 (m, 2H), 7,17 - 6,96 (m, 4H), 5,46 (d, J = 5,9 Hz, 4H), 4,32 (s, 4H), 3,42 (s, 7H), 2,14 (s, 3H).

30

Los siguientes ejemplos se prepararon de la misma manera que el ácido (S)-1-(5-cloro-2-((5-cianopiridin-3-il)metoxi)-4-((3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)bencil)piperidin-2-carboxílico a partir de 5-((5-(2-ciano-3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)benciloxi)-2-formil-4-metilfenoxi)metil)nicotinonitrilo y la amina apropiada mediante aminación reductora.

Ejemplo 1305: N-(2-(4-(2-ciano-3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)benciloxi)-2-((5-cianopiridin-3-il)metoxi)-5-metilbencilamino)etil)acetamida

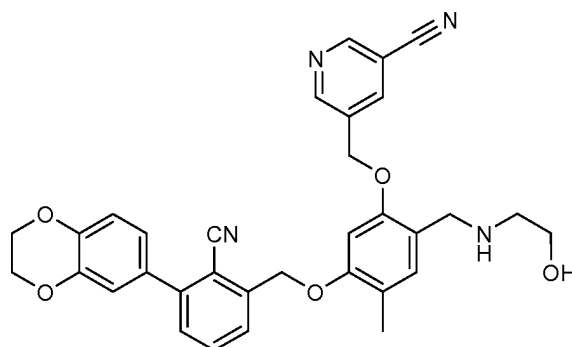


35

LCMS Condición A: 1,70 minutos, M+1= 604,3. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 9,00 (s, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,66-7,70 (m, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,10-7,13 (m, 2H), 7,01-7,08 (m, 2H), 6,90 (s, 1H), 5,30 (d, 4H), 4,32 (s, 4H), 3,65 (s, 2H), 3,13 (d, 2H), 2,90 (s, 1H), 2,74 (s, 1H), 2,54 (m, 2H), 2,12 (s, 3H), 1,77 (s, 3H).

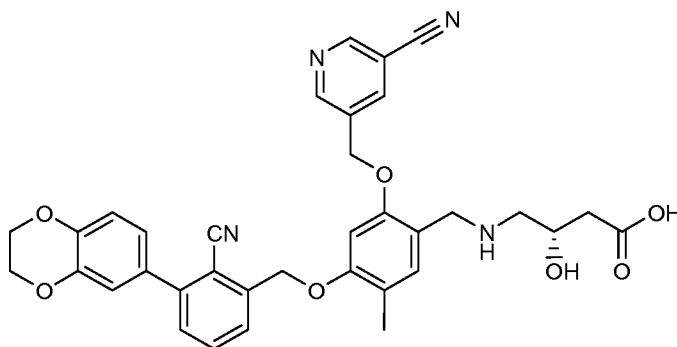
40

Ejemplo 1306: 5-((5-(2-ciano-3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)benciloxi)-2-((2-hidroxiethylamino)metil)-4-metilfenoxi)metil)nicotinonitrilo



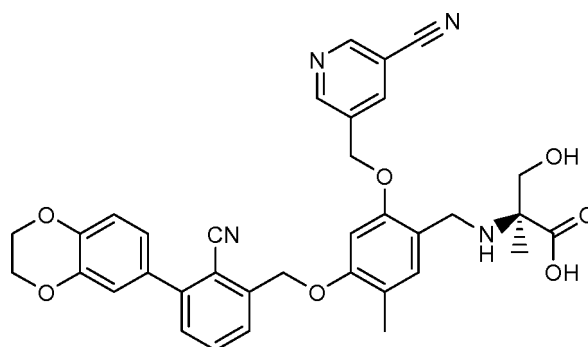
5 Condición M de LCMS: 2,55 minutos, M+1= 563,2, M-1= 561,3. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 8,98 (s, 1H), 9,01 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 7,76 (m, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,12 (d, 2H), 7,01-7,08 (m, 2H), 6,92 (s, 1H), 5,31 (d, 4H), 4,32 (s, 4H), 3,91 (s, 1H), 3,72 (s, 1H), 2,62 (m, 2H), 2,08-2,14 (m, 3H), 1,91 (s, 2H).

Ejemplo 1307: Ácido (S)-4-(4-(2-ciano-3-(2,3-dihydrobenzo[b][1,4]dioxin-6-yl)benciloxi)-2-((5-cianopiridin-3-yl)metoxi)-5-metilbencilamino)-3-hidroxi-butanoico



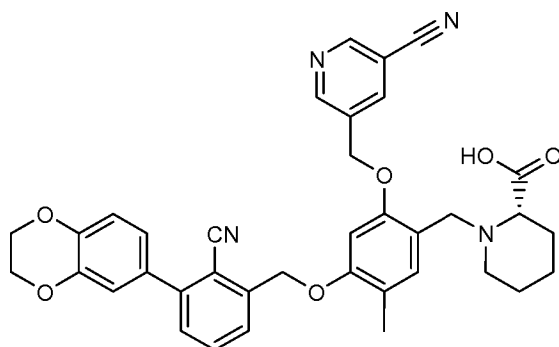
10 LCMS Condición A: 1,53 minutos, M+1= 621,2, M-1 = 619,2. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 9,00 (d, 2H), 8,44 (s, 1H), 7,76 (m, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,15 (s, 1H), 7,11 (s, 1H), 7,01-7,08 (m, 2H), 6,93 (s, 1H), 5,31 (d, 4H), 4,32 (s, 4H), 3,88-3,93 (m, 2H), 3,74-3,81 (m, 2H), 2,63 (d, 2H), 2,39 (m, 1H), 2,27 (m, 1H), 2,13 (s, 3H).

15 **Ejemplo 1308: Ácido (S)-2-(4-(2-ciano-3-(2,3-dihydrobenzo[b][1,4]dioxin-6-yl)benciloxi)-2-((5-cianopiridin-3-yl)metoxi)-5-metilbencilamino)-3-hidroxi-2-metilpropanoico**



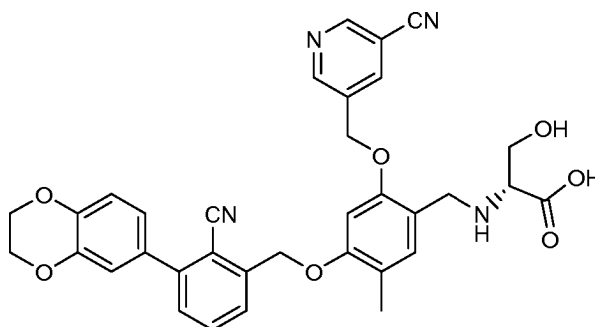
20 LCMS Condición A: 1,61 minutos, M+1= 621,2, M-1 = 619,2. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 9,03 (s, 1H), 8,99-9,01 (m, 1H), 8,51 (s, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,10 (d, 1H), 7,01-7,07 (m, 2H), 6,96 (s, 1H), 5,34 (d, 4H), 4,32 (s, 4H), 4,00 (s, 2H), 3,63 (s, 1H), 3,57 (s, 1H), 2,13 (s, 3H), 1,26 (s, 3H).

25 **Ejemplo 1309: Ácido (S)-1-(4-(2-ciano-3-(2,3-dihydrobenzo[b][1,4]dioxin-6-yl)benciloxi)-2-((5-cianopiridin-3-yl)metoxi)-5-metilbencil)piperidin-2-carboxílico**



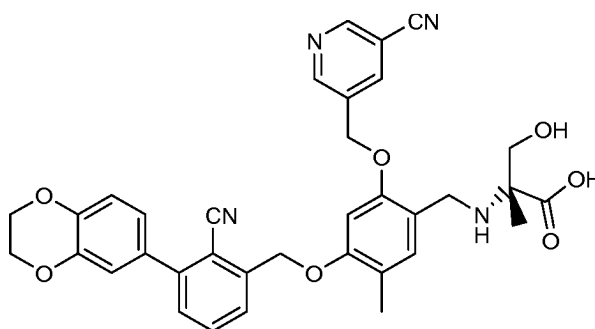
LCMS Condición A: 1,69 minutos, M+1= 631,3, M-1 = 629,4. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 9,00 (s, 2H), 8,48 (s, 1H), 7,76 (m, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,11 (d, 1H), 7,01-7,08 (m, 2H), 6,94 (s, 1H), 5,28-5,35 (m, 4H), 4,32 (s, 4H), 3,96 (d, 1H), 3,77 (d, 1H), 3,15 (m, 1H), 2,95 (s a, 1H), 2,12 (s, 3H), 1,84 (s a, 1H), 1,68-1,77 (m, 1H), 1,52 (s a, 3H), 1,36 (s a, 1H).

Ejemplo 1310: Ácido (R)-2-(4-(2-ciano-3-(2,3-dihydrobenzo[b][1,4]dioxin-6-yl)benciloxi)-2-((5-cianopiridin-3-yl)metoxi)-5-metilbencilamino)-3-hidroxi-3-hidroxi-2-metilpropanoico



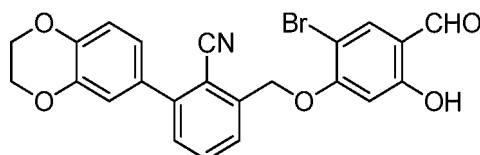
LCMS Condición A: 1,57 minutos, M+1= 607,2, M-1 = 605,3. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ = 9,02 (m, 1H), 8,53 (s, 1H), 7,76 (m, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,11 (d, 1H), 7,01-7,08 (m, 1H), 6,98 (s, 1H), 5,29-5,38 (m, 3H), 4,32 (s, 3H), 4,10 (d, 1H), 4,03 (d, 1H), 3,76 (m, 1H), 3,64 (m, 1H), 2,13 (s, 2H).

Ejemplo 1311: Ácido (R)-2-(4-(2-ciano-3-(2,3-dihydrobenzo[b][1,4]dioxin-6-yl)benciloxi)-2-((5-cianopiridin-3-yl)metoxi)-5-metilbencilamino)-3-hidroxi-2-metilpropanoico



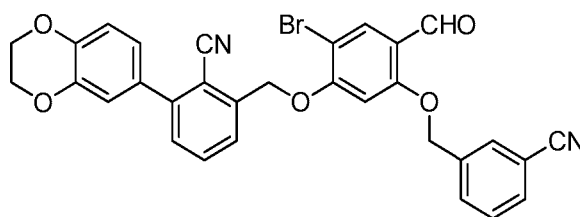
LCMS Condición A: 1,61 minutos, M+1= 621,3, M-1 = 619,4. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 9,00 (d, 1H), 9,03 (d, 1H), 8,52 (s, 1H), 7,75 (m, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,11 (d, 1H), 7,01-7,08 (m, 2H), 6,96 (s, 1H), 5,34 (d, 4H), 4,32 (s, 4H), 3,99 (s, 2H), 3,64 (d, 1H), 3,55 (d, 1H), 2,14 (s, 3H), 1,25 (s, 3H).

Intermedio: 2-((2-bromo-4-formil-5-hidroxi-fenoxi)metil)-6-(2,3-dihydrobenzo[b][1,4] dioxin-6-yl)benzonitrilo



Se añadió trifenilfosfina (145 mg, 0,553 mmol) a una solución de (2-(2,3-dihidrobenzo [b] [1,4] dioxin-6-il) -6-metilfenil)benzonitrilo (135 mg, 0,507 mmol) y 5-bromo-2,4-metilbenzaldehído (100 mg, 0,461 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 15 minutos. Gota a gota se añadió azodicarboxilato de diisopropilo (0,108 ml, 0,553 mmol). A continuación, la mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y agitó durante 3 días. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se trituró con acetonitrilo. Se recogió un sólido blanquecino como producto bruto. El producto bruto se purificó luego mediante columna de gel de sílice usando hexanos a acetato de etilo al 25 % en hexanos como eluyente, para dar un sólido blanco como producto final 2 - ((2-bromo-4-formil-5-hidroxifenoxi)metil)-6-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)benzonitrilo (60 mg, 0,129 mmol, 27,9 % de rendimiento). Condición T de LCMS: 4,131 min, 466, 468(MH⁺). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 11,41 (s, 1H), 9,73 (s, 1H), 7,73-7,78 (m, 2H), 7,65-7,72 (m, 1H), 7,48 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,07-7,11 (m, 1H), 7,06 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,98-7,02 (m, 1H), 6,63 (s, 1H), 5,44 (s, 2H), 4,33 (s, 4H).

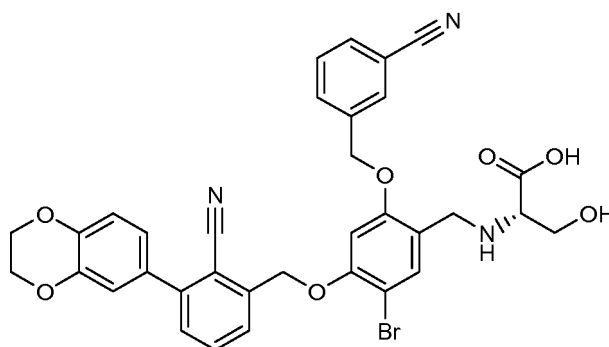
Intermedio: 2-((2-bromo-5-((3-cianobencil)oxi)-4-formilfenoxi)metil)-6-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)benzonitrilo



A una solución de 2-((2-bromo-4-formil-5-hidroxifenoxi)metil)-6-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)benzonitrilo (60 mg, 0,129 mmol) en dimetilformamida (1,5 ml), se añadió 3-(bromometil)benzonitrilo (27,7 mg, 0,142 mmol) y carbonato de cesio (62,9 mg, 0,193 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se añadió agua y un sólido de color blanco se recogió como el producto final 2-((2-bromo-5-((3-cianobencil)oxi)-4-formilfenoxi)metil)-6-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)benzonitrilo (71 mg, 0,122 mmol, 95 % de rendimiento). LCMS Condición AA: 3,751 min, 581, 583(MH⁺). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 10,33 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,81 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,63-7,77 (m, 4H), 7,52-7,59 (m, 1H), 7,48 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,03-7,07 (m, 1H), 6,98-7,02 (m, 1H), 6,69 (s, 1H), 5,46 (s, 2H), 5,25 (s, 2H), 4,34 (s, 4H).

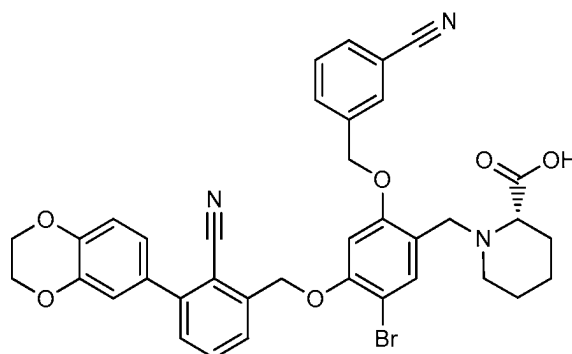
Los siguientes ejemplos se prepararon de la misma manera que el ácido (S)-1-(5-cloro-2-((5-cianopiridin-3-il)metoxi)-4-((3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)bencil)piperidin-2-carboxílico a partir de 2-((2-bromo-5-((3-cianobencil)oxi)-4-formilfenoxi)metil)-6-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)benzonitrilo y la amina apropiada.

Ejemplo 1312: Ácido (S)-2-((5-bromo-4-((2-ciano-3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)bencil)oxi)-2-((3-cianobencil)oxi)bencil)amino)-3-hidroxiipropoico



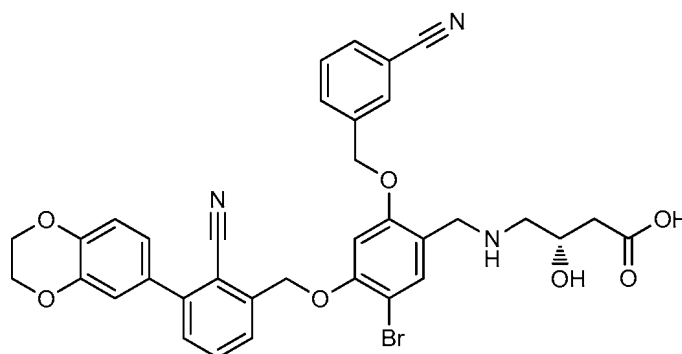
LCMS Condición A: 1,67 minutos, M-1 = 668,1. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,99 (s, 1H), 7,90 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,73-7,83 (m, 2H), 7,64-7,72 (m, 2H), 7,60 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,97-7,12 (m, 4H), 5,40 (s, 2H), 5,26-5,35 (m, 2H), 4,31 (s, 4H), 4,01 (s, 2H), 3,71-3,77 (m, 1H), 3,59-3,67 (m, 1H), 3,17-3,22 (m, 1H).

Ejemplo 1313: Ácido (R)-1-((5-bromo-4-((2-ciano-3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)bencil)oxi)-2-((3-cianobencil)oxi)bencil)piperidin-2-carboxílico



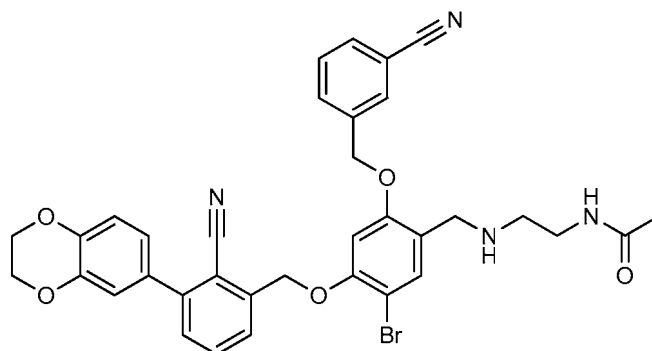
LCMS Condición A: 1,75 minutos, M+1 = 694,3, M-1 = 692,3. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,90 (s, 1H), 7,73-7,84 (m, 3H), 7,69 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,58-7,64 (m, 2H), 7,56 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,10 (s, 1H), 6,98-7,07 (m, 3H), 5,37 (s, 2H), 5,26 (s, 2H), 4,31 (s, 4H), 3,72-3,79 (m, 1H), 2,82-2,90 (m, 2H), 2,03-2,13 (s a, 1H), 1,82 (s, 3H), 1,61-1,76 (m, 2H), 1,48-1,55 (m, 1H), 1,37-1,47 (m, 2H), 1,19-1,33 (m, 1H).

Ejemplo 1314: Ácido (S)-4-((5-bromo-4-((2-ciano-3-(2,3-dihydrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)encil)oxi)-2-((3-cianobencil)oxi)encil)amino)-3-hidroxibutanoico



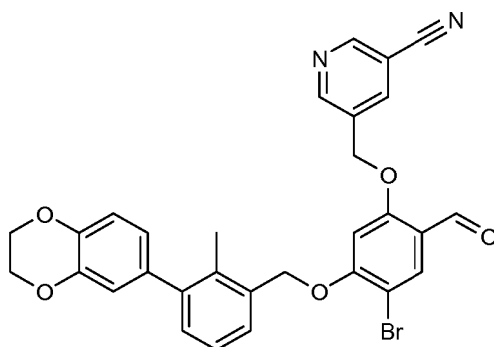
LCMS Condición A: 1,65 minutos, M-1 = 682,2. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,93 (s, 1H), 7,72-7,86 (m, 3H), 7,69 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,61 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,51-7,58 (m, 2H), 7,08-7,12 (m, 1H), 6,97-7,07 (m, 3H), 5,38 (s, 2H), 5,28 (s, 2H), 4,31 (s, 4H), 3,81-3,93 (m, 1H), 3,64-3,77 (m, 2H), 2,50-2,57 (m, 2H), 2,29-2,38 (m, 1H), 2,16-2,24 (m, 1H).

Ejemplo 1315: N-(2-((5-bromo-4-((2-ciano-3-(2,3-dihydrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)encil)oxi)-2-((3-cianobencil)oxi)encil)amino)etil)acetamida



RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,91 (s, 1H), 7,78-7,84 (m, 3H), 7,73-7,78 (m, 1H), 7,69 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,61 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,08-7,11 (m, 1H), 6,99-7,08 (m, 3H), 5,37 (s, 2H), 5,27 (s, 2H), 4,31 (s, 4H), 3,65 (s, 2H), 3,07-3,13 (m, 2H), 2,52 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 1,77 (s, 3H).

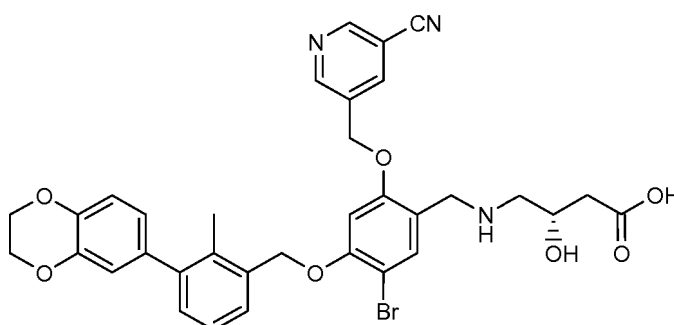
Intermedio: 5-((4-bromo-5-(3-(2,3-dihydrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilenciloxi)-2-formilfenoxi)metil)nicotinonitrilo



5 A una solución de 5-bromo-4-((3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)-2-hidroxi-benzaldehído (106 mg, 0,233 mmol) en DMF (3 ml), se añadieron 5-(clorometil)nicotinonitrilo (39,1 mg, 0,256 mmol) y carbonato de cesio (152 mg, 0,466 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 75 °C durante 3 h. LC/MS mostró la finalización de la reacción. Se añadió agua y se recogió un sólido de color beige como producto final 5-((4-bromo-5-((3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)-2-formilfenoxi)metil)nicotinonitrilo (110 mg, 0,193 mmol, 83 % de rendimiento). Procedimiento T de LC/MS: 4,36 min, 571, 573(MH⁺). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 10,27 (s, 1H), 8,92 (s, 2H), 8,10 (s, 2H), 7,44 (t, J = 4,5 Hz, 1H), 7,22-7,34 (m, 2H), 6,94 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,84 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,79 (dd, J = 8,2; 2,1 Hz, 1H), 6,63 (s, 1H), 5,26 (s, 2H), 5,24 (s, 2H), 4,33 (s, 4H), 2,32 (s, 3H).

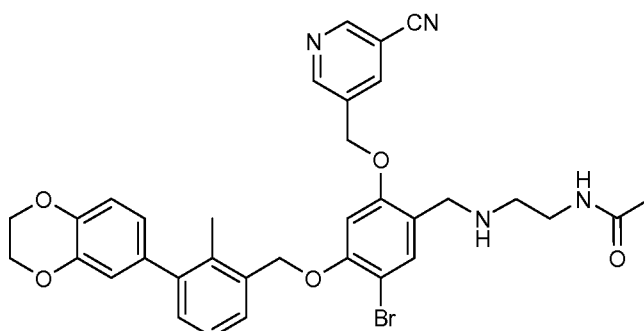
15 Los siguientes ejemplos se prepararon de la misma manera que el ácido (S)-1-(5-cloro-2-((5-cianopiridin-3-il)metoxi)-4-((3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)bencil)piperidin-2-carboxílico a partir de 5-((4-bromo-5-((3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)-2-formilfenoxi)metil)nicotinonitrilo y la amina apropiada.

15 **Ejemplo 1316: Ácido (S)-4-(5-bromo-2-((5-cianopiridin-3-il)metoxi)-4-(3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbenciloxi)bencilamino)-3-hidroxi-butanoico**



20 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ = 8,98-9,05 (m, 2H), 8,45 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,48 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,25 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,09 (s, 1H), 6,94 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,79 (s, 1H), 6,75-6,78 (m, 1H), 5,34 (s, 2H), 5,25 (s, 2H), 4,29 (s, 4H), 3,82-3,94 (m, 1H), 3,66-3,76 (m, 2H), 2,55 (d, J = 5,5 Hz, 2H), 2,33-2,41 (m, 1H), 2,18-2,28 (m, 4H).

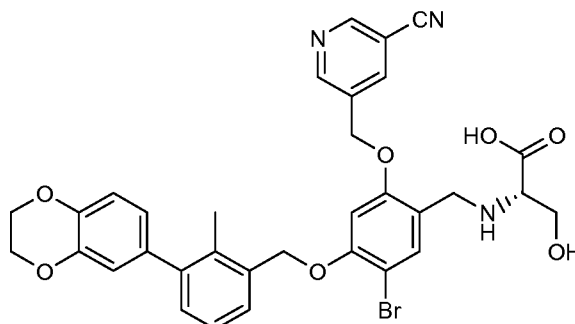
25 **Ejemplo 1317: N-(2-(5-bromo-2-((5-cianopiridin-3-il)metoxi)-4-(3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbenciloxi)bencilamino)etil)acetamida**



30 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 9,02 (s, 1H), 8,99 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 7,76-7,83 (m, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,48 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,25 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,07 (s, 1H), 6,94 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,79 (s, 1H), 6,76 (d, J =

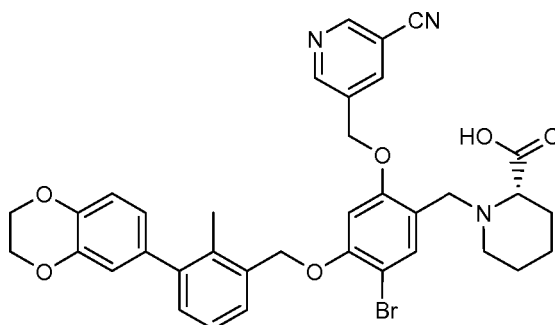
8,1 Hz, 1H), 5,33 (s, 2H), 5,24 (s, 2H), 4,29 (s, 4H), 3,50-3,75 (m, 2H), 3,08-3,15 (m, 2H), 2,50-2,55 (m, 2H), 2,26 (s, 3H), 1,78 (s, 3H).

5 **Ejemplo 1318: Ácido (S)-2-(5-bromo-2-((5-cianopiridin-3-il)metoxi)-4-(3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbenciloxi)bencilamino)-3-hidroxiopropanoico**



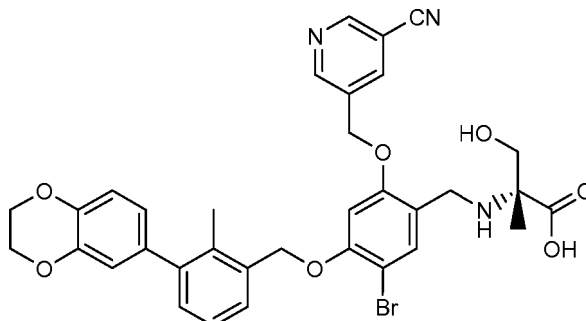
10 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 9,04 (s, 1H), 9,02 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,48 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,25 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,10 (s, 1H), 6,93 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,79 (s, 1H), 6,76 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 5,30-5,41 (m, 2H), 5,25 (s, 2H), 4,29 (s, 4H), 3,30-3,65 (m, 4H), 3,01 (t, J = 6,1 Hz, 1H), 2,25 (s, 3H).

15 **Ejemplo 1319: Ácido (S)-1-(5-bromo-2-((5-cianopiridin-3-il)metoxi)-4-(3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbenciloxi)bencil)piperidin-2-carboxílico**



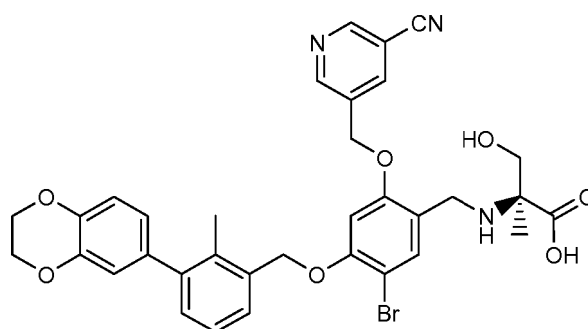
20 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ = 8,99-9,03 (m, 2H), 8,47 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,49 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,22-7,29 (m, 1H), 7,16-7,21 (m, 1H), 7,08 (s, 1H), 6,93 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,79 (s, 1H), 6,77 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 5,34 (s, 2H), 5,24 (s, 2H), 4,29 (s, 5H), 3,50-3,85 (m, 3H), 2,86-2,91 (m, 1H), 2,18-2,28 (m, 4H), 1,65-1,83 (m, 2H), 1,43-1,55 (m, 3H), 1,30-1,39 (m, 1H).

25 **Ejemplo 1320: Ácido (R)-2-(5-bromo-2-((5-cianopiridin-3-il)metoxi)-4-(3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbenciloxi)bencilamino)-3-hidroxi-2-metilpropanoico**



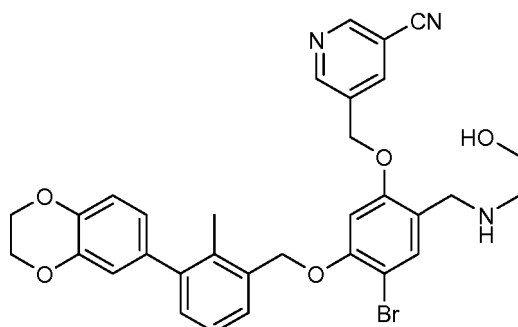
30 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 9,03 (s, 1H), 9,01 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,47 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,21-7,28 (m, 1H), 7,15-7,20 (m, 1H), 7,09 (s, 1H), 6,93 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,78 (s, 1H), 6,72-6,78 (m, 1H), 5,36 (s, 2H), 5,27 (s, 2H), 4,29 (s, 4H), 3,30-3,64 (m, 4H), 2,25 (s, 3H), 1,21 (s, 3H).

Ejemplo 1321: Ácido (S)-2-(5-bromo-2-((5-cianopiridin-3-il)metoxi)-4-(3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbenciloxi)bencilamino)-3-hidroxi-2-metilpropanoico



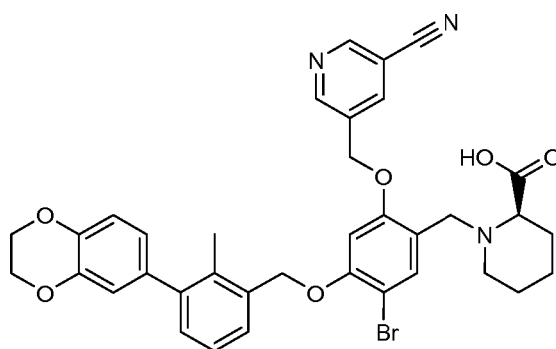
5 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 9,03 (s, 1H), 9,01 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 8,52 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,47 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 7,22-7,27 (m, 1H), 7,16-7,20 (m, 1H), 7,10 (s, 1H), 6,93 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 6,79 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 6,76 (dd, *J* = 8,1; 1,8 Hz, 1H), 5,36 (s, 2H), 5,27 (s, 2H), 4,29 (s, 5H), 3,24-3,61 (m, 4H), 2,25 (s, 3H), 1,21 (s, 3H).

Ejemplo 1322: 5-((4-bromo-5-(3-(2,3-dihidrobenzo[b] [1,4]dioxin-6-il)-2-metilbenciloxi)-2-((2-hidroxietilamino)metil)fenoxi)metil)nicotinonitrilo



10 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 9,03 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 9,00 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,48 (d, *J* = 7,0 Hz, 1H), 7,22-7,28 (m, 1H), 7,18 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 7,09 (s, 1H), 6,94 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 6,79 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 6,76 (dd, *J* = 8,3; 2,0 Hz, 1H), 5,34 (s, 2H), 5,24 (s, 2H), 4,29 (s, 4H), 3,72 (s, 2H), 3,48 (t, *J* = 5,5 Hz, 2H), 2,59 (t, *J* = 5,5 Hz, 2H), 2,26 (s, 3H).

Ejemplo 1323: Ácido (R)-1-(5-bromo-2-((5-cianopiridin-3-il)metoxi)-4-(3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbenciloxi)encil)piperidin-2-carboxílico

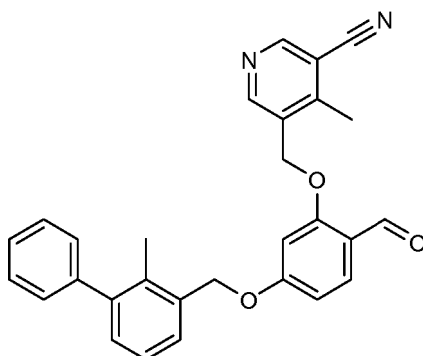


20 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ = 8,99-9,03 (m, 2H), 8,47 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,48 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 7,22-7,29 (m, 1H), 7,19 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 7,10 (s, 1H), 6,93 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 6,79 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 6,76 (dd, *J* = 8,1; 1,8 Hz, 1H), 5,31-5,40 (m, 2H), 5,25 (s, 2H), 4,29 (s, 4H), 3,83 (d, *J* = 13,9 Hz, 1H), 3,66 (d, *J* = 13,9 Hz, 1H), 3,13-3,17 (m, 1H), 2,90-2,95 (m, 1H), 2,29-2,36 (m, 1H), 2,26 (s, 3H), 1,67-1,87 (m, 2H), 1,50 (s a, 3H), 1,32-1,42 (m, 1H).

Ejemplo	Método LCMS	RT (min)	M + 1	M-1
Ejemplo 1322: 5-((4-bromo-5-(3-(2,3-dihidrobenzo [b] [1,4]dioxin-6-il)-2-metilbenciloxi)-2-((2-hidroxietilamino)metil)fenoxi)metil)nicotinonitrilo	A	1,92	616,2	

Ejemplo 1323: Ácido (R)-1-(5-bromo-2-((5-cianopiridin-3-il)metoxi)-4-(3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbenciloxi)bencil)piperidin-2-carboxílico	A	1,81	684,2	
Ejemplo 1321: Ácido (S)-2-(5-bromo-2-((5-cianopiridin-3-il)metoxi)-4-(3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbenciloxi)bencilamino)-3-hidroxi-2-metilpropanoico	A	1,76	674,1	
Ejemplo 1318: Ácido (S)-2-(5-bromo-2-((5-cianopiridin-3-il)metoxi)-4-(3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbenciloxi)bencilamino)-3-hidroxi-2-metilpropanoico	A	1,73	660,2	
Ejemplo 1319: Ácido (S)-1-(5-bromo-2-((5-cianopiridin-3-il)metoxi)-4-(3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbenciloxi)bencil)piperidin-2-carboxílico	A	1,82	684,3	
Ejemplo 1320: Ácido (R)-2-(5-bromo-2-((5-cianopiridin-3-il)metoxi)-4-(3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbenciloxi)bencilamino)-3-hidroxi-2-metilpropanoico	A	1,76	674,3	
Ejemplo 1316: Ácido (S)-4-(5-bromo-2-((5-cianopiridin-3-il)metoxi)-4-(3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbenciloxi)bencilamino)-3-hidroxi-2-metilpropanoico	M	2,74		672,2
Ejemplo 1317: N-(2-(5-bromo-2-((5-cianopiridin-3-il)metoxi)-4-(3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbenciloxi)bencilamino)etil)acetamida	A	1,93	657,2	

Intermedio: 5-((2-formil-5-((2-metilbifenil-3-il)metoxi)fenoxi)metil-4-metilnicotinonitrilo



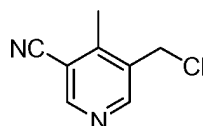
5

A una mezcla en dimetilformamida (4 ml) de carbonato de cesio (101 mg, 0,311 mmol) se añadió 2-hidroxi-4-((2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)metoxi)benzaldehído (66 mg, 0,207 mmol), seguido de 5-(clorometil)-4-metilnicotinonitrilo (51,8 mg, 0,311 mmol). Se calentó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla se neutralizó con ácido clorhídrico diluido (0,1 N) y se lavó con agua y salmuera, y se secó sobre sulfato de sodio. El residuo se purificó usando 3:1 de hexanos:acetato de etilo en una columna de gel de sílice de 12 g. Se recogieron las fracciones para proporcionar el compuesto del título como una película blanca, 73 mg (80 % de rendimiento). RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ: 10,29 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,86 (s, 1H), 7,93 (d, 1H), 7,42-7,50 (m, 3H), 7,37-7,42 (m, 1H), 7,30-7,36 (m, 4H), 7,29 (s, 5H), 6,80 (m, 1H), 6,69 (d, 1H), 5,21 (d, 4H), 2,65 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 1,61 (s a, 9H). LCMS: 1,49 minutos, M+1= 149,2, EM = 148.1 (% B inicial = 0, % final de B = 98, Tiempo de gradiente = 1,5 min, Caudal = 0,8 ml/min, Longitud de onda = 220).

10

15

Intermedio: 5-(clorometil)-4-metilnicotinonitrilo



20

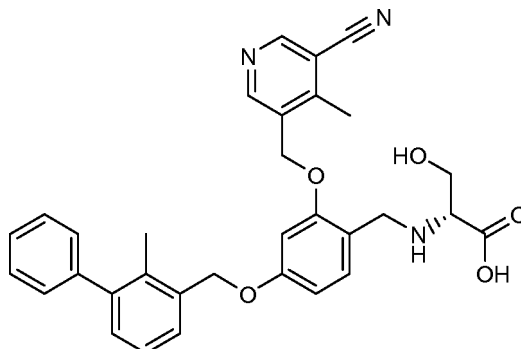
Una mezcla de (5-bromo-4-metilpiridin-3-il)metanol (100 mg, 0,495 mmol) y cianuro de cobre (I) (111 mg, 1,237 mmol) en piridina (2 ml) se calentó durante 20 horas en un tubo cerrado herméticamente a 160 °C. Después de enfriar a temperatura ambiente, la reacción se suspendió en 1 ml de amoníaco acuoso concentrado y 3 ml de solución de cloruro de amonio saturado se agitaron durante 2 horas. Después, la mezcla se extrajo con una solución de diclorometano:alcohol isopropílico (85:15), se secó sobre sulfato sódico y después se concentró a presión reducida y se usó en la siguiente etapa.

25

A una solución en dicloro metano (3 ml) de 5-(hidroximetil)-4-metilnicotinonitrilo (100 mg, 0,675 mmol) se añadió cloruro de tionilo (0,099 ml, 1,350 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La TLC

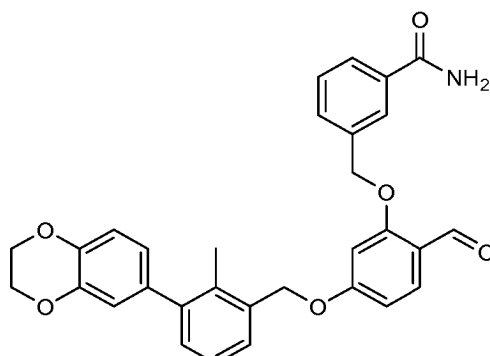
mostró que la reacción se había completado. El disolvente se retiró y el producto bruto se diluyó con acetato de etilo y se lavó con bicarbonato sódico y salmuera. Se concentró y se obtuvo un aceite marrón claro (80 mg, 70 % de rendimiento).

5 **Ejemplo 1324: Ácido (R)-2-(2-((5-ciano-4-metilpiridin-3-il)metoxi)-4-((2-metilbifenil-3-il)metoxi)bencilamino)-3-hidroxiopropanoico**



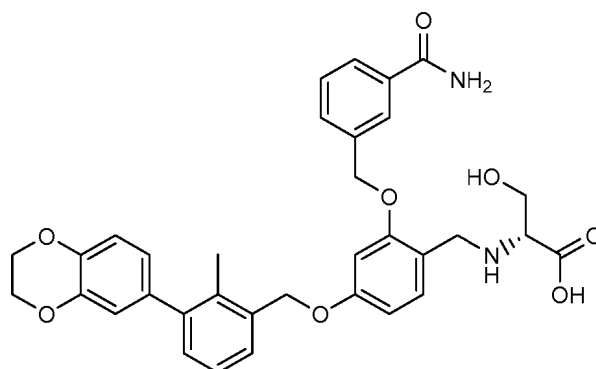
- 10 Una solución en dimetilformamida (2 ml) de 5-(2-formil-5-((2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)metoxi)fenoxi)metil)-4-metilnicotinonitrilo (20 mg, 0,045 mmol) y ácido (R)-2-amino-3-hidroxiopropanoico (14,06 mg, 0,134 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadieron cianoborohidruro de sodio (8,41 mg, 0,134 mmol) y 3 gotas de ácido acético (2,55 μ l, 0,045 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El material en bruto se purificó a través de LC/MS preparativa con las siguientes condiciones: Columna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 μ m; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Gradiente: 35-75 % de B durante 15 minutos, después una retención de 5 minutos a 100 % de B; Flujo: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron a través de evaporación por centrifugación. El rendimiento del producto fue de 12,8 mg y su pureza estimada mediante análisis LCMS fue del 96 %. RMN 1 H (DMSO- d_6) δ 8,92 (d, 2H), 7,47 (m, 3H), 7,27-7,41 (m, 5H), 7,21 (d, 1H), 6,98 (s, 1H), 6,75 (d, 1H), 5,26-5,34 (m, 2H), 5,18 (s, 2H), 3,96-4,07 (m, 2H), 3,68 (d, 1H), 3,60 (m, 1H), 3,15 (m, 1H), 2,58 (s, 3H), 2,17-2,22 (m, 3H). LCMS Condición A: 1,91 minutos, M+1= 538,3, M-1= 536,3, EM = 537,2.

25 Intermedio: 3-((5-(3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbenciloxi)-2-formilfenoxi)metil)benzamida



- 30 Una mezcla en dimetilformamida (6 ml) de carbonato de cesio (260 mg, 0,797 mmol), El 4-((3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)-2-hidroxi-benzaldehído (200 mg, 0,531 mmol) y 3-(clorometilo)benzamida (111 mg, 0,638 mmol) se calentaron a 75 °C durante 4 horas. La LC/MS indicó una conversión del ~60 %. La mezcla de reacción se neutralizó con ácido clorhídrico diluido (0,1 N) y se lavó con agua y salmuera, y se secó sobre sulfato de sodio. El residuo se purificó usando 3:1 de hexanos:acetato de etilo en una columna de gel de sílice de 12 g. Se recogieron las fracciones para proporcionar un sólido de color amarillo claro, 120 mg (42 % de rendimiento, 95 % de pureza). LCMS Condición A: 1,33 minutos, M+1 = 510,3, EM = 509,2.

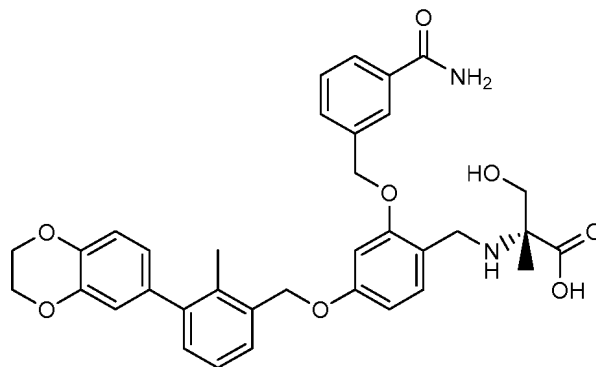
35 **Ejemplo 1325: Ácido (R)-2-(2-((3-carbamoilbencil)oxi)-4-((3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)bencil)amino)-3-hidroxiopropanoico**



Una solución en dimetilformamida (2 ml) de 3-((5-((3-(2,3-dihydrobenzo[b][1,4]dioxin-6-yl)-2-metilbencil)oxi)-2-formilfenoxi)metil)benzamida (20 mg, 0,039 mmol) y D-serina (12,37 mg, 0,118 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadieron cianoborohidruro de sodio (7,40 mg, 0,118 mmol) y 3 gotas de ácido acético (2,247 μ l, 0,039 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 48 horas. El material en bruto se purificó a través de LC/MS preparativa con las siguientes condiciones: Columna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 μ m; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Gradiente: 25-65 % de B durante 15 minutos, después una retención de 5 minutos a 100 % de B; Flujo: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron a través de evaporación por centrifugación. El rendimiento del producto fue de 7,2 mg y su pureza estimada mediante análisis LCMS fue del 99 %. RMN 1 H (DMSO- d_6) δ 8,90 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,47 (m, 1H), 7,39 (d, 1H), 7,42 (d, 1H), 7,22-7,28 (m, 2H), 7,17 (d, 1H), 6,93 (d, 1H), 6,87 (s, 1H), 6,79 (s, 1H), 6,76 (d, 1H), 6,72 (d, 1H), 5,21 (s, 2H), 5,14 (s, 2H), 4,29 (s, 4H), 4,22 (d, 1H), 4,03 (d, 1H), 3,76 (m, 1H), 3,65 (m, 1H), 2,21 (s, 3H), 1,91 (s, 1H). LCMS Condición A: 1,65 minutos, M+1= 599,3, M-1= 597,4, EM = 598,2.

Ejemplo 1326: Ácido (R)-2-((2-((3-carbamoilbencil)oxi)-4-((3-(2,3-dihydrobenzo[b][1,4]dioxin-6-yl)-2-metilbencil)oxi)bencil)amino)-3-hidroxi-2-metilpropanoico

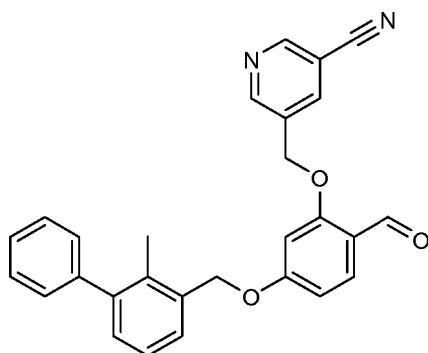
20



Una solución en dimetilformamida (2 ml) de 3-((5-((3-(2,3-dihydrobenzo[b][1,4]dioxin-6-yl)-2-metilbencil)oxi)-2-formilfenoxi)metil)benzamida (20 mg, 0,039 mmol) y ácido (R)-2-amino-3-hidroxi-2-metilpropanoico (14,03 mg, 0,118 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadieron cianoborohidruro de sodio (7,40 mg, 0,118 mmol) y 3 gotas de ácido acético (2,247 μ l, 0,039 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante una semana. El material en bruto se purificó a través de LC/MS preparativa con las siguientes condiciones: Columna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 μ m; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Gradiente: 25-65 % de B durante 15 minutos, después una retención de 5 minutos a 100 % de B; Flujo: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron a través de evaporación por centrifugación. El rendimiento del producto fue de 4,4 mg y su pureza estimada mediante análisis LCMS fue del 98 %. RMN 1 H (DMSO- d_6) δ 8,84 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,46 (m, 1H), 7,41 (d, 1H), 7,37 (d, 1H), 7,19-7,27 (m, 2H), 7,17 (d, 1H), 6,93 (d, 1H), 6,88 (s, 1H), 6,73-6,81 (m, 2H), 6,71 (d, 1H), 5,23 (s, 2H), 5,15 (s, 2H), 4,29 (s, 4H), 3,99-4,11 (m, 2H), 3,64-3,69 (m, 1H), 3,56 (d, 1H), 3,18 (s, 1H), 2,20 (s, 3H), 1,26 (s, 3H). LCMS Condición A: 1,67 minutos, M+1= 613,3, M-1= 611,2, EM = 612,2.

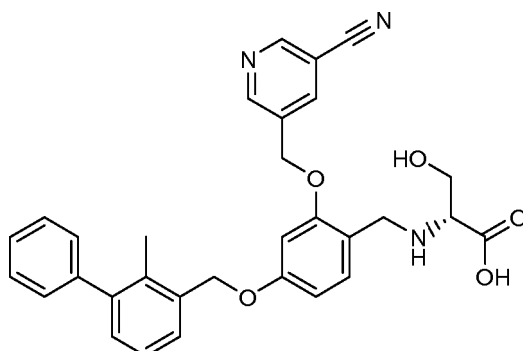
35

Intermedio: 5-((2-formil-5-((2-metilbifenil-3-yl)metoxi)fenoxi)metil)nicotinonitrilo



5 A una mezcla en dimetilformamida (6 ml) de carbonato de cesio (230 mg, 0,707 mmol) se añadió 2-hidroxi-4-((2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)metoxi)benzaldehído (150 mg, 0,471 mmol) y 5-(clorometil)nicotinonitrilo (86 mg, 0,565 mmol). La reacción se calentó a 75 °C durante una noche. La mezcla se neutralizó con ácido clorhídrico diluido (0,1 N) y se lavó con agua y salmuera, y se secó sobre sulfato de sodio. El residuo se purificó usando 1:1 de hexanos:acetato de etilo en una columna de gel de sílice de 24 g). Se recogieron las fracciones para proporcionar un sólido de color amarillo claro, 100 mg (49 % de rendimiento). RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 10,28 (s, 1H), 8,97-9,07 (m, 2H), 8,54 (s, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,47 (m, 3H), 7,37-7,42 (m, 1H), 7,28-7,35 (m, 3H), 7,23 (d, 1H), 7,00 (s, 1H), 6,87 (d, 1H), 5,42 (s, 2H), 5,30 (s, 2H), 2,21 (s, 3H). LCMS Condición A: 2,24 minutos, M+1= 435,5, EM = 434,4.

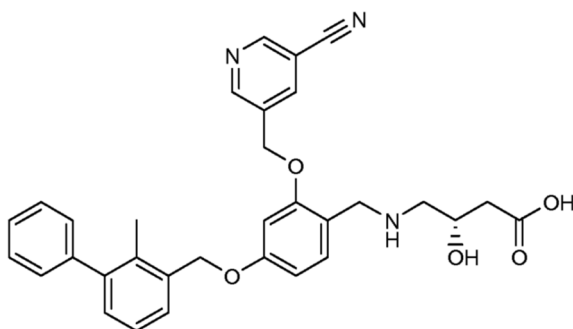
Ejemplo 1327: Ácido (R)-2-((2-(5-cianopiridin-3-il)metoxi)-4-((2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)metoxi)bencil)amino)-3-hidroxipropanoico



15 Una solución en dimetilformamida (2 ml) de 5-(2-formil-5-((2-metilbifenil-3-il)metoxi)fenoxi)metilnicotinonitrilo (15 mg, 0,035 mmol) y ácido (R)-2-amino-3-hidroxipropanoico (10,88 mg, 0,104 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadieron cianoborohidruro de sodio (6,51 mg, 0,104 mmol) y 3 gotas de ácido acético (1,976 µl, 0,035 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 48 horas. El material en bruto se purificó a través de LC/MS preparativa con las siguientes condiciones: Columna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Gradiente: 25-65 % de B durante 15 minutos, después una retención de 5 minutos a 100 % de B; Flujo: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron a través de evaporación por centrifugación. El rendimiento del producto fue de 5,1 mg y su pureza estimada mediante análisis LCMS fue del 99 %. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 9,01 (s, 1H), 9,04 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,43-7,49 (m, 3H), 7,26-7,41 (m, 5H), 7,21 (d, 1H), 6,87 (s, 1H), 6,74 (d, 1H), 5,23-5,35 (m, 2H), 5,16 (s, 2H), 4,09 (d, 1H), 4,01 (d, 1H), 3,70 (d, 1H), 3,62 (m, 1H), 3,13 (m, 1H), 2,20 (s, 3H), 1,91 (s, 1H). LCMS Condición A: 1,79 minutos, M+1= 524,3, M-1= 522,3, EM = 523,2.

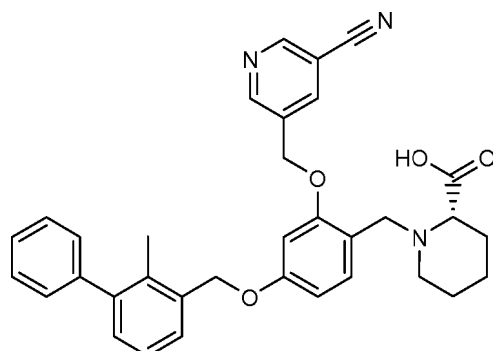
30 Los siguientes ejemplos se prepararon de la misma manera que el ácido (R)-2-((2-((5-cianopiridin-3-il)metoxi)-4-((2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)metoxi)bencil)amino)-3-hidroxipropanoico a partir de 5-(2-formil-5-((2-metilbifenil-3-il)metoxi)fenoxi)metilnicotinonitrilo y la amina apropiada.

35 **Ejemplo 1328: Ácido (S)-4-((2-(5-cianopiridin-3-il)metoxi)-4-((2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)metoxi)bencil)amino)-3-hidroxibutanoico**



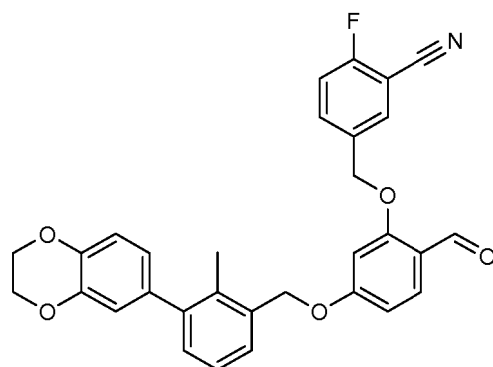
5 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ = 8,98-9,02 (m, 2H), 8,45 (s, 1H), 7,44-7,50 (m, 3H), 7,37-7,41 (m, 1H), 7,26-7,35 (m, 4H), 7,21 (d, 1H), 6,81-6,84 (m, 1H), 6,71 (d, 1H), 5,27 (s, 2H), 5,15 (s, 2H), 3,85-3,94 (m, 2H), 3,71-3,85 (m, 1H), 2,60 (d, 2H), 2,36 (m, 1H), 2,17- 2,27 (m, 4H), 1,90 (s, 2H). LCMS Condición A: 1,73 minutos, M+1= 538,3, M-1= 536,3, EM = 537,2.

10 **Ejemplo 1329: Ácido (S)-1-(2-((5-cianopiridin-3-il)metoxi)-4-((2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)metoxi)encil)piperidin-2-carboxílico**



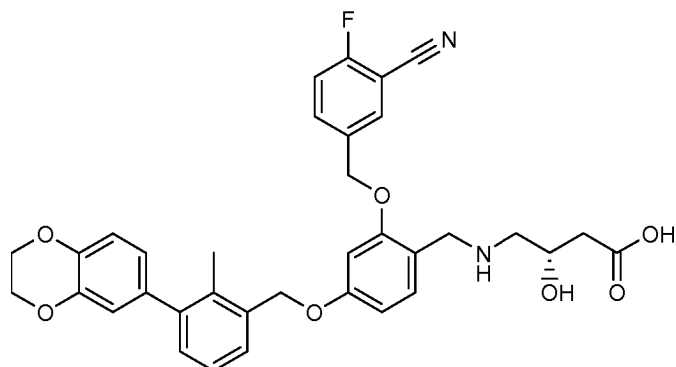
15 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 9,01 (s a, 2H), 8,48 (s, 1H), 7,44-7,49 (m, 3H), 7,37-7,41 (m, 1H), 7,26-7,35 (m, 4H), 7,21 (d, 1H), 6,84 (s, 1H), 6,73 (d, 1H), 5,25-5,32 (m, 2H), 5,15 (s, 2H), 3,93 (d, 1H), 3,74 (d, 1H), 2,95 (s a, 1H), 2,38 (s a, 1H), 2,20 (s, 3H), 1,81 (s a, 1H), 1,76 (d, 1H), 1,51 (s a, 3H), 1,36 (s a, 1H). LCMS Condición A: 1,74 minutos, M+1= 548,5, M-1= 546,5, EM = 547,3.

Intermedio: 5-((5-(3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilenciloxi)-2-formilfenoxi)metil)-2-fluorobenzonitrilo



20 A una mezcla de dimetilformamida (1 ml) de carbonato de potasio (26,4 mg, 0,191 mmol) y se añadió 4-((3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbenzoxi)-2-hidroxi)benzaldehído (24 mg, 0,064 mmol) se añadió 5-(bromometil)-2-fluorobenzonitrilo (20,47 mg, 0,096 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La reacción se neutralizó con ácido clorhídrico diluido (0,1 N) y se lavó con agua y salmuera, y se secó sobre sulfato de sodio. El residuo se purificó con 2:1 de hexano:acetato de etilo; columna de 12 g de gel de sílice). Se recogieron las fracciones para proporcionar el compuesto del título como una película blanca, 15 mg (46 % de rendimiento). LCMS Condición A: 1,52 minutos, M+1= 510,3, EM = 509,2.

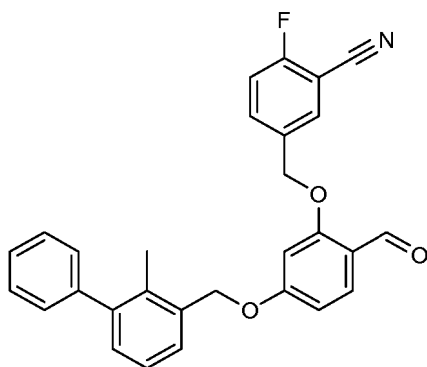
30 **Ejemplo 1330: Ácido (S)-4-((2-((3-ciano-4-fluorobencil)oxi)-4-((3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilencil)oxi)encil)amino)-3-hidroxi)butanoico**



5 Una solución en dimetilformamida (2 ml) de 5-((5-((3-((2,3-dihydrobenzo[b][1,4]dioxin-6-yl)-2-metilbencil)oxi)-2-
 10 formilfenoxi)metil)-2-fluorobenzonitrilo (15 mg, 0,029 mmol) y ácido (S)-4-amino-3-hidroxi-4-aminobutanoico (10,52 mg,
 0,088 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadieron cianoborohidruro de sodio (5,55 mg,
 0,088 mmol) y 3 gotas de ácido acético (1,685 µl, 0,029 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante
 15 la noche. El material en bruto se purificó a través de LC/MS preparativa con las siguientes condiciones: Columna:
 XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10
 mM; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Gradiente: 20-60 % de B durante 30
 minutos, después una retención de 5 minutos a 100 % de B; Flujo: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el
 producto deseado se combinaron y se secaron a través de evaporación por centrifugación. El material se purificó
 adicionalmente mediante LC/MS preparativa con las condiciones siguientes: Columna: XBridge C18, 19 x 200 mm,
 partículas de 5 µm; Fase móvil A: 5:95 de metanol:agua con acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de
 20 metanol:agua con acetato amónico 10 mM; Gradiente: 45-85 % de B durante 20 minutos, después una retención de
 5 minutos a 100 % de B; Flujo: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se
 secaron a través de evaporación por centrifugación.

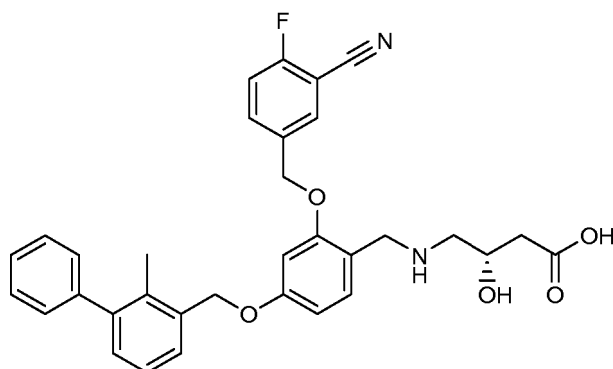
El rendimiento del producto fue de 1,7 mg y su pureza estimada por análisis LCMS fue del 100 %, RMN ¹H (DMSO-
 25 d₆) δ 8,05 (d, 1H), 7,92 (d, 1H), 7,57 (m, 1H), 7,41 (d, 1H), 7,21-7,29 (m, 2H), 7,17 (d, 1H), 6,93 (d, 1H), 6,73-6,80
 (m, 3H), 6,68 (d, 1H), 5,18 (s, 2H), 5,12 (s, 2H), 4,29 (s, 4H), 3,86-3,93 (m, 1H), 3,70-3,82 (m, 3H), 2,59 (d, 2H), 2,35
 (m, 1H), 2,22-2,28 (m, 1H), 2,20 (s, 3H), 1,90 (s, 1H). Condición M de LCMS: 2,8 minutos, M+1= 613,3, M-1= 611,3,
 EM = 612,2.

25 Intermedio: 2-fluoro-5-((2-formil-5-((2-metilbifenil-3-yl)metoxi)fenoxi)metil)benzonitrilo



30 A una mezcla en dimetilformamida (4 ml) de carbonato potásico (130 mg, 0,942 mmol) y 2-hidroxi-4-((2-metil-[1,1'-
 bifenil]-3-yl)metoxi)benzaldehído (100 mg, 0,314 mmol) se añadió 5-(bromometil)-2-fluorobenzonitrilo (101 mg,
 0,471 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La reacción se neutralizó con ácido
 clorhídrico diluido (0,1 N) y se lavó con agua y salmuera, y se secó sobre sulfato de sodio. El residuo se purificó con
 2: hexano:acetato de etilo en una columna de 24 g de gel de sílice). Se recogieron las fracciones para proporcionar
 el compuesto del título como una película blanca, 150 mg (100 % de rendimiento). LCMS Condición A: 1,57 minutos,
 M+1= 452,3, EM = 451,2.

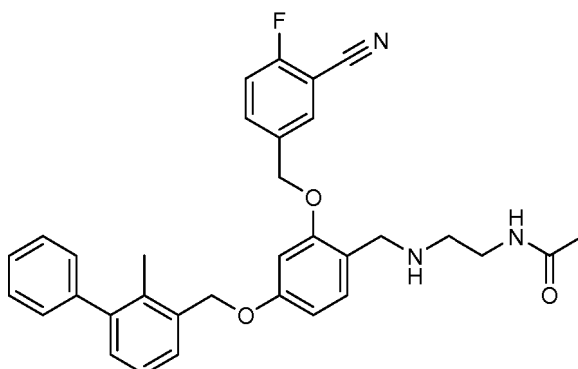
35 **Ejemplo 1331: Ácido (S)-4-((2-((3-ciano-4-fluorobencil)oxi)-4-((2-metil-[1,1'-bifenil]-3-yl)metoxi)bencil)amino)-3-
 hidroxibutanoico**



Una solución en dimetilformamida (2 ml) de 2-fluoro-5-((2-formil-5-((2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)metoxi)fenoxi)metil)benzonitrilo (15 mg, 0,033 mmol) y ácido (S)-4-amino-3-hidroxi-4-hidroxi-2-butanoico (11,87 mg, 0,100 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadieron cianoborohidruro de sodio (6,26 mg, 0,100 mmol) y 3 gotas de ácido acético (1,902 μ l, 0,033 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El material en bruto se purificó a través de LC/MS preparativa con las siguientes condiciones: Columna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 μ m; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Gradiente: 45-95 % de B durante 25 minutos, después una retención de 5 minutos a 100 % de B; Flujo: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron a través de evaporación por centrifugación. El rendimiento del producto fue de 6,9 mg y su pureza estimada mediante análisis LCMS fue del 99 %. RMN 1 H (DMSO- d_6) δ 8,06 (d, 1H), 7,91-7,96 (m, 1H), 7,57 (m, 1H), 7,43-7,49 (m, 3H), 7,37-7,41 (m, 1H), 7,26-7,34 (m, 4H), 7,20 (d, 1H), 6,79 (s, 1H), 6,70 (d, 1H), 5,19 (s, 2H), 5,15 (s, 2H), 3,94 (m, 1H), 3,91 (s, 1H), 3,78-3,86 (m, 2H), 2,66 (d, 2H), 2,39 (m, 1H), 2,28 (m, 1H), 2,19 (s, 3H), 1,91 (s, 1H). LCMS Condición A: 1,85 minutos, M+1= 555,3, M-1= 553,3, EM = 554,2.

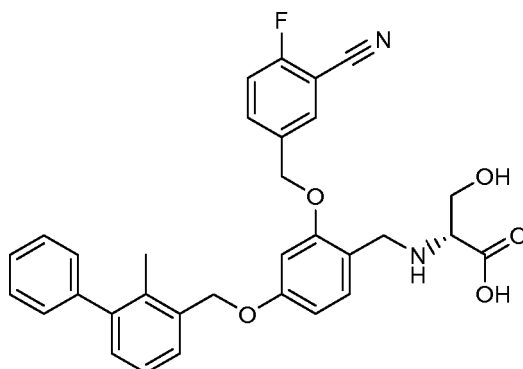
Los siguientes ejemplos se prepararon de la misma manera que el ácido (S)-4-((2-((3-ciano-4-fluorobencil)oxi)-4-((2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)metoxi)fenoxi)metil)benzonitrilo)amino)-3-hidroxi-4-hidroxi-2-butanoico a partir de 2-fluoro-5-((2-formil-5-((2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)metoxi)fenoxi)metil)benzonitrilo y la amina apropiada. Los datos de LCMS para estos ejemplos se dan en forma de tabla.

Ejemplo 1114: N-(2-((2-((3-ciano-4-fluorobencil)oxi)-4-((2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)metoxi)fenoxi)metil)benzonitrilo)amino)etil)acetamida



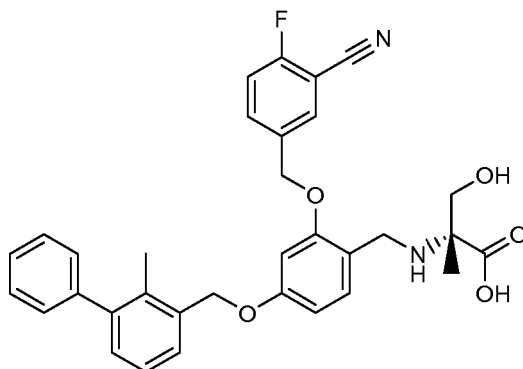
RMN 1 H (DMSO- d_6) δ 8,03 (d, 1H), 7,90 (m, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,58 (m, 1H), 7,43-7,49 (m, 3H), 7,37-7,41 (m, 1H), 7,32 (d, 2H), 7,18-7,30 (m, 3H), 6,76 (s, 1H), 6,67 (d, 1H), 5,17 (s, 2H), 5,13 (s, 2H), 3,66 (s, 2H), 3,13 (m, 2H), 2,53-2,57 (m, 2H), 2,20 (s, 3H), 1,77 (s, 3H).

Ejemplo 1332: Ácido (R)-2-((2-((3-ciano-4-fluorobencil)oxi)-4-((2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)metoxi)fenoxi)metil)benzonitrilo)amino)-3-hidroxi-4-hidroxi-2-butanoico



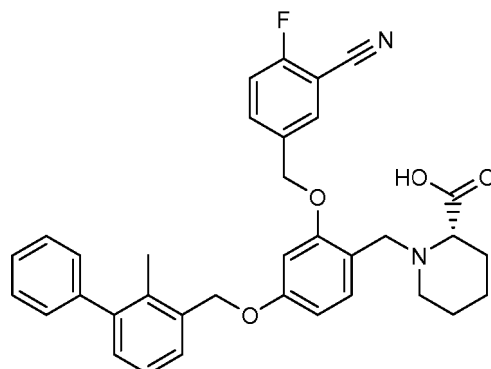
5 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 8,14 (d, 1H), 8,01 (m, 1H), 7,56 (m, 1H), 7,43-7,49 (m, 3H), 7,34-7,41 (m, 2H), 7,26-7,34 (m, 3H), 7,20 (d, 1H), 6,84 (s, 1H), 6,71-6,75 (m, 1H), 5,18-5,26 (m, 2H), 5,16 (s, 2H), 4,12 (d, 1H), 4,05 (d, 1H), 3,77 (m, 1H), 3,65 (m, 1H), 3,18 (d, 1H), 2,19 (s, 3H).

Ejemplo 1333: Ácido (R)-2-((2-((3-ciano-4-fluorobencil)oxi)-4-((2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)metoxi)bencil)amino)-3-hidroxi-2-metilpropanoico



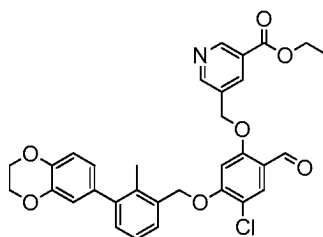
10 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 8,12 (d, 1H), 8,02 (m, 1H), 7,55 (m, 1H), 7,43-7,49 (m, 3H), 7,37-7,41 (m, 2H), 7,26-7,33 (m, 3H), 7,20 (d, 1H), 6,82-6,85 (m, 1H), 6,73 (m, 1H), 5,21 (s, 2H), 5,17 (s, 2H), 4,02 (s, 2H), 3,65 (d, 1H), 3,56 (d, 1H), 2,19 (s, 3H), 1,23-1,28 (m, 3H).

15 **Ejemplo 1334: Ácido (S)-1-(2-((3-ciano-4-fluorobencil)oxi)-4-((2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)metoxi)bencil)piperidin-2-carboxílico**



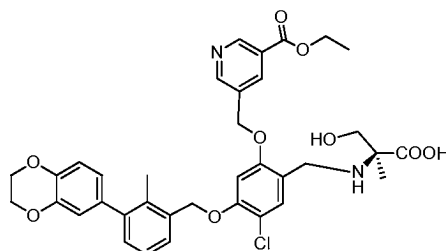
20 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ = 8,03-8,13 (m, 1H), 7,91-7,95 (m, 1H), 7,57 (m, 1H), 7,47 (m, 3H), 7,39 (m, 1H), 7,26-7,36 (m, 4H), 7,21 (d, 1H), 6,81 (d, 1H), 6,72 (m, 1H), 5,17-5,23 (m, 2H), 5,15 (s, 2H), 3,95 (d, 1H), 3,79 (d, 1H), 3,16 (m, 1H), 2,98 (d, 1H), 2,39- 2,46 (m, 1H), 2,20 (s, 3H), 1,83 (s a, 1H), 1,69-1,79 (m, 1H), 1,52 (s a, 3H), 1,38 (s a, 1H).

25 Intermedio: Se disolvieron 5-((4-cloro-5-((3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)-2-metilfenoxi)metil)nicotinato



Una mezcla de 5-cloro-4-((3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)-2-hidroxi-benzaldehído (200 mg, 0,487 mmol), 5-(bromometil)nicotinato de etilo (154 mg, 0,633 mmol), carbonato de cesio (238 mg, 0,730 mmol) en DMF (4 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se neutralizó con HCl diluido (0,1 N) y se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 . El residuo se purificó mediante Biotage (2:1 Hexano/EtOAc; 24 g de columna de silicio). Las fracciones deseadas se recogieron para proporcionar 223 mg (80 %) del compuesto diana en forma de un sólido de color amarillo claro, RMN ^1H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 10,33 (s, 1H), 9,27 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 8,88 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 8,42 (t, $J = 2,1$ Hz, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,47 - 7,40 (m, 1H), 7,33 - 7,26 (m, 2H), 6,94 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 6,85 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 6,80 (dd, $J = 8,2, 2,1$ Hz, 1H), 6,70 (s, 1H), 5,26 (s, 2H), 5,25 (s, 2H), 4,47 (c, $J = 7,0$ Hz, 2H), 4,33 (s, 4H), 2,32 (s, 3H), 1,45 (t, $J = 1,2$ Hz, 3H).

Ejemplo 2000: Ácido (S)-2-((5-cloro-4-((3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)-2-((etoxicarbonil)piridin-3-il)metoxi)bencil)amino)-3-hidroxi-2-metilpropanoico



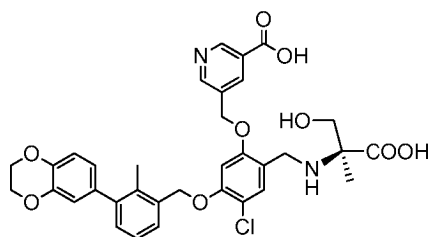
Una mezcla de 5-((4-cloro-5-((3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)-2-formilfenoxi)metil)nicotinato de etilo (30 mg, 0,052 mmol), ácido (S)-2-amino-3-hidroxi-2-metilpropanoico (18,68 mg, 0,157 mmol) y triacetoxihidrobórato de sodio (34,3 mg, 0,162 mmol) en DMF (1 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas. La mezcla de reacción se filtró, y el disolvente se retiró. El 60 % del residuo resultante se usó directamente para la siguiente reacción sin purificación adicional. El 40 % del compuesto en bruto se purificó a través de LC/MS preparativa con las siguientes condiciones: Columna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 μm ; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Gradiente: 30-70 % de B durante 20 minutos, después una retención de 5 minutos a 100 % de B; Flujo: 20 ml/min. Las fracciones que contienen el producto deseado se combinaron y se secaron a través de evaporación por centrifugación. El rendimiento del producto fue 8,4 mg (59 %). RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9,06 (s, 1H), 9,00 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,45 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 7,28 - 7,21 (m, 1H), 7,20 - 7,13 (m, 2H), 6,93 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,80 - 6,72 (m, 2H), 5,39 (s, 2H), 5,27 (s, 2H), 4,36 (c, $J = 7,2$ Hz, 2H), 4,28 (s, 4H), 3,95 (s, 2H), 3,61 (d, $J = 11,4$ Hz, 1H), 3,4-3,52 (m, 1H), 2,23 (s, 3H), 1,33 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H), 1,23 (s, 3H).

Se usaron dos inyecciones de LC/MS analítica para determinar la pureza final. Condiciones de inyección 1: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 μm ; Fase móvil A: de acetonitrilo:agua 5:95 con acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: de acetonitrilo:agua 95:5 con acetato amónico 10 mM; Temperatura: 50 $^\circ\text{C}$; Gradiente: 0 % de B, 0-100 % de B durante 3 minutos, después una retención de 0,5 minutos a 100 % de B; Flujo: 1 ml/min; Detección: UV a 220 nm.

Condiciones de inyección 2: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 μm ; Fase móvil A: 5:95 de metanol:agua con acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de metanol:agua con acetato amónico 10 mM; Temperatura: 50 $^\circ\text{C}$; Gradiente: 0 % de B, 0-100 % de B durante 3 minutos, después una retención de 0,5 minutos a 100 % de B; Flujo: 0,5 ml/min; Detección: UV a 220 nm.

LCMS (condiciones de la inyección 1) Tr=1,78 min, ESI m/z 677 (M+1), 675 (M-1). LCMS (condiciones de la inyección 2) Tr=2,89 min, ESI m/z 677 (M+1), 675 (M-1).

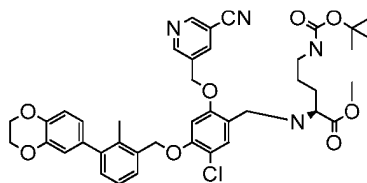
Ejemplo 2001: Ácido (S)-5-((2-(((2-carboxi-1-hidroxi-propan-2-il)amino)metil)-4-cloro-5-((3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)fenoxi)metil)nicotínico



Se añadió hidróxido de litio (10,46 mg, 0,437 mmol) a una solución de ácido (S) -2 - ((5-cloro-4-((3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina-6-il)-2-metilbencil) oxi)-2-((5-(etoxicarbonil)piridin-3-il)metoxi)bencil)amino)-3-hidroxi-2-metilpropanoico (Ejemplo 2000) (21,13 mg, 0,0312 mmol) en THF (1 ml) y EtOH (1 ml), y la mezcla se calentó a 100 °C durante 15 minutos. El disolvente se eliminó y el material bruto se purificó mediante LC/MS preparativa con las siguientes condiciones: Columna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Gradiente: 20-60 % de B durante 15 minutos, después una retención de 5 minutos a 100 % de B; Flujo: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron a través de evaporación por centrifugación. El compuesto diana fue 4,5 mg (22 %). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,95 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,49 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,30 - 7,23 (m, 1H), 7,22 - 7,16 (m, 2H), 6,93 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,81-6,72 (m, 2H), 5,31 (d, J = 12,5 Hz, 4H), 4,28 (s, 4H), 3,99 (s, 2H), 3,65 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 3,56(d, J=11,0, 1H), 2,26 (s, 3H), 1,27 (s, 3H).

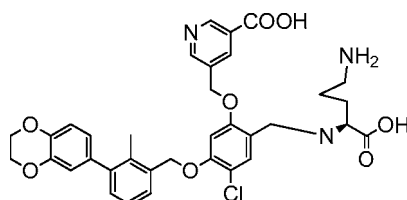
Se usaron dos inyecciones de LC/MS analítica para determinar la pureza final. Condiciones de inyección 1: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: de acetonitrilo:agua 5:95 con acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: de acetonitrilo:agua 95:5 con acetato amónico 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 % de B, 0-100 % de B durante 3 minutos, después una retención de 0,5 minutos a 100 % de B; Flujo: 1 ml/min; Detección: UV a 220 nm. Condiciones de inyección 2: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 5:95 de metanol:agua con acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de metanol:agua con acetato amónico 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 % de B, 0-100 % de B durante 3 minutos, después una retención de 0,5 minutos a 100 % de B; Flujo: 0,5 ml/min; Detección: UV a 220 nm. LCMS (condiciones de la inyección 1) Tr=1,390 min, ESI *m/z* 649 (M+1), 647 (M-1). LCMS (condiciones de la inyección 2) Tr=2,520 min, ESI *m/z* 649 (M+1), 647 (M-1).

Intermedio: 5-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-2-((5-cloro-2-((5-cianopiridin-3-il)metoxi)-4-((3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)bencil)amino)pentanoato de (S)-metilo



Una mezcla de 5-((4-cloro-5-((3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)-2-formilfenoxi)metil)nicotinonitrilo (37,9 mg, 0,072 mmol) (bruto), H-Orn(boc)-OMe HCl (20,36 mg, 0,072 mmol) y triacetoxihidrobórato de sodio (47,3 mg, 0,223 mmol) en DMF (1 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 7 horas. Se añadieron H-Orn(Boc)-OMe HCl adicionales (20,36 mg, 0,072 mmol) y triacetoxiborohidruro de sodio (47,3 mg, 0,223 mmol). La mezcla se agitó a ta (temperatura ambiente) durante dos días. El disolvente se retiró y el residuo resultante se repartió entre diclorometano y agua. La fase acuosa se extrajo una vez con diclorometano. Los extractos orgánicos se combinaron y se lavaron con salmuera y después se secaron sobre sulfato sódico. El agente de secado se retiró por filtración y el disolvente se retiró al vacío. El residuo se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Ejemplo 2002: Ácido (S)-5-((2-(((4-amino-1-carboxibutil)amino)metil)-4-cloro-5-((3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)fenoxi)metil)nicotínico



Se añadió hidróxido de litio (24,14 mg, 1,008 mmol) a una solución de 5-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-2- ((5-cloro-2-

5 ((5-cianopiridin-3-ilo)metoxi)-4-((3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi) bencil)amino)pentanoato de (S)-metilo (54,5 mg, 0,072 mmol) (crudo) en THF (2 ml) y EtOH (2 ml). La mezcla se calentó en un tubo de microondas a 100 °C durante 30 minutos. Se añadió hidróxido de litio adicional (24,14 mg, 1,008 mmol) y la mezcla de reacción se calentó en microondas a 100 °C durante 2 horas. El disolvente se retiró. El residuo se disolvió en CH₂Cl₂ (5 ml) y se trató con ácido trifluoroacético (1 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas. El disolvente se retiró. El material en bruto se purificó a través de LC/MS preparativa con las siguientes condiciones: Columna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Gradiente: 20-60 % de B durante 25 minutos, después una retención de 5 minutos a 100 % de B; Flujo: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron a través de evaporación por centrifugación. El rendimiento del producto fue 1,3 mg (2,6 %). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,92 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 7,49 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,27 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 7,22 - 7,15 (m, 2H), 6,93 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,82 - 6,74 (m, 2H), 5,35 - 5,23 (m, 4H), 4,29 (s, 4H), 3,91 (s, 1H), 3,81 (d, J = 11,7 Hz, 1H), 3,75 - 3,69 (m, 1H), 2,75 (s a, 2H), 2,26 (s, 3H), 1,68 (s a, 4H). Se usaron dos inyecciones de LC/MS analítica para determinar la pureza final.

15 Condiciones de inyección 1: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: de acetonitrilo:agua 5:95 con acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: de acetonitrilo:agua 95:5 con acetato amónico 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0-100 % de B durante 3 minutos, después una retención de 0,5 minutos a 100 % de B; Flujo: 1,0 ml/min; Detección: UV a 220 nm.

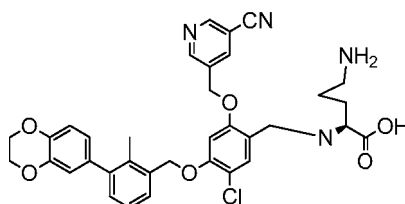
20 Condiciones de inyección 2: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 5:95 de metanol:agua con acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de metanol:agua con acetato amónico 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0-100 % de B durante 3 minutos, después una retención de 0,5 minutos a 100 % de B; Flujo: 0,5 ml/min; Detección: UV a 220 nm.

25 LCMS (condiciones de la inyección 1) Tr=1,464 min, ESI *m/z* 662 (M+1), 660 (M-1).

LCMS (condiciones de la inyección 2) Tr=2,976 min, ESI *m/z* 662 (M+1), 660 (M-1).

Ejemplo 2003: Ácido (S)-5-amino-2-((5-cloro-2-((5-cianopiridin-3-il)metoxi)-4-((3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)bencil)amino)pentanoico

30



35 Se añadió hidróxido de litio (24,14 mg, 1,008 mmol) a una solución de 5-((terc-butoxicarbonil)amino)-2-((5-cloro-2-((5-cianopiridin-3-ilo)metoxi)-4-((3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi) bencil)amino)pentanoato de (S)-metilo (54,5 mg, 0,072 mmol) (crudo) en THF (1 ml) y EtOH (1 ml). La mezcla se calentó en un tubo de microondas a 100 °C durante 30 minutos. El disolvente se retiró. El residuo resultante se disolvió en CH₂Cl₂ (5 ml) y la mezcla se trató con ácido trifluoroacético (1 ml) y se agitó a ta durante 4 horas. El disolvente se retiró. El material en bruto se purificó a través de LC/MS preparativa con las siguientes condiciones: Columna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Gradiente: 20-60 % de B durante 40 minutos, después una retención de 5 minutos a 100 % de B; Flujo: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron a través de evaporación por centrifugación. El material se purificó adicionalmente mediante LC/MS preparativa con las condiciones siguientes: Columna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm;

45 Fase móvil A: 5:95 de metanol:agua con acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de metanol:agua con acetato amónico 10 mM; Gradiente: 40-80 % de B durante 30 minutos, después una retención de 5 minutos a 100 % de B; Flujo: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron a través de evaporación por centrifugación. El rendimiento del producto fue 3,6 mg (7,5 %) RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,00 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 8,47 (s, 1H), 7,44 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,27 - 7,22 (m, 1H), 7,19-7,15 (m, 1H), 7,08 (s, 1H), 6,93 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,80 - 6,73 (m, 2H), 5,32 (s, 2H), 5,23 (s, 2H), 4,28 (s, 4H), 3,66 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 3,61 (s a, 1H), 2,83 (s a, 1H), 2,71 (s a, 1H), 2,69 - 2,62 (m, 1H), 2,24 (s, 3H), 1,69 (s a, 1H), 1,57 (s a, 3H).

Se usaron dos inyecciones de LC/MS analítica para determinar la pureza final.

55 Condiciones de inyección 1: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: de acetonitrilo:agua 5:95 con acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: de acetonitrilo:agua 95:5 con acetato amónico 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 % de B, 0-100 % de B durante 3 minutos, después una retención de 0,5 minutos a 100 % de B; Flujo: 1 ml/min; Detección: UV a 220 nm.

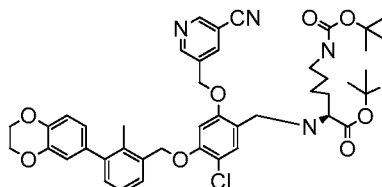
Condiciones de inyección 2: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 5:95 de metanol:agua con acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de metanol:agua con acetato amónico 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 % de B, 0-100 % de B durante 3 minutos, después una retención de 0,5 minutos a 100 % de B; Flujo: 0,5 ml/min; Detección: UV a 220 nm.

5 LCMS (condiciones de la inyección 1) Tr=1,61 min, ESI m/z 641 (M-1).

LCMS (condiciones de la inyección 2) Tr=2,67 min, ESI m/z 643 (M+1).

Intermedio: 6-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-2-((5-cloro-2-((5-cianopiridin-3-il)metoxi)-4-((3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)bencil)amino)hexanoato de (S)-*tert*-butilo

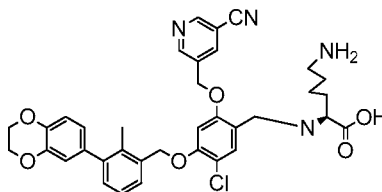
10



Se obtuvo 6-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-2-((5-cloro-2-((5-cianopiridin-3-il)metoxi)-4-((3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)bencil)amino)hexanoato de (S)-*tert*-butilo (58 mg, 0,072 mmol, bruto) a partir de 5-((4-cloro-5)-((3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)-2-formilfenoxi)metil)nicotinonitrilo (7) y H-Lys (Boc)-OTBu HCl usando el procedimiento descrito anteriormente para 5-((*tert*-butoxicarbonil) amino) -2 - ((5-cloro-2 - ((5-cianopiridin-3-il) metoxi) -4- ((3- (2,3-dihidrobenzo [b] [1,4] dioxin-6-il) -2-metilbencil) ox) i) bencil) amino) pentanoato de (S) -metilo.

15

20 **Ejemplo 2004: Ácido (S)-6-amino-2-((5-cloro-2-((5-cianopiridin-3-il)metoxi)-4-((3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)bencil)amino)hexanoico**



25 El ácido (S)-6-amino-2-((5-cloro-2-((5-cianopiridin-3-il)metoxi)-4-((3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)bencil)amino)hexanoico (1,5 mg, 3 %) se obtuvo a partir de 6-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-2-((5-cloro-2-((5-cianopiridin-3-il)metoxi)-4-((3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)bencil)amino)hexanoato de (S)-*tert*-butilo usando el procedimiento descrito anteriormente para el ácido (S)-5-amino-2-((5-cloro-2-((5-cianopiridin-3-il)metoxi)-4-((3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)bencil)amino)pentanoico (Ejemplo 2003). El material en bruto se purificó a través de LC/MS preparativa con las siguientes condiciones: Columna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Gradiente: 15-55 % de B durante 40 minutos, después una retención de 5 minutos a 100 % de B; Flujo: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron a través de evaporación por centrifugación. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-_d₆) δ 9,00 (d, *J* = 6,6 Hz, 2H), 8,48 (s a, 1H), 7,47 - 7,37 (m, 2H), 7,27 - 7,20 (m, 1H), 7,17 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 7,08 (s, 1H), 6,93 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,81 - 6,72 (m, 2H), 5,32 (s a, 2H), 5,23 (s a, 2H), 4,28 (s, 4H), 3,72 (d, *J* = 13,6 Hz, 1H), 3,63 (d, *J* = 13,6 Hz, 1H), 2,90 - 2,83 (m, 1H), 2,70 (s a, 2H), 2,24 (s, 3H), 1,51 (d, *J* = 5,1 Hz, 4H), 1,43 - 1,25 (m, 2H).

30

35

40 Se usaron dos inyecciones de LC/MS analítica para determinar la pureza final.

Condiciones de inyección 1: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: de acetonitrilo:agua 5:95 con acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: de acetonitrilo:agua 95:5 con acetato amónico 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 % de B, 0-100 % de B durante 3 minutos, después una retención de 0,5 minutos a 100 % de B; Flujo: 1 ml/min; Detección: UV a 220 nm.

45

Condiciones de inyección 2: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 5:95 de metanol:agua con acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de metanol:agua con acetato amónico 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 % de B, 0-100 % de B durante 3 minutos, después una retención de 0,5 minutos a 100 % de B; Flujo: 0,5 ml/min; Detección: UV a 220 nm.

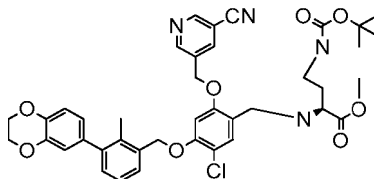
50

LCMS (condiciones de la inyección 1) Tr=1,57 min, ESI m/z 657 (M+1), 655 (M-1).

LCMS (condiciones de la inyección 2) Tr=2,65 min, ESI m/z 657 (M+1).

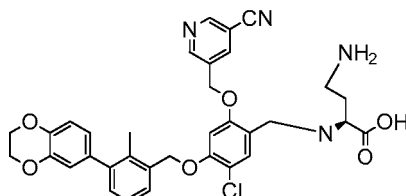
Intermedios: 4-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-2-((5-cloro-2-((5-cianopiridin-3-il)metoxi)-4-((3-(2,3-

dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)bencil)amino)butanoato de (S)-metilo



- 5 Se obtuvo 4-((terc-butoxicarbonil)amino)-2-((5-cloro-2-((5-cianopiridin-3-il)metoxi)-4-((3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)bencil)amino)hexanoato de (S)-metilo (53,5 mg, 0,072 mmol, bruto) a partir de 5-((4-cloro-5)-((3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)-2-formilfenoxi)metil)nicotinonitrilo y H-Dab(Boc)-OMe HCl usando el procedimiento descrito anteriormente para 5 - ((terc-butoxicarbonil)amino)-2-((5-cloro-2 - ((5-cianopiridin-3-il)metoxi)-4- ((3- (2,3-dihidrobenzo [b] [1,4] dioxin-6-il) -2-metilbencil)oxi)bencil)amino)pentanoato de (S)-metilo.

Ejemplo 2005: Ácido (S)-4-amino-2-((5-cloro-2-((5-cianopiridin-3-il)metoxi)-4-((3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)bencil)amino)butanoico



- 15 El ácido (S)-4-amino-2-((5-cloro-2-((5-cianopiridin-3-il)metoxi)-4-((3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)bencil)amino)butanoico (1,5 mg, 3,2 %) a partir de 4-((terc-butoxicarbonil)amino)-2-((5-cloro-2-((5-cianopiridin-3-il)metoxi)-4-((3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)bencil)amino)hexanoato de (S)-metilo usando el procedimiento descrito anteriormente para el ácido (S)-5-amino-2-((5-cloro-2-((5-cianopiridin-3-il)metoxi)-4-((3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)bencil)amino)pentanoico (Ejemplo 2003). El material en bruto se purificó a través de LC/MS preparativa con las siguientes condiciones: Columna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Gradiente: 40-80 % de B durante 15 minutos, después una retención de 5 minutos a 100 % de B; Flujo: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron a través de evaporación por centrifugación. El material se purificó adicionalmente mediante LC/MS preparativa con las condiciones siguientes: Columna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: 5:95 de metanol:agua con acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de metanol:agua con acetato amónico 10 mM; Gradiente: 40-80 % de B durante 30 minutos, después una retención de 5 minutos a 100 % de B; Flujo: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron a través de evaporación por centrifugación. RMN ¹H (400 MHz, METANOL δ 9,04 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,85 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,51 (t, J = 2,1 Hz, 1H), 7,43 (dd, J = 7,2; 1,3 Hz, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,25 - 7,16 (m, 2H), 7,01 (s, 1H), 6,89 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,78 - 6,72 (m, 2H), 5,33 (s, 2H), 5,25 (s, 2H), 4,29 (s, 4H), 3,98 - 3,91 (m, 1H), 3,89 - 3,82 (m, 1H), 3,45 (dd, J = 9,5; 8,3 Hz, 1H), 3,39 - 3,35 (m, 1H), 3,31 - 3,25 (m, 1H), 2,47 - 2,37 (m, 1H), 2,29 (s, 3H), 1,95 - 1,85 (m, 1H).

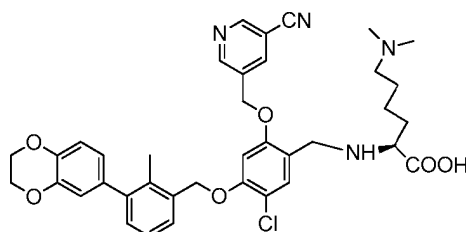
- Se usaron dos inyecciones de LC/MS analítica para determinar la pureza final. Condiciones de inyección 1: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: de acetonitrilo:agua 5:95 con acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: de acetonitrilo:agua 95:5 con acetato amónico 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0-100 % de B durante 3 minutos, después una retención de 0,5 minutos a 100 % de B; Flujo: 1,0 ml/min; Detección: UV a 220 nm.

- Condiciones de inyección 2: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 5:95 de metanol:agua con acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de metanol:agua con acetato amónico 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0-100 % de B durante 3 minutos, después una retención de 0,5 minutos a 100 % de B; Flujo: 0,5 ml/min; Detección: UV a 220 nm.

LCMS (condiciones de la inyección 1) Tr=1,925 min, ESI *m/z* 629 (M+1), 627 (M-1).

LCMS (condiciones de la inyección 2) Tr=3,110 min, ESI *m/z* 628 (M+1).

- 50 **Ejemplo 2006: Ácido (S)-2-((5-cloro-2-((5-cianopiridin-3-il)metoxi)-4-((3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)bencil)amino)-6-(dimetilamino)hexanoico**



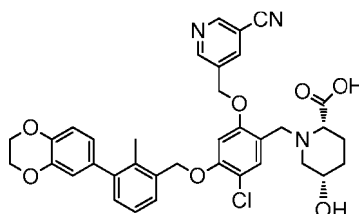
La mezcla de 5-((4-cloro-5-((3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)-2-formilfenoxi)metil)nicotinonitrilo (37,9 mg, 0,072 mmol) (bruto), ácido (S)-2-amino-6-(dimetilamino)hexanoico, TFA (87 mg, 0,216 mmol) y triacetoxiborohidruro sódico (47,3 mg, 0,223 mmol) en DMF (1 ml) se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se añadió otra cantidad de triacetoxiborohidruro de sodio (47,3 mg, 0,223 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante dos días. La mezcla se purificó mediante LC/MS preparativa con las condiciones siguientes: Columna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Gradiente: 20-60 % de B durante 15 minutos, después una retención de 5 minutos a 100 % de B; Flujo: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron a través de evaporación por centrifugación. El rendimiento del producto fue 18,1 mg (35 %). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,02 (s, 2H), 8,51 (s, 1H), 7,50 - 7,40 (m, 2H), 7,28 - 7,21 (m, 1H), 7,18 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,12 (s, 1H), 6,93 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,81 - 6,72 (m, 2H), 5,41 - 5,30 (m, 2H), 5,26 (s, 2H), 4,28 (s, 4H), 3,92 - 3,77 (m, 2H), 3,05 (t, J = 6,1 Hz, 1H), 2,24 (s, 3H), 2,17 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 2,12 (s, 6H), 1,58 (s a, 2H), 1,32 (s a, 4H). Se usaron dos inyecciones de LC/MS analítica para determinar la pureza final. Condiciones de inyección 1: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: de acetonitrilo:agua 5:95 con acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: de acetonitrilo:agua 95:5 con acetato amónico 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 % de B, 0-100 % de B durante 3 minutos, después una retención de 0,5 minutos a 100 % de B; Flujo: 1 ml/min; Detección: UV a 220 nm.

Condiciones de inyección 2: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 5:95 de metanol:agua con acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de metanol:agua con acetato amónico 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 % de B, 0-100 % de B durante 3 minutos, después una retención de 0,5 minutos a 100 % de B; Flujo: 0,5 ml/min; Detección: UV a 220 nm.

LCMS (condiciones de la inyección 1) Tr=1,68 min, ESI *m/z* 685 (M+1), 683 (M-1).

LCMS (condiciones de la inyección 2) Tr=2,95 min, ESI *m/z* 685 (M+1), 683 (M-1).

Ejemplo 2007: Ácido (2S,5S)-1-(5-cloro-2-((5-cianopiridin-3-il)metoxi)-4-((3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)bencil)-5-hidroxi piperidin-2-carboxílico



Una mezcla de 5-((4-cloro-5-((3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)-2-formilfenoxi)metil)nicotinonitrilo (37,9 mg, 0,072 mmol) y ácido (2S,5S)-5-hidroxi piperidin-2-carboxílico, TFA (18,66 mg, 0,072 mmol) en DMF (1 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. A continuación se añadieron cianoborohidruro de sodio (13,57 mg, 0,216 mmol) y ácido acético (4,12 µl, 0,072 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 días. La mezcla se purificó mediante LC/MS preparativa con las condiciones siguientes: Columna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Gradiente: 35-75 % de B durante 15 minutos, después una retención de 5 minutos a 100 % de B; Flujo: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron a través de evaporación por centrifugación. El material se purificó adicionalmente mediante LC/MS preparativa con las condiciones siguientes: Columna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: 5:95 de metanol:agua con acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de metanol:agua con acetato amónico 10 mM; Gradiente: 30-70 % de B durante 30 minutos, después una retención de 5 minutos a 100 % de B; Flujo: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron a través de evaporación por centrifugación. El rendimiento del producto fue 0,8 mg (2 %). RMN de ¹H (400 MHz, METANOL-d₄) δ 8,98 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,91 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,48 (t, J = 2,0 Hz, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,42 (dd, J = 7,2; 1,8 Hz, 1H), 7,26 - 7,17 (m, 2H), 7,06 (s, 1H), 6,90 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,78 - 6,73 (m, 2H), 5,40 (s, 2H), 5,30 (s, 2H), 4,67 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 4,30 (s, 4H), 4,18 (d, J = 13,0 Hz, 1H), 4,04 (s a, 1H), 3,52 (dd, J = 10,8; 3,9 Hz, 1H), 3,19 - 3,10 (m, 1H), 3,07 - 3,00 (m, 1H), 2,29 (s, 3H), 2,27 - 2,17 (m, 1H), 2,13 - 2,04 (m, 1H), 1,85 - 1,72 (m, 2H).

Se usaron dos inyecciones de LC/MS analítica para determinar la pureza final.

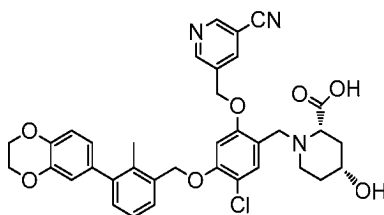
Condiciones de inyección 1: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: de acetonitrilo:agua 5:95 con acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: de acetonitrilo:agua 95:5 con acetato amónico 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 % de B, 0-100 % de B durante 3 minutos, después una retención de 0,5 minutos a 100 % de B; Flujo: 1 ml/min; Detección: UV a 220 nm.

Condiciones de inyección 2: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 5:95 de metanol:agua con acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de metanol:agua con acetato amónico 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 % de B, 0-100 % de B durante 3 minutos, después una retención de 0,5 minutos a 100 % de B; Flujo: 0,5 ml/min; Detección: UV a 220 nm.

LCMS (condiciones de la inyección 1) Tr=1,62 min, ESI *m/z* 656 (M+1), 654 (M-1).

LCMS (condiciones de la inyección 2) Tr=2,77 min, ESI *m/z* 656 (M+1), 654 (M-1).

Ejemplo 2008: Ácido (2S,4R)-1-(5-cloro-2-((5-cianopiridin-3-il)metoxi)-4-((3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)bencil)-4-hidroxipiperidin-2-carboxílico



Se obtuvo ácido (2S,4R)-1-(5-cloro-2-((5-cianopiridin-3-il)metoxi)-4-((3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)bencil)-4-hidroxipiperidin-2-carboxílico, 6,5 g, (14 %) a partir de ácido 5-((4-cloro-5-((3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)-2-formilfenoxi)metil)nicotinonitrilo y (2S,4R)-4-hidroxipiperidin-2-carboxílico, TFA usando el procedimiento descrito anteriormente para ácido (2S,5S)-1-(5-cloro-2-((5-cianopiridin-3-il)metoxi)-4-((3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)bencil)-5-hidroxipiperidin-2-carboxílico (Ejemplo 2007). El material en bruto se purificó a través de LC/MS preparativa con las siguientes condiciones: Columna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Gradiente: 25-65 % de B durante 20 minutos, después una retención de 5 minutos a 100 % de B; Flujo: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron a través de evaporación por centrifugación, RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,03 - 8,98 (m, 2H), 8,47 (s, 1H), 7,49 - 7,44 (m, 2H), 7,29 - 7,23 (m, 1H), 7,21 - 7,17 (m, 1H), 7,11 (s, 1H), 6,93 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 6,81 - 6,74 (m, 2H), 5,33 (s, 2H), 5,25 (s, 2H), 4,29 (s, 4H), 3,73 (d, *J* = 13,6 Hz, 1H), 3,54 - 3,50 (m, 1H), 3,48 (s a, 1H), 3,03 (dd, *J* = 11,0; 2,9 Hz, 1H), 2,81 (d, *J* = 11,7 Hz, 1H), 2,25 (s, 3H), 2,15 (t, *J* = 12,3 Hz, 1H), 2,00 (d, *J* = 13,6 Hz, 1H), 1,68 (d, *J* = 12,1 Hz, 1H), 1,51 (c, *J* = 11,2 Hz, 1H), 1,40-1,31 (m, 1H).

Se usaron dos inyecciones de LC/MS analítica para determinar la pureza final.

Condiciones de inyección 1: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: de acetonitrilo:agua 5:95 con acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: de acetonitrilo:agua 95:5 con acetato amónico 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 % de B, 0-100 % de B durante 3 minutos, después una retención de 0,5 minutos a 100 % de B; Flujo: 1 ml/min; Detección: UV a 220 nm.

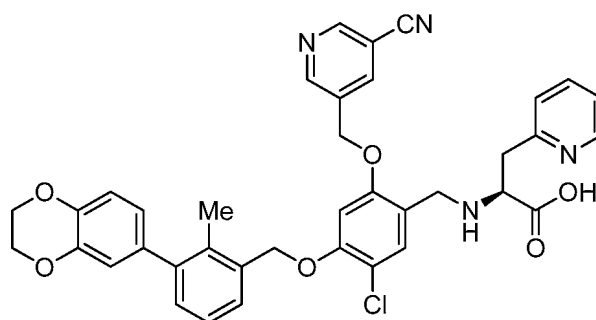
Condiciones de inyección 2: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 5:95 de metanol:agua con acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de metanol:agua con acetato amónico 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 % de B, 0-100 % de B durante 3 minutos, después una retención de 0,5 minutos a 100 % de B; Flujo: 0,5 ml/min; Detección: UV a 220 nm.

LCMS (condiciones de la inyección 1) Tr=1,56 min, ESI *m/z* 656 (M+1).

LCMS (condiciones de la inyección 2) Tr=2,72 min, ESI *m/z* 656 (M+1), 654 (M-1).

Los Ejemplos 2009 a 2013 siguientes se prepararon a partir de la reacción entre 5-((4-cloro-5-((3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)-2-formilfenoxi)metil)nicotinonitrilo (25, o 30, o 60 mg) y los aminoácidos correspondientes (3 equiv.) usando triacetoxiborohidruro sódico (3,1 equiv.) en DMF (1 ml, o 2 ml) a temperatura ambiente.

Ejemplo 2009: Ácido (S)-2-((5-cloro-2-((5-cianopiridin-3-il)metoxi)-4-((3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)bencil)amino)-3-(piridin-2-il)propanoico

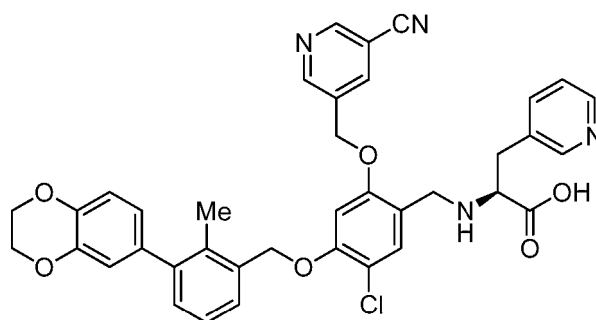


5 El material en bruto se purificó a través de LC/MS preparativa con las siguientes condiciones: Columna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 μ m; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Gradiente: 25-65 % de B durante 35 minutos, después una retención de 5 minutos a 100 % de B; Flujo: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron a través de evaporación por centrifugación. El rendimiento del producto fue de 9,4 mg y su pureza estimada mediante análisis LCMS fue del 98 %. RMN 1 H (500 MHz, DMSO- d_6) 8,96 (s, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,23 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 7,67 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,40 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,24 (m, 2H), 7,17 (m, 2H), 7,09 (s, 1H), 6,92 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,75 (s, 1H), 6,73 (d, solapado con s, 1H), 5,36 (d, J = 4,0 Hz, 2H), 5,25 (s, 2H), 4,26 (s, 4H), 4,09 (d, J = 6,6 Hz, 2H), 3,63 (dd, J = 8,4; 3,7 Hz, 1H), 3,24 (m, 1H), 3,07 (m, 1H), 2,22 (s, 3H).

15 Se usaron dos inyecciones de LC/MS analítica para determinar la pureza final. Condiciones de inyección 1: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 μ m; Fase móvil A: de acetonitrilo:agua 5:95 con acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: de acetonitrilo:agua 95:5 con acetato amónico 10 mM; Temperatura: 50 $^{\circ}$ C; Gradiente: 0 % de B, 0-100 % de B durante 3 minutos, después una retención de 0,5 minutos a 100 % de B; Flujo: 1 ml/min; Detección: UV a 220 nm. Ta = 1,80 min, ESI m/z 677,3 (M + H), 675,2 (M-H). Tr = tiempo de retención.

20 Condiciones de inyección 2: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 μ m; Fase móvil A: 5:95 de metanol:agua con acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de metanol:agua con acetato amónico 10 mM; Temperatura: 50 $^{\circ}$ C; Gradiente: 0 % de B, 0-100 % de B durante 3 minutos, después una retención de 0,5 minutos a 100 % de B; Flujo: 0,5 ml/min; Detección: UV a 220 nm. Ta = 2,80 min, ESI m/z 677,3 (M + H), 675,2 (M-H).

25 **Ejemplo 2010: Ácido (S)-2-((5-cloro-2-((5-cianopiridin-3-il)metoxi)-4-((3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)bencil)amino)-3-(piridin-3-il)propanoico**



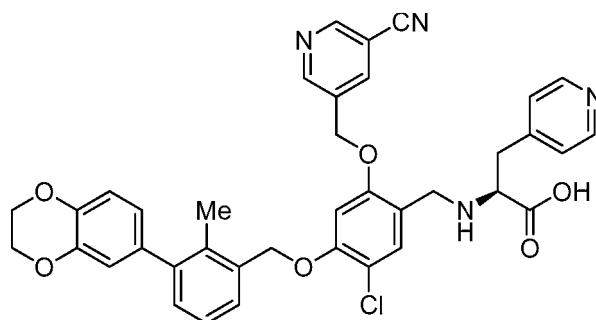
30 El material en bruto se purificó a través de LC/MS preparativa con las siguientes condiciones: Columna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 μ m; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Gradiente: 35-75 % de B durante 15 minutos, después una retención de 5 minutos a 100 % de B; Flujo: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron a través de evaporación por centrifugación. El rendimiento del producto fue de 17,8 mg y su pureza estimada mediante análisis LCMS fue del 100 %. RMN 1 H (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9,00 (s, 1H), 8,96 (s, 1H), 8,41 (s a, 2H), 8,38 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,25 (m, 3H), 7,18 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,07 (s, 1H), 6,93 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,78 (s, 1H), 6,76 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 5,29 (s, 2H), 5,23 (s, 2H), 4,29 (s, 4H), 3,73 (m, 2H), 3,35 (t, J = 6,6 Hz, 1H), 2,96 (m, 1H), 2,86 (m, 1H), 2,24 (s, 3H).

40 Se usaron dos inyecciones de LC/MS analítica para determinar la pureza final. Condiciones de inyección 1: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 μ m; Fase móvil A: de acetonitrilo:agua 5:95 con acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: de acetonitrilo:agua 95:5 con acetato amónico 10 mM; Temperatura: 50 $^{\circ}$ C; Gradiente: 0-100 % de B durante 3 minutos, después una retención de 0,5 minutos a 100 % de B; Flujo: 1,0 ml/min; Detección: UV a 220 nm. Ta = 1,77 min, ESI m/z 677,0 (M + H), 675,0 (M-H).

45

Condiciones de inyección 2: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 5:95 de metanol:agua con acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de metanol:agua con acetato amónico 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0-100 % de B durante 3 minutos, después una retención de 0,5 minutos a 100 % de B; Flujo: 0,5 ml/min; Detección: UV a 220 nm. Ta =3,39 min, ESI *m/z* 677,0 (M + H), 675,1 (M-H).

5 **Ejemplo 2011: Ácido (S)-2-((5-cloro-2-((5-cianopiridin-3-il)metoxi)-4-((3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)bencil)amino)-3-(piridin-4-il)propanoico**

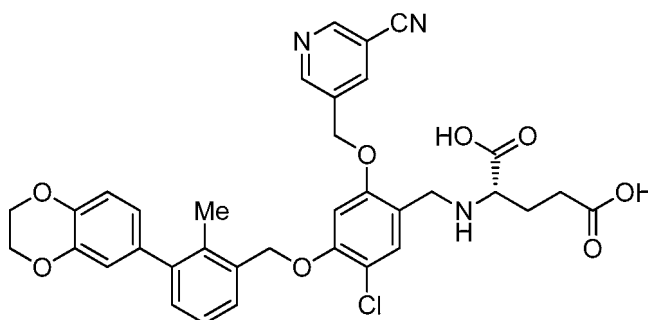


10 El material en bruto se purificó a través de LC/MS preparativa con las siguientes condiciones: Columna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Gradiente: 35-75 % de B durante 15 minutos, después una retención de 5 minutos a 100 % de B; Flujo: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron a través de evaporación por centrifugación. El rendimiento del producto fue de 12,5 mg y su pureza estimada mediante análisis LCMS fue del 96 %. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,00 (s, 1H), 8,96 (s, 1H), 8,39 (m, 3H), 7,43 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,25-7,21 (m, 3H), 7,17 (m, 1H), 7,06 (s, 1H), 6,93 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,78 (s, 1H), 6,76 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 5,29 (s, 2H), 5,23 (s, 2H), 4,28 (s, 4H), 3,76 (m, 2H), 3,42 (t, *J* = 6,4 Hz, 1H), 2,98 (m, 1H), 2,87 (m, 1H), 2,23 (s, 3H).

20 Se usaron dos inyecciones de LC/MS analítica para determinar la pureza final. Condiciones de inyección 1: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: de acetonitrilo:agua 5:95 con acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: de acetonitrilo:agua 95:5 con acetato amónico 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0-100 % de B durante 3 minutos, después una retención de 0,5 minutos a 100 % de B; Flujo: 1,0 ml/min; Detección: UV a 220 nm. Ta =1,74 min, ESI *m/z* 677,0 (M + H), 675,3 (M-H).

30 Condiciones de inyección 2: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 5:95 de metanol:agua con acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de metanol:agua con acetato amónico 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0-100 % de B durante 3 minutos, después una retención de 0,5 minutos a 100 % de B; Flujo: 0,5 ml/min; Detección: UV a 220 nm. Ta =2,56 min, ESI *m/z* 677,1 (M + H), 675,1 (M-H).

Ejemplo 2012: Ácido (S)-2-((5-cloro-2-((5-cianopiridin-3-il)metoxi)-4-((3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)bencil)amino)pentanodioico



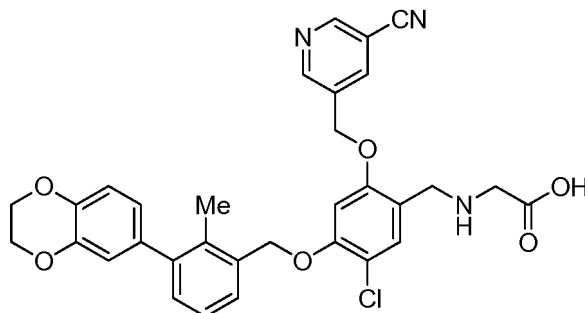
35 El material en bruto se purificó a través de LC/MS preparativa con las siguientes condiciones: Columna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Gradiente: 25-65 % de B durante 15 minutos, después una retención de 5 minutos a 100 % de B; Flujo: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron a través de evaporación por centrifugación. El rendimiento del producto fue de 4,1 mg y su pureza estimada mediante análisis LCMS fue del 100 %.

45 Se usaron dos inyecciones de LC/MS analítica para determinar la pureza final. Condiciones de inyección 1: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: de acetonitrilo:agua 5:95 con acetato

amónico 10 mM; Fase móvil B: de acetonitrilo:agua 95:5 con acetato amónico 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 % de B, 0-100 % de B durante 3 minutos, después una retención de 0,5 minutos a 100 % de B; Flujo: 1 ml/min; Detección: UV a 220 nm. Ta =1,47 min, ESI m/z 658,6 (M + H), 656,6 (M-H).

- 5 Condiciones de inyección 2: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 μ m; Fase móvil A: 5:95 de metanol:agua con acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de metanol:agua con acetato amónico 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 % de B, 0-100 % de B durante 3 minutos, después una retención de 0,5 minutos a 100 % de B; Flujo: 0,5 ml/min; Detección: UV a 220 nm. Ta =2,58 min, ESI m/z 658,7 (M + H), 656,6 (M-H).

10 **Ejemplo 2013: Ácido 2-((5-cloro-2-((5-cianopiridin-3-il)metoxi)-4-((3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)bencil)amino)acético**



- 15 El material en bruto se purificó a través de LC/MS preparativa con las siguientes condiciones: Columna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 μ m; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Gradiente: 30-70 % de B durante 15 minutos, después una retención de 5 minutos a 100 % de B; Flujo: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron a través de evaporación por centrifugación. El rendimiento del producto fue de

20 5,7 mg y su pureza estimada mediante análisis LCMS fue del 100 %. RMN 1 H (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9,03 (d, J = 4,8 Hz, 2H), 8,51 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,45 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,25 (m, 1H), 7,19 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,14 (s, 1H), 6,93 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,79 (s, 1H), 6,76 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 5,37 (s, 2H), 5,28 (s, 2H), 4,29 (s, 4H), 3,98 (s, 2H), 3,12 (s, 2H), 2,24 (s, 3H).

- 25 Se usaron dos inyecciones de LC/MS analítica para determinar la pureza final. Condiciones de inyección 1: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 μ m; Fase móvil A: de acetonitrilo:agua 5:95 con acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: de acetonitrilo:agua 95:5 con acetato amónico 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 % de B, 0-100 % de B durante 3 minutos, después una retención de 0,5 minutos a 100 % de B; Flujo: 1 ml/min; Detección: UV a 220 nm. Ta =1,72 min, ESI m/z 586,2 (M + H), 584,1 (M-H).

- 30 Condiciones de inyección 2: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 μ m; Fase móvil A: 5:95 de metanol:agua con acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de metanol:agua con acetato amónico 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 % de B, 0-100 % de B durante 3 minutos, después una retención de 0,5 minutos a 100 % de B; Flujo: 0,5 ml/min; Detección: UV a 220 nm. Ta = 2,86 min, ESI m/z 586,2 (M + H), 584,1 (M-H).

35 **Métodos de LC-MS**

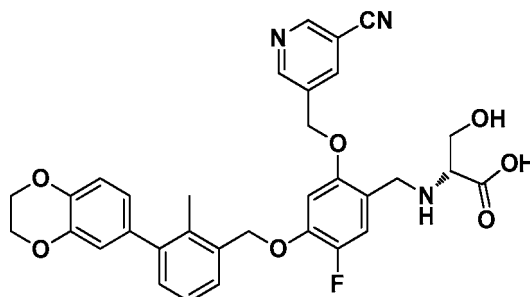
Condición N-1:

- 40 Columna = Phenomenex, 2,0 x 50 mm, 3 μ m
 % inicial de B = 0; % final de B = 100
 Tiempo de gradiente = 4 min; Tiempo de detención = 5 min
 Caudal = 0,8 ml/min; Longitud de onda = 220 nm
 Disolvente B = TFA al 0,1 % en metanol al 10 %/ agua al 90 %
 45 Disolvente B = TFA al 0,1% en metanol al 90%/ agua al 10%
 Temp. del horno = 40 °C

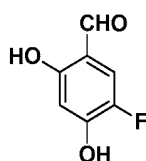
SCP-1

- 50 Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 μ m;
 Fase móvil A: de acetonitrilo:agua 5:95 con acetato amónico 10 mM;
 Fase móvil B: de acetonitrilo:agua 95:5 con acetato amónico 10 mM;
 Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 % de B, 0-100 % de B durante 3 minutos, después una retención de 0,5 minutos a 100 % de B;
 55 Flujo: 1 ml/min; Detección: UV a 220 nm.

Ejemplo 3000



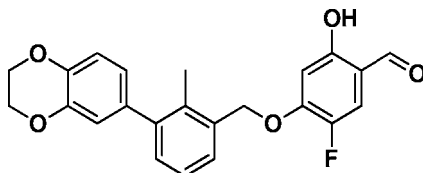
5 El ejemplo 3000, etapa a



10 A una solución del reactivo de fluoración de Selectfluor® (10,46 g, 29,5 mmol) en acetonitrilo (40 ml), se añadió 2,4-dihidroxibenzaldehído (3,0 g, 21,72 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 4 días. La reacción se diluyó con agua y EtOAc, la fase orgánica se separó y se lavó con NaCl saturado, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró para producir el producto bruto, que se purificó sobre gel de sílice (0-35 % de EtOAc/hex) para producir 5-fluoro-2,4-dihidroxibenzaldehído (0,9 g). RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 11,26 (s, 1H), 9,69 (s, 1H), 7,26 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 6,59 (d, J = 7,3 Hz, 1H).

15

El ejemplo 3000, etapa b

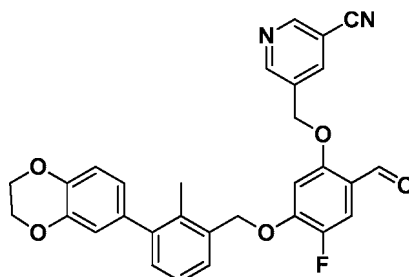


20 A una solución de (3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilfenil)metanol (1,642 g, 6,41 mmol), 5-fluoro-2,4-dihidroxibenzaldehído (1 g, 6,41 mmol) y trifetilfosfina (2,016 g, 7,69 mmol) en THF (40 ml) se añadió una solución de azodicarboxilato de diisopropilo (1,513 ml, 7,69 mmol) en THF (5 ml) gota a gota a 0 °C. La mezcla resultante se agitó a ta durante 3 días. El disolvente se retiró, a continuación el residuo se purificó mediante cromatografía en sílice (0-35 % de EtOAc/hexano) para producir 4-((3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)-5-fluoro-2-hidroxibenzaldehído (1,0 g, 2,54 mmol, 39,6 % de rendimiento). RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 11,40 (s, 1H), 9,69 (s, 1H), 7,43 - 7,35 (m, 1H), 7,28 - 7,23 (m, 3H), 6,92 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,86 - 6,76 (m, 2H), 6,65 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 5,20 (s, 2H), 4,32 (s, 4H), 2,32 - 2,23 (m, 3H). LC/MS (cond. N-I): [M+Na]⁺ 417,20, TR = 4,469 min.

25

El ejemplo 3000, etapa c

30



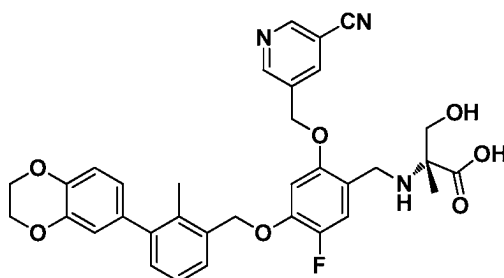
35 Una mezcla agitada de 4-((3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)-5-fluoro-2-hidroxibenzaldehído (0,23 g, 0,583 mmol), 5-(clorometil)nicotinonitrilo (0,089 g, 0,583 mmol) y Cs₂CO₃ (0,228 g, 0,700 mmol), NaI (8,7 mg, 0,058 mmol) en DMF (4 ml) se calentó a 75 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar a ta, se diluyó con agua y EtOAc, la fase orgánica se lavó con NaCl saturado,

se secó (Na_2SO_4) y se concentró. El residuo se purificó por gel de sílice (0-100 % de EtOAc en hexano) para producir 5-((5-((3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)-4-fluoro-2-formilfenoxi)metil)nicotinonitrilo (0,22 g, 0,431 mmol, 73,9 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. RMN ^1H (400 MHz, CLOROFORMO- d) δ 10,31 (d, $J=3,0$ Hz, 1H), 8,91 (dd, $J = 4,4; 2,1$ Hz, 2H), 8,09 (t, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,63 (d, $J = 11,0$ Hz, 1H), 7,39 - 7,35 (m, 1H), 7,26 (d, $J = 3,3$ Hz, 2H), 6,93 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 6,83 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 6,80 - 6,75 (m, 1H), 6,68 (d, $J = 6,3$ Hz, 1H), 5,26 (s, 2H), 5,20 (s, 2H), 4,32 (s, 4H), 2,30 (s, 3H). LC/MS (cond. N-I): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 533,20, TR = 4,334 min.

Ejemplo 3000

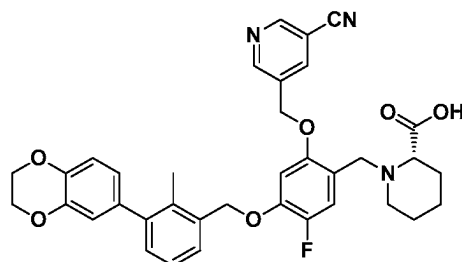
A un vial con tapón de rosca se añadió 5-((5-((3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)-4-fluoro-2-formilfenoxi)metil)nicotinonitrilo (0,045 g, 0,088 mmol), ácido (R)-2-amino-3-hidroxiopropanoico (0,030 g, 0,282 mmol), triacetoxihidrobórato de sodio (0,056 g, 0,264 mmol) y DMF (1 ml). El vial se tapó y la mezcla de reacción se agitó a ta durante 16 horas. La reacción se diluyó con EtOAc y agua, después se secó para producir el Ejemplo 3000 (0,035 g, 0,055 mmol, 62,9 % de rendimiento). LC/MS (cond. N-I): $[\text{M}+\text{H}]^+$ 600,25, RT = 3,594 min. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9,08-8,99 (m, 2H), 8,53 (t, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,42 (d, $J = 6,5$ Hz, 1H), 7,36 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 7,25 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,21 - 7,15 (m, 2H), 6,93 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6,81 - 6,73 (m, 2H), 5,38 - 5,21 (m, 4H), 4,29 (s, 4H), 4,03 - 3,93 (m, 2H), 3,70 (dd, $J = 11,3, 4,5$ Hz, 1H), 3,61 (dd, $J = 11,0, 6,3$ Hz, 1H), 3,15 (dd, $J = 6,3, 4,8$ Hz, 1H), 2,23 (s, 3H).

Ejemplo 3001



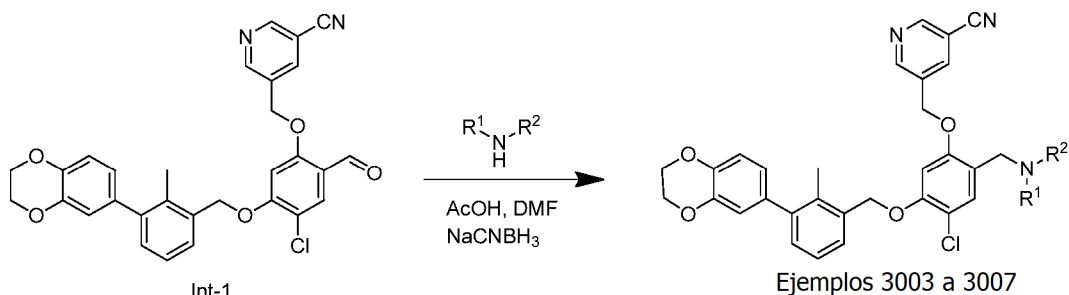
El Ejemplo 3001 se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para el Ejemplo 3000. LC/MS (cond. N-1): $[\text{M}+\text{H}]^+$ 614,25, Tr = 3,626 min. RMN ^1H (400 MHz, METANOL- d_4) δ ppm 8,96 (d, $J=2,0$ Hz, 1H), 8,89 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 8,42 (s, 1H), 7,39 - 7,29 (m, 2H), 7,21 - 7,13 (m, 2H), 7,05 (d, $J = 7,0$ Hz, 1H), 6,88 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 6,78 - 6,70 (m, 2H), 5,33 (s, 2H), 5,29 (s, 2H), 4,29 (s, 4H), 4,22 (s, 2H), 3,93 (d, $J = 12,0$ Hz, 1H), 3,72 (d, $J = 12,0$ Hz, 1H), 2,27 (s, 3H), 1,51 - 1,39 (m, 3H).

Ejemplo 3002



El Ejemplo 3002 se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para el Ejemplo 3000. El producto final se purificó mediante HPLC preparativa (Columna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 μm ; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Gradiente: 25-65 % de B durante 15 minutos; Flujo: 20 ml/min.). LC/MS (cond. N-1): $[\text{M}+\text{H}]^+$ 624,25, Tr = 3,669 min. RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) ppm 9,00 (d, $J=9,5$ Hz, 2H), 8,45 (s, 1H), 7,42 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 7,29 - 7,22 (m, 2H), 7,21 - 7,16 (m, 1H), 7,14 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 6,93 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 6,81 - 6,73 (m, 2H), 5,33 - 5,26 (m, 2H), 5,23 (s, 2H), 4,29 (s, 4H), 3,80 (d, $J = 13,9$ Hz, 1H), 3,65 (d, $J = 13,9$ Hz, 1H), 3,19-3,13 (m, 1H), 2,90 (m, 1H), 2,31 (d, $J = 6,2$ Hz, 1H), 2,23 (s, 3H), 1,80 (s a, 1H), 1,74 (s a, 1H), 1,50 (s a, 3H), 1,38 (s a, 1H).

Procedimiento general para aminación reductora del intermedio 1 con diversas aminas y aminoácidos:



5 Una mezcla de Int-1 (1 equiv.), la amina apropiada o aminoácido (3 equiv.) y AcOH (5 equiv.) en DMF se agitó a temperatura ambiente durante 4-16 horas. A continuación, se añadió cianoborohidruro de sodio (3 equiv.) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta que se completó la aminación reductora (normalmente durante la noche). El producto se purificó mediante HPLC preparativa con las condiciones siguientes: Columna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 μ m; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Gradiente: 20-60 % de B durante 30 minutos, después una retención de 5 minutos a 100 % de B; Flujo: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron a través de evaporación por centrifugación.

10 Se usó uno de los siguientes métodos de LC-MS para determinar la pureza final.

Condiciones 1 de LC-MS:

15 Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 μ m; Fase móvil A: de acetonitrilo:agua 5:95 con acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: de acetonitrilo:agua 95:5 con acetato amónico 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 % de B, 0-100 % de B durante 3 minutos, después una retención de 0,5 minutos a 100 % de B; Flujo: 1 ml/min; Detección: UV a 220 nm.

20 *Condiciones 2 de LC-MS:*

25 Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 μ m; Fase móvil A: 5:95 de metanol:agua con acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de metanol:agua con acetato amónico 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 % de B, 0-100 % de B durante 3 minutos, después una retención de 0,5 minutos a 100 % de B; Flujo: 0,5 ml/min; Detección: UV a 220 nm.

Ejemplo	-NR ¹ R ²	Método CL-EM	Tiempo de retención (min)	Obs. Masa iónica (M+H) ⁺
3003		1	1,73	642,5
3004		1	1,79	612,5
3005		1	1,63	630,3
3006	 (1 ^{er} diastereómero en eluir)	1	1,65	658,2

3007	 <p>(2° diastereómero en eluir)</p>	1	1,71	658,2
------	--	---	------	-------

Para los ejemplos 3008 a 3030 se utilizaron los siguientes métodos de purificación por LC-MS.

Condiciones de LCMS:

5 Condición ACN-TFA: Columna: Waters Aquity UPLC BEHC18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 99,95 % de agua con 0,05 % de ácido trifluoroacético; Fase móvil B: 99,95 % de acetonitrilo con 0,05 % de ácido trifluoroacético; Gradiente: 2 % de B, 2-98 % de B durante 1 minutos, después una retención de 0,5 minutos a 98 % de B; Flujo: 0,8 ml/min; Detección: UV a 220 nm o 254 nm.

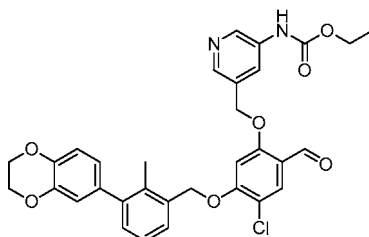
10 Condición ACN-AA: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: de acetonitrilo:agua 5:95 con acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: de acetonitrilo:agua 95:5 con acetato amónico 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 % de B, 0-100 % de B durante 3 minutos, después una retención de 0,5 minutos a 100 % de B; Flujo: 1 ml/min; Detección: UV a 220 nm o 254 nm.

15 Condición MeOH-AA: Columna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 5:95 de metanol:agua con acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de metanol:agua con acetato amónico 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 % de B, 0-100 % de B durante 3 minutos, después una retención de 0,5 minutos a 100 % de B; Flujo: 0,5 ml/min; Detección: UV a 220 nm o 254 nm.

20 *Condiciones de purificación:*

25 Condiciones de panificación generales para los productos finales: Columna: XBridge C18, 19 x mm, partículas de 5 µm. Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM. Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Gradiente: 0-100 % de B durante 10-20 minutos, después una retención de 0-10 minutos a 100 % de B; Flujo: 20 ml/min; El gradiente y los tiempos de retención pueden variarse opcionalmente para compuestos individuales. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron a través de evaporación por centrifugación.

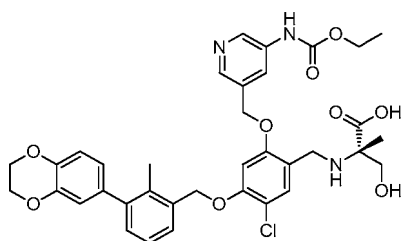
30 **Ejemplo 3008:** (5-((4-cloro-5-((3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)-2-formilfenoxi)metil)piridin-3-il)carbamato de etilo



35 Una mezcla agitada de 5-cloro-4-((3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)-2-hidroxibenzaldehído (0,071 g, 0,173 mmol), clorhidrato de (5-clorometil)piridin-3-il)carbamato de etilo (0,056 g, 0,225 mmol), carbonato de cesio (0,169 g, 0,519 mmol) y yoduro de sodio (3 mg, 0,02 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (3 ml) se calentó a 75 °C (baño de aceite) durante 90 minutos. La reacción se enfrió, se diluyó con diclorometano, y se lavó con agua (2x10 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a presión reducida, dando el

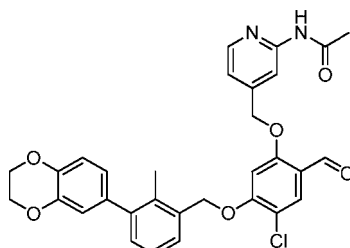
40 producto en forma de un sólido pulverulento de color amarillo tras la trituración con éter dietílico. LCMS (Condición ACN-TFA, ES+) M+H = 589,2, 1,08 minutos, masa exacta calculada = 588,17. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 10,39 (s, 1H), 8,28 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,64 (s a, 1H), 7,41 - 7,36 (m, 1H), 7,26 - 7,23 (m, 2H), 7,08 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 6,92 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 6,83 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 6,78 (dd, *J* = 8,2; 2,1 Hz, 1H), 6,60 (s, 1H), 5,22 (s, 2H), 5,18 (s, 2H), 4,32 (s, 4H), 4,25 (c, *J* = 7,1 Hz, 2H), 2,27 (s, 3H), 1,33 (t, *J* = 1,2 Hz, 3H).

45 **Ejemplo 3009:** Ácido (S)-2-((5-cloro-4-((3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)-2-((5-(etoxicarbonil)amino)piridin-3-il)metoxi)bencil)amino)-3-hidroxi-2-metilpropanoico



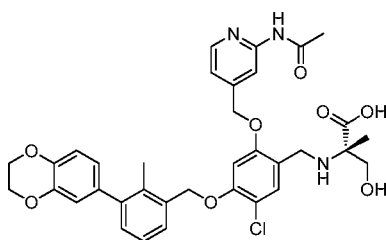
Una solución de (5-((4-cloro-5-((3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)-2-formilfenoxi)metil)piridin-3-il)carbamato de etilo (0,042 g, 0,071 mmol) y ácido (S)-2-amino-3-hidroxi-2-metilpropanoico (0,027 g, 0,227 mmol) en N,N-dimetilformamida seca (0,75 ml) se trató con ácido acético glacial (10 μ l, 0,175 mmol) y se agitó durante 30 minutos. A la mezcla se le añadió triacetoxiborohidruro sódico (0,045 g, 0,214 mmol), y la reacción se agitó durante 3 horas. Se añadieron periódicamente porciones adicionales de aminoácido y triacetoxiborohidruro de sodio hasta que el control con LCMS indicó que no había más progresión de la reacción. La reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a presión reducida. El material en bruto se purificó mediante un método general para la purificación con LCMS preparativa. LCMS (Condición ACN-AA, ES+) M+H = 692,5, 1,76 minutos, masa exacta calculada = 691,23. RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 8,24 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,41 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,28 - 7,12 (m, 3H), 7,09 (s, 1H), 6,92 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,80 - 6,67 (m, 2H), 5,30 (s a, 2H), 5,23 (s a, 2H), 4,27 (s, 4H), 4,11 (c, J = 7,1 Hz, 2H), 3,99 (s a, 2H), 3,89 (s, 1H), 3,69 - 3,53 (m, 4H), 2,21 (s, 3H), 1,27 (s, 3H), 1,21 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

Ejemplo 3010: N-(4-((4-cloro-5-((3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)-2-formilfenoxi)metil)piridin-2-il)acetamida



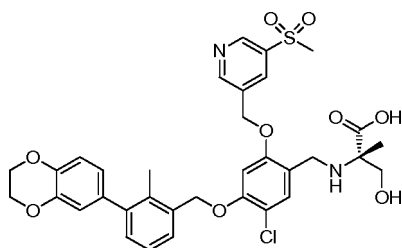
Se preparó de la misma manera que en el Ejemplo 3008. LCMS (Condición ACN-TFA, ES+): M+H = 559,3, 1,02 minutos, masa exacta calculada = 558,16. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 10,39 (s, 1H), 8,34 - 8,25 (m, 2H), 7,95 (s a, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,43 - 7,35 (m, 1H), 7,26 - 7,23 (m, 2H), 7,15 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 6,93 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,84 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,81 - 6,76 (m, 1H), 6,60 (s, 1H), 5,22 (s, 2H), 5,18 (s, 2H), 4,32 (s, 4H), 2,27 (s, 3H), 2,22 (s, 3H).

Ejemplo 3011: Ácido (S)-2-((2-((2-acetamidopiridin-4-il)metoxi)-5-cloro-4-((3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)bencil)amino)-3-hidroxi-2-metilpropanoico



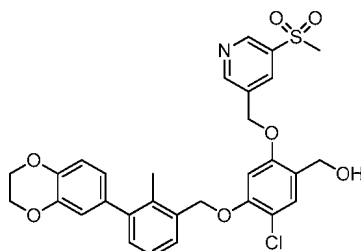
Se preparó de la misma manera que en el Ejemplo 3009. LCMS (Condición ACN-AA, ES+) M+H = 662,5, 1,60 minutos, masa exacta calculada = 661,22. RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ : 8,28 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,69 - 7,55 (m, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,37 - 7,23 (m, 2H), 7,16 - 7,10 (m, 2H), 6,90 (s, 1H), 6,87 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,73-6,68 (m, 2H), 5,33 (s, 2H), 5,21 (s, 2H), 4,27 (s, 4H), 4,27 (s, 1H), 4,03 - 3,72 (m, 2H), 2,22 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 1,48 (s, 3H).

Ejemplo 3012: Ácido (S)-2-((5-cloro-4-((3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)-2-((5-(metilsulfonil)piridin-3-il)metoxi)bencil)amino)-3-hidroxi-2-metilpropanoico



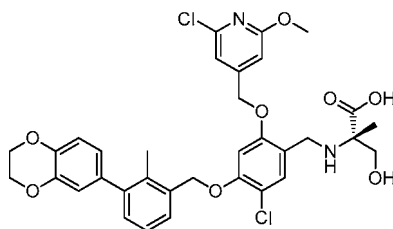
Se preparó de la misma manera que en el Ejemplo 3009. LCMS (Condición ACN-AA, ES+) M+H = 683,2, 1,63 minutos, masa exacta calculada = 682,18. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ: 9,07 (s, 1H), 9,04 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,46 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,29 - 7,22 (m, 1H), 7,21 - 7,14 (m, 2H), 6,92 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,79-6,69 (m, 2H), 5,41 (s, 2H), 5,28 (s, 2H), 4,27 (s, 4H), 4,00 (s a, 2H), 3,63 (d, J = 11,7 Hz, 1H), 3,37 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 1,23 (s, 3H); LCMS (ES+) M+H = 683,1. Nota: la señal de metilo se enmascaró parcialmente.

Ejemplo 3013: (5-cloro-4-([3-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-2-metilfenil]metoxi)-2-[(5-metanosulfonilpiridin-3-il)metoxi]fenil)metanol



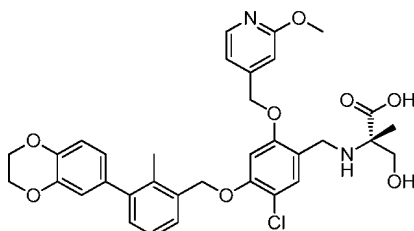
Este producto se aisló como subproducto a partir de la preparación del ejemplo 3012. LCMS (Condición MeOH-AA, ES+) M+H = 582,0, 2,87 minutos, masa exacta calculada = 581,13. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ: 9,06 (s, 1H), 9,00 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 7,45 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,28 - 7,20 (m, 1H), 7,17 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,12 (s, 1H), 6,92 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,81 - 6,70 (m, 2H), 5,39 (s, 2H), 5,23 (s, 2H), 4,47 (d, J = 5,1 Hz, 2H), 4,27 (s, 4H), 3,35 (s, 3H), 2,24 (s, 3H).

Ejemplo 3014: Ácido (S)-2-((5-cloro-2-((2-cloro-6-metoxipiridin-4-il)metoxi)-4-((3-(2,3-dihidrobenzo [b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)bencil)amino)-3-hidroxi-2-metilpropanoico



Se preparó de la misma manera que en el Ejemplo 3009. LCMS (Condición ACN-AA, ES+) M+H = 669,6, 1,88 minutos, masa exacta calculada = 668,17. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ: 7,53 (s, 1H), 7,37 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,22 - 7,11 (m, 2H), 7,00 (s, 1H), 6,95 (s, 1H), 6,92 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,76 (s, 1H), 6,73 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 5,27 (s, 2H), 5,23 (s, 2H), 4,27 (s, 4H), 3,95 (s a, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,65 - 3,60 (m, 1H), 3,54 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 2,22 (s, 3H), 1,26 (s, 3H).

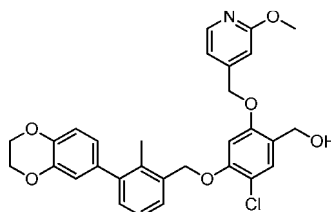
Ejemplo 3015: Ácido (2S)-2-(((5-cloro-4-([3-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-2-metilfenil]metoxi)-2-[(2-metoxipiridin-4-il)metoxi]fenil)metil)amino)-3-hidroxi-2-metilpropanoico



Se preparó de la misma manera que en el Ejemplo 3009. LCMS (Condición MeOH-AA, ES-) M-H = 633,2, 2,88

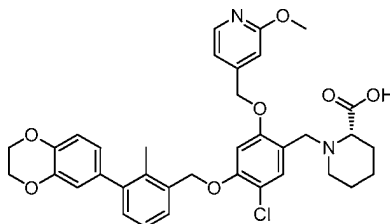
minutos, masa exacta calculada = 634,21. RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8,15 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,38 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 7,24 - 7,18 (m, 1H), 7,18 - 7,10 (m, 2H), 7,04 (s, 1H), 6,95 - 6,87 (m, 2H), 6,80 - 6,68 (m, 2H), 5,26 (s, 2H), 5,23 (s, 2H), 4,27 (s, 4H), 3,97 (s, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,64 (d, $J = 11,0$ Hz, 1H), 3,55 (d, $J = 11,4$ Hz, 1H), 2,22 (s, 3H), 1,26 (s, 3H).

5 **Ejemplo 3016:** (5-cloro-4-{ [3-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-2-metilfenil]metoxi}-2-[(2-metoxipiridin-4-il)metoxi]fenil)metanol



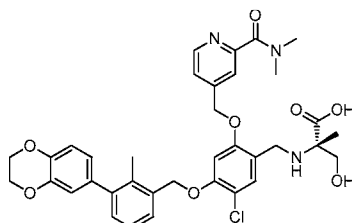
10 Este producto se aisló como subproducto a partir de la preparación del ejemplo 3015. LCMS (Condición MeOH-AA, ES+) M+H = 534,4, 3,18 minutos, masa exacta calculada = 533,16. RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 8,15 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 7,38 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,23 - 7,17 (m, 1H), 7,17 - 7,11 (m, 1H), 7,03 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 6,99 (s, 1H), 6,92 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,85 (s, 1H), 6,78 - 6,68 (m, 2H), 5,22 (s, 2H), 5,19 (s, 2H), 4,49 (d, $J = 5,5$ Hz, 2H), 4,27 (s, 4H), 3,84 (s, 3H), 2,21 (s, 3H).

15 **Ejemplo 3017:** Ácido (S)-1-(5-cloro-4-((3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)-2-((2-metoxipiridin-4-il)metoxi)bencil)piperidin-2-carboxílico



20 Una suspensión de 5-cloro-4-((3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)-2-((2-metoxipiridin-4-il)metoxi)benzaldehído (0,037 g, 0,070 mmol) y ácido (S)-piperidin-2-carboxílico (0,013 g, 0,104 mmol) en *N,N*-dimetilformamida seca (0,9 ml) y ácido acético glacial (0,100 ml) se agitó durante 20 minutos, se trató con complejo de borano-2-picolina (0,015 g, 0,139 mmol), y después se agitó durante 16 horas. La reacción se diluyó con agua y acetato de etilo, después se inactivó mediante la adición de una solución saturada de bicarbonato sódico. La capa orgánica se concentró y el residuo se purificó mediante el procedimiento general para la purificación por LCMS preparativa. LCMS (Condición ACN-AA, ESI+) M+H = 645,05, 1,88 minutos, masa exacta calculada = 644,23. RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 8,16 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,41 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,26 - 7,19 (m, 1H), 7,19 - 7,13 (m, 1H), 7,05 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 7,03 (s, 1H), 6,92 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,88 (s, 1H), 6,77 (s, 1H), 6,76 - 6,71 (m, 1H), 5,23 (s, 2H), 5,20 (s, 2H), 4,27 (s, 4H), 3,89 (s, 1H), 3,84 - 3,77 (m, 1H), 3,68 (d, $J = 13,9$ Hz, 1H), 3,17 (dd, $J = 7,7$; 4,0 Hz, 1H), 2,96 - 2,89 (m, 1H), 2,37 - 2,26 (m, 1H), 2,22 (s, 3H), 1,80 (s a, 1H), 1,72 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 1,49 (s a, 3H), 1,37 (s a, 1H).

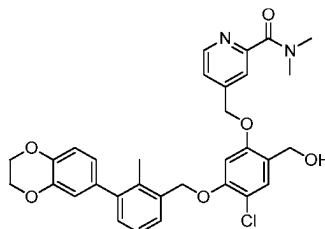
35 **Ejemplo 3018:** Ácido (S)-2-((5-cloro-4-((3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)-2-((2-dimetilcarbamoil)piridin-4-il)metoxi)bencil)amino)-3-hidroxi-2-metilpropanoico



40 Una solución de 4-((4-cloro-5-((3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metil bencil)oxi)-2-formilfenoxi)metil)-*N,N*-dimetilpicolinamida (0,035 g, 0,061 mmol) y ácido (S)-2-amino-3-hidroxi-2-metilpropanoico (0,022 g, 0,183 mmol) en *N,N*-dimetilformamida seca (1,0 ml) se agitó durante 2 horas, después se trató con triacetoxiborohidruro sódico (0,039 g, 0,183 mmol), y se agitó durante 40 horas. La reacción se trató con cianoborohidruro sódico (0,023 g, 0,366 mmol), y la reacción se agitó durante 18 horas. La reacción se repartió entre acetato de etilo y bicarbonato sódico acuoso saturado, y la capa orgánica se concentró a presión reducida. El residuo se suspendió en *N,N*-dimetilformamida, se filtró a través de un tapón de algodón y el material bruto se purificó a través de condiciones de

purificación de LCMS preparativa generales. LCMS (Condición ACN-AA, ES+) M+H = 676,2, 1,62 minutos, masa exacta calculada = 675,23. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ: 8,57 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,69 - 7,62 (m, 2H), 7,56 (s, 1H), 7,42 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,39 - 7,26 (m, 1H), 7,25-7,20 (m, 1H), 7,19 - 7,13 (m, 1H), 7,09 (s, 1H), 6,92 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,79 - 6,70 (m, 2H), 5,35 (s, 2H), 5,24 (s, 2H), 4,27 (s, 4H), 4,04 (s, 2H), 3,67 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 3,57 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 3,00 (s, 3H), 2,91 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 1,27 (s, 3H).

Ejemplo 3019: 4-(4-cloro-5-[[3-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-2-metilfenil]metoxi]-2-(hidroximetil)fenoximetil)-N,N-dimetilpiridina-2-carboxamida



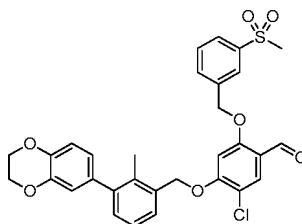
10

Este producto se aisló como subproducto a partir de la preparación del ejemplo 3018. LCMS (Condición ACN-AA, ES+) M+H = 575,1, 2,00 minutos, masa exacta calculada = 574,19. RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,58 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,52 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,26 - 7,18 (m, 1H), 7,18-7,12 (m, 1H), 7,03 (s, 1H), 6,92 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,79 - 6,70 (m, 2H), 5,32 (s, 2H), 5,20 (s, 2H), 4,51 (s, 2H), 4,27 (s, 4H), 3,00 (s, 3H), 2,92 (s, 3H), 2,22 (s, 3H).

15

Ejemplo 3020: 5-cloro-4-((3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)-2-((3-(metilsulfonil)bencil)oxi)benzaldehído

20

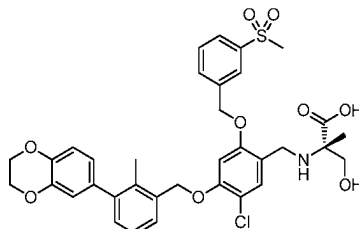


25

Se preparó de la misma manera que en el Ejemplo 3008. LCMS (Condición ACN-TFA, ES+) M+Na = 601,2, 1,14 minutos, masa exacta calculada = 578,12. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 10,30 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,99 - 7,93 (m, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,75 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,67 - 7,62 (m, 1H), 7,44 - 7,38 (m, 1H), 7,27 - 7,23 (m, 2H), 6,92 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,82 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,77 (dd, J = 8,3, 2,0 Hz, 1H), 6,68 (s, 1H), 5,24 (s, 2H), 5,22 (s, 2H), 4,31 (s, 4H), 3,09 (s, 3H), 2,29 (s, 3H).

Ejemplo 3021: Ácido (S)-2-((5-cloro-4-((3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)-2-((3-(metilsulfonil)bencil)oxi)bencil)amino)-3-hidroxi-2-metilpropanoico

30

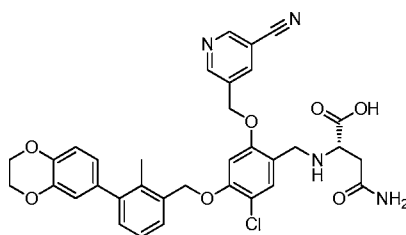


Se preparó de la misma manera que en el Ejemplo 3009. LCMS (Condición MeOH-AA, ES+) M+H = 682,7, 2,70 minutos, masa exacta calculada = 681,18. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ: 8,12 (s, 1H), 7,92 (dd, J = 15,8; 7,7 Hz, 2H), 7,68 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,45 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,30 - 7,21 (m, 1H), 7,21 - 7,09 (m, 2H), 6,92 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,83 - 6,68 (m, 2H), 5,37 (s, 2H), 5,26 (s, 2H), 4,27 (s, 4H), 3,97 (s, 2H), 3,65 - 3,58 (m, 1H), 3,52 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 3,24 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 1,23 (s, 3H).

35

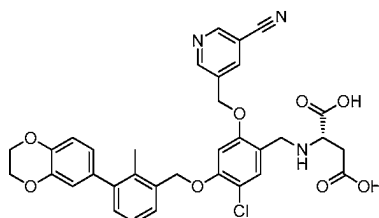
Ejemplo 3022: Ácido (S)-4-amino-2-((5-cloro-2-((5-cianopiridin-3-il)metoxi)-4-((3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)bencil)amino)-4-oxobutanoico

40



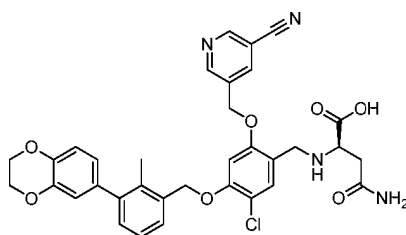
Una solución de 5-((4-cloro-5-((3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)-2-formilfenoxi)metil)nicotinonitrilo (0,025 g, 0,047 mmol) y L-asparagina (0,021 g, 0,159 mmol) en *N,N*-dimetilformamida seca (0,70 ml) se trató con ácido acético (0,014 ml, 0,237 mmol) y la mezcla se agitó durante 30 minutos. A la mezcla se le añadió cianoborohidruro sódico (8,94 mg, 0,142 mmol) y la reacción se agitó durante 16 horas. La reacción se filtró (filtro de punta de jeringa de 0,45 μ m) y el filtrado se purificó mediante un método general para la purificación por LCMS preparativa. LCMS (Condición MeOH-AA, ES+) M+H = 643,2, 2,67 minutos, masa exacta calculada = 642,19. $\frac{3}{4}$ RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9,01 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 8,49 (s, 1H), 7,65 (s a, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,43 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,27 - 7,20 (m, 1H), 7,17 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,13 (s, 1H), 7,00 (s a, 1H), 6,92 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 6,80 - 6,72 (m, 2H), 5,36 (s, 2H), 5,26 (s, 2H), 4,28 (s, 4H), 4,04 - 3,92 (m, 2H), 3,38 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 2,64 - 2,56 (m, 1H), 2,40 (dd, J = 16,3; 8,3 Hz, 1H), 2,23 (s, 3H).

Ejemplo 3023: Ácido (S)-2-((5-cloro-2-((5-cianopiridin-3-il)metoxi)-4-((3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)bencil)amino)succínico



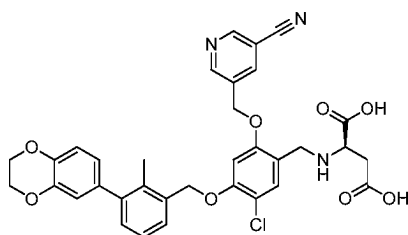
Se preparó de la misma manera que en el Ejemplo 3022. LCMS (Condición MeOH-AA, ES+) M+H = 644,1, 2,58 minutos, masa exacta calculada = 643,17. RMN 1 H (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9,01 (s, 1H), 8,99 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 7,47 - 7,38 (m, 2H), 7,23 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,16 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,10 (s, 1H), 6,92 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,81 - 6,70 (m, 2H), 5,34 (s, 2H), 5,24 (s, 2H), 4,27 (s, 4H), 3,94 - 3,80 (m, 2H), 3,23 (a, 1H), 2,46 (m, 1H), 2,39 - 2,29 (m, 1H), 2,22 (s, 3H).

Ejemplo 3024: Ácido (R)-4-amino-2-((5-cloro-2-((5-cianopiridin-3-il)metoxi)-4-((3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)bencil)amino)-4-oxobutanoico



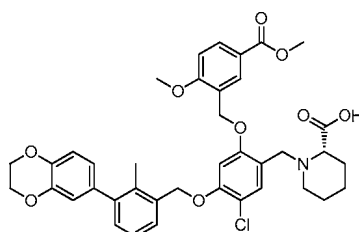
Se preparó de la misma manera que en el Ejemplo 3022. LCMS (Condición ACN-AA, ES+) M+H = 643,2, 1,68 minutos, masa exacta calculada = 642,19. RMN 1 H (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 9,01 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 8,49 (s, 1H), 7,70 (s a, 1H), 7,47 - 7,39 (m, 2H), 7,27 - 7,21 (m, 1H), 7,17 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,12 (s, 1H), 6,96 (s a, 1H), 6,92 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,80 - 6,71 (m, 2H), 5,35 (s, 2H), 5,25 (s, 2H), 4,28 (s, 4H), 4,02 - 3,86 (m, 3H), 3,33 (s a, 1H), 2,61 - 2,55 (m, 1H), 2,37 (dd, J = 16,0, 8,3 Hz, 1H), 2,23 (s, 3H), 1,90 (s, 1H).

Ejemplo 3025: Ácido (R)-2-((5-cloro-2-((5-cianopiridin-3-il)metoxi)-4-((3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)bencil)amino)succínico



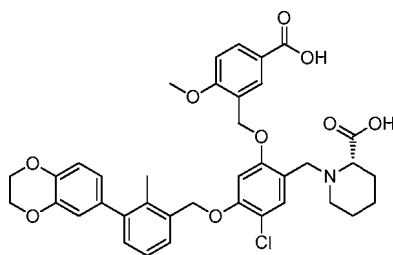
Se preparó de la misma manera que en el Ejemplo 3022. LCMS (Condición ACN-AA, ES+) M+H = 644,2, 1,48 minutos, masa exacta calculada = 643,17. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ: 9,00 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 8,48 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,42 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,23 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,12 (s, 1H), 6,92 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,80 - 6,71 (m, 2H), 5,35 (s, 2H), 5,26 (s, 2H), 4,27 (s, 4H), 4,07 - 4,01 (m, 1H), 4,00 - 3,94 (m, 1H), 2,66 (dd, J = 16,1, 8,4 Hz, 1H), 2,23 (s, 3H); algunos picos de producto fueron oscurecidos por el disolvente.

Ejemplo 3026: Ácido (S)-1-(5-cloro-4-((3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)-2-((2-metoxi-5-(metoxicarbonil)bencil)oxi)bencil)piperidin-2-carboxílico



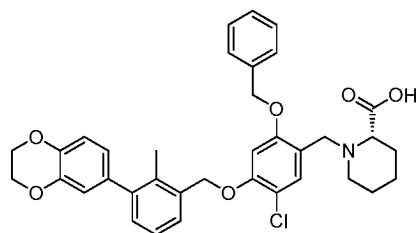
Se preparó de la misma manera que en el Ejemplo 3022. LCMS (Condición MeOH-AA, ES+) M+H = 702,9, 3,11 minutos, masa exacta calculada = 701,24. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ: 8,06 (s, 1H), 7,96 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,44 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,27 - 7,20 (m, 1H), 7,16 (dd, J = 7,6; 5,5 Hz, 2H), 7,08 (s, 1H), 6,90 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,80 - 6,65 (m, 2H), 5,22 (s, 2H), 5,19 (s, 2H), 4,26 (s, 4H), 3,89 (s, 3H), 3,17 (s, 2H), 2,94 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 2,36 (s a, 1H), 2,22 (s, 3H), 1,84 (s a, 1H), 1,67 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 1,49 (s a, 3H), 1,32 (s a, 1H); varias señales fueron oscurecidas por el disolvente.

Ejemplo 3027: Ácido (S)-1-(2-((5-carboxi-2-metoxibencil)oxi)-5-cloro-4-((3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)bencil)piperidin-2-carboxílico



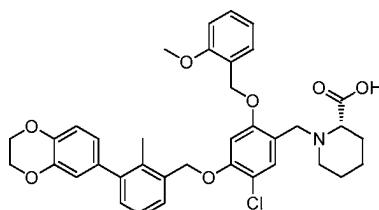
Una solución de ácido (S)-1-(2-((5-carboxi-2-metoxibencil)oxi)-5-cloro-4-((3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)bencil)piperidin-2-carboxílico (0,01442 g, 0,021 mmol) en metanol seco (0,5 ml) se trató con hidróxido de litio monohidrato (8,62 mg, 0,205 mmol) y se agitó con calentamiento (baño de aceite a 65 °C) durante 45 minutos. La reacción se enfrió, después se filtró (filtro de punta de jeringa de 0,45 μm) y el filtrado se purificó mediante un método general para la purificación por LCMS preparativa. LCMS (Condición ACN-AA, ES+) M+H = 688,3, 1,54 minutos, masa exacta calculada = 687,22. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,07 (s, 1H), 7,93 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,50 - 7,39 (m, 2H), 7,30 - 7,22 (m, 1H), 7,18 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,14 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,10 (s, 1H), 6,92 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,79 - 6,72 (m, 2H), 5,24 (s, 2H), 5,19 (s, 2H), 4,27 (s, 4H), 3,89 (s, 3H), 3,83 (d, J = 13,9 Hz, 1H), 3,68 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 3,11 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 2,92 (s a, 1H), 2,35 (s a, 1H), 2,24 (s, 3H), 1,81 (s a, 1H), 1,66 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 1,49 (s a, 3H), 1,33 (d, J = 5,9 Hz, 1H).

Ejemplo 3028: Ácido (S)-1-(2-(benciloxi)-5-cloro-4-((3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)bencil)piperidin-2-carboxílico



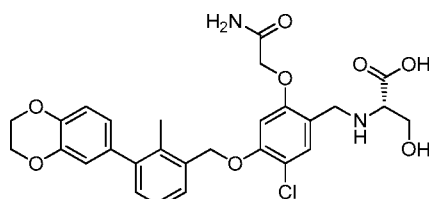
Se preparó de la misma manera que en el Ejemplo 3022. LCMS (Condición ACN-AA, ES+) M+H = 614,3, 1,96 minutos, masa exacta calculada = 613,22. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ: 7,49 - 7,37 (m, 6H), 7,36 - 7,31 (m, 1H), 7,28 - 7,21 (m, 1H), 7,18 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,09 (s, 1H), 6,92 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,80 - 6,72 (m, 2H), 5,22 (s, 2H), 5,21 (s, 2H), 4,28 (s, 4H), 3,77 (d, J = 13,9 Hz, 1H), 3,65 (d, J = 14,3 Hz, 1H), 3,16 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 2,89 (s a, 1H), 2,31 (s a, 1H), 2,24 (s, 3H), 1,80 (s a, 1H), 1,70 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 1,48 (s a, 3H), 1,36 (s a, 1H).

Ejemplo 3029: Ácido (S)-1-(5-cloro-4-((3-(2,3-dihydrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)-2-((2-metoxibencil)oxi)bencil)piperidin-2-carboxílico



Se preparó de la misma manera que en el Ejemplo 3022. LCMS (Condición MeOH-AA, ES+) M+H = 644,2, 3,02 minutos, masa exacta calculada = 643,23. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ: 7,48 (s, 1H), 7,44 (dd, J = 10,6; 8,1 Hz, 2H), 7,35 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,28 - 7,22 (m, 1H), 7,18 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,13 (s, 1H), 7,06 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,96 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 6,91 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,80 - 6,70 (m, 2H), 5,25 (s a, 2H), 5,19 (s, 2H), 4,26 (s, 4H), 4,12 - 4,06 (m, 1H), 4,03 - 3,96 (m, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,62 (s a, 1H), 3,12 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 2,66 (s a, 1H), 2,23 (s, 3H), 2,00 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 1,70 (d, J = 10,3 Hz, 1H), 1,58 (s a, 3H), 1,41 (s a, 1H).

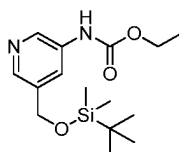
Ejemplo 3030: Ácido (S)-2-((2-(2-amino-2-oxoetoxi)-5-cloro-4-((3-(2,3-dihydrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)bencil)amino)-3-hidroxi)propanoico



Se preparó de la misma manera que en el Ejemplo 3022. LCMS (Condición ACN-AA, ES+) M+H = 557,3, 1,49 minutos, masa exacta calculada = 556,16. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 9,18 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 7,43 (t, J = 4,5 Hz, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,25 (d, J = 4,5 Hz, 2H), 6,91 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,83 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,80 - 6,73 (m, 2H), 5,36 - 5,25 (m, 1H), 5,23 - 5,11 (m, 3H), 4,30 (s, 4H), 3,77 (s, 3H), 3,68 - 3,56 (m, 1H), 3,36 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 1,61 (s a, 2H).

Preparación de intermedios:

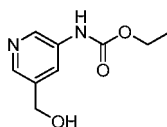
(5-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)piridin-3-il)carbamato de etilo



Una solución fría (baño de hielo a 0 °C) de 5 - (((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)piridin-3-amina (0,100 g, 0,419 mmol) en diclorometano seco (2,0 ml) se trató con base de Hunig (0,110 ml, 0,629 mmol) seguido de clorocarbato de etilo (0,048 ml, 0,503 mmol). La reacción se agitó durante 10 minutos, se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora. La reacción se trató con hidróxido sódico, 0,2 N en metanol (3,15 ml, 0,629 mmol), y se agitó durante

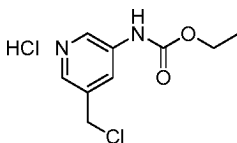
3 horas. Se añadió hidróxido sódico acuoso 1,0 N adicional (1,0 ml) y la reacción se agitó durante 16 horas. La reacción se calentó (baño de agua a 45 °C), se agitó durante 2 horas, después se concentró a presión reducida y se diluyó con diclorometano y agua. La capa orgánica se lavó con salmuera, después se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar un sólido de color blanquecino que se usó directamente en la reacción siguiente. LCMS (Condición ACN-TFA, ES+) M+H = 311,2, 0,94 minutos, masa exacta calculada = 310,17.

(5-(hidroximetil)piridin-3-il)carbamato de etilo



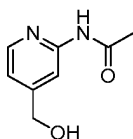
Una solución de (5-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)piridin-3-il)carbamato de etilo (0,130 g, 0,419 mmol) en THF seco (5 ml) se trató con fluoruro de tetrabutilamonio sólido (0,329 g, 1,257 mmol) y ácido acético glacial (0,072 ml, 1,257 mmol). La reacción se agitó durante 30 minutos, después se diluyó con acetato de etilo (15 ml) y se lavó con agua (2 x 10 ml). La capa orgánica se secó después sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a presión reducida, dando el producto (0,050 g, 0,255 mmol, rendimiento del 60,8 %) en forma de un sólido de color blanquecino. El material se purificó por cromatografía en columna, columna de 40 g, acetato de etilo/Hexanos al 10-80 %, dando el producto (0,050 g, 0,255 mmol, rendimiento del 60,8 %) en forma de un sólido pulverulento de color blanco. LCMS (Condición MeOH-AA, ES+) M+H = 197,1, 1,39 minutos, masa exacta calculada = 196,08. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,24 (d, *J* = 4,9 Hz, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,05 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 4,77 (d, *J* = 6,1 Hz, 2H), 4,27 (c, *J* = 7,2 Hz, 2H), 1,35 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H).

Clorhidrato de (5-(clorometil)piridin-3-il)carbamato de etilo



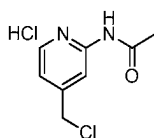
Una solución de (5-(hidroximetil)piridin-3-il)carbamato de etilo (0,050 g, 0,255 mmol) en diclorometano seco (3 ml) se trató con cloruro de tionilo (0,112 ml, 1,529 mmol), se agitó durante 3 horas, después se concentró a presión reducida para proporcionar el producto en forma de un sólido de color blanco, y que se usó inmediatamente en el experimento siguiente. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ: 11,26 (s a, 1H), 8,63 (s a, 1H), 8,24 (s a, 1H), 7,41 (s a, 1H), 4,69 (s, 2H), 4,34 (c, *J* = 6,9 Hz, 2H), 1,37 (t, *J* = 6,8 Hz, 3H).

N-(4-(hidroximetil)piridin-2-il)acetamida



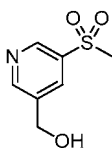
A una solución fría (baño de hielo a 0 °C) de ácido 2-acetamidoisonicotínico (1,56 g, 8,66 mmol) en THF anhidro (60 ml), en nitrógeno, se añadió N-metilmorfolina (0,952 ml, 8,66 mmol) y luego cloroformiato de etilo (0,828 ml, 8,66 mmol). Después de agitar durante 20 minutos se añadió borohidruro sódico (0,983 g, 26,0 mmol) en porciones. La mezcla se enfrió (-78 °C, baño de acetona en hielo seco) y se añadió metanol (50 ml) durante 90 minutos. Se dejó aumentar la temperatura a la temperatura ambiente y se continuó agitando durante 16 horas. La reacción se vertió en una capa de gel de sílice, y eluyó con diclorometano hasta que se detuvo el flujo turbio, después 10 % de metanol en diclorometano. La fracción de metanol/diclorometano se concentró a presión reducida. El aceite naranja se cargó en seco sobre celite y luego se purificó en una columna de 40 g en 25 volúmenes de metanol en diclorometano al 0-10 % para proporcionar el producto esperado (0,52 g, 3,13 mmol, 36,1 % de rendimiento) como un sólido blanco ceroso. LCMS (Condición MeOH-AA, ESI+) M+H = 167,20, 1,34 minutos, masa exacta calculada = 166,07 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,24 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 8,20 - 8,05 (m, 2H), 7,11 (dt, *J* = 5,2, 0,7 Hz, 1H), 4,76 (s, 2H), 2,22 (s, 3H).

Clorhidrato de N-(4-(Clorometil)piridin-2-il)acetamida



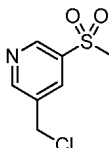
Una solución de N-(4-(hidroximetil)piridin-2-il)acetamida 0,050 g, 0,301 mmol) en diclorometano (3 ml) se trató con cloruro de tionilo (0,132 ml, 1,805 mmol) y la reacción se agitó durante 3 horas. La reacción se concentró, después se secó con bomba de vacío durante 30 minutos para proporcionar el producto como un sólido vítreo blanco, que se usó inmediatamente en la siguiente reacción. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ: 12,61 (s a, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,16 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 7,47 (dd, J = 6,4, 1,4 Hz, 1H), 4,69 (s, 2H), 2,43 (s, 3H).

(5-(Metilsulfonyl)piridin-3-il)metanol



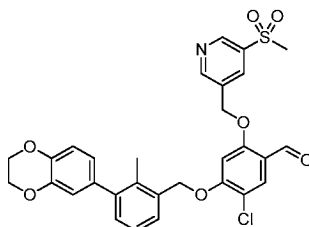
Una mezcla agitada de (5-bromopiridin-3-il)metanol (0,386 g, 2,053 mmol), metanosulfonato de sodio (0,251 g, 2,464 mmol), yoduro de cobre (I) (0,039 g, 0,205 mmol), L-prolina (0,047 g, 0,411 mmol) e hidróxido sódico (0,411 ml, 0,411 mmol) en dimetilsulfóxido (3 ml) se calentó a 100 °C con irradiación de microondas durante 6 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua, salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a presión reducida. La capa acuosa se diluyó con salmuera y después se volvió a extraer dos veces con acetato de etilo, y una vez con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por biotage (RediSep 12 g de SiO₂, 0 % (3 CV), 0-50 % (15 CV), 50-100 % (10 CV), acetato de etilo en hexanos). Las fracciones del producto se combinaron y se concentraron a presión reducida, dando el producto (0,084 g, 0,449 mmol, rendimiento del 21,86 %) en forma de un sólido blanco. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 9,05 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,86 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,27 (t, J = 2,1 Hz, 1H), 4,86 (s, 2H), 3,12 (s, 3H).

Clorhidrato de 3-(Clorometil)-5-(metilsulfonyl)piridina



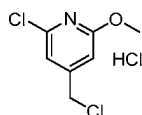
Una suspensión de (5-(metilsulfonyl)piridin-3-il)metanol (0,084 g, 0,449 mmol) en cloroformo seco (3,0 ml) se trató con cloruro de tionilo (0,033 ml, 0,449 mmol) y se agitó durante 3 horas. La reacción se concentró a presión reducida para proporcionar el producto en forma de un polvo amarillo pálido, que se usó inmediatamente en la siguiente reacción. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 9,13 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,91 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,30 (t, J = 2,1 Hz, 1H), 4,69 (s, 2H), 3,16 (s, 3H)

5-cloro-4-((3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)-2-((5-(metilsulfonyl)piridin-3-il)metoxi)benzaldehído



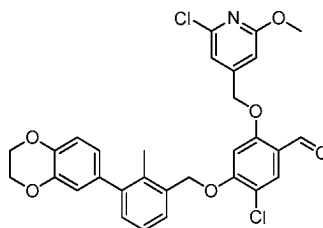
Se preparó de la misma manera que en el Ejemplo 3008. LCMS (Condición ACN-TFA, ES+) M+H = 580,1, 1,20 minutos, masa exacta calculada = 579,11. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 10,27 (s, 1H), 9,19 (s, 1H), 8,99 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,43 (t, J = 4,5 Hz, 1H), 7,28 (s a, 2H), 6,93 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,84 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,81 - 6,75 (m, 1H), 6,69 (s, 1H), 5,28 (s, 2H), 5,26 (s, 2H), 4,32 (s, 4H), 3,17 (s, 3H), 2,31 (s, 3H).

Clorhidrato de 2-cloro-4-(clorometil)-6-metoxipiridina



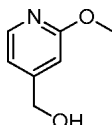
Una solución de (2-cloro-6-metoxipiridin-4-il)metanol (0,050 g, 0,288 mmol) en diclorometano (5 ml) se trató con cloruro de tionilo (0,126 ml, 1,728 mmol) y se agitó durante 3 horas. La reacción se concentró, después se secó con bomba de vacío durante 30 minutos para proporcionar el producto como un aceite viscoso transparente, que se usó inmediatamente en la siguiente reacción.

5-cloro-2-((2-cloro-6-metoxipiridin-4-il)metoxi)-4-((3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)benzaldehído



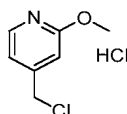
Una mezcla agitada de 5-cloro-4-((3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)-2-hidroxi-benzaldehído (0,091 g, 0,222 mmol), clorhidrato de 2-cloro-4-(clorometil)-6-metoxipiridina (0,066 g, 0,288 mmol), carbonato de cesio (0,217 g, 0,665 mmol) y yoduro de sodio (3 mg, 0,022 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (3 ml) se calentó (baño de aceite a 75 °C) durante 1,5 horas. La reacción se enfrió, se diluyó con diclorometano, y se lavó con agua. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a presión reducida, dando el aceite naranja que solidificó después de reposar. El sólido naranja se trituró con éter dietílico, con decantación del éter seguido de secado bajo bomba de vacío. El residuo se purificó por biotage (Redi-sep 12 g SiO₂, 0% (3 CV), 0-100 % (15 CV), 100 % (2 CV), acetato de etilo en hexanos). Las fracciones del producto se combinaron y se concentraron a presión reducida, dando el producto (0,036 g, 0,064 mmol, rendimiento del 28,7 %) en forma de un sólido blanco después de triturar con éter dietílico. Este material se usó como tal en el experimento siguiente. LCMS (Condición ACN-TFA, ES+) M+H = 566,2, 1,26 minutos, masa exacta calculada = 565,11.

25 (2-metoxipiridazin-4-il)metanol



A una solución fría (baño de hielo a 0 °C) de ácido 2-metoxiisonicotínico (0,285 g, 1,861 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (10 ml), en nitrógeno, se añadió *N*-metilmorfolina (0,215 ml, 1,954 mmol) y luego cloruro de etilo (0,187 ml, 1,954 mmol). Después de agitar durante 20 minutos se añadió borohidruro sódico (0,211 g, 5,58 mmol) en porciones. La mezcla se enfrió (-78 °C, baño de acetona en hielo seco) y se añadió metanol (10 ml) durante 5 minutos. Se dejó aumentar la temperatura a la temperatura ambiente y se continuó agitando durante 16 horas. La reacción se vertió en una capa de gel de sílice, y eluyó con diclorometano hasta que se detuvo el flujo turbio, después 10 % de metanol en diclorometano. El filtrado posterior se concentró a presión reducida y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (24 g de SiO₂, 0-10 % (20CV) de metanol en diclorometano) para proporcionar el producto (0,24 g, 1,725 mmol, 93 % de rendimiento) como un aceite de color ámbar. LCMS (Condición ACN-TFA, ES+) M+H = 140,1, elución ancho, masa exacta calculada = 139,06. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,13 (d, *J* = 5,4 Hz, 1H), 6,91 - 6,83 (m, 1H), 6,76 (s, 1H), 4,70 (d, *J* = 5,6 Hz, 2H), 3,94 (s, 3H), 1,91 (s, 1H).

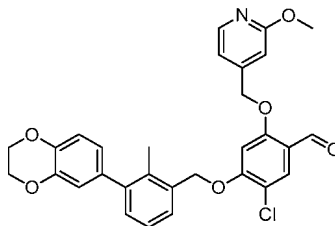
Clorhidrato de 4-(clorometil)-2-metoxipiridina



Una solución de (2-metoxipiridin-4-il)metanol (0,100 g, 0,719 mmol) en diclorometano SECO (3 ml) se trató con cloruro de tionilo (0,315 ml, 4,31 mmol) y se agitó en nitrógeno a temperatura ambiente durante 2 horas. La reacción se concentró a presión reducida para proporcionar un sólido de color blanco que se usó inmediatamente en la siguiente reacción. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,38 (d, *J* = 5,8 Hz, 1H), 7,38 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 7,30 (s, 1H), 4,71

(s, 2H), 4,39 (s, 3H).

5-cloro-4-((3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)-2-((2-metoxipiridin-4-il)metoxi)benzaldehído

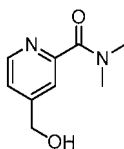


5

Se preparó de la misma manera que en el Ejemplo 3008. LCMS (Condición ACN-TFA, ES+) M+H = 532,2, 1,27 minutos, masa exacta calculada = 531,14. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 10,38 (s, 1H), 8,20 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,35 (dd, J = 6,3, 2,8 Hz, 1H), 7,26 - 7,20 (m, 2H), 6,95 - 6,88 (m, 2H), 6,83 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,80 - 6,75 (m, 2H), 6,55 (s, 1H), 5,16 (s, 2H), 5,15 (s, 2H), 4,32 (s, 4H), 3,96 (s, 3H), 2,26 (s, 3H).

10

4-(hidroximetil)-N,N-dimetilpicolinamida

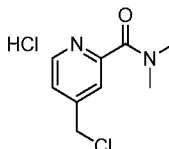


15

Una solución de ácido 4-(hidroximetil)picolínico (0,100 g, 0,653 mmol) en N,N-dimetilformamida (2,0 ml) se trató con base de Hunig (0,228 ml, 1,306 mmol) seguido de dimetilamina, 2,0 M en THF (0,392 ml, 0,784 mmol) y HATU (0,323 g, 0,849 mmol). La reacción se agitó durante 30 minutos. El producto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (24 g SiO₂, 0-10 % (20 CV), 10-20 % (2 CV), 20 % (15 CV) metanol en diclorometano) para proporcionar el producto (0,101 g, 0,560 mmol, 86 % de rendimiento), en forma de un aceite viscoso. LCMS (Condición MeOH-AA, ES+) M+H = 181,1, 0,88 minutos, masa exacta calculada = 180,09.

20

Clorhidrato de 4-(clorometil)-N,N-dimetilpicolinamida

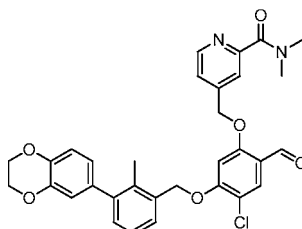


25

Una solución de 4-(hidroximetil)-N,N-dimetilpicolinamida (0,100 g, 0,555 mmol) en diclorometano seco (3,0 ml) se trató con cloruro de tionilo (0,243 ml, 3,33 mmol). La solución desarrolló inmediatamente un precipitado de color blanco tras la adición de cloruro de tionilo. Se agitó la mezcla durante 2 horas, después se concentró a presión reducida y el residuo se usó inmediatamente en la siguiente reacción. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,82 (s a, 1H), 8,09 - 7,95 (m, 2H), 4,81 (s, 2H), 3,20 (s a, 3H), 3,13 (s a, 3H).

30

4-((4-cloro-5-((3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)-2-formilfenoxi)metil)-N,N-dimetilpicolinamida



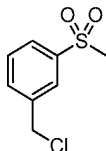
35

Se preparó sustancialmente de la misma manera que en el Ejemplo 3008, excepto que el residuo tras el procesamiento se purificó por biotage (RediSep 24 g de SiO₂, 0 % (3 CV), 0-20 % (15 CV), 20 % (3 CV), metanol en diclorometano). Las fracciones del producto se combinaron y se concentraron a presión reducida. LCMS (Condición ACN-TFA, ES+) M+H = 573,2, 1,10 minutos, masa exacta calculada = 572,17. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 10,37 (s, 1H), 8,64 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,43 (dd, J = 5,0; 1,5 Hz, 1H), 7,41 - 7,37 (m, 1H), 7,27 - 7,24 (m, 2H), 6,92 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,83 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,78 (dd, J = 8,3, 2,3 Hz, 1H), 6,62 (s, 1H), 5,22 (d, J

40

= 3,0 Hz, 3H), 4,32 (s, 4H), 3,16 (s, 3H), 3,13 (s, 3H), 2,29 (s, 3H).

1-(clorometil)-3-(metilsulfonyl)benzeno

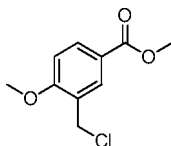


5

Una suspensión de (3-(metilsulfonyl)fenil)metanol (0,106 g, 0,569 mmol) en diclorometano seco (3,0 ml) se trató con cloruro de tionilo (0,249 ml, 3,42 mmol) y la mezcla se agitó durante 2 horas, durante las cuales se disolvieron todos los sólidos. La reacción se concentró a presión reducida y el residuo se secó dos veces de diclorometano. El residuo se usó inmediatamente en el siguiente experimento. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,07 - 7,88 (m, 2H), 7,77 - 7,54 (m, 2H), 5,22 - 4,99 (m, 1H), 4,66 (s, 1H), 3,10-3,06 (m, 3H).

10

3-(clorometil)-4-metoxibenzoato de metilo



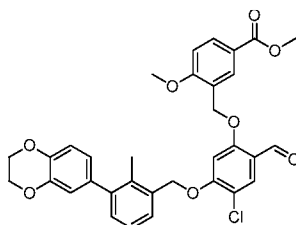
15

Una solución fría (baño de hielo a 0 °C) de ácido 3-(clorometil)-4-metoxibenzoico (0,465 g, 2,318 mmol) en diclorometano seco (1,5 ml) y metanol (1,5 ml) se trató con TMS-Diazometano (5,79 ml, 11,59 mmol). Se agitó la mezcla durante 10 minutos, después se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 20 días. La reacción se concentró a presión reducida, se secó dos veces del diclorometano, después se secó al vacío durante 20 minutos para proporcionar el producto (0,490 g, 2,283 mmol, 98 % de rendimiento) en forma de un polvo de color blanco. LCMS (Condición ACN-TFA, ES+) M+H = 215,1, 0,92 minutos, masa exacta calculada = 214,04. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,07 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,03 (dd, J = 8,5, 2,3 Hz, 1H), 6,93 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 4,66 (s, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,90 (s, 3H).

20

25

3-((4-cloro-5-((3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)-2-formilfenoxi)metil)-4-metoxibenzoato de metilo



30

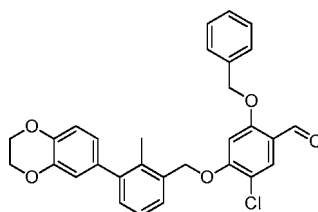
Una solución de 5-cloro-4-((3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)-2-hidroxibenzaldehído (0,100 g, 0,243 mmol) y 3-(clorometil)-4-metoxibenzoato de metilo (0,107 g, 0,498 mmol) en *N,N*-dimetilformamida seca (4,0 ml) se trató con carbonato de cesio (0,238 g, 0,730 mmol) y yoduro de sodio (4 mg, 0,03 mmol) y la mezcla se calentó (baño de aceite a 75 °C) durante 3,5 horas (temporizador), después se enfrió lentamente y se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La reacción se diluyó con acetato de etilo (25 ml) y se lavó con agua (2 x 25 ml), después con salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por biotage (RediSep 12 g de SiO₂, 0 % (3 CV), 0-100 % (15 CV), 100 % (2 CV), acetato de etilo en hexanos). Las fracciones del producto se combinaron y se concentraron a presión reducida, proporcionando el producto como un producto parcialmente purificado, y que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. LCMS (Condición ACN-TFA, ES+) M+Na = 613,5, 1,22 minutos, masa exacta calculada = 588,16. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 10,34 (s, 1H), 8,13 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,08 (dd, J = 8,8, 2,3 Hz, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,43 - 7,38 (m, 1H), 7,26 - 7,22 (m, 2H), 6,97 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,92 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,83 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,78 (dd, J = 8,2, 2,1 Hz, 1H), 6,72 (s, 1H), 5,22 (s, 2H), 5,20 (s, 2H), 4,31 (s, 4H), 3,93 (s, 3H), 3,90 (s, 3H), 2,29 (s, 3H).

35

40

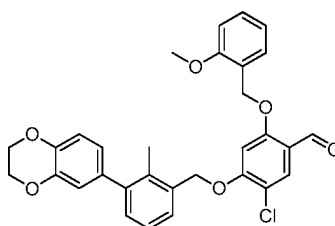
45

2-(benciloxi)-5-cloro-4-((3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)benzaldehído



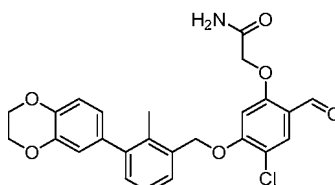
5 Se preparó sustancialmente de la misma manera que en el Ejemplo 3008, excepto que el residuo tras el procesamiento se purificó por biotage (RediSep 12 g de SiO₂, 0 % (3 CV), 0-100 % (15 CV), 100 % (2 CV), acetato de etilo en hexanos). Las fracciones del producto se combinaron y se concentraron a presión reducida. LCMS (Condición ACN-TFA, ES+) M+H = 501,0, 1,23 minutos, masa exacta calculada = 500,14. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 10,36 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,43 - 7,37 (m, 6H), 7,26 - 7,23 (m, 2H), 6,92 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,83 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,78 (dd, J = 8,3, 2,0 Hz, 1H), 6,65 (s, 1H), 5,19 (s, 2H), 5,15 (s, 2H), 4,32 (s, 4H), 2,27 (s, 3H).

10 5-cloro-4-((3-(2,3-dihydrobenzo[b][1,4]dioxin-6-yl)-2-metilbencil)oxi)-2-((2-metoxibencil)oxi)benzaldehído



15 Se preparó sustancialmente de la misma manera que en el Ejemplo 3008, excepto que el residuo tras el procesamiento se purificó por biotage (RediSep 12 g de SiO₂, 0 % (3 CV), 0-100 % (15 CV), 100 % (2 CV), acetato de etilo en hexanos). Las fracciones del producto se combinaron y se concentraron a presión reducida. LCMS (Condición ACN-TFA, ES+) M+H = 531,1, 1,25 minutos, masa exacta calculada = 530,15. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 10,36 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,44 - 7,39 (m, 2H), 7,35 (td, J = 7,8, 1,6 Hz, 1H), 7,26 - 7,23 (m, 2H), 7,00 (td, J = 7,5; 0,9 Hz, 1H), 6,93 (s, 1H), 6,91 (s, 1H), 6,84 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,78 (dd, J = 8,3, 2,0 Hz, 1H), 6,74 (s, 1H), 5,25 (s, 2H), 5,18 (s, 2H), 4,32 (s, 4H), 3,88 (s, 3H), 2,29 (s, 3H).

2-(4-cloro-5-((3-(2,3-dihydrobenzo[b][1,4]dioxin-6-yl)-2-metilbencil)oxi)-2-formilfenoxi)acetamida



25 Se preparó de la misma manera que en el Ejemplo 3008. LCMS (Condición ACN-TFA, ES+) M+H = 467,9, 1,09 minutos, masa exacta calculada = 467,11. El residuo se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

30 ENSAYO BIOLÓGICO

La capacidad de los compuestos de Fórmula (I) de unirse a PD-L1 se investigó usando un ensayo de unión de fluorescencia en tiempo resuelto homogéneo (HTRF) de PD-1/PD-L1. Ensayo de unión de fluorescencia en tiempo resuelto homogéneo (HTRF).

35 La interacción de PD-1 y PD-L1 se puede evaluar usando preparaciones solubles purificadas de los dominios extracelulares de las dos proteínas. Los dominios extracelulares de la proteína PD-1 y PD-L1 se expresaron como proteínas de fusión con marcadores de detección, para PD-1, el marcador era la porción Fc de la inmunoglobulina (PD-1-Ig) y para PD-L1 era el motivo 6 histidina (PD-L1-His). Todos los estudios de unión se realizaron en un tampón de ensayo de HTRF que consistía en dPBS suplementado con albúmina de suero bovino al 0,1 % (con) y Tween-20 al 0,05 % (v/v). Para el ensayo de unión de h/PD-L1-His, los inhibidores se preincubaron con PD-L1-His (final 10 nM) durante 15 m en 4 µl de tampón de ensayo, seguido de la adición de PD-1-Ig (final 20 nM) en 1 µl de tampón de ensayo y una incubación adicional durante 15 m. La detección de HTRF se realizó usando anti-Ig marcado con cripto de europio (final 1 nM) y anti-His marcado con alofocianina (APC) (final 20 nM). Los anticuerpos se diluyeron en tampón de detección de HTRF y se dispensaron 5 µl por encima de la reacción de unión. La mezcla de reacción se dejó equilibrar durante 30 minutos y se obtuvo la señal resultante (relación 665 nm/620 nm) usando un fluorómetro EnVision. Se establecieron ensayos de unión adicionales entre las proteínas

humanas PD-1-Ig/PD-L2-His (20 y 5 nM, respectivamente) y CD80-His/PD-L1-Ig (100 y 10 nM, respectivamente).
 Proteínas recombinantes: El PD-1 humano (25-167) con un dominio Fc humano C-terminal de la etiqueta del epítipo de la inmunoglobulina G (Ig) [hPD-1 (25-167) -3S-Ig] y el PD-L1 humano (18-239) con un marcador epítipo His C-terminal [hPD-L1 (18-239) -TVMV-His] se expresó en células HEK293T y se purificó secuencialmente mediante
 5 cromatografía de afinidad con Proteína y cromatografía de exclusión por tamaño. El PD-L2-His humano y el CD80-His se obtuvieron a través de fuentes comerciales.

Secuencia de PD-1-Ig humano recombinante

10 **hPD1(25-167)-3S-Ig**

```

1      LDSPPDRPWNP PTFSPALLVV TEGDNATFTC SFSNTSESEFV LNWYRMSPSN
51     QTDKLAAPFE DRSQPGQDCR FRVTQLPNGR DFHMSVVRAR RNDSGTYLGG
101    AISLAPKAQI KESLRAELRV TERRAEVPTA HPSPSRPAG QFQGSPPGGGG
151    GREPKSSDKT HTSPPSPAPE LLGGSSVFLF PPKPKDTLMI SRTPEVTCVV
201    VDVSHEDPEV KFNWYVDGVE VHNAKTKPRE EQYNSTYRVV SVLTVLHQDW
251    LNGKEYKCKV SNKALPAPIE KTISKAKGQP REPQVYTLPP SRDELTKNQV
301    SLTCLVKGFY PSDIAVEWES NGQPENNYKT TPPVLDSDGS FFLYSKLTVD
351    KSRWQQGNVF SCSVMHEALH NHYTQKSLSL SPGK
    
```

(SEQ ID NO: 1)

Secuencia de PD-L1-His humano recombinante

15 **hPDL1(18-239)-TVMV-His**

```

1      AFTVTVPKDL YVVEYGSNMT IECKFPVEKQ LDLAALIVYW EMEDKNIQF
51     VHGEEDLKVQ HSSYRQRARL LKDQLSLGNA ALQITDVKLQ DAGVYRCMIS
101    YGGADYKRIT VKVNPYINKI NQRILVDDPV TSEHELTCQA EGYPKAEVIW
151    TSSDHQVLSG KTTTTNSKRE EKLFNVTSTL RINTTTNEIF YCTFRRLDPE
201    ENHTAELVIP ELPLAHPNE RTGSSETVRF QGHHHHHH
    
```

(SEQ ID NO: 2)

20 La tabla a continuación enumera los valores de CI_{50} para los ejemplos representativos de esta divulgación medidos en el ensayo de unión de fluorescencia en tiempo resuelto homogéneo (HTRF) de PD-1/PD-L1. Los intervalos son los siguientes: A = 0,60 nM - 10 nM; B = 10,01 nM-100 nM; C = 100,01 nM-20 μ M.

Número de ejemplo	Intervalo o CI_{50} (nM)
1000	B
1001	2,25
1002	A
1003	A
1004	B
1005	A
1006	A
1007	A
1008	A
1009	A
1010	A
1011	A
1012	B
1013	A
1014	A
1015	A
1016	4,55
1017	A
1018	A
1019	A

1020	B
1021	A
1022	A
1023	A
1024	C
1025	C
1026	C
1027	C
1028	B
1029	C
1030	C
1031	C
1032	C
1033	C
1034	C
1035	C
1036	C
1037	C
1038	C
1039	C
1040	C
1041	C

ES 2 707 534 T3

1042	C
1043	239,2
1044	C
1045	C
1046	C
1047	C
1048	C
1049	C
1050	C
1051	C
1052	C
1053	C
1054	C
1055	C
1056	C
1057	985,8
1058	C
1059	C
1060	C
1061	C
1062	C
1063	C
1064	C
1065	C
1066	C
1067	C
1068	C
1069	C
1070	C
1071	C
1072	C
1073	C
1074	C
1075	C
1076	B
1077	C
1078	C
1079	C
1080	C
1081	C
1082	828,4
1083	C
1084	C
1085	C
1086	C
1087	C
1088	C
1089	C
1090	C
1091	C
1092	C
1093	C
1094	C
1095	81,25
1096	C

1097	C
1098	C
1099	C
1100	C
1101	C
1102	C
1103	C
1104	C
1105	C
1106	C
1107	C
1108	624,2
1109	C
1110	C
1111	B
1112	C
1113	C
1114	B
1115	C
1116	C
1117	B
1118	C
1119	14250
1120	B
1121	A
1122	A
1123	A
1124	A
1125	A
1126	A
1127	A
1128	A
1129	A
1130	B
1131	A
1132	B
1133	A
1134	A
1135	A
1136	A
1137	A
1138	B
1139	A
1140	A
1141	A
1142	A
1143	A
1144	A
1145	B
1146	A
1147	A
1148	A
1149	A
1150	B
1151	A

ES 2 707 534 T3

1152	A
1153	A
1154	A
1155	A
1156	A
1157	A
1158	A
1159	B
1160	B
1161	B
1162	C
1163	A
1164	A
1165	A
1166	1,4
1167	B
1168	C
1169	A
1170	A
1171	B
1172	A
1173	A
1174	A
1175	B
1176	A
1177	A
1178	B
1179	B
1180	B
1181	B
1182	A
1183	A
1184	A
1185	B
1186	A
1187	B
1188	A
1189	A
1190	A
1191	A
1192	C
1193	A
1194	B
1195	A
1196	A
1197	1,85
1198	A
1199	A
1200	B
1201	A
1202	B
1203	A
1204	A
1205	2,71
1206	A

1207	B
1208	A
1209	----
1210	12,74
1211	B
1212	A
1213	B
1214	A
1215	B
1216	C
1217	B
1218	10,11
1219	A
1220	6,07
1221	A
1222	B
1223	A
1224	B
1225	A
1226	B
1227	C
1228	B
1229	A
1230	A
1231	C
1232	C
1233	C
1234	C
1235	C
1236	C
1237	C
1238	C
1239	148,9
1240	C
1241	A
1242	A
1243	B
1244	A
1245	A
1246	A
1247	A
1248	A
1249	A
1250	1,19
1251	A
1252	A
1253	A
1254	A
1255	A
1256	A
1257	B
1258	B
1259	A
1260	A
1261	A

ES 2 707 534 T3

1262	B
1263	C
1264	A
1265	A
1266	A
1267	A
1268	A
1269	A
1270	A
1271	A
1272	A
1273	A
1274	A
1275	A
1276	A
1277	A
1278	A
1279	A
1280	A
1281	A
1282	A
1283	A
1284	A
1285	A
1286	A
1287	A
1288	1,88
1289	A
1290	A
1291	A
1292	A
1293	A
1294	B
1295	A
1296	B
1297	A
1298	A
1299	A
1300	A
1301	A
1302	A
1303	A
1304	A
1305	A
1305	0,92
1307	A
1308	A
1309	A
1310	A
1311	A
1312	A
1313	A
1314	A
1315	A
1316	A

1317	A
1318	A
1319	A
1320	A
1321	A
1322	A
1323	A
1324	B
1325	B
1326	A
1327	A
1328	A
1329	A
1330	----
1331	A
1332	A
1333	A
1334	A
1335	C
2000	C
2001	A
2002	10 nM
2003	A
2004	A
2005	B
2006	A
2007	A
2008	A
2009	A
2010	50 nM
2011	B
2012	A
2013	A
3000	A
3001	A
3002	A
3003	A
3004	A
3005	A
3006	A
3007	----
3008	A
3009	A
3010	C
3011	A
3012	A
3013	80 nM
3014	A
3015	A
3016	C
3017	B
3018	A
3019	C
3020	C
3021	A

3022	A
3023	A
3024	5,54 nM
3025	A
3026	C

3027	C
3028	C
3029	2,35 μ M
3030	A

5 Los compuestos de Fórmula (I) poseen actividad como inhibidores de la interacción PD-1/PD-L1, y por lo tanto, pueden usarse en el tratamiento de enfermedades o deficiencias asociadas con la interacción PD-1/PD-L1. A través de la inhibición de la interacción PD-1/PD-L1, los compuestos de la presente divulgación pueden emplearse para tratar enfermedades infecciosas, tales como HIV, Hepatitis A, B, C, o D y cáncer.

LISTADO DE SECUENCIAS

10 <110> BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY
 <120> COMPUESTOS ÚTILES COMO INMUNOMODULADORES
 <130> 12256-WO-PCT
 15 <150> US 61/979,337
 <151> 14/04/2014
 <160> 2
 20 <170> PatentIn versión 3.5
 <210> 1
 <211> 384
 <212> PRT
 25 <213> *Homo sapiens*
 <400> 1

ES 2 707 534 T3

Leu Asp Ser Pro Asp Arg Pro Trp Asn Pro Pro Thr Phe Ser Pro Ala
 1 5 10 15
 Leu Leu Val Val Thr Glu Gly Asp Asn Ala Thr Phe Thr Cys Ser Phe
 20 25 30
 Ser Asn Thr Ser Glu Ser Phe Val Leu Asn Trp Tyr Arg Met Ser Pro
 35 40 45
 Ser Asn Gln Thr Asp Lys Leu Ala Ala Phe Pro Glu Asp Arg Ser Gln
 50 55 60
 Pro Gly Gln Asp Cys Arg Phe Arg Val Thr Gln Leu Pro Asn Gly Arg
 65 70 75 80
 Asp Phe His Met Ser Val Val Arg Ala Arg Arg Asn Asp Ser Gly Thr
 85 90 95
 Tyr Leu Cys Gly Ala Ile Ser Leu Ala Pro Lys Ala Gln Ile Lys Glu
 100 105 110
 Ser Leu Arg Ala Glu Leu Arg Val Thr Glu Arg Arg Ala Glu Val Pro
 115 120 125
 Thr Ala His Pro Ser Pro Ser Pro Arg Pro Ala Gly Gln Phe Gln Gly
 130 135 140
 Ser Pro Gly Gly Gly Gly Gly Arg Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr
 145 150 155 160
 His Thr Ser Pro Pro Ser Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Ser Ser

ES 2 707 534 T3

				165						170					175
Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg
			180					185					190		
Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro
		195					200					205			
Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala
	210					215					220				
Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val
225					230					235					240
Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr
				245					250					255	
Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu	Lys	Thr
			260					265					270		
Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu
		275					280					285			
Pro	Pro	Ser	Arg	Asp	Glu	Leu	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys
	290					295					300				
Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser
305					310					315					320
Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp
				325					330					335	
Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser	Lys	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser
			340					345					350		
Arg	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn	Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met	His	Glu	Ala
		355					360					365			
Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr	Gln	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly	Lys
	370					375					380				

<210> 2
 <211> 238
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

<400> 2

5

10

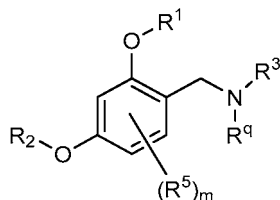
Ala Phe Thr Val Thr Val Pro Lys Asp Leu Tyr Val Val Glu Tyr Gly

ES 2 707 534 T3

1		5						10					15			
Ser	Asn	Met	Thr	Ile	Glu	Cys	Lys	Phe	Pro	Val	Glu	Lys	Gln	Leu	Asp	
			20					25					30			
Leu	Ala	Ala	Leu	Ile	Val	Tyr	Trp	Glu	Met	Glu	Asp	Lys	Asn	Ile	Ile	
		35					40					45				
Gln	Phe	Val	His	Gly	Glu	Glu	Asp	Leu	Lys	Val	Gln	His	Ser	Ser	Tyr	
	50					55					60					
Arg	Gln	Arg	Ala	Arg	Leu	Leu	Lys	Asp	Gln	Leu	Ser	Leu	Gly	Asn	Ala	
65					70					75					80	
Ala	Leu	Gln	Ile	Thr	Asp	Val	Lys	Leu	Gln	Asp	Ala	Gly	Val	Tyr	Arg	
				85					90					95		
Cys	Met	Ile	Ser	Tyr	Gly	Gly	Ala	Asp	Tyr	Lys	Arg	Ile	Thr	Val	Lys	
			100					105						110		
Val	Asn	Ala	Pro	Tyr	Asn	Lys	Ile	Asn	Gln	Arg	Ile	Leu	Val	Val	Asp	
		115					120					125				
Pro	Val	Thr	Ser	Glu	His	Glu	Leu	Thr	Cys	Gln	Ala	Glu	Gly	Tyr	Pro	
	130					135					140					
Lys	Ala	Glu	Val	Ile	Trp	Thr	Ser	Ser	Asp	His	Gln	Val	Leu	Ser	Gly	
145					150					155					160	
Lys	Thr	Thr	Thr	Thr	Asn	Ser	Lys	Arg	Glu	Glu	Lys	Leu	Phe	Asn	Val	
				165					170					175		
Thr	Ser	Thr	Leu	Arg	Ile	Asn	Thr	Thr	Thr	Asn	Glu	Ile	Phe	Tyr	Cys	
			180					185					190			
Thr	Phe	Arg	Arg	Leu	Asp	Pro	Glu	Glu	Asn	His	Thr	Ala	Glu	Leu	Val	
		195					200					205				
Ile	Pro	Glu	Leu	Pro	Leu	Ala	His	Pro	Pro	Asn	Glu	Arg	Thr	Gly	Ser	
	210					215					220					
Ser	Glu	Thr	Val	Arg	Phe	Gln	Gly	His	His	His	His	His	His	His		
225					230					235						

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I):



(I),

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que:

m es 0, 1 o 2;

R¹ se selecciona entre hidrógeno, -(CH₂)_nX y -(CH₂)_nAr; en donde

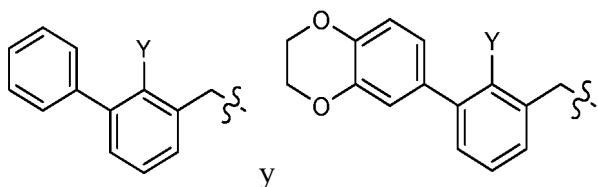
n es 1, 2, 3 o 4;

X se selecciona entre -CH₃, -CF₃, CN, -CO₂R⁴, -C(O)NH₂, OR⁴ y pirrolidonilo;

R⁴ es H o alquilo C₁-C₃;

Ar se selecciona entre benzodioxanilo, indazolilo, isoquinolinilo, isoxazolilo, naftilo, oxadiazolilo, fenilo, piridinilo, pirimidinilo y quinolinilo; en donde cada anillo está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre alcoxi C₁-C₄, alcoxycarbonilo C₁-C₄, alcoxycarbonilamino C₁-C₄, alquilo C₁-C₄, (alquilo C₁-C₄)carbonilo, (alquilo C₁-C₄)sulfonilo, amido, aminocarbonilo, aminocarbonil(alquilo C₁-C₃), -(CH₂)_qCO₂alquilo C₁-C₄, -(CH₂)_qOH, carboxi, ciano, formilo, halo, haloalquilo C₁-C₄, haloalcoxi C₁-C₄, nitro, fenilo opcionalmente sustituido con un grupo ciano, fenilo opcionalmente sustituido con un grupo halo, fenilcarbonilo, pirrol y tetrahidropirano; y en donde q es 0, 1, 2, 3, o 4;

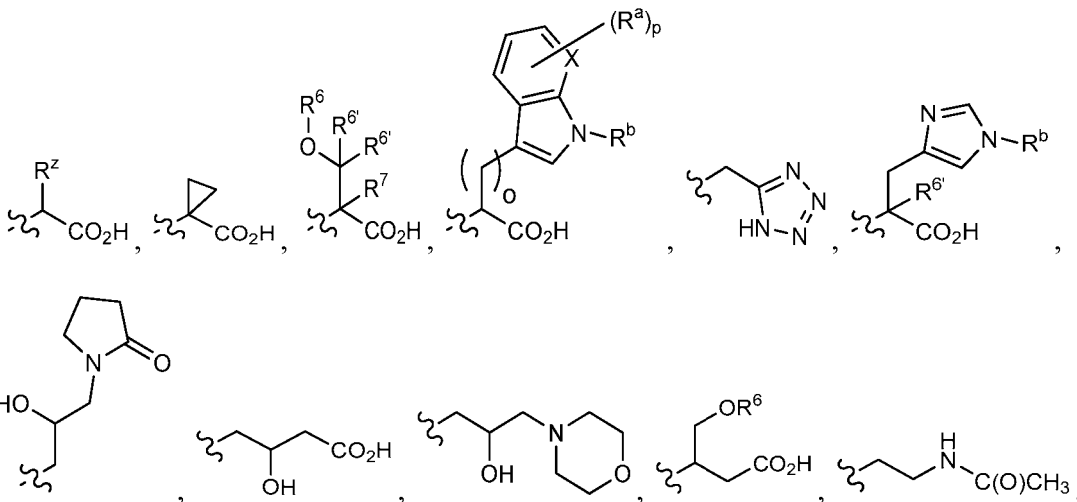
R² se selecciona entre

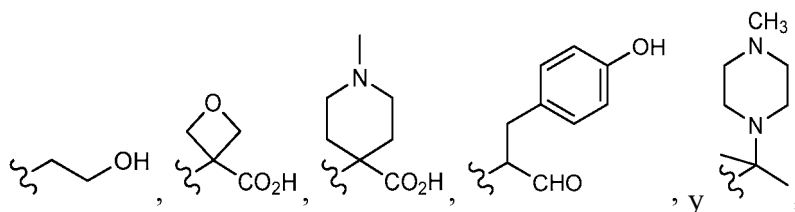


en donde Y se selecciona entre ciano, cloro y metilo;

R⁴ se selecciona entre hidrógeno, alquilo C₁-C₃ o bencilo;

R³ se selecciona entre





5 en donde R² se selecciona entre alquilo C₁-C₃, alquil C₁-C₃ sulfonilalquilo C₁-C₃, alquil C₁-C₃sulfoxilalquilo C₁-C₃, amidoalquilo C₁-C₃, aminoalquilo C₁-C₄, carboxialquilo C₁-C₃, cianoalquilo C₁-C₃, dimetilamidoalquilo C₁-C₃, dimetilaminoalquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₃, hidroxialquilo C₁-C₃, alquil C₁-C₃sulfanilalquilo C₁-C₃, piridinilalquilo C₁-C₃, tetrazolilalquilo C₁-C₃, imidazolilalquilo C₁-C₃, en donde el imidazol está opcionalmente sustituido con metilo o un grupo bencilo, fenilalquilo C₁-C₃, en donde el fenilo está opcionalmente sustituido con ciano, metilo o hidroxilo, tiazolilalquilo C₁-C₃;

R⁶ se selecciona entre hidrógeno, bencilo y metilo;

10 cada R^{6'} se selecciona independientemente entre hidrógeno y metilo;

R⁷ se selecciona entre hidrógeno, alquilo C₁-C₃ o bencilo;

o is 1 o 2;

X es CH o N;

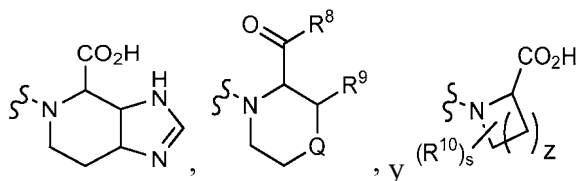
p es 0 o 1;

15 R^a es hidroxilo; y

R^b se selecciona entre hidrógeno, bencilo y metilo;

o

20 R³ y R^a, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo seleccionado entre



s es 0 o 1;

z is 1, 2 o 3; y

25 R⁸ se selecciona entre hidroxilo y -NHSO₂R¹¹;

R⁹ se selecciona entre hidrógeno y -CO₂H;

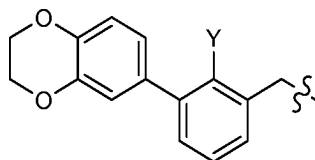
R¹⁰ se selecciona entre halo e hidroxilo;

R¹¹ se selecciona entre trifluorometilo, ciclopropilo, alquilo C₁-C₃, dimetilamino e imidazolilo sustituido con un grupo metilo;

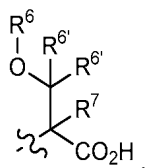
30 Q se selecciona entre CH₂, S, O y NCH₃; y

R⁵ se selecciona entre alqueno C₂-C₄, alquilo C₁-C₄, ciano, metoxi, halo y trifluorometilo.

35 2. Un compuesto de la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R² es

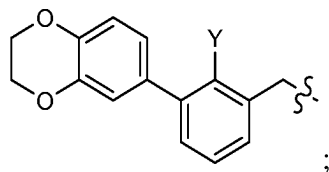


3. Un compuesto de la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R³ es

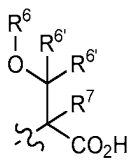


4. Un compuesto de la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que

R² es



5 y
R³ es



10 5. Un compuesto de la reivindicación 1 seleccionado de

- N-(2-(2-(3-cianobenciloxi)-4-(3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbenciloxi)-6-metilbencilamino)etil)acetamida;
- 15 Ácido (R)-2-(2-(3-cianobenciloxi)-4-(3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbenciloxi)-6-metilbencilamino)-3-hidroxi-2-metilpropanoico;
- Ácido (R)-2-(2-(3-cianobenciloxi)-4-(3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbenciloxi)-6-metilbencilamino)-3-hidroxi-2-metilpropanoico;
- Ácido (S)-4-(2-(3-cianobenciloxi)-4-(3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbenciloxi)-6-metilbencilamino)-3-hidroxi-2-metilpropanoico;
- 20 Ácido (S)-1-(2-(3-cianobenciloxi)-4-(3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbenciloxi)-6-metilbencil) piperidin-2-carboxílico;
- N-(2-(2-((5-cianopiridin-3-il)metoxi)-4-(3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbenciloxi)-6-metilbencilamino)etil)acetamida;
- 25 Ácido (S)-4-(2-((5-cianopiridin-3-il)metoxi)-4-(3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbenciloxi)-6-metilbencilamino)-3-hidroxi-2-metilpropanoico;
- Ácido (R)-2-(2-((5-cianopiridin-3-il)metoxi)-4-(3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbenciloxi)-6-metilbencilamino)-3-hidroxi-2-metilpropanoico;
- 30 Ácido (R)-2-(2-((5-cianopiridin-3-il)metoxi)-4-(3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbenciloxi)-6-metilbencilamino)-3-hidroxi-2-metilpropanoico;
- Ácido (S)-1-(2-((5-cianopiridin-3-il)metoxi)-4-(3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil) piperidin-2-carboxílico;
- Ácido (S)-2-(2-((5-cianopiridin-3-il)metoxi)-4-(3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbenciloxi)-6-metilbencilamino)-3-hidroxi-2-metilpropanoico;
- 35 ácido (S)-4-(2-(3-cianobenciloxi)-4-((2-metilbifenil-3-il)metoxi)bencilamino)-3-hidroxi-2-metilpropanoico;
- Ácido (2S,3S)-2-(2-((3-cianobenciloxi)-4-((2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)metoxi)bencilamino)-3-hidroxi-2-metilpropanoico);
- Ácido (2R,3R)-2-(2-((3-cianobenciloxi)-4-((2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)metoxi)bencilamino)-3-hidroxi-2-metilpropanoico);
- Ácido 2-(2-((3-cianobenciloxi)-4-((2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)metoxi)bencilamino)-3-hidroxi-2-metilpropanoico);
- 40 Ácido (2R,3S)-2-(2-((3-cianobenciloxi)-4-((2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)metoxi)bencilamino)-3-hidroxi-2-metilpropanoico);
- Ácido (R)-2-(2-((3-cianobenciloxi)-4-((2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)metoxi)bencilamino)-3-hidroxi-2-metilpropanoico);
- Ácido 2-(2-((3-cianobenciloxi)-4-((2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)metoxi)bencilamino)-3-hidroxi-2-metilpropanoico);
- Ácido (S)-2-(2-((3-cianobenciloxi)-4-((2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)metoxi)bencilamino)-3-hidroxi-2-metilpropanoico);
- 45 Ácido (S)-2-(2-((3-cianobenciloxi)-4-((2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)metoxi)bencilamino)-3-hidroxi-2-metilpropanoico);
- Ácido 2-(2-((3-cianobenciloxi)-4-((2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)metoxi)bencilamino)-2-(hidroximetil)-3-metilbutanoico);
- Ácido (S)-3-(2-((3-cianobenciloxi)-4-((2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)metoxi)bencilamino)-4-hidroxi-2-metilpropanoico);
- Ácido (R)-3-(2-((3-cianobenciloxi)-4-((2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)metoxi)bencilamino)-4-hidroxi-2-metilpropanoico);
- Ácido (R)-2-(2-((3-cianobenciloxi)-4-((2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)metoxi)bencilamino)-3-hidroxi-2-metilpropanoico);
- N-(2-(2-(benciloxi)-4-((2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)metoxi)bencilamino)etil)acetamida;
- N-(2-(4-(2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)metoxi)-2-(3-metilbenciloxi)bencilamino)etil)acetamida;
- 50 N-(2-(4-(2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)metoxi)-2-(2,2,2-trifluoroetil)bencilamino)etil)acetamida;
- N-(2-(4-(2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)metoxi)-2-propoxibencilamino)etil)acetamida;
- N-(2-(2-((3-cianobenciloxi)-4-((2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)metoxi)bencilamino)etil)acetamida);
- N-(2-(2-((4-cianobenciloxi)-4-((2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)metoxi)bencilamino)etil)acetamida);
- N-(2-(2-(2-hidroxi-2-metilpropanoato)-4-((2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)metoxi)bencilamino)etil)acetamida);
- 2-(2-((2-acetamidoetil)amino)metil)-5-((2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)metoxi)fenoxi)acetamida;
- 55 5-(2-((2-acetamidoetil)amino)metil)-5-((2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)metoxi)fenoxi)pentanoato de metilo;
- N-(2-(4-(2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)metoxi)-2-fenoxibencilamino)etil)acetamida;

- N-(2-((4-((2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)metoxi)-2-((1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-5-il)metoxi)bencil)amino)etil)acetamida;
- N-(2-((4-((2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)metoxi)-2-(pirimidin-4-ilmetoxi)bencil)amino)etil)acetamida;
- 2-3-((2-((2-acetamidoetil)amino)metil)-5-((2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)metoxi)fenoxi)metil)fenil)acetato de metilo;
- 5 N-(2-((2-((1H-indazol-6-il)metoxi)-4-((2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)metoxi)bencil)amino)etil)acetamida;
- 3-((2-((2-acetamidoetil)amino)metil)-5-((2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)metoxi)fenoxi)metil)-4-fluorobenzoato de metilo;
- N-(2-((2-((2-acetamidoetil)amino)metil)-4-oxadiazol-3-il)metoxi)-4-((2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)metoxi)bencil)amino)etil)acetamida;
- 3-((2-((2-acetamidoetil)amino)metil)-5-((2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)metoxi)fenoxi)metil)benzoato de *terc*-butilo;
- N-(2-((2-((3-fluoro-5-(trifluorometoxi)bencil)oxi)-4-((2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)metoxi)bencil)amino)etil)acetamida;
- 10 N-(2-((2-((3,5-dimetoxibencil)oxi)-4-((2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)metoxi)bencil)amino)etil)acetamida;
- N-(2-((2-((4-fluoro-3-metilbencil)oxi)-4-((2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)metoxi)bencil)amino)etil)acetamida;
- N-(2-((2-((5-cloro-2-fluorobencil)oxi)-4-((2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)metoxi)bencil)amino)etil)acetamida;
- N-(2-((2-((3-cloro-4-fluorobencil)oxi)-4-((2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)metoxi)bencil)amino)etil)acetamida;
- 15 N-(2-((4-((2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)metoxi)-2-(piridin-4-ilmetoxi)bencil)amino)etil)acetamida;
- N-(2-((2-((3-(1H-pirrol-1-il)bencil)oxi)-4-((2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)metoxi)bencil)amino)etil)acetamida;
- N-(2-((2-((3-fluoro-5-metilbencil)oxi)-4-((2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)metoxi)bencil)amino)etil)acetamida;
- N-(2-((2-((3-ciano-4-fluorobencil)oxi)-4-((2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)metoxi)bencil)amino)etil)acetamida;
- N-(2-((4-((2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)metoxi)-2-((5-metilisoxazol-3-il)metoxi)bencil)amino)etil)acetamida;
- 20 N-(2-((2-((3-(difluorometoxi)bencil)oxi)-4-((2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)metoxi)bencil)amino)etil)acetamida;
- N-(2-((4-((2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)metoxi)-2-(piridin-3-ilmetoxi)bencil)amino)etil)acetamida;
- N-(2-((2-((isoquinolin-1-ilmetoxi)-4-((2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)metoxi)bencil)amino)etil)acetamida;
- 3-((2-((2-acetamidoetil)amino)metil)-5-((2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)metoxi)fenoxi)metil)fenil)carbamato de *terc*-butilo;
- (S)-N-(2-((4-((2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)metoxi)-2-((5-oxopirrolidin-2-il)metoxi)bencil)amino)etil)acetamida;
- 25 Ácido (S)-4-(2-(3-cianobenciloxi)-4-(3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbenciloxi)bencil)amino)-3-hidroxi-butanoico;
- Ácido 2-((2-((3-cianobencil)oxi)-4-((3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)bencil)amino)-3-hidroxi-propanoico;
- Ácido (2R,3S)-2-((2-((3-cianobencil)oxi)-4-((3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)bencil)amino)-3-hidroxi-butanoico;
- 30 Ácido 2-((2-((3-cianobencil)oxi)-4-((3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)bencil)amino)-3-hidroxi-2-metilpropanoico;
- Ácido (2R,3R)-2-((2-((3-cianobencil)oxi)-4-((3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)bencil)amino)-3-hidroxi-butanoico;
- 35 Ácido (S)-3-((2-((3-cianobencil)oxi)-4-((3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)bencil)amino)-4-hidroxi-butanoico;
- Ácido (R)-2-((2-((3-cianobencil)oxi)-4-((3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)bencil)amino)-3-hidroxi-2-metilpropanoico;
- Ácido (S)-2-((2-((3-cianobencil)oxi)-4-((3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)bencil)amino)-3-hidroxi-2-metilpropanoico;
- 40 Ácido (R)-3-((2-((3-cianobencil)oxi)-4-((3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)bencil)amino)-4-hidroxi-butanoico;
- N-(2-((2-((4-cianopiridin-2-il)metoxi)-4-(3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbenciloxi)bencil)amino)etil)acetamida;
- 45 Ácido (R)-2-((2-((4-cianopiridin-2-il)metoxi)-4-(3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbenciloxi)bencil)amino)-3-hidroxi-2-metilpropanoico;
- Ácido (S)-1-(2-((4-cianopiridin-2-il)metoxi)-4-(3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbenciloxi)bencil)piperidin-2-carboxílico;
- Ácido (S)-4-(2-((3-cianobencil)oxi)-6-metoxi-4-((2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)metoxi)bencil)amino)-3-hidroxi-butanoico;
- 50 Ácido (R)-2-((2-((3-cianobencil)oxi)-6-metoxi-4-((2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)metoxi)bencil)amino)-3-hidroxi-propanoico;
- Ácido (2R,3S)-2-((2-((3-cianobencil)oxi)-6-metoxi-4-((2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)metoxi)bencil)amino)-3-hidroxi-butanoico;
- Ácido (2S,3S)-2-((2-((3-cianobencil)oxi)-6-metoxi-4-((2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)metoxi)bencil)amino)-3-hidroxi-butanoico;
- 55 Ácido 2-((2-((3-cianobencil)oxi)-6-metoxi-4-((2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)metoxi)bencil)amino)-3-hidroxi-2-metilpropanoico;
- Ácido (2R,3R)-2-((2-((3-cianobencil)oxi)-6-metoxi-4-((2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)metoxi)bencil)amino)-3-hidroxi-butanoico;
- 60 Ácido (R)-2-((2-((3-cianobencil)oxi)-4-((3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)-6-metoxibencil)amino)-3-hidroxi-propanoico;
- Ácido (S)-4-(2-((3-cianobencil)oxi)-4-((3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)-6-metoxibencil)amino)-3-hidroxi-butanoico;
- Ácido (S)-2-((2-((3-cianobencil)oxi)-4-((3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)-6-metoxibencil)amino)-3-hidroxi-propanoico;
- 65 Ácido (S)-2-((2-((3-cianobencil)oxi)-4-((3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)-6-

- metoxibencil)amino)-3-hidroxi-2-metilpropanoico;
- Ácido (R)-2-((2-(4-cianobutoxi)-4-((2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)metoxi)bencil)amino)-3-hidroxiopropanoico;
- Ácido (S)-4-((2-(4-cianobutoxi)-4-((2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)metoxi)bencil)amino)-3-hidroxi-butanoico;
- 5 Ácido (S)-1-(4-(2-cloro-3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)benciloxi)-2-(3-cianobenciloxi)bencil)piperidin-2-carboxílico;
- Ácido (R)-2-(4-(2-cloro-3-(2,3-dihidrobenzo [b] [1,4] dioxin-6-il)benciloxi)-2-(3-cianobenciloxi)bencilamino)-3-hidroxiopropanoico;
- Ácido (S)-4-(4-(2-cloro-3-(2,3-dihidrobenzo [b] [1,4] dioxin-6-il)benciloxi)-2-(3-cianobenciloxi)bencilamino)-3-hidroxi-butanoico;
- 10 Ácido (R)-2-(4-(2-cloro-3-(2,3-dihidrobenzo [b] [1,4] dioxin-6-il)benciloxi)-2-(3-cianobenciloxi)bencilamino)-3-hidroxi-2-metilpropanoico;
- Ácido (S)-2-(4-(2-cloro-3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)benciloxi)-2-(3-cianobenciloxi) bencilamino)-3-hidroxi-2-metilpropanoico;
- N-(2-(4-(2-cloro-3-(2,3-dihidrobenzo [b] [1,4] dioxin-6-il)benciloxi)-2-(3-cianobenciloxi)bencilamino)etil)acetamida;
- 15 5-((5-(2-cloro-3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)benciloxi)-2-((2-hidroxi-etilamino)metil)-4-metilfenoxi)metil)nicotinonitrilo;
- Ácido (S)-1-(4-(2-cloro-3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)benciloxi)-2-((5-cianopiridin-3-il)metoxi)-5-metilbencil)piperidin-2-carboxílico;
- Ácido (R)-2-(4-(2-cloro-3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)benciloxi)-2-((5-cianopiridin-3-il)metboxi)-5-metilbencilamino)-3-hidroxiopropanoico;
- 20 Ácido (S)-2-(4-(2-cloro-3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)benciloxi)-2-((5-cianopiridin-3-il)metoxi)-5-metilbencilamino)-3-hidroxi-2-metilpropanoico;
- Ácido (R)-1-(4-(2-cloro-3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)benciloxi)-2-((5-cianopiridin-3-il)metoxi)-5-metilbencil)piperidin-2-carboxílico;
- 25 Ácido (R)-2-(4-(2-cloro-3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)benciloxi)-2-((5-cianopiridin-3-il)metoxi)-5-metilbencilamino)-3-hidroxi-2-metilpropanoico;
- Ácido (R)-2-((5-cloro-2-((3-cianobencil)oxi)-4-((3-(2,3-dihidrobenzo[b] [1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)bencil)amino)-3-hidroxiopropanoico;
- 30 Ácido (S)-2-((5-cloro-2-((3-cianobencil)oxi)-4-((3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)bencil)amino)succínico;
- Ácido 2-((5-cloro-2-((3-cianobencil)oxi)-4-((3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)bencil)amino)-3-(3-hidroxifenil)propanoico;
- Ácido (R)-2-((5-cloro-2-((3-cianobencil)oxi)-4-((3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)bencil)amino)-3-(metiltio)propanoico;
- 35 Ácido (R)-2-((5-cloro-2-((3-cianobencil)oxi)-4-((3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)bencil)amino)-2-(4-hidroxifenil)acético;
- ácido 2-((5-cloro-2-((3-cianobencil)oxi)-4-((3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metil bencil)oxi)bencil)amino)-3,3,3-trifluoropropanoico;
- 40 Ácido (2R,3R)-2-((5-cloro-2-((3-cianobencil)oxi)-4-((3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)bencil)amino)-3-hidroxi-butanoico;
- Ácido 2-((5-cloro-2-((3-cianobencil)oxi)-4-((3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)bencil)amino)-3-(1H-imidazol-4-il)propanoico;
- Ácido 1-(5-cloro-2-((3-cianobencil)oxi)-4-((3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)bencil)pirrolidin-2-carboxílico;
- 45 Ácido (2R,4R)-1-(5-cloro-2-((3-cianobencil)oxi)-4-((3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)bencil)-4-hidroxipirrolidina-2-carboxílico;
- Ácido 2-((5-cloro-2-((3-cianobencil)oxi)-4-((3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)bencil)amino)-3-(5-hidroxi-1H-indol-3-il)propanoico;
- Ácido 2-((5-cloro-2-((3-cianobencil)oxi)-4-((3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)bencil)amino)-3-(1-metil-1H-indol-3-il)propanoico;
- 50 Ácido (R)-2-((5-cloro-2-((3-cianobencil)oxi)-4-((3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)bencil)amino)propanoico;
- 3-((4-cloro-5-((3-(2,3-dihidrobenzo [b] [1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)-2-(((2-hidroxi)etil)amino)metil)fenoxi)metil)benzonitrilo;
- 55 Ácido (S)-2-(bencil(5-cloro-2-((3-cianobencil)oxi)-4-((3-(2,3-dihidrobenzo [b] [1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)bencil)amino)-3-hidroxiopropanoico;
- Ácido 2-((5-cloro-2-((3-cianobencil)oxi)-4-((3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)bencil)amino)-3-(dimetilamino)propanoico;
- Ácido (S)-2-((5-cloro-2-((3-cianobencil)oxi)-4-((3-(2,3-dihidrobenzo[b] [1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)bencil)amino)-6-(dimetilamino)hexanoico;
- 60 Ácido (2S)-2-((5-cloro-2-((3-cianobencil)oxi)-4-((3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)bencil)amino)-4-(metilsulfinil)butanoico;
- Ácido (R)-2-((5-cloro-2-((3-cianobencil)oxi)-4-((3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)bencil)amino)succínico;
- 65 Ácido (S)-2-((5-cloro-2-((3-cianobencil)oxi)-4-((3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)bencil)amino)-3-(1-metil-1H-imidazol-4-il)propanoico;

- Ácido 1-((5-cloro-2-((3-cianobencil)oxi)-4-((3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)bencil)amino)ciclopropanocarboxílico;
- Ácido 2-((5-cloro-2-((3-cianobencil)oxi)-4-((3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)bencil)amino)-3-(tiazol-2-il)propanoico;
- 5 Ácido 2-((5-cloro-2-((3-cianobencil)oxi)-4-((3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)bencil)amino)-3-metoxi-3-metilbutanoico;
- Ácido (S)-2-((5-cloro-2-((3-cianobencil)oxi)-4-((3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)bencil)amino)-3-cianopropanoico;
- 10 Ácido 2-((5-cloro-2-((3-cianobencil)oxi)-4-((3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)bencil)amino)-3-(2-hidroxifenil)propanoico;
- Ácido 2-((5-cloro-2-((3-cianobencil)oxi)-4-((3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)bencil)amino)-4-(metilsulfonyl)butanoico;
- Ácido (S)-2-((5-cloro-2-((3-cianobencil)oxi)-4-((3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)bencil)(metil)amino)-3-hidroxiopropanoico;
- 15 Ácido 2-((5-cloro-2-((3-cianobencil)oxi)-4-((3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)bencil)amino)-3-hidroxiopropanoico;
- Ácido 2-((5-cloro-2-((3-cianobencil)oxi)-4-((3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)bencil)amino)-3-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)propanoico;
- 20 Ácido (S)-3-(1-bencil-1H-imidazol-4-il)-2-((5-cloro-2-((3-cianobencil)oxi)-4-((3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)bencil)amino)propanoico;
- Ácido 2-((5-cloro-2-((3-cianobencil)oxi)-4-((3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)bencil)amino)-3-(4-hidroxifenil)propanoico;
- Ácido 2-((5-cloro-2-((3-cianobencil)oxi)-4-((3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)bencil)(metil)amino)propanoico;
- 25 Ácido (2S,3S)-2-((5-cloro-2-((3-cianobencil)oxi)-4-((3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)bencil)amino)-3-hidroxi-butanoico;
- Ácido (2S,3R)-1-(5-cloro-2-((3-cianobencil)oxi)-4-((3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)bencil)piperidin-2,3-dicarboxílico;
- 30 Ácido 2-((5-cloro-2-((3-cianobencil)oxi)-4-((3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)bencil)amino)-3-(1H-imidazol-4-il)-2-metilpropanoico;
- Ácido 2-((5-cloro-2-((3-cianobencil)oxi)-4-((3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)bencil)amino)-3-(1H-indol-3-il)propanoico;
- Ácido (R)-2-((5-cloro-2-((3-cianobencil)oxi)-4-((3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)bencil)amino)butanoico;
- 35 Ácido (R)-3-(benciloxi)-2-((5-cloro-2-((3-cianobencil)oxi)-4-((3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)bencil)amino)propanoico;
- Ácido (2R,3S)-2-((5-cloro-2-((3-cianobencil)oxi)-4-((3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)bencil)amino)-3-hidroxi-butanoico;
- 40 Ácido (2S,4S)-1-(5-cloro-2-((3-cianobencil)oxi)-4-((3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)bencil)-4-hidroxi-pirrolidina-2-carboxílico;
- Ácido (2S,4R)-1-(5-cloro-2-((3-cianobencil)oxi)-4-((3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)bencil)-4-hidroxi-pirrolidina-2-carboxílico;
- Ácido (R)-1-(5-cloro-2-((3-cianobencil)oxi)-4-((3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)bencil)piperidin-2-carboxílico;
- 45 Ácido (2R,4S)-1-(5-cloro-2-((3-cianobencil)oxi)-4-((3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)bencil)-4-hidroxi-pirrolidina-2-carboxílico;
- Ácido (S)-2-((5-cloro-2-((3-cianobencil)oxi)-4-((3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)bencil)amino)-4-(metilsulfonyl)butanoico;
- 50 Ácido (S)-2-((5-cloro-2-((3-cianobencil)oxi)-4-((3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)bencil)amino)butanoico;
- Ácido (S)-2-((5-cloro-2-((3-cianobencil)oxi)-4-((3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)bencil)amino)-4-(metiltio)butanoico;
- Ácido (S)-2-((5-cloro-2-((3-cianobencil)oxi)-4-((3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)bencil)(metil)amino)succínico;
- 55 Ácido (2S,3R)-1-(5-cloro-2-((3-cianobencil)oxi)-4-((3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)bencil)-3-hidroxi-pirrolidina-2-carboxílico;
- Ácido (R)-2-((5-cloro-2-((3-cianobencil)oxi)-4-((3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)bencil)amino)-4-hidroxi-butanoico;
- Ácido (R)-2-((5-cloro-2-((3-cianobencil)oxi)-4-((3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)bencil)amino)-3-(tiazol-4-il)propanoico;
- 60 Ácido (S)-2-((5-cloro-2-((3-cianobencil)oxi)-4-((3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)bencil)amino)-3-(1-metil-1H-imidazol-5-il)propanoico;
- Ácido (S)-2-((5-cloro-2-((3-cianobencil)oxi)-4-((3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)bencil)amino)-3-(tiazol-4-il)propanoico;
- 65 Ácido 1-(5-cloro-2-((3-cianobencil)oxi)-4-((3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)bencil)azetidina-2-carboxílico;

- Ácido 2-((5-cloro-2-((3-cianobencil)oxi)-4-((3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)bencil)amino)-3-hidroxi-3-metilbutanoico;
- Ácido 2-((5-cloro-2-((3-cianobencil)oxi)-4-((3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)bencil)amino)-2-(1H-indol-3-il)acético;
- 3-((4-cloro-5-((3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)-2-((2-hidroxi-3-morfolinopropil)amino)metil)fenoxi)metil)benzocitrilo;
- Ácido 4-(5-cloro-2-((3-cianobencil)oxi)-4-((3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)bencil)morfolina-3-carboxílico;
- Ácido 2-((5-cloro-2-((3-cianobencil)oxi)-4-((3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)bencil)amino)-2-(hidroximetil)-3-metilbutanoico;
- Ácido (2S,4R)-1-(5-cloro-2-((3-cianobencil)oxi)-4-((3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)bencil)-4-fluoropirrolidina-2-carboxílico;
- Ácido 2-((5-cloro-2-((3-cianobencil)oxi)-4-((3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)bencil)amino)-4,4,4-trifluorobutanoico;
- Ácido (S)-2-((5-cloro-2-((3-cianobencil)oxi)-4-((3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)bencil)amino)-3-(3-cianofenil)propanoico;
- Ácido 2-bencil-2-((5-cloro-2-((3-cianobencil)oxi)-4-((3-(2,3-dihidrobenzo [b] [1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)bencil)amino)-3-hidroxi-propanoico;
- Ácido (2S,3S)-1-(5-cloro-2-((3-cianobencil)oxi)-4-((3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)bencil)-3-hidroxi-pirrolidina-2-carboxílico;
- Ácido 4-((5-cloro-2-((3-cianobencil)oxi)-4-((3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)bencil)amino)-1-metilpiperidin-4-carboxílico;
- Ácido (S)-2-((5-cloro-2-((3-cianobencil)oxi)-4-((3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)bencil)amino)-3-(piridin-2-il)propanoico;
- Ácido (S)-4-(5-cloro-2-((3-cianobencil)oxi)-4-((3-(2,3-dihidrobenzo[b] [1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)bencil)tiomorfolina-3-carboxílico;
- 3-((4-cloro-5-((3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)-2-((2-metil-1-(4-metilpiperazin-1-il)propan-2-il)amino)metil)fenoxi)metil)benzocitrilo;
- Ácido 1-(5-cloro-2-((3-cianobencil)oxi)-4-((3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)bencil)-4-metilpiperazina-2-carboxílico;
- 3-((4-cloro-5-((3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)-2-((2-hidroxi-3-(2-oxopirrolidin-1-il)propil)amino)metil)fenoxi)metil)benzocitrilo;
- Ácido 5-(5-cloro-2-((3-cianobencil)oxi)-4-((3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)bencil)-4,5,6,7-tetrahidro-3H-imidazo[4,5-c]piridina-4-carboxílico;
- Ácido (S)-2-((5-cloro-2-((3-cianobencil)oxi)-4-((3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)bencil)amino)-3-(2H-tetrazol-2-il)propanoico;
- Ácido (R)-3-(1-bencil-1H-imidazol-4-il)-2-((5-cloro-2-((3-cianobencil)oxi)-4-((3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)bencil)amino)propanoico;
- 3-((2-(((1H-tetrazol-5-il)metil)amino)metil)-4-cloro-5-((3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)fenoxi)metil)benzocitrilo;
- Ácido (S)-1-(5-cloro-2-((3-cianobencil)oxi)-4-((3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)bencil)piperidin-2-carboxílico;
- Ácido (R)-2-((3-cloro-2-((3-cianobencil)oxi)-4-((2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)metoxi)bencil)amino)-3-hidroxi-propanoico;
- Ácido (S)-4-((3-cloro-2-((3-cianobencil)oxi)-4-((2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)metoxi)bencil)amino)-3-hidroxi-butanoico;
- Ácido (S)-1-(3-cloro-2-((3-cianobencil)oxi)-4-((2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)metoxi)bencil)piperidin-2-carboxílico;
- N-(2-((3-cloro-2-((3-cianobencil)oxi)-4-((2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)metoxi)bencil)amino)etil)acetamida;
- Ácido (R)-2-((3-cloro-2-((3-cianobencil)oxi)-4-((3-(2,3-dihidrobenzo[b] [1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)bencil)amino)-3-hidroxi-propanoico;
- Ácido (S)-1-(3-cloro-2-((3-cianobencil)oxi)-4-((3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)bencil)piperidin-2-carboxílico;
- N-(2-((3-cloro-2-((3-cianobencil)oxi)-4-((3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)bencil)amino)etil)acetamida;
- Ácido (S)-2-((3-cloro-2-((3-cianobencil)oxi)-4-((3-(2,3-dihidrobenzo[b] [1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)bencil)amino)-3-hidroxi-2-metilpropanoico;
- Ácido (R)-2-((3-cloro-2-((3-cianobencil)oxi)-4-((3-(2,3-dihidrobenzo[b] [1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)bencil)amino)-3-hidroxi-2-metilpropanoico;
- Ácido (S)-4-((3-cloro-2-((3-cianobencil)oxi)-4-((3-(2,3-dihidrobenzo[b] [1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)bencil)amino)-3-hidroxi-butanoico;
- Ácido (R)-2-((5-cloro-4-((2-ciano-3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)bencil)oxi)-2-((3-cianobencil)oxi)bencil)amino)-3-hidroxi-2-metilpropanoico;
- Ácido (R)-2-((5-cloro-4-((2-ciano-3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)bencil)oxi)-2-((3-cianobencil)oxi)bencil)amino)-3-hidroxi-propanoico;
- Ácido 3-((5-cloro-2-((3-cianobencil)oxi)-4-((3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)bencil)amino)oxetano-3-carboxílico;
- Ácido (R)-2-((5-cloro-2-((3-cianobencil)oxi)-4-((3-(2,3-dihidrobenzo[b] [1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)bencil)amino)-3-hidroxi-2-metilpropanoico;

	ácido	(S)-4-((4-((3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)-5-metil-2-(piridin-3-ilmetoxi)bencil)amino)-3-hidroxi-butanoico;	
	ácido	(S)-1-(4-((3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)-5-metil-2-(piridin-3-ilmetoxi)bencil)piperidin-2-carboxílico;	
5	ácido	(S)-2-((4-((3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)-5-metil-2-(piridin-3-ilmetoxi)bencil)amino)-3-hidroxi-2-metilpropanoico;	
	ácido	(R)-2-((4-((3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)-5-metil-2-(piridin-3-ilmetoxi)bencil)amino)-3-hidroxi-2-metilpropanoico;	
10		N-(2-(2-((5-cianopiridin-3-il)metoxi)-4-(3-(2,3-dihidrobenzo[b]	[1,4]dioxin-6-il)-2-metilbenciloxi)-5-
		metilbencilamino)etil)acetamida;	
	Ácido	(S)-4-(2-((5-cianopiridin-3-il)metoxi)-4-(3-(2,3-dihidrobenzo[b]	[1,4]dioxin-6-il)-2-metilbenciloxi)-5-
		metilbencilamino)-3-hidroxi-butanoico;	
	Ácido	(S)-2-(2-((5-cianopiridin-3-il)metoxi)-4-(3-(2,3-dihidrobenzo[b]	[1,4]dioxin-6-il)-2-metilbenciloxi)-5-
		metilbencilamino)-3-hidroxi-propanoico;	
15	Ácido	(S)-1-(2-((5-cianopiridin-3-il)metoxi)-4-(3-(2,3-dihidrobenzo[b]	[1,4]dioxin-6-il)-2-metilbenciloxi)-5-
		metilbencil)piperidin-2-carboxílico;	
	Ácido	(S)-2-(2-((5-cianopiridin-3-il)metoxi)-4-(3-(2,3-dihidrobenzo[b]	[1,4]dioxin-6-il)-2-metilbenciloxi)-5-
		metilbencilamino)-3-hidroxi-2-metilpropanoico;	
20	Ácido	(R)-2-(2-((5-cianopiridin-3-il)metoxi)-4-(3-(2,3-dihidrobenzo[b]	[1,4]dioxin-6-il)-2-metilbenciloxi)-5-
		metilbencilamino)-3-hidroxi-2-metilpropanoico;	
	Ácido	(R)-1-(2-((5-cianopiridin-3-il)metoxi)-4-(3-(2,3-dihidrobenzo[b]	[1,4]dioxin-6-il)-2-metilbenciloxi)-5-
		metilbencil)piperidin-2-carboxílico;	
		N-(2-(2-(3-cianobenciloxi)-4-(3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbenciloxi)-5-	
25		etilbencilamino)etil)acetamida;	
	Ácido	(S)-2-(2-(3-cianobenciloxi)-4-(3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbenciloxi)-5-	etilbencilamino)-3-
		hidroxi-2-metilpropanoico;	
	Ácido	(R)-2-(2-(3-cianobenciloxi)-4-(3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbenciloxi)-5-	etilbencilamino)-3-
		hidroxi-2-metilpropanoico;	
30		N-(2-(2-(3-cianobenciloxi)-4-(3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbenciloxi)-5-	
		metilbencilamino)etil)acetamida;	
	Ácido	(S)-1-(2-(3-cianobenciloxi)-4-(3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbenciloxi)-5-	vinilbencil)piperidin-
		2-carboxílico;	
		N-(2-(2-(4-cianobutoxi)-4-(3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbenciloxi)-5-	
35		metilbencilamino)etil)acetamida;	
	Ácido	(S)-4-(2-(4-cianobutoxi)-4-(3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbenciloxi)-5-	etilbencilamino)-3-
		hidroxibutanoico;	
	Ácido	(S)-1-(2-(4-cianobutoxi)-4-(3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbenciloxi)-5-	etilbencil)piperidin-2-
		carboxílico;	
40	Ácido	(S)-2-(2-(4-cianobutoxi)-4-(3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbenciloxi)-5-	etilbencilamino)-3-
		hidroxi-2-metilpropanoico;	
	ácido	(S)-1-(5-bromo-2-((5-cianopiridin-3-il)metoxi)-4-((2-metilbifenil-3-il)metoxi)bencil)piperidin-2-	carboxílico;
		N-(2-((5-bromo-2-((3-cianobencil)oxi)-4-((3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-	
		metilbencil)oxi)bencil)amino)etil)acetamida;	
45	Ácido	(S)-4-((5-bromo-2-((3-cianobencil)oxi)-4-((3-(2,3-dihidrobenzo[b]	[1,4]dioxin-6-il)-2-
		metilbencil)oxi)bencil)amino)-3-hidroxi-butanoico;	
	Ácido	(S)-2-((5-bromo-2-((3-cianobencil)oxi)-4-((3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-	
		metilbencil)oxi)bencil)amino)-3-hidroxi-propanoico;	
	Ácido	(S)-1-(5-bromo-2-((3-cianobencil)oxi)-4-((3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-	
50		metilbencil)oxi)bencil)piperidin-2-carboxílico;	
	Ácido	(R)-2-((5-bromo-2-((3-cianobencil)oxi)-4-((3-(2,3-dihidrobenzo[b]	[1,4]dioxin-6-il)-2-
		metilbencil)oxi)bencil)amino)-3-hidroxi-2-metilpropanoico;	
	Ácido	(S)-2-((5-bromo-2-((3-cianobencil)oxi)-4-((3-(2,3-dihidrobenzo[b]	[1,4]dioxin-6-il)-2-
		metilbencil)oxi)bencil)amino)-3-hidroxi-2-metilpropanoico;	
55		N-(2-(4-(2-ciano-3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)benciloxi)-2-((5-cianopiridin-3-il)metoxi)-5-	
		metilbencilamino)etil)acetamida;	
		5-((5-(2-ciano-3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)benciloxi)-2-((2-hidroxi-etilamino)metil)-4-	
		metilfenoxi)metil)nicotinonitrilo;	
	Ácido	(S)-4-(4-(2-ciano-3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)benciloxi)-2-((5-cianopiridin-3-il)metoxi)-5-	
60		metilbencilamino)-3-hidroxi-butanoico;	
	Ácido	(S)-2-(4-(2-ciano-3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)benciloxi)-2-((5-cianopiridin-3-il)metoxi)-5-	
		metilbencilamino)-3-hidroxi-2-metilpropanoico;	
	Ácido	(S)-1-(4-(2-ciano-3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)benciloxi)-2-((5-cianopiridin-3-il)metoxi)-5-	
		metilbencil)piperidin-2-carboxílico;	
	Ácido	(R)-2-(4-(2-ciano-3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)benciloxi)-2-((5-cianopiridin-3-il)metoxi)-5-	
65		metilbencilamino)-3-hidroxi-propanoico;	
	Ácido	(R)-2-(4-(2-ciano-3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)benciloxi)-2-((5-cianopiridin-3-il)metoxi)-5-	

- metilbencilamino)-3-hidroxi-2-metilpropanoico;
 Ácido (S)-2-((5-bromo-4-((2-ciano-3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)bencil)oxi)-2-((3-cianobencil)oxi)bencil)amino)-3-hidroxiopropanoico;
 Ácido (S)-1-((5-bromo-4-((2-ciano-3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)bencil)oxi)-2-((3-cianobencil)oxi)bencil)piperidin-2-carboxílico;
 5 Ácido (S)-4-((5-bromo-4-((2-ciano-3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)bencil)oxi)-2-((3-cianobencil)oxi)bencil)amino)-3-hidroxi-butanoico;
 N-(2-((5-bromo-4-((2-ciano-3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)bencil)oxi)-2-((3-cianobencil)oxi)bencil)amino)etil)acetamida;
 10 Ácido (S)-4-(5-bromo-2-((5-cianopiridin-3-il)metoxi)-4-(3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbenciloxi)bencilamino)-3-hidroxi-butanoico;
 N-(2-(5-bromo-2-((5-cianopiridin-3-il)metoxi)-4-(3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbenciloxi)bencilamino)etil)acetamida;
 Ácido (S)-2-(5-bromo-2-((5-cianopiridin-3-il)metoxi)-4-(3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbenciloxi)bencilamino)-3-hidroxiopropanoico;
 15 Ácido (S)-1-(5-bromo-2-((5-cianopiridin-3-il)metoxi)-4-(3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbenciloxi)bencil)piperidin-2-carboxílico;
 Ácido (R)-2-(5-bromo-2-((5-cianopiridin-3-il)metoxi)-4-(3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbenciloxi)bencilamino)-3-hidroxi-2-metilpropanoico;
 20 Ácido (S)-2-(5-bromo-2-((5-cianopiridin-3-il)metoxi)-4-(3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbenciloxi)bencilamino)-3-hidroxi-2-metilpropanoico;
 5-((4-bromo-5-(3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbenciloxi)-2-((2-hidroxi-etilamino)metil)fenoxi)metil)nicotinonitrilo;
 Ácido (R)-1-(5-bromo-2-((5-cianopiridin-3-il)metoxi)-4-(3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbenciloxi)bencil)piperidin-2-carboxílico;
 25 ácido (R)-2-((2-((5-ciano-4-metilpiridin-3-il)metoxi)-4-((2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)metoxi)bencil)amino)-3-hidroxiopropanoico;
 Ácido (R)-2-((2-((3-carbamoilbencil)oxi)-4-((3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)bencil)amino)-3-hidroxiopropanoico;
 30 Ácido (R)-2-((2-((3-carbamoilbencil)oxi)-4-((3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)bencil)amino)-3-hidroxi-2-metilpropanoico;
 Ácido (R)-2-((2-(5-cianopiridin-3-il)metoxi)-4-((2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)metoxi)bencil)amino)-3-hidroxiopropanoico;
 Ácido (S)-4-((2-(5-cianopiridin-3-il)metoxi)-4-((2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)metoxi)bencil)amino)-3-hidroxi-butanoico;
 35 ácido (S)-1-(2-((5-cianopiridin-3-il)metoxi)-4-((2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)metoxi)bencil)piperidin-2-carboxílico;
 Ácido (S)-4-((2-((3-ciano-4-fluorobencil)oxi)-4-((3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)bencil)amino)-3-hidroxi-butanoico;
 Ácido (S)-4-((2-((3-ciano-4-fluorobencil)oxi)-4-((2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)metoxi)bencil)amino)-3-hidroxi-butanoico;
 Ácido (R)-2-((2-((3-ciano-4-fluorobencil)oxi)-4-((2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)metoxi)bencil)amino)-3-hidroxiopropanoico;
 40 Ácido (R)-2-((2-((3-ciano-4-fluorobencil)oxi)-4-((2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)metoxi)bencil)amino)-3-hidroxi-2-metilpropanoico; y
 ácido (S)-1-(2-((3-ciano-4-fluorobencil)oxi)-4-((2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)metoxi)bencil)piperidin-2-carboxílico;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 45 6. Un compuesto de la reivindicación 1 seleccionado de

- N-(2-((2-((3-cianobencil)oxi)-4-((3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)-5-metilbencil)amino)etil)acetamida;
 50 Ácido (S)-4-((2-((3-cianobencil)oxi)-4-((3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)-5-metoxibencil)amino)-3-hidroxi-butanoico;
 Ácido (S)-2-((2-((3-cianobencil)oxi)-4-((3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)-5-metoxibencil)amino)-3-hidroxiopropanoico;
 Ácido (S)-2-((2-((3-cianobencil)oxi)-4-((3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)-5-metoxibencil)amino)-3-hidroxi-2-metilpropanoico;
 55 Ácido (S)-1-((2-((3-cianobencil)oxi)-4-((3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)-5-metilbencil)piperidin-2-carboxílico;
 Ácido (R)-2-((2-((3-cianobencil)oxi)-4-((3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)-5-metilbencil)amino)-3-hidroxi-2-metilpropanoico;
 N-(2-((4-((3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)-5-metil-2-(piridin-3-il)metoxi)bencil)amino)etil)acetamida;
 60 Ácido (S)-4-((2-((3-ciano-4-fluorobencil)oxi)-4-((3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)-5-metilbencil)amino)-3-hidroxi-butanoico;
 N-(2-((2-((3-ciano-4-fluorobencil)oxi)-4-((3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)-5-metilbencil)amino)etil)acetamida;
 65 ácido (S)-1-(2-((3-ciano-4-fluorobencil)oxi)-4-((3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)-5-metilbencil)piperidin-2-carboxílico;

- ácido (S)-2-((4-((3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)-5-metil-2-(piridin-3-ilmetoxi)bencil)amino)-3-hidroxiopropanoico;
 Ácido (R)-2-((2-((3-ciano-4-fluorobencil)oxi)-4-((3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)-5-metilbencil)amino)-3-hidroxi-2-metilpropanoico;
- 5 ácido (S)-4-((4-((3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)-5-metil-2-(piridin-3-ilmetoxi)bencil)amino)-3-hidroxi-butanoico;
 Ácido (S)-2-((2-((3-ciano-4-fluorobencil)oxi)-4-((3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)-5-metilbencil)amino)-3-hidroxiopropanoico;
- 10 Ácido (S)-2-((2-((3-ciano-4-fluorobencil)oxi)-4-((3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)-5-metilbencil)amino)-3-hidroxi-2-metilpropanoico;
 ácido (S)-1-(4-((3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)-5-metil-2-(piridin-3-ilmetoxi)bencil)piperidin-2-carboxílico;
 ácido (S)-2-((4-((3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)-5-metil-2-(piridin-3-ilmetoxi)bencil)amino)-3-hidroxi-2-metilpropanoico;
- 15 N-(2-(2-((5-cianopiridin-3-il)metoxi)-4-(3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)-5-metilbencilamino)etil)acetamida;
 Ácido (S)-4-(2-((5-cianopiridin-3-il)metoxi)-4-(3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)-5-metilbencilamino)-3-hidroxi-butanoico;
- 20 Ácido (S)-2-(2-((5-cianopiridin-3-il)metoxi)-4-(3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)-5-metilbencilamino)-3-hidroxiopropanoico;
 Ácido (S)-1-(2-((5-cianopiridin-3-il)metoxi)-4-(3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)-5-metilbencil)piperidin-2-carboxílico;
- 25 Ácido (S)-2-(2-((5-cianopiridin-3-il)metoxi)-4-(3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)-5-metilbencilamino)-3-hidroxi-2-metilpropanoico;
 Ácido (R)-2-(2-((5-cianopiridin-3-il)metoxi)-4-(3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)-5-metilbencilamino)-3-hidroxi-2-metilpropanoico;
- 30 Ácido (R)-1-(2-((5-cianopiridin-3-il)metoxi)-4-(3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)-5-metilbencil)piperidin-2-carboxílico;
 N-(2-(2-(4-cianobutoxi)-4-(3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)-5-metilbencilamino)etil)acetamida;
- 35 Ácido (S)-1-(2-(4-cianobutoxi)-4-(3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)-5-metilbencil)piperidin-2-carboxílico; y
 Ácido (S)-2-(2-(4-cianobutoxi)-4-(3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)-5-metilbencilamino)-3-hidroxi-2-metilpropanoico;
- o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
7. Un compuesto de la reivindicación 1 seleccionado de
- 40 Ácido (R)-2-((5-cloro-2-((3-cianobencil)oxi)-4-((3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)bencil)amino)-3-hidroxiopropanoico; [1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)bencil)amino)-3-hidroxi-2-metilpropanoico; [1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)bencil)amino)-3-hidroxi-2-metilpropanoico;
- 45 Ácido (S)-2-((5-cloro-2-((3-cianobencil)oxi)-4-((3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)bencil)amino)-3-hidroxi-2-metilpropanoico; [1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)bencil)piperidin-2-carboxílico;
- 50 Ácido (S)-4-((5-cloro-2-((5-cianopiridin-3-il)metoxi)-4-((3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)bencil)amino)-3-hidroxi-butanoico; [1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)bencil)amino)-3-hidroxiopropanoico; [1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)bencil)amino)-3-hidroxi-2-metilpropanoico;
- 55 Ácido (R)-2-((5-cloro-2-((5-cianopiridin-3-il)metoxi)-4-((3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)bencil)amino)-3-hidroxi-2-metilpropanoico; [1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)bencil)piperidin-2-carboxílico;
- 60 Ácido (S)-2-(5-cloro-2-((5-cianopiridin-3-il)metoxi)-4-(3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)bencilamino)-3-hidroxi-2-metilpropanoico; [1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)bencilamino)-3-hidroxi-2-metilpropanoico;
- 65 Ácido (R)-2-(2-((5-bromopiridin-3-il)metoxi)-5-cloro-4-(3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)bencilamino)-3-hidroxi-2-metilpropanoico; [1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)bencil)amino)-3-(1H-imidazol-4-il)-2-metilpropanoico;
- Ácido (2S,4S)-1-(5-cloro-2-((3-cianobencil)oxi)-4-((3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)bencil)-4-hidroxipirrolidina-2-carboxílico;
- Ácido 2-((5-cloro-2-((3-cianobencil)oxi)-4-((3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)bencil)amino)-3-(1H-imidazol-4-il)-2-metilpropanoico;
- Ácido (2S,4S)-1-(5-cloro-2-((3-cianobencil)oxi)-4-((3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)bencil)-4-hidroxipirrolidina-2-carboxílico;
- Ácido (2S,4R)-1-(5-cloro-2-((3-cianobencil)oxi)-4-((3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)bencil)-

4-hidroxipirrolidina-2-carboxílico;

Ácido (2S,3R)-1-(5-cloro-2-((3-cianobencil)oxi)-4-((3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)bencil)-3-hidroxipirrolidina-2-carboxílico; y

3-((4-cloro-5-((3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)-2-((2-metil-1-(4-metilpiperazin-1-il)propan-2-il)amino)metil)fenoxi)metil)benzonitrilo;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

8. Un compuesto de la reivindicación 1 seleccionado de

- 10 N-(2-((5-bromo-2-((3-cianobencil)oxi)-4-((3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)bencil)amino)etil)acetamida;
- Ácido (S)-4-((5-bromo-2-((3-cianobencil)oxi)-4-((3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)bencil)amino)-3-hidroxibutanoico;
- 15 Ácido (S)-2-((5-bromo-2-((3-cianobencil)oxi)-4-((3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)bencil)amino)-3-hidroxiopropanoico;
- Ácido (S)-1-(5-bromo-2-((3-cianobencil)oxi)-4-((3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)bencil)piperidin-2-carboxílico;
- Ácido (S)-2-((5-bromo-2-((3-cianobencil)oxi)-4-((3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)bencil)amino)-3-hidroxi-2-metilpropanoico;
- 20 Ácido (R)-2-((5-bromo-2-((3-cianobencil)oxi)-4-((3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)bencil)amino)-3-hidroxi-2-metilpropanoico;
- Ácido (S)-4-(5-bromo-2-((5-cianopiridin-3-il)metoxi)-4-(3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbenciloxi)bencilamino)-3-hidroxibutanoico;
- 25 N-(2-(5-bromo-2-((5-cianopiridin-3-il)metoxi)-4-(3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbenciloxi)bencilamino)etil)acetamida;
- Ácido (S)-2-(5-bromo-2-((5-cianopiridin-3-il)metoxi)-4-(3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbenciloxi)bencilamino)-3-hidroxiopropanoico;
- Ácido (S)-1-(5-bromo-2-((5-cianopiridin-3-il)metoxi)-4-(3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbenciloxi)bencil)piperidin-2-carboxílico;
- 30 Ácido (R)-2-(5-bromo-2-((5-cianopiridin-3-il)metoxi)-4-(3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbenciloxi)bencilamino)-3-hidroxi-2-metilpropanoico;
- Ácido (S)-2-(5-bromo-2-((5-cianopiridin-3-il)metoxi)-4-(3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbenciloxi)bencilamino)-3-hidroxi-2-metilpropanoico;
- 35 5-((4-bromo-5-(3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbenciloxi)-2-((2-hidroxi-etilamino)metil)fenoxi)metil)nicotinonitrilo; y
- Ácido (R)-1-(5-bromo-2-((5-cianopiridin-3-il)metoxi)-4-(3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbenciloxi)bencil)piperidin-2-carboxílico;

40 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

9. Un compuesto de la reivindicación 1 seleccionado de

- 45 Ácido (S)-4-(4-(2-cloro-3-(2,3-dihidrobenzo [b] [1,4] dioxin-6-il)benciloxi)-2-(3-cianobenciloxi)bencilamino)-3-hidroxibutanoico;
- Ácido (R)-2-(4-(2-cloro-3-(2,3-dihidrobenzo [b] [1,4] dioxin-6-il)benciloxi)-2-(3-cianobenciloxi)bencilamino)-3-hidroxiopropanoico;
- Ácido (R)-2-(4-(2-cloro-3-(2,3-dihidrobenzo [b] [1,4] dioxin-6-il)benciloxi)-2-(3-cianobenciloxi)bencilamino)-3-hidroxi-2-metilpropanoico;
- 50 Ácido (S)-2-(4-(2-cloro-3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)benciloxi)-2-(3-cianobenciloxi) bencilamino)-3-hidroxi-2-metilpropanoico;
- N-(2-(4-(2-cloro-3-(2,3-dihidrobenzo [b] [1,4] dioxin-6-il)benciloxi)-2-(3-cianobenciloxi)bencilamino)etil)acetamida;
- Ácido (S)-1-(4-(2-cloro-3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)benciloxi)-2-(3-cianobenciloxi)bencil)piperidin-2-carboxílico;
- 55 5-((5-(2-cloro-3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)benciloxi)-2-((2-hidroxi-etilamino)metil)-4-metilfenoxi)metil)nicotinonitrilo;
- Ácido (S)-1-(4-(2-cloro-3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)benciloxi)-2-((5-cianopiridin-3-il)metoxi)-5-metilbencil)piperidin-2-carboxílico;
- Ácido (R)-2-(4-(2-cloro-3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)benciloxi)-2-((5-cianopiridin-3-il)metoxi)-5-metilbencilamino)-3-hidroxiopropanoico;
- 60 Ácido (S)-2-(4-(2-cloro-3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)benciloxi)-2-((5-cianopiridin-3-il)metoxi)-5-metilbencilamino)-3-hidroxi-2-metilpropanoico;
- Ácido (R)-1-(4-(2-cloro-3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)benciloxi)-2-((5-cianopiridin-3-il)metoxi)-5-metilbencil)piperidin-2-carboxílico; y
- 65 Ácido (R)-2-(4-(2-cloro-3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)benciloxi)-2-((5-cianopiridin-3-il)metoxi)-5-metilbencilamino)-3-hidroxi-2-metilpropanoico;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10. Un compuesto de la reivindicación 1 seleccionado de

- 5 Ácido (S)-1-(4-(2-ciano-3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)enciloxi)-2-((5-cianopiridin-3-il)metoxi)-5-metilencil)piperidin-2-carboxílico;
 Ácido (S)-2-((5-bromo-4-((2-ciano-3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)encil)oxi)-2-((3-cianobencil)oxi)encil)amino)-3-hidroxiopropanoico;
 10 Ácido (S)-1-((5-bromo-4-((2-ciano-3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)encil)oxi)-2-((3-cianobencil)oxi)encil)piperidin-2-carboxílico;
 Ácido (R)-2-((5-cloro-4-((2-ciano-3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)encil)oxi)-2-((3-cianobencil)oxi)encil)amino)-3-hidroxiopropanoico;
 Ácido (R)-2-((5-cloro-4-((2-ciano-3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)encil)oxi)-2-((3-cianobencil)oxi)encil)amino)-3-hidroxi-2-metilpropanoico;
 15 Ácido (S)-4-((5-bromo-4-((2-ciano-3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)encil)oxi)-2-((3-cianobencil)oxi)encil)amino)-3-hidroxi-butanoico;
 N-(2-((5-bromo-4-((2-ciano-3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)encil)oxi)-2-((3-cianobencil)oxi)encil)amino)etil)acetamida;
 20 N-(2-(4-(2-ciano-3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)enciloxi)-2-((5-cianopiridin-3-il)metoxi)-5-metilencilamino)etil)acetamida;
 5-((5-(2-ciano-3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)enciloxi)-2-((2-hidroxi-etilamino)metil)-4-metilfenoxi)metil)nicotinonitrilo;
 Ácido (S)-4-(4-(2-ciano-3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)enciloxi)-2-((5-cianopiridin-3-il)metoxi)-5-metilencilamino)-3-hidroxi-butanoico;
 25 Ácido (S)-2-(4-(2-ciano-3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)enciloxi)-2-((5-cianopiridin-3-il)metoxi)-5-metilencilamino)-3-hidroxi-2-metilpropanoico;
 Ácido (R)-2-(4-(2-ciano-3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)enciloxi)-2-((5-cianopiridin-3-il)metoxi)-5-metilencilamino)-3-hidroxiopropanoico; y
 30 Ácido (R)-2-(4-(2-ciano-3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)enciloxi)-2-((5-cianopiridin-3-il)metoxi)-5-metilencilamino)-3-hidroxi-2-metilpropanoico;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

35 11. Un compuesto de la reivindicación 1 seleccionado de

- (S)-1-(5-cloro-2-((5-cianopiridin-3-il)metoxi)-4-(3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilenciloxi)encil)-N-(metilsulfonil)piperidin-2-carboxamida;
 (S)-1-(5-cloro-2-((5-cianopiridin-3-il)metoxi)-4-(3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilenciloxi)encil)-N-(N,N-dimetilsulfamoil)piperidin-2-carboxamida;
 40 (S)-1-(5-cloro-2-((5-cianopiridin-3-il)metoxi)-4-(3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilenciloxi)encil)-N-(trifluorometilsulfonil)piperidin-2-carboxamida;
 (S)-1-(5-cloro-2-((5-cianopiridin-3-il)metoxi)-4-(3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilenciloxi)encil)-N-(ciclopropilsulfonil)piperidin-2-carboxamida;
 45 (S)-1-(5-cloro-2-((5-cianopiridin-3-il)metoxi)-4-(3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilenciloxi)encil)-N-(isopropilsulfonil)piperidin-2-carboxamida; y
 (S)-1-(5-cloro-2-((5-cianopiridin-3-il)metoxi)-4-(3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilenciloxi)encil)-N-(1-metil-1H-imidazol-4-ilsulfonil)piperidin-2-carboxamida;

50 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

12. Un compuesto de la reivindicación 1 seleccionado de

- ácido (S)-1-(5-bromo-2-((5-cianopiridin-3-il)metoxi)-4-((2-metilbifenil-3-il)metoxi)encil)piperidin-2-carboxílico;
 55 Ácido 2-((2-((3-cianobencil)oxi)-6-metoxi-4-((2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)metoxi)encil)amino)-3-hidroxi-2-metilpropanoico;
 Ácido (S)-2-((2-((3-cianobencil)oxi)-4-((2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)metoxi)encil)amino)-3-hidroxiopropanoico;
 Ácido (S)-2-((2-((3-cianobencil)oxi)-4-((2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)metoxi)encil)amino)-3-hidroxi-2-metilpropanoico;
 60 Ácido (S)-4-((2-(4-cianobutoxi)-4-((2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)metoxi)encil)amino)-3-hidroxi-butanoico;
 Ácido (R)-2-((2-((3-cianobencil)oxi)-4-((2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)metoxi)encil)amino)-3-hidroxi-2-metilpropanoico;
 Ácido (R)-2-((2-(5-cianopiridin-3-il)metoxi)-4-((2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)metoxi)encil)amino)-3-hidroxiopropanoico;
 Ácido (S)-4-((2-((3-ciano-4-fluorobencil)oxi)-4-((2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)metoxi)encil)amino)-3-hidroxi-butanoico;
 Ácido (R)-2-((2-((3-ciano-4-fluorobencil)oxi)-4-((2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)metoxi)encil)amino)-3-hidroxi-2-metilpropanoico; y
 65 Ácido (R)-2-((2-((3-ciano-4-fluorobencil)oxi)-4-((2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)metoxi)encil)amino)-3-hidroxiopropanoico;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

13. Un compuesto de la reivindicación 1 seleccionado de

- 5 ácido (S)-2-((5-cloro-4-((3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)-2-((5-(etoxicarbonil)piridin-3-il)metoxi)bencil)amino)-3-hidroxi-2-metilpropanoico;
- ácido (S)-5-(2-(((2-carboxi-1-hidroxiopropan-2-il)amino)metil)-4-cloro-5-((3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)fenoxi)metil)nicotínico;
- 10 ácido (S)-5-(2-(((4-amino-1-carboxibutil)amino)metil)-4-cloro-5-((3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)fenoxi)metil)nicotínico;
- Ácido (S)-5-amino-2-((5-cloro-2-((5-cianopiridin-3-il)metoxi)-4-((3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)bencil)amino)pentanoico;
- Ácido (S)-6-amino-2-((5-cloro-2-((5-cianopiridin-3-il)metoxi)-4-((3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)bencil)amino)hexanoico;
- 15 Ácido (S)-4-amino-2-((5-cloro-2-((5-cianopiridin-3-il)metoxi)-4-((3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)bencil)amino)butanoico;
- Ácido (2S,5S)-1-(5-cloro-2-((5-cianopiridin-3-il)metoxi)-4-((3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)bencil)-5-hidroxi piperidin-2-carboxílico;
- Ácido (2S,4R)-1-(5-cloro-2-((5-cianopiridin-3-il)metoxi)-4-((3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)bencil)-4-hidroxi piperidin-2-carboxílico;
- 20 Ácido (S)-2-((5-cloro-2-((5-cianopiridin-3-il)metoxi)-4-((3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)bencil)amino)-3-(piridin-2-il)propanoico;
- Ácido (S)-2-((5-cloro-2-((5-cianopiridin-3-il)metoxi)-4-((3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)bencil)amino)-3-(piridin-3-il)propanoico;
- Ácido (S)-2-((5-cloro-2-((5-cianopiridin-3-il)metoxi)-4-((3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)bencil)amino)-3-(piridin-4-il)propanoico;
- 25 Ácido (S)-2-((5-cloro-2-((5-cianopiridin-3-il)metoxi)-4-((3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)bencil)amino)pentanodioico;
- Ácido 2-((5-cloro-2-((5-cianopiridin-3-il)metoxi)-4-((3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)bencil)amino)acético;
- 30 (5-((4-cloro-5-((3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)-2-formilfenoxi)metil)piridin-3-il)carbamato de etilo;
- ácido (S)-2-((5-cloro-4-((3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)-2-((5-(etoxicarbonil)amino)piridin-3-il)metoxi)bencil)amino)-3-hidroxi-2-metilpropanoico;
- 35 N-(4-((4-cloro-5-((3-(2,3-dihidrobenzo [b] [1,4] dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)-2-formilfenoxi)metil)piridin-2-il)acetamida;
- Ácido (S)-2-((2-((2-acetamidopiridin-4-il)metoxi)-5-cloro-4-((3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)bencil)amino)-3-hidroxi-2-metilpropanoico;
- ácido (S)-2-((5-cloro-4-((3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)-2-((5-(metilsulfonil)piridin-3-il)metoxi)bencil)amino)-3-hidroxi-2-metilpropanoico;
- 40 (5-cloro-4-[[3-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-2-metilfenil]metoxi]-2-[[5-metanosulfonilpiridin-3-il)metoxi]fenil]metanol);
- Ácido (S)-2-((5-cloro-2-((2-cloro-6-metoxipiridin-4-il)metoxi)-4-((3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)bencil)amino)-3-hidroxi-2-metilpropanoico;
- 45 ácido (2S)-2-[[5-cloro-4-[[3-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-2-metilfenil]metoxi]-2-[[2-metoxipiridin-4-il)metoxi]fenil]metil]amino}-3-hidroxi-2-metilpropanoico;
- (5-cloro-4-[[3-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-2-metilfenil]metoxi]-2-[[2-metoxipiridin-4-il)metoxi]fenil]metanol);
- ácido (S)-1-(5-cloro-4-((3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)-2-((2-metoxipiridin-4-il)metoxi)bencil)piperidin-2-carboxílico;
- 50 ácido (S)-2-((5-cloro-4-((3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)-2-((2-(dimetilcarbamoil)piridin-4-il)metoxi)bencil)amino)-3-hidroxi-2-metilpropanoico;
- 4-(4-cloro-5-[[3-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-2-metilfenil]metoxi]-2-(hidroximetil)fenoximetil)-N,N-dimetilpiridina-2-carboxamida;
- 5-cloro-4-((3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)-2-((3-(metilsulfonil)bencil)oxi)benzaldehído;
- 55 ácido (S)-2-((5-cloro-4-((3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)-2-((3-(metilsulfonil)bencil)oxi)bencil)amino)-3-hidroxi-2-metilpropanoico;
- Ácido (S)-4-amino-2-((5-cloro-2-((5-cianopiridin-3-il)metoxi)-4-((3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)bencil)amino)-4-oxobutanoico;
- Ácido (S)-2-((5-cloro-2-((5-cianopiridin-3-il)metoxi)-4-((3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)bencil)amino)succínico;
- 60 Ácido (R)-4-amino-2-((5-cloro-2-((5-cianopiridin-3-il)metoxi)-4-((3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)bencil)amino)-4-oxobutanoico;
- Ácido (R)-2-((5-cloro-2-((5-cianopiridin-3-il)metoxi)-4-((3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)bencil)amino)succínico;
- ácido (S)-1-(5-cloro-4-((3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)-2-((2-metoxi-5-(metoxicarbonil)bencil)oxi)bencil)piperidin-2-carboxílico;
- 65 ácido (S)-1-(2-((5-carboxi-2-metoxibencil)oxi)-5-cloro-4-((3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-

metilbencil)oxi)bencil)piperidin-2-carboxílico;

ácido (S)-1-(2-(benciloxi)-5-cloro-4-((3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)bencil)piperidin-2-carboxílico;

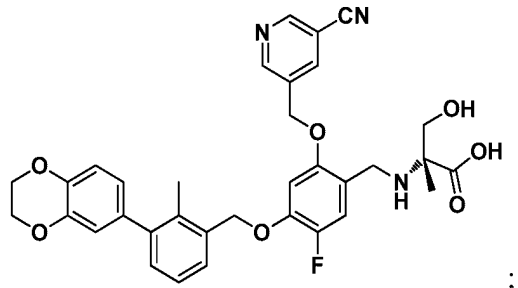
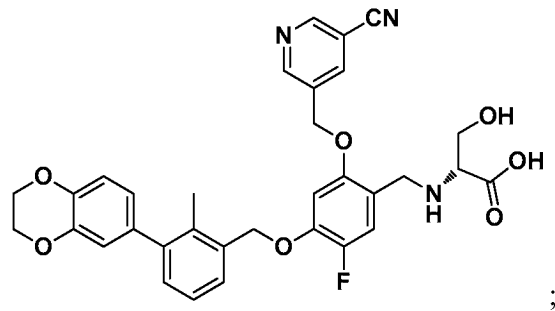
ácido (S)-1-(5-cloro-4-((3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)-2-((2-metoxibencil)oxi)bencil)piperidin-2-carboxílico; y

5 ácido (S)-2-((2-(2-amino-2-oxoetoxi)-5-cloro-4-((3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilbencil)oxi)bencil)amino)-3-hidroxi-propanoico;

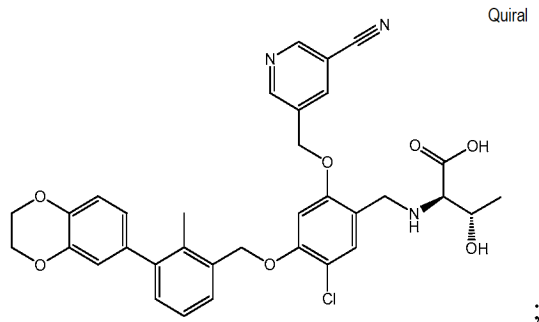
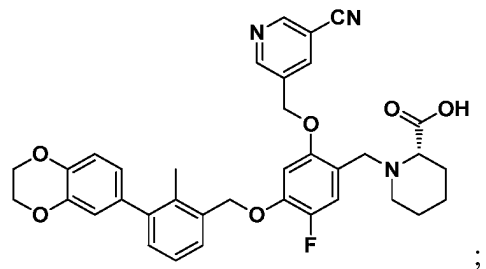
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10

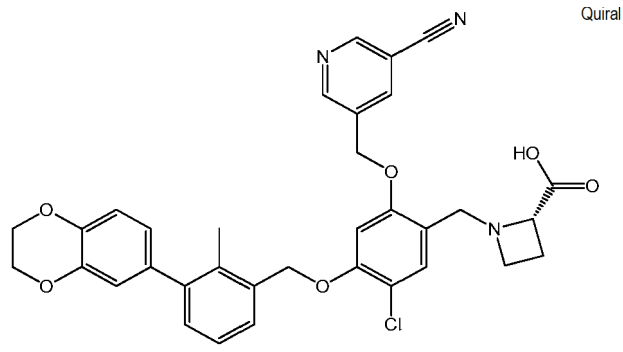
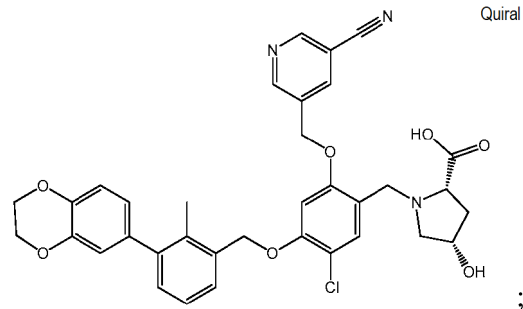
14. Un compuesto de la reivindicación 1 seleccionado de



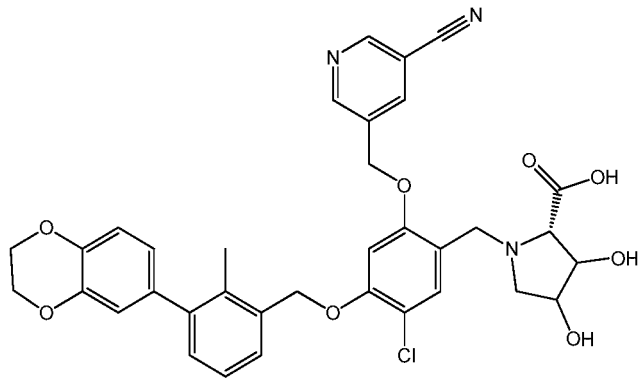
15



20



y



5

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10

15. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

16. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso para mejorar, estimular, modular y/o aumentar la respuesta inmunitaria en un sujeto.

15

17. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso de acuerdo con la reivindicación 16, que comprende además administrar un agente adicional antes de, después de o simultáneamente con el compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

20

18. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso de acuerdo con la reivindicación 17, en el que el agente adicional es un agente antimicrobiano, un agente antivírico, un agente citotóxico, un agente modulador de la expresión génica y/o un modificador de la respuesta inmunitaria.

25

19. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en la inhibición del crecimiento, la proliferación o la metástasis de células cancerosas en un sujeto que lo necesita.

20. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso de acuerdo con la reivindicación

- 19, en donde el cáncer se selecciona entre melanoma, carcinoma de células renales, cáncer de pulmón no microcítico escamoso (CPNM), CPNM no escamoso, cáncer colorrectal, cáncer de próstata resistente a la castración, cáncer de ovarios, cáncer gástrico, carcinoma hepatocelular, carcinoma pancreático, carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello, carcinomas de esófago, del tracto gastrointestinal y de mama, y neoplasia maligna hematológica.
- 5
21. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de una enfermedad infecciosa en un sujeto que lo necesite.
- 10
22. Un compuesto o una sal del mismo para usar de acuerdo con la reivindicación 21, en donde la enfermedad infecciosa está causada por un virus.
- 15
23. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso de acuerdo con la reivindicación 22, en donde el virus se selecciona entre HIV, Hepatitis A, Hepatitis B, Hepatitis C, hepatitis D, virus del herpes, papilomavirus y virus de la gripe.
24. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento del choque séptico en un sujeto que lo necesite.