

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 538 326**

51 Int. Cl.:

C07D 205/04	(2006.01) A61P 29/00	(2006.01)
C07D 401/10	(2006.01) C07D 417/14	(2006.01)
C07D 401/12	(2006.01) C07D 491/048	(2006.01)
C07D 403/12	(2006.01)	
C07D 403/14	(2006.01)	
C07D 405/12	(2006.01)	
C07D 409/14	(2006.01)	
A61K 31/496	(2006.01)	
A61P 25/00	(2006.01)	
C07D 417/12	(2006.01)	

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.04.2010** **E 10715457 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **14.01.2015** **EP 2421823**

54 Título: **Diamidas de Acetidinilo como inhibidores lipasa de monoacilglicerol**

30 Prioridad:

22.04.2009 US 171649 P
22.04.2009 US 171658 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
19.06.2015

73 Titular/es:

JANSSEN PHARMACEUTICA N.V. (100.0%)
Turnhoutseweg 30
2340 Beerse, BE

72 Inventor/es:

BIAN, HAIYAN;
CHEVALIER, KRISTEN M.;
CONNOLLY, PETER J.;
FLORES, CHRISTOPHER M.;
LIN, SHU-CHEN;
LIU, LI;
MABUS, JOHN;
MACIELAG, MARK J.;
MCDONNELL, MARK E.;
PITIS, PHILIP M.;
ZHANG, SUI-PO;
ZHANG, YUE-MEI;
ZHU, BIN y
CLEMENTE, JOSE

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

ES 2 538 326 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

Diamidas de Acetidinilo como inhibidores lipasa de monoacilglicerol

5 ANTECEDENTES DE LA INVENCION

La planta *Cannabis sativa* ha sido utilizada durante muchos años en el tratamiento del dolor. El Δ^9 -tetrahidrocannabinol es el principal ingrediente activo de la *Cannabis sativa* y un agonista de los receptores cannabinoides (Pertwee, *Brit J Pharmacol*, 2008, 153, 199-215). Se han clonado dos receptores cannabinoides acoplados a proteínas G, el receptor cannabinoide tipo 1 (CB₁ Matsuda *et al.*, *Nature*, 1990, 346, 561-4) y el receptor cannabinoide tipo 2 (CB₂ Munro *et al.*, *Nature*, 1993, 365, 61-5). El tipo CB₁ se expresa principalmente en las áreas cerebrales, como el hipotálamo y el núcleo accumbens, y secundariamente en el hígado, el tubo digestivo, el páncreas, el tejido adiposo y el músculo esquelético (Di Marzo *et al.*, *Curr Opin Lipidol*, 2007, 18, 129-140). El tipo CB₂ se expresa principalmente en las células inmunitarias, como los monocitos (Pacher *et al.*, *Amer J Physiol*, 2008, 294, H1 133-H1134) y bajo determinadas condiciones, también en el cerebro (Benito *et al.*, *Brit J Pharmacol*, 2008, 153, 277-285) y en el músculo esquelético (Cavuoto *et al.*, *Biochem Biophys Res Commun*, 2007, 364, 105-110) y cardíaco (Hajrasouliha *et al.*, *Eur J Pharmacol*, 2008, 579, 246-252). Un gran número de datos farmacológicos, anatómicos y electrofisiológicos, a través del uso de agonistas sintéticos, indican que la señalización aumentada de cannabinoide a través de CB₁/CB₂ provoca analgesia en pruebas de nocicepción aguda y reduce la hiperalgnesia en modelos de dolor neuropático crónico e inflamatorio (Cravatt *et al.*, *J Neurobiol*, 2004, 61, 149-60; Guindon *et al.*, *Brit J Pharmacol*, 2008, 153, 319-334).

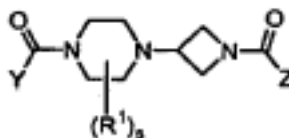
La eficacia de los agonistas sintéticos de receptores cannabinoides está bien documentada. Además, estudios a través del uso de agonistas de receptores cannabinoides y ratones knockout también han relacionado el sistema endocannabinoide como un importante modulador de la nocicepción. La anandamida (AEA) (Devane *et al.*, *Science*, 1992, 258, 1946-9) y el 2-araquidonilglicerol (2-AG) (Mechoulam *et al.*, *Biochem Pharmacol*, 1995, 50, 83-90; Sugiura *et al.*, *Biochem Biophys Res Commun*, 1995, 215, 89-97) son 2 de los principales endocannabinoides. La AEA se hidroliza mediante la amida hidrolasa de ácidos grasos (FAAH) y el 2-AG se hidroliza mediante la monoglicérido lipasa (MGL) (Piomelli, *Nat Rev Neurosci*, 2003, 4, 873-884). La ablación genética de la FAAH eleva la AEA endógena y resulta en una analgesia dependiente de CB₁ en modelos de dolor agudo e inflamatorio (Lichtman *et al.*, *Pain*, 2004, 109, 319-27), lo que sugiere que el sistema endocannabinoide funciona naturalmente para inhibir el dolor (Cravatt *et al.*, *J Neurobiol*, 2004, 61, 149-60). A diferencia del aumento constitutivo en los niveles de endocannabinoide a través de FAAH en ratones knockout, el uso de inhibidores de FAAH específicos eleva transitoriamente los niveles de AEA y produce antinocicepción in vivo (Kathuria *et al.*, *Nat Med*, 2003, 9, 76-81). Más pruebas de un efecto antinociceptivo mediado por endocannabinoide se demuestra por la formación de AEA en el la sustancia gris tras la estimulación nociva en la periferia (Walker *et al.*, *Proc Natl Acad Sci USA*, 1999, 96, 12198-203) y, por otra parte, a través de la hiperalgnesia inducida tras la inhibición de CB₁ mediada por ARN antisentido en la médula espinal (Dogrul *et al.*, *Pain*, 2002, 100, 203-9).

En lo que se refiere a 2-AG, la administración intravenosa de 2-AG produce analgesia en los ensayos de coletazo (Mechoulam *et al.*, *Biochem Pharmacol*, 1995, 50, 83-90) y de placa caliente (Lichtman *et al.*, *J Pharmacol Exp Ther*, 2002, 302, 73-9). En cambio, se demostró que 2-AG administrado solo no es analgésico en el ensayo de placa caliente, pero cuando se combina con otros 2-monoacilgliceroles (es decir, 2-linoleil glicerol y 2-palmitoil glicerol), se obtiene una fuerte analgesia, un fenómeno denominado "efecto séquito" (Ben-Shabat *et al.*, *Eur J Pharmacol*, 1998, 353, 23-31). Estos 2- monoacilgliceroles "séquito" son lípidos endógenos que se co-liberan con 2-AG y potencian la señalización endocannabinoide, en parte, a través de la inhibición de la degradación de 2-AG, pero sobre todo a través de la competición por el sitio activo sobre MGL. Esto sugiere que los inhibidores de MGL sintéticos tendrán un efecto similar. De hecho, URB602, un inhibidor de MGL sintético relativamente débil, mostró un efecto antinociceptivo en un modelo murino de inflamación aguda (Comelli *et al.*, *Brit J Pharmacol*, 2007, 152, 787-794).

Aunque el uso de agonistas sintéticos de cannabinoides ha demostrado de forma concluyente que la señalización aumentada de cannabinoide produce efectos analgésicos y antiinflamatorios, ha sido difícil separar estos efectos beneficiosos de los efectos secundarios no deseados de estos compuestos. Un enfoque alternativo es mejorar la señalización del sistema endocannabinoide a través del aumento del nivel de 2-AG, el endocannabinoide más abundante en el sistema nervioso central (SNC) y en el tubo digestivo, que puede alcanzarse a través de la inhibición de MGL. Por lo tanto, los inhibidores de MGL son potencialmente útiles en el tratamiento de dolor, inflamación y trastornos del SNC (Di Marzo *et al.*, *Curr Pharm Des*, 2000, 6, 1361-80; Jhaveri *et al.*, *Brit J Pharmacol*, 2007, 152, 624-632; McCarberg Bill *et al.*, *Amer J Ther*, 2007, 14, 475- 83), así como de glaucoma y diversas patologías derivadas de la presión intraocular elevada (Njie, Ya Fatou; He, Fang; Qiao, Zhuanhong; Song, Zhao-Hui, *Exp. Eye Res.*, 2008, 87(2): 106-14). FR2915199 revela inhibidores de MGL que son derivados de triazdopiridina-carboramida y W02004056800 revela 1-piperidin-4-il-7-acetidin-3-il-piperacinas sustituido para el tratamiento del dolor.

65 RESUMEN DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (I)



Fórmula (I)

en la que

Y y Z se seleccionan independientemente de a) o b), de modo a que uno de Y y Z se selecciona del grupo a) y el otro se selecciona del grupo b);

El grupo a) es

- a) arilo C₆₋₁₀ sustituido,
 - b) cicloalquilo C₃₋₈,
 - c) trifluorometilo; o
 - d) heteroarilo seleccionado del grupo formado por tienilo, furanilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, pirrolilo, piridinilo, isoxazolilo, imidazolilo, furazan-3-il, benzotienilo, tieno[3,2-b]tiofen-2-il, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo y [1,2,3]tiadiazolilo;
- en la que arilo C₆₋₁₀ se sustituye por; y el heteroarilo se sustituye opcionalmente por; de uno a dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo formado por flúor, cloro, bromo, alquilo C₁₋₄, ciano y trifluorometilo;

El grupo b) es

- i) arilo C₆₋₁₀;
- ii) heteroarilo seleccionado del grupo formado por tiazolilo, piridinilo, indolilo, indazolilo, pirrolilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzotienilo, benzofuranilo, imidazo[1,2-a]piridin-2-il, furo[2,3-b]piridinilo, furazan-3-il, pirrolo[2,3-b]piridinilo, pirrolo[3,2-b]piridinilo, tieno[2,3-b]piridinilo, quinolinilo, quinazolinilo, tienilo y bencimidazolil;
- iii) heterociclijo benzofusionado unido a través de un átomo de carbono, y cuando la parte de heterociclijo contiene un átomo de nitrógeno, este átomo de nitrógeno se sustituye opcionalmente por un sustituyente seleccionado del grupo formado por cicloalquilcarbonilo C₃₋₇; cicloalquilsulfonilo C₃₋₇; fenilo; fenilcarbonilo; tienilcarbonilo; pirrolilo carbonilo; fenilsulfonilo; fenilo(C₁₋₄)alquilo; (alquilo C₁₋₄)aminocarbonilo; alquilcarbonilo C₁₋₆; alquilcarbonilo C₁₋₆-alquilo C₁₋₄; alquilsulfonilo C₁₋₆; pirimidinilo; piridinilo; y alcocarbonilo C₁₋₄; en la que cicloalquilcarbonilo C₃₋₇, fenilo, fenilcarbonilo, fenilo(C₁₋₄)alquilo y fenilsulfonilo se sustituyen opcionalmente por trifluorometilo o de uno a dos sustituyentes de flúor; y en la que el heterociclijo benzofusionado se sustituye opcionalmente por un átomo de carbono con oxo y sustituido opcional e independientemente por de uno a dos sustituyentes adicionales seleccionados del grupo formado por fenilo, tienilo, bromo y alquilo C₁₋₄; en la que fenilo y tienilo se pueden sustituir opcionalmente por un sustituyente de trifluorometilo o cloro;
- iv) fenoxatinilo;
- v) 10-oxo-10H-10λ4-fenoxatiin-2-il;
- vi) fluoreno-9-ona-2-il;
- vii) 9,9-dimetil-9H-fluorenilo;
- viii) 1-cloronaftol[2,1-b]tiofen-2-il;
- ix) xanten-9-ona-3-il;
- x) 9-metil-9H-carbazol-3-il;
- xi) 6,7,8,9-tetrahidro-5H-carbazol-3-il;
- xii) 3-metil-6,7-dihidro-5H-1-tia-4a,8-diaza-s-indaceno-4-ona-2-il;
- xiii) 3-metil-2-fenil-4-oxo-cromo-8-il;
- xiv) 1,3-dihidro-bencimidazol-2-ona-5-il opcionalmente sustituido por 1-fenilo, 1-(2,2,2-trifluoroetilo), 1-(3,3,3-trifluoropropilo), o 1-(4,4-difluorociclohexilo), en la que 1-fenilo se sustituye opcionalmente por de uno a dos sustituyentes de flúor o trifluorometilo; o
- xv) 4-(3-cloro-fenil)-3a,4,5,9b-tetrahidro-3H-ciclopenta[c]quinolin-8-il;

en la que arilo C₆₋₁₀ y heteroarilo del grupo b) se sustituyen opcional e independientemente por de uno a tres sustituyentes seleccionados del grupo formado por

5	i) alquilo C ₁₋₈ ; ii) alquenilo C ₂₋₄ ; iii) cicloalquilo C ₃₋₆ sustituido opcionalmente por de uno a dos sustituyentes de flúor; iv) 4,4-difluorociclohexilcarbonilo; v) alcoxi C ₁₋₄ ; vi) 2-metoxi-etoxi; vii) alquiltio C ₁₋₄ ;
10	viii) trifluorometilo; ix) 2,2,2-trifluoroetilo; x) 2,2-difluoroetilo; xi) 3,3,3-trifluoropropilo; xii) trifluorometoxi;
15	xiii) 2,2,2-trifluoroetoxi-metilo; xiv) 2,2,2-trifluoroetoxi; xv) trifluorometiltio; xvi) di(alquilo C ₁₋₄)aminosulfonilo; xvii) N-fenil-N-metilaminosulfonilo; xviii) piperidin-1-ilsulfonil;
20	xix) cloro; xx) ciano; xxi) hidroxil; xxii) flúor; xxiii) bromo;
25	xxiv) yodo; xxv) NR ^a R ^b en la que R ^a es hidrógeno o alquilo C ₁₋₆ ; y R ^b es alquilo C ₁₋₆ , fenilo, cicloalquilo C ₃₋₈ , cicloalquilcarbonilo C ₃₋₈ , cicloalquilo C ₃₋₈ (alquilo C ₁₋₂), alquilcarbonilo C ₁₋₆ sustituido opcionalmente por de uno a tres sustituyentes de flúor, alcoxicarbonilo C ₁₋₄ , arilo C ₆₋₁₀ alquilo (C ₁₋₂), fenilcarbonilo, o fenilo (C ₁₋₂)alquilcarbonilo;
30	en la que cicloalquilo C ₃₋₈ , cicloalquilcarbonilo C ₃₋₈ , arilo C ₆₋₁₀ de arilo C ₆₋₁₀ alquilo (C ₁₋₂), fenilcarbonilo y fenilo de R ^b se sustituyen opcionalmente por de uno a dos sustituyentes seleccionados de alquilo C ₁₋₄ , trifluorometilo, cloro o flúor; o R ^a y R ^b se toman en conjunto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un anillo heterociclilo de 5 a 8 miembros, sustituido opcionalmente por de uno a dos sustituyentes seleccionados del grupo formado por oxo, de uno a dos sustituyentes de flúor y alquilo C ₁₋₃ ;
35	y que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional para formar morfolinilo, tiomorfolinilo o piperazinilo; y en la que el anillo heterociclilo es opcionalmente benzofusionado; y el anillo heterociclilo se sustituye opcionalmente en un átomo de nitrógeno incluido en este anillo por alcoxicarbonilo C ₁₋₆ ;
40	xxvi) (1 -R ²)-pirrolidino-3-iloxi; en la que R ² es pirrolidino-1 -ilsulfonil, dimetilaminocarbonilo, dimetilaminosulfonilo, pirrolidino-1-ilcarbonilo, fenilcarbonilo, cicloalquilcarbonilo C ₃₋₇ , alquilcarbonilo C ₁₋₄ , morfolino-4-ilcarbonilo o alcoxicarbonilo C ₁₋₄ ;
45	xxvii) un heterociclilo de 5 a 8 miembros ligado a través de un átomo de carbono, en el que el heterociclilo contiene un átomo de nitrógeno, el átomo de nitrógeno se sustituye opcionalmente por alcoxicarbonilo C ₁₋₄ o alquilcarbonilo C ₁₋₄ ;
50	xxviii) piridiniloxi sustituido opcional e independientemente por de uno a dos sustituyentes seleccionados del grupo formado por alcoxi C ₁₋₂ , bromo, trifluorometilo, cloro y flúor; xxix) piridinilcarbonilo sustituido opcionalmente por un sustituyente de cloro; xxx) fenilcarbonilo;
55	xxxi) piperidin-1-ilsulfonil; xv) fenilsulfonilo sustituido opcionalmente por alquilo C ₁₋₄ , trifluorometilo o de uno a dos sustituyentes de cloro; xxxii) feniloxi sustituido opcionalmente por de uno a dos sustituyentes seleccionados del grupo formado por alquilo C ₁₋₄ , trifluorometilo y cloro;
60	xxxiii) feniltio sustituido opcionalmente por alquilo C ₁₋₄ , trifluorometilo o de uno a dos sustituyentes de cloro; xxxiv) cicloalquiloxi C ₃₋₈ ; xxxv) alquilcarboniloxi C ₁₋₃ ; xxxvi) etilaminocarbonilo-metoxi; xxxvii) 2-metilcarbonilamino-etoxi; xxxviii) alquilsulfonilo C ₁₋₆ ; y xxxix) 2,2,6,6-tetrametil-3,6-dihidro-2H-piran-4-il;
65	con la condición de que no más de un sustituyente en arilo C ₆₋₁₀ o heteroarilo sea cicloalquilo C ₃₋₆ ; heterocicliloxi; piridiniloxi; NR ^a R ^b ; (1-R ²)-pirrolidino-3-iloxi; fenilcarbonilo; fenilsulfonilo; feniloxi; feniltio; o cicloalquiloxi C ₃₋₈ ;

s es 0, 1 o 2; a condición de que cuando s es 2, R¹ se seleccione independientemente del grupo formado por fenilo, alquilo C₁₋₃ y arilo C₆₋₁₀ alquilo(C₁₋₃);

R¹ es arilo C₆₋₁₀, alquilo C₁₋₃, benciloximetilo, hidroxil(C₁₋₃)alquilo, aminocarbonilo, carboxi, trifluorometilo, ciclopropilo espirofusionado, 3-oxo, o arilo alquilo(C₁₋₃); o, cuando s es 2 y R¹ es alquilo C₁₋₃, los sustituyentes de alquilo C₁₋₃ se toman con el anillo piperizinilo para formar un sistema de anillo 3,8-diaza-biciclo[3.2.1]octanilo o 2,5-diaza-biciclo[2.2.2]octanilo;

con la condición de que un heteroarilo del grupo b) se sustituya por otro diferente de alcoxi C₁₋₄ o alquiltio C₁₋₄;

con la condición de que cuando el grupo b) es 4-(NR_aR_b)-fenilo, 5-(NR_aR_b)-piridin-2-il o 6-(NR_aR_b)-piridin-3-il, R_b es otro diferente de alquilo C₁₋₆, fenilo o arilo C₆₋₁₀alquilo(C₁₋₂);

y, con la condición de que cuando el grupo b) es 4-(NR_aR_b)-fenilo, 5-(NR_aR_b)-piridin-2-il, o 6-(NR_aR_b)-piridin-3-il y R_a es alquilo C₁₋₆, entonces R_b es otro diferente de alquilcarbonilo C₁₋₆; o con la condición de que un compuesto de la fórmula (I) sea diferente de

un compuesto en el que Y es tiazol-4-il, Z es 2-hidroxi-3- metilcarbonilamino-fenilo y s es 0;

un compuesto en el que Y es 2-metoxifenilo, Z es 4-ciclohexilfenilo y s es 0; un compuesto en el que Y es tiazol-4-il, Z es tiazol-2-il, s es 1, y R¹ es 3-fenilo; un compuesto en el que Y es tiazol-4-il, Z es 2-metil-1-(4,4-

difluorociclohexilo)-bencimidazol-5-il y s es 0; un compuesto en el que Y es 3- metil-2-fenil-cromo-4-ona-8-il, Z es

tiazol-4-il, s es 1, y R¹ es 3-fenilo; un compuesto en el que Y es tiazol-2-il, Z es 2-fenilmetil-1,2,3,4- tetrahidro-

isoquinolin-8-il y s es 0; un compuesto en el que Y es tiazol-4-il, Z es 5-flúor-3H-bencimidazol-2-il y s es 0; un

compuesto en el que Y es tiazol- 2-il, Z es 5-flúor-1H-bencimidazol-2-il y s es 0; un compuesto en el que Y es tiazol-

4-il, Z es 5-cloro-benzofuran-2-il y s es 0; un compuesto en el que Y es isotiazol-5-il, Z es 6-trifluorometil-1H-indol-2-il

y s es 0; un compuesto en el que Y es 1H-pirrol-2-il, Z es 6-trifluorometil-furo[2,3-b]piridin-2-il y s es 0; un compuesto

en el que Y es 1H-pirrol-2-il, Z es 6-trifluorometil-1H- pirrolo[2,3-b]piridin-2-il y s es 0; un compuesto en el que Y es

tiazol-4-il, Z es 5-bromo-furo[2,3-b]piridin-2-il y s es 0;

un compuesto en el que Y es 5-bromo-furo[2,3-b]piridin-2-il, Z es tiazol-4-il y s es 0;

un compuesto en el que Y es tiazol-4-il, Z es 5-trifluorometil-1H- pirrolo[3,2-b]piridin-2-il y s es 0; un compuesto en el

que Y es 1H-pirrol-2-il, Z es 6-bromo-7-metil-imidazo[1,2-a]piridin-2-il y s es 0;

un compuesto en el que Y es tiazol-2-il, Z es 8-bromo-6-cloro-imidazo[1,2-a]piridin-2-il y s es 0; un compuesto en el

que Y es tiazol-2-il, Z es 6-trifluorometil-imidazo[1,2-a]piridin-2-il y s es 0; un compuesto en el que Y es tiazol-4-il, Z

es tiazol-4-il, s es 1, y R¹ es 3-fenilo; un compuesto en la que Y es tiazol-2-il, Z es tiazol-4-il, s es 1, y R¹ es 3-fenilo;

un compuesto en el que Y es tiazol-2-il, Z es tiazol-2-il, s es 1, y R¹ es 3-fenilo; un compuesto en el que Y es tiazol-4-

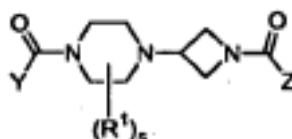
il, Z es 2-hidroxi-3-metilcarbonilamino-fenilo y s es 0; un compuesto en el que Y es tiazol-4-il, Z es 2- fenilmetil-

1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il y s es 0; un compuesto en el que Y es trifluorometilo, Z es 4-(3-

trifluorometilfenilsulfonilo)fenilo y s es 0; un compuesto en el que Y es trifluorometilo, Z es 6-(2-clorofenilo)piridin-3-

il y s es 0; y enantiómeros, diastereoisómeros o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

La presente invención se refiere adicionalmente a un compuesto de fórmula (I)



Fórmula (I)

en la que

Y y Z se seleccionan independientemente de a) o b), de modo a que uno de Y y Z se selecciona el grupo a) y el otro se selecciona del grupo b);

El grupo a) es

i) trifluorometilo; o

ii) heteroarilo seleccionado del grupo formado por tienilo, furanilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, pirroloilo, piridinilo y [1,2,3]tiadiazolilo;

en la que heteroarilo se sustituye opcionalmente por de uno a dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo formado por flúor, cloro, bromo y trifluorometilo;

El grupo b) es

i) arilo C₆₋₁₀;

ii) heteroarilo seleccionado del grupo formado por tiazolilo, piridinilo, indolilo, pirroloilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzotienilo, benzofuranilo, pirrolo[2,3-b]piridinilo, tieno[2,3-b]piridinilo, quinolinilo, tienilo y bencimidazolil;

iii) heterociclilo benzofusionado unido a través de un átomo de carbono, y cuando la parte de heterociclilo contiene un átomo de nitrógeno, este átomo de nitrógeno se sustituye opcionalmente

- 5 por un sustituyente seleccionado del grupo formado por cicloalquilcarbonilo C₃₋₇; cicloalquilsulfonilo C₃₋₇; fenilo; fenilcarbonilo; tienilcarbonilo; pirrolilo carbonilo; fenilsulfonilo; fenilo(C₁₋₄)alquilo; (alquilo C₁₋₄)aminocarbonilo; alquilcarbonilo C₁₋₆; alquilcarbonilo C₁₋₆-alquilo C₁₋₄; alquilsulfonilo C₁₋₆; pirimidinilo y piridinilo; en la que cicloalquilcarbonilo C₃₋₇, fenilo, fenilcarbonilo, fenilo(C₁₋₄)alquilo y fenilsulfonilo se sustituyen opcionalmente por trifluorometilo o de uno a dos sustituyentes de flúor; y en la que el heterociclilo benzofusionado se sustituye opcionalmente por un átomo de carbono con oxo y sustituido opcional e independientemente por de uno a dos sustituyentes adicionales seleccionados del grupo formado por fenilo, bromo y alquilo C₁₋₄; en la que fenilo se sustituye opcionalmente por un sustituyente de trifluorometilo;
- 10 iv) fenoxatinilo;
v) fluoreno-9-ona-2-il;
vi) 1 -cloronaftol[2,1 -b]tiofen-2-il;
vii) xanten-9-ona-3-il;
- 15 viii) 9-metil-9H-carbazol-3-il;
ix) 6,7,8,9-tetrahidro-5H-carbazol-3-il; o
x) 4-(3-cloro-fenil)-3a,4,5,9b-tetrahidro-3H-ciclopenta[c]quinolin-8-il;
- en la que arilo C₆₋₁₀ y heteroarilo del grupo b) se sustituyen opcional e independientemente por de uno a tres sustituyentes seleccionados del grupo formado por
- 20 i) alquilo C₁₋₈;
ii) alquenilo C₂₋₄;
iii) cicloalquilo C₃₋₆ sustituido opcionalmente por de uno a dos sustituyentes de flúor;
- 25 iv) alcoxi C₁₋₄;
v) 2-metoxi-etoxi;
vi) alquiltio C₁₋₄;
vii) trifluorometilo;
viii) 2,2,2-trifluoroetilo;
ix) 2,2-difluoroetilo;
- 30 x) 3,3,3-trifluoropropilo;
xi) trifluorometoxi;
xii) 2,2,2-trifluoroetoxi-metilo;
xiii) 2,2,2-trifluoroetoxi;
xiv) trifluorometiltio;
- 35 xv) di(alquilo C₁₋₄)aminosulfonilo;
xvi) cloro;
xvii) ciano;
xviii) flúor;
xix) bromo;
- 40 xx) yodo;
xxi) NR^aR^b en la que R^a es hidrógeno o alquilo C₁₋₆; y R^b es alquilo C₁₋₆, fenilo, cicloalquilo C₃₋₈, cicloalquilcarbonilo C₃₋₈, cicloalquilo C₃₋₈(alquilo C₁₋₂), alquilcarbonilo C₁₋₆ sustituido opcionalmente por de uno a tres sustituyentes de flúor, alcoxicarbonilo C₁₋₄, arilo C₆₋₁₀ alquilo (C₁₋₂), fenilcarbonilo, o fenilo (C₁₋₂)alquilcarbonilo;
- 45 en la que cicloalquilo C₃₋₈, cicloalquilcarbonilo C₃₋₈, arilo C₆₋₁₀ de arilo C₆₋₁₀ alquilo (C₁₋₂), fenilcarbonilo y fenilo de R^b se sustituyen opcionalmente por de uno a dos sustituyentes seleccionados de alquilo C₁₋₄, trifluorometilo, cloro o flúor;
o R^a y R^b se toman en conjunto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un anillo heterociclilo de 5 a 8 miembros, sustituido opcionalmente por de uno a dos sustituyentes seleccionados del grupo formado por de uno a dos sustituyentes de flúor y alquilo C₁₋₃; y que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional para formar piperazinilo; y en la que el anillo heterociclilo es opcionalmente benzofusionado; y el anillo heterociclilo se sustituye opcionalmente en un átomo de nitrógeno incluido en este anillo por alcoxicarbonilo C₁₋₆;
- 50 xxii) (1-R²)-pirrolidino-3-iloxi; en la que R² es pirrolidino-1 -ilsulfonil, dimetilaminocarbonilo, dimetilaminosulfonilo, pirrolidino-1 -ilcarbonilo, fenilcarbonilo, cicloalquilcarbonilo C₃₋₇, alquilcarbonilo C₁₋₄, morfolino-4-ilcarbonilo, o alcoxicarbonilo C₁₋₄;
- 55 xxiii) un heterociclilo de 5 a 8 miembros ligado a través de un átomo de carbono, en el que el heterociclilo contiene un átomo de nitrógeno, el átomo de nitrógeno se sustituye opcionalmente por alcoxicarbonilo C₁₋₄ o alquilcarbonilo C₁₋₄;
- 60 xxiv) piridiniloxi sustituido opcional e independientemente por de uno a dos sustituyentes seleccionados del grupo formado por alcoxi C₁₋₂, bromo, trifluorometilo, cloro y flúor;
- xv) fenilsulfonilo sustituido opcionalmente por alquilo C₁₋₄, trifluorometilo o de uno a dos sustituyentes de cloro;
- 65 xxv) feniloxi sustituido opcionalmente por de uno a dos sustituyentes seleccionados del grupo formado por alquilo C₁₋₄, trifluorometilo y cloro;

- xxvi) feniltio sustituido opcionalmente por alquilo C₁₋₄, trifluorometilo o de uno a dos sustituyentes de cloro; y
xxvii) 2,2,6,6-tetrametil-3,6-dihidro-2H-piran-4-il;

con la condición de que no más de un sustituyente en arilo C₆₋₁₀ o heteroarilo sea cicloalquilo C₃₋₆; heterociclilo; piridinilo; NR^aR^b; (1-R²)-pirrolidino-3-il; fenilcarbonilo; fenilsulfonilo; fenilo; feniltio; o cicloalquilo C₃₋₈;

s es 0 o 1;

R¹ es arilo C₆₋₁₀, alquilo C₁₋₃ o trifluorometilo;

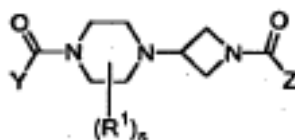
con la condición de que un heteroarilo del grupo b) se sustituya por otro diferente de alcoxi C₁₋₄ o alquiltio C₁₋₄;

con la condición de que cuando el grupo b) es 4-(NR_aR_b)-fenilo, 5-(NR_aR_b)-piridin-2-il o 6-(NR_aR_b)-piridin-3-il, R_b es otro diferente de alquilo C₁₋₆, fenilo o arilo C₆₋₁₀ alquilo(C₁₋₂); y, con la condición de que cuando el grupo b) es 4-(NR_aR_b)-fenilo, 5-(NR_aR_b)-piridin-2-il, o 6-(NR_aR_b)-piridin-3-il y R_a es alquilo C₁₋₆, entonces R_b es otro diferente de alquilcarbonilo C₁₋₆; o

con la condición de que un compuesto de la fórmula (I) sea diferente de un compuesto en el que Y es tiazol-4-il, Z es tiazol-2-il, s es 1 y R¹ es 3-fenilo; un compuesto en el que Y es tiazol-4-il, Z es 2-metil-1-(4,4- difluorociclohexilo)-bencimidazol-5-il y s es 0; un compuesto en el que Y es 3-metil-2-fenil-cromo-4-ona-8-il, Z es tiazol-4-il, s es 1 y R¹ es 3- fenilo; un compuesto en el que Y es tiazol-2-il, Z es 2-fenilmetil-1,2,3,4- tetrahidro-isoquinolin-8-il y s es 0; un compuesto en el que Y es tiazol-4-il, Z es 5-flúor-3H-bencimidazol-2-il y s es 0; un compuesto en el que Y es tiazol- 2-il, Z es 5-flúor-1H-bencimidazol-2-il y s es 0; un compuesto en el que Y es isotiazol-5-il, Z es 6-trifluorometil-1H-indol-2-il y s es 0; un compuesto en el que Y es 1H-pirrol-2-il, Z es 6-trifluorometil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-2- il y s es 0;

un compuesto en el que Y es tiazol-4-il, Z es tiazol-4-il, s es 1 y R¹ es 3-fenilo; un compuesto en el que Y es tiazol-2-il, Z es tiazol-4-il, s es 1 y R¹ es 3-fenilo; un compuesto en el que Y es tiazol-2-il, Z es tiazol-2-il, s es 1 y R¹ es 3-fenilo; un compuesto en el que Y es tiazol-4-il, Z es 2-hidroxi-3-metilcarbonilamino-fenilo y s es 0; un compuesto en el que Y es tiazol-4-il, Z es 2-fenilmetil-1,2,3,4- tetrahidro-isoquinolin-8-il y s es 0; y enantiómeros, diastereoisómeros y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

La presente invención se refiere también a un compuesto de fórmula (I)



Fórmula (I)

en la que

Y y Z se seleccionan independientemente de a) o b), de modo a que uno de Y y Z se selecciona del grupo a) y el otro se selecciona del grupo b);

El grupo a) es

- trifluorometilo; o
- heteroarilo seleccionado del grupo formado por tienilo, furanilo, tiazolilo, isotiazolilo, pirrolilo, piridinilo y [1,2,3]tiadiazolilo;

en la que heteroarilo se sustituye opcionalmente por de uno a dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo formado por flúor, cloro, bromo y trifluorometilo;

El grupo b) es

- arilo C₆₋₁₀;
- heteroarilo seleccionado del grupo formado por piridinilo, indolilo, benzotiazolilo, benzotienilo, benzofuranilo, pirrolo[2,3-b]piridinilo, tieno[2,3-b]piridinilo, quinolinilo, tienilo y bencimidazolil;
- heterociclilo benzofusionado unido a través de un átomo de carbono, y cuando la parte de heterociclilo contiene un átomo de nitrógeno, este átomo de nitrógeno se sustituye opcionalmente por un sustituyente seleccionado del grupo formado por cicloalquilcarbonilo C₃₋₇; cicloalquilsulfonilo

- 5 C₃₋₇; fenilo; fenilcarbonilo; tienilcarbonilo; pirrolilo carbonilo; fenilsulfonilo; fenilo(C₁₋₄)alquilo; (alquilo C₁₋₄)aminocarbonilo; alquilcarbonilo C₁₋₆; alquilcarbonilo C₁₋₆-alquilo C₁₋₄; alquilsulfonilo C₁₋₆; pirimidinilo y piridinilo; en la que cicloalquilcarbonilo C₃₋₇, fenilo, fenilcarbonilo, fenilo(C₁₋₄)alquilo y fenilsulfonilo se sustituyen opcionalmente por trifluorometilo o de uno a dos sustituyentes de flúor; y en la que el heterociclilo benzofusionado se sustituye opcionalmente por un átomo de carbono con oxo y sustituido opcional e independientemente por de uno a dos sustituyentes adicionales seleccionados del grupo formado por fenilo, bromo y alquilo C₁₋₄;
- 10 iv) fenoxatinilo;
v) fluoreno-9-ona-2-il;
vi) 1 -cloronaftol[2,1-b]tiofen-2-il;
vii) xanten-9-ona-3-il;
viii) 9-metil-9H-carbazol-3-il;
ix) 6,7,8,9-tetrahidro-5H-carbazol-3-il; o
x) 4-(3-cloro-fenil)-3a,4,5,9b-tetrahidro-3H-ciclopenta[c]quinolin-8-il;
- 15 en la que arilo C₆₋₁₀ y heteroarilo del grupo b) se sustituyen opcional e independientemente por de uno a tres sustituyentes seleccionados del grupo formado por
- 20 i) alquilo C₁₋₈;
ii) alquenilo C₂₋₄;
iii) cicloalquilo C₃₋₆ sustituido opcionalmente por de uno a dos sustituyentes de flúor;
iv) alcoxi C₁₋₄;
v) alquiltio C₁₋₄;
vi) trifluorometilo;
vii) 2,2,2-trifluoroetilo;
viii) 2,2-difluoroetilo;
ix) 3,3,3-trifluoropropilo;
x) trifluorometoxi;
xi) 2,2,2-trifluoroetoxi-metilo;
xii) 2,2,2-trifluoroetoxi;
xiii) trifluorometiltio;
xiv) di(alquilo C₁₋₄)aminosulfonilo;
xv) cloro;
xvi) ciano;
xvii) flúor;
xviii) bromo;
xix) yodo;
xx) NR^aR^b en la que R^a es hidrógeno o alquilo C₁₋₆; y R^b es alquilo C₁₋₆, fenilo, cicloalquilo C₃₋₈, cicloalquilcarbonilo C₃₋₈, cicloalquilo C₃₋₈(alquilo C₁₋₂), alquilcarbonilo C₁₋₆ sustituido opcionalmente por de uno a tres sustituyentes de flúor, alcoxicarbonilo C₁₋₄, arilo C₆₋₁₀ alquilo (C₁₋₂), fenilcarbonilo, o fenilo (C₁₋₂)alquilcarbonilo;
en la que cicloalquilo C₃₋₈, cicloalquilcarbonilo C₃₋₈, arilo C₆₋₁₀ de arilo C₆₋₁₀ alquilo (C₁₋₂), fenilcarbonilo y fenilo de R^b se sustituyen opcionalmente por de uno a dos sustituyentes seleccionados de alquilo C₁₋₄, trifluorometilo, cloro o flúor;
o R^a y R^b se toman en conjunto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un anillo heterociclilo de 5 a 8 miembros, sustituido opcionalmente por de uno a dos sustituyentes seleccionados del grupo formado por de uno a dos sustituyentes de flúor y alquilo C₁₋₃; y que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional para formar piperazinilo; y en la que el anillo heterociclilo es opcionalmente benzofusionado; y el anillo heterociclilo se sustituye opcionalmente en un átomo de nitrógeno incluido en este anillo por alcoxicarbonilo C₁₋₆;
- 40 xxi) (1-R²)-pirrolidino-3-iloxi; en la que R² es pirrolidino-1 -ilsulfonil, dimetilaminocarbonilo, dimetilaminosulfonilo, pirrolidino-1-ilcarbonilo, fenilcarbonilo, cicloalquilcarbonilo C₃₋₇, alquilcarbonilo C₁₋₄, morfolino-4-ilcarbonilo o alcoxicarbonilo C₁₋₄;
- 45 xxii) un heterociclilo de 5 a 8 miembros ligado a través de un átomo de carbono, en el que el heterociclilo contiene un átomo de nitrógeno, el átomo de nitrógeno se sustituye opcionalmente por alcoxicarbonilo C₁₋₄ o alquilcarbonilo C₁₋₄;
- 50 xxiii) piridiniloxi sustituido opcional e independientemente por de uno a dos sustituyentes seleccionados del grupo formado por alcoxi C₁₋₂, bromo, trifluorometilo, cloro y flúor;
- 55 xv) fenilsulfonilo sustituido opcionalmente por alquilo C₁₋₄, trifluorometilo o de uno a dos sustituyentes de cloro;
- 60 xxiv) feniloxi sustituido opcionalmente por de uno a dos sustituyentes seleccionados del grupo formado por alquilo C₁₋₄, trifluorometilo y cloro;
- xxv) feniltio sustituido opcionalmente por alquilo C₁₋₄, trifluorometilo o de uno a dos sustituyentes de cloro; y
- 65 xxvi) 2,2,6,6-tetrametil-3,6-dihidro-2H-piran-4-il;

con la condición de que no más de un sustituyente en arilo C_{6-10} heteroarilo sea cicloalquilo C_{3-6} ; heterociclilo; piridinilo; NR^aR^b ; $(1-R^2)$ -pirrolidino-3-iloxi; fenilcarbonilo; fenilsulfonilo; fenilo; feniltio; o cicloalquiloxi C_{3-8} ;

s es 0 o 1;

R^1 es fenilo, alquilo C_{1-3} o trifluorometilo;

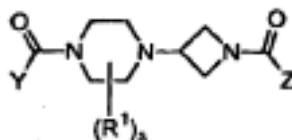
con la condición de que un heteroarilo del grupo b) se sustituya por otro diferente de alcoxi C_{1-4} o alquiltio C_{1-4} ;

con la condición de que cuando el grupo b) es 4- (NR_aR_b) -fenilo, 5- (NR_aR_b) -piridin-2-il o 6- (NR_aR_b) -piridin-3-il, R_b es otro diferente de alquilo C_{1-6} , fenilo o arilo C_{6-10} alquilo(C_{1-2}); y, con la condición de que cuando el grupo b) es 4- (NR_aR_b) -fenilo, 5- (NR_aR_b) -piridin-2-il, o 6- (NR_aR_b) -piridin-3-il y R_a es alquilo C_{1-6} , entonces R_b es otro diferente de alquilcarbonilo C_{1-6} ; o

con la condición de que un compuesto de la fórmula (I) sea diferente de un compuesto en el que Y es tiazol-4-il, Z es tiazol-2-il, s es 1 y R^1 es 3-fenilo; un compuesto en el que Y es tiazol-4-il, Z es 2-metil-1-(4,4- difluorociclohexilo)-bencimidazol-5-il y s es 0; un compuesto en el que Y es 3-metil-2-fenil-cromo-4-ona-8-il, Z es tiazol-4-il, s es 1 y R^1 es 3- fenilo; un compuesto en el que Y es tiazol-2-il, Z es 2-fenilmetil-1,2,3,4- tetrahidro-isoquinolin-8-il y s es 0; un compuesto en el que Y es tiazol-4-il, Z es 5-flúor-3H-bencimidazol-2-il y s es 0; un compuesto en el que Y es tiazol- 2-il, Z es 5-flúor-1H-bencimidazol-2-il y s es 0; un compuesto en el que Y es isotiazol-5-il, Z es 6-trifluorometil-1H-indol-2-il y s es 0; un compuesto en el que Y es 1H-pirrol-2-il, Z es 6-trifluorometil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-2- il y s es 0;

un compuesto en el que Y es tiazol-4-il, Z es tiazol-4-il, s es 1 y R^1 es 3-fenilo; un compuesto en el que Y es tiazol-2-il, Z es tiazol-4-il, s es 1 y R^1 es 3-fenilo; un compuesto en el que Y es tiazol-2-il, Z es tiazol-2-il, s es 1 y R^1 es 3-fenilo; un compuesto en el que Y es tiazol-4-il, Z es 2-fenilmetil-1,2,3,4-tetrahidro- isoquinolin-8-il y s es 0; y enantiómeros, diastereoisómeros y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

La presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (I)



Fórmula (I)

en la que

Y y Z se seleccionan independientemente de a) o b), de modo a que uno de Y y Z se selecciona del grupo a) y el otro se selecciona del grupo b);

El grupo a) es

- i) trifluorometilo; o
- ii) heteroarilo seleccionado del grupo formado por tienilo, furanilo, tiazolilo, isotiazolilo y pirrolilo;

en la que heteroarilo se sustituye opcionalmente por de uno a dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo formado por flúor, cloro, bromo y trifluorometilo;

El grupo b) es

- i) arilo C_{6-10} ;
- ii) heteroarilo seleccionado del grupo formado por piridinilo, indolilo, benzotiazolilo, benzotienilo, pirrolo[2,3-b]piridinilo y tieno[2,3-b]piridinilo;
- iii) heterociclilo benzofusionado unido a través de un átomo de carbono, y cuando la parte de heterociclilo contiene un átomo de nitrógeno, este átomo de nitrógeno se sustituye opcionalmente por un sustituyente seleccionado del grupo formado por cicloalquilcarbonilo C_{3-7} ; cicloalquilsulfonilo C_{3-7} ; fenilo; fenilcarbonilo; tienilcarbonilo; pirrolilo carbonilo; fenilsulfonilo; fenilo(C_{1-4})alquilo; alquilsulfonilo C_{1-6} ; pirimidinilo y piridinilo; en la que cicloalquilcarbonilo C_{3-7} , fenilo, fenilcarbonilo, fenilo(C_{1-4})alquilo y fenilsulfonilo se sustituyen opcionalmente por trifluorometilo o de uno a dos sustituyentes de flúor;

y en la que el heterociclilo benzofusionado se sustituye opcionalmente por un átomo de carbono con oxo y sustituido opcional e independientemente por de uno a dos sustituyentes adicionales seleccionados del grupo formado por fenilo;

- iv) fenoxatinilo;
- v) fluoreno-9-ona-2-il;
- vi) 1-cloronaftol[2,1-b]tiofen-2-il; o
- vii) 4-(3-cloro-fenil)-3a,4,5,9b-tetrahidro-3H-ciclopenta[c]quinolin-8-il;

en la que arilo C₆₋₁₀ y heteroarilo del grupo b) se sustituyen opcional e independientemente por de uno a tres sustituyentes seleccionados del grupo formado por

- i) alquilo C₁₋₈;
- ii) alquenilo C₂₋₄;
- iii) cicloalquilo C₃₋₆;
- iv) alcoxi C₁₋₄;
- v) trifluorometilo;
- vi) trifluorometoxi;
- vii) 2,2,2-trifluoroetoxi-metilo;
- viii) di(alquilo C₁₋₄)aminosulfonilo;
- ix) cloro;
- x) flúor;
- xi) bromo;
- xii) yodo;
- xiii) NR^aR^b en la que R^a es alquilo C₁₋₆; y R^b es alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, cicloalquilo C₃₋₈(alquilo C₁₋₂), alquilcarbonilo C₁₋₆ sustituido opcionalmente por de uno a tres sustituyentes de flúor, alcóxicarbonilo C₁₋₄, fenilcarbonilo o fenilo alquilcarbonilo (C₁₋₂); en la que cicloalquilo C₃₋₈, cicloalquilcarbonilo C₃₋₈, arilo C₆₋₁₀ de arilo C₆₋₁₀ alquilo (C₁₋₂), fenilcarbonilo y fenilo de R^b se sustituyen opcionalmente por de uno a dos sustituyentes seleccionados de trifluorometilo, cloro o flúor; o R^a y R^b se toman en conjunto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un anillo heterociclilo de 5 a 8 miembros, sustituido opcionalmente por de uno a dos sustituyentes seleccionados del grupo formado por de uno a dos sustituyentes de flúor y alquilo C₁₋₃; y que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional para formar piperazinilo; y en la que el anillo heterociclilo es opcionalmente benzofusionado; y el anillo heterociclilo se sustituye opcionalmente en un átomo de nitrógeno incluido en este anillo por alcóxicarbonilo C₁₋₆;
- xiv) un heterociclilo de 5 a 8 miembros ligado a través de un átomo de carbono, en el que el heterociclilo contiene un átomo de nitrógeno, el átomo de nitrógeno se sustituye opcionalmente por alcóxicarbonilo C₁₋₄ o alquilcarbonilo C₁₋₄;
- xv) piridiniloxi sustituido opcional e independientemente por de uno a dos sustituyentes seleccionados del grupo formado por alcoxi C₁₋₂, bromo, trifluorometilo y cloro;
- xvi) fenilsulfonilo sustituido opcionalmente por alquilo C₁₋₄ o trifluorometilo;
- xvii) feniloxi sustituido opcionalmente por de uno a dos sustituyentes seleccionados del grupo formado por alquilo C₁₋₄, trifluorometilo y cloro; y
- xviii) feniltio sustituido opcionalmente por alquilo C₁₋₄, trifluorometilo o de uno a dos sustituyentes de cloro;

con la condición de que no más de un sustituyente en arilo C₆₋₁₀ o heteroarilo sea cicloalquilo C₃₋₆; heterocicliloxi; piridiniloxi; NR^aR^b; (1-R²)-pirrolidino-3-iloxi; fenilcarbonilo; fenilsulfonilo; feniloxi; feniltio; o cicloalquiloxi C₃₋₈;

s es 0 o 1;

R¹ es fenilo;

con la condición de que un heteroarilo del grupo b) se sustituya por otro diferente de alcoxi C₁₋₄ o alquiltio C₁₋₄;

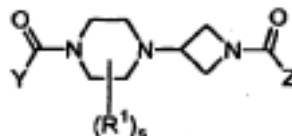
con la condición de que cuando el grupo b) es 4-(NR_aR_b)-fenilo, 5-(NR_aR_b)-piridin-2-il o 6-(NR_aR_b)-piridin-3-il, R_b es otro diferente de alquilo C₁₋₆, fenilo o arilo C₆₋₁₀ alquilo(C₁₋₂); y, con la condición de que cuando el grupo b) es 4-(NR_aR_b)-fenilo, 5-(NR_aR_b)-piridin-2-il, o 6-(NR_aR_b)-piridin-3-il y R_a es alquilo C₁₋₆, entonces R_b es otro diferente de alquilcarbonilo C₁₋₆; o

con la condición de que un compuesto de la fórmula (I) sea diferente de

un compuesto en el que Y es tiazol-4-il, Z es tiazol-2-il, s es 1 y R¹ es 3-fenilo; un compuesto en el que Y es tiazol-4-il, Z es 2-metil-1-(4,4-difluorociclohexilo)-bencimidazol-5-il y s es 0; un compuesto en el que Y es 3-metil-2-fenil-cromo-4-ona-8-il, Z es tiazol-4-il, s es 1 y R¹ es 3-fenilo; un compuesto en el que Y es tiazol-2-il, Z es 2-fenilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il y s es 0; un compuesto en el que Y es tiazol-4-il, Z es 5-flúor-3H-bencimidazol-2-il y s es 0; un compuesto en el que Y es tiazol-2-il, Z es 5-flúor-1H-bencimidazol-2-il y s es 0; un compuesto en el que Y es isotiazol-5-il, Z es 6-trifluorometil-1H-indol-2-il y s es 0; un compuesto en el que Y es 1H-pirrol-2-il, Z es 6-trifluorometil-1H-pirrol-2-il y s es 0;

un compuesto en el que Y es tiazol-4-il, Z es tiazol-4-il, s es 1 y R¹ es 3-fenilo; un compuesto en el que Y es tiazol-2-il, Z es tiazol-4-il, s es 1 y R¹ es 3-fenilo; un compuesto en el que Y es tiazol-2-il, Z es tiazol-2-il, s es 1 y R¹ es 3-fenilo; un compuesto en el que Y es tiazol-4-il, Z es 2-fenilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il y s es 0; y enantiómeros, diastereoisómeros y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

La presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (I)



Fórmula (I)

seleccionado del grupo formado por:

un compuesto en el que Y es furan-2-il, Z es 4-ciclohexilfenilo y s es 0;
 un compuesto en el que Y es 1-metil-1H-imidazol-2-il, Z es 4-ciclohexilfenilo y s es 0;
 un compuesto en el que Y es piridin-2-il, Z es 4-ciclohexilfenilo y s es 0;
 un compuesto en el que Y es tiazol-4-il, Z es 4-bromo-3-metoxifenilo y s es 0;
 un compuesto en el que Y es tiazol-4-il, Z es 4-bromo-2-clorofenilo y s es 0;
 un compuesto en el que Y es tiazol-2-il, Z es 4-fenoxifenil y s es 1, y R¹ es 2-metil;
 un compuesto en el que Y es tiazol-2-il, Z es 4-fenoxifenil y s es y R¹ es 3-metil;
 un compuesto en el que Y es tiazol-2-il, Z es 3-fenoxifenil y s es 0;
 un compuesto en el que Y es tiazol-2-il, Z es 4-bromofenilo y s es 0;
 un compuesto en el que Y es tiazol-2-il, Z es benzotien-2-il y s es 0;
 un compuesto en el que Y es tiazol-2-il, Z es 5-bromonaft-2-il y s es 0;
 un compuesto en el que Y es tiazol-2-il, Z es 6-bromo-1H-bencimidazol-2-il y s es 0;
 un compuesto en el que Y es tiazol-2-il, Z es 5-trifluorometil-benzotien-2-il y s es 0;
 un compuesto en el que Y es tiazol-2-il, Z es 6-trifluorometil-benzotien-2-il y s es 0;
 un compuesto en el que Y es tiazol-2-il, Z es 3-cloro-6-trifluorometil-benzotien-2-il y s es 0;
 un compuesto en el que Y es tiazol-2-il, Z es 6-bromo-3-cloro-benzotien-2-il y s es 0;
 un compuesto en el que Y es tiazol-2-il, Z es 4-trifluorometil-benzotien-3-il y s es 0;
 un compuesto en el que Y es tiazol-2-il, Z es 7-trifluorometil-benzotien-2-il y s es 0;
 un compuesto en el que Y es tiazol-4-il, Z es 7-trifluorometil-benzotien-2-il y s es 0;
 un compuesto en el que Y es tiazol-4-il, Z es 6-bromo-3-cloro-benzotien-2-il y s es 0;
 un compuesto en el que Y es tiazol-4-il, Z es 4-trifluorometil-benzotien-2-il y s es 0;
 un compuesto en el que Y es tiazol-4-il, Z es 3-cloro-6-trifluorometil-benzotien-2-il y s es 0;
 un compuesto en el que Y es tiazol-4-il, Z es 6-trifluorometil-benzotien-2-il y s es 0;
 un compuesto en el que Y es tiazol-2-il, Z es 1H-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-il y s es 0;
 un compuesto en el que Y es tiazol-2-il, Z es 1-(3-trifluorometil-fenilcarbonilo)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-il y s es 0;
 un compuesto en el que Y es tiazol-2-il, Z es 1-(ciclopropilcarbonilo)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-il y s es 0;
 un compuesto en el que Y es tiazol-2-il, Z es 1-(ciclohexilcarbonilo)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-il y s es 0;
 un compuesto en el que Y es tiazol-2-il, Z es 1-(metanesulfonilo)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-il y s es 0;
 un compuesto en el que Y es tiazol-4-il, Z es 1-(metanesulfonilo)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-il y s es 0;
 un compuesto en el que Y es tiazol-2-il, Z es 1-(ciclobutilcarbonilo)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-il y s es 0;
 un compuesto en el que Y es tiazol-2-il, Z es 1-(4-trifluorometil-fenilcarbonilo)-tetrahidroquinolin-6-il y s es 0;
 un compuesto en el que Y es tiazol-2-il, Z es 1-(fenilsulfonilo)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-il y s es 0;
 un compuesto en el que Y es tiazol-2-il, Z es 1-(3-trifluorometilfenilsulfonilo)-tetrahidroquinolin-6-il y s es 0;
 un compuesto en el que Y es tiazol-2-il, Z es 1-(3-fluorofenilsulfonilo)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-il y s es 0;
 un compuesto en el que Y es tiazol-2-il, Z es 1-(4-trifluorometilfenilsulfonilo)-tetrahidroquinolin-6-il y s es 0;
 un compuesto en el que Y es tiazol-2-il, Z es 1-(fenilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-il y s es 0;
 un compuesto en el que Y es tiazol-2-il, Z es 1-(4-trifluorometil-fenilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-il y s es 0;
 un compuesto en el que Y es tiazol-2-il, Z es 1-fenil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-il y s es 0;
 un compuesto en el que Y es tiazol-2-il, Z es 1-(4-trifluorometilfenil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-il y s es 0;
 un compuesto en el que Y es tiazol-2-il, Z es 1-(pirimidin-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-il y s es 0;
 un compuesto en el que Y es tiazol-2-il, Z es 1-(3-trifluorometilfenil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-il y s es 0;
 un compuesto en el que Y es tiazol-2-il, Z es 1-(metilcarbonilo)-6-bromo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-il y s es 0;
 un compuesto en el que Y es tiazol-4-il, Z es 1-(metilcarbonilo)-6-bromo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-il y s es 0;
 un compuesto en el que Y es tiazol-2-il, Z es 4-(4-clorofenoxi)fenilo y s es 0;

- un compuesto en el que Y es tiazol-2-il, Z es 4-(3-clorofenoxi)fenilo y s es 0;
 un compuesto en el que Y es tiazol-2-il, Z es 4-(3,4-diclorofenoxi)fenilo y s es 0;
 un compuesto en el que Y es tiazol-2-il, Z es 4-(3-trifluorometil-fenoxi)fenilo y s es 0;
 un compuesto en el que Y es tiazol-2-il, Z es 4-(3-clorofeniltio)-fenilo y s es 0;
 5 un compuesto en el que Y es tiazol-4-il, Z es 4-(3-clorofeniltio)-fenilo y s es 0;
 un compuesto en el que Y es tiazol-2-il, Z es 4-(3-trifluorometil-feniltio)fenilo y s es 0;
 un compuesto en el que Y es tiazol-4-il, Z es 4-(3-trifluorometil-feniltio)fenilo y s es 0;
 un compuesto en el que Y es tiazol-2-il, Z es 3-yodo-4-(1-(pirrolidino-1-ilcarbonilo)- pirrolidino-3-iloxi)fenilo y s es 0;
- 10 un compuesto en el que Y es tiazol-2-il, Z es 4-metilcarboniloxifenilo y s es 0;
 un compuesto en el que Y es tiazol-2-il, Z es 3-metil-4-oxo-2-fenil-cromo-8-il y s es 0;
 un compuesto en el que Y es tiazol-4-il, Z es 2-(4-metilfeniltio)piridin-3-il y s es 0;
 un compuesto en el que Y es tiazol-2-il, Z es 3-metoxi-6-trifluorometil-benzotien-2-il y s es 0;
- 15 un compuesto en el que Y es tiazol-2-il, Z es 3-cloro-6-trifluorometil-7-flúor-benzotien-2-il y s es 0;
 un compuesto en el que Y es tiazol-2-il, Z es 4-(3-trifluorometilfenil-sulfonilo)-fenilo y s es 0;
 un compuesto en el que Y es tiazol-2-il, Z es 4-(4-trifluorometil-piridin-2-iloxi)-fenilo y s es 0;
 un compuesto en el que Y es tiazol-4-il, Z es 3-flúor-6-trifluorometil-benzotien-2-il y s es 0;
 un compuesto en el que Y es tiazol-4-il, Z es fenoxatiin-2-il y s es 0;
 un compuesto en el que Y es tiazol-2-il, Z es 4-n-propil-fenilo y s es 0;
- 20 un compuesto en el que Y es trifluorometilo, Z es 3-cloro-6-trifluorometil-benzotien-2-il y s es 0;
 un compuesto en el que Y es 1H-pirrol-2-il, Z es 3-metil-6-trifluorometil-benzotien-2-il y s es 0;
 un compuesto en el que Y es tiazol-2-il, Z es 4-(N,N-(dipropil)aminosulfonilo)fenilo y s es 0;
 un compuesto en el que Y es tiazol-4-il, Z es 3-cloro-5-trifluorometil-6-flúor-benzotien-2-il y s es 0;
- 25 un compuesto en el que Y es tiazol-2-il, Z es 6-(3-trifluorometil-fenoxi)piridin-3-il y s es 0;
 un compuesto en el que Y es tiazol-2-il, Z es 2-(piridin-2-il)-1,2,3,4-tetrahidro- isoquinolin-6-il y s es 0;
 un compuesto en el que Y es tiazol-4-il, Z es 3-flúor-4-(3-clorofenoxi)-fenilo y s es 0;
 un compuesto en el que Y es tiazol-2-il, Z es 4-(3-cloro-5-trifluorometil-piridin-2-iloxi)-fenilo y s es 0;
 un compuesto en el que Y es tiazol-2-il, Z es 3-trifluorometil-6-cloro-benzotien-2-il y s es 0;
- 30 un compuesto en el que Y es tiazol-2-il, Z es 2-(tien-2-ilcarbonilo)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-il y s es 0;
 un compuesto en el que Y es tiazol-4-il, Z es 3-cloro-5-flúor-6-trifluorometil-benzotien-2-il y s es 0;
 un compuesto en el que Y es tiazol-2-il, Z es 4-(3-clorofenilo)-3a,4,5,9b-tetrahidro- 3H-ciclopenta[c]quinolin-8-il y s es 0;
 un compuesto en el que Y es tiazol-2-il, Z es 2-(piridimin-2-il)-1,2,3,4-tetrahidro- isoquinolin-6-il y s es 0;
- 35 un compuesto en el que Y es tiazol-2-il, Z es 4-pirrolidino-1-il-fenilo y s es 0;
 un compuesto en el que Y es tiazol-4-il, Z es 3-cloro-6-trifluorometil-7-flúor-benzotien-2-il y s es 0;
 un compuesto en el que Y es tiazol-2-il, Z es 2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-benzotiazol-6-il y s es 0;
 un compuesto en el que Y es tiazol-2-il, Z es 4-t-butil-fenilo y s es 0;
- 40 un compuesto en el que Y es tiazol-4-il, Z es 3-trifluorometil-5-cloro-benzotien-2-il y s es 0;
 un compuesto en el que Y es tiazol-4-il, Z es 3-metil-6-trifluorometil-benzotien-2-il y s es 0;
 un compuesto en el que Y es tiazol-2-il, Z es 3-bromo-6-trifluorometil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-2-il y s es 0;
 un compuesto en el que Y es 5-trifluorometil-benzotien-2-il, Z es tiazol-2-il y s es 0;
 un compuesto en el que Y es trifluorometilo, Z es 4-(3-clorofeniltio)-fenilo y s es 0;
- 45 un compuesto en el que Y es pirrol-2-il, Z es fenoxatiin-2-il y s es 0;
 un compuesto en el que Y es tiazol-2-il, Z es 2-(3-trifluorometilcarbonilo)-1,2,3,4- tetrahidro-isoquinolin-6-il y s es 0;
 un compuesto en el que Y es tiazol-2-il, Z es 2-(fenilmetil)-1,2,3,4-tetrahidro- isoquinolin-6-il y s es 0;
- 50 un compuesto en el que Y es tiazol-2-il, Z es 7-bromo-1-metil-1H-indol-5-il y s es 0;
 un compuesto en el que Y es tiazol-2-il, Z es 3-metil-5-bromo-1H-indol-2-il y s es 0;
 un compuesto en el que Y es tiazol-2-il, Z es 6-(3-clorofenoxi)-piridin-3-il y s es 0;
 un compuesto en el que Y es tiazol-2-il, Z es 3-metil-6-flúor-benzotien-2-il y s es 0;
- 55 un compuesto en el que Y es tiazol-2-il, Z es 1-(4-trifluorometil-ciclohexilcarbonilo)- 1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-il y s es 0;
 un compuesto en el que Y es tiazol-2-il, Z es 3-metil-6-trifluorometil-tieno[2,3-b]piridin-2-il y s es 0;
 un compuesto en el que Y es tiazol-2-il, Z es 1-n-propil-indol-5-il y s es 0;
- 60 un compuesto en el que Y es tiazol-2-il, Z es 3-metil-5-cloro-1H-indol-2-il y s es 0;
 un compuesto en el que Y es tiazol-4-il, Z es 6-(3-trifluorometil-fenoxi)piridin-3-il y s es 0;
 un compuesto en el que Y es tiazol-2-il, Z es 2-(pirrol-2-ilcarbonilo)-1,2,3,4-tetrahidro- isoquinolin-6-il y s es 0;
- 65 un compuesto en el que Y es tiazol-2-il, Z es 3-trifluorometil-6-metil-benzotien-2-il y s es 0;
 un compuesto en el que Y es isotiazol-5-il, Z es 3-metil-6-trifluorometil-benzotien-2-il y s es 0;
 un compuesto en el que Y es tiazol-2-il, Z es 3-cloro-4-trifluorometoxi-fenilo y s es 0;
 un compuesto en el que Y es tiazol-2-il, Z es 4-(2,2,2-trifluoroetoxi-metil)-fenilo y s es 0;
 un compuesto en el que Y es tiazol-2-il, Z es 3-ciclobutil-6-flúor-benzotien-2-il y s es 0;
 un compuesto en el que Y es tiazol-2-il, Z es 1,3-dimetil-5-cloro-indol-2-il y s es 0;
- un compuesto en el que Y es tiazol-4-il, Z es 3-cloro-6-flúor-7-trifluorometil-benzotien-2-il y s es 0;
 un compuesto en el que Y es tiazol-2-il, Z es fluoreno-9-ona-2-il y s es 0;

- un compuesto en el que Y es tiazol-4-il, Z es 3-trifluorometil-6-cloro-benzotien-2-il y s es 0;
 un compuesto en el que Y es tiazol-4-il, Z es 3-metoxi-6-trifluorometil-benzotien-2-il y s es 0;
 un compuesto en el que Y es tiazol-2-il, Z es 1-metil-3-yodo-indol-6-il y s es 0;
 un compuesto en el que Y es tiazol-2-il, Z es 4-(2-cloro-5-flúor-fenilcarbonilamino)-fenilo y s es 0;
 5 un compuesto en el que Y es 5-trifluorometil-benzotien-2-il, Z es isotiazol-5-il y s es 0;
 un compuesto en el que Y es 3-metil-6-trifluorometil-benzotien-2-il, Z es tiazol-2-il y s es 0;
 un compuesto en el que Y es 3-metil-6-trifluorometil-benzotien-2-il, Z es tiazol-4-il y s es 0;
 un compuesto en el que Y es tiazol-2-il, Z es 4-(2,2,6,6-tetrametil-3,6-dihidro-2H-pirano-4-il)-fenilo y s es 0;
 un compuesto en el que Y es tiazol-2-il, Z es 3-trifluorometil-6-metil-benzotien-2-il y s es 0;
 10 un compuesto en el que Y es tiazol-2-il, Z es 6-(2-clorofenoxi)-piridin-3-il y s es 0;
 un compuesto en el que Y es tiazol-2-il, Z es 4-(ciclohexilcarbonilamino)-fenilo y s es 0;
 un compuesto en el que Y es tiazol-2-il, Z es xanten-9-ona-3-il y s es 0;
 un compuesto en el que Y es tiazol-2-il, Z es 1-(2,2-difluoroetil)-indol-5-il y s es 0;
 un compuesto en el que Y es tiazol-4-il, Z es 3-trifluorometil-6-metil-benzotien-2-il y s es 0;
 15 un compuesto en el que Y es tiazol-2-il, Z es 3-(fenilmetilamino)-fenilo y s es 0;
 un compuesto en el que Y es tiazol-2-il, Z es 3-ciclopropilo-6-flúor-benzotien-2-il y s es 0;
 un compuesto en el que Y es tiazol-2-il, Z es 4-(6-fluoropiridin-2-iloxi)-fenilo y s es 0;
 un compuesto en el que Y es 5-trifluorometil-benzotien-2-il, Z es tiazol-4-il y s es 0;
 un compuesto en el que Y es tiazol-2-il, Z es 4-(5-cloro-piridin-2-iloxi)-fenilo y s es 0;
 20 un compuesto en el que Y es tiazol-2-il, Z es 2-trifluorometil-benzotiazol-6-il y s es 0;
 un compuesto en el que Y es tiazol-2-il, Z es 3-metil-5-flúor-1H-indol-2-il y s es 0;
 un compuesto en el que Y es tiazol-4-il, Z es 4-(3-cloro-5-trifluorometil-piridin-2-iloxi)-fenilo y s es 0;
 un compuesto en el que Y es tiazol-2-il, Z es 3-metil-6-metoxi-benzofuran-2-il y s es 0;
 un compuesto en el que Y es 5-trifluorometil-benzotien-2-il, Z es 1H-pirrol-2-il y s es 0;
 25 un compuesto en el que Y es tiazol-2-il, Z es 5-bromo-4-metil-tien-2-il y s es 0;
 un compuesto en el que Y es tiazol-2-il, Z es (1-fenilcarbonilo)-2,3-dihidro-1H-indol- 5-il y s es 0;
 un compuesto en el que Y es tiazol-2-il, Z es 4-etil-fenilo y s es 0;
 un compuesto en el que Y es 3-metil-6-trifluorometil-benzotien-2-il, Z es tiazol-4-il y s es 0;
 un compuesto en el que Y es tiazol-2-il, Z es 4-bromo-3-metil-fenilo y s es 0;
 30 un compuesto en el que Y es tiazol-2-il, Z es 5-cloro-benzotiazol-2-il y s es 0;
 un compuesto en el que Y es tiazol-2-il, Z es 2-(4,4-difluoro-ciclohexilcarbonilo)- 1,2,3,4-tetrahidro-
 isoquinolin-6-il y s es 0;
 un compuesto en el que Y es tiazol-2-il, Z es 4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-fenilo y s es 0;
 un compuesto en el que Y es 1H-pirrol-2-il, Z es 3-metil-6-trifluorometil-benzotien-il y s es 0;
 35 un compuesto en el que Y es tiazol-2-il, Z es 1-ciclohexil-2-metil-bencimidazol-5-il y s es 0;
 un compuesto en el que Y es 1H-pirrol-2-il, Z es 1,3-dimetil-5-cloro-indol-2-il y s es 0;
 un compuesto en el que Y es tiazol-2-il, Z es 4-piridin-3-iloxi-fenilo y s es 0;
 un compuesto en el que Y es tiazol-2-il, Z es 2-ciclohexil-1H-bencimidazol-5-il y s es 0;
 un compuesto en el que Y es tiazol-2-il, Z es 2-(fenilcarbonilo)-1,2,3,4-tetrahidro- isoquinolin-6-il y s es 0;
 40 un compuesto en el que Y es tiazol-4-il, Z es 3-trifluorometil-5-metil-benzotien-2-il y s es 0;
 un compuesto en el que Y es tiazol-4-il, Z es 4-(3-trifluorometilfenilsulfonilo)-fenilo y s es 0;
 un compuesto en el que Y es 1H-pirrol-2-il, Z es 3-bromo-6-trifluorometil-1H- pirrolo[2,3-b]piridin-2-il) y s es 0;
 un compuesto en el que Y es tiazol-2-il, Z es 1-isopropil-2-trifluorometil-bencimidazol-5-il y s es 0;
 45 un compuesto en el que Y es 5-trifluorometil-benzotien-2-il, Z es 1H-pirrol-2-il y s es 0;
 un compuesto en el que Y es tiazol-4-il, Z es 3-metil-6-flúor-benzotien-2-il y s es 0;
 un compuesto en el que Y es tiazol-2-il, Z es 6,7-dicloro-quinolin-3-il y s es 0;
 un compuesto en el que Y es tiazol-2-il, Z es 2-(2,3-dimetil-fenilamino)-fenilo y s es 0;
 un compuesto en el que Y es tiazol-2-il, Z es 4-bromo-5-metil-tien-2-il y s es 0;
 50 un compuesto en el que Y es 3-bromo-6-trifluorometil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il, Z es tiazol-2-il y s es 0;
 un compuesto en el que Y es 5-trifluorometil-1H-indol-2-il, Z es tiazol-2-il y s es 0;
 un compuesto en el que Y es 3-metil-6-trifluorometil-benzotien-2-il, Z es 1H-pirrol-il y s es 0;
 un compuesto en el que Y es tiazol-4-il, Z es 3-metil-6-trifluorometil-tieno[2,3-b]piridin-2-il y s es 0;
 un compuesto en el que Y es tiazol-2-il, Z es 9-metil-9H-carbazol-3-il y s es 0;
 55 un compuesto en el que Y es tiazol-2-il, Z es 3-metil-5-flúor-benzofuran-2-il y s es 0;
 un compuesto en el que Y es tiazol-2-il, Z es 3-cloro-4-(piridin-2-iloxi)-fenilo y s es 0;
 un compuesto en el que Y es 5-trifluorometil-benzotien-2-il, Z es 1,2,3-tiadiazol-4-il y s es 0;
 un compuesto en el que Y es tiazol-2-il, Z es 2-(3-flúor-fenilamino)-fenilo y s es 0;
 un compuesto en el que Y es tiazol-4-il, Z es 3-metil-5-cloro-1H-indol-2-il y s es 0;
 60 un compuesto en el que Y es tiazol-2-il, Z es 6-trifluorometil-1H-indol-2-il y s es 0;
 un compuesto en el que Y es tiazol-4-il, Z es 4-(5-cloro-piridin-2-iloxi)-fenilo y s es 0;
 un compuesto en el que Y es tiazol-4-il, Z es 1,3-dimetil-5-cloro-indol-2-il y s es 0;
 un compuesto en el que Y es tiazol-2-il, Z es 1-(4,4-difluoro-ciclohexil)-bencimidazol-5-il y s es 0;
 un compuesto en el que Y es tiazol-2-il, Z es 3-metil-7-metoxi-1H-indol-2-il y s es 0;
 65 un compuesto en el que Y es tiazol-2-il, Z es 1-(2,2,2-trifluoroetil)-bencimidazol-5-il y s es 0;
 un compuesto en el que Y es 1,3-dimetil-5-cloro-indol-2-il, Z es tiazol-2-il y s es 0;

- un compuesto en el que Y es tiazol-2-il, Z es 6,7,8,9-tetrahidro-5H-carbazol-3-il y s es 0;
- un compuesto en el que Y es 5-cloro-benzotiazol-2-il, Z es tiazol-2-il y s es 0;
- un compuesto en el que Y es tiazol-4-il, Z es 4-(5-bromo-piridin-2-iloxi)-fenilo y s es 0;
- un compuesto en el que Y es tiazol-2-il, Z es 2,2-dimetil-2,3-dihidro-benzofuran-5-il y s es 0;
- 5 un compuesto en el que Y es tiazol-4-il, Z es 9-metil-9H-carbazol-3-il y s es 0;
- un compuesto en el que Y es tiazol-2-il, Z es 2-(3-trifluorometil-fenilamino)-fenilo y s es 0;
- un compuesto en el que Y es tiazol-4-il, Z es 4-(4-trifluorometil-piridin-2-iloxi)-fenilo y s es 0;
- un compuesto en el que Y es tiazol-2-il, Z es 3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepin-7-il y s es 0;
- un compuesto en el que Y es 5-trifluorometil-1H-indol-2-il, Z es tiazol-4-il y s es 0;
- 10 un compuesto en el que Y es tiazol-2-il, Z es 1-(ciclopropilcarbonilo)-2,3-dihidro-1H-indol-5-il y s es 0;
- un compuesto en el que Y es tiazol-4-il, Z es 3-bromo-6-trifluorometil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-2-il y s es 0;
- un compuesto en el que Y es tiazol-2-il, Z es 2-(fenilmetilamino)-fenilo y s es 0;
- un compuesto en el que Y es tiazol-2-il, Z es 3,5-di-t-butil-fenilo y s es 0;
- 15 un compuesto en el que Y es tiazol-2-il, Z es 2-metil-1-(3,3,3-trifluoro-propil)-1H-bencimidazol-5-il y s es 0;
- un compuesto en el que Y es tiazol-2-il, Z es 3-cloro-6-trifluorometil-benzotien-2-il, s es 1 y R¹ es 2-trifluorometilo;
- un compuesto en el que Y es tiazol-2-il, Z es 4-cloro-2-trifluorometil-quinolin-6-il y s es 0;
- un compuesto en el que Y es tiazol-2-il, Z es 1-(3,3,3-trifluoro-propil)-1H-bencimidazol-5-il y s es 0;
- 20 un compuesto en el que Y es tiazol-2-il, Z es 2-(fenilamino)-fenilo y s es 0;
- un compuesto en el que Y es tiazol-2-il, Z es 4-(2-metoxi-etoxi)-fenilo y s es 0;
- un compuesto en el que Y es tiazol-2-il, Z es 2-metil-benzotiazol-5-il y s es 0;
- un compuesto en el que Y es tiazol-4-il, Z es 4-(6-fluoro-piridin-2-iloxi)-fenilo y s es 0;
- un compuesto en el que Y es 5-cloro-benzofuran-2-il, Z es tiazol-2-il y s es 0;
- 25 un compuesto en el que Y es tiazol-2-il, Z es 4-bromo-2-metil-fenilo y s es 0;
- un compuesto en el que Y es tiazol-2-il, Z es 7-cloro-quinolin-3-il y s es 0;
- un compuesto en el que Y es tiazol-2-il, Z es 2,6-dimetil-1-(2,2,2-trifluoro-etil)-pirrol-3-il y s es 0;
- un compuesto en el que Y es tiazol-2-il, Z es 2-metil-1-(2,2,2-trifluoro-etil)-1H-bencimidazol-5-il y s es 0;
- un compuesto en el que Y es trifluorometilo, Z es 4-(3-trifluorometil-feniltio)-fenilo y s es 0;
- 30 un compuesto en el que Y es tiazol-2-il, Z es 5-cloro-2-metil-quinolin-3-il y s es 0;
- un compuesto en el que Y es tiazol-2-il, Z es 6-bromo-1H-indol-2-il y s es 0;
- un compuesto en el que Y es 1-ciclohexil-2-metil-1H-bencimidazol-5-il, Z es tiazol-2-il y s es 0;
- un compuesto en el que Y es tiazol-2-il, Z es 7-flúor-3-metil-benzofuran-2-il y s es 0;
- un compuesto en el que Y es tiazol-2-il, Z es 2-(fenilmetilamino)-tiazol-5-il y s es 0;
- 35 un compuesto en el que Y es tiazol-2-il, Z es 1,2-dimetil-1H-indol-3-il y s es 0;
- un compuesto en el que Y es tiazol-2-il, Z es 6-cloro-quinolin-3-il y s es 0;
- un compuesto en el que Y es tiazol-2-il, Z es 2-metil-1-(4,4-difluoro-ciclohexil)-bencimidazol-5-il y s es 0;
- un compuesto en el que Y es tiazol-2-il, Z es 6-trifluorometil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-2-il y s es 0;
- un compuesto en el que Y es tiazol-4-il, Z es 2-ciclohexil-1H-bencimidazol-5-il y s es 0;
- 40 un compuesto en el que Y es tiazol-4-il, Z es 3-cloro-6-trifluorometil-benzotien-2-il, s es 1 y R¹ es 2(R,S)-trifluorometilo;
- un compuesto en el que Y es trifluorometilo, Z es 4-(3-cloro-5-trifluorometil-piridin-2-iloxi)-fenilo y s es 0;
- un compuesto en el que Y es tiazol-4-il, Z es 6-(3-cloro-fenoxi)-piridin-3-il y s es 0;
- un compuesto en el que Y es 5-trifluorometil-benzotien-2-il, Z es tiazol-2-il, s es 1 y R¹ es 3-fenilo;
- 45 un compuesto en el que Y es tiazol-2-il, Z es 2-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il y s es 0;
- un compuesto en el que Y es tiazol-2-il, Z es 4-bromo-tien-2-il y s es 0;
- un compuesto en el que Y es tiazol-2-il, Z es 10-oxo-10H-10λ4-fenoxatiin-2-il y s es 0;
- un compuesto en el que Y es tiazol-4-il, Z es 6-trifluorometil-furo[2,3-b]piridin-2-il y s es 0;
- un compuesto en el que Y es 5-cloro-benzofuran-2-il, Z es tiazol-4-il y s es 0;
- 50 un compuesto en el que Y es piridin-2-il, Z es 3-cloro-6-flúor-benzotien-2-il y s es 0;
- un compuesto en el que Y es tiazol-4-il, Z es 6-(2-cloro-fenoxi)-piridin-3-il y s es 0;
- un compuesto en el que Y es tiazol-2-il, Z es 5-bromo-benzofuran-2-il y s es 0;
- un compuesto en el que Y es tiazol-4-il, Z es 1-(2,2-difluoro-etilo)-1H-indol-5-il y s es 0;
- un compuesto en el que Y es 3-metil-6-trifluorometil-benzotien-2-il, Z es 4-trifluorometil-tiazol-2-il y s es 0;
- 55 un compuesto en el que Y es tiazol-2-il, Z es 4-(morfolin-4-il)-fenilo y s es 0;
- un compuesto en el que Y es tiazol-2-il, Z es 4-(etilaminocarbonilo-metoxi)-fenilo y s es 0;
- un compuesto en el que Y es tiazol-4-il, Z es 6,7,8,9-tetrahidro-5H-carbazol-3-il y s es 0;
- un compuesto en el que Y es tiazol-2-il, Z es 5-cloro-benzofuran-2-il y s es 0;
- un compuesto en el que Y es tiazol-2-il, Z es 2-(piridimin-2-il)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il y s es 0;
- un compuesto en el que Y es tiazol-2-il, Z es 1H-indazol-5-il y s es 0;
- 60 un compuesto en el que Y es 5-cloro-benzotiazol-2-il, Z es tiazol-4-il y s es 0;
- un compuesto en el que Y es tiazol-4-il, Z es 4-(fenilsulfonilo)-fenilo y s es 0;
- un compuesto en el que Y es tiazol-2-il, Z es 5,7-dicloro-2-metil-quinolin-3-il y s es 0;
- un compuesto en el que Y es tiazol-2-il, Z es 3-metil-6,7-dihidro-5H-1-tio-4a,8-diaza-s-indacen-4-ona-2-il y s es 0;
- 65 un compuesto en el que Y es 1H-pirrol-2-il, Z es 6-bromo-3-metil-imidazo[1,2-a]piridin-2-il y s es 0;
- un compuesto en el que Y es tiazol-2-il, Z es 7-cloro-2-metil-quinolin-3-il y s es 0;

- un compuesto en el que Y es 2-ciclohexil-1H-bencimidazol-5-il, Z es tiazol-2-il y s es 0;
- un compuesto en el que Y es tiazol-4-il, Z es 6-trifluorometil-1H-indol-2-il y s es 0;
- un compuesto en el que Y es tiazol-2-il, Z es 2,3-dihidro-1H-indol-5-il y s es 0;
- 5 un compuesto en el que Y es 5-trifluorometil-1H-pirrol[3,2-b]piridin-2-il, Z es tiazol-4-il y s es 0;
- un compuesto en el que Y es tiazol-4-il, Z es 1-(isopropil)-2-trifluorometil-bencimidazol-5-il y s es 0;
- un compuesto en el que Y es tiazol-4-il, Z es 1-(ciclohexil)-2-metil-bencimidazol-5-il y s es 0;
- un compuesto en el que Y es tiazol-4-il, Z es 3-cloro-6-trifluorometil-benzotien-2-il, s es 1 y R¹ es 3-trifluorometilo;
- 10 un compuesto en el que Y es tiazol-4-il, Z es 1-(4,4-difluoro-ciclohexil)-bencimidazol-5-il y s es 0;
- un compuesto en el que Y es tiazol-2-il, Z es 6-cloro-2-metil-quinolin-3-il y s es 0;
- un compuesto en el que Y es tiazol-2-il, Z es 4-(2-metilcarbonilamino-etoxi)-fenilo y s es 0;
- un compuesto en el que Y es trifluorometilo, Z es 4-(4-trifluorometil-piridin-2-iloxi)-fenilo y s es 0;
- un compuesto en el que Y es tiazol-2-il, Z es 1-metil-indol-3-il y s es 0;
- 15 un compuesto en el que Y es 1,3-dimetil-5-cloro-indol-2-il, Z es 1H-pirrol-2-il y s es 0;
- un compuesto en el que Y es tiazol-4-il, Z es 3-metil-7-metoxi-1H-indol-2-il y s es 0;
- un compuesto en el que Y es tiazol-4-il, Z es 1-(2,2,2-trifluoroetil)-bencimidazol-5-il y s es 0;
- un compuesto en el que Y es 4-cloro-2-trifluorometil-quinolin-6-il, Z es tiazol-2-il y s es 0;
- un compuesto en el que Y es tiazol-2-il, Z es 4-(1,1-dioxo-tiomorfolin-4-il)-fenilo y s es 0;
- 20 un compuesto en el que Y es tiazol-2-il, Z es 6-trifluorometil-furo[2,3-b]piridin-2-il y s es 0;
- un compuesto en el que Y es tiazol-2-il, Z es 2-metil-7-metoxi-quinolin-3-il y s es 0;
- un compuesto en el que Y es 3-metil-7-metoxi-1H-indol-2-il, Z es tiazol-2-il y s es 0;
- un compuesto en el que Y es tiazol-2-il, Z es 4-hidroxifenilo y s es 0;
- un compuesto en el que Y es tiazol-4-il, Z es 4-cloro-2-trifluorometil-quinolin-6-il y s es 0;
- 25 un compuesto en el que Y es tiazol-2-il, Z es 2-metoxi-5-t-butil-fenilo y s es 0;
- un compuesto en el que Y es tiazol-4-il, Z es 3-metil-6-metoxi-benzofuran-2-il y s es 0;
- un compuesto en el que Y es tiazol-4-il, Z es 1-(3,3,3-trifluoro-propil)-1H-bencimidazol-5-il y s es 0;
- un compuesto en el que Y es tiazol-2-il, Z es 6-bromo-7-metil-imidazo[1,2-a]piridin-2-il y s es 0;
- un compuesto en el que Y es 2-ciclohexil-1H-bencimidazol-5-il, Z es tiazol-4-il y s es 0;
- 30 un compuesto en el que Y es 3-metil-2-fenil-4-oxo-cromo-8-il, Z es tiazol-2-il, s es 1 y R¹ es 3-fenilo;
- un compuesto en el que Y es tiazol-4-il, Z es 5-cloro-benzotiazol-2-il y s es 0;
- un compuesto en el que Y es 1H-pirrol-2-il, Z es 1H-indol-5-il y s es 0;
- un compuesto en el que Y es 3-metil-7-metoxi-1H-indol-2-il, Z es tiazol-4-il y s es 0;
- un compuesto en el que Y es tiazol-4-il, Z es 1-(2,2,2-trifluoroetil)-2-metil- bencimidazol-5-il y s es 0;
- 35 un compuesto en el que Y es 4-cloro-2-trifluorometil-quinolin-6-il, Z es tiazol-4-il y s es 0;
- un compuesto en el que Y es 6-trifluorometil-furo[2,3-b]piridin-2-il, Z es tiazol-2-il y s es 0;
- un compuesto en el que Y es tiazol-4-il, Z es 2-t-butoxicarbonil-3,4-dihidro-1H- isoquinolin-8-il y s es 0;
- un compuesto en el que Y es tiazol-4-il, Z es 5-flúor-3-metil-benzofuran-2-il y s es 0;
- un compuesto en el que Y es tiazol-2-il, Z es 5-trifluorometil-1H-pirrol[3,2-b]piridin-2-il y s es 0;
- 40 un compuesto en el que Y es tiazol-2-il, Z es 5-bromo-furo[2,3-b]piridin-2-il y s es 0;
- un compuesto en el que Y es tiazol-4-il, Z es 6-trifluorometil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-2-il y s es 0;
- un compuesto en el que Y es tiazol-4-il, Z es 1-(3,3,3-trifluoro-propil)-2-metil-1H-bencimidazol-5-il y s es 0;
- un compuesto en el que Y es tiazol-2-il, Z es 6-bromo-3-metil-imidazo[1,2-a]piridin-2-il y s es 0;
- un compuesto en el que Y es tiazol-2-il, Z es 4-(piridin-2-iloxi)-fenilo y s es 0;
- 45 un compuesto en el que Y es tiazol-4-il, Z es 7-flúor-3-metil-benzofuran-2-il y s es 0;
- un compuesto en el que Y es trifluorometilo, Z es 4-(5-bromopiridin-2-iloxi)-fenilo y s es 0;
- un compuesto en el que Y es tiazol-2-il, Z es 6-bromo-imidazo[1,2-a]piridin-2-il y s es 0;
- un compuesto en el que Y es tiazol-2-il, Z es 4-fenilcarbonil-1H-pirrol-2-il y s es 0;
- un compuesto en el que Y es tiazol-2-il, Z es 4-(3-clorofenoxi)-3-flúor-fenilo y s es 0;
- 50 un compuesto en el que Y es tiazol-2-il, Z es 4-(3-clorofenilsulfonil)-fenilo y s es 0;
- un compuesto en el que Y es tiazol-2-il, Z es 4-(5-bromopiridin-2-iloxi)-fenilo y s es 0;
- un compuesto en el que Y es tiazol-2-il, Z es 6-(2-flúor-5-trifluorometil-fenoxi)-piridin-3-il y s es 0;
- un compuesto en el que Y es tiazol-2-il, Z es 2-(3-trifluorometilfenil-metil)-1,2,3,4- tetrahidro-isoquinolin-6-il y s es 0;
- 55 un compuesto en el que Y es tiazol-2-il, Z es 2-(4-trifluorometilfenil-metil)-1,2,3,4- tetrahidro-isoquinolin-6-il y s es 0;
- un compuesto en el que Y es tiazol-2-il, Z es 1-(3-trifluorometilfenil-metil)-2,3-dihidro-1H-indol-5-il y s es 0;
- un compuesto en el que Y es tiazol-2-il, Z es 1-(4-trifluorometilfenil-metil)-2,3-dihidro-1H-indol-5-il y s es 0;
- un compuesto en el que Y es tiazol-2-il, Z es 2-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-il y s es 0;
- 60 un compuesto en el que Y es tiazol-2-il, Z es 1-(4-fluorofenil)-2,3-dihidro-1H-indol-4-il y s es 0;
- un compuesto en el que Y es tiazol-2-il, Z es 1-(4-fluorofenil)-2,3-dihidro-1H-indol-5-il y s es 0;
- un compuesto en el que Y es tiazol-2-il, Z es fenoxatiin-2-il y s es 0;
- un compuesto en el que Y es tiazol-2-il, Z es 4-(1,1-dimetilpropil)-fenilo y s es 0;
- un compuesto en el que Y es tiazol-2-il, Z es 4-azepan-1-il-fenilo y s es 0;
- un compuesto en el que Y es tiazol-2-il, Z es 4-ciclohexil-fenilo y s es 0;
- 65 un compuesto en el que Y es tiazol-2-il, Z es 1-cloro-nafto[2,1-b]tiofen-2-il y s es 0;
- un compuesto en el que Y es tiazol-2-il, Z es 4-isobutil-fenilo y s es 0;

- un compuesto en el que Y es tiazol-2-il, Z es 4-heptil-fenilo y s es 0;
 un compuesto en el que Y es tiazol-2-il, Z es 4-pentil-fenilo y s es 0;
 un compuesto en el que Y es tiazol-2-il, Z es 4-n-butil-fenilo y s es 0;
 5 un compuesto en el que Y es tiazol-2-il, Z es 3-flúor-6-trifluorometil-benzotien-2-il y s es 0;
 un compuesto en el que Y es tiazol-2-il, Z es 5-cloro-3-trifluorometil-benzotien-2-il y s es 0;
 un compuesto en el que Y es tiazol-2-il, Z es 3-metil-5-trifluorometil-benzotien-2-il y s es 0;
 un compuesto en el que Y es tiazol-4-il, Z es 3-metil-5-trifluorometil-benzotien-2-il y s es 0;
 un compuesto en el que Y es tiazol-2-il, Z es 3-metil-6-trifluorometil-benzotien-2-il y s es 0;
 10 un compuesto en el que Y es tiazol-2-il, Z es 3-cloro-5-flúor-6-trifluorometil-benzotien-2-il y s es 0;
 un compuesto en el que Y es tiazol-2-il, Z es 3-cloro-5-trifluorometil-6-flúor-benzotien-2-il y s es 0;
 un compuesto en el que Y es tiazol-2-il, Z es 3-cloro-6-flúor-7-trifluorometil-benzotien-2-il y s es 0;
 un compuesto en el que Y es tiazol-4-il, Z es 4-(1-t-butoxicarbonil-piperidin-4-il)-fenilo y s es 0;
 un compuesto en el que Y es tiazol-2-il, Z es 4-(5-metoxipiridin-3-iloxi)-fenilo y s es 0;
 15 un compuesto en el que Y es 5-trifluorometil-benzotien-2-il, Z es tiazol-4-il, s es 1 y R¹ es 3-fenilo;
 un compuesto en el que Y es tiazol-2-il, Z es 2-(ciclohexilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-il y s es 0;
 un compuesto en el que Y es tiazol-2-il, Z es 2-(4-trifluorometil-fenilcarbonilo)- tetrahidro-isoquinolin-6-il y s es 0;
 un compuesto en el que Y es tiazol-4-il, Z es 5-trifluorometil-benzotien-2-il y s es 0;
 20 un compuesto en el que Y es tiazol-2-il, Z es 4-piridin-2-iloxi-3-flúor-fenilo y s es 0;
 un compuesto en el que Y es tiazol-2-il, Z es 3-bromo-5-trifluorometilfenilo y s es 0;
 un compuesto en el que Y es tiazol-2-il, Z es 1H-indol-5-il y s es 0;
 un compuesto en el que Y es tiazol-2-il, Z es 3-bromo-5-fluorofenil y s es 0;
 un compuesto en el que Y es tiazol-2-il, Z es 4-piridin-2-iloxi-fenilo y s es 0;
 25 un compuesto en el que Y es trifluorometil, Z es 4-(3-clorofenilsulfonil)-fenilo y s es 0;
 un compuesto en el que Y es tiazol-2-il, Z es 2-flúor-5-bromofenilo y s es 0;
 un compuesto en el que Y es tiazol-2-il, Z es 2H-isoquinolin-6-il y s es 0;
 un compuesto en el que Y es tiazol-2-il, Z es 1-(metilcarbonil)-6-(3- trifluorometilfenil)-3,4-dihidro-quinolin-2-il y s es 0;
 30 un compuesto en el que Y es tiazol-2-il, Z es 2-oxo-1,3-dihidro-indol-5-il y s es 0;
 un compuesto en el que Y es tiazol-2-il, Z es 1-(metilcarbonil)-6-(4- trifluorometilfenil)-3,4-dihidro-quinolin-2-il y s es 0;
 un compuesto en el que Y es tiazol-2-il, Z es 1-(metilcarbonil)-6-(5-clorotien-2-il)- dihidro-quinolin-2-il y s es 0;
 35 un compuesto en el que Y es 5-trifluorometil-benzotien-2-il, Z es furazan-3-il y s es 0;
 un compuesto en el que Y es tiazol-4-il, Z es 4-piridin-2-iloxi-fenilo y s es 0;
 un compuesto en el que Y es tiazol-4-il, Z es 3-bromo-5-trifluorometilfenilo y s es 0;
 un compuesto en el que Y es tiazol-2-il, Z es 1-(metilcarbonil)-6-fenil-3,4-dihidro-quinolin-2-il y s es 0;
 un compuesto en el que Y es tiazol-4-il, Z es 2-flúor-5-bromofenilo y s es 0;
 40 un compuesto en el que Y es tiazol-4-il, Z es 3-flúor-5-bromofenilo y s es 0;
 un compuesto en el que Y es tiazol-2-il, Z es 2-(fenilsulfonil)-3,4-dihidro-isoquinolin-6-il y s es 0;
 un compuesto en el que Y es tiazol-2-il, Z es 2-(4-trifluorometilfenilsulfonil)-3,4- dihidro-isoquinolin-6-il y s es 0;
 un compuesto en el que Y es tiazol-4-il, Z es 3-cloro-6-flúor-benzotien-2-il y s es 0;
 45 un compuesto en el que Y es tiazol-2-il, Z es 3-cloro-6-flúor-benzotien-2-il y s es 0;
 un compuesto en el que Y es trifluorometilo, Z es 4-(3-clorofenoxi)-3-flúor-fenilo y s es 0;
 un compuesto en el que Y es tiazol-2-il, Z es 1-(4,4-difluoro-ciclohexil)-1,3-dihidro- benzoimidazol-2-on-5-il y s es 0;
 un compuesto en el que Y es tiazol-2-il, Z es 1-fenil-1,3-dihidro-benzoimidazol-2-on-5-il y s es 0;
 50 un compuesto en el que Y es tiazol-2-il, Z es 1-(4-fluorofenil)-1,3-dihidro- benzoimidazol-2-on-5-il y s es 0;
 un compuesto en el que Y es tiazol-2-il, Z es 1-(3,4-difluorofenil)-1,3-dihidro- benzoimidazol-2-on-5-il y s es 0;
 un compuesto en el que Y es tiazol-2-il, Z es 1-(4-trifluorometilfenil)-1,3-dihidro- benzoimidazol-2-on-5-il y s es 0;
 55 un compuesto en el que Y es tiazol-2-il, Z es 1-(2,2,2-trifluoroetil)-1,3-dihidro- benzoimidazol-2-on-5-il y s es 0;
 un compuesto en el que Y es tiazol-2-il, Z es 1-(3,3,3-trifluoropropil)-1,3-dihidro- benzoimidazol-2-on-5-il y s es 0;
 un compuesto en el que Y es tiazol-4-il, Z es 1-fenil-1,3-dihidro-benzoimidazol-2-on-5-il y s es 0;
 60 un compuesto en el que Y es tiazol-4-il, Z es 1-(4-fluorofenil)-1,3-dihidro-benzoimidazol-2-on-5-il y s es 0;
 un compuesto en el que Y es tiazol-4-il, Z es 1-(3,4-difluorofenil)-1,3-dihidro- benzoimidazol-2-on-5-il y s es 0;
 un compuesto en el que Y es tiazol-4-il, Z es 1-(4-trifluorometilfenil)-1,3-dihidro- benzoimidazol-2-on-5-il y s es 0;
 65 un compuesto en el que Y es tiazol-4-il, Z es 1-(2,2,2-trifluoroetil)-1,3-dihidro- benzoimidazol-2-on-5-il y s es 0;

un compuesto en el que Y es tiazol-4-il, Z es 1-(3,3,3-trifluoropropil)-1,3-dihidro- benzoimidazol-2-on-5-il y s es 0;

un compuesto en el que Y es tiazol-4-il, Z es 1-(4,4-difluoro-ciclohexil)-1,3-dihidro- benzoimidazol-2-on-5-il y s es 0;

un compuesto en el que Y es tiazol-2-il, Z es 4-(N-fenil-N-metilaminosulfonil)-fenilo y s es 0;

un compuesto en el que Y es tiazol-2-il, Z es 4-(piperidin-1-ilsulfonil)-fenilo y s es 0;

un compuesto en el que Y es tiazol-2-il, Z es 3-(4,4-difluorociclohexilcarbonil)-1H-indol-6-il y s es 0;

un compuesto en el que Y es tiazol-2-il, Z es 3-(6-cloropiridin-3-ilcarbonilo)-1H-indol-il y s es 0;

un compuesto en el que Y es tiazol-2-il, Z es 3-(piridin-3-ilcarbonilo)-1H-indol-6-il y s es 0;

un compuesto en el que Y es tiazol-2-il, Z es 1-(4-tiomorfolin-4-il-quinazolin-7-il y s es 0;

un compuesto en el que Y es tiazol-2-il, Z es 9,9-dimetil-9H-fluoren-2-il y s es 0;

un compuesto en el que Y es tiazol-2-il, Z es 6-trifluorometil-benzotien-2-il, s es 2 y R¹ es cis-2,6-dimetil;

un compuesto en el que Y es tiazol-2-il, Z es 6-trifluorometil-benzotien-2-il, s es 2 y R¹ es cis-3,5-dimetil;

o una forma de sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

La presente invención también proporciona, entre otros, una composición farmacéutica que comprende, que consiste en y/o que consiste esencialmente en un vehículo farmacéuticamente aceptable, un excipiente farmacéuticamente aceptable, y/o un diluyente farmacéuticamente aceptable y un compuesto de fórmula (I) o una forma de sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

También se describen aquí los procesos de preparación de una composición farmacéutica que comprende, que consiste en y/o que consiste esencialmente en mezclar un compuesto de fórmula (I) y un vehículo farmacéuticamente aceptable, un excipiente farmacéuticamente aceptable y/o diluyente farmacéuticamente aceptable.

La presente invención ofrece además, entre otros, compuestos de fórmula (I) para usar en métodos para tratamiento o mejora de un trastorno de modulado por MGL en un sujeto, incluidos los seres humanos u otros mamíferos en los que la patología, síndrome o enfermedad se ve afectada por la modulación de la enzima MGL, como dolor y las patologías que provocan este dolor, inflamación y trastornos del SNC.

La presente invención también proporciona, entre otros, métodos para producir los compuestos instantáneos, las composiciones farmacéuticas y los medicamentos de los mismos.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

Con relación a los sustituyentes, el término “independientemente” se refiere a la situación en la que se permite más de un sustituyente; los sustituyentes pueden ser los mismos o diferentes entre sí.

El término “alquilo” tanto si se usa solo o como parte de un grupo sustituyente se refiere a cadenas de carbono lineales o ramificadas con de 1 a 8 átomos de carbono. Por lo tanto, los números indicados de átomos de carbono (p. ej., C₁₋₈) se refieren independientemente al número de átomos de carbono en una fracción alquilo o a la porción de alquilo en un sustituyente más grande que contiene alquilo. El los grupos sustituyentes con múltiples grupos alquilo, como (alquiloC₁₋₆)amino₂, los grupos alquiloC₁₋₆ de dialquilamino pueden ser iguales o diferentes.

El término “alcoxi” se refiere a un grupo -O-alquilo, en el que el término “alquilo” es como se ha definido anteriormente.

Los términos “alqueno” y “alquino” se refieren a cadenas de carbono lineales o ramificadas con 2 o más átomos de carbono, en las que una cadena de alqueno contiene al menos un doble enlace y una cadena de alquino contiene al menos un triple enlace.

El término “cicloalquilo” se refiere a anillos de hidrocarburo mono o policíclicos, saturados o parcialmente saturados de 3 a 14 átomos de carbono. Algunos ejemplos de estos anillos son: ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y adamantilo.

El término “cicloalquilo benzofusionado” se refiere a un anillo cicloalquilo monocíclico de 5 a 8 miembros fusionado con un anillo de benceno. Los miembros del anillo de átomos de carbono que forman el anillo cicloalquilo pueden ser total o parcialmente saturados.

El término “heterociclilo” se refiere a un sistema de anillo monocíclico o bicíclico no aromático, que tiene de 3 a 10 miembros de anillo y que incluye átomos de carbono y de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente del grupo formado por N, O y S. Dentro del término heterociclilo se incluye un anillo cíclico no aromático de 5 a 7 miembros, en el que de 1 a 2 miembros son nitrógeno, o un anillo cíclico no aromático de 5 a 7 miembros, en el que 0, 1 o 2 miembros son nitrógeno y hasta 2 miembros son oxígeno o azufre y al menos un miembro debe ser nitrógeno, oxígeno o azufre; en el que, opcionalmente, el anillo incluye de cero a un enlace insaturado, y, opcionalmente, cuando el anillo es de 6 o 7 miembros, incluye hasta 2 enlaces insaturados. Los

miembros del anillo de átomos de carbono que forman el anillo heterocíclico pueden ser total o parcialmente saturados. El término “heterociclilo” también incluye dos grupos heterocicloalquilo monocíclico de 5 miembros conectados para formar un anillo bicíclico. Estos grupos no se consideran totalmente aromáticos y no se denominan grupos heteroarilo. Cuando un heterocíclico es bicíclico, ambos anillos del heterocíclico son no aromáticos y al menos uno de los anillos contiene un miembro de anillo heteroátomo. Ejemplos de grupos heterocíclico incluyen, y no se limitan a, pirrolinilo (incluido 2*H*-pirrol, 2-pirrolinilo o 3-pirrolinilo), pirrolidinilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, pirazolinilo, pirazolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo y piperazinilo. A menos que se indique lo contrario, el heterocíclico está unido a su grupo lateral en cualquier heteroátomo o átomo de carbono que produzca una estructura estable.

El término “heterociclilo benzofusionado” se refiere a un anillo heterocíclico monocíclico de 5 a 7 miembros fusionado con un anillo de benceno. El anillo heterocíclico contiene átomos de carbono y de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente del grupo formado por N, O y S. Los miembros del anillo de átomos de carbono que forman el anillo heterocíclico pueden ser total o parcialmente saturados. A menos que se indique lo contrario, el anillo heterociclilo benzofusionado está unido a su grupo lateral en un átomo de carbono del anillo de benceno.

El término “arilo” se refiere a un anillo monocíclico o bicíclico, aromático e insaturado de 6 a 10 miembros de carbono. Ejemplos de anillos arilo incluyen fenilo y naftalenilo.

El término “heteroarilo” se refiere a un sistema de anillos aromático bicíclico o monocíclico aromático, que tiene de 5 a 10 miembros de anillo y que contiene átomos de carbono y de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente del grupo formado por N, O y S. Dentro del término heteroarilo se incluyen anillos aromáticos de 5 o 6 miembros, en los que el anillo consiste en átomos de carbono y tiene al menos un miembro heteroátomo. Los heteroátomos adecuados incluyen nitrógeno, oxígeno y azufre. En el caso de los anillos de 5 miembros, el anillo heteroarilo contiene preferentemente un miembro de nitrógeno, oxígeno o azufre y, además, hasta 3 nitrógenos adicionales. En el caso de los anillos de 6 miembros, el anillo heteroarilo contiene preferentemente de 1 a 3 átomos de nitrógeno. En el caso en el que el anillo de 6 miembros tiene 3 nitrógenos, como máximo 2 átomos de nitrógeno son adyacentes. Cuando un heteroarilo es bicíclico, al menos un heteroátomo está presente en cada anillo. Ejemplos de grupos heteroarilo incluyen furilo, tienilo, pirrolilo, oxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, triazolilo, tiadiazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo y pirazinilo. A menos que se indique lo contrario, el heteroarilo está unido a su grupo lateral en cualquier heteroátomo o átomo de carbono que produzca una estructura estable.

A menos que se indique lo contrario, el término “heteroarilo benzofusionado” se refiere a un anillo heteroarilo monocíclico de 5 a 6 miembros fusionado con un anillo de benceno. El anillo heteroarilo contiene átomos de carbono y de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente del grupo formado por N, O y S. Ejemplos de grupos heteroarilo con anillos de benceno opcionalmente fusionados incluyen indolilo, isoindolilo, indolinilo, benzofurilo, benzotienilo, indazolilo, bencimidazolilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, bencisoxazolilo, benzotiadiazolilo, benzotriazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo y quinazolinilo. A menos que se indique lo contrario, el heteroarilo benzofusionado está unido a su grupo lateral en cualquier heteroátomo o átomo de carbono que produzca una estructura estable.

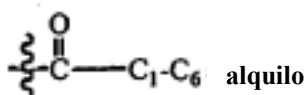
El término “halógeno” o “halo” se refiere a flúor, cloro, bromo y yodo.

El término “formilo” se refiere al grupo $-C(=O)H$.

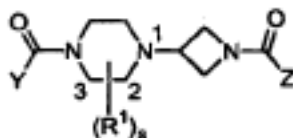
El término “oxo” se refiere al grupo $(=O)$.

Siempre que los términos “alquilo” o “arilo”, o cualquiera de sus prefijos aparezcan en el nombre de un sustituyente (p. ej., arilalquilo, alquilamino), el nombre debe interpretarse como que incluye las limitaciones indicadas antes para “alquilo” y “arilo.” Los números indicados de átomos de carbono (p. ej., C_{1-6}) se refieren independientemente al número de átomos de carbono en una fracción alquilo, en una fracción arilo o en la porción de alquilo de un sustituyente más grande en el que alquilo aparece como prefijo. En los sustituyentes alquilo y alcoxi, el número de átomos de carbono indicado incluye todos los miembros independientes incluidos dentro de un determinado intervalo indicado. Por ejemplo, alquilo C_{1-6} incluiría metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo y hexilo individualmente, así como las subcombinaciones de los mismos (p. ej., C_{1-2} , C_{1-3} , C_{1-4} , C_{1-5} , C_{2-6} , C_{3-6} , C_{4-6} , C_{5-6} , C_{2-5} , etc.).

En general, según las reglas de nomenclatura estándar usadas en esta publicación, la fracción terminal de la cadena lateral indicada se describe primero, seguido de la funcionalidad adyacente hacia el punto de unión. Así, por ejemplo, un sustituyente “alquilcarbonilo C_{1-6} ” se refiere a un grupo de la fórmula:



El sistema numérico mostrado a continuación se usa para describir la posición de los sustituyentes R^1 en el anillo piperazinilo de fórmula (I):



El término “R” en un estereocentro indica que el estereocentro es puramente de configuración *R* como se define en la técnica; asimismo, el término “S” significa que el estereocentro es puramente de configuración *S*. Los términos “*R” o “*S” e un estereocentro se usan aquí para indicar que la configuración del estereocentro es pura, pero desconocida. El término “RS” se refiere aquí a un estereocentro que existe como una mezcla de las configuraciones *R* y *S*. Del mismo modo, los términos “*RS” o “*SR” se refieren a un estereocentro que existe como una mezcla de las configuraciones *R* y *S*, y es de configuración desconocida con relación a otro estereocentro dentro de la molécula.

Los compuestos con un estereocentro dibujado sin una designación de estereoconexión son una mezcla de 2 enantiómeros. Los compuestos con 2 estereocentros, ambos dibujados sin designaciones de estereoconexión, son una mezcla de 4 diastereoisómeros. Los compuestos con 2 estereocentros, ambos marcados “RS” y dibujados con designaciones de estereoconexión, son una mezcla de 2 componentes con estereoquímica relativa como se ha dibujado. Los compuestos con 2 estereocentros, ambos marcados “RS” y dibujados con designaciones de estereoconexión, son una mezcla de 2 componentes con estereoquímica relativa desconocida. Los estereocentros sin marcar y dibujados sin designaciones de estereoconexión son una mezcla de las configuraciones *R* y *S*. En el caso de los estereocentros sin marcar y dibujados con designaciones de estereoconexión, la estereoquímica absoluta es como se ha representado.

A menos que se indique lo contrario, se entiende que la definición de cualquier sustituyente o variable en una localización particular de una molécula es independiente de sus definiciones en cualquier otra parte de esa molécula. Se entiende que los sustituyentes y los patrones de sustitución en los compuestos de fórmula (I) según se han definido aquí pueden seleccionarse por un experto habitual en la técnica de suministrar compuestos químicamente estables y que pueden sintetizarse fácilmente a través de técnicas conocidas, así como a través de los métodos expuestos aquí.

El término “sujeto” se refiere a un animal, preferentemente un mamífero, y más preferentemente un ser humano, que ha sido objeto de tratamiento, observación o experimento.

El término “cantidad terapéuticamente eficaz” se refiere a una cantidad de un compuesto activo o agente farmacéutico, incluido un compuesto de la presente invención, que provoca la respuesta médica o biológica en un sistema de tejidos, animal o humano, buscada por un investigador, veterinario, médico u otro clínico, y que incluye el alivio total o parcial de los síntomas de la patología, síndrome, enfermedad o trastorno que se está tratando.

El término “composición” se refiere a un producto que incluye los componentes indicados en cantidades terapéuticamente eficaces, así como a cualquier producto que resulte, directa o indirectamente, de las combinaciones de estos componentes indicados en las cantidades indicadas.

El término “**inhibidor de MGL**” pretende englobar un compuesto que interacciona con MGL para eliminar o reducir sustancialmente su actividad catalítica, aumentando así las concentraciones de sus sustratos. El término “**modulado por MGL**” se usa para referirse a la condición de verse afectado por la modulación de la enzima MGL, incluida la condición de verse afectado por la inhibición de la enzima MGL, como por ejemplo, dolor y las patologías que provocan este dolor, inflamación y trastornos del SNC.

A menos que se indique lo contrario, los términos “**afectar**” o “**afectado**” (cuando se refieren a patologías, síndromes, enfermedades o trastornos que se ven afectados por la inhibición de MGL) incluirán una reducción de la frecuencia y/o gravedad de uno o más síntomas o manifestaciones de las patologías, síndromes, enfermedades o trastornos; y/o incluye la prevención del desarrollo de uno o más síntomas o manifestaciones de estas patologías, síndromes, enfermedades o trastornos; o del desarrollo de las patologías, enfermedades, síndromes o trastornos.

Los compuestos de fórmula (I) son útiles en métodos para tratar, mejorar y/o prevenir una patología, un síndrome, una enfermedad o un trastorno que se ve afectado(a) por la inhibición de MGL. Estos métodos incluyen, consisten en y/o consisten esencialmente en administrar a un sujeto, incluido un animal, un mamífero y un ser humano que necesiten este tratamiento, mejora y/o prevención, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) según se ha definido aquí, o un enantiómero, diastereómero, solvato o sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En particular, los compuestos de fórmula (I) según se han definido aquí, son útiles para tratar, mejorar y/o prevenir el dolor; patologías, síndromes, enfermedades o trastornos que provocan este dolor, inflamación y/o trastornos del SNC. Especialmente, los compuestos de fórmula (I) según se han definido

aquí, son útiles para tratar, mejorar y/o prevenir el dolor inflamatorio, las condiciones de hipersensibilidad inflamatoria y/o el dolor neuropático, que incluye administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I), según se ha definido aquí.

5 Ejemplos de dolor **inflamatorio** incluyen el dolor debido a una patología, enfermedad, síndrome, trastorno, o un estado de dolor que incluye enfermedad inflamatoria intestinal, dolor visceral, migraña, dolor postoperatorio, osteoartritis, artritis reumatoide, dolor de espalda, dolor lumbar, dolor en las articulaciones, dolor abdominal, dolor de pecho, parto, enfermedades musculoesqueléticas, enfermedades de piel, dolor de muelas, piresis, quemaduras, quemaduras solares, mordedura de serpiente, mordedura de serpiente venenosa, picadura de araña, picadura de insecto, vejiga neurogénica, cistitis intersticial, infección del tracto urinario, rinitis, dermatitis de contacto/hipersensibilidad, picor, eccema, faringitis, mucositis, enteritis, síndrome del intestino irritable, colecistitis, pancreatitis, síndrome del dolor postmastectomía, dolor menstrual, endometriosis, dolor por traumatismo físico, cefalea, cefalea sinusal, cefalea tensional o aracnoiditis.

15 Un tipo de dolor inflamatorio es la **hiperalgesia inflamatoria/hipersensibilidad**. Ejemplos de **hiperalgesia inflamatoria** incluyen una patología, síndrome, enfermedad, trastorno o estado de dolor que incluyen inflamación, osteoartritis, artritis reumatoide, dolor de espalda, dolor en las articulaciones, dolor abdominal, enfermedades musculoesqueléticas, enfermedades de piel, dolor postoperatorio, cefaleas, dolor de muelas, quemaduras, quemaduras solares, picadura de insecto, vejiga neurogénica, incontinencia urinaria, cistitis intersticial, infección del tracto urinario, tos, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, rinitis, dermatitis de contacto/hipersensibilidad, picor, eccema, faringitis, enteritis, síndrome del intestino irritable, enfermedades inflamatorias intestinales que incluyen enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, incontinencia urinaria, hipertrofia prostática benigna, tos, asma, rinitis, hipersensibilidad nasal, picor, dermatitis de contacto y/o alergia dérmica y enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

25 En una realización, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I) para usar en un método para tratar, mejorar y/o prevenir hiperalgesia visceral inflamatoria en la que existe una irritabilidad visceral potenciada, que comprende, que consiste en y/o que consiste esencialmente en el paso de administrar a un sujeto que necesite este tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto o sal de fórmula (I), según se ha definido aquí.

30 En otra realización, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I) para usar en un método para tratar la hiperalgesia somática inflamatoria, en la que existe hipersensibilidad a estímulos térmicos, mecánicos y/o químicos, que incluye administrar a un mamífero que necesite este tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) o un enantiómero, diastereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

35 Otra realización de la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I) para usar en un método para tratar, mejorar y/o prevenir el dolor neuropático. Ejemplos de dolor neuropático incluyen el dolor debido a una patología, síndrome, enfermedad, trastorno, o un estado de dolor que incluye cáncer, trastornos neurológicos, cirugía de los nervios espinales y periféricos, tumor cerebral, lesión cerebral traumática (LCT), traumatismo de la médula espinal, síndrome de dolor crónico, fibromialgia, síndrome de fatiga crónica, lupus, sarcoidosis, neuropatía periférica, neuropatía periférica bilateral, neuropatía diabética, dolor central, neuropatías asociadas a lesión de la médula espinal, accidente cerebrovascular, esclerosis lateral amiotrófica (ALS), enfermedad de Parkinson, esclerosis múltiple, neuritis ciática, neuralgia de la articulación mandibular, neuritis periférica, polineuritis, dolor en el muñón, dolor fantasma, fracturas óseas, dolor neuropático oral, dolor de Charcot, síndrome I y II de dolor regional complejo (CRPS I/II), radiculopatía, síndrome de Guillain-Barre, meralgia parestésica, síndrome de la boca ardiente, neuritis óptica, neuritis pofebral, neuritis migrante, neuritis segmentaria, neuritis de Gombault, neuronitis, neuralgia cervicobraquial, neuralgia craneal, neuralgia geniculada, neuralgia glossofaríngea, neuralgia migrañosa, neuralgia idiopática, neuralgia intercostal, neuralgia mamaria, neuralgia de Morton, neuralgia nasociliar, neuralgia occipital, neuralgia posherpética, causalgia, eritromelalgia, neuralgia de Sluder, neuralgia esplenopalatina, neuralgia supraorbital, neuralgia del trigémino, vulvodinia o neuralgia vidiana.

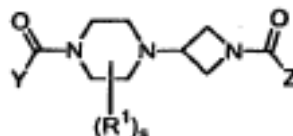
50 Un tipo de dolor neuropático es **alodinia neuropática al frío**, que se puede caracterizar por la presencia de un estado alodínico asociado a neuropatía en el que existe hipersensibilidad a estímulos de frío. Ejemplos de alodinia neuropática al frío incluye alodinia debido a patología, enfermedad, síndrome, trastorno o estado de dolor que incluye dolor neuropático (neuralgia), dolor derivado de cirugía o traumatismo de los nervios espinales y periféricos, lesión cerebral traumática (LCT), neuralgia del trigémino, neuralgia posherpética, causalgia, neuropatía periférica, neuropatía diabética, dolor central, accidente cerebrovascular, neuritis periférica, polineuritis, síndrome I y II de dolor regional complejo (CRPS I/II) y radiculopatía.

60 En otra realización, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I) para usar en un método para tratar, mejorar y/o prevenir la alodinia neuropática al frío en la que existe hipersensibilidad a estímulos de frío, que comprende, que consiste en y/o que consiste esencialmente en el paso de administrar a un sujeto que necesite este tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I), según se ha definido aquí, o un enantiómero, diastereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

65 En otra realización de la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I) para usar en un método para tratar, mejorar y/o prevenir trastornos del SNC. Ejemplos de trastornos del SNC incluyen ansiedades, tales

como ansiedad social, trastorno por estrés postraumático, fobias, fobia social, fobias especiales, trastorno de pánico, trastorno obsesivo-compulsivo, estrés agudo, trastorno, trastorno de ansiedad por separación y trastorno de ansiedad generalizada, así como depresión, tal como depresión mayor, trastorno bipolar, trastorno afectivo estacional, depresión posparto, depresión maniaca y depresión bipolar.

La presente invención incluye una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I), en el que:



Fórmula I

en la que

a) El grupo a) es

- i) arilo C₆₋₁₀ sustituido,
- ii) trifluorometilo; o
- iii) heteroarilo seleccionado del grupo formado por tienilo, furanilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, pirrolilo, piridinilo y [1,2,3]tiadiazolilo;

en la que arilo C₆₋₁₀ se sustituye por; y el heteroarilo se sustituye opcionalmente por; de uno a dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo formado por flúor, cloro, bromo y trifluorometilo;

b) El grupo a) es

- ii) arilo C₆₋₁₀ sustituido,
 - iii) trifluorometilo; o
 - iv) heteroarilo seleccionado del grupo formado por tienilo, furanilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo y pirrolilo;
- en la que arilo C₆₋₁₀ se sustituye por; y el heteroarilo se sustituye opcionalmente por; de uno a dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo formado por flúor, cloro, bromo y trifluorometilo;

c) El grupo a) es

- i) arilo C₆₋₁₀ sustituido, o
 - ii) heteroarilo seleccionado del grupo formado por tienilo, furanilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo y pirrolilo;
- en la que arilo C₆₋₁₀ se sustituye por; y el heteroarilo se sustituye opcionalmente por; de uno a dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo formado por flúor, cloro, bromo y trifluorometilo;

d) El grupo b) es

- i) arilo C₆₋₁₀;
- ii) heteroarilo seleccionado del grupo formado por tiazolilo, piridinilo, indolilo, pirrolilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzotienilo, benzofuranilo, pirrolo[2,3-b]piridinilo, tieno[2,3-b]piridinilo, quinolinilo, tienilo y bencimidazolil;
- iii) heterociclilo benzofusionado unido a través de un átomo de carbono y, cuando la parte de heterociclilo contiene un átomo de nitrógeno, este átomo de nitrógeno se sustituye opcionalmente por un sustituyente seleccionado del grupo formado por cicloalquilcarbonilo C₃₋₇; cicloalquilsulfonilo C₃₋₇; fenilo; fenilcarbonilo; tienilcarbonilo; pirrolilo carbonilo; fenilsulfonilo; fenilo(C₁₋₄)alquilo; (alquilo C₁₋₄)aminocarbonilo; alquilcarbonilo C₁₋₆; alquilcarbonilo C₁₋₆-alquilo C₁₋₄; alquilsulfonilo C₁₋₆; pirimidinilo y piridinilo; en la que cicloalquilcarbonilo C₃₋₇, fenilo, fenilcarbonilo, fenilo(C₁₋₄)alquilo y fenilsulfonilo se sustituyen opcionalmente por trifluorometilo o de uno a dos sustituyentes de flúor; y en la que el heterociclilo benzofusionado se sustituye opcionalmente por un átomo de carbono con oxo y sustituido opcional e independientemente por de uno a dos

sustituyentes adicionales seleccionados del grupo formado por fenilo, bromo y alquilo C₁₋₄; en la que fenilo se sustituye opcionalmente por un sustituyente de trifluorometilo;

- iv) fenoxatinilo;
- v) fluoreno-9-ona-2-il;
- vi) 1-cloronaftol[2,1 -b]tiofen-2-il;
- vii) xanten-9-ona-3-il;
- viii) 9-metil-9H-carbazol-3-il;
- ix) 6,7,8,9-tetrahidro-5H-carbazol-3-il; o
- x) 4(3-cloro-fenil)-3a,4,5,9b-tetrahidro-3H- ciclopenta[c]quinolin-8-il;

en la que arilo C₆₋₁₀ y heteroarilo del grupo b) se sustituyen opcional e independientemente por de uno a tres sustituyentes seleccionados del grupo formado por

- i) alquilo C₁₋₆;
- ii) alquenilo C₂₋₄;
- iii) cicloalquilo C₃₋₆ sustituido opcionalmente por de uno a dos sustituyentes de flúor;
- iv) alcoxi C₁₋₄;
- v) 2-metoxi-etoxi;
- vi) alquiltio C₁₋₄;
- vii) trifluorometilo;
- viii) 2,2,2-trifluoroetilo;
- ix) 2,2-difluoroetilo;
- x) 3,3,3-trifluoropropilo;
- xi) trifluorometoxi;
- xii) 2,2,2-trifluoroetoxi-metilo;
- xiii) 2,2,2-trifluoroetoxi;
- xiv) trifluorometiltio;
- xv) di(alquilo C₁₋₄)aminosulfonilo;
- xvi) cloro;
- xvii) ciano;
- xviii) flúor;
- xix) bromo;
- xx) yodo;
- xxi) NR^aR^b en la que R^a es hidrógeno o alquilo C₁₋₆; y R^b es alquilo C₁₋₆, fenilo, cicloalquilo C₃₋₈, cicloalquilcarbonilo C₃₋₈, cicloalquilo C₃₋₈(alquilo C₁₋₂), alquilcarbonilo C₁₋₆ sustituido opcionalmente por de uno a tres sustituyentes de flúor, alcoxicarbonilo C₁₋₄, arilo C₆₋₁₀ alquilo (C₁₋₂), fenilcarbonilo, o fenilo (C₁₋₂)alquilcarbonilo; en la que cicloalquilo C₃₋₈, cicloalquilcarbonilo C₃₋₈, arilo C₆₋₁₀ de arilo C₆₋₁₀ alquilo (C₁₋₂), fenilcarbonilo y fenilo de R^b se sustituyen opcionalmente por de uno a dos sustituyentes seleccionados de alquilo C₁₋₄, trifluorometilo, cloro o flúor; o R^a y R^b se toman en conjunto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un anillo heterociclilo de 5 a 8 miembros, sustituido opcionalmente por de uno a dos sustituyentes seleccionados del grupo formado por de uno a dos sustituyentes de flúor y alquilo C₁₋₃; y que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional para formar piperazinilo; y en la que el anillo heterociclilo es opcionalmente benzofusionado; y el anillo heterociclilo se sustituye opcionalmente en un átomo de nitrógeno incluido en este anillo por alcoxicarbonilo C₁₋₆;
- xxii) (1 -R²)-pirrolidino-3-iloxi; en la que R² es pirrolidino-1 -ilsulfonil, dimetilaminocarbonilo, dimetilaminosulfonilo, pirrolidino-1-ilcarbonilo, fenilcarbonilo, cicloalquilcarbonilo C₃₋₇, alquilcarbonilo C₁₋₄, morfolino-4-ilcarbonilo o alcoxicarbonilo C₁₋₄;
- xxiii) un heterociclilo de 5 a 8 miembros ligado a través de un átomo de carbono, en el que el heterociclilo contiene un átomo de nitrógeno, el átomo de nitrógeno se sustituye opcionalmente por alcoxicarbonilo C₁₋₄ o alquilcarbonilo C₁₋₄;
- xxiv) piridiniloxi sustituido opcional e independientemente por de uno a dos sustituyentes seleccionados del grupo formado por alcoxi C₁₋₂, bromo, trifluorometilo, cloro y flúor;
- xv) fenilsulfonilo sustituido opcionalmente por alquilo C₁₋₄, trifluorometilo o de uno a dos sustituyentes de cloro;
- xxv) feniloxi sustituido opcionalmente por de uno a dos sustituyentes seleccionados del grupo formado por alquilo C₁₋₄, trifluorometilo y cloro;
- xxvi) feniltio sustituido opcionalmente por alquilo C₁₋₄, trifluorometilo o de uno a dos sustituyentes de cloro; y
- xxvii) 2,2,6,6-tetrametil-3,6-dihidro-2H-piran-4-il;

con la condición de que no más de un sustituyente en arilo C₆₋₁₀ o heteroarilo sea cicloalquilo C₃₋₆; heterocicliloxi; piridiniloxi; NR^aR^b; (1-R²)-pirrolidino-3-iloxi; fenilcarbonilo; fenilsulfonilo; feniloxi; feniltio; o cicloalquiloxi C₃₋₈;

e) El grupo b) es

- 5
- 10
- 15
- 20
- 25
- i) arilo C₆₋₁₀;
 - ii) heteroarilo seleccionado del grupo formado por piridinilo, indolilo, benzotiazolilo, benzotienilo, benzofuranilo, pirrolo[2,3-b]piridinilo, tieno[2,3-b]piridinilo, quinolinilo, tienilo y bencimidazolil;
 - iii) heterociclilo benzofusionado unido a través de un átomo de carbono, y cuando la parte de heterociclilo contiene un átomo de nitrógeno, este átomo de nitrógeno se sustituye opcionalmente por un sustituyente seleccionado del grupo formado por cicloalquilcarbonilo C₃₋₇; cicloalquilsulfonilo C₃₋₇; fenilo; fenilcarbonilo; tienilcarbonilo; pirrolilo carbonilo; fenilsulfonilo; fenilo(C₁₋₄)alquilo; (alquilo C₁₋₄)aminocarbonilo; alquilcarbonilo C₁₋₆; alquilcarbonilo C₁₋₆-alquilo C₁₋₄; alquilsulfonilo C₁₋₆; pirimidinilo y piridinilo; en la que cicloalquilcarbonilo C₃₋₇, fenilo, fenilcarbonilo, fenilo(C₁₋₄)alquilo y fenilsulfonilo se sustituyen opcionalmente por trifluorometilo o de uno a dos sustituyentes de flúor; y en la que el heterociclilo benzofusionado se sustituye opcionalmente por un átomo de carbono con oxo y sustituido opcional e independientemente por de uno a dos sustituyentes adicionales seleccionados del grupo formado por fenilo, bromo y alquilo C₁₋₄;
 - iv) fenoxatinilo;
 - v) fluoreno-9-ona-2-il;
 - vi) 1-cloronaftol[2,1 -b]tiofen-2-il;
 - vii) xanten-9-ona-3-il;
 - viii) 9-metil-9H-carbazol-3-il;
 - ix) 6,7,8,9-tetrahidro-5H-carbazol-3-il; o
 - x) 4-(3-cloro-fenil)-3a,4,5,9b-tetrahidro-3H- ciclopenta[c]quinolin-8-il;

en la que arilo C₆₋₁₀ y heteroarilo del grupo b) se sustituyen opcional e independientemente por de uno a tres sustituyentes seleccionados del grupo formado por

- 30
- 35
- 40
- 45
- 50
- 55
- 60
- 65
- i) alquilo C₁₋₈;
 - ii) alquenilo C₂₋₄;
 - iii) cicloalquilo C₃₋₆ sustituido opcionalmente por de uno a dos sustituyentes de flúor;
 - iv) alcoxi C₁₋₄;
 - v) alquiltio C₁₋₄;
 - vi) trifluorometilo;
 - vii) 2,2,2-trifluoroetilo;
 - viii) 2,2-difluoroetilo;
 - ix) 3,3,3-trifluoropropilo;
 - x) trifluorometoxi;
 - xi) 2,2,2-trifluoroetoxi-metilo;
 - xii) 2,2,2-trifluoroetoxi;
 - xiii) trifluorometiltio;
 - xiv) di(alquilo C₁₋₄)aminosulfonilo;
 - xv) cloro;
 - xvi) ciano;
 - xvii) flúor;
 - xviii) bromo;
 - xix) yodo;
 - xx) NR^aR^b en la que R^a es hidrógeno o alquilo C₁₋₆; y R^b es alquilo C₁₋₆, fenilo, cicloalquilo C₃₋₈, cicloalquilcarbonilo C₃₋₈, cicloalquilo C₃₋₈(alquilo C₁₋₂), alquilcarbonilo C₁₋₆ sustituido opcionalmente por de uno a tres sustituyentes de flúor, alcoxicarbonilo C₁₋₄, arilo C₆₋₁₀ alquilo (C₁₋₂), fenilcarbonilo, o fenilo (C₁₋₂)alquilcarbonilo; en la que cicloalquilo C₃₋₈, cicloalquilcarbonilo C₃₋₈, arilo C₆₋₁₀ de arilo C₆₋₁₀ alquilo (C₁₋₂), fenilcarbonilo y fenilo de R^b se sustituyen opcionalmente por de uno a dos sustituyentes seleccionados de alquilo C₁₋₄, trifluorometilo, cloro o flúor; o R^a y R^b se toman en conjunto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un anillo heterociclilo de 5 a 8 miembros, sustituido opcionalmente por de uno a dos sustituyentes seleccionados del grupo formado por de uno a dos sustituyentes de flúor y alquilo C₁₋₃; y que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional para formar piperazinilo; y en la que el anillo heterociclilo es opcionalmente benzofusionado; y el anillo heterociclilo se sustituye opcionalmente en un átomo de nitrógeno incluido en este anillo por alcoxicarbonilo C₁₋₆;
 - xxi) (1 -R²)-pirrolidino-3-iloxi; en la que R² es pirrolidino-1 -ilsulfonil, dimetilaminocarbonilo, dimetilaminosulfonilo, pirrolidino-1-ilcarbonilo, fenilcarbonilo, cicloalquilcarbonilo C₃₋₇, alquilcarbonilo C₁₋₄, morfolino-4-ilcarbonilo o alcoxicarbonilo C₁₋₄;

- xxii) un heterociclilo de 5 a 8 miembros ligado a través de un átomo de carbono, en el que el heterociclilo contiene un átomo de nitrógeno, el átomo de nitrógeno se sustituye opcionalmente por alcoxicarbonilo C₁₋₄ o alquilcarbonilo C₁₋₄;
- xxiii) piridinilo sustituido opcional e independientemente por de uno a dos sustituyentes seleccionados del grupo formado por alcoxi C₁₋₂, bromo, trifluorometilo, cloro y flúor;
- xv) fenilsulfonilo sustituido opcionalmente por alquilo C₁₋₄, trifluorometilo o de uno a dos sustituyentes de cloro;
- xxiv) fenilo sustituido opcionalmente por de uno a dos sustituyentes seleccionados del grupo formado por alquilo C₁₋₄, trifluorometilo y cloro;
- xxv) feniltio sustituido opcionalmente por alquilo C₁₋₄, trifluorometilo o de uno a dos sustituyentes de cloro; y
- xxvi) 2,2,6,6-tetrametil-3,6-dihidro-2H-piran-4-il;
- con la condición de que no más de un sustituyente en arilo C₆₋₁₀ o heteroarilo sea cicloalquilo C₃₋₆; heterociclilo; piridinilo; NR^aR^b; (1-R²)-pirrolidino-3-il; fenilcarbonilo; fenilsulfonilo; fenilo; feniltio; o cicloalquiloxi C₃₋₈;
- f) El grupo b) es
- i) arilo C₆₋₁₀;
- ii) heteroarilo seleccionado del grupo formado por piridinilo, indolilo, benzotiazolilo, benzotienilo, pirrolo[2,3-b]piridinilo y tieno[2,3-b]piridinilo;
- iii) heterociclilo benzofusionado unido a través de un átomo de carbono, y cuando la parte de heterociclilo contiene un átomo de nitrógeno, este átomo de nitrógeno se sustituye opcionalmente por un sustituyente seleccionado del grupo formado por cicloalquilcarbonilo C₃₋₇; cicloalquilsulfonilo C₃₋₇; fenilo; fenilcarbonilo; tienilcarbonilo; pirrolilo carbonilo; fenilsulfonilo; fenilo(C₁₋₄)alquilo; alquilsulfonilo C₁₋₆; pirimidinilo y piridinilo; en la que cicloalquilcarbonilo C₃₋₇, fenilo, fenilcarbonilo, fenilo(C₁₋₄)alquilo y fenilsulfonilo se sustituyen opcionalmente por trifluorometilo o de uno a dos sustituyentes de flúor;
- y en la que el heterociclilo benzofusionado se sustituye opcionalmente por un átomo de carbono con oxo y sustituido opcional e independientemente por de uno a dos sustituyentes adicionales seleccionados del grupo formado por fenilo;
- iv) fenoxatinilo;
- v) fluoreno-9-ona-2-il;
- vi) 1-cloronaftol[2,1-b]tiofen-2-il; o
- vii) 4-(3-cloro-fenil)-3a,4,5,9b-tetrahidro-3H- ciclopenta[c]quinolin-8-il;
- en la que arilo C₆₋₁₀ y heteroarilo del grupo b) se sustituyen opcional e independientemente por de uno a tres sustituyentes seleccionados del grupo formado por
- i) alquilo C₁₋₈;
- ii) alqueno C₂₋₄;
- iii) cicloalquilo C₃₋₆;
- iv) alcoxi C₁₋₄;
- v) trifluorometilo;
- vi) trifluorometoxi;
- vii) 2,2,2-trifluoroetoxi-metilo;
- viii) di(alquilo C₁₋₄)aminosulfonilo;
- ix) cloro;
- x) flúor;
- xi) bromo;
- xii) yodo;
- xiii) NR^aR^b en la que R^a es alquilo C₁₋₆; y R^b es alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, cicloalquilo C₃₋₈(alquilo C₁₋₂), alquilcarbonilo C₁₋₆ sustituido opcionalmente por de uno a tres sustituyentes de flúor, alcoxicarbonilo C₁₋₄, fenilcarbonilo o fenilo alquilcarbonilo (C₁₋₂); en la que cicloalquilo C₃₋₈, cicloalquilcarbonilo C₃₋₈, arilo C₆₋₁₀ de arilo C₆₋₁₀ alquilo (C₁₋₂), fenilcarbonilo y fenilo de R^b se sustituyen opcionalmente por de uno a dos sustituyentes seleccionados de trifluorometilo, cloro o flúor; o R^a y R^b se toman en conjunto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un anillo heterociclilo de 5 a 8 miembros, sustituido opcionalmente por de uno a dos sustituyentes seleccionados del grupo formado por de uno a dos sustituyentes de flúor y alquilo C₁₋₃; y que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional para formar piperazinilo; y en la que el anillo heterociclilo es opcionalmente benzofusionado; y el anillo heterociclilo se sustituye opcionalmente en un átomo de nitrógeno incluido en este anillo por alcoxicarbonilo C₁₋₆;

- xiv) un heterociclilo de 5 a 8 miembros ligado a través de un átomo de carbono, en el que el heterociclilo contiene un átomo de nitrógeno, el átomo de nitrógeno se sustituye opcionalmente por alcoxycarbonilo C₁₋₄ o alquilcarbonilo C₁₋₄;
- xv) piridiniloxi sustituido opcional e independientemente por de uno a dos sustituyentes seleccionados del grupo formado por alcoxi C₁₋₂, bromo, trifluorometilo y cloro;
- xv) fenilsulfonilo sustituido opcionalmente por alquilo C₁₋₄ o trifluorometilo;
- xvi) feniloxi sustituido opcionalmente por de uno a dos sustituyentes seleccionados del grupo formado por alquilo C₁₋₄, trifluorometilo y cloro; y
- xvii) feniltio sustituido opcionalmente por alquilo C₁₋₄, trifluorometilo o de uno a dos sustituyentes de cloro;

con la condición de que no más de un sustituyente en arilo C₆₋₁₀ heteroarilo sea cicloalquilo C₃₋₆; heterocicliloxi; piridiniloxi; NR^aR^b; (1-R²)-pirrolidino-3-iloxi; fenilcarbonilo; fenilsulfonilo; feniloxi; feniltio; o cicloalquilo C₃₋₆;

g) s es 0 o 1;

h) R¹ es arilo C₆₋₁₀, alquilo C₁₋₃ o trifluorometilo;

i) R¹ es fenilo, alquilo C₁₋₃ o trifluorometilo;

j) R¹ es fenilo;

y cualquier combinación de las realizaciones anteriores entre a) y j), a condición de que se entiende que se excluyen las combinaciones en las que se combinan realizaciones diferentes del mismo sustituyente;

con la condición de que un compuesto de la fórmula (I) sea diferente de

un compuesto en el que Y es 2-metoxifenilo, Z es 4-ciclohexilfenilo y s es 0; un compuesto en el que Y es tiazol-4-il, Z es tiazol-2-il, s es 1, y R¹ es 3-fenilo; un compuesto en el que Y es tiazol-4-il, Z es 2-metil-1-(4,4- difluorociclohexilo)-bencimidazol-5-il y s es 0; un compuesto en el que Y es 3- metil-2-fenil-cromo-4-ona-8-il, Z es tiazol-4-il, s es 1, y R¹ es 3-fenilo; un compuesto en el que Y es tiazol-2-il, Z es 2-fenilmetil-1,2,3,4- tetrahidro-isoquinolin-8-il y s es 0; un compuesto en el que Y es tiazol-4-il, Z es 5-flúor-3H-bencimidazol-2-il y s es 0; un compuesto en el que Y es tiazol- 2-il, Z es 5-flúor-1H-bencimidazol-2-il y s es 0; un compuesto en el que Y es tiazol-4-il, Z es 5-cloro-benzofuran-2-il y s es 0; un compuesto en el que Y es isotiazol-5-il, Z es 6-trifluorometil-1H-indol-2-il y s es 0; un compuesto en el que Y es 1H-pirrol-2-il, Z es 6-trifluorometil-furo[2,3-b]piridin-2-il y s es 0; un compuesto en el que Y es 1H-pirrol-2-il, Z es 6-trifluorometil-1H- pirrolo[2,3-b]piridin-2-il y s es 0; un compuesto en el que Y es tiazol-4-il, Z es 5-bromo-furo[2,3-b]piridin-2-il y s es 0;

un compuesto en el que Y es 5-bromo-furo[2,3-b]piridin-2-il, Z es tiazol-4-il y s es 0;

un compuesto en el que Y es tiazol-4-il, Z es 5-trifluorometil-1H- pirrolo[3,2-b]piridin-2-il y s es 0; un compuesto en el que Y es 1H-pirrol-2-il, Z es 6-bromo-7-metil-imidazo[1,2-a]piridin-2-il y s es 0;

un compuesto en el que Y es tiazol-2-il, Z es 8-bromo-6-cloro-imidazo[1,2- piridin-2-il y s es 0; un compuesto en el que Y es tiazol-2-il, Z es 6-trifluorometil- imidazo[1,2-a]piridin-2-il y s es 0; un compuesto en el que Y es tiazol-4-il, Z es tiazol-4-il, s es 1 y R¹ es 3-fenilo; un compuesto en el que Y es tiazol-2-il, Z es tiazol-4-il, s es 1 y R¹ es 3-fenilo; un compuesto en el que Y es tiazol-2-il, Z es tiazol-2-il, s es 1 y R¹ es 3-fenilo; un compuesto en el que Y es tiazol-4-il, Z es 2-hidroxi-3-metilcarbonilamino-fenilo y s es 0; un compuesto en el que Y es tiazol- 4-il, Z es 2-fenilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il y s es 0; y enantiómeros, diastereoisómeros, solvatos y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Para su uso en medicina, las sales de los compuestos de fórmula (I), según se han definido aquí, se refieren a "sales farmacéuticamente aceptables" no tóxicas. Sin embargo, otras sales pueden ser útiles en la preparación de compuestos de fórmula (I), según se ha definido aquí, o de las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Sales farmacéuticamente aceptables adecuadas de los compuestos de fórmula (I), según se han definido aquí, incluyen sales de adición de ácido que pueden formarse, por ejemplo, a través de la mezcla de una solución del compuesto con una solución de un ácido farmacéuticamente aceptable, como ácido hidrocórico, ácido sulfúrico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido succínico, ácido acético, ácido benzoico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido carbónico o ácido fosfórico. Además, cuando los compuestos de fórmula (I), según se ha definido aquí, tienen una fracción de ácido, las sales farmacéuticamente aceptables adecuadas pueden incluir sales de metales alcalinos, como sales de sodio o potasio; sales de metales alcalinotérreos, como sales de calcio o magnesio; y sales formadas con ligandos orgánicos adecuados, como sales de amonio cuaternario. Así, sales farmacéuticamente aceptables representativas incluyen acetato, bencenesulfonato, benzoato, bicarbonato, bisulfato, bitartrato, borato, bromuro, edetato de calcio, camsilato, carbonato, cloruro, clavulanato, citrato, diclorhidrato, edetato, edisilato, estolato, esilato, fumarato, gluceptato, gluconato, glutamato, glicilarsanilato, hexilresorcinato, hidrabamina, bromhidrato, clorhidrato, hidroxinaftoato, yoduro, isotionato, lactato, lactobionato, laurato, malato, maleato, mandelato, mesilato, metilbromuro, metilnitrato, metilsulfato, mucato, napsilato, nitrato, sal de amonio N-metilglucamina, oleato, pamoato (embonato), palmitato, pantotenato, fosfato/difosfato, poligalacturonato, salicilato, estearato, sulfato, subacetato, succinato, tanato, tartrato, teocato, tosilato, trietoduro y valerato.

Ácidos y bases representativos que se pueden usar en la preparación de sales farmacéuticamente aceptables incluyen ácidos como ácido acético, ácido 2,2-dicloroacético, aminoácidos acilados, ácido adípico, ácido alginico, ácido ascórbico, ácido L-aspártico, ácido bencenesulfónico, ácido benzoico, ácido 4-acetamidobenzoico, ácido (+)-canfórico, ácido camforsulfónico, ácido (+)-(1S)-canfot-10-sulfónico, ácido cáprico, ácido caproico, ácido

caprílico, ácido cinámico, ácido cítrico, ácido ciclámico, ácido dodecilsulfúrico, ácido etano-1,2-disulfónico, ácido etanesulfónico, ácido 2-hidroxi-etanosulfónico, ácido fórmico, ácido fumárico, ácido galactárico, ácido gentísico, ácido glucoheptónico, ácido D-glucónico, ácido D- glucorónico, ácido L-glutámico, ácido a-oxo-glutárico, ácido glicólico, ácido hipúrico, ácido bromhídrico, ácido clorhídrico, ácido (+)-L-láctico, ácido (±)-DL-láctico, ácido lactobiónico, ácido maleico, ácido (-)-L-málico, ácido malónico, ácido (±)-DL-mandélico, ácido metanosulfónico, ácido naftaleno-2-sulfónico, ácido naftaleno-1,5-disulfónico, ácido 1-hidroxi-2-naftoico, ácido nicotínico, ácido nítrico, ácido oleico, ácido orótico, ácido oxálico, ácido palmítico, ácido pamoico, ácido fisfórico, ácido L-piroglutámico, ácido salicílico, ácido 4- amino-salicílico, ácido sebácico, ácido esteárico, ácido succínico, ácido sulfúrico, ácido tánico, ácido (+)-L-tartárico, ácido tiocianico, ácido p-toluenesulfónico y ácido undecilénico; y bases que incluyen amoniaco, L-arginina, benetamina, benzatina, hidróxido de calcio, colina, deanol, dietanolamina, dietilamina, 2-(dietilamino)-etanol, etanolamina, etilendiamina, N-metil-glucamina, hidrabamina, 1H-imidazol, L-lisina, hidróxido de magnesio, 4-(2-hidroxietyl)-morfolin, piperazina, hidróxido de potasio, 1-(2-hidroxietyl)-pirrolidina, amina secundaria, hidróxido de sodio, trietanolamina, trometamina e hidróxido de cinc.

Las realizaciones de la presente invención describen profármacos de compuestos de fórmula (I), según se ha definido aquí. En general, estos profármacos serán derivados funcionales de los compuestos que pueden convertirse fácilmente *in vivo* en el compuesto requerido. Así, en los métodos para tratar o prevenir realizaciones de la presente invención, el término "administrar" engloba el tratamiento o prevención de diversas patologías, enfermedades, síndromes y trastornos descritos con el compuesto específicamente descrito o con un compuesto que no descrito específicamente, pero que se convierte en el compuesto específico *in vivo* después de la administración a un paciente. Los procedimientos convencionales para la selección y preparación de derivados de profármacos adecuados se describen, por ejemplo, en "Design of Prodrugs", ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985.

Cuando los compuestos de acuerdo con las realizaciones de esta invención tienen al menos un centro quiral, estos pueden, por consiguiente, existir como enantiómeros. Cuando los compuestos tienen dos o más centros quirales, estos pueden también existir como diastereoisómeros. Se entiende que todos estos isómeros y mezclas de los mismos están englobados en el alcance de la presente invención. Asimismo, algunas de las formas cristalinas para los compuestos pueden existir como polimorfos y, como tal, están incluidos en la presente invención. Además, algunos de los compuestos pueden formar solvatos con agua (es decir hidratos) o disolventes orgánicos comunes, y estos también se engloban en el alcance de esta invención. El experto entenderá que el término compuesto, según se usa aquí, incluye los compuestos solvatados de fórmula I.

Cuando los procesos de preparación de los compuestos según determinadas realizaciones de la invención dan lugar a una mezcla de estereoisómeros, estos isómeros pueden separarse a través de técnicas convencionales, como cromatografía preparativa. Los compuestos pueden prepararse de forma racémica, o los enantiómeros individuales pueden prepararse tanto a través de síntesis enantioespecífica, como de resolución. Los compuestos pueden, por ejemplo, resolverse en sus enantiómeros componentes a través de técnicas estándar, tales como la formación de pares diastereoméricos por formación de sal con un ácido ópticamente activo, como el ácido (-)-di-p-toluoil-d-tartárico y/o el ácido (+)-di-p-toluoil-1-tartárico, seguida de cristalización fraccionada y regeneración de la base libre. Los compuestos también se pueden resolver a través de la formación de ésteres diastereoméricos o amidas, seguida de la separación cromatográfica y la eliminación del auxiliar quiral. Alternativamente, los compuestos pueden resolverse usando una columna HPLC quiral.

Una realización de la presente invención se refiere a una composición, incluida una composición farmacéutica, que comprende, que consiste y/o que consiste esencialmente en el (+)-enantiómero de un compuesto de fórmula (I), según se ha definido aquí, en el que esta composición está sustancialmente libre del (-)-isómero de dicho compuesto. En este contexto, sustancialmente libre significa menos de aproximadamente el 25 %, preferentemente menos de aproximadamente el 10 %, más preferentemente menos de aproximadamente el 5 %, aún más preferentemente menos de aproximadamente el 2 % y aún más preferentemente menos de aproximadamente el 1 % del (-)-isómero calculado como.

$$\% (+) - \text{enantiómero} = \frac{(\text{masa } (+) - \text{enantiómero})}{(\text{masa } (+) - \text{enantiómero}) + (\text{masa } (-) - \text{enantiómero})} \times 100$$

Otra realización de la presente invención es una composición, incluida una composición farmacéutica, que comprende, que consiste y que consiste esencialmente en el (-)-enantiómero de un compuesto de fórmula (I), según se ha definido aquí, en el que esta composición está sustancialmente libre del (+)-isómero de dicho compuesto. En este contexto, sustancialmente libre significa menos de aproximadamente el 25 %, preferentemente menos de aproximadamente el 10 %, más preferentemente menos de aproximadamente el 5 %, aún más preferentemente menos de aproximadamente el 2 % y aún más preferentemente menos de aproximadamente el 1 % del (+)-isómero calculado como

$$\% (+) - \text{enantiómero} = \frac{(\text{masa } (-) - \text{enantiómero})}{(\text{masa } (+) - \text{enantiómero}) + (\text{masa } (-) - \text{enantiómero})} \times 100$$

Durante cualquiera de los procesos de preparación de los compuestos de las diversas realizaciones de la presente invención, puede que sea necesario y/o deseable proteger grupos sensibles o reactivos en cualquiera de las moléculas en cuestión. Esto será posible a través de grupos protectores convencionales, como los descritos en *Protective Groups in Organic Chemistry, Second Edition*, J.F.W. McOmie, Plenum Press, 1973; T.W. Greene & P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, 1991; y T.W. Greene & P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis, Third Edition*, John Wiley & Sons, 1999. Los grupos protectores pueden eliminarse en una fase posterior adecuada, a través del uso de métodos conocidos en la materia.

A pesar de que los compuestos de las realizaciones de la presente invención (incluidos las sales y los solvatos farmacéuticamente aceptables) se pueden administrar solos, normalmente se administran en una mezcla con un vehículo farmacéuticamente aceptable, un excipiente farmacéuticamente aceptable y/o un diluyente farmacéuticamente aceptable, seleccionado según la vía de administración prevista y la práctica farmacéutica o veterinaria estándar. Así, las realizaciones particulares de la presente invención se refieren a composiciones farmacéuticas y veterinarias que incluyen compuestos de fórmula (I), según se han definido aquí, y al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable, un excipiente farmacéuticamente aceptable y/o un diluyente farmacéuticamente aceptable.

A modo de ejemplo, en las composiciones farmacéuticas de las realizaciones de la presente invención, los compuestos de fórmula (I), según se han definido aquí, pueden mezclarse con cualquier aglutinante, lubricante, agente de suspensión, agente de recubrimiento, agente solubilizante adecuados y las combinaciones de los mismos.

Las formas de dosificación orales sólidas, como comprimidos o cápsulas, que contengan los compuestos de la presente invención, pueden administrarse en al menos una forma de dosificación a la vez, según sea adecuado. Los compuestos también se pueden administrar en formulaciones de liberación sostenida.

Las formas orales adicionales en las que se pueden administrar los compuestos de la presente invención incluyen elixires, soluciones, jarabes y suspensiones; y cada uno puede opcionalmente contener agentes aromatizantes y colorantes.

Alternativamente, los compuestos de fórmula (I), según se han definido aquí, pueden administrarse por inhalación (intratraqueal o intranasal) o en forma de supositorio o pesario; o pueden aplicarse por vía tópica en la forma de loción, solución, crema, pomada o polvos. Por ejemplo, pueden incorporarse en una crema que comprende, que consiste y/o que consiste esencialmente en una emulsión acuosa de polietilenglicol o parafina líquida. También se pueden incorporar, con una concentración de entre aproximadamente el 1 % y el 10 % del peso de la crema, en una pomada que comprende, que consiste y/o que consiste esencialmente en una cera blanca o base de parafina suave blanca junto con cualquier estabilizador y conservante que pueda ser necesario. Un medio de administración alternativo incluye la administración transdérmica a través del uso de parches dérmicos o transdérmicos.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención (así como solo los compuestos de la presente invención) también se pueden inyectar parenteralmente, por ejemplo intracavernosamente, intravenosamente, intramuscularmente, subcutáneamente, intradérmicamente o intratecalmente. En este caso, las composiciones también incluirán al menos un vehículo, un excipiente y un diluyente adecuados.

Para la administración parenteral, es mejor usar las composiciones farmacéuticas de la presente invención en la forma de una solución acuosa estéril que puede contener otras sustancias, por ejemplo, sales y monosacáridos suficientes para hacer la solución isotónica con sangre.

Para administración bucal o sublingual, las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden administrarse en la forma de comprimidos o pastillas, que se pueden formularse de forma convencional.

A modo de otro ejemplo, las composiciones farmacéuticas que contienen al menos uno de los compuestos de fórmula (I), según se han definido aquí, como ingrediente activo pueden prepararse mezclando los compuestos con un vehículo farmacéuticamente aceptable, un diluyente farmacéuticamente aceptable y/o un excipiente farmacéuticamente aceptable según las técnicas de combinación farmacéuticas convencionales. El vehículo, excipiente y diluyente pueden adoptar una amplia variedad de formas, dependiendo de la vía de administración deseada (es decir, oral, parenteral, etc.). Así, en las preparaciones orales líquidas, como suspensiones, jarabes, elixires y soluciones, los vehículos, excipientes y diluyentes adecuados incluyen agua, glicoles, aceites, alcoholes, aromatizantes, conservantes, estabilizadores, colorantes y similares; en las preparaciones orales sólidas, como polvos, cápsulas y comprimidos, los vehículos, excipientes y diluyentes adecuados incluyen almidones, azúcares, diluyentes, agentes de granulación, lubricantes, aglutinantes, agentes disgregantes y similares. Las preparaciones orales sólidas también pueden recubrirse opcionalmente con sustancias como azúcares, o pueden recubrirse entéricamente para modular el principal sitio de absorción y disgregación. En la administración parenteral, el vehículo, excipiente y diluyente incluirán normalmente agua esterilizada; pueden añadirse otros componentes para aumentar la solubilidad y la conservación de la composición. Pueden también

prepararse suspensiones o soluciones inyectables utilizando vehículos acuosos junto con aditivos adecuados, como solubilizantes y conservantes.

Una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I), según se ha definido aquí, o una composición farmacéutica del mismo, incluye un intervalo de dosis de aproximadamente 0,1 mg hasta aproximadamente 3000 mg, o cualquier cantidad o intervalo dentro del mismo, en particular desde aproximadamente 1 mg hasta aproximadamente 1000 mg, o cualquier cantidad o intervalo dentro del mismo, o más en particular, desde aproximadamente 10 mg hasta aproximadamente 500 mg, o cualquier cantidad o intervalo dentro del mismo, del ingrediente activo en un régimen de cerca de una hasta cerca de cuatro veces al día para un ser humano promedio (70 kg); aunque, para un experto en la técnica es evidente que la cantidad terapéuticamente eficaz para un compuesto de fórmula (I), según se ha definido aquí, tendrá variaciones a medida que las tengan las patologías, síndromes, enfermedades y trastornos que se están tratando.

En la administración oral, una composición farmacéutica deberá ofrecerse preferentemente en la forma de comprimidos con aproximadamente 0,01, aproximadamente 10, aproximadamente 50, aproximadamente 100, aproximadamente 150, aproximadamente 200, aproximadamente 250 y aproximadamente 500 miligramos de un compuesto de fórmula (I), según se ha definido aquí.

Según sea más favorable, un compuesto de fórmula (I), según se ha definido aquí, puede administrarse en una dosis única diaria, o la dosificación diaria total puede administrarse en dosis repartidas por dos, tres o cuatro veces al día.

Las dosificaciones óptimas que se van a administrar de un compuesto de fórmula (I), según se ha definido aquí, pueden determinarse fácilmente y pueden variar según el compuesto en particular usado, la forma de administración, la concentración de la preparación y el avance de la patología, síndrome, enfermedad o trastorno. Además, los factores asociados con el sujeto en particular que se está tratando, incluidos el género, la edad, el peso, la dieta y la hora de administración, pueden llevar a que sea necesario ajustar la dosis para alcanzar el nivel terapéutico adecuado y el efecto terapéutico deseado. Por ello, las dosificaciones anteriores son ejemplos del caso promedio. Pueden existir circunstancias individuales en las que se justifican intervalos de dosificación mayores o menores, y éstos se encuentran dentro del alcance de esta invención.

Los compuestos de fórmula (I), según se han definido aquí, pueden administrarse en cualquiera de las composiciones y regímenes de dosificación anteriores, o a través de las composiciones y regímenes de dosificación establecidos en la técnica, siempre que el uso de alguno de los compuestos de fórmula (I), según se han definido aquí, sea necesario para un sujeto que lo necesite.

Como los inhibidores de MGL, los compuestos de fórmula (I), según se han definido aquí, son útiles en los métodos para tratar y prevenir patologías, síndromes, enfermedades o trastornos en un sujeto, incluidos animales, mamíferos y seres humanos en los que la patología, el síndrome, la enfermedad o el trastorno se ve afectado por la modulación de la enzima MGL. Estos métodos incluyen, consisten en y/o consisten esencialmente en administrar a un sujeto, incluido un animal, un mamífero y un ser humano que necesiten este tratamiento o prevención, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto, sal o solvato de fórmula (I), según se ha definido aquí. En particular, los compuestos de fórmula (I), según se han definido aquí, son útiles para prevenir o tratar el dolor o patologías, síndromes, enfermedades o trastornos que provocan este dolor; o para tratar inflamación y/o trastornos del SNC.

Ejemplos de dolor inflamatorio incluyen el dolor debido a una patología, enfermedad, síndrome, trastorno, o un estado de dolor que incluye enfermedad inflamatoria intestinal, dolor visceral, migraña, dolor postoperatorio, osteoartritis, artritis reumatoide, dolor de espalda, dolor lumbar, dolor en las articulaciones, dolor abdominal, dolor de pecho, dolor de parto, enfermedades musculoesqueléticas, enfermedades de piel, dolor de muelas, piresis, quemaduras, quemaduras solares, mordedura de serpiente, mordedura de serpiente venenosa, picadura de araña, picadura de insecto, vejiga neurogénica, cistitis intersticial, infección del tracto urinario, rinitis, dermatitis de contacto/hipersensibilidad, picor, eccema, faringitis, mucositis, enteritis, síndrome del intestino irritable, colecistitis, pancreatitis, síndrome del dolor postmastectomía, dolor menstrual, endometriosis, dolor por traumatismo físico, cefalea, cefalea sinusal, cefalea tensional o aracnoiditis.

Ejemplos de trastornos del SNC incluyen ansiedades, tales como ansiedad social, trastorno por estrés postraumático, fobias, fobia social, fobias especiales, trastorno de pánico, trastorno obsesivo-compulsivo, estrés agudo, trastorno, trastorno de ansiedad por separación y trastorno de ansiedad generalizada, así como depresión, tal como depresión mayor, trastorno bipolar, trastorno afectivo estacional, depresión posparto, depresión maníaca y depresión bipolar.

MÉTODOS SINTÉTICOS GENERALES

Los compuestos representativos de la presente invención pueden sintetizarse según los métodos sintéticos generales descritos a continuación e ilustrados en los siguientes esquemas y ejemplos. Como los

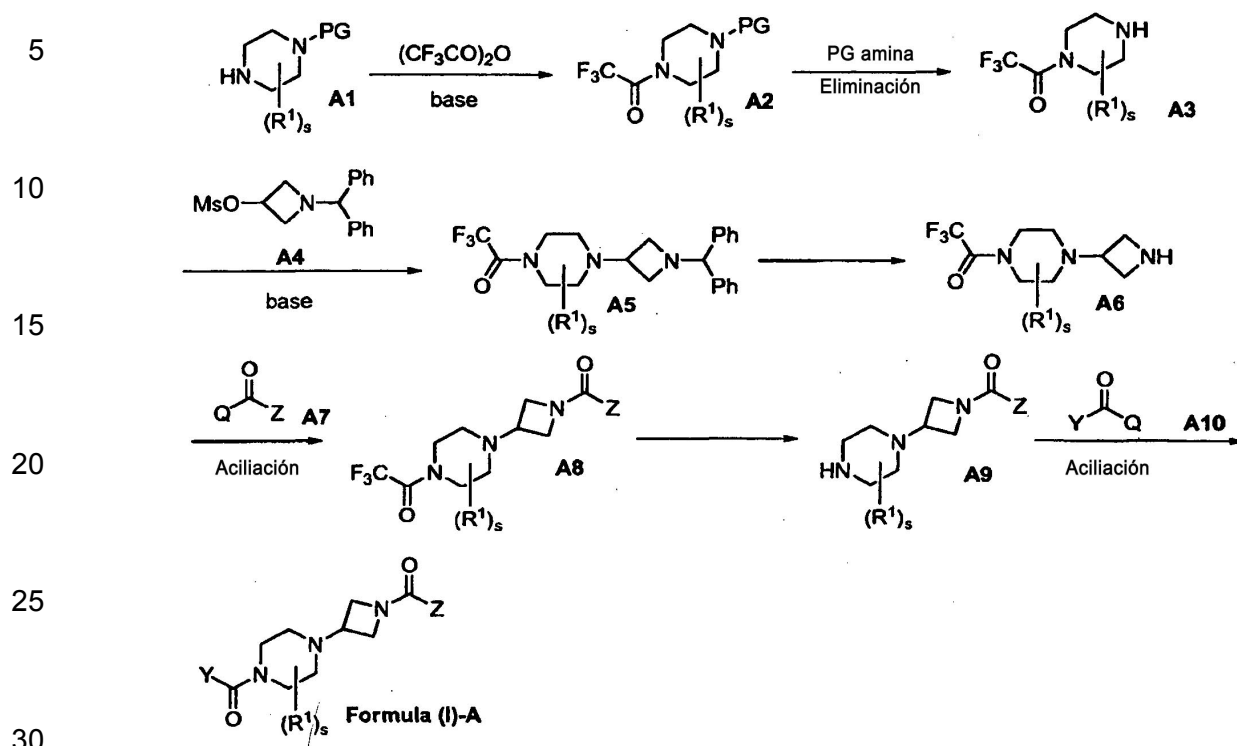
esquemas son ilustraciones, la invención no se debe interpretar como estando limitada a las reacciones químicas y a las condiciones descritas en los esquemas. Los diversos materiales de partida usados en los esquemas y en los ejemplos están comercialmente disponibles o pueden prepararse a través de métodos al alcance de personas competentes en estas técnicas. Las variables son las que se definen aquí.

5 Las abreviaturas utilizadas en la memoria descriptiva, especialmente en los esquemas y ejemplos, son las siguientes:

10	AcCl	cloruro de acetilo
	AcOH	ácido acético glacial
	ac.	acuoso
	Bn o Bzl	bencilo
	CAN	nitrato de amonio cálcico
	conc.	concentrado
15	DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno
	DCC	<i>N,N'</i> -diciclohexil-carbodiimida
	DCE	1,2-dicloroetano
	DCM	diclorometano
20	DIAD	diisopropilo azodicarboxilato
	DIPEA	Diisopropiletilamina
	DMF	<i>N,N'</i> -dimetilformamida
	DMSO	dimetilsulfóxido
	DPPA	difenilfosforil azida
25	EDC	<i>N</i> -(3-dimetilaminopropilo)- <i>N'</i> -etilcarbodiimida clorhidrato
	ESI	ionización por electrospray
	EtOAc	acetato de etilo
	EtOH	etanol
	h	horas
30	HATU	hexafluorofosfato de <i>O</i> -(1 <i>H</i> -7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3 - tetrametiluronio
	HBTU	hexafluorofosfato de <i>O</i> -(1 <i>H</i> -benzotriazol-1-il)-1,1,3,3- tetrametiluronio
	HEK	riñón embrionario humano
	HPLC	cromatografía líquida de alto rendimiento
	mCPBA	ácido <i>meta</i> -cloroperoxibenzoico
35	MeCN	acetonitrilo
	MeOH	metanol
	MeOTf	triflato de metilo
	MHz	megahertz
	min	minutos
40	MS	espectrometría de masas
	NBS	<i>N</i> -bromosuccinimida
	NMR	resonancia magnética nuclear
	PyBrOP	hexafluorofosfato de bromo-tris-pirrolidinofosfonio
	RP	fase inversa
	R _t	tiempo de retención
45	TEA o Et ₃ N	triethylamina
	TFA	ácido trifluoroacético
	THF	tetrahidrofurano
	TLC	cromatografía en capa fina
50	TMS	tetrametilsilano

El esquema A muestra una vía para los compuestos de síntesis de fórmula (I)-A, en la que R¹, s, Y y Z son los que se definen aquí.

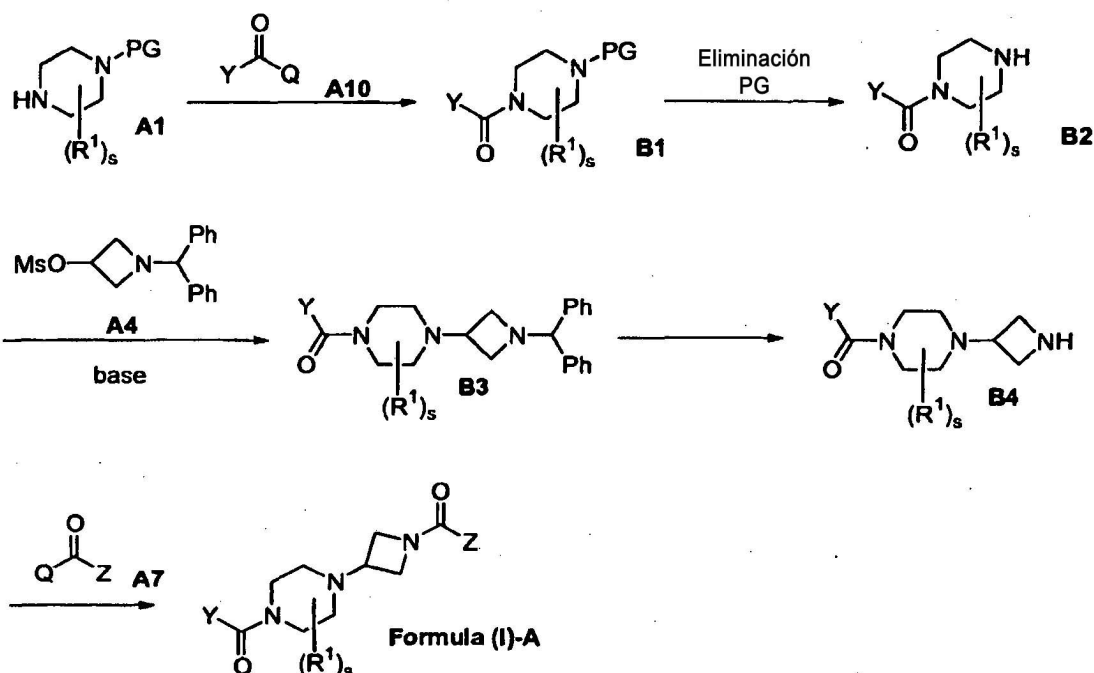
Esquema A



Un compuesto de fórmula **A1**, en el que PG es un grupo protector de amino convencional, como Boc, Fmoc, Cbz y similares, está comercialmente disponible o puede prepararse a través de métodos conocidos y descritos en la literatura científica. Un compuesto de fórmula **A1** en presencia de una base no nucleofílica, como piridina, puede tratarse con anhídrido trifluoroacético para obtener un compuesto de fórmula **A2**. La eliminación del grupo protector (PG) a través de métodos convencionales permite obtener un compuesto de fórmula **A3**. Un compuesto de fórmula **A3** puede tratarse con un compuesto de fórmula **A4** en presencia de una base de amina obstaculizada, como DIPEA, para obtener un compuesto de fórmula **A5**. El tratamiento de un compuesto de fórmula **A5** con 1-cloroetilo cloroformato seguido de metanolisis permite obtener la amina correspondiente de fórmula **A6**. Del mismo modo, cuando el sustituyente R^1 de un compuesto de fórmula **A5** es hidroxi(C_{1-3})alquilo, el grupo bencidril puede eliminarse a través de hidrogenación, en presencia de un catalizador de paladio para obtener la amina de fórmula **A6**. Un compuesto de fórmula **A6** puede acoplarse con un ácido carboxílico de fórmula **A7** en el que Q es hidroxi, en presencia de un agente de acoplamiento adecuado como HATU, DCC, EDC, HBTXJ, PyBrOP y similares; opcionalmente en presencia de una base como DIPEA, para obtener una amida de fórmula **A8**. Del mismo modo, un cloruro ácido de fórmula **A7**, en el que Q es cloro puede usarse para efectuar la acilación de un compuesto de fórmula **A6**. En este caso, puede añadirse una base no nucleofílica, como piridina, para obtener una amida de fórmula **A8**. La eliminación del grupo trifluoroacetilo de un compuesto de fórmula **A8** puede conseguirse a través de la acción de carbonato de potasio o TEA, en presencia de un disolvente alcohólico como metanol para obtener un compuesto de fórmula **A9**. Un compuesto de fórmula **A9** puede acilarse con un ácido carboxílico o un cloruro ácido de fórmula **A10**, en el que Q es hidroxi o cloruro, respectivamente. Las condiciones de acoplamiento adecuadas al usar un compuesto de fórmula **A10** (en el que Q es OH) incluyen un agente de acoplamiento, como HATU, DCC, EDC, HBTU, PyBrOP y similares; y una base como DIPEA para permitir un compuesto de fórmula **(I)-A**. Cuando la acilación se realiza a través de la adición del cloruro ácido correspondiente, la adición de una base no nucleofílica, como piridina, permite un compuesto de fórmula **(I)-A**.

El esquema B muestra una vía alternativa para los compuestos de síntesis de fórmula (I)-A, en la que R^1 , s, Y y Z son los que se definen aquí.

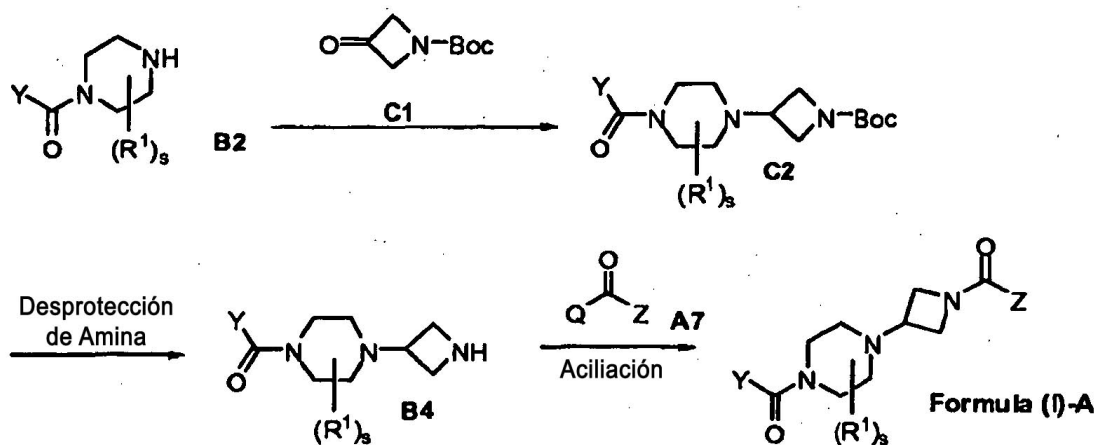
Esquema B



Un compuesto de fórmula **A1**, en el que PG es un grupo protector de amino convencional, como Boc, Fmoc, Cbz y similares, está comercialmente disponible o puede prepararse a través de métodos conocidos y descritos en la literatura científica. Un compuesto de fórmula **A1** puede acilarse con un compuesto de fórmula **A10**, a través del uso de métodos y reactivos descritos previamente en el esquema A, para obtener un compuesto de fórmula **B1**. En la eliminación convencional del PG grupo protector, un compuesto de fórmula **B2** puede tratarse con un compuesto de fórmula **A4** en presencia de una base de amina obstaculizada, como DIPEA, a través del uso de los métodos descritos en el esquema A para obtener un compuesto de fórmula **B3**. El tratamiento de un compuesto de fórmula **B3** con 1-cloroetil cloroformato seguido de metanolisis permite obtener la amina correspondiente de fórmula **B4**. Del mismo modo, cuando el sustituyente R^1 de un compuesto de fórmula **B3** es hidroxi(C_{1-3})alquilo, el grupo bencidril puede eliminarse a través de hidrogenación, en presencia de un catalizador de paladio para obtener la amina de fórmula **B4**. Una reacción de acilación con un compuesto de fórmula **A7**, a través del uso de los métodos descritos en el esquema A, permite el compuesto correspondiente de fórmula (I)-A.

El esquema C muestra una vía alternativa para los compuestos de síntesis de fórmula (I)-A, en la que R^1 , s, Y y Z son los que se definen aquí.

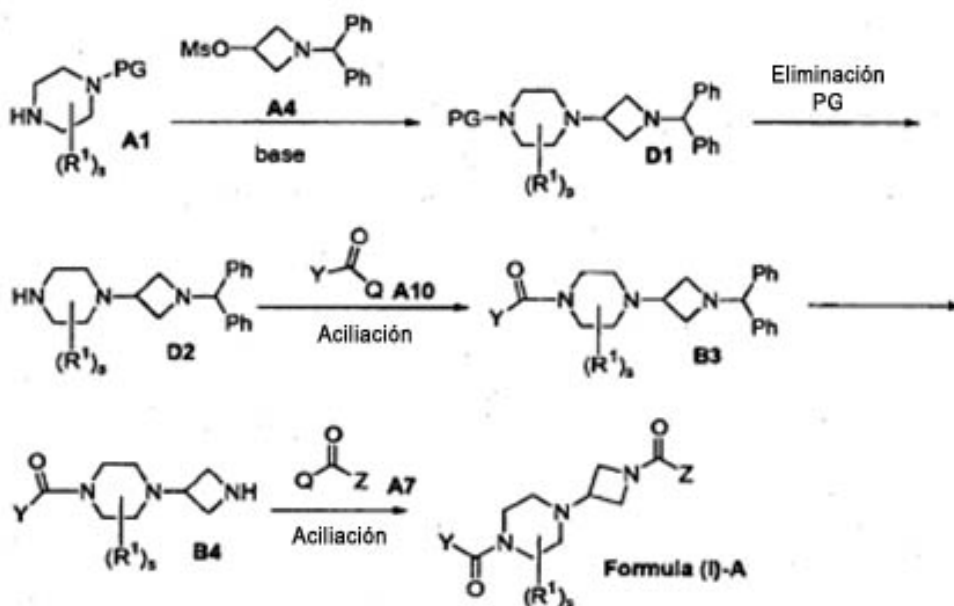
Esquema C



Un compuesto de fórmula **B2** puede tratarse con una cetona de fórmula **C1** en presencia de decaborano o de un agente reductor, como triacetoxiborohidruro de sodio, para obtener un compuesto de fórmula **C2**. La eliminación del grupo protector Boc-amina, a través de métodos y reactivos convencionales, permite un compuesto de fórmula **B4**. El acoplamiento con un compuesto de fórmula **A7**, según se describe aquí, proporciona un compuesto de fórmula (I)-A.

El esquema D muestra una vía para los compuestos de síntesis de fórmula (I)-A, en la que R^1 , s, Y y Z son los que se definen aquí.

Esquema D

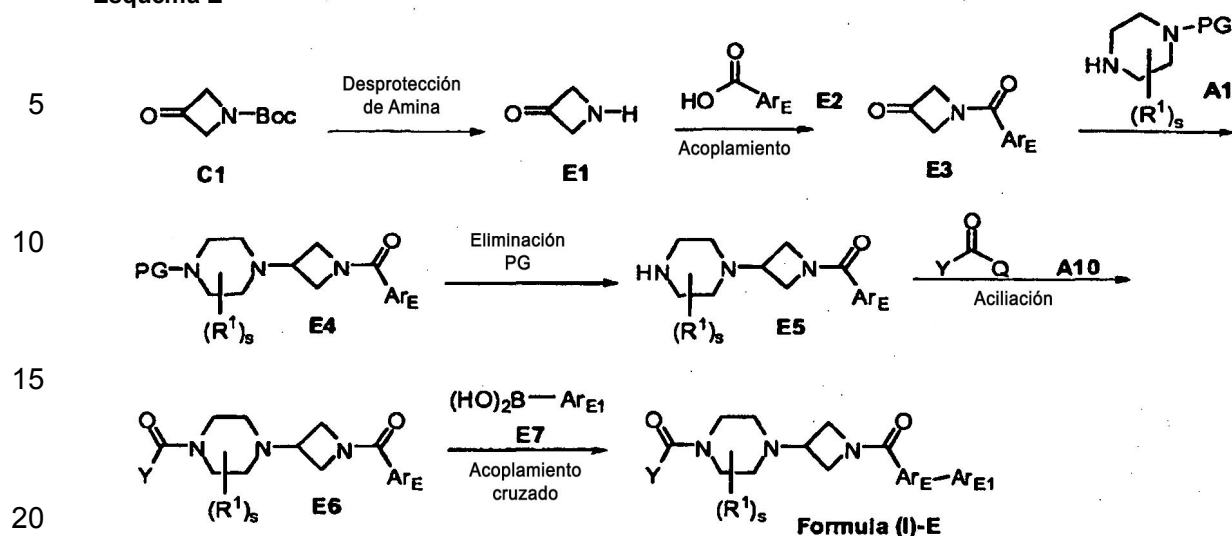


Un compuesto de fórmula **A1**, en el que PG es un grupo protector de amino convencional, como Boc, Fmoc, Cbz y similares, está comercialmente disponible o puede prepararse a través de métodos conocidos y descritos en la literatura científica. Un compuesto de fórmula **A1** puede tratarse con un compuesto de fórmula **A4** para obtener un compuesto de fórmula **D1**. En la eliminación convencional del PG grupo protector, un compuesto de fórmula **D2** puede acoplarse con un compuesto de fórmula **A10** (en el que Q es OH) en presencia de un agente de acoplamiento, como HATU, DCC, EDC, HBTU, PyBrOP y similares; opcionalmente en presencia de una base como DIPEA, para obtener un compuesto de fórmula **B3**. Cuando la acilación se realiza a través de la adición del cloruro ácido correspondiente, la adición de una base no nucleofílica, como piridina, permite un compuesto de fórmula **B3**. La eliminación del grupo bencidril como se describe aquí, seguida de la acilación con un compuesto de fórmula **A7**, permite un compuesto de fórmula (I)-A.

Un experto en la técnica reconocerá que las secuencias sintéticas de los esquemas A, B, C y D pueden modificarse para que la acilación con un compuesto de fórmula **A7** preceda a la eliminación del grupo bencidril, seguido después de la acilación con un compuesto de fórmula **A10**, invirtiendo así el orden de introducción de los grupos Y y Z.

El esquema E muestra una vía para los compuestos de síntesis de fórmula (I)-E, en la que R^1 , s, y Y son los que se definen aquí, y Z es un anillo arilo C_{6-10} o grupo heteroarilo, sustituido con un arilo C_{6-10} opcionalmente sustituido o un grupo heteroarilo, según se han definido aquí.

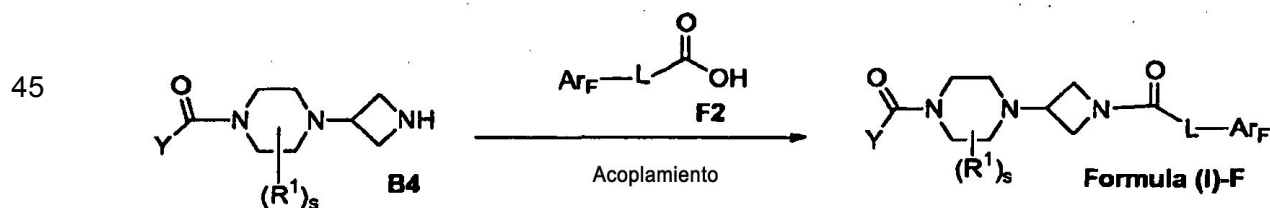
Esquema E



Un compuesto de fórmula **C1** puede desprotegerse a través del uso de métodos convencionales para obtener la amina libre correspondiente de fórmula **E1**. El acoplamiento con un ácido carboxílico de fórmula **E2**, (en el que Ar_E es un grupo arilo C_{6-10} o heteroarilo, y este Ar_E se sustituye con un sustituyente bromo, cloro o yodo), en presencia de un agente de acoplamiento, como HATU, DCC, EDC, HBTU, PyBrOP y similares; opcionalmente en presencia de una base como DIPEA, permite un compuesto de fórmula **E3**. Una cetona de fórmula **E3** puede sufrir una aminación reductora con un compuesto de fórmula **A1** en presencia de decaborano, triacetoxiborohidruro de sodio y similares, para obtener un compuesto de fórmula **E4**. En la eliminación convencional del PG grupo protector, la amina libre de fórmula **E5** puede acilarse con un compuesto de fórmula **A10**, según se describe aquí, para obtener un compuesto de fórmula **E6**. El sustituyente Ar_E sustituido de fórmula **E6** puede tratarse con un ácido borónico Ar_{E1} debidamente sustituido o éster (**E7**), o un reactivo trialquiltin debidamente sustituido, trialquilsilano y similares (en el que Ar_{E1} es un arilo C_{6-10} o heteroarilo opcionalmente sustituido según se define aquí), utilizando una de las diversas reacciones de acoplamiento (p. ej., reacciones Suzuki, Stille e Hiyama) bien conocidas de las personas competentes en estas técnicas; en presencia de un catalizador adecuado; y en presencia de una base como carbonato de cesio, bicarbonato de sodio, fluoruro de potasio y similares; para obtener un compuesto de fórmula **(I)-E**.

El esquema F muestra una vía para los compuestos de síntesis de fórmula **(I)-F**, en la que R^1 , s, y Y son los que se definen aquí, y Z es un grupo arilo C_{6-10} alquilo(C_{1-6}) o arilo C_{6-10} alqueno(C_{2-6}) opcionalmente sustituido, en el que L es alquilo(C_{1-6}) o alqueno(C_{2-6}), respectivamente.

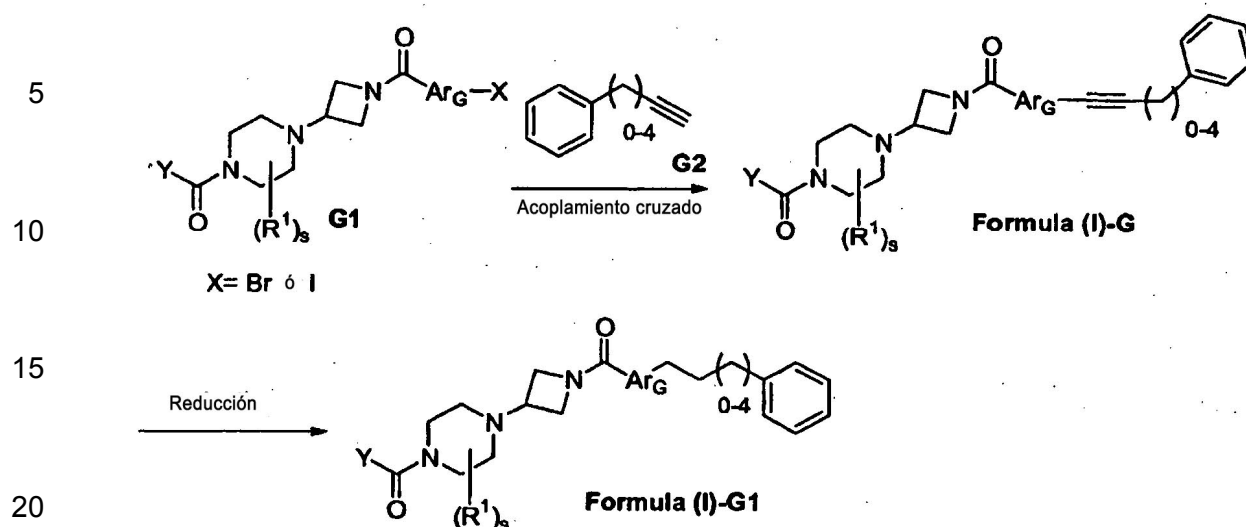
Esquema F



Un compuesto de fórmula **B4** puede acoplarse con un compuesto comercialmente disponible de fórmula **F2** (en el que Ar_F es un sustituyente arilo C_{6-10} opcionalmente sustituido según se define aquí) en presencia de un agente de acoplamiento, como HATU, DCC, EDC, HBTU, PyBrOP y similares; opcionalmente en presencia de una base, como DIPEA, para obtener un compuesto de fórmula **(I)-F**.

El esquema G muestra una vía para los compuestos de síntesis de fórmula **(I)-G** y fórmula **(I)-G1**, en la que R^1 , s, y Y son los que se definen aquí, y Z es un arilo C_{6-10} (Ar_G) opcionalmente sustituido que se sustituye por fenil(C_{2-6})alquilino (fórmula **(I)-G**) o un arilo C_{6-10} opcionalmente sustituido que se sustituye por fenil(C_{1-6})alquilo.

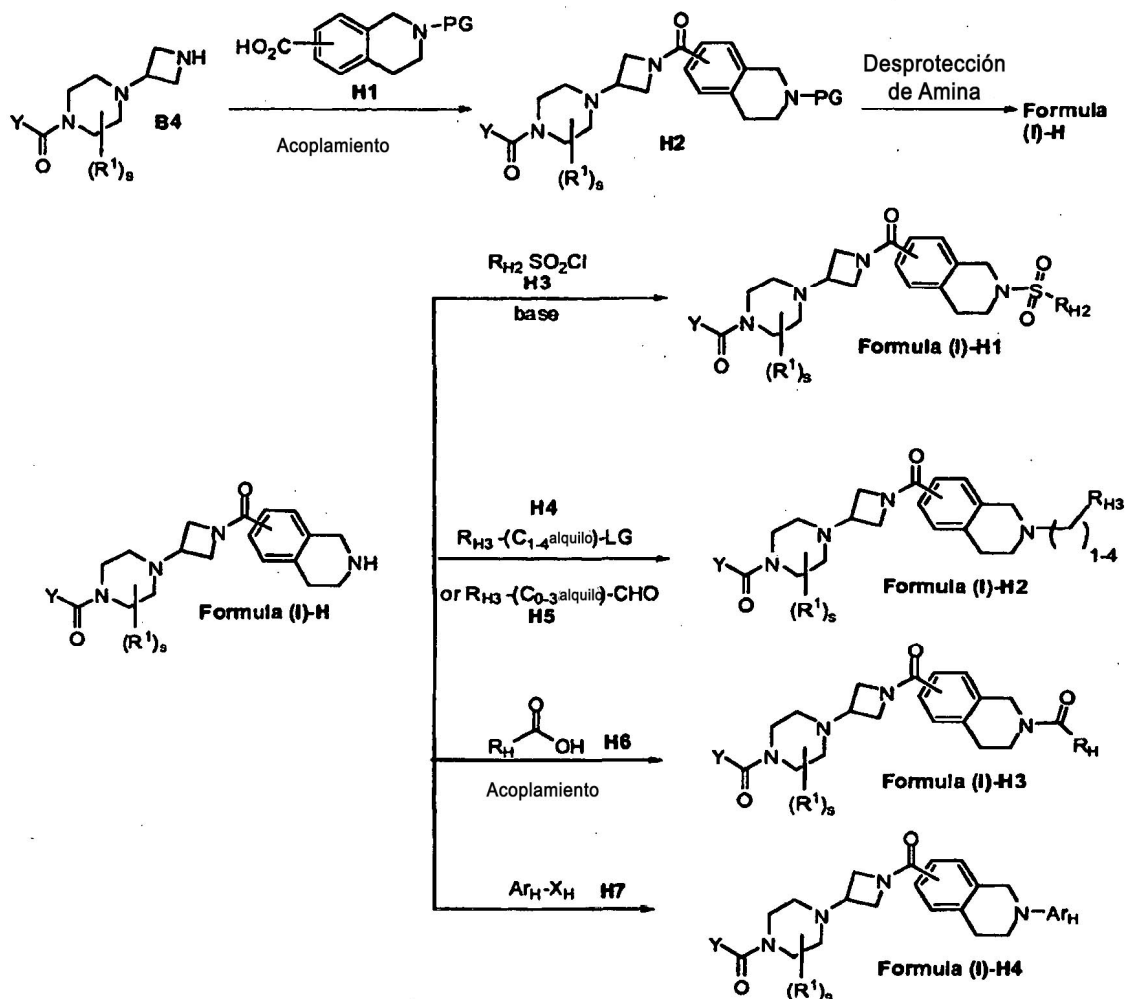
Esquema G



Un compuesto de fórmula **G1** puede prepararse según los métodos descritos aquí, en el que Ar_G es arilo C_{6-10} y X es un sustituyente seleccionado de bromo o yodo. Un anillo Ar_G sustituido por X puede acoplarse de forma cruzada con un compuesto de fórmula **G2** en presencia de un catalizador de paladio, yoduro de cobre y una base como trietilamina para obtener un compuesto de fórmula **(I)-G**. La función alquilina de un compuesto de fórmula **(I)-G** puede reducirse al grupo alquilo correspondiente a través de hidrogenación catalizada por metales de transición, usando un metal de transición como paladio sobre carbono, hidróxido de paladio (II) o platino, en una atmósfera de gas hidrógeno, para obtener un compuesto de fórmula **(I)-G1**.

El esquema H muestra una vía para los compuestos de síntesis de fórmula (I)-H, H1, H2 y H3, en la que R^1 , s y Y son los que se definen aquí, y Z es un heterociclilo benzofusionado unido a través de un anillo benzo, en el que la parte de heterociclilo contiene un átomo de nitrógeno, y en el que el átomo de nitrógeno se sustituye opcionalmente. Solo a efectos ilustrativos, se ha seleccionado un grupo 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinila para representar un heterociclilo benzofusionado que contiene nitrógeno de la presente invención.

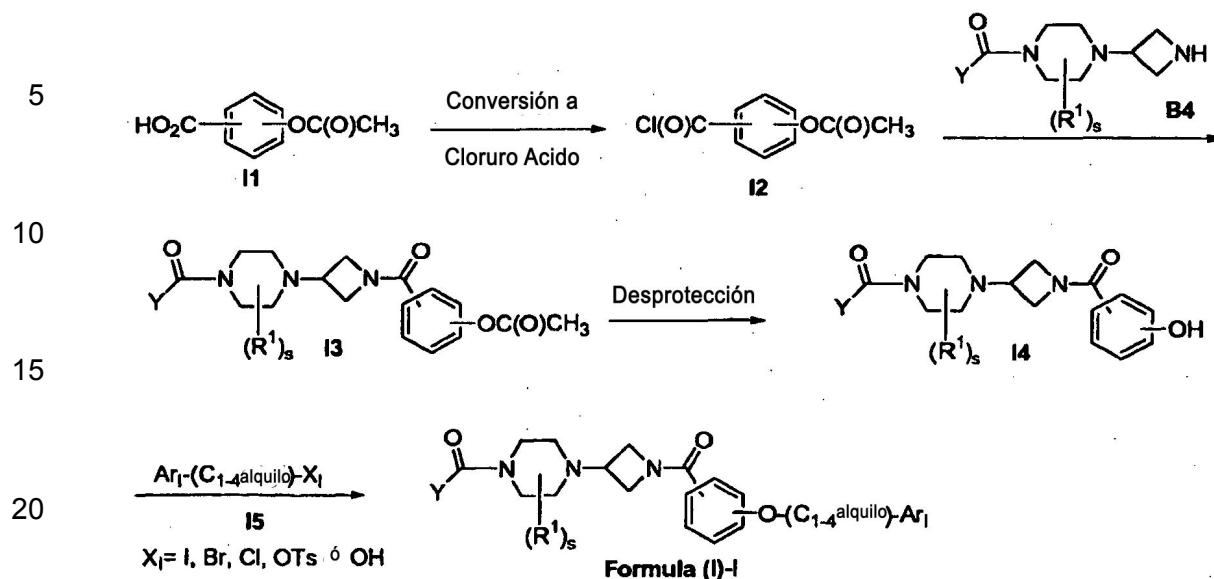
Esquema H



Un compuesto de fórmula **B4** puede acoplarse con un heterociclilo benzofusionado sustituido por ácido carboxílico de fórmula **H1** (en el que PG es un grupo protector de amina convencional) para obtener un compuesto de fórmula **H2**. La desprotección de la función amina de un compuesto de fórmula **H2** permite obtener la amina correspondiente de fórmula **(I)-H**, que se puede derivatizar a través de diversos métodos sintéticos para formar compuestos adicionales de la presente invención. Por ejemplo, un compuesto de fórmula **(I)-H** puede tratarse con un cloruro de sulfonilo debidamente sustituido de fórmula **H3**, en presencia de una base orgánica, para obtener un compuesto de fórmula **(I)-H1** (en el que R_{H2} es fenilo o alquilo C_{1-6}). Además, un compuesto de fórmula **(I)-H2** puede prepararse por alquilación de la función amina de un compuesto de fórmula **(I)-H**, con un agente alquilante de fórmula **H4** (en el que R_{H3} es fenilo o alquilocarbonilo C_{1-6}) en presencia de una base. LG es un grupo saliente común, como bromuro, yoduro, tosilato, mesilato y similares. Un compuesto de fórmula **(I)-H2** también se puede preparar a través de aminación reductora con un compuesto de fórmula **H5** en presencia de un agente reductor, como triacetoxiborohidruro de sodio. Un compuesto de fórmula **(I)-H3** puede prepararse a través de una reacción de acoplamiento péptido entre un compuesto de fórmula **(I)-H** y un ácido carboxílico debidamente sustituido de fórmula **H6** (en el que R_H es un ciclohexilo, alquilo C_{1-6} o fenilo opcionalmente sustituido, según se ha definido aquí) en presencia de un agente de acoplamiento adecuado. Por último, los compuestos de fórmula **(I)-H4** de la presente invención, en los que Ar_H es pirimidino o un grupo fenilo debidamente sustituido, pueden prepararse a través del tratamiento de un compuesto de fórmula **(I)-H** con un compuesto de fórmula **H7** (en el que X_H es un grupo como cloro, bromo o yodo y Ar_H es el que se define aquí) en presencia de un catalizador metal de transición, como acetato de paladio, un ligando de fosfina adecuado, como BINAP, y una base, como *t*-butóxido de potasio.

El esquema I muestra una vía para los compuestos de síntesis de fórmula (I)-I, en la que R^1 , s , y Y son los que se definen aquí, y Z es arilo C_{6-10} sustituido por arilo C_{6-10} alcoxi(C_{1-4}), según se han definido aquí. Solo a efectos ilustrativos, el anillo arilo $Z-C_{6-10}$ se representa como un grupo fenilo.

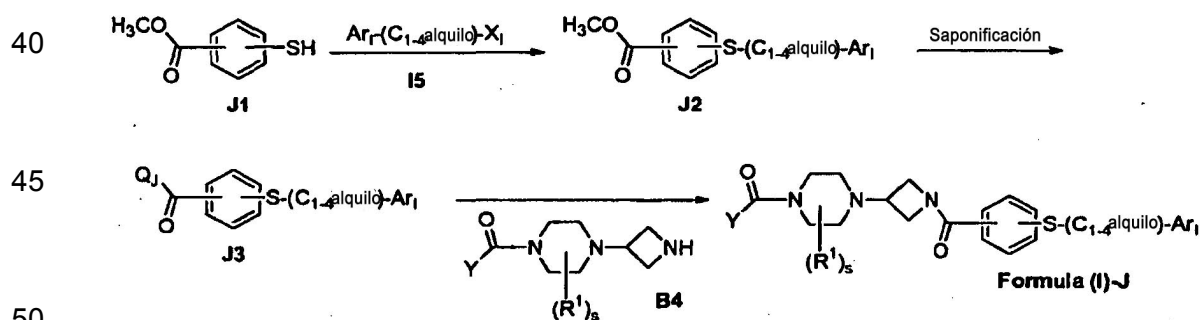
Esquema I



Un compuesto comercialmente disponible de fórmula **I1** puede convertirse en un compuesto de fórmula **I2** a través de la acción de un agente de cloración como cloruro de oxalilo, cloruro de tionilo y similares. Un compuesto de fórmula **B4** puede acilarse con un compuesto de fórmula **I2** para obtener un compuesto de fórmula **I3**. La eliminación de la función acetilo de un compuesto de fórmula **I3** por hidrólisis en presencia de una base nucleofílica como hidróxido de litio, permite el compuesto correspondiente de fórmula **I4**. La alquilación con un compuesto de fórmula **I5** (en el que Ar_1 es un grupo arilo C_{6-10} opcionalmente sustituido y X_1 es I, Br, Cl o tosilato) permite obtener un compuesto de fórmula (I)-I. Del mismo modo, puede usarse la reacción Mitsunobu con un compuesto de fórmula **I6** (en el que X_1 es hidroxilo) para preparar un compuesto de fórmula (I)-I.

El esquema J muestra una vía para los compuestos de síntesis de fórmula (I)-J, en la que R^1 , s, y Y son los que se definen aquí, y Z es arilo C_{6-10} sustituido por arilo C_{6-10} alquiltio (C_{1-4}), según se han definido aquí. Solo a efectos ilustrativos, el anillo arilo Z C_{6-10} se representa como un grupo fenilo.

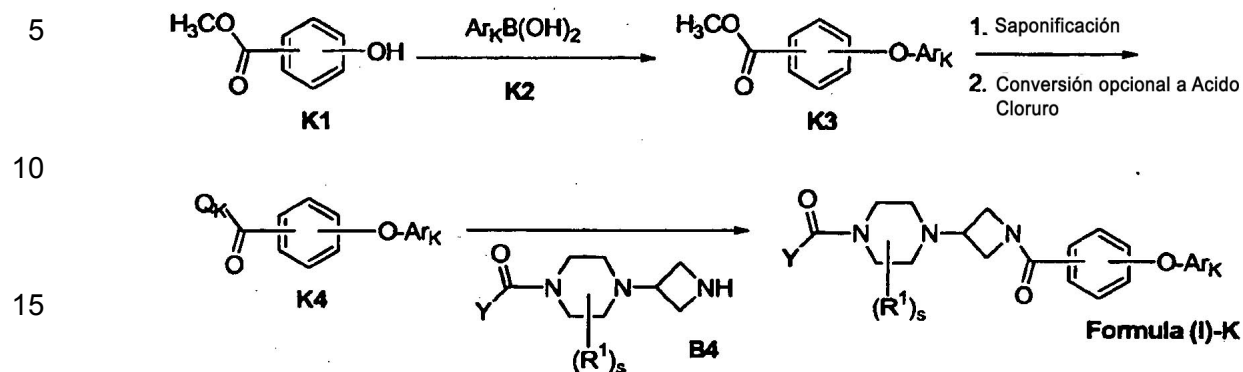
Esquema J



Un compuesto de fórmula **J1** está comercialmente disponible o puede prepararse a través de métodos conocidos y descritos en la literatura científica. Un compuesto de fórmula **J1** puede ser alquilado con un compuesto de fórmula **I5** (en el que X_1 es I, Br, Cl o tosilato) para permitir un compuesto de fórmula **J2**. La saponificación de un compuesto de fórmula **J2** permite un compuesto de fórmula **J3** (en el que Q_1 es hidroxilo), que puede acoplarse con un compuesto de fórmula **B4**; o el ácido carboxílico puede convertirse primero en su cloruro ácido correspondiente de fórmula **J3** (en el que Q_1 es cloro), seguido de la acilación de un compuesto de fórmula **B4**, para permitir un compuesto de fórmula (I)-J.

El esquema K muestra una vía para los compuestos de síntesis de fórmula (I)-K, en la que R^1 , s y Y son los que se definen aquí, y Z es un arilo C_{6-10} opcionalmente sustituido, sustituido a su vez por fenilo, y en el que fenilo se sustituye opcionalmente por alquilo C_{1-4} , trifluorometilo o de uno a dos sustituyentes de cloro, según se ha definido aquí. Solo a efectos ilustrativos, el anillo arilo Z C_{6-10} se representa como un grupo fenilo.

Esquema K



20

25

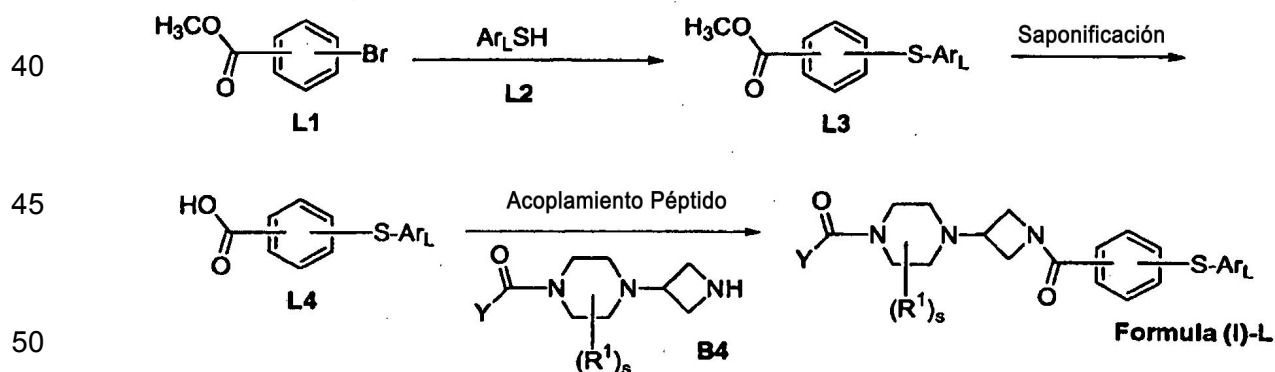
30

Un compuesto de fórmula **K1** está comercialmente disponible o puede prepararse a través de métodos conocidos y descritos en la literatura científica. Un compuesto de fórmula **K1**, o un derivado opcionalmente sustituido del mismo, puede acoplarse con un ácido borónico arilo de fórmula **K2** (en el que Ar_K es fenilo opcionalmente sustituido por alquilo C_{1-4} , trifluorometilo o de uno a dos sustituyentes de cloro), en presencia de un catalizador de cobre, como yoduro de cobre o acetato de cobre (II), ligandos adecuados, como piridina, fenantrolina 1,10, etilendiamina y similares, y una base orgánica, como trietilamina, para obtener un compuesto de fórmula **K3**. Alternativamente, los compuestos de fórmula **K3** pueden prepararse por sustitución nucleofílica aromática de un derivado halobenzoato de metilo debidamente sustituido, en el que el sustituyente halógeno preferido es flúor, con Ar_K-OH , en el que Ar_K es el que se ha definido previamente, en presencia de una base. La saponificación, seguida de un tratamiento opcional con un agente de cloración adecuado, permite un compuesto de fórmula **K4**, en el que Q_K es hidroxilo o cloro. La acilación de un compuesto de fórmula **B4** con un compuesto de fórmula **K4** permite un compuesto de fórmula (I)-K.

35

El esquema L muestra una vía para los compuestos de síntesis de fórmula (I)-L, en la que R^1 , s, y Y son los que se definen aquí, y Z es un arilo C_{6-10} opcionalmente sustituido, sustituido por feniltio, en el que feniltio se sustituye opcionalmente por alquilo C_{1-4} , trifluorometilo o de uno a dos sustituyentes de cloro, según se ha definido aquí. Solo a efectos ilustrativos, el anillo arilo Z C_{6-10} se representa como un grupo fenilo.

Esquema L



55

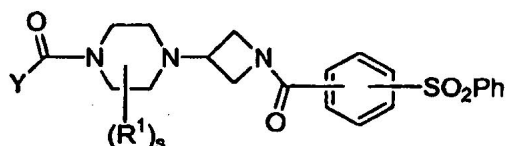
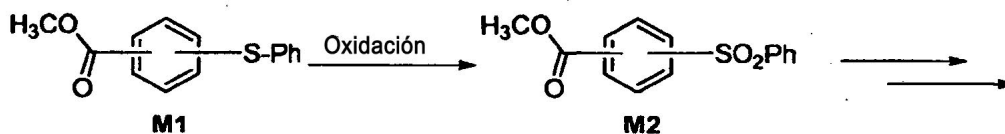
60

Un compuesto de fórmula **L1** está comercialmente disponible o puede prepararse a través de métodos conocidos y descritos en la literatura científica. Un bromuro de arilo de fórmula **L1**, o un derivado opcionalmente sustituido del mismo, puede acoplarse de forma cruzada con un compuesto de fórmula **L2** (en el que Ar_L es fenilo opcionalmente sustituido por alquilo C_{1-4} , trifluorometilo o de uno a dos sustituyentes de cloro), en presencia de un catalizador de paladio, como tetraakis(trifenilfosfina) paladio, ligandos adecuados, como trifenilfosfina, y una base, como t-butoxido de potasio, para obtener un compuesto de fórmula **L3**. La saponificación del éster de metilo permite un compuesto de fórmula **L4**. Un compuesto de fórmula **B4** puede acoplarse con un compuesto de fórmula **L4** en presencia de un agente de acoplamiento péptido adecuado, como DCC, EDC, HBTU, PyBrOP y similares para obtener un compuesto de fórmula (I)-L.

65

El esquema M muestra una vía para los compuestos de síntesis de fórmula (I)-M, en la que R^1 , s, y Y son los que se definen aquí, y Z es un arilo C_{6-10} sustituido por fenilsulfonilo. Solo a efectos ilustrativos, el anillo arilo Z C_{6-10} se representa como un grupo fenilo.

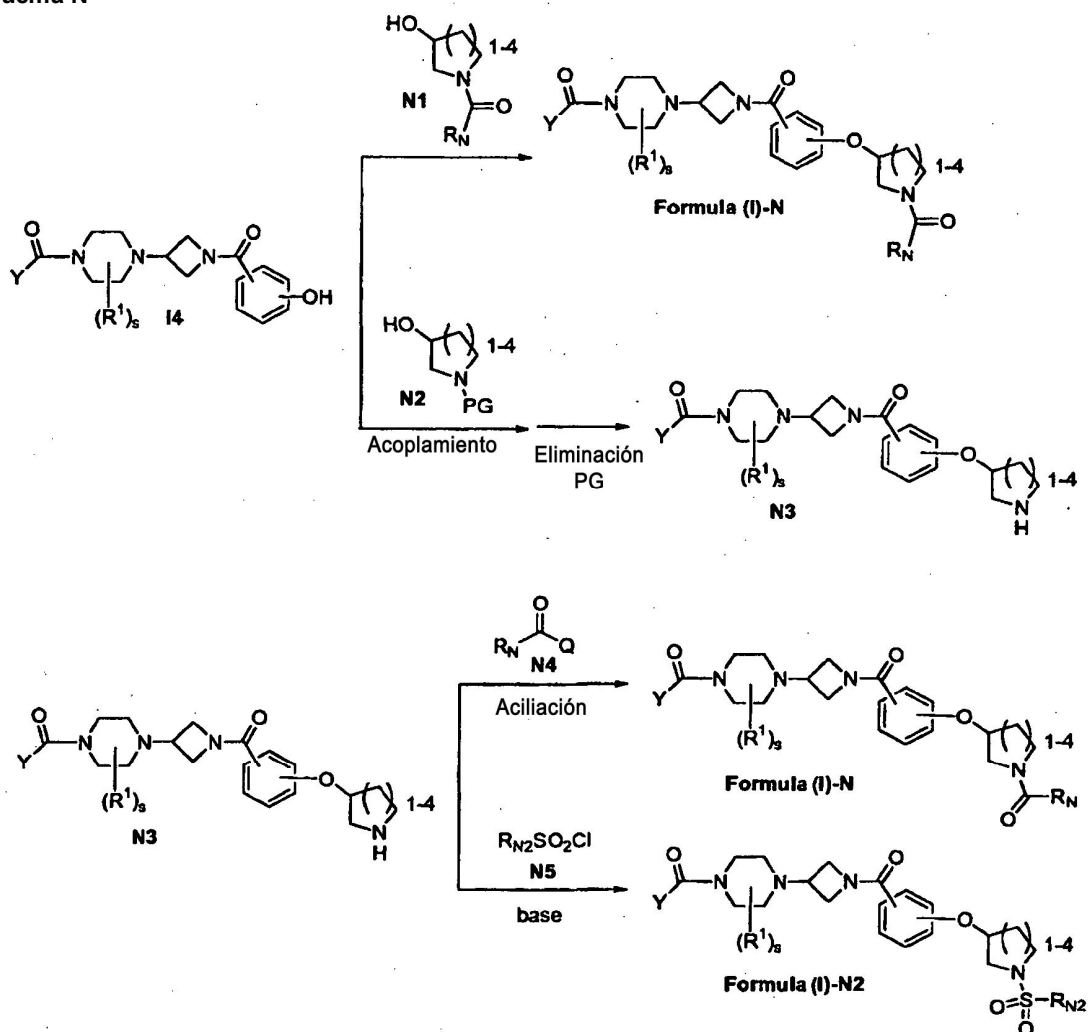
Esquema M



20 Un compuesto de fórmula **M1** puede prepararse según los métodos descritos en el esquema L. La oxidación de la funcionalidad tioéter puede conseguirse a través de la acción de un agente oxidante adecuado, como mCPBA, peróxido de hidrógeno y similares, para obtener un compuesto de fórmula **M2**. Con la saponificación, y el posterior acoplamiento péptido con un compuesto de fórmula **B4**, puede prepararse un compuesto de fórmula **(I)-M**.

25 El esquema N muestra una vía para los compuestos de síntesis de fórmula (I)-N, en la que R^1 , s, y Y son los que se definen aquí y Z es arilo C_{6-10} sustituido por un heterociclilo de 5 a 8 miembros sustituido en un átomo de nitrógeno por fenilcarbonilo, alquilcarbonilo C_{1-4} o alcocarbonilo C_{1-4} . Solo a efectos ilustrativos, el anillo arilo Z- C_{6-10} se representa como un grupo fenilo.

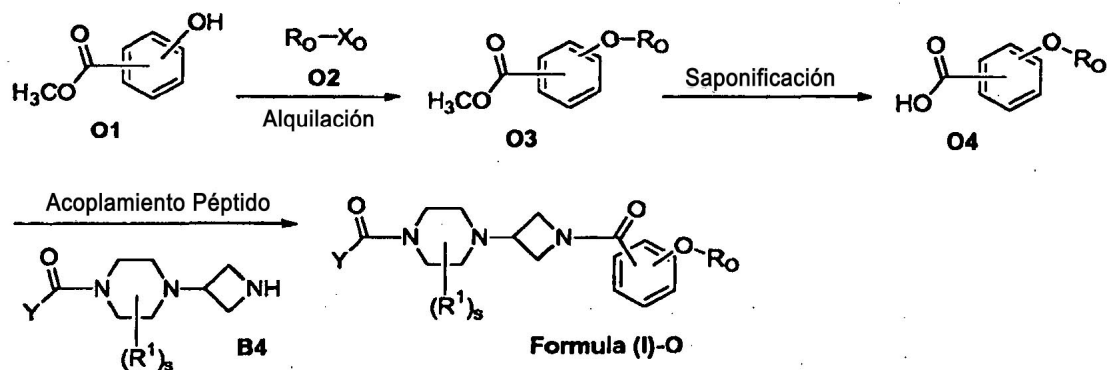
Esquema N



Un compuesto de fórmula **I4** puede acoplarse con un compuesto de fórmula **N1** (en el que R_N es fenilo, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , alquilamino C_{1-4} , dialquilamino C_{1-4} o heterociclilo que contiene N unido a través del átomo de nitrógeno) bajo condiciones Mitsunobu en un solvente orgánico aprótico, como THF, para obtener un compuesto de fórmula (I)-N. El acoplamiento Mitsunobu también se puede realizar entre **I4** y un compuesto de fórmula **N2**, en el que PG es un grupo protector de amina convencional, como Boc, Fmoc, Cbz y similares. La posterior eliminación del grupo protector (PG) a través de métodos convencionales permiten un compuesto de fórmula **N3**, que se puede derivatizar a través de diversos métodos sintéticos para formar compuestos adicionales de la presente invención. Por ejemplo, un compuesto de fórmula **N3** puede acoplarse con un ácido carboxílico (Q es hidroxilo, R_N es fenilo o alquilo C_{1-4}), cloruro ácido (Q es cloruro, R_N es fenilo o alquilo C_{1-4}), clorofornato (Q es cloruro, R_N es alcoxi C_{1-4}), o carbamoil cloruro (Q es cloruro, R_N es alquilamino C_{1-4} , dialquilamino C_{1-4} o heterociclilo que contiene N unido a través del átomo de nitrógeno) de fórmula **N4**, según se ha definido aquí, para proporcionar un compuesto de fórmula (I)-N. Además, un compuesto de fórmula **N3** puede reaccionar con un cloruro sulfamoil de fórmula **N5**, en el que R_{N2} es alquilamino C_{1-4} , dialquilamino C_{1-4} o heterociclilo que contiene N unido a través del átomo de nitrógeno, para obtener un compuesto de fórmula (I)-N2.

El esquema O muestra una vía para los compuestos de síntesis de fórmula (I)-O, en la que R^1 , s, y Y son los que se definen aquí, y Z es un arilo C_{6-10} opcionalmente sustituido, sustituido a su vez por R_O , en el que R_O es (1- R^2)-pirrolidina-3-iloxi, alquilo C_{1-4} o arilo C_{6-10} alquilo (C_{1-4}). Solo a efectos ilustrativos, el anillo arilo Z- C_{6-10} se representa como un grupo fenilo.

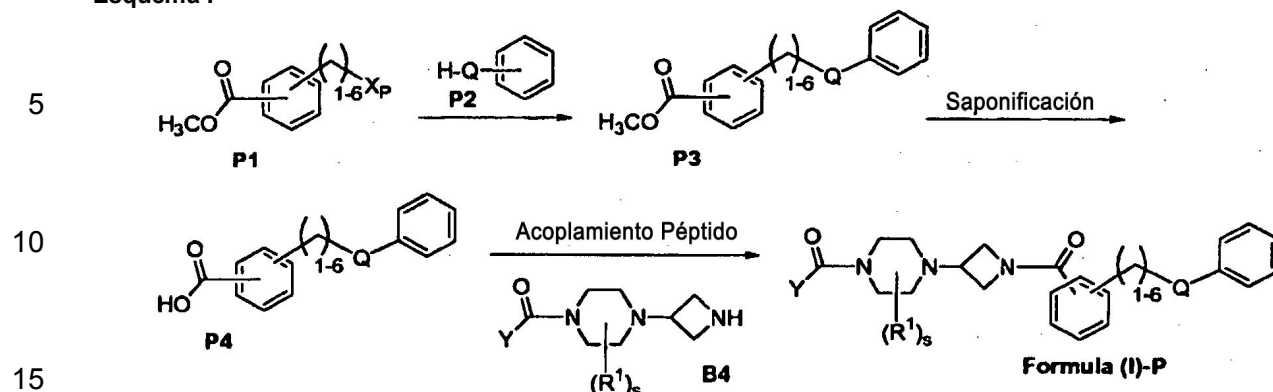
Esquema O



Un compuesto de fórmula **O1** puede acoplarse con un compuesto de fórmula **O2** (en el que X_O es hidroxilo) bajo condiciones Mitsunobu para obtener un compuesto de fórmula **O3**. La alquilación también es posible a través de una reacción de sustitución nucleofílica con un compuesto de fórmula **O2** (en la que X_O es I, Br, Cl o tosilato) en presencia de una base para obtener un compuesto de fórmula **O3**. La saponificación del éster de metilo de un compuesto de fórmula **O3** permite el ácido carboxílico correspondiente de fórmula **O4**. Un compuesto de fórmula **O4** puede acoplarse con un compuesto de fórmula **B4**, según se describe aquí, para obtener un compuesto de fórmula (I)-O. Asimismo, un compuesto de fórmula **O3**, en el que R_O es (1- R^2)-pirrolidina-3-iloxi y R^2 es un grupo protector de amina convencional, puede desprotegerse y además derivatizarse en el nitrógeno de pirrolidina, según se ha descrito aquí, para obtener, después de la conversión a un compuesto de fórmula **O4** y posterior acoplamiento con un compuesto de fórmula **B4**, un compuesto de fórmula (I)-O.

El esquema P muestra una vía para los compuestos de síntesis de fórmula (I)-P, en la que R^1 , s, y Y son los que se definen aquí, y Z es arilo C_{6-10} sustituido por fenil- (Q)-alquilo C_{1-6} , en el que Q es O, S, o NH; y fenilo de fenil- (Q)-alquilo C_{1-6} se sustituye independiente y opcionalmente por de uno a dos sustituyentes seleccionados de bromo, cloro, flúor, yodo, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} y trifluorometilo.

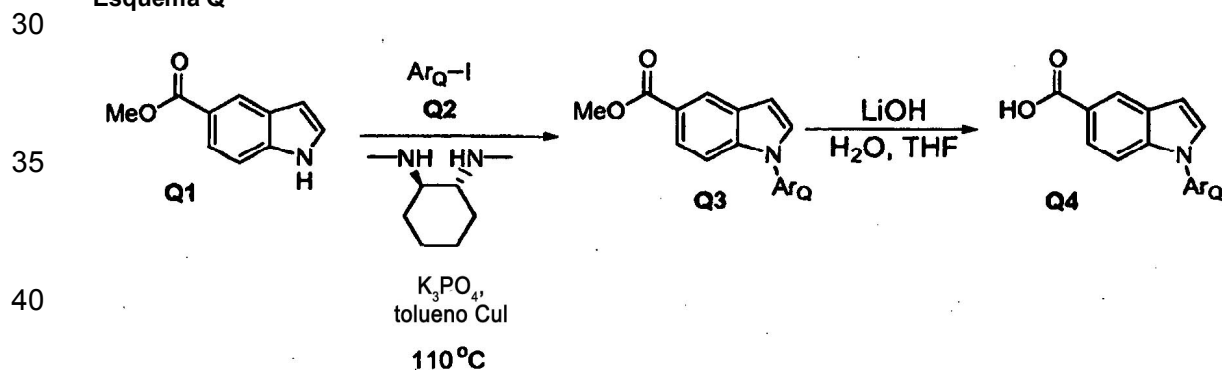
Esquema P



Un compuesto de fórmula **P1** (en el que X_P es hidroxilo, cloro o bromo) está comercialmente disponible o puede prepararse a través de métodos conocidos y descritos en la literatura científica. Un compuesto de fórmula **P1** puede sufrir una alquilación a través de una reacción Mitsunobu, o de una reacción de sustitución nucleofílica, con un compuesto de fórmula **P2** para obtener un compuesto de fórmula **P3**. La saponificación del éster de metilo de un compuesto de fórmula **P3** permite el ácido carboxílico correspondiente de fórmula **P4**. Un compuesto de fórmula **P4** puede acoplarse con un compuesto de fórmula **B4**, según se describe aquí, para obtener un compuesto de fórmula (I)-P.

El esquema Q muestra la preparación de algunos intermediarios útiles de fórmula **A7** (Q es hidroxilo) en la que Z es un heteroarilo sustituido por un grupo arilo opcionalmente sustituido (Ar_Q). Solo a efectos ilustrativos, el anillo heteroarilo se representa a través de un indol.

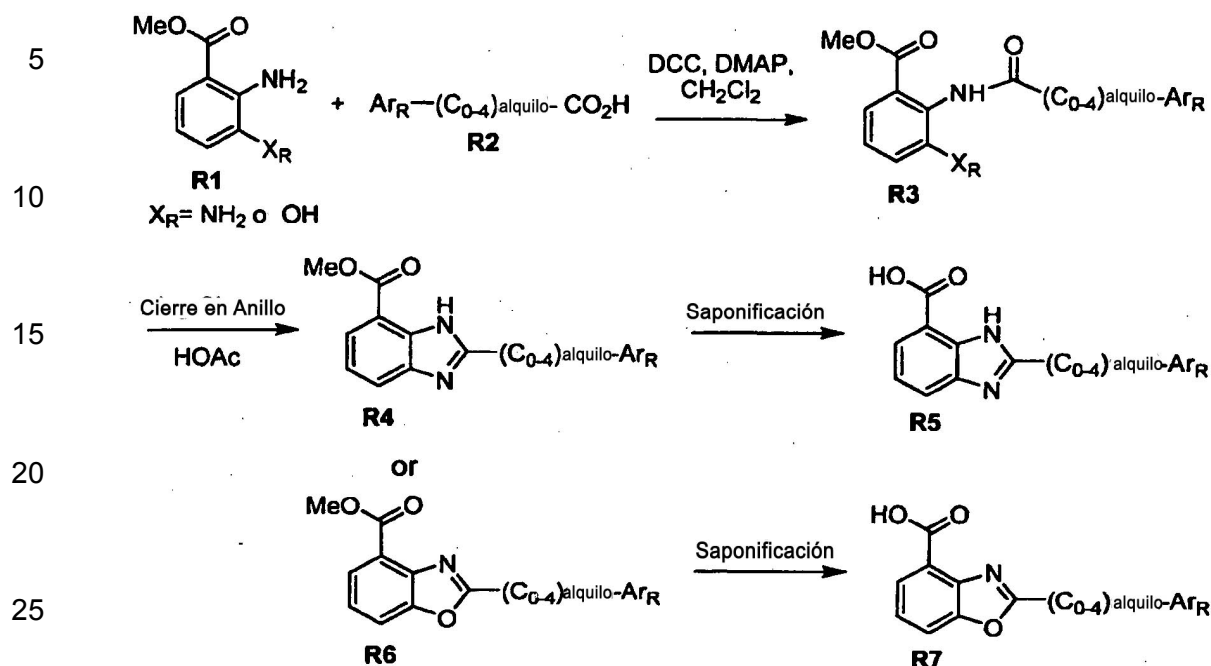
Esquema Q



Un compuesto de fórmula **Q1** está comercialmente disponible o puede prepararse a través de métodos conocidos y descritos en la literatura científica. El compuesto **Q1** puede tratarse con un yoduro de arilo de fórmula **Q2** en presencia de yoduro de cobre, N-trans, N'- dimetilciclohexano-1,2-diamina, y fosfato de potasio para obtener un compuesto de fórmula **Q3**. La posterior saponificación permite intermediarios útiles de ácido carboxílico de fórmula **Q4**.

El esquema R muestra la preparación de algunos intermediarios útiles de fórmula **A7** (Q es hidroxilo) en la que Z es bencimidazolil o benzoxazolilo, y Z se sustituye por un arilo opcionalmente sustituido o un grupo heteroarilo (Ar_R) o por alquilo (C_{1-4}) Ar_R .

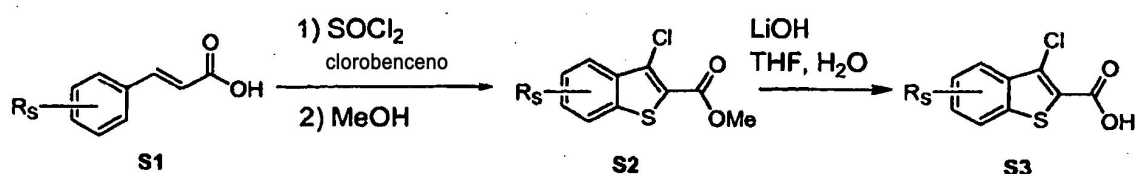
Esquema R



Un compuesto de fórmula **R1** está comercialmente disponible o puede prepararse a través de métodos conocidos y descritos en la literatura científica. El compuesto **R1** puede tratarse con un ácido carboxílico sustituido con arilo o heteroarilo de fórmula **R2** en presencia de un agente de acoplamiento como DCC, y una base obstaculizada como DMAP, en un solvente orgánico aprótico para obtener un compuesto de fórmula **R3**. El cierre del anillo catalizado por ácido de un compuesto de fórmula **R3** permite el bencimidazol o benzoxazol sustituido de fórmula **R4** o **R6**, respectivamente. La posterior saponificación permite intermedios útiles de ácido carboxílico de fórmula **R5** o **R7**.

El esquema S muestra la preparación de algunos intermediarios útiles de fórmula **A7** (Q es hidroxilo), en la que Z es un grupo benzotienilo opcionalmente sustituido, y R_s representa los sustituyentes adecuados como se define en fórmula (I).

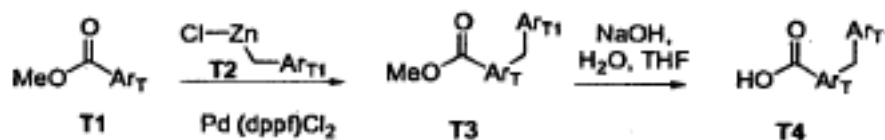
Esquema S



Un compuesto de fórmula **S1** está comercialmente disponible o puede prepararse a través de métodos conocidos y descritos en la literatura científica. El compuesto de fórmula **S1** puede tratarse con cloruro de tionilo en un solvente orgánico aprótico, seguido de un tratamiento con metanol para obtener un compuesto de fórmula **S2**. La posterior saponificación permite intermedios útiles de ácido carboxílico de fórmula **S3**. Un experto en la técnica reconocerá que los compuestos sustituidos asimétricamente de fórmula **S1** pueden llevar a mezclas de isómeros de posición sobre ciclización con cloruro de tionilo. Los isómeros pueden separarse y aislarse a través de la técnica, conocida por los expertos, de cromatografía convencional.

El esquema T muestra la preparación de algunos intermediarios útiles de fórmula **A7** (Q es hidroxilo), en la que Z es un arilo C_{6-10} (Ar_T) sustituido por un grupo arilmetilo C_{6-10} opcionalmente sustituido.

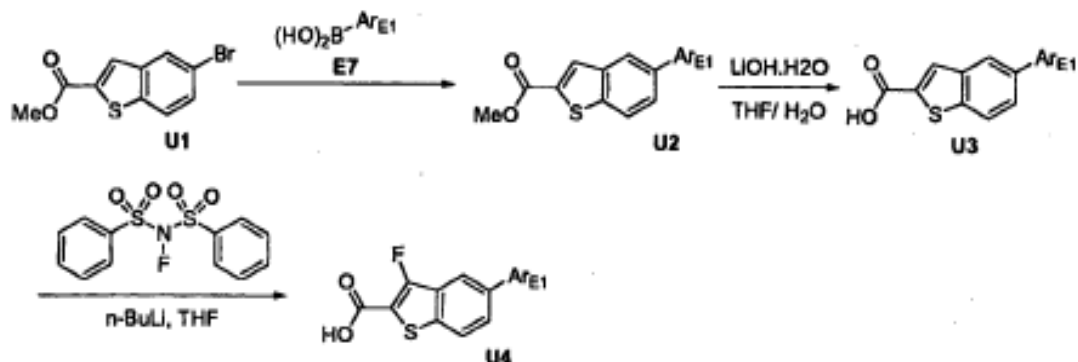
Esquema T



Un compuesto de fórmula **T1** está comercialmente disponible o puede prepararse a través de métodos conocidos y descritos en la literatura científica. El compuesto de fórmula **T1** puede tratarse con un reactivo organometálico debidamente sustituido, con un cloruro de metilzinc Ar_{T1} de fórmula **T2**, en presencia de un catalizador de paladio para obtener un compuesto de fórmula **T3**. La posterior saponificación permite intermediarios útiles de ácido carboxílico de fórmula **T4**.

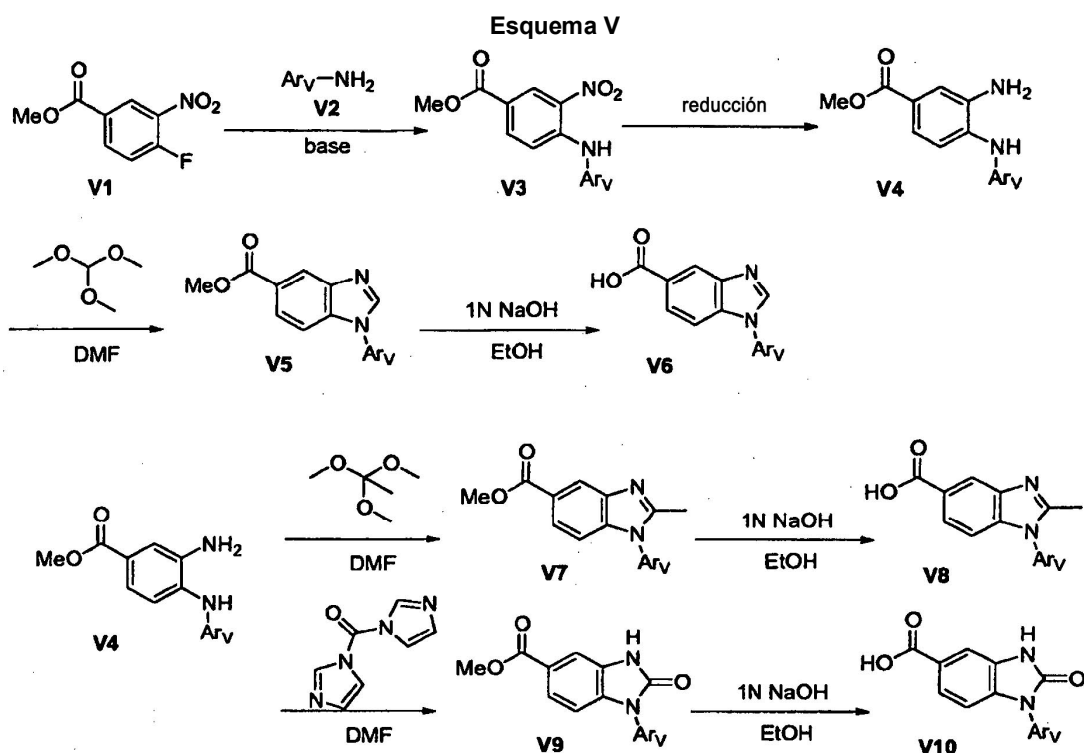
El esquema U muestra la preparación de algunos intermediarios útiles de fórmula **A7** (Q es hidroxil), en la que Z es un grupo benzotienilo sustituido con un sustituyente de flúor y un arilo C_{6-10} opcionalmente sustituido o un grupo heteroarilo (Ar_{E1}).

Esquema U



Un compuesto de fórmula **U1** está comercialmente disponible o puede prepararse a través de métodos conocidos y descritos en la literatura científica. El compuesto de fórmula **U1** puede acoplarse de forma cruzada con un ácido borónico o éster (**E7**) en presencia de un catalizador de paladio; y en presencia de una base adecuada como un carbonato de potasio para obtener un compuesto de fórmula **U2**. La saponificación permite el ácido carboxílico correspondiente **U3**, que puede tratarse con *N*-fluorobencenesulfonimida en presencia de una base organomeorganometálica como *n*-butillitio, para obtener el compuesto fluorado de fórmula **U4**.

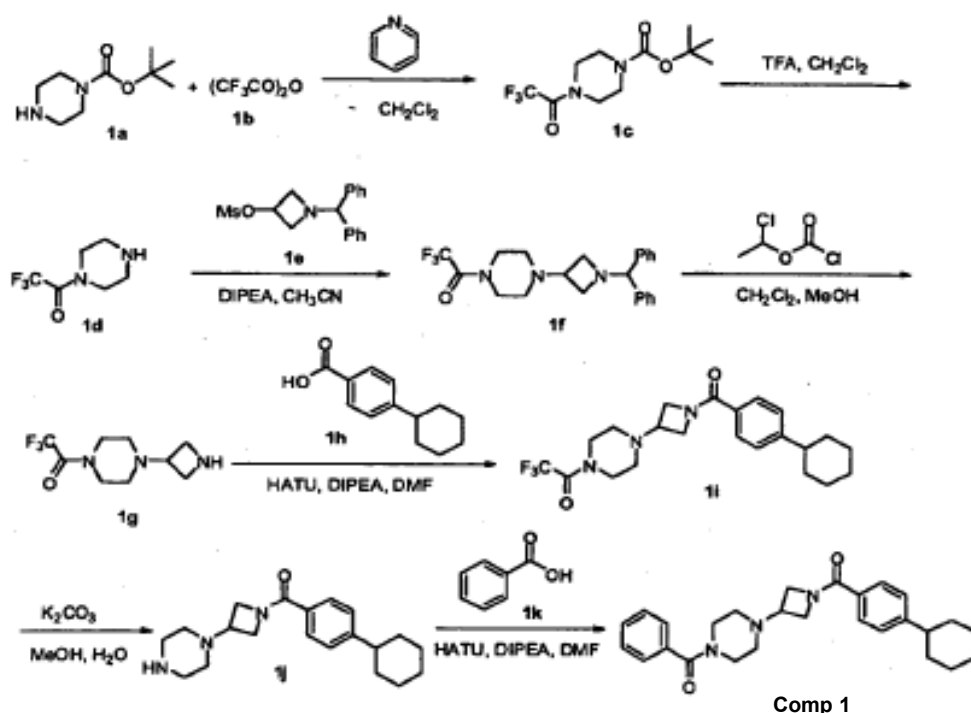
El esquema V muestra la preparación de algunos intermediarios útiles de fórmula **V6**, **V8**, y **V10** (Q es hidroxil), en la que Z es un grupo benzimidazolil sustituido por un grupo Ar_V (en el que Ar_V se sustituye opcionalmente por sustituyentes arilo o heteroarilo según lo definido en fórmula (I)) y opcionalmente sustituido en la posición 2 por metilo u oxo. Esquema V



Un compuesto de fórmula **V1** está comercialmente disponible o puede prepararse a través de métodos conocidos y descritos en la literatura científica. El compuesto de fórmula **V1** puede tratarse con un compuesto de fórmula **V2** para obtener un compuesto de fórmula **V3**. El grupo amina puede reducirse a través de la acción de cloruro de estaño en un disolvente alcohólico, o a través de hidrogenación catalizada por paladio para permitir la diamina de fórmula **V4**. El tratamiento con ortoformiato de trimetilo permite un bencimidazol de fórmula **V5**, que se puede saponificar para permitir un compuesto de fórmula **V6**.

Un compuesto de fórmula **V4** puede tratarse con ortoformiato de trimetilo, seguido de saponificación, para obtener el correspondiente bencimidazol sustituido 2-metil, **V8**. Del mismo modo, un compuesto de fórmula **V4** puede tratarse con 1,1'-carbonildiimidazol en DMF, seguido de saponificación, para obtener el correspondiente bencimidazol sustituido 2-oxo, **V10**.

Ejemplo 1



A. **4-(2,2,2-Trifluoro-acetilo)-piperazina-1-ácido carboxílico tert-butilo éster, 1c**. A una solución de piperazina-1-ácido carboxílico tert-butilo éster (**1a**, 10 g, 53,69 mmol) y piridina (8,7 mL, 107,57 mmol) en CH_2Cl_2 (100 mL) se ha añadido gota a gota un compuesto **1b** (10,5 mL, 75,54 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 2 h. Se añadió 2N HCl (60 mL) a la mezcla. La capa orgánica se secó con MgSO_4 , se filtró y después se concentró. El compuesto crudo **1c** se usó en la reacción siguiente sin más purificación. MS m/z (MH^+ -Boc) 183,1, (MH^+ - C_4H_9) 227,1; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 3,45-3,7 (m, 8H), 1,5 (s, 9H).

B. **2,2,2-Trifluoro-1-piperazina-1-il-etanona, 1d**. A una solución del compuesto **1c** (15,15 g, 53,69 mmol) en CH_2Cl_2 (60 mL) se añadió ácido trifluoroacético (18 mL) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó, a temperatura ambiente, durante 18 h. El disolvente se eliminó por evaporación. Se añadió éter (100 mL) al residuo. El sólido blanco se recogió por filtración, se lavó con éter y se secó al vacío. El compuesto crudo **1d** se usó en la reacción siguiente sin más purificación. MS m/z ($\text{M}+\text{H}^+$) 183,1.

C. **1-[4-(1-Bencidril-acetidin-3-il)-piperazina-1-il]-2,2,2-trifluoro- etanona, 1f**. A una solución del compuesto **1d** (6 g, 32,94 mmol) y del compuesto **1e** (12,5 g, 39,38 mmol) en CH_3CN (60 mL) se añadió DIPEA (12 mL, 68,89 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 2 h. El disolvente se eliminó por evaporación y el residuo fue dividido en CH_2Cl_2 y NaHCO_3 ac. La capa orgánica se lavó con NaHCO_3 ac (2x) y se extrajo con 1N HCl (2x). La capa acuosa se enfrió y el pH se ajustó con 1N NaOH hasta el básico (pH=10). La mezcla se extrajo con CH_2Cl_2 (2x). La capa orgánica se secó con MgSO_4 y se concentró. El compuesto **1f** se purificó por cromatografía en fase inversa. MS m/z ($\text{M}+\text{H}^+$) 404,2.

D. **1-(4-Acetidin-3-il-piperazina-1-il)-2,2,2-trifluoro-etanona, 1g**. A una solución del compuesto **1f** (2,11 g, 5,23 mmol) en CH_2Cl_2 (60 mL) se añadió 1- cloroetilo cloroformato (2,0 mL, 18,35 mmol) a 0 °C bajo N_2 . La mezcla se agitó a 0 °C durante 90 min y después se añadió MeOH (4 mL). La mezcla se agitó durante 1 h. Después de enfriar, se añadió a la mezcla Et_2O (50 mL). El sólido obtenido se recogió por filtración y se secó. El compuesto crudo **1g** se usó en la reacción siguiente sin más purificación. MS m/z ($\text{M}+\text{H}^+$) 238,1.

E. **1-{4-[1-(4-Ciclohexilo-benzoilo)-acetidin-3-il]-piperazina-1-il}-2,2,2- trifluoro-etanona, 1i.** A una solución del compuesto **1g** (2,5 g, 10,54 mmol) y HATU (4 g, 10,52 mmol) en DMF (25mL) se añadió DIPEA (5 mL, 28,70 mmol). La mezcla se agitó, a temperatura ambiente, durante 30 min, y después se añadió el compuesto **1h** (2 g, 9,79 mmol). La reacción se agitó, a temperatura ambiente, durante 18 h. Se añadió agua (40 mL) a la reacción. La mezcla se extrajo con EtOAc (2 x 20 mL). La capa orgánica se secó con MgSO₄, se filtró y se concentró. El compuesto crudo **1i** se purificó por cromatografía en fase inversa. MS *m/z* (M+H⁺) 424,2.

F. **(4-Ciclohexilo-fenil)-(3-piperazina-1-il-acetidin-1-il)-metanona, 1j.** A una solución del compuesto **1i** (0,95 g, 2,24 mmol) en CH₃OH (16 mL) y H₂O (4 mL) se añadió K₂CO₃ (0,8 g, 5,79 mmol). La mezcla se agitó, a temperatura ambiente, durante 1 h. Después de la filtración, el disolvente se eliminó por evaporación. El compuesto crudo **1j** se usó en la reacción siguiente sin más purificación. MS *m/z* (M+H⁺) 328,2.

G. **1-{1-[(4-ciclohexilfenilo)carbonilo]acetidin-3-il}-4-(fenilcarbonilo)- piperazina, Comp. 1.** A una solución del compuesto **1j** (0,08 g, 0,24 mmol) y HATU (0,093 g, 0,24 mmol) en DMF (3 mL) se añadió DIPEA (0,1 mL). La mezcla se agitó, a temperatura ambiente, durante 30 min, y después se añadió el compuesto **1k** (0,03 g, 0,25 mmol). La mezcla reacción se agitó, a temperatura ambiente, durante 18 h. Se añadió agua (6 mL) a la mezcla. La mezcla se extrajo con EtOAc (2x6 mL). La capa orgánica se secó con MgSO₄, se filtró y se concentró. El compuesto crudo **1** se purificó por cromatografía en fase inversa. ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD): δ 7,58 (d, 2H), 7,44-7,53 (m, 5H), 7,34 (d, 2H), 4,6 (m, 1H), 4,42 (m, 2H), 4,27 (m, 1H), 3,85 (m, 5H), 3,05 (m, 4H), 2,57 (m, 1H), 1,85 (m, 5H), 1,45 (m, 5H). MS *m/z* (M+H⁺) 432,3.

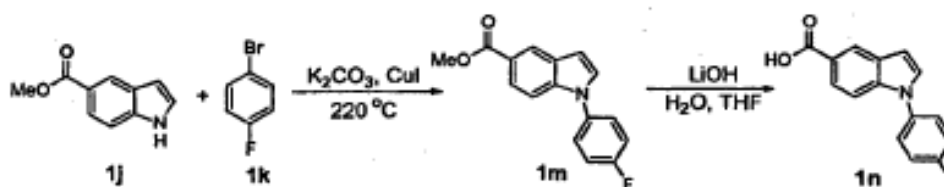
Siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 1, y sustituyendo los reactivos adecuados, materiales de partida y los métodos de purificación conocidos por los expertos en la técnica, se prepararon los siguientes compuestos de la presente invención:

Comp.	Nombre y características del compuesto
2	1-{1-[(4-Ciclohexilfenilo)carbonilo]acetidin-3-il}-4-(furan-2-ilcarbonilo)piperazina ¹ H NMR (300 MHz, CD ₃ OD): δ 7,71 (d, 1H), 7,59 (d, 2H), 7,34 (d, 2H), 7,13 (d, 1H), 6,62 (dd, 1H), 4,62 (m, 1H), 4,52 (m, 1H), 4,42 (m, 1H), 4,31 (m, 1H), 4,05 (m, 4H), 3,98(m, 1H), 3,18 (m, 4H), 2,58 (m, 1H), 1,84 (m, 5H), 1,24-1,52 (m, 5H) MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 422,2
3	1-{1-[(4-Ciclohexilfenilo)carbonilo]acetidin-3-il}-4-[(1-metil-1H-imidazol-2 il)carbonilo]piperazina MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 436,2
4	1-{1-[(4-Ciclohexilfenilo)carbonilo]acetidin-3-il}-4- (piridina-2-ilcarbonilo)piperazina MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 433,2
5	1-[1-(Bifenilo-4-ilcarbonilo)acetidin-3-il]-4- (fenilcarbonilo)piperazina ¹ H NMR (300 MHz, CD ₃ OD): δ 7,65 (m, 4H), 7,56 (d, 2H), 7,25-7,46 (m, 8H), 4,58 (m, 1H), 4,49 (m, 1H), 4,35 (m, 1H), 4,26 (m, 1H), 3,92 (m, 1H), 3,78 (m, 4H), 3,09 (m, 4H) MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 426,1
6	1-[1-(Bifenilo-4-ilcarbonilo)acetidin-3-il]-4-(furan-2- ilcarbonilo)piperazina ¹ H NMR (300 MHz, CD ₃ OD): δ 7,66 (m, 4H), 7,62 (d, 1H), 7,56 (d, 2H), 7,38 (t, 2H), 7,30 (m, 1H), 7,03 (d, 1H), 6,51 (dd, 1H), 4,56 (m, 1H), 4,44 (m, 1H), 4,33 (m, 1H), 4,22 (m, 1H), 3,95 (m, 4H), 3,81 (m, 1H), 3,01 (m, 4H) MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 416,2
7	1-[1-(Bifenilo-4-ilcarbonilo)acetidin-3-il]-4-(1,3-tiazol-4- ilcarbonilo)piperazina ¹ H NMR (300 MHz, CD ₃ OD): δ 8,97 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,66 (m, 4H), 7,56 (d, 2H), 7,37 (t, 2H), 7,30 (m, 1H), 4,60 (m, 1H), 4,49 (m, 1H), 4,37 (m, 1H), 4,27 (m, 1H), 4,08 (m, 4H), 3,95 (m, 1H), 3,14 (m, 4H) MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 433,2

Comp.	Nombre y características del compuesto
8	1-[1-(Bifenilo-4-ilcarbonilo)acetidin-3-il]-4-(1,3-tiazol-5- ilcarbonilo)piperazina ¹ H NMR (300 MHz, CD ₃ OD): 8 9,08 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,66 (m, 4H), 7,56 (d, 2H), 7,38 (t, 2H), 7,30 (m, 1H), 4,54 (m, 1H), 4,39 (m, 1H), 4,31 (m, 1H), 4,17 (m, 1H), 3,84 (m, 4H), 3,73 (m, 1H), 2,92 (m, 4H) MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 433,2
9	1-[1-(Bifenilo-4-ilcarbonilo)acetidin-3-il]-4-(1,3-tiazol-2- ilcarbonilo)piperazina ¹ H NMR (300 MHz, CD ₃ OD): 8 7,88 (d, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,66 (m, 4H), 7,57 (d, 2H), 7,38 (t, 2H), 7,30 (m, 1H), 4,62 (m, 3H), 4,48 (m, 1H), 4,37 (m, 1H), 4,26 (m, 1H), 3,91 (m, 3H), 3,13 (m, 4H) MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 433,2
10	1 -[1 -(Bifenilo-4-ilcarbonilo)acetidin-3-il]-4- [(2-metil-1,3- tiazol-4-il)carbonilo]piperazina MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 447,1
11	1-[1-(Bifenilo-4-ilcarbonilo)acetidin-3-il]-4-[(1-metil-1H-pirrol-2-il)carbonilo]piperazina MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 429,3
12	1-[1-(Bifenilo-4-ilcarbonilo)acetidin-3-il]-4-[(5-bromofurano-2-il)carbonilo]piperazina ¹ H NMR (300 MHz, CD ₃ OD): δ 7,76 (m, 4H), 7,66 (d, 2H), 7,47 (t, 2H), 7,39 (m, 1H), 7,11 (d, 1H), 6,64 (d, 1H), 4,66 (m, 1H), 4,57 (m, 1H), 4,44 (m, 1H), 4,34 (m, 1H), 3,91-4,10 (m, 5H), 3,17 (m, 4H) MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 494,1/496,0
13	1-[1-(Bifenilo-4-ilcarbonilo)acetidin-3-il]-4-(tiofeno-2- ilcarbonilo)piperazina ¹ H NMR (300 MHz, CD ₃ OD): δ 7,75 (m, 4H), 7,61-7,72 (m, 3H), 7,34-7,52 (m, 4H), 7,14 (t, 1H), 4,65 (m, 1H), 4,52 (m, 1H), 4,42 (m, 1H), 4,29 (m, 1H), 3,96 (m, 4H), 3,90 (m, 1H), 3,07 (m, 4H) MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 432,1 (calculado para C ₂₅ H ₂₅ N ₃ O ₂ S, 431,56)
14	1-[1-(Bifenilo-4-ilcarbonilo)acetidin-3-il]-4-[(5- metiltiofeno-2-il)carbonilo]piperazina MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 446,1
15	1-[1-(Bifenilo-4-ilcarbonilo)acetidin-3-il]-4-[(5-bromotiofeno-2-il)carbonilo]piperazina MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 510,1/512,1
16	1-[1-(Bifenilo-4-ilcarbonilo)acetidin-3-il]-4-[(5-clorotiofeno-2-il)carbonilo]piperazina MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 466,1/467,1
17	1-[1-(Bifenilo-4-ilcarbonilo)acetidin-3-il]-4- [(3 - bromotiofeno-2-il)carbonilo]piperazina MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 510,0/512,1
18	1-[1-(Bifenilo-4-ilcarbonilo)acetidin-3-il]-4-[(4-bromotiofeno-2-il)carbonilo]piperazina MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 510,0/512,1
19	1-[1-(Bifenilo-4-ilcarbonilo)acetidin-3-il]-4-(tieno[3,2- b]tiofeno-2-ilcarbonilo)piperazina MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 488,1
20	1-(1-Benzotiofeno-2-ilcarbonilo)-4-[1-(bifenilo-4- ilcarbonilo)acetidin-3-il]piperazina MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 482,1
21	1-[1-(Bifenilo-4-ilcarbonilo)acetidin-3-il]-4-[(3- metoxitiofeno-2-il)carbonilo]piperazina MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 462,1

Comp.	Nombre y características del compuesto
22	1-{1-[(4-Bromo-2-metilfenilo)carbonilo]acetidin-3-il}-4- (fenilcarbonilo)piperazina MS m/z ($M+H^+$) 442,22/444,19
23	1-{1-[(4-Bromo-3 -metoxifenilo)carbonilo]acetidin-3-il} -4- (1,3-tiazol-4-ilcarbonilo)piperazina MS m/z ($M+H^+$) 465,0/467,1
24	1-{1-[(4-Bromo-3-metoxifenilo)carbonilo]acetidin-3-il}-4- (fenilcarbonilo)piperazina MS m/z ($M+H^+$) 458,1/460,0
25	1-{1-[(4-Bromo-2-clorofenilo)carbonilo]acetidin-3-il}-4- (1,3-tiazol-4-ilcarbonilo)piperazina MS m/z ($M+H^+$) 469,04/471,04
26	1-{1-[(4-Bromo-2-clorofenilo)carbonilo]acetidin-3-il}-4- (fenilcarbonilo)piperazina MS m/z ($M+H^+$) 462,11/464,11
581	1-(Fenilcarbonilo)-4-[1-({4-[5-(trifluorometilo)tiofeno-2- il]fenilo}carbonilo)acetidin-3-il]piperazina MS m/z ($M+H^+$) 500
1382	2-Fenil-5-({3-[4-(1,3-tiazol-4-ilcarbonilo)piperazina-1- il]acetidin-1-il}carbonilo)-1,3-benzoxazol MS m/z ($M+H^+$) 474
1071	1-(1,3-Tiazol-4-ilcarbonilo)-4-[1-({4-[5-(trifluorometilo)tiofeno-2-il]fenilo}carbonilo)acetidin-3-il]piperazina MS m/z ($M+H^+$) 507
1361	1-(1,3-Tiazol-2-ilcarbonilo)-4-[1-({4-[5-(trifluorometilo)tiofeno-2-il]fenilo}carbonilo)acetidin-3-il]piperazina MS m/z ($M+H^+$) 507

Ejemplo 1a

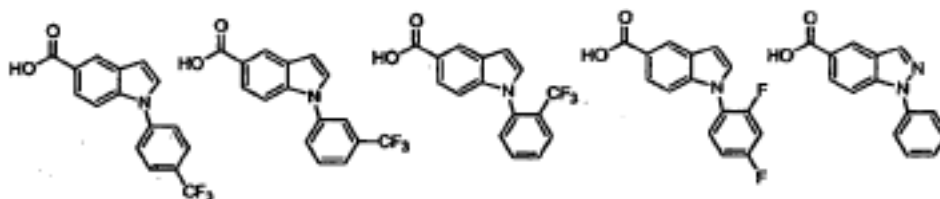


H. **Metilo 1-(4-fluorofenilo)-indol-5-carboxilato, 1m.** Una mezcla de metilo indol-5-carboxilato **1j** (0,5 g, 2,85 mmol), 1-bromo-4-fluor-benceno **1k** (2 mL, 18,21 mmol), CuI (0,544 g, 2,85 mmol) y K_2CO_3 (0,591 g, 4,28 mmol) se calentó con microondas a 220 °C durante 2,5 horas. La mezcla reacción se diluyó con CH_2Cl_2 y se filtró. La solución se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en columna flash (gel de sílice, 15% EtOAc/heptano) para dar **1m** (0,58 g).

I. **1-(4-fluorofenilo)-indol-5-ácido carboxílico, 1n.** Una mezcla de metilo 1-(4- fluorofenilo)-indol-5-carboxilato **1m** (0,58 g, 2,15 mmol) y LiOH H_2O (0,36 g, 8,6 mmol) en THF (15 mL) y H_2O (10 mL) se agitó, a temperatura ambiente, durante 5 días. Se añadió una solución HC1 10% acuosa a la mezcla reacción para ajustar el pH = 3 ~ 4. La mezcla obtenida se extrajo con EtOAc (2x). La solución orgánica se lavó con NaCl ac, se secó con Na_2SO_4 y se concentró para dar **1n** (0,5 g).

J. **1-(4-Fluorofenilo)-5-({3-[4-(1,3-tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina-1- il]acetidin-1-il}carbonilo)-1H-indol, Comp. 487.** El compuesto indicado, **Comp. 487**, se preparó según el ejemplo 1, utilizando el intermediario **1n** del ejemplo 1a y el intermediario **1g** del ejemplo 1 como materiales de partida. 1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8,00 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 3 Hz, 1H), 7,55 (m, 2H), 7,46 (m, 3H), 7,34 (d, J = 3 Hz, 1H), 7,27-7,21 (m, 2H), 6,74 (d, J = 3 Hz, 1H), 4,52 (bs, 1H), 4,43-4,20 (m, 4H), 4,14 (m, 1H), 3,95-3,80 (m, 2H), 3,25 (m, 1H), 2,60-2,40 (m, 4H). MS m/z ($M+H^+$) 490.

Siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 1a, pasos H e I, y sustituyendo los reactivos adecuados, materiales de partida y los métodos de purificación conocidos por los expertos en la técnica, se prepararon los siguientes compuestos intermedios:

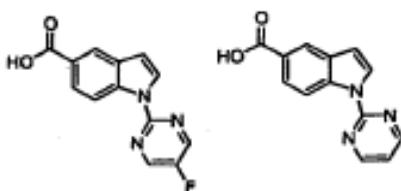


Siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 1a, paso J, y sustituyendo los reactivos adecuados, materiales de partida y los métodos de purificación conocidos por los expertos en la técnica, se prepararon los siguientes compuestos de la presente invención:

Comp.	Nombre y datos del compuesto
567	1-(4-Fluorofenil)-5-({3-[4-(fenilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)-1H-indol ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD): d 7,99 (s, 1H), 7,55-7,21 (m, 12H), 6,73 (s, 1H), 4,37 (bs, 1H), 4,25 (m, 2H), 4,10 (bs, 1H), 3,90 (bs, 1H), 3,75 (bs, 1H), 3,48 (bs, 2H), 3,24 (m, 1H), 2,50-2,20 (m, 4H). MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 483
587	1-Fenil-5-({3-[4-(fenilcarbolino)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)-1H-indazol MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 466
579	1-(2,4-Difluorofenil)-5-({3-[4-(fenilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)-1H-indol MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 501
1356	5-({3-[4-(1,3-Tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)-1-[3-(trifluorometilo)fenil]-1H-indol. MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 540
1408	5-({3-[4-(1,3-Tiazol-4-ilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)-1-[3-(trifluorometilo)fenil]-1H-indol MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 540
1357	5-({3-[4-(1,3-Tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)-1-[4-(trifluorometilo)fenil]-1H-indol ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD): d 8,00 (s, 1H), 7,88 (d, J = 3 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,64 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,59 (s, 2H), 7,54 (d, J = 3 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 6,79 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 4,53 (bs, 1H), 4,43 (m, 2H), 4,28 (m, 2H), 4,14 (bs, 1H), 3,86 (m, 2H), 3,26 (m, 1H), 2,50 (m, 4H). MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 540
1358	1-(4-Fluorofenil)-5-({3-[4-(1,3-tiazol-4-ilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)-1H-indol MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 490
1359	5-({3-[4-(1,3-Tiazol-4-ilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)-1-[4-(trifluorometilo)fenil]-1H-indol MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 540

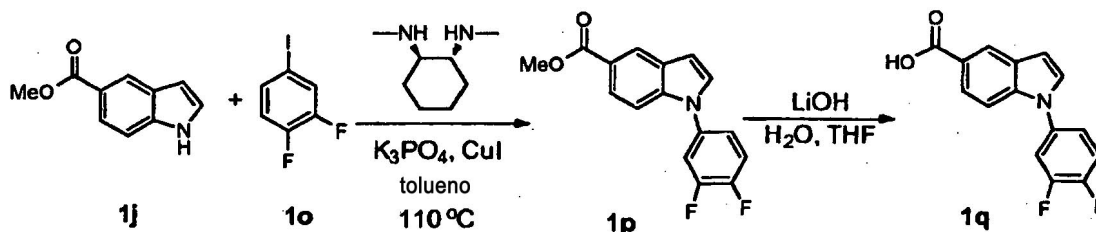
Comp.	Nombre y datos del compuesto
1163	1-Fenil-5-({3-[4-(1,3-tiazol-4-ilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)-1H-indazol MS m/z ($M+H^+$) 473
1360	1-Fenil-5-({3-[4-(1,3-tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)-1H-indazol 1H NMR (400 MHz, CD_3OD): d 8,27 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,88 (d, J = 3 Hz, 1H), 7,77 (m, 2H), 7,72 (d, J = 8 Hz, 2H), 7,56 (m, 3H), 7,41 (t, J = 8 Hz, 1H), 4,53 (bs, 1H), 4,44-4,28 (m, 4H), 4,15 (m, 1H), 3,86 (m, 2H), 3,28 (m, 1H), 2,50 (m, 4H). MS m/z ($M+H^+$) 473
1364	1-(2,4-Difluorofenil)-5-({3-[4-(1,3-tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)-1H-indol MS m/z ($M+H^+$) 508
1139	1-(2,4-Difluorofenil)-5-({3-[4-(1,3-tiazol-4-ilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)-1H-indol 1H NMR ($CDCl_3$, 400MHz): d = 8,79 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,93-8,09 (m, 2 H), 7,39-7,64 (m, 2 H), 7,18-7,34 (m, 2 H), 6,98-7,16 (m, 2 H), 6,76 (d, J = 3,1 Hz, 1 H), 4,20-4,51 (m, 3 H), 4,13 (d, J = 3,9 Hz, 1 H), 3,92 (br. s., 3 H), 3,67-3,84 (m, 1 H), 3,18-3,32 (m, 1 H), 2,49 (br. s., 4 H). MS m/z ($M+H^+$) 508
1061	1-(2,4-Difluorofenil)-5-({3-[4-(1H-pirrol-2-ilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)-1H-indol MS m/z ($M+H^+$) 490

Siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 1a, pasos H e I, y sustituyendo los reactivos adecuados, materiales de partida y los métodos de purificación conocidos por los expertos en la técnica, se prepararon los siguientes compuestos intermediarios:



Siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 1a, paso J, con la excepción del uso de dioxano como disolvente en el paso A, y sustituyendo los reactivos adecuados, materiales de partida y los métodos de purificación conocidos por los expertos en la técnica, se prepararon los siguientes compuestos de la presente invención:

Comp.	Nombre y datos del compuesto
595	5-({3-[4-(fenilcarbolino)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)-1-pirimidin-2-il-1H-indol MS m/z ($M+H^+$) 467
598	1-(5-Fluoropirimidin-2-il)-5-({3-[4-(fenilcarbolino)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)-1H-indol MS m/z ($M+H^+$) 485
1174	1-Pirimidin-2-il-5-({3-[4-(1,3-tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)-1H-indol 1H NMR ($CDCl_3$, 400MHz): d - 8,83 (d, J = 8,6 Hz, 1 H), 8,73 (d, J = 4,7 Hz, 2 H), 8,33 (d, J = 3,9 Hz, 1 H), 7,80-8,02 (m, 2 H), 7,64 (dd, J = 8,8;1,8 Hz, 1 H), 7,54 (d, J = 3,1 Hz, 1 H), 7,10 (t, J - 4,9 Hz, 1 H), 6,75 (d, J = 3,5 Hz, 1 H), 4,03-4,72 (m, 6 H), 3,86 (m, 2 H), 3,08-3,37 (m, 1 H), 2,31- 2,68 (m, 3 H). MS m/z ($M+H^+$) 474
1201	1-Pirimidin-2-il-5-({3-[4-(1,3-tiazol-4-ilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)-1H-indol MS m/z ($M+H^+$) 474
1248	1-(5-Fluoropirimidin-2-il)-5-({3-[4-(1,3-tiazol-4-ilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)-1H-indol MS m/z ($M+H^+$) 492
1147	1-(5-Fluoropirimidin-2-il)-5-({3-[4-(1,3-tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)-1H-indol MS m/z ($M+H^+$) 492

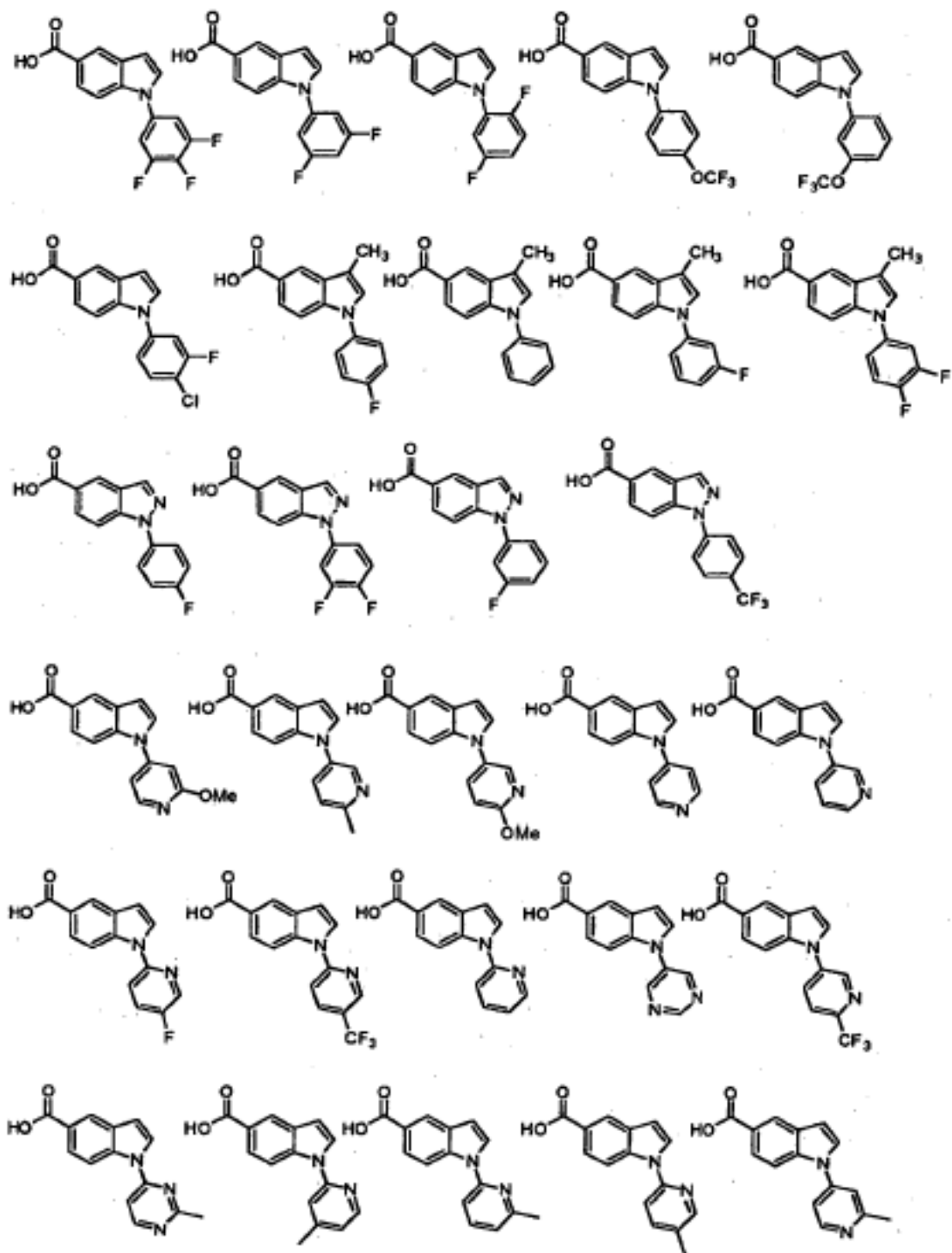
Ejemplo 1b

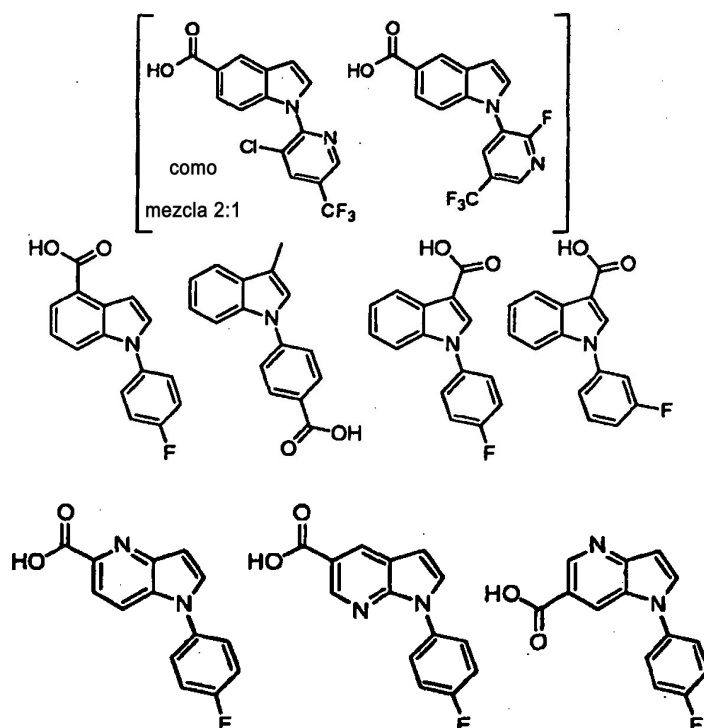
K. **Metil 1-(3,4-difluorofenil)-indol-5-carboxilato, 1p.** Una mezcla de metilo indol-5-carboxilato **1j** (2 g, 11,4 mmol), 1-yodo-3,4-difluoro-benceno **1o** (1,5 mL, 12,5 mmol), CuI (0,22 g, 1,14 mmol), *N-trans*, *N'*-dimetilciclohexano-1,2- diamina (0,54 mL, 3,43 mmol), y K_3PO_4 (6,06 g, 28,5 mmol) en tolueno (12 mL) se calentó a 110 °C durante 7 horas. La mezcla reacción se diluyó con CH_2Cl_2 y se filtró. La solución se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en columna flash (gel de sílice, 20% EtOAc/heptano) para dar **1p** (3,0 g).

L. **1-(3,4-Difluorofenil)-indol-5-ácido carboxílico, 1q.** Una mezcla de metil 1-(3,4-difluorofenil)-indol-5-carboxilato **1p** (3,0 g, 10,4 mmol) y LiOH (1,0 g, 41,8 mmol) en THF (120 mL) y H_2O (60 mL) se agitó, a temperatura ambiente, durante 5 días. Se añadió una solución HCl 10% acuosa a la mezcla reacción para ajustar el pH = 3 ~ 4. La mezcla obtenida se extrajo con EtOAc (2x). La solución orgánica se lavó con NaCl ac, se secó con Na_2SO_4 y se concentró para dar **1q** (2,85 g).

M. **1-{3,4-Difluorofenil}-5-({3-[4-(1,3-tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)-1H-indol, Comp. 1362.** El compuesto indicado, **Comp. 1362**, se preparó según el ejemplo 1, utilizando el intermediario **1q** del ejemplo 1b y el intermediario **1g** del ejemplo 1 como materiales de partida. 1H NMR ($CDCl_3$, 400MHz): d = 7,99 (d, J = 1,6 Hz, 1 H), 7,88 (d, J = 3,1 Hz, 1 H), 7,44-7,64 (m, 3 H), 7,18-7,44 (m, 4 H), 6,75 (d, 1 H), 4,47-4,63 (m, 1 H), 4,19-4,47 (m, 4 H), 4,07-4,19 (m, 1 H), 3,89 (br. s., 2 H), 3,18-3,33 (m, 1 H), 2,50 (t, J = 5,1 Hz, 4 H). MS m/z ($M+H^+$) 508.

Siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 1b, pasos K y L, y sustituyendo los reactivos adecuados, materiales de partida y los métodos de purificación conocidos por los expertos en la técnica, se prepararon los siguientes compuestos intermediarios:





Siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 1b, y sustituyendo los reactivos adecuados, materiales de partida y los métodos de purificación conocidos por los expertos en la técnica, se prepararon los siguientes compuestos de la presente invención:

Comp.	Nombre y datos del compuesto
1363	1-(3,4-Difluorofenil)-5-({3-[4-(1,3-tiazol-4-ilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)-1H-indol ¹ H NMR (CDCl ₃ , 400MHz): d = 8,79 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 8,00 (dd, J = 11,5;1,8 Hz, 2 H), 7,44-7,65 (m, 2 H), 7,18- 7,42 (m, 4 H), 6,75 (d, J = 3,5 Hz, 1 H), 4,20-4,46 (m, 3 H), 4,13 (br. s., 1 H), 3,93 (br. s., 3 H), 3,67-3,85 (m, 1 H), 3,17-3,36 (m, 1 H), 2,49 (br. s., 4 H) MS m/z 508 (M+H ⁺)
1366	1-(3,4-Difluorofenil)-5-({3-[4-(1H-pirrol-2-ilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il} carbonilo)-1H-indol ¹ H NMR (CDCl ₃ , 400MHz): d = 9,42-9,61 (m, 1 H), 7,99 (s, 1 H), 7,54-7,64 (m, 1 H), 7,45-7,54 (m, 1 H), 7,15-7,43 (m, 4 H), 6,93 (s, 1 H), 6,75 (d, J = 3,1 Hz, 1 H), 6,52 (br. s., 1 H), 6,18-6,31 (m, 1 H), 4,19-4,42 (m, 3 H), 4,08-4,19 (m, 1 H), 3,90 (br. s., 4 H), 3,24 (s, 1 H), 2,34-2,56 (m, 4 H) MS m/z 490 (M+H ⁺)

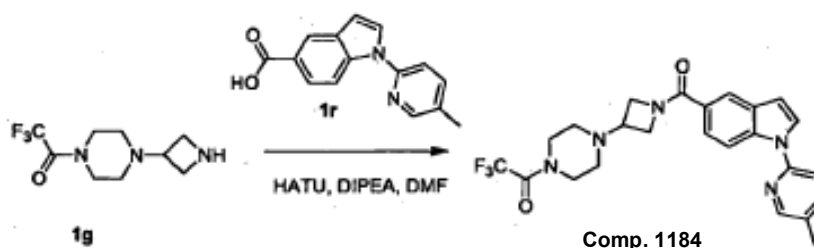
5	Comp.	Nombre y datos del compuesto
	603	5-({3-[4-(Fenilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il} carbonilo)-1-piridin-4-il-1H-indol MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 466,1
10	630	1-(2-Metilpiridin-4-il)-5-({3-[4-(fenilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)-1H-indol MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 480,1
15	1192	1-Piridin-3-il-5-({3-[4-(1,3-tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)-1H-indol MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 473,2
	1247	1-Piridin-3-il-5-({3-[4-(1H-pirrol-2-ilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)-1H-indol MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 456,3
20	1127	1-Piridin-4-il-5-({3-[4-(1,3-tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)-1H-indol MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 473,0
25	1072	1-(6-Metoxipiridin-3-il)-5-({3-[4-(1,3-tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)-1H-indol MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 503,2
30	1176	1-(6-Metoxipiridin-3-il)-5-({3-[4-(1H-pirrol-2-ilcarbonilo)piperazina-1-il] acetidin-1-il}carbonilo)-1H-indol MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 485,4
35	1105	1-(6-Metilpiridin-3-il)-5-({3-[4-(1,3-tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)-1H-indol MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 487,3
	1181	1-(6-Metilpiridin-3-il)-5-({3-[4-(1H-pirrol-2-ilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)-1H-indol MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 469,3
40	1062	5-({3-[4-(1H-Pirrol-2-ilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)-1-[6-(trifluorometilo)piridin-3-il]-1H-indol MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 523,2
45	1312	5-({3-[4-(1,3-Tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)-1-[6-(trifluorometilo)piridin-3-il]-1H-indol MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 541,3
50	1107	1-(2-Metoxipiridin-4-il)-5-({3-[4-(1,3-tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)-1H-indol MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 503,0
55	1263	1-Pirimidin-5-il-5-({3-[4-(1,3-tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)-1H-indol MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 474,1
	1410	1-(2-Metilpiridin-4-il)-5-({3-[4-(1,3-tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)-1H-indol MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 487,0
60	586	5-({3-[4-(fenilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)-1-[5-(trifluorometilo)piridin-2-il]-1H-indol MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 534,1

65

5	Comp.	Nombre y datos del compuesto
10	596	1-(5-Fluoropiridin-2-il)-5-({3-[4-(fenilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)-1H-indol MS m/z ($M+H^+$) 484,0
15	1135	1-Piridin-2-il-5-({3-[4-(1,3-tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)-1H-indol MS m/z ($M+H^+$) 473,2
20	1189	1-Piridin-2-il-5-({3-[4-(1H-pirrol-2-ilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)-1H-indol MS m/z ($M+H^+$) 455,2
25	1073	1-(5-Metilpiridin-2-il)-5-({3-[4-(1,3-tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)-1H-indol MS m/z ($M+H^+$) 509,0
30	1126	1-(6-Metilpiridin-2-il)-5-({3-[4-(1,3-tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)-1H-indol MS m/z ($M+H^+$) 487,3
35	1128	1-(4-Metilpiridin-2-il)-5-({3-[4-(1,3-tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)-1H-indol MS m/z ($M+H^+$) 487,2
40	1216	1-(2-Metilpirimidin-4-il)-5-({3-[4-(1,3-tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)-1H-indol MS m/z ($M+H^+$) 488,0
45	1314	5-({3-[4-(1,3-Tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)-1-[5-(trifluorometilo)piridin-2-il]-1H-indol MS m/z ($M+H^+$) 541,0
50	1121	1-(5-Fluoropiridin-2-il)-5-({3-[4-(1,3-tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)-1H-indol MS m/z ($M+H^+$) 491,0
55	1197	1-(4-Metilpiridin-2-il)-5-({3-[4-(1,3-tiazol-4-ilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)-1H-indol MS m/z ($M+H^+$) 487,1
60	1337	5-({4-[1-(1,3-Tiazol-4-ilcarbonilo)acetidin-3-il]piperazina-1-il}carbonilo)-1-[4-(trifluorometilo)fenil]-1H-indol ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 9,06 (s, 1H); 8,4 (s, 1H); 7,9-7,68 (m, 8H); 7,4 (ar, 1H); 4,97 (m, 2H); 4,45 (m, 2H); 4,16 (bs, 1H);
	1338	5-({4-[1-(1,3-Tiazol-2-ilcarbonilo)acetidin-3-il]piperazina-1-il}carbonilo)-1-[4-(trifluorometilo)fenil]-1H-indol ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7,91 (m, 1H); 7,81 (m, 4H); 7,70 (m, 2H); 7,60 (m, 2H); 7,30 (m, 1H); 6,75 (m, 1H); 5,01-4,84 (m, 2H); 4,37 (m, 2H); 4,09 (bm, 1H)
	1339	5-({3-[4-(1H-Pirrol-2-ilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)-1-[4-(trifluorometilo)fenil]-1H-indol MS m/z ($M+H^+$) 522,2

Comp.	Nombre y datos del compuesto
1097	5-({3-[4-(Isotiazol-5-ilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)-1-[4-(trifluorometilo)fenil]-1H-indol ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 8,44 (s, 1H); 7,94 (s, 1H); 7,80 (m, 2H); 7,69 (m, 2H); 7,59 (m, 2H); 7,49 (m, 2H); 6,77 (m, 1H); 4,65-4,15 (bm, 3H); 3,81 (bm, 4H); 3,0 (bm, 4H) MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 540,2
1230	1-(4-Fluorofenil)-3-metil-5-({4-[1-(1,3-tiazol-4-ilcarbonilo)acetidin-3-il]piperazina-1-il}carbonilo)-1H-indol MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 504,1
1089	1-(4-Fluorofenil)-3-metil-5-({4-[1-(1,3-tiazol-2-ilcarbonilo)acetidin-3-il]piperazina-1-il}carbonilo)-1H-indol ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 7,92 (d, 1H); 7,78 (d, 1H); 7,69 (m, 1H); 7,42 (m, 3H); 7,21 (m, 6H); 4,94 (m, 1H); 4,40 (dd, 1H); 4,25 (dd, 1H); 4,0 (bm, 1H); 3,85 (bm, 3H); 3,15 (bm, 3H); 2,3 (s, 3H) MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 504,1
1120	5-({4-[1-(1H-Pirrol-2-ilcarbonilo)acetidin-3-il]piperazina-1-il}carbonilo)-1-[4-(trifluorometilo)fenil]-1H-indol MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 522,1
1134	1-(3,4-Difluorofenil)-3-metil-5-({4-[1-(1,3-tiazol-2-ilcarbonilo)acetidin-3-il]piperazina-1-il}carbonilo)-1H-indol ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 8,0 (s, 1H); 7,86 (s, 1H); 7,80 (s, 1H); 7,62-7,42 (m, 3H); 7,36 (m, 3H); 5,05 (m, 1H); 4,5 (m, 1H); 4,35 (m, 1H); 4,08 (bm, 1H); 3,94 (bm, 4H); 3,24 (m, 3H) MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 522,2
1219	1-(3,4-Difluorofenil)-3-metil-5-({4-[1-(1H-pirrol-2-ilcarbonilo)acetidin-3-il]piperazina-1-il}carbonilo)-1H-indol MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 465,1

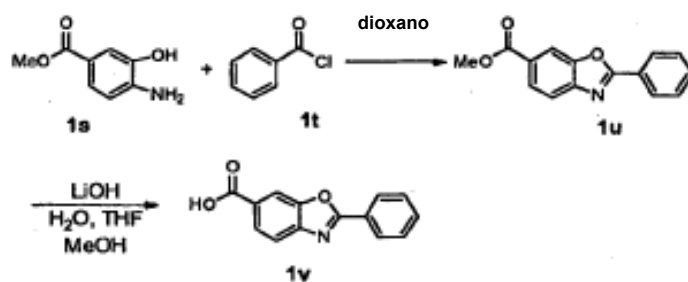
Ejemplo 1c



N.1-(5-Metilpiridin-2-il)-5-({3-[4-{trifluoroacetilo}piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)-1H-indol; Comp. 1184. El compuesto indicado, **Comp. 1184**, se preparó según el ejemplo 1, utilizando el intermediario **1r** del ejemplo 1b y el intermediario **1g** del ejemplo 1 como materiales de partida. MS *m/z* (M+H⁺) 472,1.

Siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 1c, y sustituyendo los reactivos adecuados, materiales de partida y los métodos de purificación conocidos por los expertos en la técnica, se prepararon los siguientes compuestos de la presente invención:

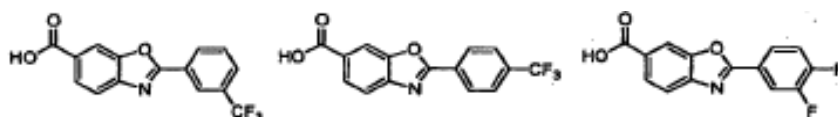
Comp.	Nombre y datos del compuesto	Forma salina
1409	1-(5-Cloropiridin-2-il)-5-({3-[4-(trifluoroacetilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)-1H-indol MS m/z ($M+H^+$) 492,1	N-TFA
1199	1-(4-Metilpiridin-2-il)-5-({3-[4-(trifluoroacetilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)-1H-indol MS m/z ($M+H^+$) 472,1	N-TFA
656	1-(1-({3-Cloro-6-(trifluorometilo)-1-il}carbonilo)acetidin-3-il)-4- benzotiofeno-2-(trifluoroacetilo)piperazina MS m/z ($M+H^+$) 500,1	N-TFA
1079	1-(4-Fluorofenil)-5-({3-[4-(trifluoroacetilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)-1H-indol MS m/z ($M+H^+$) 475,2	N-TFA

Ejemplo 1d

O. **2-Metil 2-fenilo-benzooxazol-6-carboxilato, 1u.** Una mezcla de metil 4-amino-3-hidroxi-benzoato **1s** (0,3 g, 1,8 mmol) y cloruro de benzoilo **1t** (0,23 mL, 2,0mmol) en dioxano (2,5 mL) se calentó a 210 °C con microondas durante 15 min. La mezcla reacción se diluyó con CH_2Cl_2 y se lavó con NaHCO_3 ac. La solución orgánica se secó con Na_2SO_4 , se concentró y se purificó por cromatografía en columna flash (gel de sílice, 20% EtOAc/heptano) para dar **1u** (0,39 g).

P. **2-Fenilo-benzooxazol-6-ácido carboxílico, 1v.** Una mezcla de metil 2- fenilo-benzooxazol-6-carboxilato **1u** (0,37 g, 1,46 mmol) y LiOH (0,10 g, 4,2 mmol) en THF (4 mL), MeOH (4 mL) y H_2O (4 mL) se agitó, a temperatura ambiente, durante 6 h. Se añadió una solución 1N HCl acuosa a la mezcla para ajustar el pH a 3~4. La mezcla obtenida se extrajo con EtOAc (2x). La solución orgánica se lavó con NaCl ac, se secó con Na_2SO_4 y se concentró para dar **1t** (0,34 g).

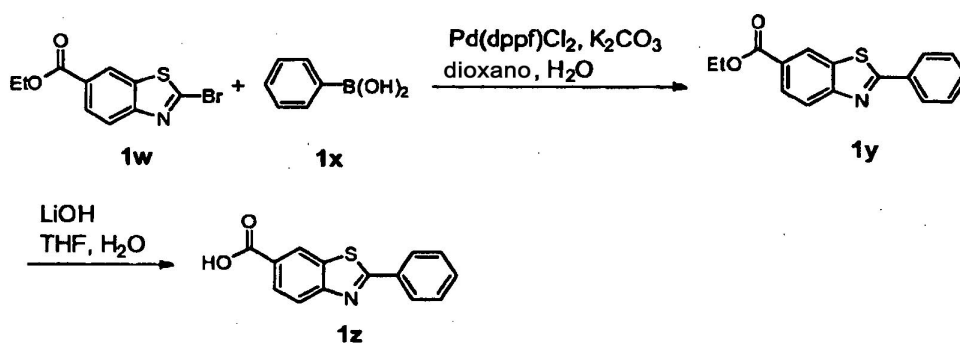
Siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 1d y sustituyendo los reactivos adecuados, materiales de partida y los métodos de purificación conocidos por los expertos en la técnica, se prepararon los siguientes compuestos intermedarios:



Siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 1, y sustituyendo los reactivos adecuados, materiales de partida y los métodos de purificación conocidos por los expertos en la técnica, se prepararon los siguientes compuestos de la presente invención:

Comp.	Nombre y datos del compuesto
1141	2-Fenil-6-({3-[4-(1,3-tiazol-4-ilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)-1,3-benzoxazol MS m/z ($M+H^+$) 474
1151	6-({3-[4-(1,3-Tiazol-4-ilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)-2-[3-(trifluorometilo)fenil]-1,3-benzoxazol MS m/z ($M+H^+$) 542
1158	6-({3-[4-(1,3-Tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)-2-[3-(trifluorometilo)fenil]-1,3-benzoxazol MS m/z ($M+H^+$) 542

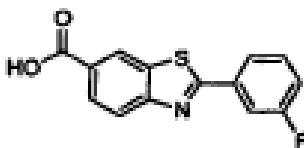
Ejemplo 1e



Q. **Etil 2-fenilo-benzotiazol-6-carboxilato, 1y.** Una mezcla de etil 2- bromo-benzotiazol-6-carboxilato **1w** (300 mg, 1,05 mmol), ácido fenilborónico **1x** (192 mg, 1,57 mmol), K_2CO_3 (188 mg, 1,36 mmol) y $\text{Pd(dppf)Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (43 mg, 0,05 mmol) en dioxano (2 mL) y H_2O (0,4 mL) se calentó a 120 °C, durante 25 min, con microondas. La mezcla reacción se diluyó con CH_2Cl_2 , se lavó con H_2O , se secó con Na_2SO_4 y se concentró. La purificación por cromatografía en columna flash (gel de sílice, 15% EtOAc/heptano) dio **1y** (220 mg).

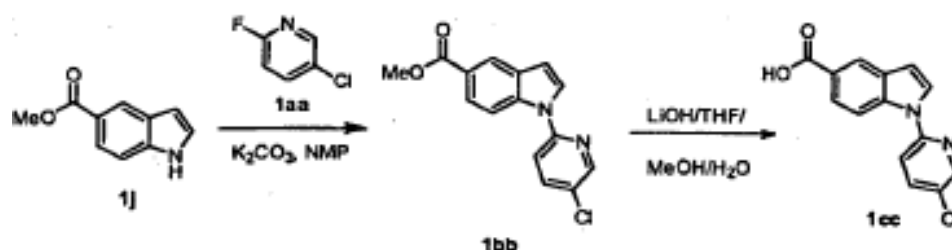
R. **2-Fenilo-benzotiazol-6-ácido carboxílico, 1z.** Etil 2-fenilo- benzotiazol-6-carboxilato **1y** (220 mg, 0,78 mmol) se agitó con LiOH (74 mg, 3,1mmol) en THF (4 mL) y H_2O (4 mL) durante 16 h. Se añadió una solución acuosa 1N HCl a la mezcla para ajustar el pH a 3~4. La mezcla obtenida se extrajo con EtOAc (2x). La solución orgánica se lavó con NaCl ac, se secó con Na_2SO_4 y se concentró para dar **1z** (200 mg).

Siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 1e y sustituyendo los reactivos adecuados, materiales de partida y los métodos de purificación conocidos por los expertos en la técnica, se preparó el siguiente compuesto intermedio:



Siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 1, y sustituyendo los reactivos adecuados, materiales de partida y los métodos de purificación conocidos por los expertos en la técnica, se prepararon los siguientes compuestos de la presente invención:

Comp.	Nombre y datos del compuesto
592	2-Fenil-6-({3-[4-(fenilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)-1,3-benzotiazol MS m/z ($M+H^+$) 483
1125	2-Fenil-6-({3-[4-(1,3-tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)-1,3-benzotiazol 1H NMR (400 MHz, CD_3OD): d 8,25 (s, 1H), 8,12-8,06 (m, 3H), 7,88 (d, $J = 3$ Hz, 1H), 7,74 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7,53 (m, 4H), 4,53 (bs, 1H), 4,4-4,26 (m, 4H), 4,15 (m, 1H), 3,86 (m, 2H), 3,27 (m, 1H), 2,50 (m, 4H) MS m/z ($M+H^+$) 490
1187	2-Fenil-6-({3-[4-(1,3-tiazol-4-ilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)-1,3-benzotiazol MS m/z 490 ($M+H^+$)

Ejemplo 1f

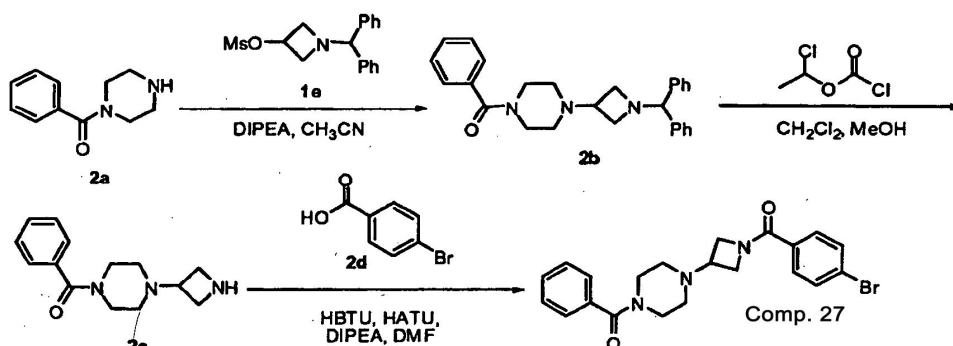
Q. **Metil 1-(5-cloropiridin-2-il)-1H-indol-5-carboxilato, 1bb.** Una mezcla de **1j** (1,14 mmol, 200 mg), **1aa** (1,14 mmol, 150 mg), K_2CO_3 (2,28 mmol, 315 mg) y NMP (1,5 mL) se calentó a 200 °C con un reactor de microondas durante 2 h. La mezcla se vertió en agua (50 mL) y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó con Na_2SO_4 y se concentró al vacío. La purificación se realizó por cromatografía en columna flash (gel de sílice, 15% EtOAc/heptano) para dar 290 mg de **1bb** (290 mg).

R. **(5-Cloropiridin-2-il)-1H-indol-5-ácido carboxílico, 1cc.** Una mezcla de **1bb** (0,942 mmol, 270 mg), LiOH (3,77 mmol, 90 mg), THF (3 mL), MeOH (3 mL) y H_2O (3 mL) se agitó, a temperatura ambiente, durante la noche. La mezcla reacción se acidificó con 1N acuoso HCl a pH = 5. El sólido condensado se filtró, se lavó con EtOAc y se secó al vacío para dar 202 mg de **1cc**.

Siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 1, y sustituyendo los reactivos adecuados, materiales de partida y los métodos de purificación conocidos por los expertos en la técnica, se prepararon los siguientes compuestos de la presente invención:

Comp.	Nombre y datos del compuesto
1313	1-(5-Cloropiridin-2-il)-5-({3-[4-(1,3-tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)-1H-indol ¹ H NMR (CDCl ₃) d: 8,52 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,21 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,88 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 7,81 (dd, J = 8,6, 2,4 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 3,4 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,77 (d, J = 3,4 Hz, 1H), 4,51 (br. s., 1H), 4,19-4,47 (m, 4H), 4,12 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,74- 3,95 (m, 2H), 3,25 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 2,49 (br. s., 4H) MS m/z (M+H ⁺) 508,0
629	1-(5-Cloropiridin-2-il)-5-({3-[4-(fenilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)-1H-indol MS m/z (M+H ⁺) 501,0
1180	1-(5-Cloropiridin-2-il)-5-({3-[4-(1,3-tiazol-4-ilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)-1H-indol ¹ H NMR (CDCl ₃) d: 8,79 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,21 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,95 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,78 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,75 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 4,31-4,47 (m, 1H), 4,16-4,31 (m, 1H), 4,11 (q, J = 7,0 Hz, 1H), 3,84-4,04 (m, 3H), 3,80 (br. s., 1H), 3,18- 3,31 (m, 1H), 2,47 (br. s., 3H), 2,40 (br. s., 1H) MS m/z (M+H ⁺) 507,0

Ejemplo 2



A. **[4-(1-Bencidril-acetidin-3-il)-piperazina-1-il]-fenilo-metanona, 2b**. El compuesto indicado **2b** se preparó usando el método descrito en el ejemplo 1, sustituyendo el compuesto **2a** por el compuesto **1d** en el procedimiento C. El compuesto crudo **2b** se purificó a través de cromatografía en columna flash. MS m/z (M+H⁺) 412,2.

B. **(4-Acetidin-3-il-piperazina-1-il)-fenilo-metanona, 2c**. El compuesto indicado **2c** se preparó usando el método descrito en el ejemplo 1, sustituyendo el compuesto **2b** por el compuesto **1f** en el procedimiento D. El compuesto crudo **2c** se usó en la reacción siguiente sin más purificación. MS m/z (M+H⁺) 246,1.

C. **1-{1-[(4-Bromofenilo)carbonilo]acetidin-3-il}-4-(fenilcarbonilo)piperazina, Comp. 27**. El compuesto indicado **27** se preparó usando el método descrito en el ejemplo 1, sustituyendo el compuesto **2c** por el compuesto **1g** y sustituyendo el compuesto **2d** por el compuesto **1h** del procedimiento E. El compuesto crudo **27** se purificó a través de cromatografía en fase inversa. MS m/z (M+H⁺) 428,1/430,0.

Siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 2, y sustituyendo los reactivos adecuados, materiales de partida y los métodos de purificación conocidos por los expertos en la técnica, se prepararon los siguientes compuestos de la presente invención:

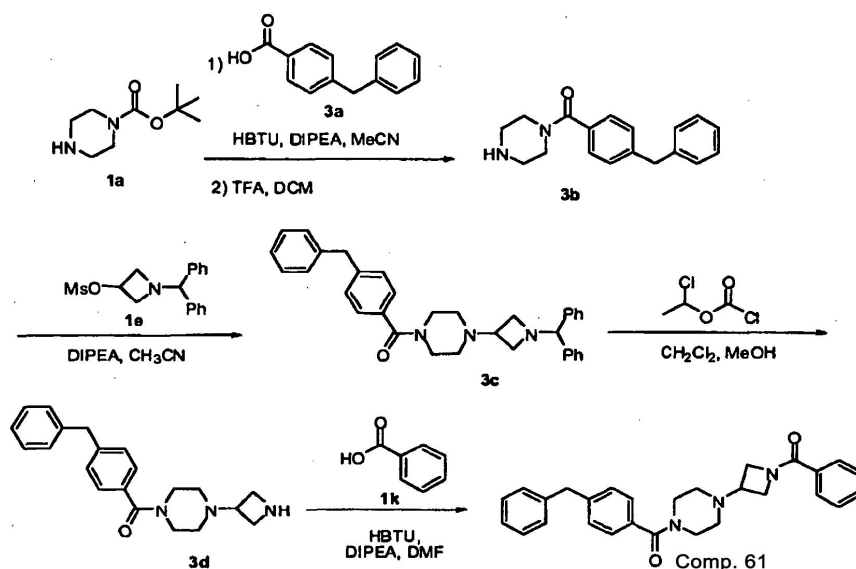
Comp.	Nombre y datos del compuesto
28	1-(Fenilcarbonil)-4-(1-[[4-(1H-pirrol-1-il)fenilo]carbonilo]acetidin-3-il)piperazina MS m/z ($M+H^+$) 415,2
29	1-(Fenilcarbonil)-4-{1-[(4-pirrolidina-1-ilfenil)carbonilo]acetidin-3-il}piperazina MS m/z ($M+H^+$) 419,2
30	N,N-Dietil-4-({3-[4-(fenilcarbonilo)piperazina-1-il] acetidin-1-il}carbonilo)anilina LC/MS m/z ($M+H^+$) 421,2
31	N,N-Dimetil-4-({3-[4-(fenilcarbonilo)piperazina-1-il] acetidin-1-il}carbonilo)anilina MS m/z ($M+H^+$) 393,2
32	1-{1-[(4-Fenoxifenil)carbonilo]acetidin-3-il}-4- (fenilcarbonilo)piperazina LC/MS m/z ($M+H^+$) 442,2
33	1-{1-[(4'-Fluorobifenil-4-il)carbonilo]acetidin-3-il}-4-(fenilcarbolino)piperazina LC/MS m/z ($M+H^+$) 444,1
34	1-{1-[(4'-Metoxibifenil-4-il)carbonilo]acetidin-3-il}-4-(fenilcarbolino)piperazina LC/MS m/z ($M+H^+$) 456,1
35	1-(1-[[4-(Benciloxi)fenilo]carbonilo]acetidin-3-il)-4- (fenilcarbonilo)piperazina LC/MS (m/z) ($M+H^+$) 456,1
36	1-{1-[(2'-Clorobifenil-4-il)carbonilo]acetidin-3-il}-4-(fenilcarbolino)piperazina LC/MS m/z ($M+H^+$) 460,2
37	1-Ciclohexil-2-metil-5-({3-[4-(fenilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)-1H-bencimidazol
38	1-(1-Metiletil)-5-({3-[4-(fenilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)-2-(trifluorometilo)-1H-bencimidazol
39	1-{1-[(3',4'-Diclorobifenil-4-il)carbonilo]acetidin-3-il}-4- (fenilcarbonilo)piperazina 1H NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 7,73 (d, 1H), 7,65 (m, 4H), 7,50 (m, 2H), 7,35-7,46 (m, 5H), 4,55 (m, 2H), 4,35 (m, 2H), 4,01 (m, 1H), 3,80 (m, 4H), 3,17 (m, 4H); LC/MS m/z (M^+H^+) 494,1 (calculado para $C_{27}H_{25}Cl_2N_3O_2$, 494,43)
40	N-Metilo-N-fenil-4-({3-[4-(fenilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)anilina 1H NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 7,45-7,56 (m, 7H), 7,41 (t, 2H), 7,22 (m, 3H), 6,80 (d, 2H), 4,27-4,75 (m, 4H), 4,07 (m, 1H), 3,88 (m, 4H), 3,34 (s, 3H), 3,25 (m, 4H); LC/MS m/z ($M+H^+$) 455,3 (calculado para $C_{28}H_{30}N_4O_2$, 454,58)
41	1-[4-({3-[4-(Fenilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il} carbonilo)fenilo]azepano 1H NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 7,45-7,57 (m, 7H), 6,73 (d, 2H), 4,28-4,73 (m, 4H), 4,12 (m, 1H), 3,89 (m, 4H), 3,30 (m, 8H), 1,80 (m, 4H), 1,54 (m, 4H); LC/MS m/z ($M+H^+$) 447,3 (calculado para $C_{27}H_{34}N_4O_2$, 446,6)
42	5-({3-[4-(Fenilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il} carbonilo)-1-propil-1H-indol LC/MS m/z ($M+H^+$) 431,1
43	1-(Bifenil-4-ilcarbonilo)-2-fenil-4-[1-(1,3-tiazol-2-ilcarbonilo)acetidin-3-il]piperazina 1H NMR (400 MHz, MeOD): δ 7,86-7,95 (m, 1H), 7,73-7,79 (m, 1H), 7,62-7,68 (m, 2H), 7,53-7,59 (m, 2H), 7,47-7,52 (m, 2H), 7,41-7,47 (m, 2H), 7,33-7,41 (m, 4H), 7,21-7,33 (m, 2H), 5,67 (br. s., 1H), 4,51-4,62 (m, 2H), 4,19-4,38 (m, 1H), 4,01-4,12 (m, 1H), 3,71-3,81 (m, 1H), 3,54-3,67 (m, 1H), 3,32 (m, 1H), 2,98- 3,12 (m, 2H), 2,79-2,90 (m, 1H), 2,44-2,56 (m, 1H); MS m/z ($M+H^+$) 509,2 (calculado para $C_{30}H_{28}N_4O_2S$, 508,65)

Comp.	Nombre y datos del compuesto
44	1-(Bifenil-4-ilcarbonilo)-2-fenil-4-[1-(fenilcarbonilo)acetidin-3-il]piperazina ¹ H NMR (400MHz, MeOD): δ 7,67-7,75 (m, 2H), 7,59-7,67 (m, 4H), 7,53-7,58 (m, 2H), 7,40-7,53 (m, 9H), 7,31-7,40 (m, 2 H), 5,73 (br. s., 1 H), 4,34-4,57 (m, 1H), 4,23-4,34 (m, 1H), 4,02- 4,18 (m, 2H), 3,69-3,88 (m, 1H), 3,55-3,68 (m, 1H), 3,35-3,46 (m, 2H), 3,07 (m, 1H), 2,81-2,93 (m, 1H), 2,43-2,63 (m, 1H); MS <i>m/z</i> (<i>M</i> ⁺) 502,2 (calculado para C ₃₃ H ₃₁ N ₃ O ₂ , 502,23)
45	1-[1-(Bifenil-4-ilcarbonilo)acetidin-3-il]-2-metil-4-(1,3-tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina MS <i>m/z</i> (<i>M</i> + <i>H</i> ⁺) 447,29 (calculado para C ₂₅ H ₂₆ N ₄ O ₂ S, 446,58)
46	2-Metil-1-{1-[(4-fenoxifenil)carbonilo]acetidin-3-il}-4- (1,3-tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina MS <i>m/z</i> (<i>M</i> + <i>H</i> ⁺) 463,2 (calculado para C ₂₅ H ₂₆ N ₄ O ₃ S, 462,57)
47	1-{1-[(4-Bencilfenilo)carbonilo]acetidin-3-il}-2-metil-4-(1,3- tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina MS <i>m/z</i> (<i>M</i> + <i>H</i> ⁺) 461,0 (calculado para C ₂₆ H ₂₈ N ₄ O ₂ S, 460,60)
48	1-[4-({3-[4-(Fenilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)fenil]-1H-bencimidazol MS <i>m/z</i> (<i>M</i> + <i>H</i> ⁺) 466,3 (calculado para C ₂₈ H ₂₇ N ₅ O ₂ , 465,56)
49	1-{1-[(4-Fluorofenilo)carbonilo]acetidin-3-il}-4- (fenilcarbonilo)piperazina MS <i>m/z</i> (<i>M</i> + <i>H</i> ⁺) 368,2 (calculado para C ₂₁ H ₂₂ FN ₃ O ₂ , 367,43)
50	N-Bencilo-5-({3-[4-(fenilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)-1,3-tiazol-2- amina MS <i>m/z</i> (<i>M</i> + <i>H</i> ⁺) 462,2 (calculado para C ₂₅ H ₂₇ N ₅ O ₂ S, 461,59)
51	9-Metil-3-({3-[4-(fenilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)-9H-carbazol MS <i>m/z</i> (<i>M</i> + <i>H</i> ⁺) 453,3 (calculado para C ₂₈ H ₂₈ N ₄ O ₂ , 452,56)
52	N-Bencilo-2-({3-[4-(fenilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)anilina MS <i>m/z</i> (<i>M</i> + <i>H</i> ⁺) 455,3 (calculado para C ₂₈ H ₃₀ N ₄ O ₂ , 454,58)
53	1-(Fenilcarbonilo)-4-{1-[(4-piperidin-1-ilfenil)carbonilo]acetidin-3-il}piperazina MS <i>m/z</i> (<i>M</i> + <i>H</i> ⁺) 433,3 (calculado para C ₂₆ H ₃₂ N ₄ O ₂ , 432,57)
54	N-Butilo-4-({3-[4-(fenilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)anilina MS <i>m/z</i> (<i>M</i> + <i>H</i> ⁺) 421,2 (calculado para C ₂₅ H ₃₂ N ₄ O ₂ , 420,56)
55	6-({3-[4-(Fenilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)-2,3,4,9-tetrahidro-1H- carbazol MS (<i>m/z</i>) (<i>M</i> + <i>H</i> ⁺) 443,3 (calculado para C ₂₇ H ₃₀ N ₄ O ₂ , 442,57)
56	2-[3-({3-[4-(Fenilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)fenil]-2,3-dihidro-1H- isoindol MS <i>m/z</i> (<i>M</i> + <i>H</i> ⁺) 467,2 (calculado para C ₂₉ H ₃₀ N ₄ O ₂ , 466,59)
57	2-({3-[4-(Fenilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)-N-[3- (trifluorometilo)fenilo]anilina MS <i>m/z</i> (<i>M</i> + <i>H</i> ⁺) 509,1 (calculado para C ₂₈ H ₂₇ F ₃ N ₄ O ₂ , 508,55)
58	N-Fenil-2-({3-[4-(fenilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)anilina MS <i>m/z</i> (<i>M</i> + <i>H</i> ⁺) 441,2 (calculado para C ₂₇ H ₂₈ N ₄ O ₂ , 440,55)
59	N-(3-Fluorofenilo)-2-({3-[4-(fenilcarbonilo)piperazina-1- il]acetidin-1-il}carbonilo)anilina MS <i>m/z</i> (<i>M</i> + <i>H</i> ⁺) 459,2 (calculado para C ₂₇ H ₂₇ FN ₄ O ₂ , 458,54)
60	2,3-Dimetil-N-[2-({3-[4-(fenilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)fenilo]anilina MS <i>m/z</i> (<i>M</i> + <i>H</i> ⁺) 469,2 (calculado para C ₂₉ H ₃₂ N ₄ O ₂ , 468,60)

Comp.	Nombre y datos del compuesto
5	461 1-(1-[[2-(Benciloxi)fenilo]carbonilo]acetidin-3-il)-4- (fenilcarbonilo)piperazina MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 456,221
10	462 1-{1-[(3-Fenoxifenil)carbonilo]acetidin-3-il)-4- (fenilcarbonilo)piperazina MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 442,3
15	463 1-{1-[(2-Fenoxifenil)carbonilo]acetidin-3-il)-4- (fenilcarbonilo)piperazina MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 442,3
20	464 1-(Fenilcarbonilo)-4-(1-{4-(trifluorometoxi)fenilo]carbonilo} acetidin-3-il)piperazina MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 434,161
25	465 1-{1-[(3-Bromo-4-metoxifenilo)carbonilo]acetidin-3-il}4-(fenilcarbonilo)piperazina MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 458,1
30	466 1-{1-[(3-Cloro-4-metoxifenilo)carbonilo]acetidin-3-il}-4- (fenilcarbonilo)piperazina MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 414,151
35	467 1-{1-[(4-Etoxifenilo)carbonilo]acetidin-3-il}-4- (fenilcarbonilo)piperazina MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 394,205
40	468 1-{1-[(3-Yodo-4-metoxifenilo)carbonilo]acetidin-3-il}-4-(fenilcarbonilo)piperazina MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 506,086
45	469 1-(1-[[4-(1-Metiletoxi)fenilo]carbonilo]acetidin-3-il)-4- (fenilcarbonilo)piperazina MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 408,221
50	470 1-(1-[[4-(Metilsulfanilo)fenilo]carbonilo]acetidin-3-il)-4- (fenilcarbonilo)piperazina MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 396,167
55	471 4-({3-[4-(1,3-Tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)acetato de fenilo MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 415,136
60	472 1-(1-[[4-(Metilsulfonilo)fenilo]carbonilo]acetidin-3-il)-4- (fenilcarbonilo)piperazina MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 428,157
65	539 N-[3-({3-[4-(Fenilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)fenilo]ciclohexanecarboxamido MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 475,2
	622 1-(Fenilcarbonilo)-4-[1-({4-[3-(trifluorometilo)-1H-pirazol-1-il]fenilo]carbonilo)acetidin-3-il]piperazina MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 484,0
	531 N-Bencilo-3-({3-[4-(fenilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)anilina MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 455,1
	565 1-Bencilo-5-({3-[4-(fenilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)piridin-2(1H)-ona MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 457,1
	562 1-(3-Clorobencilo)-3-({3-[4-(fenilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)piridin-2(1H)-ona MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 491,1
	627 1-(Fenilcarbonilo)-4-(1-{3-(1H-pirrol-1-il)fenilo]carbonilo} acetidin-3-il)piperazina MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 415,2
	541 4-[4-({3-[4-(Fenilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)fenilo]morfolin MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 435,1
	1485 4-[5-({3-[4-(Fenilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)piridin-2-il]morfolin MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 436,0
	559 4-{1-[(4-Bencilfenilo)carbonilo]acetidin-3-il}-2-fenil-1- (fenilcarbonilo)piperazina MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 516,1

Comp.	Nombre y datos del compuesto
628	4-[1-(Bifenil-4-ilcarbonilo)acetidin-3-il]-2-fenil-1-(fenilcarbonilo)piperazina MS m/z ($M+H^+$) 502,0
1404	4-[1-(Bifenil-4-ilcarbonilo)acetidin-3-il]-2-fenil-1-(1,3- tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina MS m/z ($M+H^+$) 509,1
1464	4-{1-[(4-Bencilfenilo)carbonilo]acetidin-3-il}-2-fenil-1-(1,3- tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina MS m/z ($M+H^+$) 523,1
1266	2-Bencilo-1-(bifenil-4-ilcarbonilo)-4-[1-(1,3-tiazol-2- ilcarbonilo)acetidin-3-il]piperazina MS m/z ($M+H^+$) 523,3
1284	2-Bencilo-1-(bifenil-4-ilcarbonilo)-4-[1-(1,3-tiazol-4-ilcarbonilo)acetidin-3-il]piperazina MS m/z ($M+H^+$) 523,2
954	(2R,6S)-2,6-Dimetil-1-(1,3-tiazol-2-ilcarbonilo)-4-(1-{[6- (trifluorometilo)-1-benzotiofeno-2-il]carbonilo}acetidin-3-il)piperazina MS m/z ($M+H^+$) 509,0

Ejemplo 3



A. (4-Bencilo-fenilo)-piperazina-1-il-metanona, **3b**. A una solución del compuesto **1a** (1 g, 5,36 mmol), compuesto **3a** (1,14 g, 5,36 mmol) y DIPEA (1,38 g, 10,7 mmol) en acetonitrilo (20 mL) se añadió HBTU (2,64 g, 7,0 mmol). La reacción se agitó durante 18 h, momento en el que el disolvente se eliminó bajo presión reducida y el producto crudo se purificó a través de HPLC en fase inversa. A través de liofilización, el sólido resultante se disolvió en DCM (20 mL) y se añadió lentamente ácido trifluoroacético (15 mL). Después de agitar a temperatura ambiente durante 2 h, los disolventes se eliminaron y el residuo se dividió en 1N NaOH acuoso y CHCl_3 . La capa orgánica se separó, se secó (MgSO_4), se filtró y se concentró para producir el compuesto **3b** (1,21 g).

B. [4-{1-Bencidril-acetidin-3-il}-piperazina-1-il]-4-bencilo-fenilo- metanona, **3c**. El compuesto indicado **3c** se preparó usando el método descrito en el ejemplo 1, sustituyendo el compuesto **3b** por el compuesto **1d** del procedimiento C.

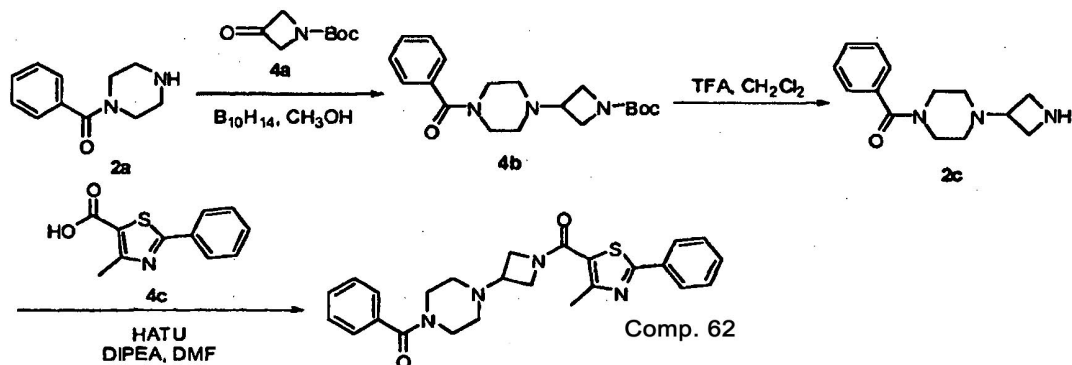
C. (4-Acetidin-3-il-piperazina-1-il)-4-bencilo-fenilo-metanona, **3d**. El compuesto indicado **3d** se preparó usando el método descrito en el ejemplo 1, sustituyendo el compuesto **3c** por el compuesto **1f** del procedimiento D.

D. 1-[(4-Bencilfenilo)carbonilo]-4-[1-(fenilcarbonilo)acetidin-3- il]piperazina, **Comp. 61**. El compuesto **3d** se convirtió en el compuesto indicado **61** utilizando el método descrito en el ejemplo 2, sustituyendo el compuesto **3d** por el compuesto **2c**, ácido benzoico (compuesto **1k**) por el compuesto **2d**, y HBTU por HATU en el procedimiento D. ^1H NMR (400MHz, MeOD): δ 7,64 (d, $J = 1,7$ Hz, 2 H), 7,51-7,58 (m, 1 H), 7,48 (br. s., 2 H), 7,38 (s, 2 H), 7,33 (d, $J = 8,1$ Hz, 2 H), 7,25 (br. s., 2 H), 7,20 (d, $J = 7,3$ Hz, 3 H), 4,51-4,64 (m, 1 H), 4,33-4,51 (m, 2 H), 4,20-4,33 (m, 1 H), 4,01 (s, 2 H), 3,86-3,96 (m, 2 H), 3,69-3,86 (m, 3 H), 3,07 (br. s., 4H); MS m/z ($M+H^+$) 440,2 (calculado para $\text{C}_{28}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_2$, 439,56)

Siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 3, y sustituyendo los reactivos adecuados, materiales de partida y los métodos de purificación conocidos por los expertos en la técnica, se prepararon los siguientes compuestos de la presente invención:

Comp.	Nombre y datos del compuesto
1246	1-(Bifenil-4-ilcarbonilo)-4-[1-(1,3-tiazol-4-ilcarbonilo)acetidin-3-il]piperazina MS m/z (M+H ⁺) 433,1
1235	1-(Bifenil-4-ilcarbonilo)-4-[1-(isotiazol-5-ilcarbonilo)acetidin-3-il]piperazina MS m/z (M+H ⁺) 433,2
1242	1-(Bifenil-4-ilcarbonilo)-4-[1-[(3-fluorofenilo)carbonilo]acetidin-3-il]piperazina MS m/z (M+H ⁺) 444,1
1236	1-(Bifenil-4-ilcarbonilo)-4-[1-(1,3-tiazol-2-ilcarbonilo)acetidin-3-il]piperazina MS m/z (M+H ⁺) 433,2
1383	1-(Bifenil-4-ilcarbonilo)-4-[1-(1H-pirrol-2-ilcarbonilo)acetidin-3-il]piperazina MS m/z (M+H ⁺) 414,0
1276	1-(Bifenil-4-ilcarbonilo)-4-[1-(1,2,3-tiadiazol-4-ilcarbonilo)acetidin-3-il]piperazina MS m/z (M+H ⁺) 434,0
1292	1-(Bifenil-4-ilcarbonilo)-4-[1-(1H-pirrol-3-ilcarbonilo)acetidin-3-il]piperazina MS m/z (M+H ⁺) 413,0
1400	2-[(3-[4-(Bifenil-4-ilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il)carbonilo]pirimidino MS m/z (M+H ⁺) 428,1
1283	1-(Bifenil-4-ilcarbonilo)-4-[1-(1,3-oxazol-2-ilcarbonilo)acetidin-3-il]piperazina MS m/z (M+H ⁺) 417,0
676	1-[1-(1,3-Tiazol-2-ilcarbonilo)acetidin-3-il]-4-[(5-(trifluorometilo)-1-benzotiofeno-2-il)carbonilo]piperazina MS m/z (M+H ⁺) 481,1
722	1-[1-(1H-Pirrol-2-ilcarbonilo)acetidin-3-il]-4-[(5-(trifluorometilo)-1-benzotiofeno-2-il)carbonilo]piperazina MS m/z (M+H ⁺) 462,1
741	1-[1-(1H-Pirrol-3-ilcarbonilo)acetidin-3-il]-4-[(5-(trifluorometilo)-1-benzotiofeno-2-il)carbonilo]piperazina MS m/z (M+H ⁺) 461,0
716	1-[1-(1,3-Tiazol-4-ilcarbonilo)acetidin-3-il]-4-[(5-(trifluorometilo)-1-benzotiofeno-2-il)carbonilo]piperazina MS m/z (M+H ⁺) 481,0
703	1-[1-(Isotiazol-5-ilcarbonilo)acetidin-3-il]-4-[(5-(trifluorometilo)-1-benzotiofeno-2-il)carbonilo]piperazina MS m/z (M+H ⁺) 481,0
921	1-[1-(1,2,5-Oxadiazol-3-ilcarbonilo)acetidin-3-il]-4-[(5-(trifluorometilo)-1-benzotiofeno-2-il)carbonilo]piperazina MS m/z (M+H ⁺) 466,1
753	1-[1-(1,2,3-Tiadiazol-4-ilcarbonilo)acetidin-3-il]-4-[(5-(trifluorometilo)-1-benzotiofeno-2-il)carbonilo]piperazina MS m/z (M+H ⁺) 482,2
1067	1-[1-(1,3-Tiazol-4-ilcarbonilo)acetidin-3-il]-4-[(3'-(trifluorometilo)bifenil-4-il)carbonilo]piperazina MS m/z (M+H ⁺) 501,0
1243	1-[1-(1H-Pirrol-3-ilcarbonilo)acetidin-3-il]-4-[(3'-(trifluorometilo)bifenil-4-il)carbonilo]piperazina MS m/z (M+H ⁺) 483,0
1166	1-[1-(1H-Pirrol-2-ilcarbonilo)acetidin-3-il]-4-[(3-(trifluorometilo)bifenil-4-il)carbonilo]piperazina MS m/z (M+H ⁺) 483,0
1402	4-(Bifenil-4-ilcarbonilo)-2-fenil-1-[1-(1,3-tiazol-4-ilcarbonilo)acetidin-3-il]piperazina MS m/z (M+H ⁺) 509,0
1401	4-(Bifenil-4-ilcarbonilo)-2-fenil-1-[1-(1,3-tiazol-2-ilcarbonilo)acetidin-3-il]piperazina MS m/z (M+H ⁺) 509,0

Ejemplo 4



A. **3-(4-Benzoilo-piperazina-1-il)-acetidina-1-ácido carboxílico tert-butilo éster, 4b.** A una solución de 1-Boc-acetidin-3-ona (compuesto **4a**) y compuesto **2a** en CH₃OH se añadió decaborano a temperatura ambiente. La mezcla reacción se agitó, a temperatura ambiente, durante 18 h. El disolvente se eliminó bajo presión reducida, y el compuesto crudo **4b** se usó en la reacción posterior sin más purificación. MS *m/z* (M+H⁺) 346,2.

B. **(4-Acetidin-3-il-piperazina-1-il)-fenilo-metanona, 2c.** El compuesto indicado **2c** se preparó usando el método descrito en el ejemplo 1, sustituyendo el compuesto **4b** por el compuesto **1c** en el procedimiento B. El compuesto crudo **2c** se usó en la reacción siguiente sin más purificación. MS *m/z* (M+H⁺) 246,1.

C. **1-{1-[(4-Metil-2-fenil-1,3-tiazol-5-il)carbonilo]acetidin-3-il}-4- (fenilcarbonilo)piperazina, Comp. 62.** El compuesto indicado **62** se preparó usando el método descrito en el ejemplo 1, sustituyendo el compuesto **2c** por el compuesto **1g** y sustituyendo el compuesto **4c** por el compuesto **1h** en el procedimiento E. El compuesto crudo **62** se purificó a través de cromatografía en fase inversa. MS *m/z* (M+H⁺) 447,1.

Si siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 4, y sustituyendo los reactivos adecuados, materiales de partida y los métodos de purificación conocidos por los expertos en la técnica, se prepararon los siguientes compuestos de la presente invención:

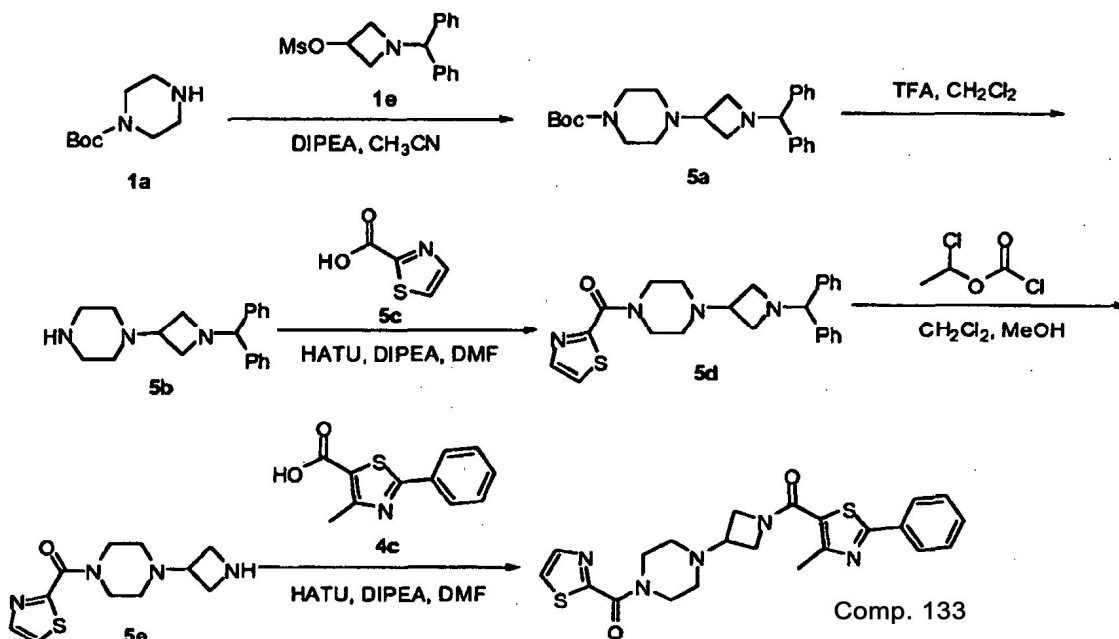
Comp.	Nombre y datos del compuesto
63	1-{1-[(4-Metil-2-tiofeno-2-il-1,3-tiazol-5-il)carbonilo]acetidin-3-il}-4-(fenilcarbonilo)piperazina LC/MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 453,1
64	1-(1-[(4-Metil-2-(4-metilfenil)-1,3-tiazol-5-il)carbonilo]acetidin-3-il)-4-(fenilcarbonilo)piperazina LC/MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 461,2
65	1-[1-[(4-Metil-2-[4-(trifluorometilo)fenil]-1,3-tiazol-5-il)carbonilo]acetidin-3-il]-4-(fenilcarbonilo)piperazina LC/MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 515,1
66	1-(Fenilcarbonilo)-4-{1-[(3-tiofeno-2-ilfenil)carbonilo]acetidin-3-il}piperazina LC/MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 432,1
67	1-(Fenilcarbonilo)-4-{1-[(4-tiofeno-2-ilfenil)carbonilo]acetidin-3-il}piperazina LC/MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 432,1
68	1-(Fenilcarbonilo)-4-{1-[(3-piridin-2-ilfenil)carbonilo]acetidin-3-il}piperazina LC/MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 427,2
69	1-(Fenilcarbonilo)-4-{1-[(3-piridin-3-ilfenil)carbonilo]acetidin-3-il}piperazina LC/MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 427,2
70	1-(Fenilcarbonilo)-4-{1-[(3-piridin-4-ilfenil)carbonilo]acetidin-3-il}piperazina LC/MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 427,2

Comp.	Nombre y datos del compuesto
71	1-(Fenilcarbonilo)-4-{1-[(4-piridin-3-ilfenil)carbonilo]acetidin-3-il}piperazina LC/MS m/z ($M+H^+$) 427,2
72	1-(Fenilcarbonilo)-4-{1-[[2'-(trifluorometilo)bifenil-4-il]carbonilo]acetidin-3-il}piperazina 1H NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 7,81 (d, 1H), 7,64-7,77 (m, 3H), 7,59 (t, 1H), 7,42-7,54 (m, 7H), 7,36 (d, 1H), 4,70 (m, 1H), 4,58 (m, 1H), 4,47 (m, 1H), 4,35 (m, 1H), 4,04 (m, 1H), 3,86 (m, 4H), 3,19 (m, 4H); LC/MS m/z ($M+H^+$) 494,2 (calculado para $C_{28}H_{26}F_3N_3O_2$, 493,53)
73	1-(Fenilcarbonilo)-4-{1-[[2'-(trifluorometilo)bifenil-3-il]carbonilo]acetidin-3-il}piperazina LC/MS m/z ($M+H^+$) 494,2
74	1-(Fenilcarbonilo)-4-{1-[[4'-(trifluorometilo)bifenil-3-il]carbonilo]acetidin-3-il}piperazina LC/MS m/z ($M+H^+$) 494,2
75	1-(Fenilcarbonilo)-4-{1-[[4'-(trifluorometilo)bifenil-4-il]carbonilo]acetidin-3-il}piperazina 1H NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 7,74-7,89 (m, 8H), 7,46- 7,54 (m, 5H), 4,68 (m, 1H), 4,61 (m, 1H), 4,47 (m, 1H), 4,38 (m, 1H), 4,07 (m, 1H), 3,88 (m, 4H), 3,23 (m, 4H); LC/MS m/z ($M+H^+$) 494,2 (calculado para $C_{28}H_{26}F_3N_3O_2$, 493,53)
76	4'-{3-[4-(Fenilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il} carbonilo)bifenil-3-carbonitrilo LC/MS m/z ($M+H^+$) 451,0
77	1-{1-[(3'-Clorobifenil-4-il)carbonilo]acetidin-3-il}-4- (fenilcarbonilo)piperazina 1H NMR (300 MHz, $DMSO-d_6$): δ 7,77-7,86 (m, 3H), 7,68- 7,76 (m, 3H), 7,43-7,58 (m, 7H), 4,60 (m, 2H), 4,39 (m, 1H), 4,28 (m, 1H), 4,08 (m, 1H), 3,29-3,94 (m, 6H), 3,06 (m, 2H); LC/MS m/z ($M+H^+$) 460,0 (calculado para $C_{27}H_{26}ClN_3O_2$, 459,98)
78	1-{1-[(4'-Clorobifenil-4-il)carbonilo]acetidin-3-il}-4- (fenilcarbonilo)piperazina LC/MS m/z ($M+H^+$) 460,0
79	1-{1-[(3',5'-Diclorobifenil-4-il)carbonilo]acetidin-3-il}-4-(fenilcarbonilo)piperazina 1H NMR (300 MHz, $DMSO-d_6$): δ 7,87 (d, 2H), 7,81 (d, 2H), 7,73 (d, 2H), 7,67 (t, 1H), 7,48 (m, 5H), 4,67 (m, 1H), 4,58 (t, 1H), 4,43 (m, 1H), 4,29 (t, 1H), 4,10 (m, 1H), 3,25-3,93 (m, 6H), 3,06 (m, 2H); LC/MS m/z ($M+H^+$) 494,1 (calculado para $C_{27}H_{25}Cl_2N_3O_2$, 494,43)
80	1-(Fenilcarbonilo)-4-{1-[(5-fenilpiridin-3-il)carbonilo] acetidin-3-il}piperazina LC/MS m/z ($M+H^+$) 427,2
81	1-{1-[(2-Fluorobifenil-4-il)carbonilo]acetidin-3-il}-4-(fenilcarbonilo)piperazina LC/MS m/z ($M+H^+$) 444,1
82	4'-{3-[4-(Fenilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il} carbonilo)bifenil-4-carbonitrilo LC/MS m/z ($M+H^+$) 451,2
83	1-{1-[(4'-Bromobifenil-4-il)carbonilo]acetidin-3-il}-4- (fenilcarbonilo)piperazina 1H NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 7,25-7,74 (m, 13H), 4,08- 4,59 (m, 4H), 3,43-3,97 (m, 5H), 2,92 (m, 4H); LC/MS m/z ($M+H^+$) 504,0/506,1 (calculado para $C_{27}H_{26}BrN_3O_2$, 504,43)
474	1-(1-[[2-(4-Clorofenoxi)piridin-3-il]carbonilo]acetidin-3-il)-4-(fenilcarbonilo)piperazina MS m/z ($M+H^+$) 477,2
473	1-{1-[3-(4-Metilfenilo)propanoil]acetidin-3-il}-4- (fenilcarbonilo)piperazina MS m/z ($M+H^+$) 392,3
84	1- {1-[3-(4-Clorofenilo)propanoil]acetidin-3-il}-4- (fenilcarbonilo)piperazina LC/MS m/z ($M+H^+$) 412,21 (calculado para $C_{23}H_{26}ClN_3O_2$, 411,92)
85	1-{1-[3-(4-Bromofenilo)propanoil]acetidin-3-il}-4- (fenilcarbonilo)piperazina LC/MS m/z ($M+H^+$) 456,15 (calculado para $C_{23}H_{26}BrN_3O_2$, 456,38)
86	1-(Fenilcarbonilo)-4-(1-{3-[4-(trifluorometilo)fenilo]propanoil}acetidin-3-il)piperazina LC/MS m/z ($M+H^+$) 446,23 (calculado para $C_{24}H_{26}F_3N_3O_2$, 445,48)

Comp.	Nombre y datos del compuesto
87	1-{1-[3-(3-Clorofenilo)propanoil]acetidin-3-il}-4- (fenilcarbonilo)piperazina LC/MS m/z ($M+H^+$) 412,18 (calculado para $C_{23}H_{26}ClN_3O_2$, 411,92)
88	1-{1-[3-(2-Clorofenilo)propanoil]acetidin-3-il}-4- (fenilcarbonilo)piperazina LC/MS m/z ($M+H^+$) 412,21 (calculado para $C_{23}H_{26}ClN_3O_2$, 411,92)
89	1-{1-[3-(2,6-Diclorofenilo)propanoil]acetidin-3-il}-4- (fenilcarbonilo)piperazina LC/MS m/z ($M+H^+$) 446,16 (calculado para $C_{23}H_{25}Cl_2N_3O_2$, 446,37)
90	1-{1-[3-(1,3-Benzodioxol-5-il)propanoil]acetidin-3-il}-4- (fenilcarbonilo)piperazina LC/MS m/z ($M+H^+$) 422,2 (calculado para $C_{24}H_{27}N_3O_4$, 421,49)
91	1-(Fenilcarbonilo)-4-{1-[(2E)-3-{4-[(trifluorometilo)sulfanilo]fenilo}prop-2-enol]acetidin-3-il}piperazina LC/MS m/z ($M+H^+$) 476,20 (calculado para $C_{24}H_{24}F_3N_3O_2S$, 475,54)
92	1-(1-{3-[3,5-Bis(trifluorometilo)fenilo]propanoil}acetidin-3-il)-4- (fenilcarbonilo)piperazina. LC/MS m/z ($M+H^+$) 514,18 (calculado para $C_{25}H_{25}F_6N_3O_2$, 514,18)
93	1-[1-(3-Naftalen-1-ilpropanoil)acetidin-3-il]-4- (fenilcarbonilo)piperazina. LC/MS m/z ($M+H^+$) 428,27 (calculado para $C_{27}H_{29}N_3O_2$, 427,54)
94	1-{1-[3-(3,4-Diclorofenilo)propanoil]acetidin-3-il}-4- (fenilcarbonilo)piperazina. LC/MS m/z ($M+H^+$) 448,16 (calculado para $C_{23}H_{25}Cl_2N_3O_2$, 446,38)
95	1-{1-[3-(4-Fenoxifenil)propanoil]acetidin-3-il}-4- (fenilcarbonilo)piperazina. LC/MS m/z ($M+H^+$) 470,29 (calculado para $C_{29}H_{31}N_3O_3$, 469,59)
96	1-{1-[(4-Clorofenoxi)acetilo]acetidin-3-il}-4- (fenilcarbonilo)piperazina. LC/MS m/z ($M+H^+$) 414,21 (calculado para $C_{22}H_{24}ClN_3O_3$, 413,91)
97	1-(Fenilcarbonilo)-4-{1-[3-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)propanoil]acetidin-3-il}piperazina. LC/MS m/z ($M+H^+$) 488,32 (calculado para $C_{31}H_{41}N_3O_2$, 487,69)
98	1-{1-[3-(2-Bromofenilo)propanoil]acetidin-3-il}-4- (fenilcarbonilo)piperazina. LC/MS m/z ($M+H^+$) 458,18 (calculado para $C_{23}BrN_3O_2$, 456,39)
99	1-(Fenilcarbonilo)-4-{1-[(4-(trifluorometoxi)fenoxi)acetilo]acetidin-3-il}piperazina. LC/MS m/z ($M+H^+$) 464,26 (calculado para $C_{23}H_{24}F_3N_3O_4$, 475,54)
100	N-Ciclopropilo-4-(3-oxo-3-{3-[4-(fenilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}propilo)bencenosulfonamida. LC/MS m/z ($M+H^+$) 497,23 (calculado para $C_{26}H_{32}N_4O_4S$, 496,21)
101	N-(Ciclohexilmetilo)-N-metil-4-(3-oxo-3-{3-[4-(fenilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}propilo)anilina. LC/MS m/z ($M+H^+$) 503,37 (calculado para $C_{31}H_{42}N_4O_2$, 502,71)
102	1-[1-(1-Benzotiofeno-2-ilcarbonilo)acetidin-3-il]-4- (fenilcarbonilo)piperazina. LC/MS m/z ($M+H^+$) 406,2 (calculado para $C_{23}H_{23}N_3O_2S$, 405,52)
103	1-{1-[(2E)-3-(2-Clorofenilo)prop-2-enol]acetidin-3-il}-4- (fenilcarbonilo)piperazina. LC/MS m/z ($M+H^+$) 410,29 (calculado para $C_{23}H_{24}ClN_3O_2$, 409,92)
104	1-{1-[(2E)-3-(2-Bromofenilo)prop-2-enol]acetidin-3-il}-4- (fenilcarbonilo)piperazina. LC/MS m/z ($M+H^+$) 456,16 (calculado para $C_{23}H_{24}BrN_3O_2$, 454,37)

Comp.	Nombre y datos del compuesto
105	1-{1-[(2E)-3-Naftalen-2-ilprop-2-enoil]acetidin-3-il}-4- (fenilcarbonilo)piperazina. LC/MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 426,32 (calculado para C ₂₇ H ₂₇ N ₃ O ₂ , 425,54)
106	1-(Fenilcarbonilo)-4-{1-[(4-fenilciclohexil)carbonilo]acetidin-3-il}piperazina. LC/MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 432,38 (calculado para C ₂₇ H ₃₃ N ₃ O ₂ , 431,58)
107	3-Metil-2-fenil-8-({3-[4-(fenilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)-4H-cromo-4-ona. LC/MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 508,31 (calculado para C ₃₁ H ₂₉ N ₃ O ₄ , 507,59)
108	Fenil[4-({3-[4-(fenilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)ciclohexilo]metanona. LC/MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 460,35 (calculado para C ₂₈ H ₃₃ N ₃ O ₃ , 459,59)
109	tert-Butilo 4-[4-({3-[4-(fenilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)fenilo]piperidin-1-carboxilato. ¹ H NMR (300 MHz, MeOD): δ 7,55 (Ar, 2H), 7,4 (m, 5H), 7,25 (ar, 2H), 4,5 (m, 2H), 4,3 (m, 2H), 4,1 (m, 3H), 3,7 (bm, 4H), 3,0 (bm, 4H), 2,7 (m, 4H), 1,7 (m, 2H), 1,5 (m, 2H), 1,4 (s, 9H). LC/MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 533,33 (calculado para C ₃₁ H ₄₀ N ₄ O ₄ , 532,69)
110	1-{1-[(2-Fenoxipiridin-3-il)carbonilo]acetidin-3-il}-4- (fenilcarbonilo)piperazina. LC/MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 443,28 (calculado para C ₂₆ H ₂₆ N ₄ O ₃ , 442,52)
111	tert-Butilo 3-[2-({3-[4-(fenilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)fenilo]pirrolidina-1-carboxilato. LC/MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 519,35 (calculado para C ₃₀ H ₃₈ N ₄ O ₄ , 518,66)
496	tert-Butilo [4-({3-[4-(fenilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)fenilo]carbamato ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 7,57 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,44 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,36 - 7,42 (m, 4H), 7,20 (s, 1H), 4,25 - 4,34 (m, 1H), 4,17 - 4,26 (m, 1H), 4,13 (s, 1H), 3,97 - 4,08 (m, 1H), 3,81 - 3,95 (m, 1H), 3,68 - 3,80 (m, 1H), 3,32 - 3,61 (m, 2H), 3,15 - 3,27 (m, 1H), 2,16 - 2,59 (m, 4H), 1,50 (s, 9H) MS (<i>m/z</i>) (M+H ⁺) 465,2
619	1-(1-[[2-(4-Clorofenil)-4-metil-1,3-tiazol-5-il]carbonilo]acetidin-3-il)-4-(fenilcarbonilo)piperazina MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 481,0
618	1-[1-({4-Metil-2-[3-(trifluorometilo)fenil]-1,3-tiazol-5-il}carbonilo)acetidin-3-il]-4-(fenilcarbonilo)piperazina MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 515,1
620	1-(1-[[2-(3-Clorofenil)-4-metil-1,3-tiazol-5-il]carbonilo]acetidin-3-il)-4-(fenilcarbonilo)piperazina MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 481,0
621	1-(1-[[2-(4-Fluorofenil)-4-metil-1,3-tiazol-5-il]carbonilo]acetidin-3-il)-4-(fenilcarbonilo)piperazina MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 465,1
625	1-(Fenilcarbonilo)-4-(1-[[2-fenil-5-(trifluorometilo)-1,3-oxazol-4-il]carbonilo]acetidin-3-il)piperazina MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 485,1
623	1-{1-[(2-Metil-5-fenilfuran-3-il)carbonilo]acetidin-3-il}-4-(fenilcarbonilo)piperazina MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 430,2
624	1-(Fenilcarbonilo)-4-(1-[[5-fenil-2-(trifluorometilo)furan-3-il]carbonilo]acetidin-3-il)piperazina MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 484,0
558	1-[1-({2-[(4-Clorofenoxi)metil]-4-metil-1,3-tiazol-5-il}carbonilo)acetidin-3-il]-4-(fenilcarbonilo)piperazina MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 511,1
626	1-(Fenilcarbonilo)-4-(1-[[1-fenil-5-(trifluorometilo)-1H-pirazol-4-il]carbonilo]acetidin-3-il)piperazina MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 484,2

Ejemplo 5



A. **4-(1-Bencidril-acetidin-3-il)-piperazina-1-ácido carboxílico *tert*-butilo éster, 5a.** El compuesto indicado **5a** se preparó usando el método descrito en el ejemplo 1, sustituyendo el compuesto **1a** por el compuesto **1d** en el procedimiento C. El compuesto crudo **5a** se usó en la reacción siguiente sin más purificación. MS m/z ($M+H^+$) 408,1.

B. **1-(1-Bencidril-acetidin-3-il)-piperazina, 5b.** El compuesto indicado **5b** se preparó usando el método descrito en el ejemplo 1, sustituyendo el compuesto **5a** por el compuesto **1c** en el procedimiento B. El compuesto crudo **5b** se usó en la reacción siguiente sin más purificación. MS m/z ($M+H^+$) 208,1.

C. **[4-(1-Bencidril-acetidin-3-il)-piperazina-1-il]-tiazol-2-il-metanona, 5d.** El compuesto indicado **5d** se preparó usando el método descrito en el ejemplo 1, sustituyendo el compuesto **5b** por el compuesto **1g** y sustituyendo el compuesto **5c** por el compuesto **1h** en el procedimiento E. El compuesto crudo **5d** se purificó a través de cromatografía en columna flash. MS m/z ($M+H^+$) 419,2.

D. **(4-Acetidin-3-il-piperazina-1-il)-tiazol-2-il-metanona, 5e.** El compuesto indicado **5e** se preparó usando el método descrito en el ejemplo 1, sustituyendo el compuesto **5d** por el compuesto **1f** en el procedimiento D. El compuesto crudo **5e** se usó en la reacción siguiente sin más purificación. MS m/z ($M+H^+$) 253,2.

E. **1-{1-[(4-Metil-2-fenil-1,3-tiazol-5-il)carbonilo]acetidin-3-il}-4-(1,3-tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina, Comp. 133.** El compuesto indicado **133** se preparó usando el método descrito en el ejemplo 1, sustituyendo el compuesto **5e** por el compuesto **1g** y sustituyendo el compuesto **4c** por el compuesto **1h** en el procedimiento E. El compuesto crudo **133** se purificó a través de cromatografía en fase inversa. ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD): δ 7,98 (m, 3H), 7,89 (d, 1H), 7,46-7,55 (m, 3H), 4,80 (m, 1H), 4,41- 4,69 (m, 4H), 4,09 (m, 3H), 3,35 (m, 5H), 2,68 (s, 3H); LC/MS m/z ($M+H^+$) 454,2 (calculado para C₂₂H₂₃N₅O₂S₂, 453,59).

Siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 5, y sustituyendo los reactivos adecuados, materiales de partida y los métodos de purificación conocidos por los expertos en la técnica, se prepararon los siguientes compuestos de la presente invención:

Comp.	Nombre y datos del compuesto
5	134 1-{1-[(4-Metil-2-tiofeno-2-il-1,3-tiazol-5-il)carbonilo]acetidin-3-il}-4-(1,3-tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina ¹ H NMR (300 MHz, CD ₃ OD): δ 7,98 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,67 (m, 2H), 7,16 (m, 1H), 4,79 (m, 1H), 4,35-4,69 (m, 4H), 4,07 (m, 3H), 3,33 (m, 5H), 2,62 (s, 3H); LC/MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 460,0 (calculado para C ₂₀ H ₂₁ N ₅ O ₂ S ₃ , 459,61)
10	135 1-(1-[(4-Metil-2-(4-metilfenil)-1,3-tiazol-5-il)carbonilo]acetidin-3-il)-4-(1,3-tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina ¹ H NMR (300 MHz, CD ₃ OD): δ 7,98 (d, 1H), 7,82-7,91 (m, 3H), 7,32 (d, 2H), 4,80 (m, 1H), 4,40-4,66 (m, 4H), 4,08 (m, 3H), 3,34 (m, 5H), 2,66 (s, 3H), 2,46 (s, 3H); LC/MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 468,1 (calculado para C ₂₃ H ₂₅ N ₅ O ₂ S ₂ , 467,62)
15	136 1-[1-[(4-Metil-2-(4-(trifluorometilo)fenil)-1,3-tiazol-5-il)carbonilo]acetidin-3-il]-4-(1,3-tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina ¹ H NMR (300 MHz, CD ₃ OD): δ 8,19 (d, 2H), 7,97 (d, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,82 (d, 2H), 4,25-4,76 (m, 5H), 3,95 (m, 2H), 3,76 (m, 1H), 3,33 (m, 2H), 2,99 (m, 3H), 2,69 (s, 3H); LC/MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 522,2 (calculado para C ₂₃ H ₂₂ F ₃ N ₅ O ₂ S ₂ , 521,59)
20	137 1-(1,3-Tiazol-2-ilcarbonilo)-4-{1-[(3-tiofeno-2-ilfenilo)carbonilo]acetidin-3-il}piperazina ¹ H NMR (300 MHz, CD ₃ OD): δ 7,97 (d, 1H), 7,91 (t, 1H), 7,88 (d, 1H), 7,83 (dt, 1H), 7,54 (m, 2H), 7,47 (dd, 2H), 7,13 (dd, 1H), 4,30-4,79 (m, 5H), 4,02 (m, 3H), 3,24 (m, 5H); LC/MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 439,0 (calculado para C ₂₂ H ₂₂ N ₄ O ₂ S ₂ , 438,57)
25	138 1-(1,3-Tiazol-2-ilcarbonilo)-4-{1-[(4-tiofeno-2-ilfenilo)carbonilo]acetidin-3-il}piperazina ¹ H NMR (300 MHz, CD ₃ OD): δ 7,97 (d, 1H), 7,89 (d, 1H), 7,75 (m, 4H), 7,51 (m, 2H), 7,14 (m, 1H), 4,28-4,82 (m, 5H), 4,02 (m, 3H), 3,25 (m, 5H); LC/MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 439,1 (calculado para C ₂₂ H ₂₂ N ₄ O ₂ S ₂ , 438,57)
30	139 1-{1-[(3-Piridin-2-ilfenilo)carbonilo]acetidin-3-il}-4-(1,3-tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina LC/MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 434,0
35	140 1-{1-[(3-Piridin-3-ilfenilo)carbonilo]acetidin-3-il}-4-(1,3-tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina LC/MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 434,0
40	141 1-{1-[(3-Piridin-4-ilfenilo)carbonilo]acetidin-3-il}-4-(1,3-tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina LC/MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 434,0
45	142 1-{1-[(4-Piridin-3-ilfenilo)carbonilo]acetidin-3-il}-4-(1,3-tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina LC/MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 434,0
50	143 5-[3-{4-(1,3-Tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina-1-il}acetidin-1-il]carbonilo)fenilo]pirimidino LC/MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 435,0
55	144 5-[4-{3-[4-(1,3-Tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il]carbonilo)fenilo]pirimidino LC/MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 435,0
60	145 2-[3-{3-[4-(1,3-Tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il]carbonilo)fenilo]pirimidino LC/MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 435,0
65	146 2-[4-{3-[4-(1,3-Tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il]carbonilo)fenilo]pirimidino LC/MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 435,0
	147 1-(1,3-Tiazol-2-ilcarbonilo)-4-{1-[(2'-(trifluorometilo)bifenil-4-il)carbonilo]acetidin-3-il}piperazina ¹ H NMR (300 MHz, CD ₃ OD): δ 7,97 (d, 1H), 7,88 (d, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,74 (d, 2H), 7,68 (t, 1H), 7,59 (t, 1H), 7,45 (d, 2H), 7,37 (d, 1H), 4,33-4,82 (m, 5H), 4,04 (m, 3H), 3,27 (m, 5H); LC/MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 501,0 (calculado para C ₂₅ H ₂₃ F ₃ N ₄ O ₂ S, 500,55)

Comp.	Nombre y datos del compuesto
148	1-(1,3-Tiazol-2-ilcarbonilo)-4-(1-[[2'-(trifluorometilo)bifenil-3-il]carbonilo]acetidin-3-il)piperazina ¹ H NMR (300 MHz, CD ₃ OD): δ 7,97 (d, 1H), 7,88 (d, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,73 (dt, 1H), 7,67 (d, 1H), 7,49-7,64 (m, 4H), 7,39 (d, 1H), 4,30-4,81 (m, 5H), 4,03 (m, 3H), 3,25 (m, 5H); LC/MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 501,0 (calculado para C ₂₅ H ₂₃ F ₃ N ₄ O ₂ S, 500,55)
149	1-(1,3-Tiazol-2-ilcarbonilo)-4-(1-[[4-(trifluorometilo)bifenil-3-il]carbonilo]acetidin-3-il)piperazina LC/MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 501,0
150	1-(1,3-Tiazol-2-ilcarbonilo)-4-(1-[[4-(trifluorometilo)bifenil-4-il]carbonilo]acetidin-3-il)piperazina ¹ H NMR (300 MHz, CD ₃ OD): δ 7,97 (d, 1H), 7,76-7,89 (m, 9H), 4,62-4,77 (m, 5H), 3,97 (m, 3H), 3,13 (m, 5H); LC/MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 501,0 (calculado para C ₂₅ H ₂₃ F ₃ N ₄ O ₂ S, 500,55)
151	1-(1-[[3-(6-Bromopiridin-2-il)fenilo]carbonilo]acetidin-3-il)-4-(1,3-tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina ¹ H NMR (300 MHz, CD ₃ OD): δ 8,34 (t, 1H), 8,21 (dt, 1H), 7,97 (d, 1H), 7,94 (dd, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,72-7,82 (m, 2H), 7,54-7,67 (m, 2H), 4,26-4,68 (m, 6H), 3,84-4,06 (m, 3H), 3,13 (m, 4H); LC/MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 512,0/513,9 (calculado para C ₂₃ H ₂₂ BrN ₅ O ₂ S, 512,43)
152	1-(1-[[3-(5-Nitropiridin-2-il)fenilo]carbonilo]acetidin-3-il)-4-(1,3-tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina LC/MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 479,0
153	1-(1-[[4-(5-Nitropiridin-2-il)fenilo]carbonilo]acetidin-3-il)-4-(1,3-tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina LC/MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 479,0
154	1-(1-[[5-(4-Fluorofenilo)piridin-2-il]carbonilo]acetidin-3-il)-4-(1,3-tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina LC/MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 452,0
155	1-(1-[[2-(4-Fluorofenilo)-1,3-tiazol-4-il]carbonilo]acetidin-3-il)-4-(1,3-tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina LC/MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 458,0
156	1-(1-[[2-(3-Fluorofenilo)-3-tiazol-4-il]carbonilo]acetidin-3-il)-4-(1,3-tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina LC/MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 458,0
157	1-(1-[[2-(2,4-Diclorofenil)-1,3-tiazol-4-il]carbonilo]acetidin-3-il)-4-(1,3-tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina LC/MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 507,9
158	1-(1-[[2-(3,5-Diclorofenil)-1,3-tiazol-4-il]carbonilo]acetidin-3-il)-4-(1,3-tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina ¹ H NMR (300 MHz, CD ₃ OD): δ 8,31 (s, 1H), 7,89 (m, 3H), 7,79 (d, 1H), 7,52 (t, 1H), 5,01 (m, 1H), 4,84 (m, 2H), 4,65 (m, 1H), 4,38 (dd, 1H), 4,26 (dd, 1H), 3,93 (m, 3H), 3,17 (m, 4H); LC/MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 507,9 (calculado para C ₂₁ H ₁₉ Cl ₂ N ₅ O ₂ S ₂ , 508,45)
159	1-(1-[[2-(4-Metoxifenil)-1,3-tiazol-4-il]carbonilo]acetidin-3-il)-4-(1,3-tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina LC/MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 470,0
160	1-{1-[[2-Fenil-1,3-tiazol-4-il]carbonilo]acetidin-3-il}-4-(1,3-tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina LC/MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 440,0
161	4'-({3-[4-(1,3-Tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)biofenil-3-carbonitrilo ¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆): δ 8,10 (d, 1H), 8,06 (d, 1H), 7,78-7,86 (m, 3H), 7,68-7,77 (m, 3H), 7,46-7,58 (m, 2H), 4,62 (m, 2H), 4,40 (m, 1H), 4,30 (m, 1H), 4,08 (m, 1H), 4,27-3,87 (m, 6H), 3,12 (m, 2H); LC/MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 458,1 (calculado para C ₂₅ H ₂₃ N ₅ O ₂ S, 457,56)

Comp.	Nombre y datos del compuesto
5	162 1-{1-[(3'-Clorobifenil-4-il)carbonilo]acetidin-3-il}-4-(1,3-tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina ¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆): δ 8,10 (d, 1H), 8,06 (d, 1H), 7,78-7,86 (m, 3H), 7,68-7,77 (m, 3H), 7,46-7,58 (m, 2H), 4,61 (m, 2H), 4,37 (m, 1H), 4,29 (m, 1H), 4,05 (m, 1H), 4,30-3,84 (m, 6H), 3,08 (m, 2H); LC/MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 467,1 (calculado para C ₂₄ H ₂₃ ClN ₄ O ₂ S, 466,99)
10	163 1-{1-[(4'-Clorobifenil-4-il)carbonilo]acetidin-3-il}-4-(1,3-tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina ¹ H NMR (300 MHz, CD ₃ OD): δ 7,98 (d, 1H), 7,88 (d, 1H), 7,76 (m, 4H), 7,66 (m, 2H), 7,48 (m, 2H), 4,71 (m, 3H), 4,58 (m, 1H), 4,47 (m, 1H), 4,36 (m, 1H), 4,02 (m, 3H), 3,23 (m, 4H); LC/MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 467,1 (calculado para C ₂₄ H ₂₃ ClN ₄ O ₂ S, 466,99)
15	164 1-{1-[(3',5'-Diclorobifenil-4-il)carbonilo]acetidin-3-il}-4-(1,3-tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina ¹ H NMR (300 MHz, CD ₃ OD): δ 7,88 (d, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,68 (m, 4H), 7,55 (d, 2H), 7,39 (t, 1H), 4,57 (m, 3H), 4,45 (m, 1H), 4,35 (m, 1H), 4,23 (m, 1H), 3,91 (m, 2H), 3,81 (m, 1H), 3,03 (m, 4H); LC/MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 501,0 (calculado para C ₂₄ H ₂₂ Cl ₂ N ₄ O ₂ S, 501,44)
20	165 1-{1-[(5-Fenilpiridin-3-il)carbonilo]acetidin-3-il}-4-(1,3-tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina LC/MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 434,1
25	166 1-{1-[(2-Fluorobifenil-4-il)carbonilo]acetidin-3-il}-4-(1,3-tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina ¹ H NMR (300 MHz, CD ₃ OD): δ 7,97 (d, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,37-7,67 (m, 8H), 4,66 (m, 3H), 4,53 (m, 1H), 4,42 (m, 1H), 4,30 (m, 1H), 3,98 (m, 2H), 3,85 (m, 1H), 3,07 (m, 4H); LC/MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 451,0 (calculado para C ₂₄ H ₂₃ FN ₄ O ₂ S, 450,54)
30	167 4'-{3-[4-(1,3-Tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)bifenil-4-carbonitrilo ¹ H NMR (300 MHz, CD ₃ OD): δ 7,98 (d, 1H), 7,77-7,92 (m, 9 H), 4,63-4,79 (m, 3H), 4,57 (m, 1H), 4,46 (m, 1H), 4,35 (m, 1H), 3,90-4,13 (m, 3 H), 3,19 (m, 4 H); LC/MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 458,1 (calculado para C ₂₅ H ₂₃ N ₅ O ₂ S, 457,56)
35	168 1-{1-[(4'-Bromobifenil-4-il)carbonilo]acetidin-3-il}-4-(1,3-tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina ¹ H NMR (300 MHz, CD ₃ OD): δ 7,97 (d, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,76 (m, 4H), 7,62 (dd, 4H), 4,67 (m, 3H), 4,51 (m, 1H), 4,44 (m, 1H), 4,30 (m, 1H), 3,98 (m, 2H), 3,88 (m, 1H), 3,10 (m, 4H); LC/MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 511,0/513,0 (calculado para C ₂₄ H ₂₃ BrN ₄ O ₂ S, 511,44)
40	169 1-{1-[(5-Fenilpiridin-3-il)carbonilo]acetidin-3-il}-4-(1,3-tiazol-4-ilcarbonilo)piperazina LC/MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 434,1
45	170 1-{1-[(2-Fluorobifenil-4-il)carbonilo]acetidin-3-il}-4-(1,3-tiazol-4-ilcarbonilo)piperazina ¹ H NMR (300 MHz, CD ₃ OD): δ 9,06 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,37-7,67 (m, 8H), 4,70 (m, 1H), 4,57 (m, 1H), 4,45 (m, 1H), 4,34 (m, 1H), 4,11 (m, 4H), 3,99 (m, 1H), 3,17 (m, 4H); LC/MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 451,0 (calculado para C ₂₄ H ₂₃ FN ₄ O ₂ S, 450,54)
50	171 4'-{3-[4-(1,3-Tiazol-4-ilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)bifenil-4-carbonitrilo LC/MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 458,1
55	172 1-{1-[(4'-Bromobifenil-4-il)carbonilo]acetidin-3-il}-4-(1,3-tiazol-4-ilcarbonilo)piperazina ¹ H NMR (300 MHz, CD ₃ OD): δ 9,06 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,76 (m, 4H), 7,61 (dd, 4H), 4,68 (m, 1H), 4,57 (m, 1H), 4,46 (m, 1H), 4,36 (m, 1H), 4,15 (m, 4H), 4,04 (m, 1H), 3,22 (m, 4H); LC/MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 511,0/513,0 (calculado para C ₂₄ H ₂₃ BrN ₄ O ₂ S, 511,44)
60	475 1-{1-[(4-Fenilciclohexil)carbonilo]acetidin-3-il}-4-(1,3-tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 439,2
65	476 3-Metil-2-fenil-8-({3-[4-(1,3-tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)-4H-cromo-4-ona MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 515,2
	477 1-[1-(3-Fenilprop-2-inol)acetidin-3-il]-4-(1,3-tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 381,1
	478 Fenil-[4-({3-[4-(1,3-tiazol-4-ilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)ciclohexilo]metanona MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 467,2

Comp.	Nombre y datos del compuesto
5	479 1-[1-({2-[(4-Metilfenilo)sulfanilo]piridin-3-il}carbonilo)acetidin-3-il]-4-(1,3-tiazol-4-ilcarbonilo)piperazina MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 480,1
10	298 1-(1-{[5-(4-Metilfenil)-1H-pirrol-2-il]carbonilo}acetidin-3-il)-4-(1,3-tiazol-4-ilcarbonilo)piperazina LC/MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 436,2
	112 2-Metil-4-{1-[(4-fenoxifenil)carbonilo]acetidin-3-il}-1-(1,3-tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 463,2 (calculado para C ₂₅ H ₂₆ N ₄ O ₃ S, 462,57)
15	113 2-Metil-4-{1-[(3-fenoxifenil)carbonilo]acetidin-3-il}-1-(1,3-tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 463,2 (calculado para C ₂₅ H ₂₆ N ₄ O ₃ S, 462,57)
20	114 1-[1-(Bifenil-4-ilcarbonilo)acetidin-3-il]-2-fenil-4-(1,3-tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 509,0 (calculado para C ₃₀ H ₂₈ N ₄ O ₂ S, 508,65)
	115 4-{1-[(4-Bencilfenil)carbonilo]acetidin-3-il}-2-metil-1-(1,3-tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 461,0 (calculado para C ₂₆ H ₂₈ N ₄ O ₂ S, 460,60)
25	116 4-[1-(Bifenil-3-ilcarbonilo)acetidin-3-il]-2-metil-1-(1,3-tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 446,9 (calculado para C ₂₅ H ₂₆ N ₄ O ₂ S, 446,58)
30	117 4-[1-(Bifenil-4-ilcarbonilo)acetidin-3-il]-2-metil-1-(1,3-tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 447,3 (calculado para C ₂₅ H ₂₆ N ₄ O ₂ S, 446,58)
35	489 1-(1-{[2-(4-Clorofenil)-4-metil-1,3-tiazol-5-il]carbonilo}acetidin-3-il)-4-(1,3-tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina ¹ H NMR (300 MHz, CD ₃ OD): δ 7,81-8,02 (m, 4H), 7,52 (d, 2H), 4,30-4,64 (m, 6H) 3,84-4,09 (m, 3H), 3,10-3,29 (m, 4H), 2,67 (s, 3H); LC/MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 488,1 (calculado para C ₂₂ H ₂₂ ClN ₅ O ₂ S ₂ , 488,03)
40	490 1-(1-{[2-(3-Clorofenil)-4-metil-1,3-tiazol-5-il]carbonilo}acetidin-3-il)-4-(1,3-tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina ¹ H NMR (300 MHz, CD ₃ OD): δ 7,95-8,05 (m, 2H), 7,84-7,94 (m, 2H), 7,45-7,60 (m, 2H), 4,32-4,84 (m, 6H) 3,92-4,09 (m, 3H), 3,15-3,27 (m, 4H), 2,68(s, 3H); LC/MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 488,1 (calculado para C ₂₂ H ₂₂ ClN ₅ O ₂ S ₂ , 488,03)
45	485 1-[1-({4-Metil-2-[3-(trifluorometilo)fenil]-1,3-tiazol-5-il}carbonilo)acetidin-3-il]-4-(1,3-tiazol-4-ilcarbonilo)piperazina ¹ H NMR (300 MHz, CD ₃ OD): δ 9,06 (s, 1H), 8,16-8,36 (m, 3H), 7,79-7,89 (m, 1H), 7,66-7,78 (m, 1H), 4,23-4,76(m, 4H) 3,84-4,22 (m, 5H), 3,04-3,22 (m, 4H), 2,70(s, 3H); LC/MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 522,2 (calculado para C ₂₃ H ₂₂ F ₂ N ₅ O ₂ S ₂ , 521,59)
50	744 2,3-Dimetil-N-[2-({3-[4-(1,3-tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)fenilo]anilina MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 476,1
55	1297 1-{1-[(1,5-Difenil-1H-pirazol-4-il)carbonilo]acetidin-3-il}-4-(1,3-tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 499,1
	768 2-({3-[4-(1,3-Tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)-N-[3-(trifluorometilo)fenilo]anilina MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 516,2
60	781 N-Fenil-2-({3-[4-(1,3-tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)anilina MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 448,0

5	Comp.	Nombre y datos del compuesto
10	1460	N-(3-Bromofenil)-2-({3-[4-(1,3-tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)benzamido MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 552,0/554,0
15	1214	1-(1-{[5-Metil-2-(4-metilfenil)-2H-1,2,3-triazol-4-il]carbonilo}acetidin-3-il)-4-(1,3-tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 452,1
20	754	N-(3-Fluorofenil)-2-({3-[4-(1,3-tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)anilina MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 466,0
25	1103	1-(1-{[5-(4-Clorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4-metil-1H-pirazol-3-il]carbonilo}acetidin-3-il)-4-(1,3-tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 615,0
30	886	1-[1-(Fenoxatiin-2-ilcarbonilo)acetidin-3-il]-4-(1,3-tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 479,1
35	1301	1-(1-{[1-(4-Fluorofenil)-3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il]carbonilo}acetidin-3-il)-4-(1,3-tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 469,1
40	1164	1-{1-[(1,5-Difenil-1H-pirazol-3-il)carbonilo]acetidin-3-il}-4-(1,3-tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 499,1
45	1218	1-(1-{[2-(4-Clorofenil)-5-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il]carbonilo}acetidin-3-il)-4-(1,3-tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 472,1
50	843	4-[4-({3-[4-(1,3-Tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)fenilo]tiomorfolin 1,1-dióxido MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 490,0
55	815	4-[4-({3-[4-(1,3-Tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)fenilo]morfolin MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 442,0
60	1249	1-(1,3-Tiazol-2-ilcarbonilo)-4-[1-({4-[3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]fenilo}carbonilo)acetidin-3-il]piperazina MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 491,1
65	1300	1-{1-[(2-Fenil-2H-1,2,3-triazol-4-il)carbonilo]acetidin-3-il}-4-(1,3-tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 424,0
	646	4-[4-({3-[4-(1,3-Tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)piperidin-1-il]benzonitrilo MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 465,1
	763	6-({3-[4-(1,3-Tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 450,1
	750	9-Metil-3-({3-[4-(1,3-tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)-9H-carbazol MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 460,2
	795	N-Bencilo-5-({3-[4-(1,3-tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)-1,3-tiazol-2-amina MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 469,0

5	Comp.	Nombre y datos del compuesto
10	1225	1-(1-([1-(3,4-Diclorofenil)-3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il]carbonilo)acetidin-3-il)-4-(1,3-tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina MS m/z (M+H ⁺) 519,0
15	636	1-(1-Hexa-decanoil-acetidin-3-il)-4-(1,3-tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina MS m/z (M+H ⁺) 491,4
20	687	1-Propilo-5-([3-[4-(1,3-tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il]carbonilo)-1H-indol MS m/z (M+H ⁺) 438,3
25	776	1-{1-[(3,5-Di-tert-butilfenilo)carbonilo]acetidin-3-il}-4-(1,3-tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina MS m/z (M+H ⁺) 469,4
30	637	1-(1-([4-(4-Clorofenilo)ciclohexilo]carbonilo)acetidin-3-il)-4-(1,3-tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina MS m/z (M+H ⁺) 473,2
35	672	1-{1-[(4-tert-Butilfenilo)carbonilo]acetidin-3-il}-4-(1,3-tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina MS m/z (M+H ⁺) 413,3
40	669	1-{1-[(4-Pirrolidin-1-ilfenilo)carbonilo]acetidin-3-il}-4-(1,3-tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina MS m/z (M+H ⁺) 426,3
45	887	1-(1-([4-(1,1-Dimetilpropilo)fenilo]carbonilo)acetidin-3-il)-4-(1,3-tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina MS m/z (M+H ⁺) 427,2
50	1434	1-[1-(4-Fenilbutanoil)acetidin-3-il]-4-(1,3-tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina MS m/z (M+H ⁺) 399,3
55	888	1-[4-([3-[4-(1,3-Tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il]carbonilo)fenilo]azepano MS m/z (M+H ⁺) 454,4
60	889	1-{1-[(4-Ciclohexilfenilo)carbonilo]acetidin-3-il}-4-(1,3-tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina MS m/z (M+H ⁺) 439,2
65	890	1-{1-[(1-Cloronaftol[2,1-b]tiofeno-2-il)carbonilo]acetidin-3-il}-4-(1,3-tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina MS m/z (M+H ⁺) 497,1
	891	1-(1-([4-(2-Metilpropil)fenilo]carbonilo)acetidin-3-il)-4-(1,3-tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina MS m/z (M+H ⁺) 413,3
	892	1-{1-[(4-Heptilfenilo)carbonilo]acetidin-3-il}-4-(1,3-tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina MS m/z (M+H ⁺) 455,3
	893	1-{1-[(4-Pentilfenilo)carbonilo]acetidin-3-il}-4-(1,3-tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina MS m/z (M+H ⁺) 427,2
	655	1-{1-[(4-Propilfenilo)carbonilo]acetidin-3-il}-4-(1,3-tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina MS m/z (M+H ⁺) 399,1
	894	1-{1-[(4-Butilfenilo)carbonilo]acetidin-3-il}-4-(1,3-tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina MS m/z (M+H ⁺) 413,3
	849	1-{1-[(5-tert-Butilo-2-metoxifenilo)carbonilo]acetidin-3-il}-4-(1,3-tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina MS m/z (M+H ⁺) 443,2
	639	1-{1-[(5Z,8Z,11Z,14Z)-Icosa-5,8,11,14-tetraenoil]acetidin-3-il}-4-(1,3-tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina MS m/z (M+H ⁺) 539,4

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

Comp.	Nombre y datos del compuesto
641	1-{1-[(9Z)-Octadec-9-enoil]acetidin-3-il}-4-(1,3-tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina MS m/z ($M+H^+$) 517,3
638	1-{1-[(9Z,12Z)-Octadeca-9,12-dienoil]acetidin-3-il}-4-(1,3-tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina MS m/z ($M+H^+$) 515,4
1017	Fenil[4-({3-[4-(1,3-tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)fenilo]metanona MS m/z ($M+H^+$) 461,1
1082	1-[1-({4-[4-(4-Fluorofenil)-1,3-tiazol-2-il]fenilo}carbonilo)acetidin-3-il]-4-(1,3-tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina MS m/z ($M+H^+$) 534,2
1245	1-[1-({4-[5-(4-Metilfenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenilo}carbonilo)acetidin-3-il]-4-(1,3-tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina MS m/z ($M+H^+$) 500,1
1326	1-(1-[4-(4-Fenil-1,3-tiazol-2-il)fenilo]carbonilo)acetidin-3-il]-4-(1,3-tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina MS m/z ($M+H^+$) 516,2
1327	3-(4-Clorofenil)-2-[4-({3-[4-(1,3-tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)fenil]-4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol MS m/z ($M+H^+$) 587,3
1179	1-(1-[4-(4,5-Difenil-1H-imidazol-2-il)fenilo]carbonilo)acetidin-3-il]-4-(1,3-tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina MS m/z ($M+H^+$) 575,2
693	1-(1-[3-Cloro-4-(trifluorometoxi)fenilo]carbonilo)acetidin-3-il]-4-(1,3-tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina MS m/z ($M+H^+$) 475,0
667	4-(3-Clorofenil)-8-({3-[4-(1,3-tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)-3a,4,5,9b-tetrahidro-3H-ciclopenta[c]quinolina MS m/z ($M+H^+$) 560,2
1328	1[1-({4-[4-(2-Clorofenil)-1,3-tiazol-2-il]fenilo}carbonilo)acetidin-3-il]-4-(1,3-tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina MS m/z ($M+H^+$) 550,0
1329	1-[1-({4-[4-(2,4-Diclorofenil)-1,3-tiazol-2-il]fenilo}carbonilo)acetidin-3-il]-4-(1,3-tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina MS m/z ($M+H^+$) 584,1
640	1-(1-Icosanoil-acetidin-3-il)-4-(1,3-tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina MS m/z ($M+H^+$) 547,3
1156	1-[1-({4-[5-(4-Metilfenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]fenilo}carbonilo)acetidin-3-il]-4-(1,3-tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina MS m/z ($M+H^+$) 515,2

65

5	Comp.	Nombre y datos del compuesto
10	1330	2-[4-((3-[4-(1,3-Tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il)carbonilo)fenil]-3-[3-(trifluorometilo)fenil]-2,4,5,6-tetrahidrociclopenta[c]pirazol MS m/z (M+H ⁺) 607,3
15	826	7-Cloro-2-metil-3-({3-[4-(1,3-tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)quinolina MS m/z (M+H ⁺) 456,1
20	797	6-Cloro-3-({3-[4-(1,3-tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)quinolina MS m/z (M+H ⁺) 442,2
25	787	7-Cloro-3-({3-[4-(1,3-tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)quinolina MS m/z (M+H ⁺) 442,2
30	835	6-Cloro-2-metil-3-({3-[4-(1,3-tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)quinolina MS m/z (M+H ⁺) 456,1
35	743	6,7-Dicloro-3-({3-[4-(1,3-tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)quinolina MS m/z (M+H ⁺) 476,1
40	1331	1-[1-({4-[4-(3,4-Diclorofenil)-1,3-tiazol-2-il]fenilo}carbonilo)acetidin-3-il]-4-(1,3-tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina MS m/z (M+H ⁺) 584,1
45	727	1-{1-[(4-Bromo-3-metilfenilo)carbonilo]acetidin-3-il}-4-(1,3-tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina MS m/z (M+H ⁺) 447,1/449,1
50	786	1-{1-[(4-Bromo-2-metilfenilo)carbonilo]acetidin-3-il}-4-(1,3-tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina MS m/z (M+H ⁺) 447,1/449,1
55	766	1-{1-[(2,2-Dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)carbonilo]acetidin-3-il}-4-(1,3-tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina MS m/z (M+H ⁺) 427,2
60	658	N,N-Dipropil-4-({3-[4-(1,3-tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)bencenosulfonamida MS m/z (M+H ⁺) 520,2
65	816	N-Etil-2-[4-({3-[4-(1,3-tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)fenoxi]acetamida MS m/z (M+H ⁺) 458,3
	874	Fenil[5-({3-[4-(1,3-tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)-1H-pirrol-3-il]metanona MS m/z (M+H ⁺) 450,1
	1332	1-(1,3-Tiazol-2-ilcarbonilo)-4-{1-[(4-[3-(trifluorometilo)fenil]-1,3-tiazol-2-il]fenilo)carbonilo]acetidin-3-il}piperazina MS m/z (M+H ⁺) 584,1
	1333	2-Fenil-6-({3-[4-(1,3-tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)-1H-indol MS m/z (M+H ⁺) 472,2
	1083	1-(1-({5-(4-Clorofenil)-1-(3,4-diclorofenil)-1H-pirazol-3-il}carbonilo)acetidin-3-il)-4-(1,3-tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina MS m/z (M+H ⁺) 601,0

Comp.	Nombre y datos del compuesto
5	788 1-(1-([2,5-Dimetil-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirrol-3-il]carbonilo)acetidin-3-il)-4-(1,3-tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina MS m/z ($M+H^+$) 456,1
10	702 2-Cloro-5-flúor-N-[4-([3-[4-(1,3-tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il]carbonilo)fenilo]benzamido MS m/z ($M+H^+$) 529,0
15	770 1-[1-(3,4-Dihidro-2H-1,5-benzodioxepin-7-ilcarbonilo)acetidin-3-il]-4-(1,3-tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina MS m/z ($M+H^+$) 429,1
20	783 2-Metil-5-([3-[4-(1,3-tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il]carbonilo)-1,3-benzotiazol MS m/z ($M+H^+$) 428,1
25	694 1-(1,3-Tiazol-2-ilcarbonilo)-4-[1-([4-([2,2,2-trifluoroetoxi]metilo)fenilo]carbonilo)acetidin-3-il]piperazina MS m/z ($M+H^+$) 469,2
30	836 N-[2-[4-([3-[4-(1,3-Tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il]carbonilo)fenoxi]etil]acetamida MS m/z ($M+H^+$) 458,3
35	730 1-(1,3-Tiazol-2-ilcarbonilo)-4-(1-[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenilo]carbonilo)acetidin-3-il]piperazina MS m/z ($M+H^+$) 455,1
40	1334 1-[1-([4-[4-(4-Clorofenil)-1H-pirazol-1-il]fenilo]carbonilo)acetidin-3-il]-4-(1,3-tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina MS m/z ($M+H^+$) 533,1
45	1203 1-(4-Fluorofenil)-3-metil-5-([3-[4-(1,3-tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il]carbonilo)-1H-pirazol[3,4-b]piridina MS m/z ($M+H^+$) 506,2
50	1146 3-Metil-5-([3-[4-(1,3-tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il]carbonilo)-1-[3-(trifluorometilo)fenil]-1H-tieno[2,3-c]pirazol MS m/z ($M+H^+$) 561,0
55	1272 1-[1-([4-Metil-2-piridin-4-il-1,3-tiazol-5-il]carbonilo)acetidin-3-il]-4-(1,3-tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina MS m/z ($M+H^+$) 455,1
60	1119 2,3-Difenil-6-([3-[4-(1,3-tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il]carbonilo)-1H-indol MS m/z ($M+H^+$) 548,2
65	824 3-Metil-2-([3-[4-(1,3-tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il]carbonilo)-7,8-dihidropirrolo[1,2-a]tieno[2,3-d]pirimidino-4(6H)-ona MS m/z ($M+H^+$) 485,1
	710 3-([3-[4-(1,3-Tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il]carbonilo)-9H-xanteno-9-ona MS m/z ($M+H^+$) 475,1
	823 5,7-Dicloro-2-metil-3-([3-[4-(1,3-tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il]carbonilo)quinolina MS m/z ($M+H^+$) 490,0
	782 1-(1-[4-(2-Metoxietoxi)fenilo]carbonilo)acetidin-3-il)-4-(1,3-tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina MS m/z ($M+H^+$) 431,3
	698 2-([3-[4-(1,3-Tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il]carbonilo)-9H-fluoreno-9-ona MS m/z ($M+H^+$) 459,1

5	Comp.	Nombre y datos del compuesto
10	1123	1-[1-((4-[4-(3,5-Difluorofenil)-1H-pirazol-1-il]fenilo)carbonilo)acetidin-3-il]-4-(1,3-tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina MS m/z ($M+H^+$) 535,2
15	791	5-Cloro-2,8-dimetil-3-((3-[4-(1,3-tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il)carbonilo)quinolina MS m/z ($M+H^+$) 470,1
20	845	7-Metoxi-2-metil-3-((3-[4-(1,3-tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il)carbonilo)quinolina MS m/z ($M+H^+$) 452,2
25	1412	1-[1-((4-[5-(4-Fluorofenil)-1H-pirazol-1-il]fenilo)carbonilo)acetidin-3-il]-4-(1,3-tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina MS m/z ($M+H^+$) 518,1
30	946	N-Metil-N-fenil-4-((3-[4-(1,3-tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il)carbonilo)bencenosulfonamida MS m/z ($M+H^+$) 526,0
35	1041	2-[4-((3-[4-(1,3-Tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il)carbonilo)fenoxi]-N-[3-(trifluorometilo)fenilo]acetamida MS m/z ($M+H^+$) 574,0
40	1042	4-[[2,5-Dimetil-3-((3-[4-(1,3-tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il)carbonilo)-1H-pirrol-1-il]metilo] bencenosulfonamida MS m/z ($M+H^+$) 544,0
45	947	1-(1-[[4-(Piperidin-1-ilsulfonilo)fenilo]carbonilo)acetidin-3-il]-4-(1,3-tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina MS m/z ($M+H^+$) 504,1
50	1053	1-(4-Clorobencilo)-3-metil-5-((3-[4-(1,3-tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il)carbonilo)-1H-tieno[2,3-c]pirazol MS m/z ($M+H^+$) 542,2
55	952	1-{1-[[9,9-Dimetil-9H-fluoreno-2-il]carbonilo]acetidin-3-il}-4-(1,3-tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina MS m/z ($M+H^+$) 473,0
60	1407	1-[1-((4-Metil-2-[3-(trifluorometilo)fenil]-1,3-tiazol-5-il)carbonilo)acetidin-3-il]-4-(1,3-tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina ¹ H NMR (300 MHz, CD ₃ OD): δ 8,28 (s, 1H), 8,23 (d, 1H), 7,98 (d, 1H), 7,88 (d, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,72 (t, 1H), 4,35-4,81 (m, 6H), 3,92-4,13 (m, 3H), 3,19-3,27 (m, 4H), 2,71 (s, 3H) MS m/z ($M+H^+$) 522,2
65	1384	1-(1-[[2-(4-Clorofenil)-4-metil-1,3-tiazol-5-il]carbonilo]acetidin-3-il)-4-(1,3-tiazol-4-ilcarbonilo)piperazina MS m/z ($M+H^+$) 488,1
	1381	1-(1-[[2-(3-Clorofenil)-4-metil-1,3-tiazol-5-il]carbonilo]acetidin-3-il)-4-(1,3-tiazol-4-ilcarbonilo)piperazina MS m/z ($M+H^+$) 488,1
	1150	1-(1-[[2-(4-Fluorofenil)-4-metil-1,3-tiazol-5-il]carbonilo]acetidin-3-il)-4-(1,3-tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina MS m/z ($M+H^+$) 472,0

5	Comp.	Nombre y datos del compuesto
10	1386	1-(1-[[2-(4-Fluorofenilo)-4-metil-1,3-tiazol-5-il]carbonilo]acetidin-3-il)-4-(1,3-tiazol-4-ilcarbonilo)piperazina MS m/z ($M+H^+$) 472,0
15	1385	1-(1-[[2-Fenil-5-(trifluorometilo)-1,3-oxazol-4-il]carbonilo]acetidin-3-il)-4-(1,3-tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina MS m/z ($M+H^+$) 492,1
20	1378	1-{1-[[2-Metil-5-fenilfurano-3-il]carbonilo]acetidin-3-il}-4-(1,3-tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina MS m/z ($M+H^+$) 437,1
25	1379	1-(1-[[5-Fenil-2-(trifluorometilo)furano-3-il]carbonilo]acetidin-3-il)-4-(1,3-tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina MS m/z ($M+H^+$) 491,1
30	965	1-{1-[[2-[(4-Clorofenoxi)metil]-4-metil-1,3-tiazol-5-il]carbonilo]acetidin-3-il}-4-(1,3-tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina MS m/z ($M+H^+$) 518,11
35	1392	1-(1-[[1-Fenil-5-(trifluorometilo)-1H-pirazol-4-il]carbonilo]acetidin-3-il)-4-(1,3-tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina MS m/z ($M+H^+$) 491,1
40	1403	1-(1-[[2-Fenil-5-(trifluorometilo)-1,3-oxazol-4-il]carbonilo]acetidin-3-il)-4-(1,3-tiazol-4-ilcarbonilo)piperazina MS m/z ($M+H^+$) 492,1
45	1396	1-{1-[[2-Metil-5-fenilfurano-3-il]carbonilo]acetidin-3-il}-4-(1,3-tiazol-4-ilcarbonilo)piperazina MS m/z ($M+H^+$) 437,1
50	1397	1-(1-[[5-Fenil-2-(trifluorometilo)furano-3-il]carbonilo]acetidin-3-il)-4-(1,3-tiazol-4-ilcarbonilo)piperazina MS m/z ($M+H^+$) 491,1
55	966	1-{1-[[2-[(4-Clorofenoxi)metil]-4-metil-1,3-tiazol-5-il]carbonilo]acetidin-3-il}-4-(1,3-tiazol-4-ilcarbonilo)piperazina MS m/z ($M+H^+$) 518,1
60	1477	1-(1-[[1-Fenil-5-(trifluorometilo)-1H-pirazol-4-il]carbonilo]acetidin-3-il)-4-(1,3-tiazol-4-ilcarbonilo)piperazina MS m/z ($M+H^+$) 491,1
65	1395	1-(1-[[2-(3,5-Diclorofenil)-1,3-tiazol-4-il]carbonilo]acetidin-3-il)-4-(1,3-tiazol-4-ilcarbonilo)piperazina MS m/z ($M+H^+$) 507,9/508,8
	923	1-(1-[[3-Bromo-5-(trifluorometilo)fenilo]carbonilo]acetidin-3-il)-4-(1,3-tiazol-4-ilcarbonilo)piperazina MS m/z ($M+H^+$) 503/505
	910	1-(1-[[3-Bromo-5-(trifluorometilo)fenilo]carbonilo]acetidin-3-il)-4-(1,3-tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina MS m/z ($M+H^+$) 503/505
	915	1-{1-[[5-Bromo-2-fluorofenilo]carbonilo]acetidin-3-il}-4-(1,3-tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina MS m/z ($M+H^+$) 453/455

Comp.	Nombre y datos del compuesto
5	912 1-{1-[(3-Bromo-5-fluorofenilo)carbonilo]acetidin-3-il}-4-(1,3-tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 453/455
10	925 1-{1-[(5-Bromo-2-fluorofenilo)carbonilo]acetidin-3-il}-4-(1,3-tiazol-4-ilcarbonilo)piperazina MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 453/455
15	926 1-{1-[(3-Bromo-5-fluorofenilo)carbonilo]acetidin-3-il}-4-(1,3-tiazol-4-ilcarbonilo)piperazina MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 453/455
20	1202 1-(1-{[2-(2-Fluorofenil)-4-metil-1,3-tiazol-5-il]carbonilo}acetidin-3-il)-4-(1,3-tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 472,2
25	1287 1-(1-{[2-(2-Fluorofenil)-4-metil-1,3-tiazol-5-il]carbonilo}acetidin-3-il)-4-(1,3-tiazol-4-ilcarbonilo)piperazina MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 472,2
30	831 1-(1-Metiletil)-5-({3-[4-(1,3-tiazol-4-ilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)-2-(trifluorometilo)-1H-bencimidazol MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 507,1
35	740 1-(1-Metiletil)-5-({3-[4-(1,3-tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)-2-(trifluorometilo)-1H-bencimidazol MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 507,1
40	1432 2-(2-Oxo-2-{3-[4-(1,3-tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}etil)-1,2-bencisotiazol-3(2H)-ona 1,1-dióxido MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 476,1
45	517 2-Fenil-4-[1-(fenilcarbonilo)acetidin-3-il]-1-[(5-(trifluorometilo)-1-benzotiofeno-2-il]carbonilo)piperazina MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 550,03
50	1489 3-Metil-2-fenil-8-({2-fenil-4-[1-(fenilcarbonilo)acetidin-3-il]piperazina-1-il}carbonilo)-4H-cromo-4-ona MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 584,34
55	1490 1-{1-[(5-Fluor-3-metil-1-benzofurano-2-il)carbonilo]acetidin-3-il}-4-(fenilcarbonilo)piperazina MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 422,06
60	526 7-Metoxi-3-metil-2-({3-[4-(fenilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)-1H-indol MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 433,2
65	610 1-[4-({4-[1-(Fenilcarbonilo)acetidin-3-il]piperazina-1-il}carbonilo)fenil]-1H-bencimidazol MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 466,2
	523 1-Ciclohexil-2-metil-5-({4-[1-(fenilcarbonilo)acetidin-3-il]piperazina-1-il}carbonilo)-1H-bencimidazol MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 486,3
	1491 1-{1-[(5-Cloro-1-benzofurano-2-il)carbonilo]acetidin-3-il}-4-(fenilcarbonilo)piperazina MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 424
	611 2-Fenil-5-({4-[1-(fenilcarbonilo)acetidin-3-il]piperazina-1-il}carbonilo)-1H-bencimidazol MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 466,2
	524 1-[(5-Cloro-1-benzofurano-2-il)carbonilo]-4-[1-(fenilcarbonilo)acetidin-3-il]piperazina MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 432,9
	502 1-(Fenilcarbonilo)-4-(1-{[4-(trifluorometilo)ciclohexilo]carbonilo}acetidin-3-il)piperazina MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 424
	503 1-(1-{[4-(4-Clorofenilo)ciclohexilo]carbonilo}acetidin-3-il)-4-(fenilcarbonilo)piperazina MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 466

5	Comp.	Nombre y datos del compuesto
10	648	1-(1,3-Tiazol-4-ilcarbonilo)-4-{1-[(2E)-3-{4-[(trifluorometilo)sulfanilo]fenilo}prop-2-enoil]acetidin-3-il}piperazina MS m/z (M+H ⁺) 483,3
15	644	1-(1,3-Tiazol-4-ilcarbonilo)-4-{1-[[4-(trifluorometilo)ciclohexilo]carbonilo]acetidin-3-il}piperazina MS m/z (M+H ⁺) 431,29
20	643	1-(1-{[4-(4-Clorofenilo)ciclohexilo]carbonilo}acetidin-3-il)-4-(1,3-tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina
25	1481	4-[1-(Bifenil-4-ilcarbonilo)acetidin-3-il]-2-fenil-1-(1,3-tiazol-4-ilcarbonilo)piperazina MS m/z (M+H ⁺) 509,28
30	804	2-Fenil-4-[1-(1,3-tiazol-2-ilcarbonilo)acetidin-3-il]-1-[[5-(trifluorometilo)-1-benzotiofeno-2-il]carbonilo]piperazina MS m/z (M+H ⁺) 557,14
35	905	2-Fenil-4-[1-(1,3-tiazol-4-ilcarbonilo)acetidin-3-il]-1-[[5-(trifluorometilo)-1-benzotiofeno-2-il]carbonilo]piperazina ¹ H NMR (CDCl ₃): δ 89,02 (d, 1H); 8,31 (s, 1H); 8,22 (s, 1H); 8,12 (m, 1H); 7,77 (s, 1H); 7,69 (m, 1H); 7,50 (m, 5H); 7,35 (m, 1H); 5,91 (bm, 1H); 4,83 (m, 1H); 4,64 (m, 1H); 4,48-4,46 (m, 2H); 4,14 (m, 1H); 3,86 (m, 1H); 3,87 (m, 1H); 3,51 (m, 1H); 3,12 (t, 1H); 2,97 (m, 1H). MS m/z (M+H ⁺) 557,18
40	1436	3-Metil-2-fenil-8-{[2-fenil-4-[1-(1,3-tiazol-4-ilcarbonilo)acetidin-3-il]piperazina-1-il]carbonilo}-4H-cromo-4-ona MS m/z (M+H ⁺) 591,26
45	854	3-Metil-2-fenil-8-{[2-fenil-4-[1-(1,3-tiazol-2-ilcarbonilo)acetidin-3-il]piperazina-1-il]carbonilo}-4H-cromo-4-ona MS m/z (M+H ⁺) 591,24
50	1307	1-(1-1{[5-(4-Clorofenil)-1H-pirrol-2-il]carbonilo}acetidin-3-il)-4-(1,3-tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina MS m/z (M+H ⁺) 256
55	1122	1-{1-[[5-Feniltiofeno-2-il]carbonilo]acetidin-3-il}-4-(1,3-tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina ¹ H NMR (CDCl ₃): δ 7,99 (d, 1H); 7,88 (d, 1H); 7,71 9m, 2H); 7,52-7,32 (m, 4H); 4,75 (b, 4H); 4,0 (bm, 3H); 3,22 (bm, 4H) MS m/z (M+H ⁺) 439,16
60	1473	1-(1-{[5-(4-Clorofenil)-1,3-oxazol-4-il]carbonilo}acetidin-3-il)-4-(1,3-tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina MS m/z (M+H ⁺) 458,13
65	838	1-Metil-3-({3-[4-(1,3-tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)-1H-indol MS m/z (M+H ⁺) 410,12
	796	1,2-Dimetil-3-({3-[4-(1,3-tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)-1H-indol MS m/z (M+H ⁺) 424,21
	1475	1-{1-[[3-Fenil-1H-pirazol-4-il]carbonilo]acetidin-3-il}-4-(1,3-tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina MS m/z (M+H ⁺) 323,13
	993	1-Bencilo-3-({3-[4-(1,3-tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)-1H-indol MS m/z (M+H ⁺) 486
	850	1-{1-[[6-Metoxi-3-metil-1-benzofurano-2-il]carbonilo]acetidin-3-il}-4-(1,3-tiazol-4-ilcarbonilo)piperazina MS m/z (M+H ⁺) 441,1

Comp.	Nombre y datos del compuesto
5	721 1-{1-[(6-Metoxi-3-metil-1-benzofurano-2-il)carbonilo]acetidin-3-il}-4-(1,3-tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina MS m/z (M+H ⁺) 441,1
10	862 1-{1-[(5-Flúor-3-metil-1-benzofurano-2-il)carbonilo]acetidin-3-il}-4-(1,3-tiazol-4-ilcarbonilo)piperazina MS m/z (M+H ⁺) 429,1
15	751 1-{1-[(5-Flúor-3-metil-1-benzofurano-2-il)carbonilo]acetidin-3-il}-4-(1,3-tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina MS m/z (M+H ⁺) 429,1
20	840 7-Metoxi-3-metil-2-({3-[4-(1,3-tiazol-4-ilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)-1H-indol MS m/z (M+H ⁺) 440,1
25	760 7-Metoxi-3-metil-2-({3-[4-(1,3-tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)-1H-indol MS m/z (M+H ⁺) 440,1
30	1442 6-Flúor-2-({3-[4-(1,3-tiazol-4-ilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)-1H-bencimidazol MS m/z (M+H ⁺) 415
35	846 7-Metoxi-3-metil-2-({4-[1-(1,3-tiazol-2-ilcarbonilo)acetidin-3-il]piperazina-1-il}carbonilo)-1H-indol MS m/z (M+H ⁺) 439,7/ 440,3
40	871 1-{1-[(7-Flúor-3-metil-1-benzofurano-2-il)carbonilo]acetidin-3-il}-4-(1,3-tiazol-4-ilcarbonilo)piperazina MS m/z (M+H ⁺) 428,8
45	857 7-Metoxi-3-metil-2-({4-[1-(1,3-tiazol-4-ilcarbonilo)acetidin-3-il]piperazina-1-il}carbonilo)-1H-indol MS m/z (M+H ⁺) 440,1
50	755 5-Cloro-3-metil-2-({3-[4-(1,3-tiazol-4-ilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)-1H-indol MS m/z (M+H ⁺) 444,1
55	1443 5-Flúor-2-({3-[4-(1,3-tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)-1H-bencimidazol MS m/z (M+H ⁺) 415,2
60	794 1-{1-[(7-Flúor-3-metil-1-benzofurano-2-il)carbonilo]acetidin-3-il}-4-(1,3-tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina MS m/z (M+H ⁺) 428,8
65	688 5-Cloro-3-metil-2-({3-[4-(1,3-tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)-1H-indol ¹ H NMR (CDCl ₃): δ 7,88 (d, 1H); 7,78 (d, 1H); 7,5 (m, 1H); 7,27 (m, 1H); 7,12 (m, 1H); 4,16 (bm, 1H); 4,32 (bm, 2H); 3,16 (m, 3H); 2,36 (s, 3H) MS m/z (M+H ⁺) 443,1
	1293 1-[4-({3-[4-(1,3-Tiazol-4-ilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)fenil]-1H-bencimidazol MS m/z (M+H ⁺) 472,83

Comp.	Nombre y datos del compuesto
5	1223 1-[4-({3-[4-(1,3-Tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)fenil]-1H-bencimidazol MS m/z (M+H ⁺) 473,1
10	1305 1-[4-({4-[1-(1,3-Tiazol-4-ilcarbonilo)acetidin-3-il]piperazina-1-il}carbonilo)fenil]-1H-bencimidazol MS m/z (M+H ⁺) 473,1
15	1298 1-[4-({4-[1-(1,3-Tiazol-2-ilcarbonilo)acetidin-3-il]piperazina-1-il}carbonilo)fenil]-1H-bencimidazol MS m/z (M+H ⁺) 473,1
20	732 1-Ciclohexilo-2-metil-5-({3-[4-(1,3-tiazol-2-il}carbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)-1H-bencimidazol MS m/z (M+H ⁺) 493,2
25	793 1-Ciclohexil-2-metil-5-({4-[1-(1,3-tiazol-2-ilcarbonilo)acetidin-3-il]piperazina-1-il}carbonilo)-1H-bencimidazol MS m/z (M+H ⁺) 493,2
30	814 1-{{3-Metil-6-(trifluorometilo)-1-benzotiofeno-2-il}carbonilo}-4-(1-{{4-(trifluorometilo)-1,3-tiazol-2-il}carbonilo}acetidin-3-il)piperazina MS m/z (M+H ⁺) 563,1
35	800 2-Ciclohexil-5-({3-[4-(1,3-tiazol-4-ilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)-1H-bencimidazol MS m/z (M+H ⁺) 479,1
40	735 2-Ciclohexil-5-({3-[4-(1,3-tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)-1H-bencimidazol MS m/z (M+H ⁺) 479,1
45	827 2-Ciclohexil-5-({4-[1-(1,3-tiazol-2-ilcarbonilo)acetidin-3-il]piperazina-1-il}carbonilo)-1H-bencimidazol MS m/z (M+H ⁺) 479,1
50	853 2-Ciclohexil-5-({4-[1-(1,3-tiazol-4-ilcarbonilo)acetidin-3-il]piperazina-1-il}carbonilo)-1H-bencimidazol MS m/z (M+H ⁺) 479,1
55	1299 2-Fenil-5-({3-[4-(1,3-tiazol-4-ilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)-1H-bencimidazol MS m/z (M+H ⁺) 473,1
60	1194 2-Fenil-5-({3-[4-(1,3-tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)-1H-bencimidazol MS m/z (M+H ⁺) 473,1
65	1271 2-Fenil-5-({4-[1-(1,3-tiazol-2-ilcarbonilo)acetidin-3-il]piperazina-1-il}carbonilo)-1H-bencimidazol MS m/z (M+H ⁺) 473,1
	1444 1-{1-[(5-Cloro-1-benzofurano-2-il)carbonilo]acetidin-3-il}-4-(1,3-tiazol-4-ilcarbonilo)piperazina MS m/z (M+H ⁺) 431
	818 1-{1-[(5-Cloro-1-benzofurano-2-il)carbonilo]acetidin-3-il}-4-(1,3-tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina MS m/z (M+H ⁺) 431

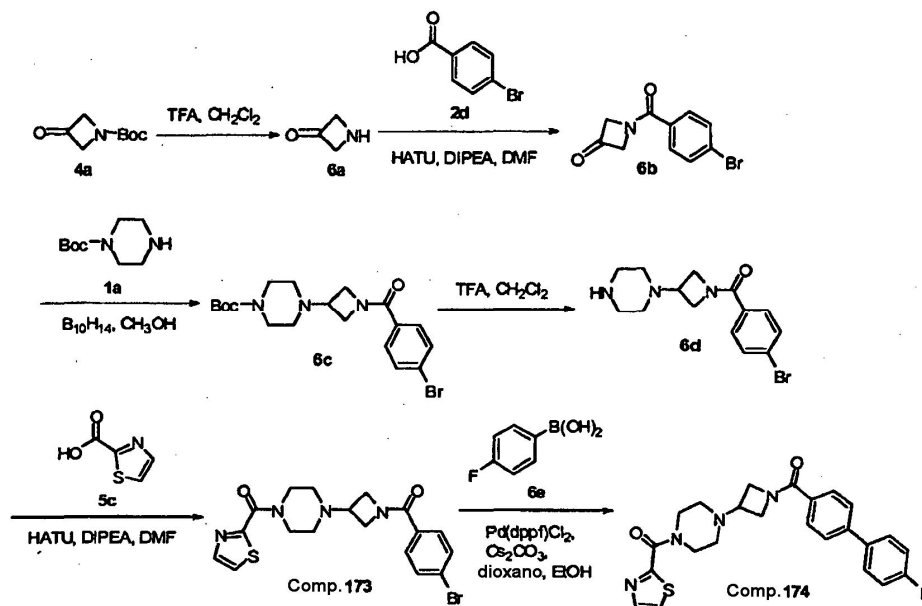
Comp.	Nombre y datos del compuesto
5	785 1-[(5-Cloro-1-benzofurano-2-il)carbonilo]-4-[1-(1,3-tiazol-2-il)carbonilo]acetidin-3-il]piperazina MS m/z ($M+H^+$) 430,86
10	809 1-[(5-Cloro-1-benzofurano-2-il)carbonilo]-4-[1-(1,3-tiazol-4-il)carbonilo]acetidin-3-il]piperazina MS m/z ($M+H^+$) 430,93
15	1000 2-(2-Feniletilo)-5-({3-[4-(1,3-tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)-1H-bencimidazol MS m/z ($M+H^+$) 501,1
20	1001 2-Bencilo-6-({4-[1-(1,3-tiazol-2-ilcarbonilo)acetidin-3-il]piperazina-1-il}carbonilo)-1H-bencimidazol MS m/z ($M+H^+$) 486,9
25	855 5-Cloro-2-({3-[4-(1,3-tiazol-4-ilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)-1,3-benzotiazol MS m/z ($M+H^+$) 447,6
30	1002 2-(2-Feniletilo)-6-({4-[1-(1,3-tiazol-4-ilcarbonilo)acetidin-3-il]piperazina-1-il}carbonilo)-1H-bencimidazol MS m/z ($M+H^+$) 501,1
35	728 5-Cloro-2-({3-[4-(1,3-tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)-1,3-benzotiazol MS m/z ($M+H^+$) 448
40	764 5-Cloro-2-({4-[1-(1,3-tiazol-2-ilcarbonilo)acetidin-3-il]piperazina-1-il}carbonilo)-1,3-benzotiazol MS m/z ($M+H^+$) 448
45	1003 2-Bencilo-5-({3-[4-(1,3-tiazol-4-ilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)-1H-bencimidazol MS m/z ($M+H^+$) 487
50	1004 2-Bencilo-5-({3-[4-(1,3-tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)-1H-bencimidazol MS m/z ($M+H^+$) 487
55	821 5-Cloro-2-({4-[1-(1,3-tiazol-4-ilcarbonilo)acetidin-3-il]piperazina-1-il}carbonilo)-1,3-benzotiazol MS m/z ($M+H^+$) 448,1
60	779 4-Cloro-6-({3-[4-(1,3-tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)-2-(trifluorometilo)quinolina MS m/z ($M+H^+$) 5,1
65	848 4-Cloro-6-({3-[4-(1,3-tiazol-4-ilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)-2-(trifluorometilo)quinolina MS m/z ($M+H^+$) 509,72
	859 4-Cloro-6-({4-[1-(1,3-tiazol-4-ilcarbonilo)acetidin-3-il]piperazina-1-il}carbonilo)-2-(trifluorometilo)quinolina MS m/z ($M+H^+$) 510
	842 4-Cloro-6-({4-[1-(1,3-tiazol-2-ilcarbonilo)acetidin-3-il]piperazina-1-il}carbonilo)-2-(trifluorometilo)quinolina MS m/z ($M+H^+$) 510
	756 2-({3-[4-(1,3-Tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)-6-(trifluorometilo)-1H-indol MS m/z ($M+H^+$) 463,81

Comp.	Nombre y datos del compuesto
5	828 2-({3-[4-(1,3-Tiazol-4-ilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)-6-(trifluorometilo)-1H-indol MS m/z (M+H ⁺) 463,81
10	1445 2-({3-[4-(Isotiazol-5-ilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)-6-(trifluorometilo)-1H-indol MS m/z (M+H ⁺) 463,81
15	747 2-({4-[1-(1,3-Tiazol-2-ilcarbonilo)acetidin-3-il]piperazina-1-il}carbonilo)-5-(trifluorometilo)-1H-indol MS m/z (M+H ⁺) 464,1
20	772 2-({4-[1-(1,3-Tiazol-4-ilcarbonilo)acetidin-3-il]piperazina-1-il}carbonilo)-5-(trifluorometilo)-1H-indol MS m/z (M+H ⁺) 464,1
25	726 1-{{3-Metil-6-(trifluorometilo)-1-benzotiofeno-2-il}carbonilo}-4-[1-(1,3-tiazol-5-ilcarbonilo)acetidin-3-il]piperazina MS m/z (M+H ⁺) 494,97
30	731 1-{{3-Metil-6-(trifluorometilo)-1-benzotiofeno-2-il}carbonilo}-4-[-(1H-pirrol-2-ilcarbonilo)acetidin-3-il]piperazina MS m/z (M+H ⁺) 477,02
35	748 1-{{3-Metil-6-(trifluorometilo)-1-benzotiofeno-2-il}carbonilo}-4-[1-(1H-pirrol-3-ilcarbonilo)acetidin-3-il]piperazina MS m/z (M+H ⁺) 477,02
40	844 2-({3-[4-(1,3-Tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)-6-(trifluorometilo)furo[2,3-b]piridina MS m/z (M+H ⁺) 466,1
45	808 2-({3-[4-(1,3-Tiazol-4-ilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)-6-(trifluorometilo)furo[2,3-b]piridina MS m/z (M+H ⁺) 465,98
50	1446 2-({3-[4-(1H-Pirrol-2-ilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)-6-(trifluorometilo)furo[2,3-b]piridina MS m/z (M+H ⁺) 448,2
55	860 2-({4-[1-(1,3-Tiazol-2-ilcarbonilo)acetidin-3-il]piperazina-1-il}carbonilo)-6-(trifluorometilo)furo[2,3-b]piridina MS m/z (M+H ⁺) 466
60	678 1-[1-(Fenoxatiin-2-ilcarbonilo)acetidin-3-il]-4-(1H-pirrol-2-ilcarbonilo)piperazina ¹ HNMR (CDCl ₃): δ 7,38 (m, 2H); 7,19-6,84 (m, 5H); 6,88 (m, 1H); 6,56 (m, 1H); 6,13 (m, 1H); 4,67-4,21 (m, 3H); 4,12-3,90 (bd, 4H); 3,25 (bm, 3H) MS m/z (M+H ⁺) 461,2
65	799 2-({3-[4-(1,3-Tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)-6-(trifluorometilo)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina MS m/z (M+H ⁺) 465,2
	865 2-({3-[4-(1,3-Tiazol-4-ilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)-6-(trifluorometilo)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina MS m/z (M+H ⁺) 465,1
	1447 2-({3-[4-(1H-Pirrol-2-ilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)-6-(trifluorometilo)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina MS m/z (M+H ⁺) 447,1

5	Comp.	Nombre y datos del compuesto
10	1448	5-Bromo-2-({3-[4-(1,3-tiazol-4-ilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)furo[2,3-b]piridina MS m/z (M+H ⁺) 477,1
15	864	5-Bromo-2-({3-[4-(1,3-tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)furo[2,3-b]piridina MS m/z (M+H ⁺) 477,1
20	1449	5-Bromo-2-({4-[1-(1,3-tiazol-4-ilcarbonilo)acetidin-3-il]piperazina-1-il}carbonilo)furo[2,3-b]piridina MS m/z (M+H ⁺) 477,1
25	696	5-Cloro-1,3-dimetil-2-({3-[4-(1,3-tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)-1H-indol MS m/z (M+H ⁺) 458,2
30	758	5-Cloro-1,3-dimetil-2-({3-[4-(1,3-tiazol-4-ilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)-1H-indol MS m/z (M+H ⁺) 458,1
35	762	5-Cloro-1,3-dimetil-2-({4-[1-(1,3-tiazol-2-ilcarbonilo)acetidin-3-il]piperazina-1-il}carbonilo)-1H-indol MS m/z (M+H ⁺) 485,1
40	839	5-Cloro-1,3-dimetil-2-({4-[1-(1H-pirrol-2-ilcarbonilo)acetidin-3-il]piperazina-1-il}carbonilo)-1H-indol MS m/z (M+H ⁺) 440,2
45	774	3-Bromo-2-({3-[4-(1,3-tiazol-4-ilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)-6-(trifluorometilo)-1H-pirrol[2,3-b]piridina MS m/z (M+H ⁺) 543,1
50	733	5-Cloro-1,3-dimetil-2-({3-[4-(1H-pirrol-2-ilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)-1H-indol MS m/z (M+H ⁺) 440,2
55	675	3-Bromo-2-({3-[4-(1,3-tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)-6-(trifluorometilo)-1H-pirrol[2,3-b]piridina MS m/z (M+H ⁺) 543,1
60	739	3-Bromo-2-({3-[4-(1H-pirrol-2-ilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)-6-(trifluorometilo)-1H-pirrol[2,3-b]piridina MS m/z (M+H ⁺) 525,2
65	746	3-Bromo-2-({4-[1-(1,3-tiazol-2-ilcarbonilo)acetidin-3-il]piperazina-1-il}carbonilo)-6-(trifluorometilo)-1H-pirrol[2,3-b]piridina MS m/z (M+H ⁺) 543
	863	2-({3-[4-(1,3-Tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)-5-(trifluorometilo)-1H-pirrol[3,2-b]piridina MS m/z (M+H ⁺) 465,1
	830	2-({4-[1-(1,3-Tiazol-4-ilcarbonilo)acetidin-3-il]piperazina-1-il}carbonilo)-5-(trifluorometilo)-1H-pirrol[3,2-b]piridina MS m/z (M+H ⁺) 465,1

Comp.	Nombre y datos del compuesto
1450	2-({3-[4-(1,3-tiazol-4-ilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)-5-(trifluorometilo)-1H-pirrol[3,2-b]piridina MS m/z (M+H ⁺) 465,1
719	5-Flúor-3-metil-2-({3-[4-(1,3-tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)-1H-indol MS m/z (M+H ⁺) 428,3
852	6-Bromo-7-metil-2-({3-[4-(1,3-tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)imidazo[1,2-a]piridina MS m/z (M+H ⁺) 495,1
1451	6-Bromo-7-metil-2-({3-[4-(1H-pirrol-2-ilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)imidazo[1,2-a]piridina MS m/z (M+H ⁺) 472,8
1452	8-Bromo-6-cloro-2-({3-[4-(1,3-tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)imidazo[1,2-a]piridina MS m/z (M+H ⁺) 472,8
1453	2-({3-[4-(1,3-tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)-6-(trifluorometilo)imidazo[1,2-b]piridina MS m/z (M+H ⁺) 465,1
682	5-Bromo-3-metil-2-({3-[4-(1,3-tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)-1H-indol MS m/z (M+H ⁺) 488,1
868	6-Bromo-3-metil-2-({3-[4-(1,3-tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)imidazo[1,2-a]piridina MS m/z (M+H ⁺) 490,1
873	6-Bromo-2-({3-[4-(1,3-tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)imidazo[1,2-b]piridina MS m/z (M+H ⁺) 475
825	6-Bromo-3-metil-2-({3-[4-(1H-pirrol-2-ilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)imidazo[1,2-a]piridina MS m/z (M+H ⁺) 471,1
792	6-Bromo-2-({3-[4-(1,3-tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)-1H-indol MS m/z (M+H ⁺) 476,1
953	(2R,6S)-2,6-Dimetil-4-(1,3-tiazol-2-ilcarbonilo)-1-({6-(trifluorometilo)-1-benzotiofeno-2-il}carbonilo)acetidin-3-il)piperazina MS m/z (M+H ⁺) 509,0

Ejemplo 6



- A. **Acetidin-3-ona, 6a.** El compuesto indicado **6a** se preparó usando el método descrito en el ejemplo 1, sustituyendo el compuesto **4a** por el compuesto **1c** en el procedimiento B. El compuesto crudo **6a** se usó en la reacción siguiente sin más purificación. MS m/z ($M+H^+$ +CF₃CO₂H) 186,1.
- B. **1-(4-Bromo-benzoilo)-acetidin-3-ona, 6b.** El compuesto indicado **6b** se preparó usando el método descrito en el ejemplo 1, sustituyendo el compuesto **6a** por el compuesto **1g** y sustituyendo el compuesto **2d** por el compuesto **1h** en el procedimiento E. El compuesto crudo **6b** se usó en la reacción siguiente sin más purificación. MS m/z ($M+H^+$) 419,
- C. **4-[1-(4-Bromo-benzoilo)-acetidin-3-il]-piperazina-1-ácido carboxílico tert-butilo éster, 6c.** El compuesto indicado **6c** se preparó usando el método descrito en el ejemplo 4, sustituyendo el compuesto **6b** por el compuesto **4a** y sustituyendo el compuesto **1a** por el compuesto **2a** en el procedimiento A. El producto crudo **6c** se purificó a través de cromatografía en columna flash. MS m/z ($M+H^+$) 424,0/426,1.
- D. **(4-Bromo-fenil)-(3-piperazina-1-il-acetidin-1-il)-metanona, 6d.** El compuesto indicado **6d** se preparó usando el método descrito en el ejemplo 1, sustituyendo el compuesto **6c** por el compuesto **1c** en el procedimiento B. El producto crudo **6d** se usó en la siguiente reacción sin más purificación. MS m/z ($M+H^+$) 324,08/326,08.
- E. **1-{1-[(4-Bromofenilo)carbonilo]acetidin-3-il}-4-(1,3-tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina, Comp. 173** El compuesto indicado **Comp. 173** se preparó usando el método descrito en el ejemplo 1, sustituyendo el compuesto **6d** por el compuesto **1g** y sustituyendo el compuesto **5c** por el compuesto **1h** en el procedimiento E. El producto crudo **Comp. 173** se usó en la reacción siguiente sin más purificación. MS m/z ($M+H^+$) 435,0/437,0.
- F. **1-{1-[(4'-Fluorobifenil-4-il)carbonilo]acetidin-3-il}-4-(1,3-tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina, Comp. 174.** A una suspensión del compuesto **173** (0,05 g, 0,115 mmol), compuesto **6e** (0,0193 g, 0,14 mmol), y Cs₂CO₃ (0,094 g, 0,288 mmol) en dioxano (3 mL) y EtOH (1 mL) se añadió Pd(dppf)Cl₂ (0,0084 g, 0,0115 mmol). La mezcla reacción se agitó a 80 °C durante 3 h. Después de enfriar, el sólido se eliminó a través de filtración y se lavó con CH₃OH. El líquido filtrado se concentró. El compuesto crudo **174** se purificó por cromatografía en fase inversa. ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD): δ 7,97 (d, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,65-7,79 (m, 6H), 7,21 (t, 2H), 4,67 (m, 3H), 4,52 (m, 1H), 4,43 (m, 1H), 4,31 (m, 1H), 3,98 (m, 2H), 3,89 (m, 1H), 3,11 (m, 4H); MS m/z ($M+H^+$) 451,2 (calculado para C₂₄H₂₃FN₄O₂S, 450,54).

Siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 6, y sustituyendo los reactivos adecuados, materiales de partida y los métodos de purificación conocidos por los expertos en la técnica, se prepararon los siguientes compuestos de la presente invención:

Comp.	Nombre y datos del compuesto
175	1-{1-[(3',4'-Diclorobifenil-4-il)carbonilo]acetidin-3-il}-4-(1,3-tiazol-2-il)carbonilo)piperazina ¹ H NMR (300 MHz, CD ₃ OD): δ 7,98 (d, 1H), 7,88 (d, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,77 (m, 4H), 7,62 (m, 2H), 4,54-4,81 (m, 4H) 4,46 (m, 1H), 4,38 (m, 1H), 4,04 (m, 3H), 3,25 (m, 4H); LC/MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 501,0/503,1 (calculado para C ₂₄ H ₂₂ Cl ₂ N ₄ O ₂ , 501,44)
176	1-{1-[(3'-Metilbifenil-4-il)carbonilo]acetidin-3-il}-4-(1,3-tiazol-2-il)carbonilo)piperazina ¹ H NMR (300 MHz, CD ₃ OD): δ 7,97 (d, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,74 (m, 4H), 7,45 (m, 2H), 7,35 (t, 1H), 7,22 (d, 1H), 4,68 (m, 3H), 4,53 (m, 1H), 4,44 (m, 1H), 4,32 (m, 1H), 3,87-4,05 (m, 3H), 3,15 (m, 4H); LC/MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 447,1 (calculado para C ₂₅ H ₂₆ N ₄ O ₂ S, 446,58)
177	1-{1-[(5'-Flúor-2'-metilbifenil-4-il)carbonilo]acetidin-3-il}-4-(1,3-tiazol-2-il)carbonilo)piperazina ¹ H NMR (300 MHz, CD ₃ OD): δ 7,97 (d, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,76 (d, 2H), 7,46 (d, 2H), 7,30 (dd, 1H), 7,02 (td, 1H), 6,94 (dd, 1H), 4,68 (m, 3H), 4,55 (m, 1H), 4,44 (m, 1H), 4,33 (m, 1H), 4,01 (m, 2H), 3,92 (m, 1H), 3,14 (m, 4H); LC/MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 465,1 (calculado para C ₂₅ H ₂₅ FN ₄ O ₂ S, 464,57)
178	1-{1-[(3'-Cloro-4'-fluorobifenil-4-il)carbonilo]acetidin-3-il}-4-(1,3-tiazol-2-il)carbonilo)piperazina ¹ H NMR (300 MHz, CD ₃ OD): δ 7,97 (d, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,80 (dd, 1H), 7,76 (m, 4H), 7,64 (m, 1H), 7,36 (t, 1H), 4,68 (m, 3H), 4,52 (m, 1H), 4,45 (m, 1H), 4,32 (m, 1H), 3,89-4,06 (m, 3H), 3,16 (m, 4H); LC/MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 485,1 (calculado para C ₂₄ H ₂₂ ClFN ₄ O ₂ S, 484,98)
179	1-{1-[(2',4'-Difluorobifenil-4-il)carbonilo]acetidin-3-il}-4-(1,3-tiazol-2-il)carbonilo)piperazina ¹ H NMR (300 MHz, CD ₃ OD): δ 7,97 (d, 1H), 7,87(d, 1H), 7,77 (d, 2H), 7,65 (d, 2H), 7,55 (m, 1H), 7,10 (m, 2H), 4,65 (m, 3H), 4,50 (m, 1H), 4,42 (m, 1H), 4,30 (m, 1H), 3,97 (m, 2H), 3,86 (m, 1H), 3,07 (m, 4H); LC/MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 469,0 (calculado para C ₂₄ H ₂₂ F ₂ N ₄ O ₂ S, 468,53)
180	1-{1-[(3'-Metoxibifenil-4-il)carbonilo]acetidin-3-il}-4-(1,3-tiazol-2-il)carbonilo)piperazina ¹ H NMR (300 MHz, CD ₃ OD): δ 7,97 (d, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,75 (m, 4H), 7,39 (t, 1H), 7,22 (d, 1H), 7,18 (t, 1H), 6,97 (dd, 1H), 4,67 (m, 3H), 4,51 (m, 1H), 4,43 (m, 1H), 4,32 (m, 1H), 3,96 (m, 3H), 3,86 (s, 3H), 3,15 (m, 4H); LC/MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 463,2 (calculado para C ₂₅ H ₂₆ N ₄ O ₃ S, 462,57)
181	1-{1-[(4-(1,3-Benzodioxol-5-il)fenilo)carbonilo]acetidin-3-il}-4-(1,3-tiazol-2-il)carbonilo)piperazina ¹ H NMR (300 MHz, CD ₃ OD): δ 7,98 (d, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,70 (m, 4H), 7,16 (m, 2H), 6,92 (d, 1H), 6,01 (s, 2H), 4,69 (m, 3H), 4,54 (m, 1H), 4,44 (m, 1H), 4,33(m, 1H), 3,97 (m, 3H), 3,17 (m, 4H); LC/MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 477,1 (calculado para C ₂₅ H ₂₄ N ₄ O ₄ S, 476,56)
182	1-{1-[(4-Naftalen-2-ilfenilo)carbonilo]acetidin-3-il}-4-(1,3-tiazol-2-il)carbonilo)piperazina ¹ H NMR (300 MHz, CD ₃ OD): δ 7,79-8,01 (m, 11H), 7,50- 7,56 (m, 2H), 4,60 (m, 1H), 4,49 (m, 1H), 4,37 (m, 1H), 4,27 (m, 1H), 4,08 (m, 4H), 3,95 (m, 1H), 3,14 (m, 4H); LC/MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 483,1 (calculado para C ₂₈ H ₂₆ N ₄ O ₂ S, 482,61)
183	1-{1-[(3'-Nitrobifenil-4-il)carbonilo]acetidin-3-il}-4-(1,3- tiazol-2-il)carbonilo)piperazina ¹ H NMR (300 MHz, CD ₃ OD): δ 8,53 (t, 1H), 8,29 (m, 1H), 8,10 (m, 1H), 7,97 (d, 1H), 7,82-7,90 (m, 5H), 7,75 (t, 1H), 4,69 (m, 3H), 4,55 (m, 1H), 4,46 (m, 1H), 4,34 (m, 1H), 3,88- 4,07 (m, 3H), 3,15 (m, 4H); LC/MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 478,2 (calculado para C ₂₄ H ₂₃ N ₅ O ₄ S, 477,55)
184	5-[4-({3-[4-(1,3-Tiazol-2-il)carbonilo]piperazina-1-il}acetidin-1-il)carbonilo)fenilo]quinolina ¹ H NMR (300 MHz, CD ₃ OD): δ 9,14 (d, 1H), 8,80 (d, 1H), 8,24 (d, 1H), 8,13 (dd, 1H), 7,97 (d, 1H), 7,89 (m, 5H), 7,68 (m, 2H), 4,70 (m, 3H), 4,60 (m, 1H), 4,47 (m, 1H), 4,36 (m, 1H), 4,00 (m, 2H), 3,91 (m, 1H), 3,12 (m, 4H); LC/MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 484,2 (calculado para C ₂₇ H ₂₅ N ₅ O ₂ S, 483,6)

Comp.	Nombre y datos del compuesto
5	185 1-{1-[(2',4'-Dimetoxibifenil-4-il)carbonilo]acetidin-3-il}-4-(fenilcarbonilo)piperazina LC/MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 486,1
10	186 1-(Fenilcarbonilo)-4-(1-{[3'-(trifluorometilo)bifenil-4-il]carbonilo}acetidin-3-il)piperazina ¹ H NMR (300 MHz, CD ₃ OD): δ 7,94 (m, 2H), 7,80 (m, 4H), 7,70 (m, 2H), 7,45-7,53 (m, 5H), 4,66 (m, 1H), 4,52 (m, 1H), 4,44 (m, 1H), 4,31 (m, 1H), 3,95 (m, 1H), 3,84 (m, 4H), 3,10 (m, 4H); LC/MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 494,1 (calculado para C ₂₈ H ₂₆ F ₃ N ₃ O ₂ , 493,53)
15	187 1-{1-[(2'-Fluorobifenil-4-il)carbonilo]acetidin-3-il}-4-(fenilcarbonilo)piperazina LC/MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 444,1
20	188 1-(1-{[3'-(1-Metiletoxi)bifenil-4-il]carbonilo}acetidin-3-il)-4-(fenilcarbonilo)piperazina ¹ H NMR (300 MHz, CD ₃ OD): δ 7,73 (m, 4H), 7,48 (m, 5H), 7,36 (t, 1H), 7,19 (d, 1H), 7,14 (t, 1H), 6,94 (dd, 1H), 4,19- 4,82 (m, 5H), 3,83 (m, 5H), 2,98 (m, 4H), 1,34 (d, 6H); LC/MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 484,2 (calculado para C ₃₀ H ₃₃ N ₃ O ₃ , 483,62)
25	189 1-(Fenilcarbonilo)-4-(1-{[4'-(trifluorometoxi)bifenil-4-il]carbonilo}acetidin-3-il)piperazina LC/MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 510,1
30	190 1-(1-{[4-(2-Fluoropiridin-4-il)fenilo]carbonilo}acetidin-3-il)-4-(fenilcarbonilo)piperazina LC/MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 445,2
35	191 1-{1-[(3'-Fluor-4'-metoxibifenil-4-il)carbonilo]acetidin-3-il}-4-(fenilcarbonilo)piperazina LC/MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 474,1
40	192 Metil 4'-({[3-[4-(fenilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il]carbonilo)bifenil-4-carboxilato LC/MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 484,2
45	193 1-(Fenilcarbonilo)-4-{1-[(3',4',5'-trifluorobifenil-4-il)carbonilo]acetidin-3-il}piperazina LC/MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 480,1
50	194 N,N-Dietil-4'-({[3-[4-(fenilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il]carbonilo)bifenil-3-carboxamido LC/MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 525,3
55	195 1-{1-[(3'-Fluorobifenil-4-il)carbonilo]acetidin-3-il}-4-(fenilcarbonilo)piperazina ¹ H NMR (300 MHz, CD ₃ OD): δ 7,76 (m, 4H), 7,38-7,54 (m, 8H), 7,13 (m, 1H), 4,66 (m, 1H), 4,53 (m, 1H), 4,43 (m, 1H), 4,31 (m, 1H), 3,95 (m, 1H), 3,83 (m, 4H), 3,11 (m, 4H); LC/MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 444,1 (calculado para C ₂₇ H ₂₆ FN ₃ O ₂ , 443,53)
60	196 1-(Fenilcarbonilo)-4-(1-{[2'-(trifluorometoxi)bifenil-4-il]carbonilo}acetidin-3-il)piperazina ¹ H NMR (300 MHz, CD ₃ OD): δ 7,77(d, 2H), 7,60 (d, 2H), 7,39-7,55 (m, 9H), 4,68 (m, 1H), 4,57 (m, 1H), 4,45 (m, 1H), 4,33 (m, 1H), 3,97 (m, 1H), 3,83 (m, 4H), 3,13 (m, 4H); LC/MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 510,1 (calculado para C ₂₈ H ₂₆ F ₃ N ₃ O ₃ , 509,53)
65	197 1-{1-[(4'-Metilbifenil-4-il)carbonilo]acetidin-3-il}-4-(fenilcarbonilo)piperazina LC/MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 440,2
	198 1-(1-{[2'-(1-Metiletoxi)bifenil-4-il]carbonilo}acetidin-3-il)-4-(fenilcarbonilo)piperazina LC/MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 484,2
	199 Metil 4'-({[3-[4-(fenilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il]carbonilo)bifenil-2-carboxilato LC/MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 484,2
	200 1-{1-[(4'-Fluor-2'-metoxibifenil-4-il)carbonilo]acetidin-3-il}-4-(fenilcarbonilo)piperazina LC/MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 474,3

Comp.	Nombre y datos del compuesto
5	201 1-{1-[(2',3'-Dimetoxibifenil-4-il)carbonilo]acetidin-3-il}-4-(fenilcarbonilo)piperazina LC/MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 486,3
10	202 1-{1-[(2',5'-Difluorobifenil-4-il)carbonilo]acetidin-3-il}-4-(fenilcarbonilo)piperazina LC/MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 462,1
15	203 1-{1-[(2'-Flúor-6'-metoxibifenil-4-il)carbonilo]acetidin-3-il}-4-(fenilcarbonilo)piperazina LC/MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 474,3
20	204 1-{1-[(2',3'-Difluorobifenil-4-il)carbonilo]acetidin-3-il}-4-(fenilcarbonilo)piperazina LC/MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 462,1
25	205 N,N-Dimetil-N'-[4'-({3-[4-(fenilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)bifenil-3-il]sulfamida ¹ H NMR (300 MHz, CD ₃ OD): δ 7,73 (dd, 4H), 7,33-7,54 (m, 8H), 7,23 (dt, 1H), 4,18-4,72 (m, 4H), 3,83 (m, 5H), 3,01 (m, 4H), 2,80 (s, 6H); LC/MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 548,3 (calculado para C ₂₉ H ₃₃ N ₅ O ₄ S, 547,68)
30	206 4'-({3-[4-(1,3-Tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)bifenil-3-ácido carboxílico LC/MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 477,1
35	207 [4'-({3-[4-(1,3-Tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)bifenil-3-il]acetonitrilo ¹ H NMR (300 MHz, CD ₃ OD): δ 7,97 (d, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,78 (m, 4H), 7,65 (m, 2H), 7,51 (t, 1H), 7,42 (d, 1H), 4,25- 4,76 (m, 6H), 4,00 (s, 2H), 3,86-4,03 (m, 3H), 3,13 (m, 4H); LC/MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 472,2 (calculado para C ₂₆ H ₂₅ N ₅ O ₂ S, 471,59)
40	208 1-(1-{[3'-(Metilsulfonilo)bifenil-4-il]carbonilo}acetidin-3-il)-4-(1,3-tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina ¹ H NMR (300 MHz, CD ₃ OD): δ 8,22 (m, 1H), 7,95-8,07 (m, 3H), 7,71-7,90 (m, 6H), 4,31-4,81 (m, 6H), 4,03 (m, 3H), 3,21- 3,36 (m, 4H), 3,19 (s, 3H); LC/MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 511,2 (calculado para C ₂₅ H ₂₆ N ₄ O ₄ S ₂ , 510,64)
45	209 1-[4'-({3-[4-(1,3-Tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin- 1-il}carbonilo)bifenil-4-il]etanona ¹ H NMR (300 MHz, CD ₃ OD): δ 8,11 (d, 2H), 7,97 (d, 1H), 7,76-7,91 (m, 7H), 4,70 (m, 3H), 4,55 (m, 1H), 4,45 (m, 1H), 4,34 (m, 1H), 3,98 (m, 3H), 3,16 (m, 4H), 2,65 (s, 3H); LC/MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 475,2 (calculado para C ₂₆ H ₂₆ N ₄ O ₃ S, 474,59)
50	210 4'-({3-[4-(1,3-Tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)bifenil-3-carbaldehído ¹ H NMR (300 MHz, CD ₃ OD): δ 7,97 (d, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,76 (m, 4H), 7,72 (m, 1H), 7,65 (m, 1H), 7,49 (m, 2H), 4,69 (m, 3H), 4,53 (m, 1H), 4,44 (m, 1H), 4,32 (m, 1H), 3,96 (m, 3H), 3,15 (m, 4H); LC/MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 461,2 (calculado para C ₂₅ H ₂₄ N ₄ O ₃ S, 460,56)
55	211 4-({3-[4-(1,3-Tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)bifenil-4-ol ¹ H NMR (300 MHz, CD ₃ OD): δ 7,97 (d, 1H), 7,86(d, 1H), 7,69 (m, 4H), 7,52 (d, 2H), 6,88 (d, 2H), 4,66 (m, 3H), 4,51 (m, 1H), 4,42 (m, 1H), 4,29 (m, 1H), 3,98 (m, 2H), 3,86 (m, 1H), 3,09 (m, 4H); LC/MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 449,2 (calculado para C ₂₄ H ₂₄ N ₄ O ₃ S, 448,55)
60	212 1-(1-{[4'-Cloro-3'-(trifluorometilo)bifenil-4-il]carbonilo}acetidin-3-il)-4-(1,3-tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina ¹ H NMR (300 MHz, CD ₃ OD): δ 8,03 (d, 1H), 7,97 (d, 1H), 7,92 (dd, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,80 (m, 4H), 7,73 (d, 1H), 4,62 (m, 3H), 4,45 (m, 2H), 4,28 (m, 1H), 3,96 (m, 2H), 3,82 (m, 1H), 3,03 (m, 4H); LC/MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 535,0 (calculado para C ₂₅ H ₂₂ ClF ₃ N ₄ O ₂ S, 534,99)

65

Comp.	Nombre y datos del compuesto
5	213 N,N-Dimetil-4'-({3-[4-(1,3-tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)bifenil-4-sulfonamida ¹ H NMR (300 MHz, CD ₃ OD): δ 7,97 (d, 1H), 7,78-7,95 (m, 9H), 4,70 (m, 3H), 4,55 (m, 1H), 4,45 (m, 1H), 4,34 (m, 1H), 3,97 (m, 3H), 3,17 (m, 4H), 2,72 (s, 6H); LC/MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 540,2 (calculado para C ₂₆ H ₂₉ N ₅ O ₄ S ₂ , 539,68)
10	214 1-{1-[(4',5'-Difluoro-2'-metoxibifenil-4-il)carbonilo]acetidin-3-il}-4-(1,3-tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina ¹ H NMR (300 MHz, CD ₃ OD): δ 7,97 (d, 1H), 7,88 (d, 1H), 7,71 (d, 2H), 7,69 (d, 2H), 7,26 (dd, 1H), 7,08 (dd, 1H), 4,70 (m, 3H), 4,56 (m, 1H), 4,46 (m, 1H), 4,35 (m, 1H), 3,99 (m, 3H), 3,20 (m, 4H); LC/MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 499,2 (calculado para C ₂₅ H ₂₄ F ₂ N ₄ O ₃ S, 498,56)
15	215 1-{1-[(4'-Nitrobifenil-4-il)carbonilo]acetidin-3-il}-4-(1,3-tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina ¹ H NMR (300 MHz, CD ₃ OD): δ 8,36 (d, 2H), 7,78-7,99 (m, 8H), 4,67 (m, 3H), 4,52 (m, 1H), 4,44 (m, 1H), 4,31 (m, 1H), 3,98 (m, 2H), 3,99 (m, 1H), 3,12 (m, 4H); LC/MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 478,2 (calculado para C ₂₄ H ₂₃ N ₅ O ₄ S, 477,55)
20	216 4-Metoxi-4'-({3-[4-(1,3-tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)bifenil-3-carbaldehido ¹ H NMR (300 MHz, CD ₃ CN): δ 10,38 (s, 1H), 7,96 (d, 1H), 7,84-7,91 (m, 2H), 7,59-7,69 (m, 5H), 7,19 (d, 1H), 4,33-4,64 (m, 4H), 4,23 (m, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,89 (m, 1H), 3,74 (m, 2H), 3,02 (m, 4H); LC/MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 491,2 (calculado para C ₂₆ H ₂₆ N ₄ O ₄ S, 490,59)
25	217 4'-({3-[4-(1,3-Tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)bifenil-3-carboxamido LC/MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 476,1
30	218 4'-({3-[4-(1,3-Tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)bifenil-3-ol ¹ H NMR (300 MHz, CD ₃ OD): δ 7,97 (d, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,72 (m, 4H), 7,28 (t, 1H), 7,11 (d, 1H), 7,06 (t, 1H), 6,82 (dd, 1H), 4,64 (m, 3H), 4,49 (m, 1H), 4,40 (m, 1H), 4,28 (m, 1H), 3,96 (m, 2H), 3,81 (m, 1H), 3,03 (m, 4H); LC/MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 449,2 (calculado para C ₂₄ H ₂₄ N ₄ O ₃ S, 448,55)
35	219 N-[4'-({3-[4-(1,3-Tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)bifenil-3-il]metanosulfonamida ¹ H NMR (300 MHz, CD ₃ OD): δ 7,98 (d, 1H), 7,88 (d, 1H), 7,76 (m, 4H), 7,55 (t, 1H), 7,45 (m, 2H), 7,28 (m, 1H), 4,73 (m, 3H), 4,60 (m, 1H), 4,47 (m, 1H), 4,38 (m, 1H), 4,03 (m, 3H), 3,26 (m, 4H), 3,00 (s, 1H); LC/MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 526,2 (calculado para C ₂₅ H ₂₇ N ₅ O ₄ S ₂ , 525,65)
40	220 tert-Butilo[4'-({3-[4-(1,3-tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)bifenil-3-il]carbamato ¹ H NMR (300 MHz, CD ₃ OD): δ 7,97 (d, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,80 (m, 1H), 7,75 (m, 4H), 7,37 (m, 2H), 7,30 (m, 1H), 4,69 (m, 3H), 4,52 (m, 1H), 4,44 (m, 1H), 4,31 (m, 1H), 3,85-4,07 (m, 3H), 3,13 (m, 4H), 1,53 (s, 9H); LC/MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 548,3 (calculado para C ₂₉ H ₃₃ N ₅ O ₄ S, 547,68)
45	221 1-(1-({3'-(2-Metilpropoxi)bifenil-4-il}carbonilo)acetidin-3-il)-4-(1,3-tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina ¹ H NMR (300 MHz, CD ₃ OD): δ 7,97 (d, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,75 (m, 4H), 7,37 (t, 1H), 7,21 (d, 1H), 7,17 (t, 1H), 6,96 (dd, 1H), 4,67 (m, 3H), 4,52 (m, 1H), 4,43 (m, 1H), 4,30 (m, 1H), 3,76-4,04 (m, 5H), 3,10 (m, 4H), 2,08 (m, 1H), 1,06 (d, 6H); LC/MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 505,2 (calculado para C ₂₈ H ₃₂ N ₄ O ₃ S, 504,66)
50	222 N-(2-Cianoetil)-4'-({3-[4-(1,3-tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)bifenil-3-carboxamido LC/MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 529,2
55	
60	
65	

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

Comp.	Nombre y datos del compuesto
223	3-[4'-({3-[4-(1,3-Tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)bifenil-3-il]prop-2-enitrilo ¹ H NMR (300 MHz, CD ₃ OD): δ 7,97 (d, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,89 (m, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,79 (m, 4H), 7,76 (m, 1H), 7,50- 7,69 (m, 2H), 6,36 (d, 1H), 4,62 (m, 3H), 4,48 (m, 1H), 4,40 (m, 1H), 4,27 (m, 1H), 4,95 (m, 2H), 3,77 (m, 1H), 3,00 (m, 4H); LC/MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 484,2 (calculado para C ₂₇ H ₂₅ N ₅ O ₂ S, 483,6)
224	Metil 3-[4'-({3-[4-(1,3-tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)bifenil-4-il]prop-2-enoato ¹ H NMR (300 MHz, CD ₃ OD): δ 7,97 (d, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,79 (m, 4H), 7,74 (m, 5H), 6,60 (d, 1H), 4,66 (m, 3H), 4,53 (m, 1H), 4,43 (m, 1H), 4,31 (m, 1H), 3,98 (m, 2H), 3,88 (m, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,11 (m, 4H); LC/MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 517,2 (calculado para C ₂₈ H ₂₈ N ₄ O ₄ S, 516,62)
225	1-{1-[(4'-Fluorobifenil-4-il)carbonilo]acetidin-3-il}-4-(1,3- tiazol-4-ilcarbonilo)piperazina ¹ H NMR (300 MHz, CD ₃ OD): δ 9,06 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,74 (m, 4H), 7,69 (dd, 2H), 7,21 (t, 2H), 4,67 (m, 1H), 4,56 (m, 1H), 4,45 (m, 1H), 4,34 (m, 1H), 3,94-4,22 (m, 5H), 3,18 (m, 4H); LC/MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 451,2 (calculado para C ₂₄ H ₂₃ FN ₄ O ₂ S, 450,54)
226	1-{1-[(2',4'-Difluorobifenil-4-il)carbonilo]acetidin-3-il}-4- (1,3-tiazol-4-ilcarbonilo)piperazina ¹ H NMR (300 MHz, CD ₃ OD): δ 9,06 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,77 (d, 2H), 7,65 (d, 2H), 7,55 (m, 1H), 7,12 (m, 1H), 7,08 (d, 1H), 4,69 (m, 1H), 4,57 (m, 1H), 4,45 (m, 1H), 4,36 (m, 1H), 3,94-4,22 (m, 5H), 3,20 (m, 4H); LC/MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 469,1 (calculado para C ₂₄ H ₂₂ F ₂ N ₄ O ₂ S, 468,53)
227	1-{1-[(3'-Cloro-4'-fluorobifenil-4-il)carbonilo]acetidin-3-il}-4-(1,3-tiazol-4-ilcarbonilo)piperazina ¹ H NMR (300 MHz, CD ₃ OD): δ 9,06 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,79 (dd, 1H), 7,76 (m, 4H), 7,63 (m, 1H), 7,35 (t, 1H), 4,67 (m, 1H), 4,56 (m, 1H), 4,46 (m, 1H), 4,35 (m, 1H), 3,95-4,23 (m, 5H), 3,21 (m, 4H); LC/MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 485,1 (calculado para C ₂₄ H ₂₂ ClFN ₄ O ₂ S, 484,98)
228	1-{1-[(3',4'-Diclorobifenil-4-il)carbonilo]acetidin-3-il}-4- (1,3-tiazol-4-ilcarbonilo)piperazina ¹ H NMR (300 MHz, CD ₃ OD): δ 8,96 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,67 (m, 4H), 7,52 (m, 2H), 4,57 (m, 1H), 4,50 (m, 1H), 4,37 (m, 1H), 4,27 (m, 1H), 3,88-4,15 (m, 5H), 3,13 (m, 4H); LC/MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 501,1 (calculado para C ₂₄ H ₂₂ Cl ₂ N ₄ O ₂ S, 501,44)
229	1-(1,3-Tiazol-4-ilcarbonilo)-4-(1-{[3'-(trifluorometilo)bifenil-4-il]carbonilo}acetidin-3-il)piperazina ¹ H NMR (300 MHz, CD ₃ OD): δ 9,06 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,94 (m, 2H), 7,80 (m, 4H), 7,70 (m, 2H), 4,67 (m, 2H), 4,45 (m, 2H), 4,01-4,29 (m, 5H), 3,30 (m, 4H); LC/MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 501,1 (calculado para C ₂₅ H ₂₃ F ₃ N ₄ O ₂ S, 500,55)
230	4'-({3-[4-(1,3-Tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)bifenil-3-amina ¹ H NMR (300 MHz, CD ₃ OD): δ 7,97 (d, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,79 (m, 4H), 7,75 (d, 1H), 7,63 (m, 2H), 7,38 (d, 1H), 4,52-3,17 (m, 4H), 4,45 (m, 1H), 4,38 (m, 1H), 3,89-4,10 (m, 3H), 3,17 (m, 4H); LC/MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 448,0 (calculado para C ₂₄ H ₂₅ N ₅ O ₂ S, 447,56)
231	1-(1-{[3'-(Metilsulfonilo)bifenil-4-il]carbonilo} acetidin-3-il)-4- (fenilcarbonilo)piperazina LC/MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 504,0
232	1-(1-{[4'-Cloro-3'-(trifluorometilo)bifenil-4-il]carbonilo}acetidin-3-il)-4-(fenilcarbonilo)piperazina ¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆): δ 8,21 (s, 1H), 8,10 (d, 1H), 7,97 (d, 1H), 7,89 (d, 2H), 7,79 (m, 3H), 7,48 (m, 4H), 4,62 (m, 2H), 4,40 (m, 1H), 4,30 (m, 1H), 4,10 (m, 1H), 3,86 (m, 4H), 3,55 (m, 2H), 3,06 (m, 2H); LC/MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 528,0 (calculado para C ₂₈ H ₂₅ ClF ₃ N ₃ O ₂ , 527,98)
233	N-[4'-({3-[4-(Fenilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il} carbonilo)bifenil-3-il]acetamida LC/MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 483,3

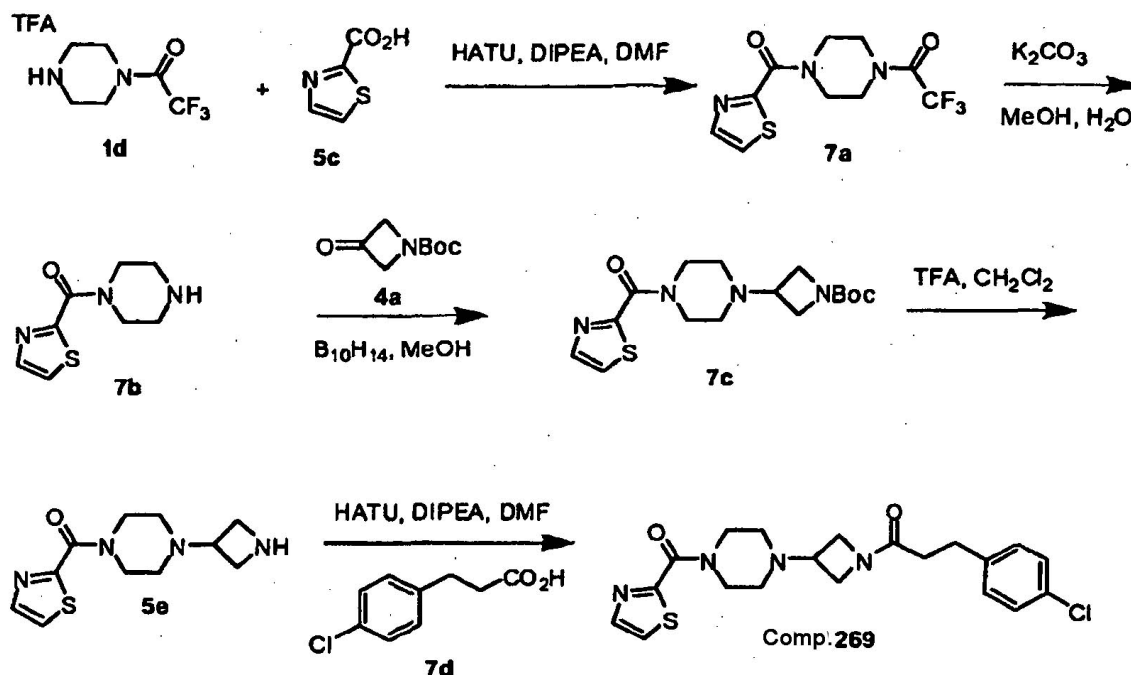
Comp.	Nombre y datos del compuesto
5	234 N-[4'-({3-[4-(1,3-Tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)bifenil-3-il]acetamida ¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆): δ 8,10 (d, 1H), 8,06 (d, 1H), 8,00 (m, 1H), 7,75 (d, 2H), 7,70 (d, 2H), 7,57 (dt, 1H), 7,34- 7,46 (m, 2H), 4,61 (m, 2H), 4,37 (m, 1H), 4,29 (m, 1H), 4,05 (m, 1H), 3,35-3,82 (m, 6H), 3,09 (m, 2H), 2,07 (s, 3H); LC/MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 490,2 (calculado para C ₂₆ H ₂₇ N ₅ O ₃ S, 489,6)
10	235 N-[4'-({3-[4-(1,3-Tiazol-4-ilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)bifenil-3-il]acetamida LC/MS <i>m/z</i> (MH ⁺) 490,2
15	236 1-(1-({3'-(Metilsulfonyl)bifenil-4-il}carbonilo)acetidin-3-il)-4-(1,3-tiazol-4-ilcarbonilo)piperazina LC/MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 511,2
20	237 1-(1,3-Tiazol-2-ilcarbonilo)-4-(1-({3(trifluorometilo)bifenil-4-il}carbonil)acetidin-3-il)piperazina ¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆): δ 8,01-8,14 (m, 4H), 7,88 (d, 2H), 7,67-7,83 (m, 4H), 4,60 (m, 2H), 4,39 (m, 1H), 4,28 (m, 1H), 4,06 (m, 2H), 3,22-3,85 (m, 5H), 3,10 (m, 2H); LC/MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 501,1 (calculado para C ₂₅ H ₂₃ F ₃ N ₄ O ₂ S, 500,55)
25	238 1-(1-({3-Metil-3'-(trifluorometilo)bifenil-4-il}carbonilo)acetidin-3-il)-4-(fenilcarbonilo)piperazina ¹ H NMR (300 MHz, CD ₃ OD): δ 7,85-7,94 (m, 2H), 7,40-7,73 (m, 10H), 4,42 (m, 1H), 4,26 (m, 2H), 4,16 (m, 1H), 3,61-3,96 (m, 5H), 2,99 (m, 4H), 2,47 (s, 3H); LC/MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 508,2 (calculado para C ₂₉ H ₂₈ F ₃ N ₃ O ₂ , 507,56)
30	239 1-(1-({3-Metil-3'-(trifluorometilo)bifenil-4-il}carbonilo)acetidin-3-il)-4-(1,3-tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina ¹ H NMR (300 MHz, CD ₃ OD): δ 7,85-8,01 (m, 4H), 7,54-7,72 (m, 4H), 7,45 (d, 1H), 4,69 (m, 2H), 4,44 (m, 1H), 4,29 (m, 2H), 4,20 (m, 1H), 3,99 (m, 2H), 3,90 (m, 1H), 3,10 (m, 4H), 2,49 (s, 3H); LC/MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 515,1 (calculado para C ₂₆ H ₂₅ F ₃ N ₄ O ₂ S, 514,57)
35	240 1-(1-({3-Metil-3'-(trifluorometilo)bifenil-4-il}carbonilo)acetidin-3-il)-4-(1,3-tiazol-4-ilcarbonilo)piperazina ¹ H NMR (300 MHz, CD ₃ OD): δ 9,04 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,89 (m, 2H), 7,51-7,72 (m, 4H), 7,45 (d, 1H), 3,87-4,54 (m, 9H), 3,14 (m, 4H), 2,48 (s, 3H); LC/MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 515,1 (calculado para C ₂₆ H ₂₅ F ₃ N ₄ O ₂ S, 514,57)
40	241 1-(1-({2-Metil-3'-(trifluorometilo)bifenil-4-il}carbonilo)acetidin-3-il)-4-(1,3-tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina ¹ H NMR (300 MHz, CD ₃ OD): δ 7,98 (d, 1H), 7,88 (d, 1H), 7,54-7,77 (m, 6H), 7,36 (d, 1H), 4,64-4,80 (m, 3H), 4,59 (m, H), 4,48 (m, 1H), 4,38 (m, 1H), 3,92-4,12 (m, 3H), 3,27 (m, 4H), 2,30 (s, 3H); LC/MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 515,1 (calculado para C ₂₆ H ₂₅ F ₃ N ₄ O ₂ S, 514,57)
45	242 1-(1-({2-Metil-3'-(trifluorometilo)bifenil-4-il}carbonilo)acetidin-3-il)-4-(1,3-tiazol-4-ilcarbonilo)piperazina ¹ H NMR (300 MHz, CD ₃ OD): δ 9,07 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,49-7,78 (m, 6H), 7,34 (d, 1H), 4,66 (m, 1H), 4,39-4,58 (m, 2H), 4,33 (m, 1H), 3,87-4,20 (m, 5H), 3,14 (m, 4H), 2,31 (s, 3H); LC/MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 515,1 (calculado para C ₂₆ H ₂₅ F ₃ N ₄ O ₂ S, 514,57)
50	243 1-(1-({2-Metil-3'-(trifluorometilo)bifenil-4-il}carbonilo)acetidin-3-il)-4-(fenilcarbonilo)piperazina ¹ H NMR (300 MHz, CD ₃ OD): δ 7,44-7,75 (m, 11H), 7,34 (d, 1H), 4,64 (m, 1H), 4,34-4,55 (m, 2H), 4,29 (m, 1H), 3,66- 3,97(m, 5H), 3,03 (m, 4H), 2,30 (s, 3H); LC/MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 508,2 (calculado para C ₂₉ H ₂₈ F ₃ N ₃ O ₂ , 507,56)
55	
60	

Comp.	Nombre y datos del compuesto
244	1-(1-[[3-Flúor-3'-(trifluorometilo)bifenil-4-il]carbonilo} acetidin-3-il)-4-(1,3-tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina ¹ H NMR (300 MHz, CD ₃ OD): δ 7,91-8,05 (m, 3H), 7,87 (d, 1H), 7,56-7,80 (m, 5H), 4,60-4,77 (m, 2H), 4,38-4,51 (m, 2H), 4,24-4,38 (m, 2H), 3,84-4,09 (m, 3H), 3,10 (m, 4H); LC/MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 519,2 (calculado para C ₂₅ H ₂₂ F ₄ N ₄ O ₂ S, 518,54)
245	1-(1-[[3-Flúor-3'-(trifluorometilo)bifenil-4-il]carbonilo} acetidin-3-il)-4-(1,3-tiazol-4-ilcarbonilo)piperazina ¹ H NMR (300 MHz, CD ₃ OD): δ 9,06 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,95 (m, 2H), 7,55-7,80 (m, 5H), 4,38-4,51 (m, 2H), 4,25-4,38 (m, 2H), 3,86-4,19 (m, 5H), 3,08 (m, 4H); LC/MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 519,2 (calculado para C ₂₅ H ₂₂ F ₄ N ₄ O ₂ S, 518,54)
246	1-(1-[[3-Flúor-3'-(trifluorometilo)bifenil-4-il]carbonilo}acetidin-3-il)-4-(fenilcarbonilo)piperazina ¹ H NMR (300 MHz, CD ₃ OD): δ 7,90-8,01 (m, 2H), 7,56-7,80 (m, 5H), 7,42-7,56 (m, 5H), 4,35-4,50 (m, 2H), 4,20-4,35 (m, 2H), 3,66-3,98 (m, 5H), 3,00 (m, 4H); LC/MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 512,1 (calculado para C ₂₈ H ₂₅ F ₄ N ₃ O ₂ , 511,52)
247	1-(1-[[2-Metoxi-3'-(trifluorometilo)bifenil-4-il]carbonilo}acetidin-3-il)-4-(1,3-tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina ¹ H NMR (300 MHz, CD ₃ OD): δ 7,79 (d, 1H), 7,88 (d, 1H), 7,71 - 7,82 (m, 2H), 7,56 - 7,69 (m, 2H), 7,45 (d, 1H), 7,39 (d, 1H), 7,34 (dd, 1H), 4,61 - 4,78 (m, 3H), 4,57 (m, 1H), 4,46 (m, 1H), 4,34 (m, 1H), 3,87 - 4,06 (m, 3H), 3,89 (s, 3H), 3,17 (m, 4 H); LC/MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 531,2 (calculado para C ₂₆ H ₂₅ F ₃ N ₄ O ₃ S, 530,57)
248	1-(1-[[2-Metoxi-3'-(trifluorometilo)bifenil-4-il]carbonilo}acetidin-3-il)-4-(1,3-tiazol-4-ilcarbonilo)piperazina ¹ H NMR (300 MHz, CD ₃ OD): δ 9,06 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,71-7,81 (m, 2H), 7,55-7,69 (m, 2H), 7,45 (d, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,33 (dd, 3H), 4,70 (m, 1H), 4,58 (m, 1H), 4,47 (m, 1H), 4,36, (m, 1H), 3,94-4,25 (m, 5H), 3,89 (s, 3H), 3,21 (m, 4H); LC/MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 531,2 (calculado para C ₂₆ H ₂₅ F ₃ N ₄ O ₃ S, 536,51)
249	1-(1-[[2-Metoxi-3'-(trifluorometilo)bifenil-4-il]carbonilo}acetidin-3-il)-4-(fenilcarbonilo)piperazina ¹ H NMR (300 MHz, CD ₃ OD): δ 7,72-7,84 (m, 2H), 7,56-7,71 (m, 2H), 7,27-7,56 (m, 8H), 4,66 (m, 1H), 4,37-4,59 (m, 2H), 4,32 (m, 1H), 3,66-4,03 (m, 8H), 3,08 (m, 4H); LC/MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 524,3 (calculado para C ₂₉ H ₂₈ F ₃ N ₃ O ₃ , 523,56)
250	1-(1-[[3-Cloro-3'-(trifluorometilo)bifenil-4-il]carbonilo} acetidin-3-il)-4-(1,3-tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina ¹ H NMR (300 MHz, CD ₃ OD): δ 7,90-8,03 (m, 3H), 7,82-7,90 (m, 2H), 7,62-7,79 (m, 3H), 7,57 (d, 1H), 4,62-4,78 (m, 2H), 4,41-4,54 (m, 1H), 4,20-4,40 (m, 3H), 3,90-4,10 (m, 3H), 3,02- 3,24 (m, 4H); LC/MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 535,0 (calculado para C ₂₅ H ₂₂ ClF ₃ N ₄ O ₂ S, 534,99)
251	1-(1-[[3-Cloro-3'-(trifluorometilo)bifenil-4-il]carbonilo}acetidin-3-il)-4-(1,3-tiazol-4-ilcarbonilo)piperazina ¹ H NMR (300 MHz, CD ₃ OD): δ 9,05 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,90-8,02 (m, 2H), 7,85 (s, 1H), 7,63-7,81 (m, 3H), 7,56 (d, 1H), 4,40-4,54 (m, 1H), 4,17-4,38 (m, 3H), 3,85-4,17 (m, 5H), 2,98-3,15 (m, 4H); LC/MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 535,0 (calculado para C ₂₅ H ₂₂ ClF ₃ N ₄ O ₂ S, 534,99)
252	1-(1-[[3-Cloro-3'-(trifluorometilo)bifenil-4-il]carbonilo} acetidin-3-il)-4-(fenilcarbonilo)piperazina ¹ H NMR (300 MHz, CD ₃ OD): δ 7,87-7,97 (m, 2H), 7,84 (d, 1H), 7,64-7,79 (m, 3H), 7,55 (d, 1H), 7,41-7,52 (m, 5H), 4,41 (dd, 1H), 4,21-4,34 (m, 2H), 4,17 (dd, 1H), 3,65-3,99 (m, 5H), 2,94 (m, 4H); LC/MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 528,2 (calculado para C ₂₈ H ₂₅ ClF ₃ N ₃ O ₂ , 527,98)

Comp.	Nombre y datos del compuesto
5	253 1-{1-[(3'-Cloro-4'-flúor-3-metilbifenil-4-il)carbonilo]acetidin-3-il}-4-(1,3-tiazol-4-ilcarbonilo)piperazina ¹ H NMR (300 MHz, CD ₃ OD): δ 9,05 (s, 1H), 8,19 (d, 1H), 7,75 (dd, 1H), 7,55-7,66 (m, 2H), 7,51 (dd, 1H), 7,27-7,45 (m, 2H), 4,42 (dd, 1H), 4,21-4,34 (m, 2H), 3,95-4,21 (m, 5H), 3,88 (m, 1H), 2,94-3,15 (m, 4H), 2,46 (s, 3H); LC/MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 499,0 (calculado para C ₂₅ H ₂₄ ClFN ₄ O ₂ S, 499,01)
10	254 1-(1-{[4'-Cloro-3-metil-3'-(trifluorometilo)bifenil-4-il]carbonilo}acetidin-3-il)-4-(1,3-tiazol-4-ilcarbonilo)piperazina ¹ H NMR (300 MHz, CD ₃ OD): δ 9,05 (s, 1H), 8,19 (d, 1H), 7,98 (d, 1H), 7,88 (dd, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,63 (m, 1H), 7,57 (dd, 1H), 7,45 (d, 1H), 4,44 (dd, 1H), 4,23-4,35 (m, 2H), 3,85-4,23 (m, 6H), 2,96-3,19 (m, 4H), 2,48 (s, 3H); LC/MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 549,2 (calculado para C ₂₆ H ₂₄ ClF ₃ N ₄ O ₂ S, 549,02)
15	255 1-{1-[(3'-Cloro-4'-flúor-3-metilbifenil-4-il)carbonilo]acetidin-3-il}-4-(fenilcarbonilo)piperazina ¹ H NMR (300 MHz, CD ₃ OD): δ 7,75 (dd, 1H), 7,28-7,65 (m, 10H), 4,38 (dd, 1H), 4,16-4,29 (m, 2H), 4,10 (m, 1H), 3,60-3,95 (m, 5H), 2,91 (m, 4H), 2,45 (s, 3H); LC/MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 492,1 (calculado para C ₂₈ H ₂₇ ClFN ₃ O ₂ , 492,00)
20	256 1-(1-{[4'-Cloro-3-metil-3'-(trifluorometilo)bifenil-4-il]carbonilo}acetidin-3-il)-4-(fenilcarbonilo)piperazina ¹ H NMR (300 MHz, CD ₃ OD): δ 7,97 (m, 1H), 7,87 (dd, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,62 (m, 1H), 7,56 (m, 1H), 7,38-7,52 (m, 6H), 4,39 (dd, 1H), 4,16-4,28 (m, 2H), 4,11 (m, 1H), 3,63-3,93 (m, 5H), 2,91 (m, 4H), 2,47 (s, 3H); LC/MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 542,1 (calculado para C ₂₈ H ₂₇ ClF ₃ N ₃ O ₂ , 542,00)
25	257 1-{1-[(3'-Cloro-4'-flúor-2-metilbifenil-4-il)carbonilo]acetidin-3-il}-4-(1,3-tiazol-4-ilcarbonilo)piperazina ¹ H NMR (300 MHz, CD ₃ OD): δ 9,06 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,49-7,67 (m, 2H), 7,44 (dd, 1H), 7,20-7,37 (m, 3H), 4,63 (m, 1H), 4,37-4,56 (m, 2H), 4,31 (m, 1H), 3,84-4,19 (m, 5H), 3,12 (m, 4H), 2,30 (s, 3H); LC/MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 499,0 (calculado para C ₂₅ H ₂₄ ClFN ₄ O ₂ S, 499,01)
30	258 1-(1-{[4'-Cloro-2-metil-3'-(trifluorometilo)bifenil-4-il]carbonilo}acetidin-3-il)-4-(1,3-tiazol-4-ilcarbonilo)piperazina ¹ H NMR (300 MHz, CD ₃ OD): δ 9,06 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,66-7,76 (m, 2H), 7,51-7,65 (m, 3H), 7,36 (d, 1H), 4,63 (m, 1H), 4,37-4,56 (m, 2H), 4,29 (m, 1H), 3,84-4,21 (m, 5H), 3,09 (m, 4H), 2,30 (s, 3H); LC/MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 549,2 (calculado para C ₂₆ H ₂₄ ClF ₃ N ₄ O ₂ S, 549,02)
35	259 1-{1-[(3'-Cloro-4'-flúor-2-metilbifenil-4-il)carbonilo]acetidin-3-il}-4-(fenilcarbonilo)piperazina ¹ H NMR (300 MHz, CD ₃ OD): δ 7,59 (m, 1H), 7,40-7,57 (m, 7H), 7,23-7,39 (m, 3H), 4,65 (m, 1H), 4,37-4,58 (m, 2H), 4,32 (m, 1H), 3,67-4,05 (m, 5H), 3,11 (m, 4H), 2,30 (s, 3H); LC/MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 492,1 (calculado para C ₂₈ H ₂₇ ClFN ₃ O ₂ , 492,00)
40	260 1-(1-{[4'-Cloro-2-metil-3'-(trifluorometilo)bifenil-4-il]carbonilo}acetidin-3-il)-4-(fenilcarbonilo)piperazina ¹ H NMR (300 MHz, CD ₃ OD): δ 7,70-7,80 (m, 3H), 7,42-7,68 (m, 7H), 7,35 (d, 1H), 4,63 (m, 1H), 4,34-4,55 (m, 2H), 4,28 (m, 1H), 3,67-3,98 (m, 5H), 3,02 (m, 4H), 2,30 (s, 3H); LC/MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 542,1 (calculado para C ₂₉ H ₂₇ ClF ₃ N ₃ O ₂ , 542,01)
45	261 1-{1-[(3'-Cloro-4'-flúor-2-metoxibifenil-4-il)carbonilo]acetidin-3-il}-4-(1,3-tiazol-4-ilcarbonilo)piperazina ¹ H NMR (300 MHz, CD ₃ OD): δ 9,06 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,20-7,50 (m, 5H), 4,67 (m, 1H), 4,55 (m, 1H), 4,43 (m, 1H), 4,31 (m, 1H), 3,90-4,25 (m, 5H), 3,90 (s, 3H), 3,11 (m, 4H); LC/MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 515,1 (calculado para C ₂₅ H ₂₄ ClFN ₄ O ₃ S, 515,01)
50	262 1-(1-{[4'-Cloro-2-metoxi-3'-(trifluorometilo)bifenil-4-il]carbonilo}acetidin-3-il)-4-(1,3-tiazol-4-ilcarbonilo)piperazina ¹ H NMR (300 MHz, CD ₃ OD): δ 9,06 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,74 (dd, 1H), 7,66 (d, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,38 (m, 1H), 7,33 (dd, 1H), 4,65 (m, 1H), 4,33-4,56 (m, 2H), 4,26 (m, 1H), 3,89-4,12 (m, 5H), 3,89 (s, 3H), 2,97 (m, 4H); LC/MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 565,0 (calculado para C ₂₆ H ₂₄ ClF ₃ N ₄ O ₃ S, 565,02)
55	
60	
65	

Comp.	Nombre y datos del compuesto
263	1-{1-[(3'-Cloro-4'-flúor-2-metoxibifenil-4-il)carbonilo]acetidin-3-il}-4-(fenilcarbonilo)piperazina ¹ H NMR (300 MHz, CD ₃ OD): δ 7,61 (dd, 1H), 7,38-7,57 (m, 7H), 7,35 (d, 1H), 7,23-7,33 (m, 2H), 4,65 (m, 1H) 4,36-4,57 (m, 2H), 4,30 (m, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,67-3,97 (m, 5H), 3,05 (m, 4H); LC/MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 508,0 (calculado para C ₂₈ H ₂₇ ClFN ₃ O ₃ , 508,00)
264	1-(1-[(4'-Cloro-2-metoxi-3'-(trifluorometilo)bifenil-4-il)carbonilo]acetidin-3-il)-4-(fenilcarbonilo)piperazina ¹ H NMR (300 MHz, CD ₃ OD): δ 7,88 (d, 1H), 7,74 (dd, 1H), 7,66 (d, 1H), 7,42-7,57 (m, 6H), 7,38 (m, 1H), 7,32 (dd, 1H), 4,58-4,69 (m, 1H), 4,36-4,58 (m, 2H), 4,20-4,33 (m, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,60-4,04 (m, 5H), 3,03 (m, 4H); LC/MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 558,2 (calculado para C ₂₉ H ₂₇ ClF ₃ N ₃ O ₃ , 558,01)
265	1-{1-[(3,3'-Dicloro-4'-fluorobifenil-4-il)carbonilo]acetidin-3-il}-4-(1,3-tiazol-4-ilcarbonilo)piperazina ¹ H NMR (300 MHz, CD ₃ OD): δ 9,05 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,77-7,83 (m, 2H), 7,68 (dd, 1H), 7,58-7,67 (m, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,36 (t, 1H), 4,42 (dd, 1H), 4,22-4,35 (m, 2H), 4,18 (dd, 1H), 3,80-4,13 (m, 5H), 2,90-3,11 (m, 4H); LC/MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 519,0 (calculado para C ₂₄ H ₂₁ Cl ₂ FN ₄ O ₂ S, 519,43)
266	1-(1-[(3,4'-Dicloro-3'-(trifluorometilo)bifenil-4-il)carbonilo]acetidin-3-il)-4-(1,3-tiazol-4-ilcarbonilo)piperazina ¹ H NMR (300 MHz, CD ₃ OD): δ 9,05 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,01 (m, 1H), 7,81-7,98 (m, 2H), 7,74 (d, 2H), 7,56 (d, 1H), 4,36-4,49 (dd, 1H), 4,22-4,35 (m, 2H), 4,19 (dd, 1H), 3,80-4,13 (m, 5H), 2,90-3,11 (m, 4H); LC/MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 569,0 (calculado para C ₂₅ H ₂₁ Cl ₂ F ₃ N ₄ O ₂ S, 569,44)
267	1-{1-[(3,3'-Dicloro-4'-fluorobifenil-4-il)carbonilo]acetidin-3-il}-4-(fenilcarbonilo)piperazina ¹ H NMR (300 MHz, CD ₃ OD): δ 7,77-7,84 (m, 2H), 7,58-7,71 (m, 2H), 7,42-7,57 (m, 6H), 7,36 (t, 1H), 4,42 (dd, 1H) 4,13-4,34 (m, 3H), 3,62-4,01 (m, 5H), 2,98 (m, 4H); LC/MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 512,1 (calculado para C ₂₇ H ₂₄ Cl ₂ FN ₃ O ₂ , 512,42)
268	1-(1-[(3,4'-Dicloro-3'-(trifluorometilo)bifenil-4-il)carbonilo]acetidin-3-il)-4-(fenilcarbonilo)piperazina ¹ H NMR (300 MHz, CD ₃ OD): δ 8,01 (d, 1H), 7,90 (dd, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,74 (d, 2H), 7,56 (d, 1H), 7,41-7,53 (m, 5H), 4,43 (dd, 1H), 4,14-4,35 (m, 3H), 3,63-4,04 (m, 5H), 2,99 (m, 4H); LC/MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 562,0 (calculado para C ₂₈ H ₂₄ Cl ₂ F ₃ N ₃ O ₂ , 562,42)
488	1-{1-[(3-Metilbifenil-4-il)carbonilo]acetidin-3-il}-4-(1,3-tiazol-4-ilcarbonilo)piperazina ¹ H NMR (300 MHz, CD ₃ OD): δ 9,06 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,30-7,71 (m, 8H), 3,92-4,57 (m, 9H) 3,11-3,29 (m, 4H), 2,46(s, 3H); LC/MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 447,1 (calculado para C ₂₅ H ₂₆ N ₄ O ₂ S, 446,58)
1070	1-(1-[(2-Flúor-3'-(trifluorometilo)bifenil-4-il)carbonilo]acetidin-3-il)-4-(1,3-tiazol-4-ilcarbonilo)piperazina MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 518,9
1102	1-(1-[(2-Cloro-3'-(trifluorometilo)bifenil-4-il)carbonilo]acetidin-3-il)-4-(1,3-tiazol-4-ilcarbonilo)piperazina MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 434,9

Ejemplo 7



A. **2,2,2-Trifluoro-1-[4-(thiazol-2-carbonyl)-piperazina-1-il]-etanona, 7a.** A una solución del compuesto **1d** (5 g, 0,027 mol) en DMF (50 mL) y DIPEA (19,5 mL, 0,11 mol) se añadió el compuesto **5c** (3,3 g, 0,0255 mol) y HATU (12,6 g, 0,033 mol). La reacción se agitó durante 4 h, se vertió en agua y se extrajo con EtOAc. Las partes orgánicas se lavaron con agua y salmuera, y se secaron con $MgSO_4$. El disolvente se evaporó al vacío. El residuo se pasó a través de una columna de gel de sílice (30-10%: EtOAc-heptano) para dar el compuesto **7a** (3,8 g). MS m/z ($M+H^+$) 294,1.

B. **Piperazina-1-il-tiazol-2-il-metanona, 7b.** Una solución del compuesto **7a** (3,8 g, 0,013 mol) y K_2CO_3 (3,5 g, 0,026 mol) en MeOH (40 mL) y agua (10 mL) se agitó durante 4 h. El sólido se recogió por filtración y el disolvente se evaporó al vacío para dar el compuesto **7b** (6,12 g). MS m/z ($M+H^+$) 198,1.

C. **3-[4-(Tiazol-2-carbonyl)-piperazina-1-il]-acetidina-1-ácido carboxílico tert-butilo éster, 7c.** Una solución del compuesto **7b** (6,1 g, 0,031 mol) y compuesto **4a** (5,1 g, 0,03 mol) en MeOH (30 mL) se agitó durante 15 min. Se añadió decaborano (1 g, 0,008 mol) y la reacción se agitó durante 18 h. El disolvente se evaporó al vacío. El residuo se usó sin más purificación para el paso siguiente. MS m/z ($M+H^+$) 353,1.

D. **(4-Acetidin-3-il-piperazina-1-il)-tiazol-2-il-metanona, 5e.** A una solución del compuesto **7c** en CH_2Cl_2 (100 mL) se añadió TFA (30 mL). La reacción se agitó durante 3,5 h y el disolvente se evaporó al vacío. El residuo se purificó a través de HPLC en fase inversa para dar el compuesto **5e** (5,15 g). MS m/z ($M+H^+$) 253,1.

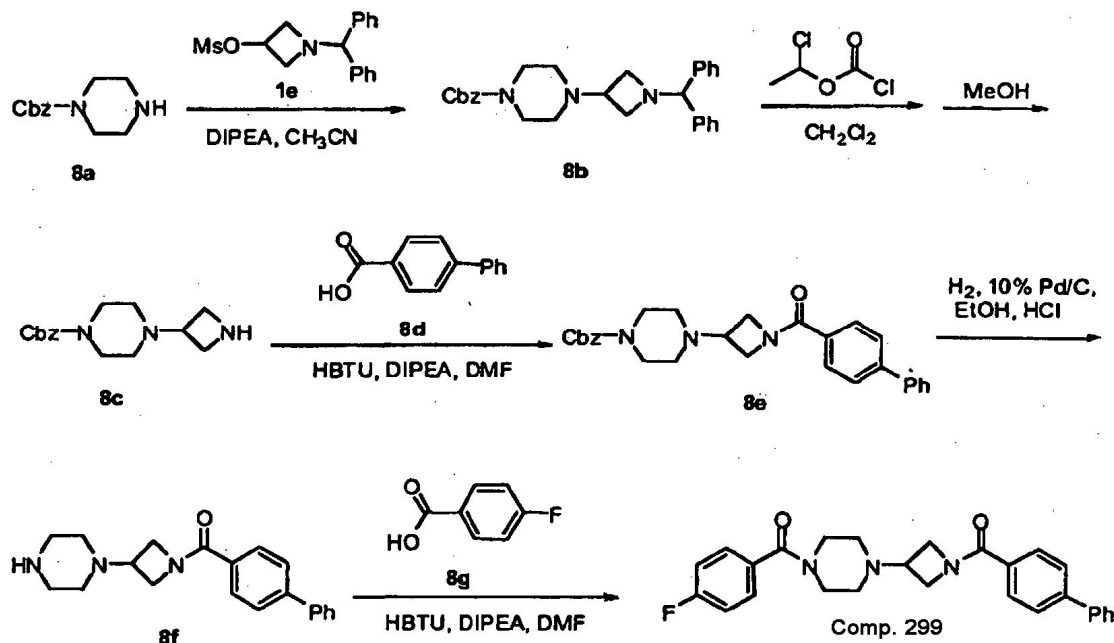
E. **1-{1-[3-(4-Clorofenilo)propanoil]acetidin-3-il}-4-(1,3-tiazol-2-ilcarbonyl)piperazina, Comp. 269.** A una solución del compuesto **5e** (150 mg, 0,52 mmol) en DMF (5 mL) y DIPEA (0,40 mL, 2,2 mmol) se añadió el compuesto **7d** (125 mg, 0,067 mmol) y HATU (0,25 g, 0,067 mmol). La reacción se agitó durante 4 h, se vertió en agua y se extrajo con EtOAc. Los extractos combinados se concentraron al vacío. El residuo obtenido se purificó a través de HPLC en fase inversa para dar el compuesto **269** (20,2 mg). LC/MS m/z ($M+H^+$) 419,15 (calculado para $C_{20}H_{23}ClN_4O_2S$, 418,95).

Siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 7, y sustituyendo los reactivos adecuados, materiales de partida y los métodos de purificación conocidos por los expertos en la técnica, se prepararon los siguientes compuestos de la presente invención.

Comp.	Nombre y datos del compuesto
5	270 1-{1-[3-(4-Bromofenilo)propanoil]acetidin-3-il}-4-(1,3- tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina LC/MS m/z ($M+2H^+$) 465,05 (calculado para $C_{20}H_{23}BrN_4O_2S$, 463,40)
10	271 1-(1,3-Tiazol-2-ilcarbonilo)-4-(1-{3-[4-(trifluorometilo)fenilo]propanoil}acetidin-3-il)piperazina. LC/MS m/z ($M+H^+$) 453,15 (calculado para $C_{21}H_{23}F_3N_4O_2S$, 452,50)
15	272 1-{1-[3-(3-Clorofenilo)propanoil]acetidin-3-il}-4-(1,3- tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina. LC/MS m/z ($M+H^+$) 419,17 (calculado para $C_{20}H_{23}ClN_4O_2S$, 418,95)
20	273 1-{1-[3-(2-Clorofenilo)propanoil]acetidin-3-il}-4-(1,3- tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina. 1H NMR (300 MHz, MeOD): δ 8,0 (d, 1H), 7,9 (d, 2H), 4,7 (bm, 2H), 4,4 (m, 2H), 4,3-4,1 (m, 2H), 4,0 (bm, 2H), 3,25 (m, 5H), 3,0 (m, 2H), 2,5 (m, 2H) LC/MS m/z ($M+H^+$) 419,16 (calculado para $C_{20}H_{23}ClN_4O_2S$, 418,95)
25	274 1-{1-[3-(2,6-Diclorofenilo)propanoil]acetidin-3-il}-4-(1,3- tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina. 1H NMR (300 MHz, MeOD): δ (d, 1H), 7,9 (d, 1H), 7,4 (ar, 2H), 7,2 (m, 1H), 4,75 (m, 2H), 4,5-4,1 (m, 5H), 4,0 (m, 3H), 3,2 (m, 5H), 2,4 (m, 3H) LC/MS m/z ($M+2H^+$) 455,10 (calculado para $C_{20}H_{22}Cl_2N_4O_2S$, 453,39)
30	275 1-{1-[3-(3,4-Difluorofenilo)propanoil]acetidin-3-il}-4-(1,3- tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina. LC/MS m/z ($M+H^+$) 421,19 (calculado para $C_{20}H_{22}F_2N_4O_2S$, 420,48)
35	276 1-{1-[3-(4-Metilfenilo)propanoil]acetidin-3-il}-4-(1,3- tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina LC/MS m/z ($M+H^+$) 399,23 (calculado para $C_{21}H_{26}N_4O_2S$, 398,53)
40	277 1-{1-[3-(4-Metoxifenilo)propanoil]acetidin-3-il}-4-(1,3- tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina3 LC/MS m/z ($M+H^+$) 415,23 (calculado para $C_{21}H_{26}N_4O_3S$, 414,53)
45	278 1-(1-{3-[3,5-Bis(trifluorometilo)fenilo]propanoil}acetidin-3-il)-4-(1,3-tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina. LC/MS m/z ($M+H^+$) 521,14 (calculado para $C_{22}H_{22}F_6N_4O_2S$, 520,50)
50	279 1-[1-(3-Naftalen-1-ilpropanoil)acetidin-3-il]-4-(1,3-tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina. LC/MS m/z ($M+H^+$) 435,22 (calculado para $C_{24}H_{26}N_4O_2S$, 434,56)
55	280 1-{1-[3-(4-Fenoxifenil)propanoil]acetidin-3-il}-4-(1,3- tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina LC/MS m/z ($M+H^+$) 477,20 (calculado para $C_{26}H_{28}N_4O_3S$, 476,60)
60	281 1-{1-[3-(3,4-Diclorofenilo)propanoil]acetidin-3-il}-4-(1,3- tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina. 1HNMR (300 MHz, MeOD) d 8,0 (ar, 1H), 7,9 (ar, 1H), 7,4 (m, 2H), 7,2 (m, 1H), 4,4 (dd, 1H), 4,3-4,2 (m, 2H), 4,1 (m, 1H), 3,9 (m, 1H), 3,3 (m, 3H), 3,2 (m, 4H), 3,0 (bs, 1H), 2,9 (m, 2H), 2,5 (m, 2H) LC/MS m/z ($M+2H^+$) 455,10 (calculado para $C_{20}H_{22}Cl_2N_4O_2S$, 453,39)
65	282 1-{1-[3-(5,5,8,8-Tetrametil-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)propanoil]acetidin-3-il}-4-(1,3-tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina. 1H NMR (300 MHz, MeOD): δ 7,9 (ar, 1H), 7,7 (ar, 1H), 7,13 (ar, 1H), 7,0 (ar, 1H), 6,9 (ar, 1H), 4,2-4,1 (m, 2H), 4,1-4,0 (m, 1H), 3,9 (bs, 1H), 3,8 (m, 1H), 3,2 (m, 2H), 3,11 (m, 4H), 2,7 (t, 2H), 2,3 (t, 2H), 1,5 (s, 4H), 1,1 (dd, 12H). LC/MS m/z ($M+H^+$) 495,24 (calculado para $C_{28}H_{38}N_4O_2S$, 494,70)
	283 1-(1,3-Tiazol-2-ilcarbonilo)-4-{1-[(2E)-3-{4-[(trifluorometilo)sulfanilo]fenilo}prop-2-enol]acetidin-3-il}piperazina LC/MS m/z ($M+H^+$) 483,18 (calculad para $C_{21}H_{21}F_3N_4O_2S_2$, 482,55)

5	Comp.	Nombre y datos del compuesto
10	284	1-{1-[(3-Clorofenoxi)acetilo]acetidin-3-il}-4-(1,3-tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina. LC/MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 421,12 (calculado para C ₁₉ H ₂₁ ClN ₄ O ₃ S, 420,92)
15	285	1-{1-[(2-Clorofenoxi)acetilo]acetidin-3-il}-4-(1,3-tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina. LC/MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 421,12 (calculado para C ₁₉ H ₂₁ ClN ₄ O ₃ S, 420,92)
20	286	1-{1-[3-(2-Bromofenilo)propanoil]acetidin-3-il}-4-(1,3-tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina. LC/MS <i>m/z</i> (M+2H ⁺) 465,07 (calculado para C ₂₀ H ₂₃ BrN ₄ O ₂ S, 463,40)
25	287	1-(1-{3-[4-(3,4-Dimetil-1H-pirazol-1-il)fenilo]propanoil}acetidin-3-il)-4-(1,3-tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina. LC/MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 479,29 (calculado para C ₂₅ H ₃₀ N ₆ O ₂ S, 478,62)
30	288	1-{1-[(2,4-Diclorofenoxi)acetilo]acetidin-3-il}-4-(1,3-tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina. LC/MS <i>m/z</i> (M+2H ⁺) 457,13 (calculado para C ₁₉ H ₂₀ Cl ₂ N ₄ O ₃ S, 455,37)
35	289	1-(1,3-Tiazol-2-ilcarbonilo)-4-{1-[[4-(trifluorometoxi)fenoxi]acetilo]acetidin-3-il}piperazina. LC/MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 471,16 (calculado para C ₂₀ H ₂₁ F ₃ N ₄ O ₄ S, 470,47)
40	290	N-Ciclopropil-4-(3-oxo-3-{3-[4-(1,3-tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}propilo)bencenesulfonamida. ¹ H NMR (300 MHz, MeOD) δ 8,0 (d, 1H); 7,9 (d, 1H); 7,4 (m, 4H); 4,7 (bs, 2H); 4,4-4,1 (m, 3H); 4,1-3,9 (m, 3H); 3,8 (m, 1H); 3,1 (m, 3H); 3,0 (t, 2H); 2,5 (t, 2H); 2,1 m, 1H), 0,5 (m, 4H) LC/MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 504,20 (calculado para C ₂₃ H ₂₉ N ₅ O ₄ S ₂ , 503,65)
45	291	N-(Ciclohexilmetilo)-N-metil-4-(3-oxo-3-{3-[4-(1,3-tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}propilo)anilina. ¹ H NMR (300 MHz, MeOD): δ 8,0 (d, 1H); 7,9 (d, 1H); 7,5 (m, 4H); 4,4 (bm, 2H); 4,25-4,0 (m, 4H); 3,8 (m, 1H); 3,4 (d, 2H); 3,2 (s, m, 3H); 3,1 (bs, 3H); 3,0 (t, 2H); 2,5 (t, 2H); 1,7 (m, 5H); 1,1 (m, 5H) LC/MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 510,32 (calculado para C ₂₈ H ₃₉ N ₅ O ₂ S, 509,72)
50	292	1-(1,3-Tiazol-2-ilcarbonilo)-4-[1-[[4-(trifluorometilo)fenilo]sulfanilo]acetilo]acetidin-3-il}piperazina LC/MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 471,18 (calculad para C ₂₀ H ₂₁ F ₃ N ₄ O ₂ S ₂ , 470,54)
55	293	1-[1-(1-Benzotiofen-2-ilcarbonilo)acetidin-3-il]-4-(1,3-tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina LC/MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 413,20 (calculado para C ₂₀ H ₂₀ N ₄ O ₂ S ₂ , 412,54)
60	294	1-{1-[3-(4-Etoxifenilo)propanoil]acetidin-3-il}-4-(1,3-tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina. LC/MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 429,27 (calculado para C ₂₂ H ₂₈ N ₄ O ₃ S, 428,56)
	295	1-{1-[(2E)-3-(2-Clorofenilo)prop-2-enoil]acetidin-3-il}-4-(1,3-tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina. LC/MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 417,0 (calculado para C ₂₀ H ₂₁ ClN ₄ O ₂ S, 416,93)
	296	1-{1-[(2E)-3-(2-Bromofenilo)prop-2-enoil]acetidin-3-il}-4-(1,3-tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina. LC/MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 462,9 (calculado para C ₂₀ H ₂₁ BrN ₄ O ₂ S, 461,38)
	297	3-Naftalen-2-il-1-{3-[4-(tiazol-2-carbonilo)-piperazina-1-il]-acetidin-1-il}-propenona LC/MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 433,29 (calculado para C ₂₄ H ₂₄ N ₄ O ₂ S, 432,55)

Ejemplo 8



- A. **4-(1-Benzidril-acetidin-3-il)-piperazina-1-ácido carboxílico bencilo éster, 8b.** A una solución del compuesto **8a** (1,4 g, 6,3 mmol) y del compuesto **1e** (2 g, 6,3 mmol) en CH₃CN (30 mL) se añadió DIPEA (1,5 mL, 8,1 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 18 h. El disolvente se eliminó bajo presión reducida y el residuo fue dividido en CHCl₃ y agua. La capa orgánica se secó con K₂CO₃, se filtró y se concentró para dar el compuesto crudo **8b** (2,65 g). MS *m/z* (M+H⁺) 442.
- B. **4-Acetidin-3-il-piperazina-1-ácido carboxílico bencilo éster, 8c.** A una solución del compuesto **8b** (3,4 g, 7,7 mmol) en CH₂Cl₂ se añadió 1-cloroetil cloroformato (2,5 mL, 23,1 mmol) en una atmósfera a 0 °C bajo N₂. El baño de hielo se eliminó y la reacción se agitó durante 2 h. La fase orgánica se concentró bajo presión reducida y se añadió MeOH al residuo obtenido. La reacción se agitó durante 2 h, y después se eliminó el disolvente bajo presión reducida. El residuo fue dividido en cloroformo y HCl (1N) acuoso. La capa acuosa se separó, se hizo básica con NaOH (3N) acuoso y se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se secó (K₂CO₃), se filtró y se concentró para obtener el compuesto **8c** (2,65 g). MS *m/z* (M+H⁺) 276.
- C. **4-[1-(Bifenil-4-carbonilo)-acetidin-3-il]-piperazina-1-ácido carboxílico bencilo éster, 8e.** A una solución del compuesto **8c** (2,6 g, 9,4 mmol), compuesto **8d** (1,87 g, 9,4 mmol) y DIPEA (2,43 g, 18,9 mmol) en acetonitrilo se añadió HBTU (4,6 g, 12,3 mmol). La reacción se agitó durante 18 h, momento en el que el disolvente se eliminó bajo presión reducida y el producto crudo se purificó a través de HPLC en fase inversa. La liofilización originó compuesto **8e** (1,74 g). MS *m/z* (M+H⁺) 456,2.
- D. **Bifenil-4-il-(3-piperazina-1-il-acetidin-1-il)-metanona, 8f.** Una mezcla del compuesto **8e** (1,7 g, 2,9 mmol) y 10% de paladio sobre carbono (300 mg) se hidrógeno (50 psi o 3,4 10⁵ Pa de hidrógeno gaseoso) usando un aparato de Parr durante 18 h. El catalizador se eliminó por filtración, y el disolvente se concentró bajo presión reducida para permitir el compuesto crudo **8f** (1,5 g). MS *m/z* (M+H⁺) 322.
- E. **1-[1-(Bifenil-4-ilcarbonilo)acetidin-3-il]-4-[4-(4-fluorofenilo)- carbonilo]piperazina, Comp. 299.** A una solución del compuesto **8f** (100 mg, 0,3 mmol), compuesto **8g** (44 mg, 0,31 mmol) y DIPEA (80 mg, 0,6 mmol) en dimetilformamida se añadió HBTU (141 mg, 0,37 mmol). Después de agitar durante 18 h, la reacción se purificó a través de HPLC en fase inversa de preparación para producir el compuesto **299**. ¹H NMR (400MHz, MeOD): δ 7,93-8,03 (m, 1H), 7,61-7,71 (m, 4H), 7,54-7,61 (m, 2H), 7,43-7,50 (m, 2H), 7,35-7,43 (m, 2H), 7,27-7,35 (m, 1H), 7,07-7,20 (m, 2H), 4,55-4,67 (m, 1H), 4,43-4,53 (m, 1H), 4,32-4,43 (m, 1H), 4,19-4,32 (m, 1H), 3,89-4,00 (m, 1H), 3,66-3,89 (m, 4H), 3,08 (br. s., 4H); MS *m/z* (M+H⁺) 444,2 (calculado para C₂₇H₂₆FN₃O₂, 443,53).

Si siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 8, y sustituyendo los reactivos adecuados, materiales de partida y los métodos de purificación conocidos por los expertos en la técnica, se prepararon los siguientes compuestos de la presente invención:

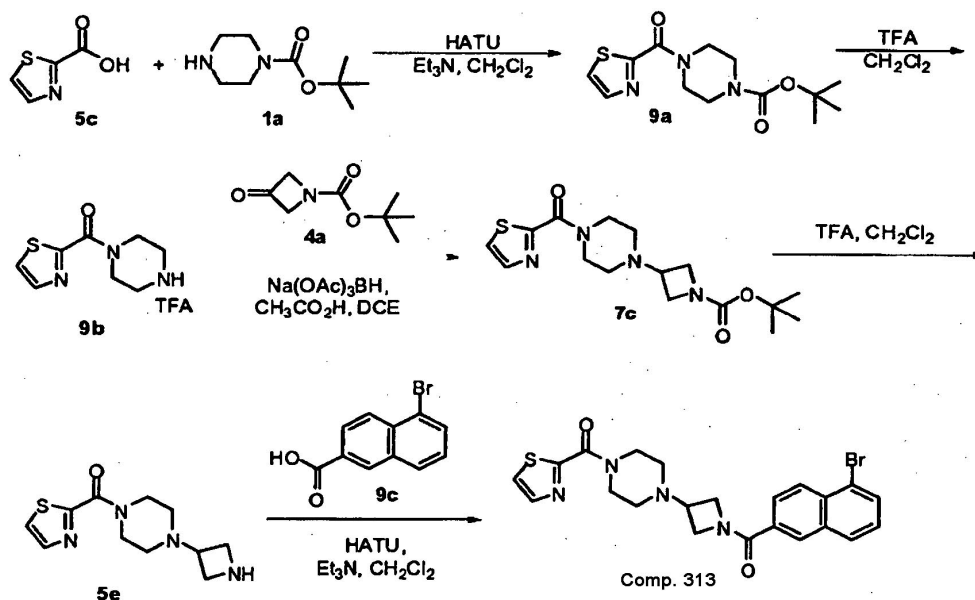
Comp.	Nombre y datos del compuesto
300	1-[1-(Bifenilo-4-ilcarbonilo)acetidin-3-il]-4-[(2-fluorofenilo)carbonilo]piperazina MS m/z ($M+H^+$) 444,2 (calculado para $C_{27}H_{26}FN_3O_2$, 443,53)
301	1-[1-(Bifenilo-4-ilcarbonilo)acetidin-3-il]-4-(tiofeno-3-ilcarbonilo)piperazina MS m/z ($M+H^+$) 432,1 (calculado para $C_{25}H_{25}N_3O_2S$, 431,56)
302	1-[1-(Bifenilo-4-ilcarbonilo)acetidin-3-il]-4-(1H-pirrol-2-ilcarbonilo)piperazina MS m/z ($M+2H^+$) 416,2 (calculado para $C_{25}H_{26}N_4O_2$, 414,51)
303	1-[1-(Bifenilo-4-ilcarbonilo)acetidin-3-il]-4-(ciclopropilcarbonilo)piperazina MS m/z ($M+H^+$) 390,23 (calculado para $C_{24}H_{27}N_3O_2$, 389,5)
304	1-[1-(Bifenilo-4-ilcarbonilo)acetidin-3-il]-4-[(3-fluorofenilo)carbonilo]piperazina MS m/z ($M+H^+$) 444,2 (calculado para $C_{27}H_{26}FN_3O_2$, 443,53)
305	1-[1-(Bifenilo-4-ilcarbonilo)acetidin-3-il]-4-(1,3-oxazol-2-ilcarbonilo)piperazina MS m/z ($M+H^+$) 417,2 (calculado para $C_{24}H_{24}N_4O_3$, 416,48)
306	1-[1-(Bifenilo-4-ilcarbonilo)acetidin-3-il]-4-(1,2,3-tiadiazol-4-ilcarbonilo)piperazina MS m/z ($M+H^+$) 434,1 (calculado para $C_{23}H_{23}N_5O_2S$, 433,54)
307	1-[1-(Bifenilo-4-ilcarbonilo)acetidin-3-il]-4-(isoxazol-5-ilcarbonilo)piperazina MS m/z ($M+H^+$) 417,2 (calculado para $C_{24}H_{24}N_4O_3$, 416,48)
308	1-[1-(Bifenilo-4-ilcarbonilo)acetidin-3-il]-4-(1,2,5-oxdiazol-3-ilcarbonilo)piperazina MS m/z ($M+H^+$) 418,2 (calculado para $C_{23}H_{23}N_5O_3$, 417,47)
309	5-({4-[1-(Bifenilo-4-ilcarbonilo)acetidin-3-il]piperazina-1-il}carbonilo)tiofeno-3-carbonitrilo MS m/z ($M+H^+$) 457,2 (calculado para $C_{26}H_{24}N_4O_2S$, 456,57)
310	1-[1-(Bifenilo-4-ilcarbonilo)acetidin-3-il]-4-(isotiazol-5-ilcarbonilo)piperazina 1H NMR (400 MHz, MeOD): δ 8,44 (s, 1H), 7,65 (s, 4H), 7,53-7,58 (m, 2H), 7,47 (d, J = 1,71 Hz, 1H), 7,34-7,40 (m, 2H), 7,26-7,32 (m, 1H), 4,49-4,60 (m, 1H), 4,37-4,49 (m, 1H), 4,27-4,37 (m, 1H), 4,15-4,27 (m, 1H), 3,72-3,88 (m, 5H), 2,92-3,02 (m, 4H); MS m/z ($M+H^+$) 433,2 (calculado para $C_{24}H_{24}N_4O_2S$, 432,55)
311	1-[1-(Bifenilo-4-ilcarbonilo)acetidin-3-il]-4-(1H-pirrol-3-ilcarbonilo)piperazina 1H NMR (400 MHz, MeOD): δ 7,66 (s, 4H), 7,56-7,59 (m, 1H), 7,54-7,56 (m, 1H), 7,35-7,41 (m, 2H), 7,26-7,33 (m, 1H), 7,08-7,15 (m, 1H), 6,64-6,75 (m, 1H), 6,24-6,31 (m, 1H), 4,54-4,64 (m, 1H), 4,43-4,51 (m, 1H), 4,32-4,41 (m, 1H), 4,20-4,28 (m, 1H), 3,85-3,97 (m, 5H), 3,06 (br. s., 4H); MS m/z ($M+H^+$) 415,2 (calculado para $C_{25}H_{26}N_4O_2$, 414,51)
312	1-[1-(Bifenilo-4-ilcarbonilo)acetidin-3-il]-4-[(5-clorofurano-2-il)carbonilo]piperazina 1H NMR (400 MHz, MeOD): δ 7,66 (s, 4H), 7,54-7,59 (m, 2H), 7,38 (d, J = 7,58 Hz, 2H), 7,26-7,33 (m, 1H), 7,05 (d, J = 3,67 Hz, 1H), 6,42 (d, J = 3,42 Hz, 1H), 4,50-4,63 (m, 1H), 4,40-4,48 (m, 1H), 4,28-4,39 (m, 1H), 4,17-4,28 (m, 1H), 3,87-3,97 (m, 4H), 3,78-3,87 (m, 1H), 2,97-3,07 (m, 4H); MS m/z ($M+H^+$) 450,1 (calculado para $C_{25}H_{24}ClN_3O_3$, 449,94)
480	N-[4-({4-[1-(Bifenilo-4-ilcarbonilo)acetidin-3-il]piperazina-1-il}carbonilo)-1,3-tiazol-2-il]acetamida MS m/z ($M+H^+$) 490,2
1478	2-({4-[1-(Bifenilo-4-ilcarbonilo)acetidin-3-il]piperazina-1-il}carbonilo)pirimidina MS m/z ($M+H^+$) 428,0
1398	1-[1-(Bifenilo-4-ilcarbonilo)acetidin-3-il]-4-(ciclopentacarbonilo)piperazina MS m/z ($M+H^+$) 418,2

5	Comp.	Nombre y datos del compuesto
	1465	1-[1-(Bifenilo-4-ilcarbonilo)acetidin-3-il]-4-[(5- metilisoxazol-3-il)carbonilo]piperazina MS m/z (M+H ⁺) 431,3
10	1258	1-[1-(1,3-Oxazol-4-ilcarbonilo)acetidin-3-il]-4-[[3'-(trifluorometilo)bifenil-4-il]carbonilo]piperazina MS m/z (M+H ⁺) 485,0
15	1262	1-[1-(Bifenil-4-ilcarbonilo)acetidin-3-il]-4-{isoxazol-3-ilcarbonilo}piperazina MS m/z (M+H ⁺) 417,1
	1222	1-[1-(Bifenil-4-ilcarbonilo)acetidin-3-il]-4-(1,3-oxazol-4-ilcarbonilo)piperazina MS m/z (M+H ⁺) 417,0
20	1269	1-[1-(Bifenil-4-ilcarbonilo)acetidin-3-il]-4-(1H-1,2,3- triazol-4-ilcarbonilo)piperazina MS m/z (M+H ⁺) 417,0
	1256	1-[1-(Bifenil-4-ilcarbonilo)acetidin-3-il]-4-[(2,2-difluorociclopropilo)carbonilo]piperazina MS m/z (M+H ⁺) 426,0
25	1310	1-[1-(Bifenil-4-ilcarbonilo)acetidin-3-il]-4-(1H-pirazol-4-ilcarbonilo)piperazina MS m/z (M+H ⁺) 416,2
	1140	1-[1-(Bifenilo-4-ilcarbonilo)acetidin-3-il]-4-(furan-3- ilcarbonilo)piperazina MS m/z (M+H ⁺) 416,2
30	1232	1-[1-(Bifenil-4-ilcarbonilo)acetidin-3-il]-4- (ciclobutilcarbonilo)piperazina MS m/z (M+H ⁺) 404,2
	1308	3-({4-[1-(Bifenil-4-ilcarbonilo)acetidin-3-il]piperazina-1- il}carbonilo)-1H-indol MS m/z (M+H ⁺) 465,3
35	1324	1-(1H-Pirrol-3-ilcarbonilo)-4-(1-{[3'-(trifluorometilo)bifenil-4-il]carbonilo}acetidin-3-il)piperazina MS m/z (M+H ⁺) 481,0
40	1325	1-(1H-Pirrol-2-ilcarbonilo)-4-(1-{[3'-(trifluorometilo)bifenil-4-il]carbonilo}acetidin-3-il)piperazina MS m/z (M+H ⁺) 483,1
45	186-A	1-[(D ₅)Fenilcarbonilo]-4-(1-{[3'-(trifluorometilo)bifenil-4-il]carbonilo}acetidin-3-il)piperazina MS m/z (M+H ⁺) 499,4
50	1169	1-(1,3-Oxazol-5-ilcarbonilo)-4-(1-{[3'-(trifluorometilo)bifenil-4-il]carbonilo}acetidin-3-il)piperazina MS m/z (M+H ⁺) 485,0
55	1335	1-[(5-Bromofuran-2-il)carbonil]-4-(1-{[3'-(trifluorometilo)bifenil-4-il]carbonilo}acetidin-3-il)piperazina MS m/z (M+H ⁺) 560,0/562,0
60	1087	1-[(4-Bromotiofeno-2-il)carbonil]-4-(1-{[3'-(trifluorometilo)bifenil-4-il]carbonilo}acetidin-3-il)piperazina MS m/z (M+H ⁺) 576,0/578,0

5	Comp.	Nombre y datos del compuesto
10	1078	1-[(5-Clorofuran-2-il)carbonilo]-4-(1-{[3'-(trifluorometilo)bifenil-4-il]carbonilo}acetidin-3-il)piperazina MS m/z (M+H ⁺) 518,2
15	1118	1-(Isoxazol-5-ilcarbonilo)-4-(1-{[3'-(trifluorometilo)bifenil-4-il]carbonilo}acetidin-3-il)piperazina MS m/z (M+H ⁺) 485,1
20	1336	1-[(5-Fluorotiofen-2-il)carbonilo]-4-(1-{[3'-(trifluorometilo)bifenil-4-il]carbonilo}acetidin-3-il)piperazina MS m/z (M+H ⁺) 519,2
25	1145	1-(Isoxazol-3-ilcarbonilo)-4-(1-{[3'-(trifluorometilo)bifenil-4-il]carbonilo}acetidin-3-il)piperazina MS m/z (M+H ⁺) 485,2
30	1143	1-[(5-Clorotiofeno-2-il)carbonilo]-4-(1-{[3'-(trifluorometilo)bifenil-4-il]carbonilo}acetidin-3-il)piperazina MS m/z (M+H ⁺) 535,2
35	1085	1-(1,3-Oxazol-2-ilcarbonilo)-4-(1-{[3'-(trifluorometilo)bifenil-4-il]carbonilo}acetidin-3-il)piperazina MS m/z (M+H ⁺) 485,1
40	1112	1-[(2,2-Difluorociclopropilo)carbonilo]-4-(1-{[3'-(trifluorometilo)bifenil-4-il]carbonilo}acetidin-3-il)piperazina MS m/z (M+H ⁺) 494,2
45	1094	1-(1,3-Oxazol-4-ilcarbonilo)-4-(1-{[3'-(trifluorometilo)bifenil-4-il]carbonilo}acetidin-3-il)piperazina MS m/z (M+H ⁺) 485,2
50	1057	1-(Ciclopropilcarbonilo)-4-(1-{[3'-(trifluorometilo)bifenil-4-il]carbonilo}acetidin-3-il)piperazina MS m/z (M+H ⁺) 458,3
55	1217	1-[(2-Metil-1,3-tiazol-4-il)carbonilo]-4-(1-{[3'-(trifluorometilo)bifenil-4-il]carbonilo}acetidin-3-il)piperazina MS m/z (M+H ⁺) 516,3
60	1423	5-[(3-{4-[(5-Clorotiofeno-2-il)carbonilo]piperazina-1-il}acetidin-1-il)carbonilo]-1-(4-fluorofenil)-1H-indol MS m/z (M+H ⁺) 523,2
65	1424	1-(4-Fluorofenil)-5-[(3-{4-[(3-fluorofenilo)carbonilo]piperazina-1-il}acetidin-1-il)carbonilo]-1H-indol MS m/z (M+H ⁺) 501,2
	1425	5-[(3-{4-[(5-Clorofuran-2-il)carbonilo]piperazina-1-il}acetidin-1-il)carbonilo]-1-(4-fluorofenil)-1H-indol MS m/z (M+H ⁺) 507,1
	1426	1-(4-Fluorofenil)-5-[(3-{4-(1,3-oxazol-2-ilcarbonilo)piperazina-1-il}acetidin-1-il)carbonilo]-1H-indol MS m/z (M+H ⁺) 474,1
	567-A	1-(4-Fluorofenil)-5-[(3-{4-[(~2~H_5_)fenilcarbonilo]piperazina-1-il}acetidin-1-il)carbonilo]-1H-indol MS m/z (M+H ⁺) 488,1

Comp.	Nombre y datos del compuesto
1427	1-(4-Fluorofenil)-5-[(3-{4-[(5-fluorotiofeno-2-il)carbonilo]piperazina-1-il}acetidin-1-il)carbonilo]-1H-indol MS m/z ($M+H^+$) 507,1
1428	1-(4-Fluorofenil)-5-[(3-{4-[(1,3-oxazol-4-ilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)-1H-indol MS m/z ($M+H^+$) 474,1
1429	1-(4-Fluorofenil)-5-[(3-{4-[(1,3-oxazol-5-ilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)-1H-indol MS m/z ($M+H^+$) 474,1

Ejemplo 9



A. **4-(Tiazol-2-carbonilo)-piperazina-1-ácido carboxílico tert-butilo éster, 9a.** A una solución del compuesto **5c** (2,0 g, 15,50 mmol), compuesto **1a** (3,2 g, 17,20 mmol) y Et_3N (8,6 mL, 61,2 mmol) en CH_2Cl_2 (100 mL) se añadió HATU (6,5 g, 17,1 mmol). La mezcla reacción se agitó, a temperatura ambiente, durante 18 h. Después la mezcla se diluyó con CH_2Cl_2 y se lavó con NaHCO_3 ac. La fase orgánica se secó con Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. La purificación por cromatografía en columna flash (gel de sílice, 30% EtOAc/heptano) dio el compuesto **9a** (4,0 g).

B. **Piperazina-1-il-tiazol-2-il-metanona sal de ácido trifluoroacético, 9b.** A una solución del compuesto **9a** (3,5 g, 11,78 mmol) en CH_2Cl_2 (40 mL) se añadió TFA (10 mL). La mezcla reacción se agitó, a temperatura ambiente, durante 2 h. Después, se concentró para dar el compuesto **9b**, que se usó en la reacción siguiente sin más purificación.

C. **3-[4-(Tiazol-2-carbonilo)-piperazina-1-il]-acetidina-1-ácido carboxílico tert-butilo éster, 7c.** A una solución del compuesto **9b** (11,78 mmol) y compuesto **4a** (2,2 g, 12,87 mmol) en 1,2-DCE (35 mL) y ácido acético (2 mL) se añadió $\text{Na}(\text{OAc})_3\text{BH}$ (2,75 g, 12,97 mmol). La reacción se agitó, a temperatura ambiente, durante 5 h. A la mezcla reacción se añadió NaHCO_3 ac. y la mezcla obtenida se extrajo con CH_2Cl_2 . La capa orgánica se secó con Na_2SO_4 y se concentró. La purificación por cromatografía en columna flash (gel de sílice, 80% EtOAc/heptano) dio el compuesto **7c** (3,78 g).

D. **(4-Acetidin-3-il-piperazina-1-il)-tiazol-2-il-metanona, 5e.** A una solución del compuesto **7c** (1,2 g, 3,41 mmol) en CH_2Cl_2 (12 mL) se añadió TFA (3 mL). La mezcla reacción se agitó, a temperatura ambiente, durante 4,5 h, se concentró, y al residuo obtenido se añadió NaHCO_3 ac. La mezcla se extrajo con 2% MeOH/ CH_2Cl_2 (3x). La solución orgánica se secó con Na_2SO_4 y se concentró para dar un compuesto **5e**, que se usó en la reacción siguiente sin más purificación.

D. **1-{1-[(5-Bromonaftalen-2-il)carbonilo]acetidin-3-il}-4-(1,3-tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina, Comp. 313**. A una solución del compuesto **5e** (63 mg, 0,25 mmol), compuesto **9c** (95 mg, 0,38 mmol) y Et₃N (0,14 mL, 1,01 mmol) en CH₂Cl₂ (3 mL) se añadió HATU (143 mg, 0,38 mmol). La mezcla reacción se agitó, a temperatura ambiente, durante 18 h, y después se diluyó con éter dietílico y se lavó con NaHCO₃ ac, y NaCl ac. La capa orgánica se secó con Na₂SO₄ y se concentró. La purificación por cromatografía en columna flash (gel de sílice, 3% MeOH/CH₂Cl₂) dio el compuesto **313**. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 8,28 (d, J = 9 Hz, 1H), 8,14 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,88-7,85 (m, 3H), 7,81 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 3 Hz, 1H), 7,39 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 4,53 (bs, 1H), 4,45 (bs, 1H), 4,34 (m, 2H), 4,26 (m, 1H), 4,16 (m, 1H), 3,95-3,80 (m, 2H), 3,28 (m, 1H), 2,60-2,40 (m, 4H). MS *m/z* (M+H⁺) 485/487.

Siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 9, y sustituyendo los reactivos adecuados, materiales de partida y los métodos de purificación conocidos por los expertos en la técnica, se prepararon los siguientes compuestos de la presente invención:

Comp.	Nombre y datos del compuesto
314	6-({3-[4-(1,3-Tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)-2-[4-(trifluorometilo)fenil]-1,3-benzoxazol ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ 8,40 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,88 (d, J = 3 Hz, 1H), 7,83-7,80 (m, 2H), 7,69 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 3 Hz, 1H), 4,53 (m, 1H), 4,45-4,25 (m, 4H), 4,16 (m, 1H), 3,95-3,80 (m, 2H), 3,27 (m, 1H), 2,60-2,40 (m, 4H). MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 542
315	6-Bromo-2-({3-[4-(1,3-tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)-1H-bencimidazol MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 475/477
316	1-(1,3-Tiazol-2-ilcarbonilo)-4-(1-{[5-(trifluorometilo)-1-benzotiofeno-2-il]carbonilo}acetidin-3-il)piperazina ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ 8,13 (s, 1H), 7,98 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 3 Hz, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,65 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 3 Hz, 1H), 4,62-4,40 (m, 4H), 4,31 (m, 1H), 4,16 (m, 1H), 3,35 (m, 1H), 2,60-2,40 (m, 4H). MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 481
317	2-Fenil-5-({3-[4-(1,3-tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)-1,3-benzoxazol ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ 8,26 (m, 2H), 8,00 (s, 1H), 7,88 (d, J = 3 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,60-7,52 (m, 4H), 4,60-4,40 (m, 2H), 4,38 (m, 1H), 4,28 (m, 2H), 4,15 (m, 1H), 3,86 (m, 2H), 3,27 (m, 1H), 2,50 (m, 4H). MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 474
318	2-Fenil-6-({3-[4-(1,3-tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)-1,3-benzoxazol ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ 8,28 (m, 2H), 7,92 (s, 1H), 7,88 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 8 Hz, 1H), 4,60 - 4,20 (m, 5H), 4,15 (m, 1H), 3,86 (m, 2H), 3,28 (m, 1H), 2,50 (m, 4H). MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 474
319	tert-Butilo 6-({3-[4-(fenilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)-3,4-dihidroisoquinolina-2(1H)- carboxilato, ¹ H NMR (CDCl ₃): δ 7,44-7,39 (m, 7H), 7,13 (d, J = 0,02, 1H), 4,59 (s, 2H), 4,27 (m, 2H), 4,15 (m, 1H), 4,06 (m, 1H), 3,90 (m, 1H), 3,74 (m, 1H), 3,65 (m, 2H), 3,46 (m, 2H), 3,22 (m, 1H), 2,85 (m, 2H), 2,27-2,23 (m, 4H), 1,49 (s, 9H) MS <i>m/z</i> 405,0 (M-Boc), 449,0 (M-Bu-t), 527 (M+Na), 1009,2 (2M+H)
320	1-{1-[(4,5-Dibromotiofen-2-il)carbonilo]acetidin-3-il}-4-(fenilcarbonilo)piperazina MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 511,8, 513,8, 514,8

Comp.	Nombre y datos del compuesto
5	321 1-{1-[(5-Benciltiofen-2-il)carbonilo]acetidin-3-il}-4- (fenilcarbonilo)piperazina, ¹ H NMR (CDCl ₃): δ 7,42-7,38 (m, 5H), 7,33-7,29 (m, 3H), 7,26 (m, 3H), 6,78 (d, J = 0,01, 1H), 4,41 (m, 1H), 4,24 (m, 2H), 4,13 (s, 2H), 4,03 (m, 1H), 3,92-3,74 (m, 2H), 3,47 (m, 2H), 3,24 (m, 1H), 2,42-2,29 (m, 4H) MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 446,6
10	322 1-{1-[(5-Bromotiofen-2-il)carbonilo]acetidin-3-il}-4- (fenilcarbonilo)piperazina MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 432,4, 434,4
15	832 1-Ciclohexilo-2-metil-5-({3-[4-(1,3-tiazol-4-ilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)-1H- bencimidazol MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 493,0
20	1198 1-(1-[[5-(4-Clorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4-metil-1H-pirazol-3-il]carbonilo]acetidin-3-il)-4-(1,3-tiazol-4-ilcarbonilo)piperazina MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 615,0
25	647 4-[4-({3-[4-(1,3-Tiazol-4-ilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)piperidina-1-il]benzonitrilo MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 465,1
30	1302 1-(1,3-Tiazol-4-ilcarbonilo)-4-[1-({4-[3-il]fenilo}carbonilo)acetidin-3-il]piperazina (trifluorometilo)-1H-pirazol-1-il MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 491,1
35	1261 1-{1-[(1,5-Difenil-1H-pirazol-3-il)carbonilo]acetidin-3-il}-4-(1,3-tiazol-4-ilcarbonilo)piperazina MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 499,2
40	654 1-[1-(Fenoxatiin-2-ilcarbonilo)acetidin-3-il]-4-(1,3-tiazol-4-ilcarbonilo)piperazina MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 479,1
45	767 9-Metil-3-({3-[4-(1,3-tiazol-4-ilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)-9H-carbazol MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 460,0
50	822 1-(1-[[4-(Fenilsulfonilo)fenilo]carbonilo]acetidin-3-il)-4-(1,3-tiazol-4-ilcarbonilo)piperazina MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 497,1
55	817 6-({3-[4-(1,3-Tiazol-4-ilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)-2,3,4,9-tetrahidro-1H- carbazol MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 450,1
60	775 N-Bencilo-2-({3-[4-(1,3-tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)anilina MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 462,3
	713 N-Bencilo-3-({3-[4-(1,3-tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)anilina MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 462,3
	1413 3-Metil-1-[4-({3-[4-(1,3-tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)fenil]-1H-indol MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 486,1
	918 5-({3-[4-(1,3-Tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 412,1
	829 5-({3-[4-(1,3-Tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)-2,3-dihidro-1H-indol ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ 7,99 (d, 1H), 7,89 (d, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,52 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,03 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 4,28-4,90 (m, 6H), 4,01-4,22 (m, 3H), 3,73 (t, J = 8,2 Hz, 2H), 3,37 (br. s., 4H), 3,19 (t, J = 8,2 Hz, 2H) MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 398,1

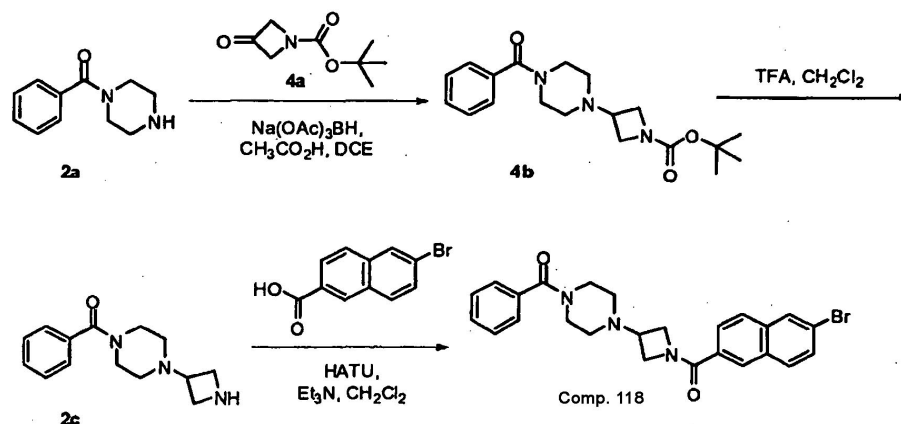
Comp.	Nombre y datos del compuesto
5	1261 1-{1-[(1,5-Difenil-1H-pirazol-3-il)carbonilo]acetidin-3-il}-4-(1,3-tiazol-4-ilcarbonilo)piperazina MS m/z (M+H ⁺) 499,2
10	654 1-[1-(Fenoxatiin-2-ilcarbonilo)acetidin-3-il]-4-(1,3-tiazol-4-ilcarbonilo)piperazina MS m/z (M+H ⁺) 479,1
15	767 9-Metil-3-({3-[4-(1,3-tiazol-4-ilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)-9H-carbazol MS m/z (M+H ⁺) 460,0
20	822 1-(1-[(4-(Fenilsulfonilo)fenilo)carbonilo]acetidin-3-il)-4-(1,3-tiazol-4-ilcarbonilo)piperazina MS m/z (M+H ⁺) 497,1
25	817 6-({3-[4-(1,3-Tiazol-4-ilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol MS m/z (M+H ⁺) 450,1
30	775 N-Bencilo-2-({3-[4-(1,3-tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)anilina MS m/z (M+H ⁺) 462,3
35	713 N-Bencilo-3-({3-[4-(1,3-tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)anilina MS m/z (M+H ⁺) 462,3
40	1413 3-Metil-1-[4-({3-[4-(1,3-tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)fenil]-1H-indol MS m/z (M+H ⁺) 486,1
45	918 5-({3-[4-(1,3-Tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona MS m/z (M+H ⁺) 412,1
50	829 5-({3-[4-(1,3-Tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)-2,3-dihidro-1H-indol ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ 7,99 (d, 1H), 7,89 (d, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,52 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,03 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 4,28-4,90 (m, 6H), 4,01-4,22 (m, 3H), 3,73 (t, J = 8,2 Hz, 2H), 3,37 (br. s., 4H), 3,19 (t, J = 8,2 Hz, 2H) MS m/z (M+H ⁺) 398,1
55	1320 1-(4-Fluorofenil)-4-({3-[4-(1,3-tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)-1H-indol ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 7,88 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 7,50-7,57 (m, 2H), 7,42-7,48 (m, 2H), 7,38 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 7,33 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,18-7,26 (m, 3H), 6,99 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 4,05-4,63 (m, 6H), 3,75-3,99 (m, 2H), 3,22-3,32 (m, 1H), 2,37-2,62 (m, 4H) MS m/z (M+H ⁺) 490,1
60	806 1-{1-[(4-Bromotiofen-2-il)carbonilo]acetidin-3-il}-4-(1,3-tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina MS m/z (M ⁺) 440,0, (M+2 ⁺) 442,0
65	718 6-({3-[4-(1,3-Tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)-2-(trifluorometilo)-1,3-benzotiazol MS m/z 482 (M+H ⁺)
	1088 1-(4-Fluorofenil)-3-metil-5-({3-[4-(1,3-tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)-1H-indol ¹ H NMR (CDCl ₃ , 400MHz): δ 7,98 (s, 1 H), 7,88 (d, J = 3,1 Hz, 1 H), 7,47-7,58 (m, 2 H), 7,38-7,47 (m, 3 H), 7,16-7,26 (m, 2 H), 7,12 (s, 1 H), 4,47-4,64 (m, 1 H), 4,38 (br. s., 4 H), 4,07-4,19 (m, 1 H), 3,74-3,97 (m, 2 H), 3,17-3,33 (m, 1 H), 2,50 (t, J = 4,9 Hz, 4 H), 2,39 (s, 3 H). MS m/z 504 (M+H ⁺)
	1131 2-(3-Fluorofenil)-6-({3-[4-(1,3-tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)-1,3-benzotiazol MS m/z 508 (M+H ⁺)

5	Comp.	Nombre y datos del compuesto
	1054	3-Metil-1-fenil-5-({3-[4-(1,3-tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)-1H-indol MS <i>m/z</i> 486 (M+H ⁺)
10	1152	3-Metil-1-fenil-5-({3-[4-(1,3-tiazol-4-ilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)-1H-indol MS <i>m/z</i> 486 (M+H ⁺)
15	1367	5-({3-[4-(1,3-Tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)-1-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-indol MS <i>m/z</i> 526 (M+H ⁺)
20	1106	1-(3,4-Difluorofenil)-5-({3-[4-(1,3-tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)-1H-indazol ¹ H NMR (CDCl ₃ , 400 MHz): δ 8,27 (s, 1 H), 8,12 (s, 1 H), 7,88 (br. s., 1 H), 7,67-7,85 (m, 2 H), 7,42-7,67 (m, 3 H), 7,36 (q, J = 8,7 Hz, 1 H), 4,49-4,62 (m, 1 H), 4,20-4,48 (m, 4 H), 4,05-4,20 (m, 1 H), 3,84 (br. s., 2 H), 3,20-3,38 (m, 1 H), 2,51 (m, 4 H). MS <i>m/z</i> 509 (M+H ⁺)
25	1129	1-(3,4-Difluorofenil)-5-({3-[4-(1,3-tiazol-4-ilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)-1H-indazol MS <i>m/z</i> 509 (M+H ⁺)
30	1055	5-({3-[4-(1,3-Tiazol-4-ilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)-1-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-indol MS <i>m/z</i> 526 (M+H ⁺)
35	1077	2-(3,4-Difluorofenil)-6-({3-[4-(1,3-tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)-1,3-benzoxazol MS <i>m/z</i> 510 (M+H ⁺)
40	1178	2-(3,4-Difluorofenil)-6-({3-[4-(1,3-tiazol-4-ilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)-1,3-benzoxazol MS <i>m/z</i> 510 (M+H ⁺)
	1368	1-(3-Fluorofenil)-3-metil-5-({3-[4-(1,3-tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)-1H-indol MS <i>m/z</i> 504 (M+H ⁺)
45	1369	5-({3-[4-(1,3-Tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)-1-[4-(trifluorometoxi)fenilo]-1H-indol MS <i>m/z</i> 556 (M+H ⁺)
50	1370	5-({3-[4-(1,3-Tiazol-4-ilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)-1-[4-(trifluorometoxi)fenilo]-1H-indol MS <i>m/z</i> 556 (M+H ⁺)
55	1371	1-(3,5-Difluorofenil)-5-({3-[4-(1,3-tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)-1H-indol MS <i>m/z</i> 508 (M+H ⁺)
60	1068	3-Metil-5-({3-[4-(1,3-tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)-1-[3-(trifluorometoxi)fenil]-1H-indol MS <i>m/z</i> 570 (M+H ⁺)
65	1110	1-(3-Fluorofenil)-5-({3-[4-(1,3-tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)-1H-indazol MS <i>m/z</i> 491 (M+H ⁺)

5	Comp.	Nombre y datos del compuesto
10	1372	1-(4-Cloro-3-fluorofenil)-5-({3-[4-(1,3-tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)-1H-indol MS <i>m/z</i> 523 (M+H ⁺)
15	1373	1-(2,5-Difluorofenil)-5-({3-[4-(1,3-tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)-1H-indol MS <i>m/z</i> 508 (M+H ⁺)
20	1090	1-(4-Fluorofenil)-5-({3-[4-(1,3-tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)-1H-indazol MS <i>m/z</i> 491 (M+H ⁺)
25	1492	1-{1-[(5-Bromo-1-benzofuran-2-il)carbonilo]acetidin-3-il}-4-(fenilcarbonilo)piperazina MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 455, 457
30	812	1-{1-[(5-Bromo-1-benzofuran-2-il)carbonilo]acetidin-3-il}-4-(1,3-tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 468, 470
35	681	7-Bromo-1-metil-5-({3-[4-(1,3-tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)-1H-indol MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 488, 490
40	723	1-{1-[(5-Bromo-4-metiltiofen-2-il)carbonilo]acetidin-3-il}-4-(1,3-tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 455, 457
45	745	1-{1-[(4-Bromo-5-metiltiofen-2-il)carbonilo]acetidin-3-il}-4-(1,3-tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 475, 477
50	1224	1-(4-Fluorofenil)-3-({3-[4-(1,3-tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)-1H-indol MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 490
55	1226	1-(3-Fluorofenil)-3-({3-[4-(1,3-tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)-1H-indol MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 490
60	1279	1-(3-Fluorofenil)-3-({3-[4-(1,3-tiazol-4-ilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)-1H-indol MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 490
65	1295	1-(4-Fluorofenil)-3-({3-[4-(1,3-tiazol-4-ilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)-1H-indol MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 490
	1275	2-Fenil-6-({4-[1-(1,3-tiazol-4-ilcarbonilo)acetidin-3-il]piperazina-1-il}carbonilo)-1,3-benzoxazol MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 474, 1
	606	7-(Bifenil-4-ilcarbonilo)-4-[1-(fenilcarbonilo)acetidin-3-il]-4,7-diazaspiro[2,5]octano MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 452, 4
	1286	7-(Bifenil-4-ilcarbonilo)-4-[1-(1,3-tiazol-4-ilcarbonilo)acetidin-3-il]-4,7-diazaspiro[2,5]octano MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 459, 3
	1499	4-[1-(Bifenil-4-ilcarbonilo)acetidin-3-il]-7-(fenilcarbonilo)-4,7-diazaspiro[2,5]octano MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 272

5	Comp.	Nombre y datos del compuesto
10	820	5-({3-[4-(1,3-Tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)-1H-indazol ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 3,34-3,48 (m, 1 H), 3,89 (br. s., 3 H), 4,08-4,66 (m, 8 H), 7,55 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 7,62 (d, J = 3,2 Hz, 1 H), 7,66 (dd, J = 8,8, 1,5 Hz, 1 H), 7,89 (d, J = 3,2 Hz, 1 H), 8,04 (s, 1 H), 8,09 (s, 2 H) MS m/z (M+H ⁺) 397,2
15	1277	1-(4-Fluorofenil)-6-({3-[4-(1,3-tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)-1H-pirrol[3,2-b]piridina ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 2,92-3,16 (m, 4 H), 3,76 (t, J = 5,3 Hz, 1 H), 4,06 (br. s., 2 H), 4,39 (br. s., 1 H), 4,49- 4,93 (m, 5 H), 7,23 (d, J = 3,2 Hz, 1 H), 7,30-7,38 (m, 2 H), 7,44-7,54 (m, 2 H), 7,60 (d, J = 3,2 Hz, 1 H), 7,89 (d, J = 3,2 Hz, 1 H), 7,97 (d, J = 3,2 Hz, 1 H), 8,63 (s, 1 H), 9,12 (s, 1 H) MS m/z (M+H ⁺) 491,2
20	1056	1-(4-Fluorofenil)-5-({3-[4-(1,3-tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)-1H-pirrol[2,3-b]piridina ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 3,75 (s, 1 H), 4,11 (br. s., 2 H), 4,32-5,02 (m, 10 H), 6,75 (d, J = 3,6 Hz, 1 H), 7,23 (d, J = 8,9 Hz, 2 H), 7,53 (d, J = 3,7 Hz, 1 H), 7,61 (d, J = 3,2 Hz, 1 H), 7,65 (m, J = 9,0, 4,7 Hz, 2 H), 7,89 (d, J = 3,2 Hz, 1 H), 8,33 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 8,60 (d, J = 1,7 Hz, 1 H) MS m/z (M+H ⁺) 491,2
25	1153	1-(4-Fluorofenil)-5-({3-[4-(1,3-tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina-1-il] acetidin-1-il}carbonilo)-1H-pirrol[3,2-b]piridina ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 3,83-4,34 (m, 9 H), 4,41- 4,70 (m, 2 H), 5,14 (d, J = 5,8 Hz, 2 H), 6,90 (br. s., 1 H), 7,28 (d, J = 8,2 Hz, 2 H), 7,38-7,51 (m, 2 H), 7,62 (d, J = 3,2 Hz, 1 H), 7,65 (d, J = 2,9 Hz, 1 H), 7,85 (d, J = 8,6 Hz, 1 H), 7,90 (d, J = 3,2 Hz, 1 H), 7,99 (d, J = 8,6 Hz, 1 H) MS m/z (M+H ⁺) 491,2
30	1306	1-[1-(Bifenil-4-ilcarbonilo)acetidin-3-il]-4-(1,3-tiazol-2-ilcarbonilo)-2-(trifluorometilo)piperazina ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ 2,14 (dd, J = 22,7, 10,5 Hz, 1 H), 2,43 (dd, J = 41,6, 11,7 Hz, 1 H), 2,87-3,18 (m, 1 H), 3,18-3,44 (m, 1,5 H), 3,58-3,81 (m, 0,5 H), 3,95- 4,17 (m, 1 H), 4,18-4,40 (m, 2 H), 4,49 (m, 1,5 H), 5,43 (d, J = 26,4 Hz, 1 H), 6,95 (br. s., 0,5 H), 7,33-7,43 (m, 1 H), 7,43-7,51 (m, 2 H), 7,66 (d, J = 7,6 Hz, 2 H), 7,70- 7,80 (m, 4 H), 7,88 (br. s., 1 H), 7,93-8,03 (m, 1 H) MS m/z (M+H ⁺) 501,1
35	856	5-({3-[4-(1H-Pirrol-2-ilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)-1H-indol MS m/z (M+H ⁺) 378
40	1116	2:1 mezcla de 2 componentes: Principal: 1-[3-Cloro-5-(trifluorometilo)piridina-2-il]-5-({3-[4-(1,3-tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)-1H-indol MS m/z (M+H ⁺) 575,1 Secundario: 1-[2-Flúor-5-(trifluorometilo)piridina-3-il]-5-({3-[4-(1,3-tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)-1H-indol MS m/z (M+H ⁺) 559,0
45	1233	2-Fenil-6-({4-[1-(1,3-tiazol-2-ilcarbonilo)acetidin-3-il]piperazina-1-il}carbonilo)-1,3-benzoxazol MS m/z (M+H ⁺) 474,1
50		
55		
60		

Ejemplo 9b



1-{1-[(6-Bromonaphthalen-2-yl)carbonyl]acetidin-3-yl}-4-(benzoylcarbonyl)piperazine, Comp. 118: El compuesto indicado se preparó de forma análoga a la preparación del **Comp. 313** del ejemplo 9, con excepción del uso de N-benzoylpiperazina comercialmente disponible como material de partida, en vez del intermediario **9b**. MS 478/480 ($M+H^+$).

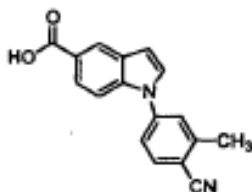
Siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 9b, y sustituyendo los reactivos adecuados, materiales de partida y los métodos de purificación conocidos por los expertos en la técnica, se prepararon los siguientes compuestos de la presente invención:

Comp.	Nombre y datos del compuesto
119	N-Bromo-3-({3-[4-(benzoylcarbonyl)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonyl)quinolina MS m/z ($M+H^+$) 479/481
120	1-{1-[(5-Cloro-3-metil-1-benzotiofeno-2-il)carbonyl]acetidin-3-il}-4-(benzoylcarbonyl)piperazina 1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 7,74 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 7,71 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,43-7,36 (m, 6H), 4,28 (m, 2H), 4,20-4,00 (m, 2H), 4,00-3,70 (m, 2H), 3,48 (m, 2H), 3,24 (m, 1H), 2,58 (s, 3H), 2,50-2,20 (m, 4H), MS m/z ($M+H^+$) 454
121	2-Fenil-6-({3-[4-(benzoylcarbonyl)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonyl)-1,3-benzoxazol MS m/z ($M+H^+$) 467
122	2-Metil-6-({3-[4-(benzoylcarbonyl)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonyl)-1,3-benzotiazol MS m/z ($M+H^+$) 421
123	2-(4-Metoxifenil)-6-({3-[4-(benzoylcarbonyl)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonyl)-1,3-benzoxazol MS m/z ($M+H^+$) 497
124	1-(Benzoylcarbonyl)-4-(1-{[5-(trifluorometil)-1-benzotiofeno-2-il]carbonyl}acetidin-3-il)piperazina MS m/z ($M+H^+$) 474
125	1-{1-[(6-Bromo-1-benzotiofeno-2-il)carbonyl]acetidin-3-il}-4-(benzoylcarbonyl)piperazina MS m/z ($M+H^+$) 484/486
126	5-({3-[4-(Benzoylcarbonyl)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonyl)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-1H-indol 1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8,00 (s, 1H), 7,81 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 7,63 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 7,58 (s, 2H), 7,40 (m, 6H), 6,78 (d, $J = 3,5$ Hz, 1H), 4,37 (m, 1H), 4,30-4,20 (m, 2H), 4,11 (m, 1H), 3,60-3,40 (m, 2H), 3,24 (m, 1H), 2,50-2,20 (m, 4H), MS m/z ($M+H^+$) 533
127	2-(4-Clorofenil-2-il)-6-({3-[4-(benzoylcarbonyl)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonyl)-1H-bencimidazol MS m/z ($M+H^+$) 500
128	1-Fenil-5-({3-[4-(benzoylcarbonyl)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonyl)-1H-indol 1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 7,98 (s, 1H), 7,56-7,37 (m, 13H), 6,73 (d, $J = 3,2$ Hz, 1H), 4,37 (m, 1H), 4,29-4,20 (m, 2H), 4,10 (bs, 1H), 3,90 (bs, 1H), 3,74 (bs, 1H), 3,38 (m, 2H), 3,23 (m, 1H), 2,50-2,20 (m, 4H), MS m/z ($M+H^+$) 465

Comp.	Nombre y datos del compuesto
129	1-[3-(Trifluorometilo)fenil]-5-({3-[4-(fenilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)-1H-indol ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ 8,00 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,72-7,64 (m, 3H), 7,58-7,50 (m, 2H), 7,41 (m, 6 H), 6,78 (d, J = 3 Hz, 1H), 4,37 (m, 1H), 4,30-4,20 (m, 2H), 4,11 (m, 1H), 3,91 (bs, 1H), 3,75 (bs, 1H), 3,48 (m, 2H), 3,25 (m, 1H), 2,55- 2,20 (m, 4H), MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 533
130	5-({3-[4-(Fenilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il} carbonilo)-1-(fenilsulfonilo)-1H-indol MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 529
131	6-({3-[4-(Fenilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)-2-[3-(trifluorometilo)fenil]-1,3-benzoxazol ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ 8,54 (s, 1H), 8,45 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,94 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,82 (m, 2H), 7,69 (m, 2H), 7,41 (m, 5H), 4,38 (m, 1H), 4,32-4,22 (m, 2H), 4,12 (m, 1H), 3,90 (bs, 1H), 3,76 (bs, 1H), 3,50 (bs, 2H), 3,27 (m, 1H), 2,50- 2,20 (m, 4H), MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 535
132	2-Fenil-5-({3-[4-(fenilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1- il}carbonilo)-1,3-benzoxazol MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 467
617	1-(4-Fluorofenil-2-il)-5-({3-[4-(fenilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)-1H-indazol MS <i>m/z</i> 484 (M+H ⁺)
571	1-(3,4-Difluorofenilo)-5-({3-[4-(fenilcarbonilo)piperazina-1- il]acetidin-1-il}carbonilo)-1H-indol ¹ H NMR (CDCl ₃ , 400MHz): δ 7,99 (s, 1 H), 7,53-7,63 (m, 1 H), 7,45-7,53 (m, 1 H), 7,16-7,45 (m, 9 H), 6,74 (d, J = 3,1 Hz, 1 H), 4,37 (br. s., 1 H), 4,16-4,32 (m, 2 H), 4,11 (br. s., 1 H), 3,83-4,00 (m, 1 H), 3,65-3,83 (m, 1 H), 3,48 (br. s., 2 H), 3,17- 3,31 (m, 1 H), 2,44 (br. s., 4 H) MS <i>m/z</i> 501 (M+H ⁺)
584	1-(4-Fluorofenil)-3-metil-5-({3-[4-(fenilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)-1H-indol MS <i>m/z</i> 497 (M+H ⁺)
599	2-(3-Fluorofenil-2-il)-6-({3-[4-(fenilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)-1,3-benzotiazol MS <i>m/z</i> 501 (M+H ⁺)
583	1-(3-Fluorofenil)-3-metil-5-({3-[4-(fenilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)-1H-indol MS <i>m/z</i> 497 (M+H ⁺)
577	3-Metil-1-fenil-5-({3-[4-(fenilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)-1H-indol MS <i>m/z</i> 479 (M+H ⁺)
569	5-({3-[4-(Fenilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1- il}carbonilo)-1-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-indol MS <i>m/z</i> 519 (M+H ⁺)
573	5-({3-[4-(Fenilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)-1-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1H-indol MS <i>m/z</i> 549 (M+H ⁺)
580	1-(3,5-Difluorofenilo)-5-({3-[4-(fenilcarbonilo)piperazina-1- il]acetidin-1-il}carbonilo)-1H-indol MS <i>m/z</i> 501 (M+H ⁺)
568	1-(4-Cloro-3-fluorofenil)-5-({3-[4-(fenilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)-1H-indol MS <i>m/z</i> 517 (M+H ⁺)
578	1-(2,5-Difluorofenilo)-5-({3-[4-(fenilcarbonilo)piperazina-1- il]acetidin-1-il}carbonilo)-1H-indol MS <i>m/z</i> 501 (M+H ⁺)
590	1-(3,4-Difluorofenilo)-5-({3-[4-(fenilcarbonilo)piperazina-1- il]acetidin-1-il}carbonilo)-1H-indazol MS <i>m/z</i> 502 (M+H ⁺)

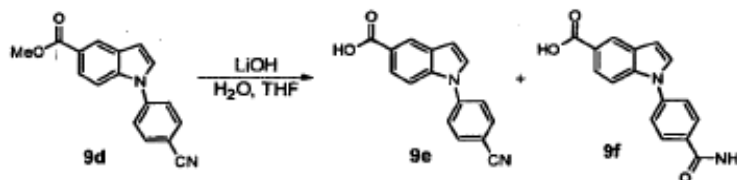
Ejemplo 9c

Seguendo el procedimiento descrito en el ejemplo 1b, con excepción del uso de 1,10- fenantrolina en vez de N-trans, N'-dimetilciclohexano-1,2-diamina como ligando en el paso K, y sustituyendo los reactivos adecuados, materiales de partida y los métodos de purificación conocidos por los expertos en la técnica, se preparó el siguiente compuesto intermediario:



Seguendo el procedimiento descrito en el ejemplo 9, paso D, y sustituyendo los reactivos adecuados, materiales de partida y los métodos de purificación conocidos por los expertos en la técnica, se prepararon los siguientes compuestos de la presente invención:

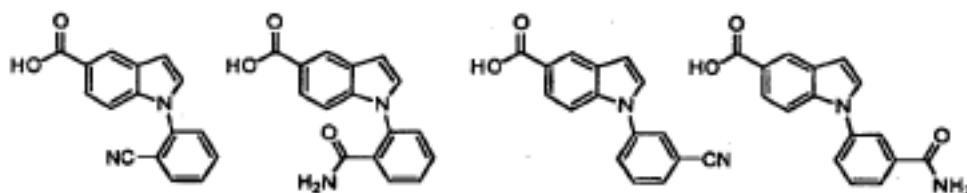
Comp.	Nombre y datos del compuesto
1375	2-Metil-4-[5-({3-[4-(1,3-tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)-1H-indol-1-il]benzonitrilo MS m/z ($M+H^+$) 511
1421	2-Metil-4-[5-({3-[4-(1,3-tiazol-4-ilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)-1H-indol-1-il]benzonitrilo MS m/z ($M+H^+$) 511
566	2-Metil-4-[5-({3-[4-(fenilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)-1H-indol-1-il]benzonitrilo MS m/z ($M+H^+$) 504

Ejemplo 9d

E. Metil 1-(4-cianofenil)-indol-5-carboxilato, **9d** se preparó según el ejemplo 1a, paso H.

F. 1-(4-cianofenil)-indol-5-ácido carboxílico, **9e** y 1-(4-carbamoil- fenilo)-indol-5-ácido carboxílico, **9f**. Una mezcla de metil 1-(4-cianofenil)-indol-5-carboxilato **9d** (156 mg, 0,57 mmol) y LiOH (54 mg, 2,26 mmol) en THF (4 mL) y H₂O (2 mL) se agitó, a temperatura ambiente, durante 4 días. Se añadió una solución HCl 10% acuosa a la mezcla reacción para ajustar el pH = 3 ~ 4. La mezcla obtenida se extrajo con EtOAc (2x). La solución orgánica se lavó con NaCl ac, se secó con Na₂SO₄ y se concentró. La purificación por cromatografía en columna flash (gel de sílice, 4-8% MeOH/CH₂Cl₂) dio **9e** (75 mg), seguido de **9f** (27 mg).

Seguendo el procedimiento descrito en el ejemplo 9d y sustituyendo los reactivos adecuados, materiales de partida y los métodos de purificación conocidos por los expertos en la técnica, se prepararon los siguientes compuestos intermediarios:



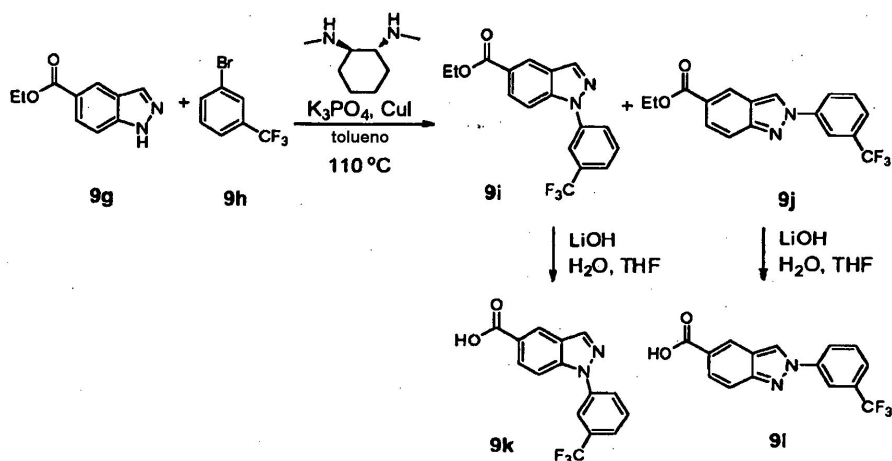
Seguendo el procedimiento descrito en el ejemplo 9, y sustituyendo los reactivos adecuados, materiales de partida y los métodos de purificación conocidos por los expertos en la técnica, se prepararon los siguientes compuestos de la presente invención:

Comp.	Nombre y datos del compuesto
1159	4-[5-({3-[4-(1,3-Tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)-1H-indol-1-il]benzonitrilo MS m/z ($M+H^+$) 497
1171	4-[5-({3-[4-(1,3-Tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)-1H-indol-1-il]benzamido MS m/z ($M+H^+$) 515
1133	4-[5-({3-[4-(1,3-Tiazol-4-ilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)-1H-indol-1-il]benzonitrilo MS m/z ($M+H^+$) 497
1109	2-[5-({3-[4-(1,3-Tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)-1H-indol-1-il]benzonitrilo MS m/z ($M+H^+$) 497
1182	2-[5-({3-[4-(1,3-Tiazol-4-ilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)-1H-indol-1-il]benzonitrilo MS m/z ($M+H^+$) 497
1113	3-[5-({3-[4-(1,3-Tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)-1H-indol-1-il]benzonitrilo MS m/z ($M+H^+$) 497
1177	3-[5-({3-[4-(1,3-Tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)-1H-indol-1-il]benzamido MS m/z ($M+H^+$) 515

Seguendo el procedimiento descrito en el ejemplo 9b, y sustituyendo los reactivos adecuados, materiales de partida y los métodos de purificación conocidos por los expertos en la técnica, se prepararon los siguientes compuestos de la presente invención:

Comp.	Nombre y datos del compuesto
582	4-[5-({3-[4-(Fenilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)-1H-indol-1-il]benzonitrilo MS m/z ($M+H^+$) 490
588	2-[5-({3-[4-(Fenilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)-1H-indol-1-il]benzonitrilo MS m/z ($M+H^+$) 490
594	3-[5-({3-[4-(Fenilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)-1H-indol-1-il]benzamido MS m/z ($M+H^+$) 508

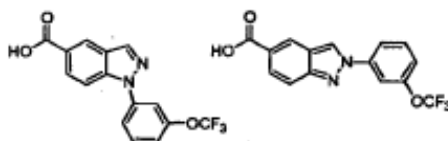
Ejemplo 9e



G. Etil 1-(3-trifluorometilo-fenil)-1H-indazol-5-carboxilato, **9i** y Etil 1-(3-trifluorometilo-fenil)-1H-indazol-5-carboxilato, **9j**. Una mezcla de etil 1H-Indazol-5-carboxilato **9g** (150 mg, 0,79 mmol), 1-bromo-3-trifluorometilbenceno **9h** (0,13 mL, 0,95 mmol), CuI (22,5 mg, 0,12 mmol), *N-trans*, *N'*-dimetilciclohexano-1,2-diamina (0,056 mL, 0,36 mmol), y K₃PO₄ (0,37 g, 1,74 mmol) en tolueno (1,5 mL) se calentó a 110 °C durante 16 horas. La mezcla reacción se diluyó con CH₂Cl₂ y se filtró. La solución se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en columna flash (gel de sílice, 10% EtOAc/heptano) para dar **9i** (190 mg), seguido de **9j** (37 mg).

H. 1-(3-Trifluorometilo-fenil)-1H-indazol-5-ácido carboxílico, **9k** y 1-(3-Trifluorometilo-fenil)-1H-indazol-5-ácido carboxílico, **9l**. **9k** y **9l** se prepararon según el ejemplo 1b, paso L, de **9i** y **9j** respectivamente.

Siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 9e y sustituyendo los reactivos adecuados, materiales de partida y los métodos de purificación conocidos por los expertos en la técnica, se prepararon los siguientes compuestos intermediarios:



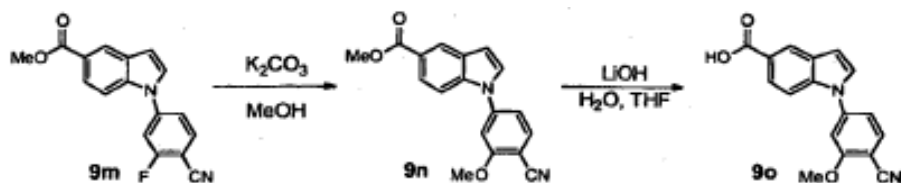
Siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 9, y sustituyendo los reactivos adecuados, materiales de partida y los métodos de purificación conocidos por los expertos en la técnica, se prepararon los siguientes compuestos de la presente invención:

Comp.	Nombre y datos del compuesto
1080	5-((3-[4-(1,3-Tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il)carbonilo)-1-[4-(trifluorometilo)fenil]-1H-indazol MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 541
1374	5-((3-[4-(1,3-Tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il)carbonilo)-1-[3-(trifluorometoxi)fenil]-1H-indazol MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 557
1376	5-((3-[4-(1,3-Tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il)carbonilo)-2-[3-(trifluorometoxi)fenil]-2H-indazol MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 557
1419	5-((3-[4-(1,3-Tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il)carbonilo)-1-[3-(trifluorometilo)fenil]-1H-indazol MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 541
1420	5-((3-[4-(1,3-Tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il)carbonilo)-2-[3-(trifluorometilo)fenil]-2H-indazol MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 541
1422	5-((3-[4-(1,3-Tiazol-4-ilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il)carbonilo)-2-[3-(trifluorometoxi)fenil]-2H-indazol MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 557

Siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 9b, y sustituyendo los reactivos adecuados, materiales de partida y los métodos de purificación conocidos por los expertos en la técnica, se prepararon los siguientes compuestos de la presente invención:

Comp.	Nombre y datos del compuesto
575	5-((3-[4-(Fenilcarbonil)piperazina-1-il]acetidin-1-il)carbonilo)-1-[4-(trifluorometilo)fenil]-1H-indazol MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 534
576	5-((3-[4-(Fenilcarbonil)piperazina-1-il]acetidin-1-il)carbonilo)-1-[3-(trifluorometoxi)fenil]-1H-indazol MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 550

Ejemplo 9f



I. **Metil 1-(4-ciano-3-fluorofenilo)-indol-5-carboxilato, 9m** se preparó según el ejemplo 9e, paso H.

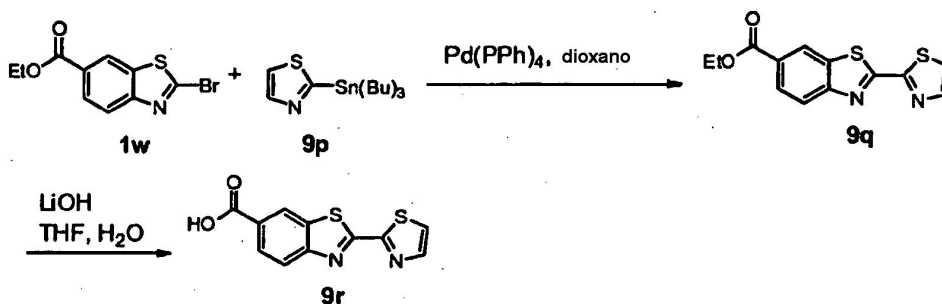
J. **Metil 1-(4-ciano-3-metoxifenilo)-indol-5-carboxilato, 9n**. La solución de 95 mg (0,32 mmol) del compuesto 9m se combinó con 120 mg (0,87 mmol) de K_2CO_3 , en 8 mL de MeOH, y se calentó a 75 °C durante 5 h. La mezcla se enfrió, se diluyó en agua y se extrajo con CH_2Cl_2 . La solución orgánica se concentró para dar 100 mg (100%) de **9n** como un sólido blanco.

K. **1-(4-ciano-3-metoxifenilo)-indol-5-ácido carboxílico, 93 y 1-(4-carbamoil-fenilo)-indol-5-ácido carboxílico, 9o**. Una mezcla de 100 mg (0,33 mmol) de compuesto **9m** y LiOH (31 mg, 1,3 mmol) en THF (4 mL) y H_2O (2 mL) se agitó, a temperatura ambiente, durante 3 días. Se añadió una solución HCl 10% acuosa a la mezcla reacción para ajustar el pH = 3 ~ 4. La mezcla obtenida se extrajo con EtOAc (2x). La solución orgánica se lavó con NaCl ac, se secó con Na_2SO_4 y se concentró para dar 90 mg (94%) del compuesto **9o** como un sólido blanco.

Seguendo el procedimiento descrito en el ejemplo 9, y sustituyendo los reactivos adecuados, materiales de partida y los métodos de purificación conocidos por los expertos en la técnica, se prepararon los siguientes compuestos de la presente invención:

Comp.	Nombre y datos del compuesto
1115	2-Metoxi-4-[5-({3-[4-(1,3-tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)-1H-indol-1-il]benzonitrilo MS m/z ($M+H^+$) 527
633	2-Metoxi-4-[5-({3-[4-(fenilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)-1H-indol-1-il]benzonitrilo MS m/z ($M+H^+$) 520

Ejemplo 9g



L. **Etil 2-(tiazol-2-il)benzo[d]tiazol-6-carboxilato, 9q**. Una mezcla de etil 2-bromo-benzotiazol-6-carboxilato **1w** (150 mg, 0,53 mmol), 2-tributylstannylthiazol **9p** (0,25 mL, 0,79 mmol) y $Pd(PPh_3)_4$ (30 mg, 0,03 mmol) en dioxano (2 mL) se calentó a 130 °C durante 30 min con microondas. La mezcla reacción se diluyó con CH_2Cl_2 , se lavó con $NaHCO_3$ ac., se secó con Na_2SO_4 y se concentró. La purificación por cromatografía en columna flash (gel de sílice, 10% EtOAc/heptano) dio **9q** (130 mg).

M. **2-(Tiazol-2-il)benzo[d]tiazol-6-ácido carboxílico, 9r**. Etil 2-fenilo-benzotiazol-6-carboxilato **9q** (130 mg, 0,45 mmol) se agitó con LiOH (43 mg, 1,8 mmol) en THF (4 mL) y H_2O (2 mL) durante 6 h. Se añadió una solución IN HCl acuosa a la mezcla para ajustar el pH a 3~4. La mezcla obtenida se extrajo con EtOAc (2x). La solución orgánica se lavó con NaCl ac., se secó con Na_2SO_4 y se concentró para dar **9r** (110 mg).

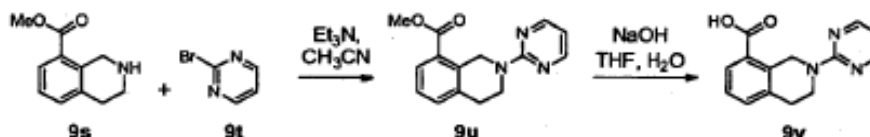
Seguendo el procedimiento descrito en el ejemplo 9g y sustituyendo los reactivos adecuados, materiales de partida y los métodos de purificación conocidos por los expertos en la técnica, se prepararon los siguientes compuestos intermedios:



Siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 9, y sustituyendo los reactivos adecuados, materiales de partida y los métodos de purificación conocidos por los expertos en la técnica, se prepararon los siguientes compuestos de la presente invención:

Comp.	Nombre y datos del compuesto
1210	2-(1,3-Tiazol-2-il)-6-({3-[4-(1,3-tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)-1,3-benzotiazol MS m/z ($M+H^+$) 497
1165	2-Piridin-2-il-6-({3-[4-(1,3-tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)-1,3-benzotiazol MS m/z ($M+H^+$) 491

Ejemplo 9h



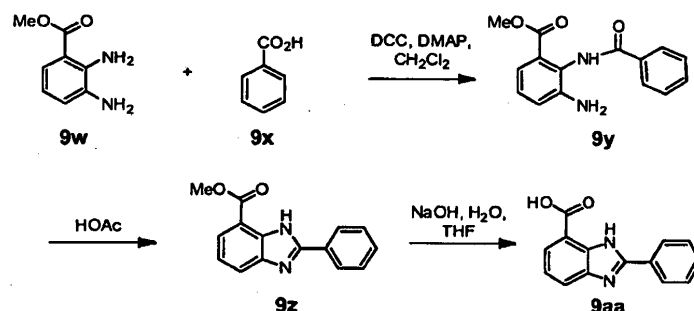
N. **Metil 2-(pirimidin-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-8-carboxilato, 9u.** Una mezcla de metil 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-8-carboxilato **9s** (100 mg, 0,44 mmol), 2-bromopirimidina **9t** (77 mg, 0,48 mmol) y Et_3N (0,13 mL, 0,92 mmol) en acetonitrilo (5 mL) se agitó, a temperatura ambiente, durante la noche. La mezcla reacción se trabajó para dar crudo **9v** (187 mg).

M. **2-(Pirimidin-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-8-ácido carboxílico, 9v.** El compuesto **9u** (187 mg, 0,44 mmol) se agitó con 3N NaOH acuoso (0,25 mL mg, 0,75 mmol) en THF (6 mL) durante la noche. Se añadió una solución HCl concentrada a la mezcla para ajustar el pH a 3~4. La mezcla obtenida se concentró para dar **9v** (350 mg) como la sal tris-HCl.

Siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 9, y sustituyendo los reactivos adecuados, materiales de partida y los métodos de purificación conocidos por los expertos en la técnica, se preparó el siguiente compuesto de la presente invención:

Comp.	Nombre y datos del compuesto
	2-Pirimidin-2-il-8-({3-[4-(1,3-tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina MS m/z ($M+H^+$) 490,1

Ejemplo 9i



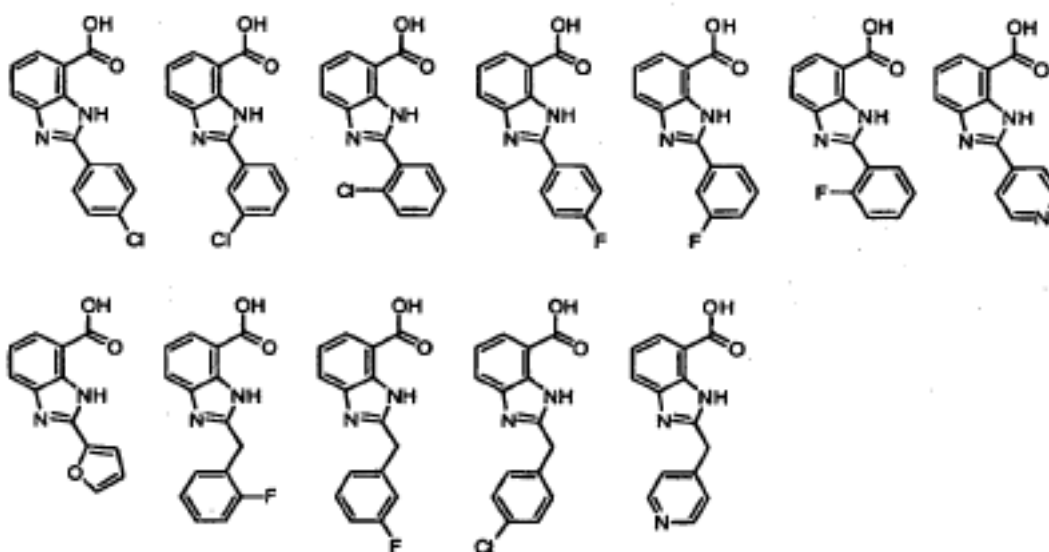
N. **Metil 3-Amina-2-benzoilamino-benzoato, 9y:** A una solución de 500 mg (3,0 mmol) de metil 2,3-diaminobenzoato **9w** y 730 mg (6,0 mmol) de ácido benzoico **9x** en 8 mL de CH_2Cl_2 se añadió 620 mg (3,0 mmol) de dicitohexilcarbodiimida (DCC) y 4 mg (0,033 mmol) de DMAP. La reacción se agitó durante la noche y el sólido se filtró. El sólido se purificó por cromatografía en columna flash (gel de sílice, 10-30%

gradiente de EtOAc en heptanos) para dar 220 mg (27%) de metil 3-Amina-2-benzoilamino-benzoato, **9y**. MS m/z ($M+H^+$) 271,2

O. **Metil 2-fenil-1H-benzo[d]imidazol-7-carboxilato, 9z**. Una solución de 810 mg (3,0 mmol) de metil 3-amina-2-benzoilamino-benzoato **9y** en 15 ml de ácido acético se calentó a 125 °C durante 1,5 h. La reacción se enfrió y se vertió en hielo/agua. La capa acuosa se hizo básica con NaHCO_3 y se extrajo con CH_2Cl_2 . La solución orgánica se secó con Na_2SO_4 y se evaporó para dar 540 mg (71%) de metil 2-fenil-1H-benzo[d]imidazol-7-carboxilato, **9z**. MS m/z ($M+H^+$) 253,2.

P. **Fenil-1H-benzo[d]imidazol-7-ácido carboxílico, 9aa**. Una mezcla de 540 mg (2,1 mmol) de metil 2-fenil-1H-benzo[d]imidazol-7-carboxilato **9z** y 3 mL (9 mmol) de 3N NaOH acuoso se agitó en 8 mL de THF, durante la noche. Después de enfriar, la mezcla se vertió en agua helada y se acidificó con HCl conc. El sólido obtenido se filtró y se secó para dar 440 mg (86%) de fenil-1H-benzo[d]imidazol-7-ácido carboxílico, **9aa**. MS m/z ($M+H^+$) 238,9.

Si siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 9i y sustituyendo los reactivos adecuados, materiales de partida y los métodos de purificación conocidos por los expertos en la técnica, se prepararon los siguientes compuestos intermedios:

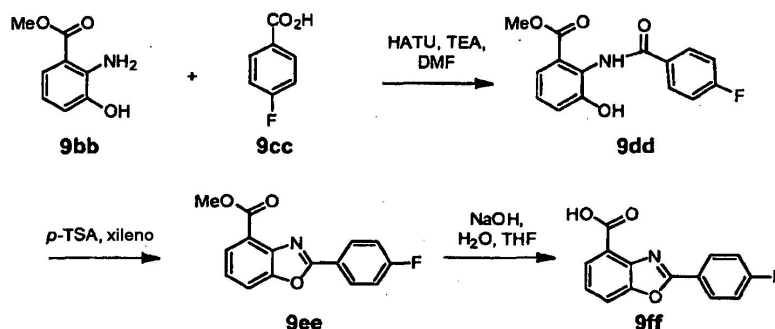


Si siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 9, y sustituyendo los reactivos adecuados, materiales de partida y los métodos de purificación conocidos por los expertos en la técnica, se prepararon los siguientes compuestos de la presente invención:

Comp.	Nombre y datos del compuesto
608	2-(2-Clorofenil-2-il)-4-({3-[4-(fenilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)-1H-bencimidazol MS m/z ($M+H^+$) 500,3
609	2-(3-Fluorofenil)-4-({3-[4-(fenilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)-1H-bencimidazol MS m/z ($M+H^+$) 484,3
602	2-(4-Fluorofenil)-4-({3-[4-(fenilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)-1H-bencimidazol MS m/z ($M+H^+$) 484,3
607	2-(4-Clorofenil)-4-({3-[4-(fenilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)-1H-bencimidazol MS m/z ($M+H^+$) 500,3
601	2-Fenil-4-({3-[4-(fenilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)-1H-bencimidazol MS m/z ($M+H^+$) 466,3
1389	2-(3-Clorofenil)-7-({3-[4-(1,3-tiazol-4-ilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)-1H-bencimidazol MS m/z ($M+H^+$) 507,2
1399	2-Furan-2-il-7-({3-[4-(1,3-tiazol-4-ilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)-1H-bencimidazol MS m/z ($M+H^+$) 463,2

Comp.	Nombre y datos del compuesto
1390	2-Fenil-7-({3-[4-(1,3-tiazol-4-ilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)-1H-bencimidazol MS m/z ($M+H^+$) 473,2
1387	2-Piridin-4-il-7-({3-[4-(1,3-tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)-1H-bencimidazol MS m/z ($M+H^+$) 474,3
1252	2-Furan-2-il-7-({3-[4-(1,3-tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)-1H-bencimidazol MS m/z ($M+H^+$) 463,3
1255	2-Fenil-7-({3-[4-(1,3-tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)-1H-bencimidazol MS m/z ($M+H^+$) 463,3
1388	2-(2-Fluorofenil)-4-({3-[4-(1,3-tiazol-4-ilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)-1H-bencimidazol MS m/z ($M+H^+$) 491,2
1391	2-(3-Fluorofenil)-4-({3-[4-(1,3-tiazol-4-ilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)-1H-bencimidazole MS m/z ($M+H^+$) 491,2
1393	2-(4-Fluorofenil)-4-({3-[4-(1,3-tiazol-4-ilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)-1H-bencimidazole MS m/z ($M+H^+$) 491,2
1394	2-(2-Clorofenil)-4-({3-[4-(1,3-tiazol-4-ilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)-1H-bencimidazole MS m/z ($M+H^+$) 507,2
1290	2-(4-Clorofenil)-4-({3-[4-(1,3-tiazol-4-ilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)-1H-bencimidazol MS m/z ($M+H^+$) 507,2
980	2-Bencilo-4-({3-[4-(1,3-tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)-1H-bencimidazol MS m/z ($M+H^+$) 487
989	2-(2-Fluorobencilo)-7-({3-[4-(1,3-tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)-1H-bencimidazol MS m/z ($M+H^+$) 505,2
990	2-(3-Fluorobencilo)-7-({3-[4-(1,3-tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)-1H-bencimidazol MS m/z ($M+H^+$) 505,2
991	2-(4-Clorobencilo)-7-({3-[4-(1,3-tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)-1H-bencimidazol MS m/z ($M+H^+$) 521,2
1461	2-(Piridin-4-ilmetil)-7-({3-[4-(1,3-tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)-1H-bencimidazol MS m/z ($M+H^+$) 488,2

Ejemplo 9i

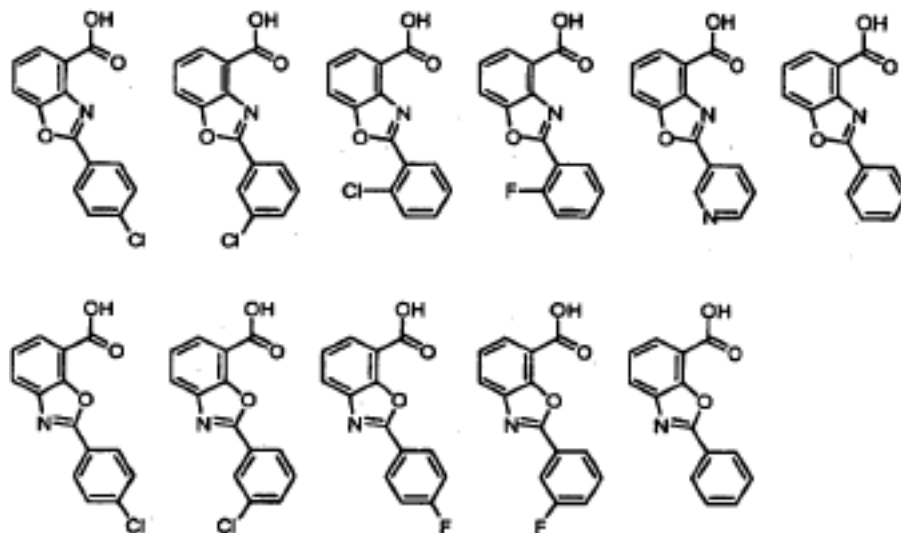


Q. **Metil 2-(4-flúor-benzoilamino)-3-hidroxi-benzoato, 9dd.** Una solución de 1,0 g (4,9 mmol) de metil 2-amina-3-hidroxibenzoato **9bb**, 1,03 g (7,4 mmol) de 4-ácido fluorobenzoico **9cc**, 10 mL DMF y 2,9 mL (20,6 mmol) de TEA se colocó en un frasco y se agitó durante 10 min. Se añadió HATU (7,4 mmol, 2,8 g) y la reacción se agitó durante la noche. La mezcla reacción se vertió en agua y se extrajo con EtOAc. Los orgánicos se lavaron con agua y salmuera y el disolvente se evaporó para dar 1,2 g de producto crudo, metil 2-(4-flúor-benzoilamino)-3- hidroxi-benzoato, **9dd**, que se usó sin purificación. MS m/z ($M+H^+$) 290,1.

R. **Metil 2-(4-fluorofenilo)benzo[d]oxazol-4-carboxilato, 9ee.** Metil 2- (4-flúor-benzoilamino)-3-hidroxi-benzoato **9dd** (7,4 mmol, 1,2 g crudo) y 1,3 g (7,5 mmol) de ácido p-toluensulfónico se agitó en 10 mL de xileno, durante la noche. Después de enfriar, se añadió NaHCO_3 saturado y la mezcla obtenida se extrajo con EtOAc. El disolvente orgánico se evaporó para dar 1,1 g (55%) de metil 2-(4- fluorofenilo)benzo[d]oxazol-4-carboxilato, **9ee**. MS m/z ($M+H^+$) 272,0.

S. **2-(4-Fluorofenilo)-benzo[d]oxazol-4-ácido carboxílico, 9ff.** Una mezcla de 1,1 g (4,0 mmol) metil 2-(4-fluorofenilo)benzo[d]oxazol-4-carboxilato **9ee** y 3,7 mL de 3N NaOH acuoso en 10 mL de THF se agitó durante la noche. Después de enfriar, la mezcla reacción se vertió en agua y se acidificó con HCl conc. El sólido obtenido se filtró y se secó para dar 830 mg (79%) de 2-(4-fluorofenilo)-benzo[d]oxazol-4-ácido carboxílico, **9ff**. MS m/z ($M+H^+$) 258,1.

Si siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 9j y sustituyendo los reactivos adecuados, materiales de partida y los métodos de purificación conocidos por los expertos en la técnica, se prepararon los siguientes compuestos intermedios:



Si siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 9, y sustituyendo los reactivos adecuados, materiales de partida y los métodos de purificación conocidos por los expertos en la técnica, se prepararon los siguientes compuestos de la presente invención:

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

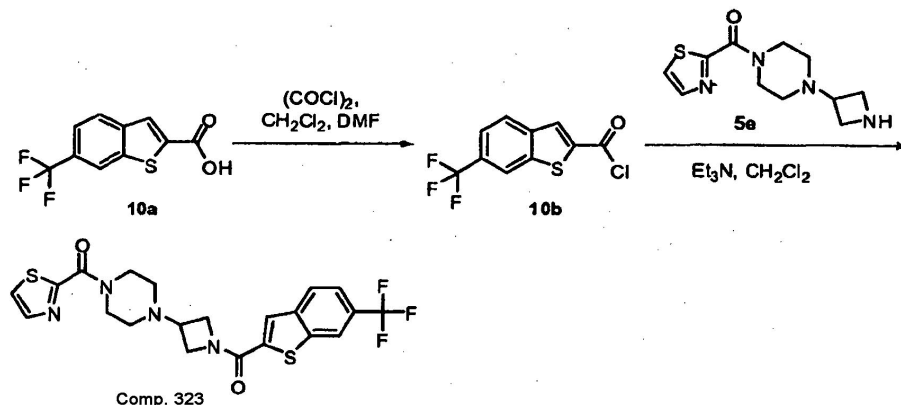
55

60

Comp.	Nombre y datos del compuesto
1154	2-Fenil-7-({3-[4-(1,3-tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)-1,3-benzoxazol ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 8,32 (m, 2H); 7,95 (m, 2H); 7,85 (m, 1H); 7,71-7,49 (m, 5H); 4,85-4,44 (bm, 3H); 4,15- 3,91 (bm, 3H); 3,23 (bm, 3H) MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 474,2
1254	2-(3-Fluorofenil)-7-({3-[4-(1,3-tiazol-4-ilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)-1,3-benzoxazol MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 492,1
1282	2-(4-Fluorofenil)-7-({3-[4-(1,3-tiazol-4-ilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)-1,3-benzoxazol MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 492,1
1238	2-(3-Clorofenil)-7-({3-[4-(1,3-tiazol-4-ilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)-1,3-benzoxazol MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 507,9
1380	2-(4-Clorofenil)-7-({3-[4-(1,3-tiazol-4-ilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)-1,3-benzoxazol ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 9,05 (bs, 1H); 8,3 (d, 2H); 8,2 (m, 1H); 7,95 (d, 1H); 7,66 (t, 3H); 7,44 (t, 1H); 4,69- 4,52 (m, 1H); 4,44 (m, 2H); 4,10 (bin, 2H); 3,20 (m, 4H), MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 507,9
1190	2-Fenil-4-({3-[4-(1,3-tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)-1,3-benzoxazol MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 474
1193	2-(2-Fluorofenil)-4-({3-[4-(1,3-tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)-1,3-benzoxazol MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 492,2
1257	2-(4-Fluorofenil)-4-({3-[4-(1,3-tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)-1,3-benzoxazol MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 492,2
1173	2-(2-Clorofenil)-4-({3-[4-(1,3-tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)-1,3-benzoxazol MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 508,2
1191	2-(3-Clorofenil)-4-({3-[4-(1,3-tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)-1,3-benzoxazol MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 508,2
1220	2-(4-Clorofenil)-4-({3-[4-(1,3-tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)-1,3-benzoxazol MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 508,9
1237	2-Fenil-7-({3-[4-(1,3-tiazol-4-ilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)-1,3-benzoxazol MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 474,2
1251	2-Piridin-3-il-4-({3-[4-(1,3-tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)-1,3-benzoxazol MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 475,1

65

Ejemplo 10



A. **6-Trifluorometilo-benzo[b]tiofen-2-cloruro de carbonilo, 10b.** Al compuesto **10a** (0,13 g, 0,53 mmol) en CH_2Cl_2 (5 mL), a temperatura ambiente, se añadió $(\text{COCl})_2$ (0,051 mL, 0,58 mmol), seguido de 2 gotas de DMF. La mezcla reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. Después, esta mezcla reacción se concentró para dar el compuesto **10b**, que se usó en la reacción siguiente sin más purificación.

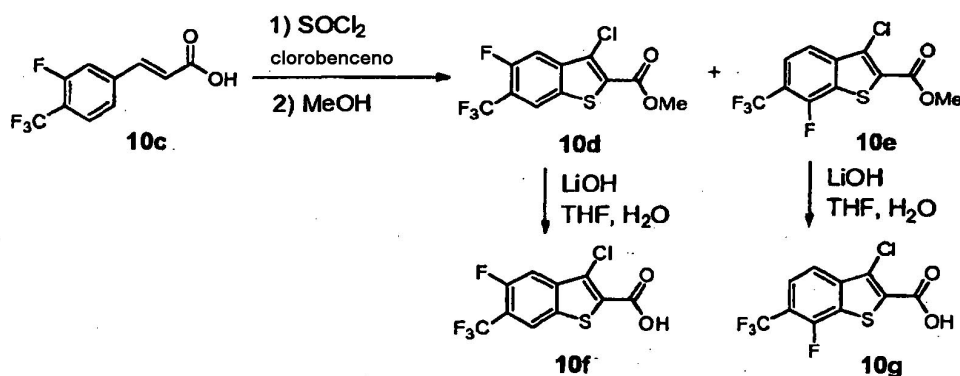
B. **1-(1,3-Tiazol-2-ilcarbonilo)-4-(1-[[6-(trifluorometilo)-1- benzotiofeno-2-il]carbonilo]acetidin-3-il)piperazina.** A una solución del compuesto **5e** (60 mg, 0,24 mmol) y Et_3N (0,08 mL, 0,58 mmol) en CH_2Cl_2 (3 mL) a 0°C se añadió una solución del compuesto **10b** (0,53 mmol) en CH_2Cl_2 (1 mL). La reacción se calentó lentamente hasta la temperatura ambiente durante 4,5 h, se diluyó con CH_2Cl_2 y se lavó con NaHCO_3 ac. La capa orgánica se secó con Na_2SO_4 y se concentró. La purificación por cromatografía en columna flash (gel de sílice, 3% $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$) dio el **compuesto 323**. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8,15 (s, 1H), 7,94 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,89 (d, $J = 3$ Hz, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,62 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,56 (d, $J = 3$ Hz, 1H), 4,60 (m, 2H), 4,45 (m, 2H), 4,30 (m, 1H), 4,16 (m, 1H), 3,95-3,89 (m, 2H), 3,35 (m, 1H), 2,55 (bs, 4H). MS m/z ($\text{M}+\text{H}^+$) 481.

Siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 10, y sustituyendo los reactivos adecuados, materiales de partida y los métodos de purificación conocidos por los expertos en la técnica, se prepararon los siguientes compuestos de la presente invención:

Comp.	Nombre y datos del compuesto
324	1-(1-[[3-Cloro-6-(trifluorometilo)-1-benzotiofeno-2-il]carbonilo]acetidin-3-il)-4-(1,3-tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8,13 (s, 1H), 8,01 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7,88 (d, $J = 3$ Hz, 1H), 7,73 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7,55 (d, $J = 3$ Hz, 1H), 4,53 (bs, 1H), 4,46 (bs, 1H), 4,31 (m, 2H), 4,22 (m, 1H), 4,16 (m, 1H), 3,33 (m, 1H), 2,60-2,40 (m, 4H), MS m/z ($\text{M}+\text{H}^+$) 515
325	1-(Fenilcarbonilo)-4-(1-[[6-(trifluorometilo)-1- benzotiofeno-2-il]carbonilo]acetidin-3-il)piperazina ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8,15 (s, 1H), 7,94 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,62 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,42 (m, 5H), 4,58 (m, 1H), 4,42 (m, 1H), 4,28 (m, 1H), 4,12 (m, 1H), 3,93 (bs, 1H), 3,77 (bs, 1H), 3,51 (bs, 2H), 3,34 (m, 1H), 2,60- 2,30 (m, 4H), MS m/z ($\text{M}+\text{H}^+$) 474
686	3-Metil-2-((3-[4-(1,3-tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il)carbonilo)-6-(trifluorometilo)tieno[2,3- b]piridina MS m/z ($\text{M}+\text{H}^+$) 496
749	3-Metil-2-((3-[4-(1,3-tiazol-4-ilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il)carbonilo)-6-(trifluorometilo)tieno[2,3- b]piridina MS m/z ($\text{M}+\text{H}^+$) 496

Comp.	Nombre y datos del compuesto
801	1-(1-[[3-Cloro-6-(trifluorometilo)-1-benzotiofeno-2-il]carbonilo]acetidin-3-il)-4-(1,3-tiazol-4-ilcarbonilo)-2-(trifluorometilo)piperazina MS m/z ($M+H^+$) 583,0
833	4-(1-[[3-Cloro-6-(trifluorometilo)-1-benzotiofeno-2-il]carbonilo]acetidin-3-il)-1-(1,3-tiazol-4-ilcarbonilo)-2-(trifluorometilo)piperazina MS m/z ($M+H^+$) 583,0
778	1-(1-[[3-Cloro-6-(trifluorometilo)-1-benzotiofeno-2-il]carbonilo]acetidin-3-il)-4-(1,3-tiazol-2-ilcarbonilo)-2-(trifluorometilo)piperazina 1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 2,13 (d, J = 13,2 Hz, 1 H), 2,41 (d, J = 47,2 Hz, 1 H), 2,8-3,3 (m, 2,5 H), 3,69 (d, J = 13,7 Hz, 0,5 H), 3,98-4,42 (m, 4 H), 4,51 (t, J = 13,4 Hz, 0,5 H), 5,27-5,54 (m, 1 H), 6,93 (br. s., 0,5 H), 7,83 (d, J = 8,6 Hz, 1 H), 7,88 (br. s., 1 H), 7,97 (t, J = 6,8 Hz, 1 H), 8,11 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 8,42 (s, 1 H) MS m/z ($M+H^+$) 583,0

Ejemplo 10a



C. **Metil 3-cloro-5-flúor-6-trifluorometilo-benzo[b]tiofen-2- carboxilato, 10d y metil 3-cloro-6-trifluorometilo-7-flúor- beazo[b]tiofen-2-carboxilato, 10e.** Una mezcla de 3-flúor-4-(trifluorometilo)- ácido cinámico **10c** (1,5 g, 6,4 mmol), $SOCl_2$ (2,33 mL, 32 mmol), DMF (0,05 mL, 0,64 mmol) y piridina (0,05 mL, 0,64 mmol) en clorobenceno (5 mL) se calentó y se agitó durante 24 h. La mezcla reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y se concentró. El residuo obtenido se disolvió en MeOH (50 mL) y se agitó, a temperatura ambiente, durante 16 h. La solución se concentró, se diluyó con CH_2Cl_2 y se lavó con H_2O . La solución orgánica se secó con Na_2SO_4 y se concentró. La recristalización con heptanos, seguida de cromatografía en columna flash (gel de sílice, 2% EtOAc/heptano) dieron **10d** (580 mg) y **10e** (380 mg).

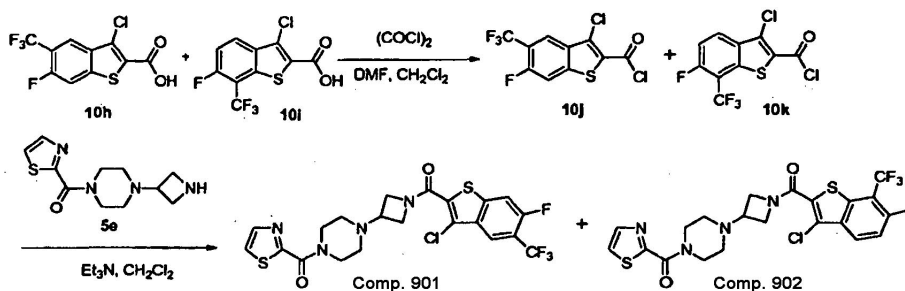
D. **3-Cloro-5-flúor-6-trifluorometilo-benzo[b]tiofen-2-ácido carboxílico, 10f.** Metil 3-cloro-5-flúor-6-trifluorometilo-benzo[b]tiofen-2-carboxilato **10d** (180 mg, 0,58 mmol) se agitó con LiOH (55 mg, 2,3 mmol) en THF (5 mL) y H_2O (2,5 mL) durante 4 h. Se añadió una solución 1N HCl acuosa a la mezcla para ajustar el pH a 3~4. La mezcla obtenida se extrajo con EtOAc (2x). La solución orgánica se lavó con NaCl ac., se secó con Na_2SO_4 y se concentró para dar **10f** (150 mg).

E. **3-Cloro-6-trifluorometilo-7-flúor-benzo[b]tiofen-2-ácido carboxílico, 10g.** El compuesto **10g** se preparó de **10e**, seguido del procedimiento descrito en el paso D anterior.

Siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 10, y sustituyendo los reactivos adecuados, materiales de partida y los métodos de purificación conocidos por los expertos en la técnica, se prepararon los siguientes compuestos de la presente invención:

Comp.	Nombre y datos del compuesto
666	1-(1-([3-Cloro-5-flúor-6-(trifluorometilo)-1-benzotiofen-2-il]carbonilo)acetidin-3-il)-4-(1,3-tiazol-4-ilcarbonilo)piperazina MS m/z ($M+H^+$) 533
900	1-(1-([3-Cloro-5-flúor-6-(trifluorometilo)-1-benzotiofen-2-il]carbonilo)acetidin-3-il)-4-(1,3-tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina MS m/z ($M+H^+$) 533
670	1-(1-([3-Cloro-7-flúor-6-(trifluorometilo)-1-benzotiofen-2-il]carbonilo)acetidin-3-il)-4-(1,3-tiazol-4-ilcarbonilo)piperazina MS m/z ($M+H^+$) 533
650	1-(1-([3-Cloro-7-flúor-6-(trifluorometilo)-1-benzotiofen-2-il]carbonilo)acetidin-3-il)-4-(1,3-tiazol-4-ilcarbonilo)piperazina MS m/z ($M+H^+$) 533

Ejemplo 10b



F. 3-Cloro-5-trifluorometilo-6-flúor-benzo[b]tiofen-2-ácido carboxílico, 10h y 3-cloro-6-flúor-7-trifluorometilo-benzo[b]tiofen-2-ácido carboxílico, 10i. Los compuestos 10h y 10i se prepararon según el ejemplo 10a, utilizando 4-flúor-3-(trifluorometilo)-ácido cinámico en vez de 10c, y se obtuvieron como una mezcla ~2:1.

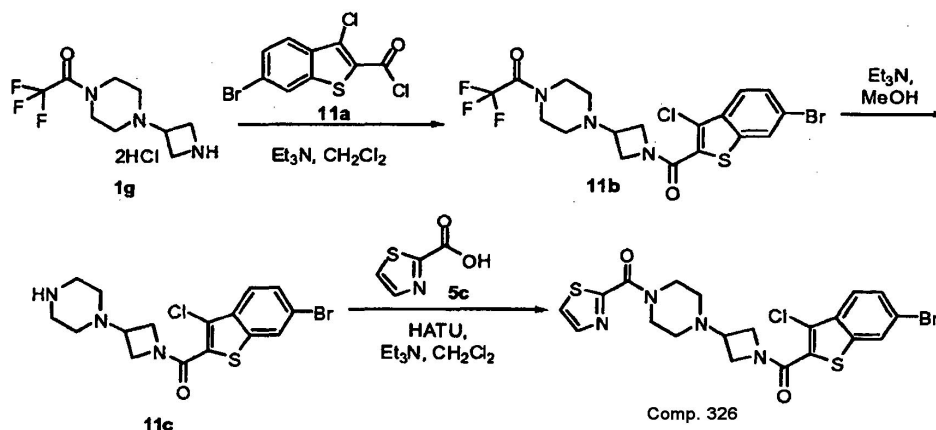
G. 3-Cloro-5-trifluorometilo-6-flúor-benzo[b]tiofen-2-cloruro de carbonilo, 10j y 3-cloro-6-flúor-7-trifluorometilo-benzo(b)tiofen-2-cloruro de carbonilo, 10k. Los compuestos 10j y 10k se prepararon según el ejemplo 10a de 10h y 10i, y se obtuvieron como una mezcla ~2:1.

H. 1-(1-([3-Cloro-6-flúor-5-(trifluorometilo)-1-benzotiofen-2-il]carbonilo)acetidin-3-il)-4-{1,3-tiazol-2-ilcarbonilo}piperazina, Comp. 901, y 1-(1-([3-cloro-6-flúor-7-(trifluorometilo)-1-benzotiofen-2-il]carbonilo)acetidin-3-il)-4-(1,3-tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina, Comp. 902. Comp. 901 y Comp. 902 se prepararon según el ejemplo 10 de 5e sal bis HCl (0,31 mmol, 150 mg), la mezcla de 10j y 10k (0,24 mmol, 76 mg) y Et₃N (1,44 mol, 0,2 mL) en 7 mL de CH₂Cl₂. La preparación y la purificación por cromatografía en columna flash (gel de sílice, 2% MeOH/CH₂Cl₂) dieron 50 mg (39%) de Comp. 901 seguido de 18 mg (14%) de Comp. 902. Comp. 901: MS m/z ($M+H^+$) 533. Comp. 902: MS m/z ($M+H^+$) 533.

Siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 10b, y sustituyendo los reactivos adecuados, materiales de partida y los métodos de purificación conocidos por los expertos en la técnica, se prepararon los siguientes compuestos de la presente invención:

Comp.	Nombre y datos del compuesto
659	1-(1-([3-Cloro-6-flúor-5-(trifluorometilo)-1-benzotiofen-2-il]carbonilo)acetidin-3-il)-4-(1,3-tiazol-4-ilcarbonilo)piperazina MS m/z ($M+H^+$) 533
697	1-(1-([3-Cloro-6-flúor-7-(trifluorometilo)-1-benzotiofen-2-il]carbonilo)acetidin-3-il)-4-(1,3-tiazol-4-ilcarbonilo)piperazina MS m/z ($M+H^+$) 533

Ejemplo 11



A. **1-{4-[1-(6-Bromo-3-cloro-benzo[b]tiofen-2-carbonilo)-acetidin-3-il]-piperazina-1-il}-2,2,2-trifluoro-etanona, 11b.** A una solución del compuesto **1g** (0,19 g, 0,61 mmol) y Et_3N (0,51 mL, 3,67 mmol) en CH_2Cl_2 (4 mL) a 0°C se añadió una solución del compuesto **11a** (preparado de forma análoga a la del compuesto **10b** del ejemplo 10) (0,69 mmol) en CH_2Cl_2 (2 mL). La mezcla reacción se calentó lentamente hasta la temperatura ambiente durante 18 h. Esta mezcla reacción se diluyó con CH_2Cl_2 y se lavó con NaHCO_3 ac. La capa orgánica se secó con Na_2SO_4 y se concentró. La purificación por cromatografía en columna flash (gel de sílice, 3% $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$) dio el compuesto **11b** (0,3 g).

B. **(6-Bromo-3-cloro-benzo[b]tiofen-2-il)-(3-piperazina-1-il-acetidin-1-il)-metanona, 11c.** Una solución del compuesto **11b** (0,3 g, 0,59 mmol) en Et_3N (1 mL) y MeOH (9 mL) se agitó, a temperatura ambiente, durante 3 días. Después, se concentró para dar el compuesto **11c**, que se usó en la reacción siguiente sin más purificación.

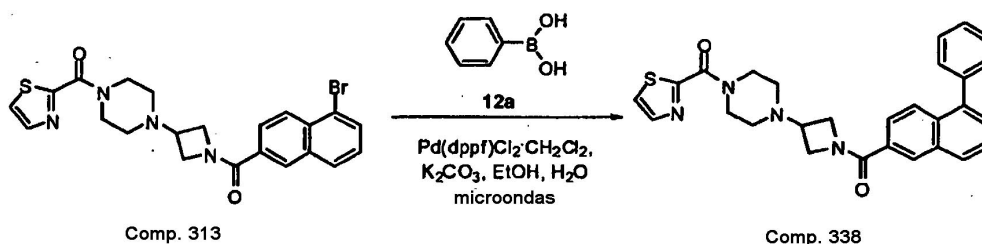
C. **1-{1-[(6-Bromo-3-cloro-1-benzotiofen-2-il)carbonilo]acetidin-3-il}-4-{1,3-tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina, Comp. 326.** A una mezcla del compuesto **11c** (0,2 mmol), compuesto **5c** (31 mg, 0,24 mmol) y Et_3N (0,08 mL, 0,58 mmol) en CH_2Cl_2 (3 mL), a temperatura ambiente, se añadió HATU (91 mg, 0,24 mmol). La mezcla reacción se agitó, a temperatura ambiente, durante 18 h. Se diluyó con éter dietílico y se lavó con NaHCO_3 ac, y NaCl ac, se secó con Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. La purificación por cromatografía en columna flash (gel de sílice, 3% $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$) dio el compuesto **326** (57 mg). ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 7.98 (s, 1H), 7.88 (d, $J = 3$ Hz, 1H), 7.75 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.61 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.55 (d, $J = 3$ Hz, 1H), 4.53 (bs, 1H), 4.44 (bs, 1H), 4.30 (bs, 2H), 4.21 (bs, 1H), 4.13 (bs, 1H), 3.89 (bs, 1H), 3.84 (bs, 1H), 3.31 (m, 1H), 2.60-2.40 (m, 4H). MS m/z ($\text{M}+\text{H}^+$) 525/527/529.

Siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 11, y sustituyendo los reactivos adecuados, materiales de partida y los métodos de purificación conocidos por los expertos en la técnica, se prepararon los siguientes compuestos de la presente invención:

Comp.	Nombre y datos del compuesto
327	1-(1,3-Tiazol-2-ilcarbonilo)-4-(1-[[4-(trifluorometilo)-1-benzotiofeno-2-il]carbonilo]acetidin-3-il)piperazina ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8,05 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,89 (d, $J = 3$ Hz, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,72 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H), 7,55 (d, $J = 3$ Hz, 1H), 7,51 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 4,60 (m, 2H), 4,45 (m, 2H), 4,31 (m, 1H), 4,17 (m, 1H), 3,95-3,80 (m, 2H), 3,35 (m, 1H), 2,56 (bs, 4H), MS m/z ($\text{M}+\text{H}^+$) 481
328	1-(1,3-Tiazol-2-ilcarbonilo)-4-(1-[[7-(trifluorometilo)-1-benzotiofeno-2-il]carbonilo]acetidin-3-il)piperazina MS m/z ($\text{M}+\text{H}^+$) 481

Comp.	Nombre y datos del compuesto
329	1-(Fenilcarbonilo)-4-(1-[[7-(trifluorometilo)-1-benzotiofeno-2-il]carbonilo]acetidin-3-il)piperazina ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ 8,02 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,73 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,51 (t, J = 8,2 Hz, 1H), 7,42 (m, 5H), 4,60 (m, 1H), 4,43 (m, 1H), 4,28 (m, 1H), 4,12 (m, 1H), 3,94 (bs, 1H), 3,76 (bs, 1H), 3,51 (bs, 2H), 3,33 (m, 1H), 2,60-2,30 (m, 4H), MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 474
330	1-(Fenilcarbonilo)-4-(1-[[4-(trifluorometilo)-1-benzotiofeno-2-il]carbonilo]acetidin-3-il)piperazina ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ 8,05 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,84 (s, 1S), 7,71 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,50 (t, J = 8 Hz, 1H), 7,42 (m, 5H), 4,59 (m, 1H), 4,42 (m, 1H), 4,29 (m, 1H), 4,13 (m, 1H), 3,92 (bs, 1H), 3,79 (bs, 1H), 3,51 (bs, 1H), 3,34 (m, 1H), 2,60- 2,30 (m,4H), MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 474
331	1-{1-[(6-Bromo-3-cloro-1-benzotiofen-2- il)carbonilo]acetidin-3-il}-4-(fenilcarbonilo)piperazina MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 518/520/522
332	1-(1,3-Tiazol-4-ilcarbonilo)-4-(1-[[7-(trifluorometilo)-1-benzotiofeno-2-il]carbonilo]acetidin-3-il)piperazina ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ 8,80 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 8,02 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,73 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,51 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 4,60 (m, 1H), 4,45 (m, 1H), 4,30 (m, 1H), 4,15 (m, 1H), 4,02 (bs, 1H), 3,95 (m, 2H), 3,82 (bs, 1H), 3,35 (m, 1H), 2,60-2,40 (m, 4H), MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 481
333	1-{1-[(6-Bromo-3-cloro-1-benzotiofen-2-il)carbonilo]acetidin-3-il}-4-(1,3-tiazol-4-ilcarbonilo)piperazina ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ 8,80 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,74 (m, 1H), 7,60 (m, 1H), 4,30 (m, 2H), 4,21 (bs, 1H), 4,12 (bs, 1H), 4,00 (bs, 1H), 3,92 (m, 2H), 3,81 (bs, 1H), 3,31 (m, 1H), 2,50- 2,30 (m, 4H), MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 525/527/529
334	1-(1,3-Tiazol-4-ilcarbonilo)-4-(1-[[4-(trifluorometilo)-1-benzotiofeno-2-il]carbonilo]acetidin-3-il)piperazina ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ 8,80 (s, 1H), 8,05 (d, J = 8Hz, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,85 (m, 1H), 7,72 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,51 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 4,60 (m, 1H), 4,44 (m, 1H), 4,30 (m, 1H), 4,16 (m, 1H), 4,10-3,80 (m, 4H), 3,36 (m, 1H), 2,60-2,40 (m, 4H), MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 481
335	1-(1-[[3-Cloro-6-(trifluorometilo)-1-benzotiofen-2-il]carbonilo]acetidin-3-il)-4-(1,3-tiazol-4-ilcarbonilo)piperazina ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ 8,80 (d, J = 2Hz, 1H), 8,13 (t, J = 0,8 Hz, 1H), 8,03 (d, J - 2 Hz, 1H), 8,01 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,73 (dd, J = 1,2 Hz, 8,6 Hz, 1H), 4,31 (m, 2H), 4,21 (m, 1H), 4,15 (m, 1H), 4,01 (m, 1H), 3,93 (m, 2H), 3,81 (m, 1H), 3,33 (m, 1 J), 2,55 - 2,40 (m, 4H), MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 515
336	1-(1-[[3-Cloro-6-(trifluorometilo)-1-benzotiofen-2-il]carbonilo]acetidin-3-il)-4-(fenilcarbonilo)piperazina MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 508
337	1-(1,3-Tiazol-4-ilcarbonilo)-4-(1-[[6-(trifluorometilo)-1-benzotiofeno-2-il]carbonilo]acetidin-3-il)piperazina MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 481
504	1-(1-[[3-Metil-5-(trifluorometilo)-1-benzotiofen-2-il]carbonilo]acetidin-3-il)-4-(fenilcarbonilo)piperazina MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 488
543	1-{1-[(3-Cloro-6-flúor-1-benzotiofen-2- il)carbonilo]acetidin-3-il}-4-(fenilcarbonilo)piperazina MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 458
516	1-{1-[(6-Flúor-3-metil-1-benzotiofen-2- il)carbonilo]acetidin-3-il}-4-(fenilcarbonilo)piperazina MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 438

Comp.	Nombre y datos del compuesto
908	1-(1,3-Tiazol-4-ilcarbonilo)-4-(1-[[5-(trifluorometilo)-1-benzotiofeno-2-il]carbonilo]acetidin-3-il)piperazina MS m/z ($M+H^+$) 481
897	1-(1-[[3-Metil-5-(trifluorometilo)-1-benzotiofen-2-il]carbonilo]acetidin-3-il)-4-(1,3-tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina MS m/z ($M+H^+$) 495
898	1-(1-[[3-Metil-5-(trifluorometilo)-1-benzotiofen-2-il]carbonilo]acetidin-3-il)-4-(1,3-tiazol-4-ilcarbonilo)piperazina MS m/z ($M+H^+$) 495
929	1-{1-[[3-Cloro-6-flúor-1-benzotiofen-2-il]carbonilo]acetidin-3-il}-4-(1,3-tiazol-4-ilcarbonilo)piperazina MS m/z ($M+H^+$) 465
930	1-{1-[[3-Cloro-6-flúor-1-benzotiofen-2-il]carbonilo]acetidin-3-il}-4-(1,3-tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina MS m/z ($M+H^+$) 465
810	1-{1-[[3-Cloro-6-flúor-1-benzotiofen-2-il]carbonilo]acetidin-3-il}-4-(piridin-2-ilcarbonilo)piperazina
742	1-{1-[[6-Flúor-3-metil-1-benzotiofen-2-il]carbonilo]acetidin-3-il}-4-(1,3-tiazol-4-ilcarbonilo)piperazina MS m/z ($M+H^+$) 445
684	1-{1-[[6-Flúor-3-metil-1-benzotiofen-2-il]carbonilo]acetidin-3-il}-4-(1,3-tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina MS m/z ($M+H^+$) 445
898	1-(1-[[3-Metil-5-(trifluorometilo)-1-benzotiofen-2-il]carbonilo]acetidin-3-il)-4-(1,3-tiazol-4-ilcarbonilo)piperazina MS m/z ($M+H^+$) 495
929	1-{1-[[3-Cloro-6-flúor-1-benzotiofen-2-il]carbonilo]acetidin-3-il}-4-(1,3-tiazol-4-ilcarbonilo)piperazina MS m/z ($M+H^+$) 465
930	1-{1-[[3-Cloro-6-flúor-1-benzotiofen-2-il]carbonilo]acetidin-3-il}-4-(1,3-tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina MS m/z ($M+H^+$) 465
810	1-{1-[[3-Cloro-6-flúor-1-benzotiofen-2-il]carbonilo]acetidin-3-il}-4-(piridin-2-ilcarbonilo)piperazina
742	1-{1-[[6-Flúor-3-metil-1-benzotiofen-2-il]carbonilo]acetidin-3-il}-4-(1,3-tiazol-4-ilcarbonilo)piperazina MS m/z ($M+H^+$) 445
684	1-{1-[[6-Flúor-3-metil-1-benzotiofen-2-il]carbonilo]acetidin-3-il}-4-(1,3-tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina MS m/z ($M+H^+$) 445

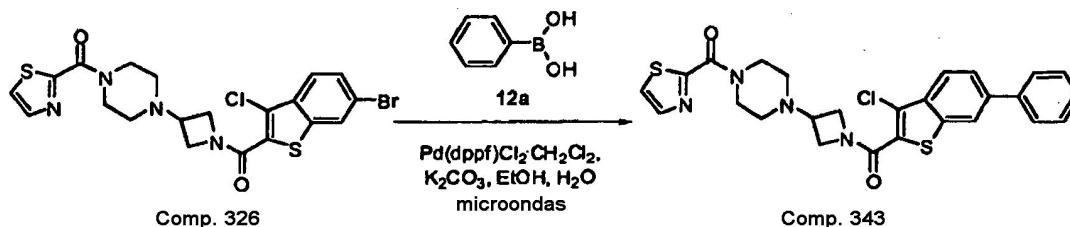
Ejemplo 12

1-{1-[(5-Fenilnaftalen-2-il)carbonilo]acetidin-3-il}-4-(1,3-tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina, Comp. 338.

Una mezcla del compuesto **313** (48 mg, 0,1 mmol), compuesto **12a** (24 mg, 0,2 mmol), K_2CO_3 (27 mg, 0,2 mmol) y $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$ (4 mg, 0,005 mmol) en EtOH (1 mL) y H_2O (0,2 mL) se calentó con un reactor de microondas a 130 °C durante 30 min. La mezcla reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, se diluyó con CH_2Cl_2 y se lavó con H_2O . La capa orgánica se secó con Na_2SO_4 y se concentró. La purificación por cromatografía en columna flash (gel de sílice, 3% MeOH/ CH_2Cl_2) dio el compuesto **338** (28 mg). 1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.20 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.93 (t, J = 9.6 Hz, 2H), 7.88 (d, J = 3 Hz, 1H), 7.66-7.43 (m, 9H), 4.52 (bs, 1H), 4.50-4.20 (m, 4H), 4.16 (m, 1H), 3.88 (bs, 1H), 3.83 (bs, 1H), 3.28 (m, 1H), 2.60-2.40 (m, 4H). MS m/z ($M+H^+$) 483.

Seguendo el procedimiento descrito en el ejemplo 12, y sustituyendo los reactivos adecuados, materiales de partida y los métodos de purificación conocidos por los expertos en la técnica, se prepararon los siguientes compuestos de la presente invención:

Comp.	Nombre y datos del compuesto
339	1-(Fenilcarbonilo)-4-{1-[(6-fenilnaftalen-2-il)carbonilo]acetidin-3-il}piperazina MS m/z ($M+H^+$) 476
340	7-Fenil-3-({3-[4-(fenilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)quinolina MS m/z ($M+H^+$) 477
341	1-(Fenilcarbonilo)-4-{1-[(6-[4-(trifluorometilo)fenil]-1-benzotiofen-2-il)carbonilo]acetidin-3-il}piperazina MS m/z ($M+H^+$) 550
342	1-{1-[(6-Fenil-1-benzotiofen-2-il)carbonilo]acetidin-3-il}-4-(fenilcarbonilo)piperazina 1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8,05 (s, 1H), 7,88 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,66-7,62 (m, 3H), 7,49-7,36 (m, 8H), 4,58 (m, 1H), 4,42 (m, 1H), 4,28 (m, 1H), 4,11 (m, 1H), 3,92 (bs, 1H), 3,76 (bs, 1H), 3,49 (bs, 2H), 3,31 (m, 1H), 2,60-2,25 (m, 4H), MS m/z ($M+H^+$) 482

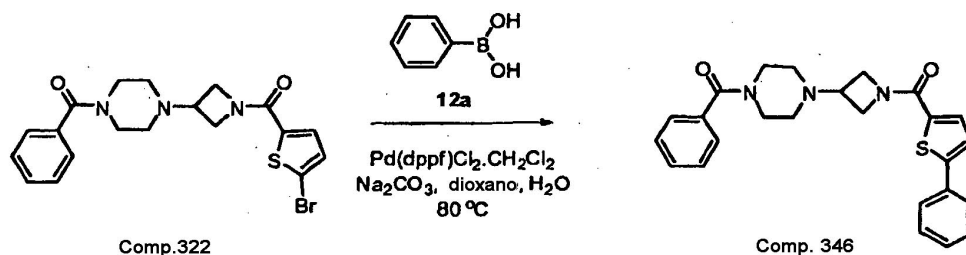
Ejemplo 13

1-{1-[(3-Cloro-6-fenil-1-benzotiofen-2-il)carbonilo]acetidin-3-il}-4-(1,3-tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina, Comp. 343. El compuesto indicado se preparó de forma análoga a la preparación del compuesto **338** del ejemplo 12, usando un equivalente del compuesto **12a**, y sustituyendo el compuesto **326** por el compuesto **313**. La reacción se calentó con un reactor de microondas a 120 °C durante 20 min. 1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.01 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 3 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.55 (d, J = 3 Hz, 1H), 7.49 (m, 2H), 7.41 (m, 1H), 4.54 (bs, 1H), 4.46 (bs, 1H), 4.33 (m, 2H), 4.25 (m, 1H), 4.14 (m, 1H), 3.89 (bs, 1H), 3.84 (bs, 1H), 3.32 (m, 1H), 2.50 (m, 4H). MS m/z ($M+H^+$) 523.

Seguendo el procedimiento descrito en el ejemplo 13, y sustituyendo los reactivos adecuados, materiales de partida y los métodos de purificación conocidos por los expertos en la técnica, se prepararon los siguientes compuestos de la presente invención:

Comp.	Nombre y datos del compuesto
344	1-{1-[(3-Cloro-6-fenil-1-benzotiofen-2-il)carbonilo]acetidin-3-il}-4-(fenilcarbonilo)piperazina MS m/z ($M+H^+$) 516 ($M+H^+$),
345	1-{1-[(3-Cloro-6-fenil-1-benzotiofen-2-il)carbonilo]acetidin-3-il}-4-(1,3-tiazol-4-ilcarbonilo)piperazina MS m/z ($M+H^+$) 523
591	1-(Fenilcarbonilo)-4-(1-{[3-fenil-6-(trifluorometilo)-1-benzotiofen-2-il]carbonilo}acetidin-3-il)piperazina MS m/z ($M+H^+$) 550
515	1-(1-{[3-Ciclopropil-6-(trifluorometilo)-1-benzotiofen-2-il]carbonilo}acetidin-3-il)-4-(fenilcarbonilo)piperazina MS m/z ($M+H^+$) 514
511	1-(1-{[3-(2-Metilprop-1-en-1-il)-6-(trifluorometilo)-1-benzotiofeno-2-il]carbonilo}acetidin-3-il)-4-(fenilcarbonilo)piperazina MS m/z ($M+H^+$) 528

Ejemplo 14



1-(Fenilcarbonilo)-4-{1-[(5-feniltiofen-2-il)carbonilo]acetidin-3-il}piperazina, Comp. 346. Una mezcla del compuesto **322** (40 mg), compuesto **12a** (16 mg), Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (8 mg) y Na₂CO₃ (19 mg), en una mezcla de dioxano (0,8 mL) / agua (0,2 mL), se colocó en un vial tapado y se calentó a 80 °C durante 4 h. La mezcla reacción se diluyó con EtOAc y agua. La capa orgánica se concentró bajo presión reducida y se purificó por cromatografía en columna flash (gel de sílice, 5%MeOH/EtOAc) para dar el compuesto **346** (17 mg). MS m/z ($M+H^+$) 432,6.

Siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 14, y sustituyendo los reactivos adecuados, materiales de partida y los métodos de purificación conocidos por los expertos en la técnica, se prepararon los siguientes compuestos de la presente invención:

Comp.	Nombre y datos del compuesto
347	1-(Fenilcarbonilo)-4-[1-({5-[4-(trifluorometilo)fenilo]tiofen-2-il}carbonilo)acetidin-3-il]piperazina MS m/z ($M+H^+$) 500,0
924	1-Acetilo-6-fenil-2-({3-[4-(1,3-tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)-1,2,3,4-tetrahidroquinolina MS m/z ($M+H^+$) 530,0
917	1-Acetilo-2-({3-[4-(1,3-tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina-1-(trifluorometilo)fenil]-1,2,3,4-tetrahidroquinolina il]acetidin-1-il}carbonilo)-6-[3-(trifluorometilo)fenil]-1,2,3,4-tetrahidroquinolina MS m/z ($M+H^+$) 598,0

Comp.	Nombre y datos del compuesto
5	919 1-Acetilo-2-({3-[4-(1,3-tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)-6-[4-(trifluorometilo)fenil]- 1,2,3,4-tetrahidroquinolina MS m/z (M+H ⁺) 598,0
10	920 1-Acetilo-6-(5-clorotiofen-2-il)-2-({3-[4-(1,3-tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)-1,2,3,4- tetrahidroquinolina MS m/z (M+H ⁺) 570,1
15	1157 1-(1-[[4-(4-Fluorofenilo)tiofen-2-il]carbonilo]acetidin-3-il)-4-(1,3-tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina MS m/z (M+H ⁺) 457,0
20	1160 1-(1-[[4-(3-Fluorofenilo)tiofen-2-il]carbonilo]acetidin-3-il)-4-(1,3-tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina MS m/z (M+H ⁺) 457,0
25	1321 1-(1,3-Tiazol-2-ilcarbonilo)-4-[1-({4-[3-(trifluorometilo)fenil]tiofen-2-il}carbonilo)acetidin-3-il]piperazina MS m/z (M+H ⁺) 507,0
30	605 1-{1-[(5-Fenil-1-benzofuran-2-il)carbonilo]acetidin-3-il}-4-(fenilcarbonilo)piperazina MS m/z (M+H ⁺) 466
35	600 7-(3-Fluorofenilo)-5-({3-[4-(fenilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)-1H-indol MS m/z (M+H ⁺) 483
40	1342 1-{1-[(5-Fenil-1-benzofuran-2-il)carbonilo]acetidin-3-il}-4-(1,3-tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina MS m/z (M+H ⁺) 473
45	1343 1-(1,3-Tiazol-2-ilcarbonilo)-4-[1-({5-[3-(trifluorometilo)fenil]-1-benzofuran-2-il}carbonilo)acetidin-3-il]piperazina MS m/z (M+H ⁺) 541
50	1059 1-(1-[[4-(3-Fluorofenil)-5-metiltiofen-2-il]carbonilo]acetidin-3-il)-4-(1,3-tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina MS m/z (M+H ⁺) 471
55	1351 1-[1-({5-Metil-4-[3-(trifluorometilo)fenil]tiofen-2-il}carbonilo)acetidin-3-il]-4-(1,3-tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina MS m/z (M+H ⁺) 521
60	1066 7-(3-Fluorofenil)-1-metil-5-({3-[4-(1,3-tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)-1H-indol MS m/z (M+H ⁺) 504
65	1101 7-(4-Fluorofenil)-1-metil-5-({3-[4-(1,3-tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)-1H-indol MS m/z (M+H ⁺) 504
	1060 1-Metil-5-({3-[4-(1,3-tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)-7-[3-(trifluorometilo)fenil]-1H- indol MS m/z (M+H ⁺) 554
	1352 1-[1-({4-Metil-5-[4-(trifluorometilo)fenil]tiofen-2-il}carbonilo)acetidin-3-il]-4-(1,3-tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina MS m/z (M+H ⁺) 521
	1353 1-(1-[[5-(4-Fluorofenil)-4-metiltiofen-2-il]carbonilo]acetidin-3-il)-4-(1,3-tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina
	1065 1-(1-[[5-(3-Fluorofenil)-4-metiltiofen-2-il]carbonilo]acetidin-3-il)-4-(1,3-tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina MS m/z (M+H ⁺) 471

Comp.	Nombre y datos del compuesto
1354	1-[1-({4-Metil-5-[3-(trifluorometilo)fenil]tiofen-2-il}carbonilo)piperazina MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 521
1183	7-(3-Fluorofenil)-5-({3-[4-(1,3-tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)-1H-indol MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 490
1096	1-(1-{[4-(4-Fluorofenil)-5-metiltiofen-2-il}carbonilo]acetidin-3-il)-4-(1,3-tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 471

Ejemplo 14a

Seguendo el procedimiento descrito en el ejemplo 14, sustituyendo el **Comp. 682** del ejemplo 5 por el **Comp. 322** y sustituyendo los reactivos adecuados, materiales de partida y los métodos de purificación conocidos por los expertos en la técnica, se prepararon los siguientes compuestos de la presente invención:

Comp.	Nombre y datos del compuesto
1075	5-(4-Fluorofenil)-3-metil-2-({3-[4-(1,3-tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)-1H-indol ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 7,93 (ar, 1H); 7,82 (ar, 1H); 7,76 (ar, 1H); 7,64 (m, 2H); 7,46 (m, 2H); 7,15 (m, 2H); 4,47-4,0 (bm, 6H); 3,82 (b, 2H); 2,5 (s, 3H) MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 504,1
1149	5-(2-Fluoropiridin-3-il)-3-metil-2-({3-[4-(1,3-tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)-1H-indol ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 8,09-7,97 (m, 2H); 7,88 (ar, 1H); 7,82-7,72 (m, 2H); 7,42 (ar, 2H); 7,31 (m, 1H); 7,62 (bm, 1H); 4,48 (bm, 1H); 4,35 (bm, 2H); 3,96 (bm, 2H); 3,14 (m, 4H); 2,44 (s, 3H) MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 505,2
1175	5-(5-Metoxipiridin-3-il)-3-metil-2-({3-[4-(1,3-tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)-1H-indol MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 517,2
1205	3-Metil-5-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-({3-[4-(1,3-tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)-1H-indol MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 490,2

Ejemplo 14b:

Seguendo el procedimiento descrito en el ejemplo 14, sustituyendo el **Comp. 792** del ejemplo 5 por el **Comp. 322** y sustituyendo los reactivos adecuados, materiales de partida y los métodos de purificación conocidos por los expertos en la técnica, se prepararon los siguientes compuestos de la presente invención:

Comp.	Nombre y datos del compuesto
1204	6-(4-Fluorofenil)-2-({3-[4-(1,3-tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)-1H-indol MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 491,1
1241	6-(1-Metil-1H-pirazol-5-il)-2-({3-[4-(1,3-tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)-1H-indol MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 477,3
1244	6-(2-Fluoropiridin-3-il)-2-({3-[4-(1,3-tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)-1H-indol MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 491,2
1211	6-(3,5-Dimetilisoxazol-4-il)-2-({3-[4-(1,3-tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)-1H-indol MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 491,1

Comp.	Nombre y datos del compuesto
1196	6-(5-Metoxipiridin-3-il)-2-({3-[4-(1,3-tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)-1H-indol MS m/z ($M+H^+$) 503,1

Ejemplo 14c

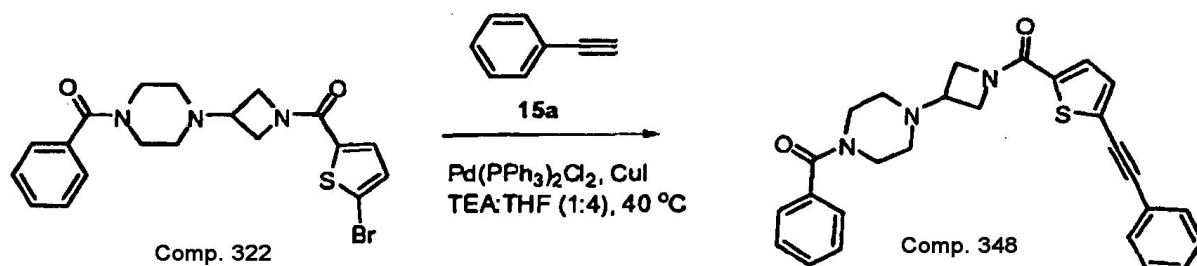
Siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 14, sustituyendo el **Comp. 864** del ejemplo 5 por el **Comp. 322** y sustituyendo los reactivos adecuados, materiales de partida y los métodos de purificación conocidos por los expertos en la técnica, se prepararon los siguientes compuestos de la presente invención:

Comp.	Nombre y datos del compuesto
1213	5-(4-Fluorofenil)-2-({3-[4-(1,3-tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)furo[2,3-b]piridina MS m/z ($M+H^+$) 492,1
1209	5-Fenil-2-({3-[4-(1,3-tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)furo[2,3-b]piridina MS m/z ($M+H^+$) 474,1

Ejemplo 14d

Siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 14, sustituyendo el **Comp. 315** del ejemplo 5 por el **Comp. 322** y sustituyendo los reactivos adecuados, materiales de partida y los métodos de purificación conocidos por los expertos en la técnica, se prepararon los siguientes compuestos de la presente invención:

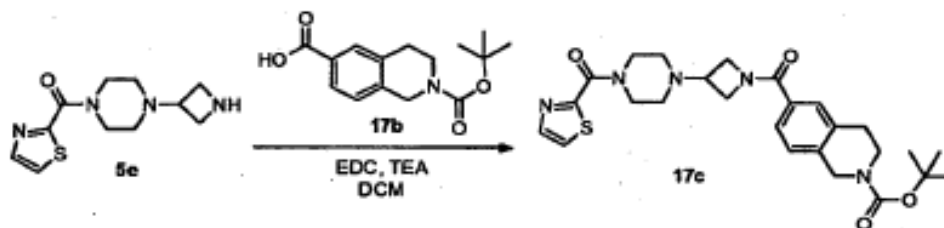
Comp.	Nombre y datos del compuesto
1443	5-Fluor-2-({3-[4-(1,3-tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)-1H-bencimidazol MS m/z ($M+H^+$) 415,2
1476	5-(2-Fluoropiridin-3-il)-2-({3-[4-(1,3-tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)-1H-bencimidazol MS m/z ($M+H^+$) 492,1
1303	2-({3-[4-(1,3-Tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)-5-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1H-bencimidazol MS m/z ($M+H^+$) 494,97
1294	5-(4-Fluorofenil)-2-({3-[4-(1,3-tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)-1H-bencimidazol; MS m/z ($M+H^+$) 491,1

Ejemplo 15

1-{Fenilcarbonilo}-4-(1-{[5-(feniletinil)tiofen-2-il]carbonilo}acetidin-3-il)piperazina, Comp. 348. A una solución del compuesto **322** (100 mg), compuesto **15a** (0,46 mmol, 0,05 mL), CuI (4,4 mg) y $\text{Pd(PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (16 mg) en THF (1 mL) se añadió TEA (0,25 mL) y la mezcla se calentó a 40°C durante 1 h. La reacción se diluyó con EtOAc y agua. Los orgánicos se concentraron y se purificaron por cromatografía en columna flash (gel de sílice, 5% MeOH/EtOAc) para producir el compuesto **348** (75 mg). MS m/z ($M+H^+$) 456,6.

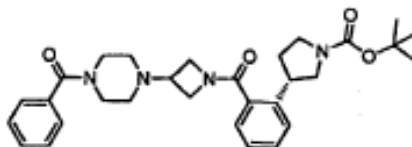
Comp.	Nombre y datos del compuesto
353	2-[(4,4-Difluorociclohexilo)carbonilo]-6-({3-[4-(fenilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina MS m/z ($M+H^+$) 463,6
354	6-({3-[4-(Fenilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)-2-({4-(trifluorometilo)ciclohexilo}carbonilo)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina MS m/z ($M+H^+$) 583,7
546	1-(1-{[4-(1-Acetilpiperidin-4-il)fenilo]carbonilo}acetidin-3-il)-4-(fenilcarbonilo)piperazina MS m/z ($M+H^+$) 475,2
1486	1-[1-{2-[(3S)-1-Acetilpirrolidin-3-il]fenilo}carbonilo]acetidin-3-il]-4-(fenilcarbonilo)piperazina MS m/z ($M+H^+$) 461,2
1437	2-(Fenilcarbonilo)-8-({3-[4-(1,3-tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina MS m/z ($M+H^+$) 516,2

Ejemplo 17a



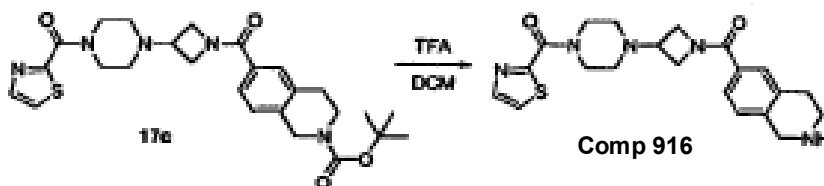
D. **6-{3-[4-(Tiazol-2-carbonilo)-piperazina-1-il]-acetidina-1-carbonilo}-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-ácido carboxílico tert-butilo éster, 17c.** A una solución del compuesto **5e** (651 mg, 2 mmol), 3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2,6-ácido dicarboxílico 2-tert-butilo éster **17b** (555 mg, 2 mmol) y EDC (466 mg, 3 mmol) en CH_2Cl_2 (20 mL) se añadió Et_3N (0,84 mL, 6 mmol). La mezcla reacción se agitó, a temperatura ambiente, durante la noche. La mezcla se extrajo con CH_2Cl_2 y H_2O después de acidificar la capa de agua al pH~6 con 1N HCl acuoso. La solución orgánica se secó con Na_2SO_4 y se concentró. La purificación del residuo por cromatografía en columna flash (gel de sílice, 2% MeOH/EtOAc) dio 9q 17c (826 mg). MS m/z ($M+H^+$) 512,1.

Siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 17a y sustituyendo los reactivos adecuados, materiales de partida y los métodos de purificación conocidos por los expertos en la técnica, se prepararon los siguientes compuestos intermediarios:



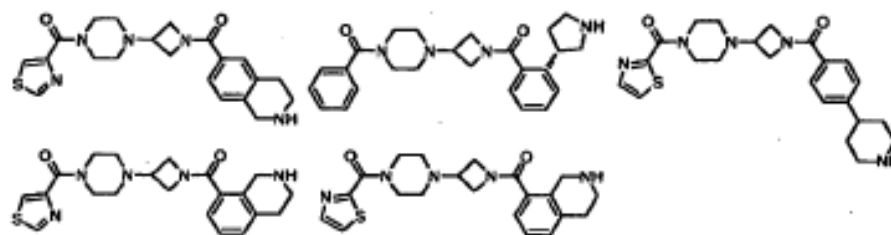
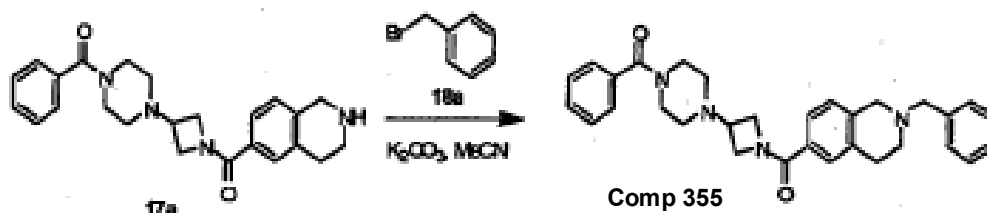
Siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 17a, y sustituyendo los reactivos adecuados, materiales de partida y los métodos de purificación conocidos por los expertos en la técnica, se prepararon los siguientes compuestos de la presente invención:

Comp.	Nombre y datos del compuesto
538	tert-Butilo 4-[3-({3-[4-(fenilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)fenilo]piperidina-1-carboxilato MS m/z (M+H ⁺) 533,4
903	tert-Butilo 4-[4-({3-[4-(1,3-tiazol-4-ilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)fenilo]piperidina-1-carboxilato MS m/z (M+H ⁺) 540,1
861	tert-Butilo 8-({3-[4-(1,3-tiazol-4-ilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)-3,4-dihidroisoquinolina-2(1H)-carboxilato MS m/z (M+H ⁺) 512,2

Ejemplo 17b

E. **6-({3-[4-(1,3-Tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolina, Comp. 916**. A una solución del compuesto **17c** (826 mg, 1,61 mmol) en CH₂Cl₂ (5 mL) se añadió ácido trifluoroacético (1 mL) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó, a temperatura ambiente, durante 18 h. Esta mezcla se extrajo con CH₂Cl₂ y H₂O después de basificar la capa de agua al pH~8 con 1N NaOH acuoso. La solución orgánica se secó con Na₂SO₄ y se concentró. La purificación del residuo por cromatografía en columna flash (gel de sílice, 2% MeOH/EtOAc) dio **Comp. 916** (675 mg). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7,88 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,37 (d, J = 8,03 Hz, 1H), 7,05 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 4,54 (br. s., 1H), 4,44 (br. s., 1H), 4,01-4,35 (m, 6H), 3,75-3,95 (m, 2H), 3,12-3,31 (m, 2H), 2,85 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 2,49 (br. s., 4H). MS m/z (M+H⁺) 412,0.

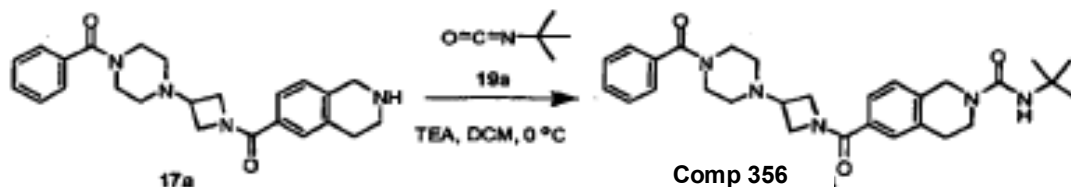
Siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 17b y sustituyendo los reactivos adecuados, materiales de partida y los métodos de purificación conocidos por los expertos en la técnica, se prepararon los siguientes compuestos intermediarios:

Ejemplo 18

2-Bencilo-6-({3-[4-(fenilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolina, Comp. 355. A una suspensión del compuesto **17a** (100 mg) y K₂CO₃ (69 mg) en MeCN se añadió el compuesto **18a** (0,0353 mL) y la mezcla se agitó, a temperatura ambiente, durante 30 min. La reacción se

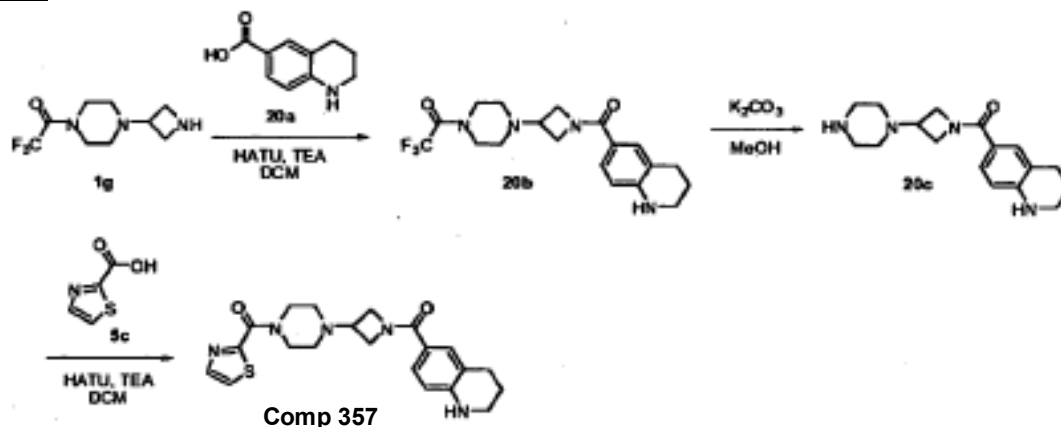
concentró y el residuo se diluyó con EtOAc y agua. Los orgánicos se concentraron y se purificaron por cromatografía en columna flash (gel de sílice, 8% MeOH/EtOAc) para obtener el compuesto **355** (85 mg). MS m/z ($M+H^+$) 495,6.

Ejemplo 19



N-tert-Butilo-6-((3-[4-(fenilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il)carbonilo)-3,4-dihidroisoquinolina-2(1H)-carboxamido, Comp. 356. A una solución del compuesto **17a** (75 mg) en DCM (1 mL) se añadió gota a gota el compuesto **19a** (0,026 mL) a 0 °C. Después de 30 min, la mezcla reacción se templó con DCM y agua a 0 °C. Los orgánicos se concentraron y se purificaron por cromatografía en columna flash (gel de sílice, 5% MeOH/EtOAc) para dar el compuesto **356** (60 mg). MS m/z ($M+H^+$) 504,7.

Ejemplo 20

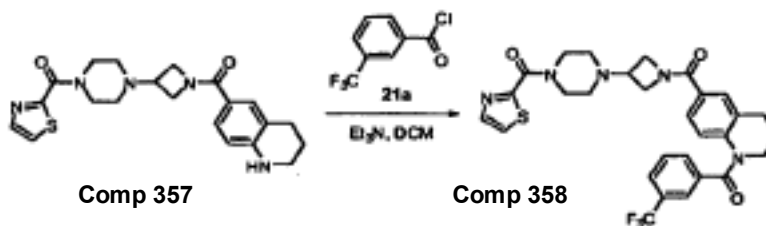


A. 6-((3-[4-(Trifluoroacetilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il)carbonilo)-1,2,3,4- tetrahydroquinolina, 20b. A una solución del compuesto **1g** (308 mg, 1 mmol), compuesto **20a** (177 mg, 1 mmol) y Et₃N (0,42 mL, 3 mmol) en CH₂Cl₂ (10 mL) se añadió HATU (570 mg, 1,5 mmol). La mezcla reacción se agitó, a temperatura ambiente, durante 18 h. La mezcla obtenida se diluyó con CH₂Cl₂ y se lavó con NaHCO₃ ac. La fase orgánica se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró bajo presión reducida. La purificación por cromatografía en columna flash (gel de sílice, 2% MeOH/EtOAc + 0.5% Et₃N) dio el compuesto **20b** (279 mg). LC/MS m/z ($M+H^+$) 397,0.

B. 6-[[3-Piperazina-1-il]-acetidin-1-il]carbonilo-1,2,3,4-tetrahydroquinolina, 20c. A una solución del compuesto **20b** (529 mg, 1,33 mmol) en MeOH (10 mL) se añadió K₂CO₃ (368 mg, 2,66 mmol). La mezcla reacción se agitó, a temperatura ambiente, durante 30 min. La mezcla obtenida se filtró y el filtrado se concentró bajo presión reducida y el residuo obtenido fue dividido en CH₂Cl₂ y H₂O. La fase orgánica se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró bajo presión reducida para dar el compuesto **20c** (370 mg). LC/MS m/z ($M+H^+$) 301,0.

C. 6-(3-[4-(1,3-Tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina-1-il]-acetidin-1-il)carbonilo-1,2,3,4-tetrahydroquinolina, Comp. 357. A una solución del compuesto **20c** (370 mg, 1,23 mmol), compuesto **5c** (160 mg, 1,24 mmol) y Et₃N (0,51 mL, 3,69 mmol) en CH₂Cl₂ (10 mL) se añadió HATU (703 mg, 1,85 mmol). La mezcla reacción se agitó, a temperatura ambiente, durante 18 h. La mezcla obtenida se diluyó con CH₂Cl₂ y se lavó con NaHCO₃ ac. La fase orgánica se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró bajo presión reducida. La purificación del residuo por cromatografía en columna flash (gel de sílice, 2% MeOH/EtOAc + 0.5% Et₃N) dio el compuesto **357** (483 mg). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7,88 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 7,53 - 7,58 (m, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,24 - 7,30 (m, 1H), 6,39 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 3,97 - 4,66 (m, 6H), 3,86 (d, J = 18,4 Hz, 2H), 3,35 (t, J = 5,4 Hz, 2H), 3,16 - 3,26 (m, 1H), 2,77 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 2,39 - 2,59 (m, 4H), 1,94 (dt, J = 11,8, 6,1 Hz, 2H); LC/MS m/z ($M+H^+$) 412,0.

Ejemplo 21



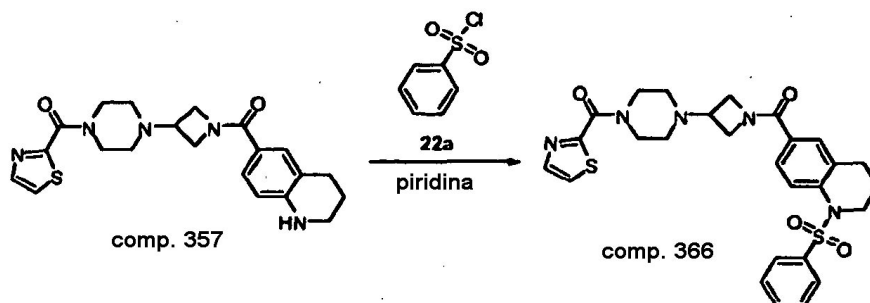
6-{3-[4-(1,3-Tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina-1-il]-acetidin-1-il}carbonilo 1-(trifluorometilo)fenilo}carbonilo-1,2,3,4-tetrahidroquinolina, Comp. 358. A una solución del compuesto **357** (30 mg, 0,073 mmol) en CH_2Cl_2 (1 mL), a 0 °C, se añadió el compuesto **1f** (0,013 mL, 0,088 mmol), después Et_3N (0,03 mL, 0,22 mmol). La mezcla reacción se agitó a 0 °C durante 2 h. La mezcla obtenida fue dividida en CH_2Cl_2 y H_2O . La fase orgánica se secó con Na_2SO_4 , se filtró y se concentró bajo presión reducida. La purificación del residuo por cromatografía en columna flash (gel de sílice, 2% MeOH/EtOAc + 0.5% Et_3N) dio el compuesto **358** (42 mg). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7,88 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,52 - 7,59 (m, 3H), 7,41-7,49 (m, 1H), 7,12 (dd, J = 8,3, 1,8 Hz, 1H), 6,73 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 4,35-4,59 (m, 2H), 4,18-4,26 (m, 2H), 4,01-4,16 (m, 2H), 3,75-3,95 (m, 4H), 3,17-3,26 (m, 1H), 2,90 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 2,37-2,57 (m, 4H), 2,02-2,12 (m, 2H); LC/MS m/z ($\text{M}+\text{H}^+$) 584,0.

Siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 21, y sustituyendo los reactivos adecuados, materiales de partida y los métodos de purificación conocidos por los expertos en la técnica, se prepararon los siguientes compuestos de la presente invención:

Comp.	Nombre y datos del compuesto
359	1-(Ciclopropilcarbonilo)-6-({3-[4-(1,3-tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)-1,2,3,4- tetrahidroquinolina ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7,88 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,43-7,47 (m, 2H), 4,05-4,62 (m, 6H), 3,75 - 3,97 (m, 4H), 3,21 - 3,31 (m, 1H), 2,78 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 2,38-2,59 (m, 4H), 1,90-2,03 (m, 3H), 1,13-1,21 (m, 2H), 0,80-0,86 (m, 2H); LC/MS m/z ($\text{M}+\text{H}^+$) 480,0.
360	1-(Ciclohexilcarbonilo)-6-({3-[4-(1,3-tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)-1,2,3,4- tetrahidroquinolina ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7,89 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,44 (dd, J = 8,2, 1,6 Hz, 1H), 7,28-7,33 (m, 1H), 4,04-4,62 (m, 6H), 3,73-3,96 (m, 4H), 3,21-3,30 (m, 1H), 2,72-2,82 (m, 3H), 2,40-2,59 (m, 4H), 1,98 (quin, J = 6,6 Hz, 2H), 1,71-1,83 (m, 4H), 1,49-1,70 (m, 2H), 1,10- 1,36 (m, 4H); LC/MS m/z ($\text{M}+\text{H}^+$) 522,2,
361	1-(Metilsulfonilo)-6-({3-[4-(1,3-tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)-1,2,3,4-tetrahidroquinolina ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7,89 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,40 (dd, J = 8,6, 2,3 Hz, 1H), 4,03-4,61 (m, 6H), 3,78-3,96 (m, 4H), 3,21-3,29 (m, 1H), 2,95 (s, 3H), 2,89 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 2,40-2,59 (m, 4H), 1,97-2,08 (m, 2H); LC/MS m/z ($\text{M}+\text{H}^+$) 490,0,
362	1-(Metilsulfonilo)-6-({3-[4-(1,3-tiazol-4-ilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)-1,2,3,4-tetrahidroquinolina ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8,79 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,02 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,39 (dd, J = 8,7, 2,1 Hz, 1H), 3,72-4,37 (m, 10H), 3,19-3,30 (m, 1H), 2,94 (s, 3H), 2,87 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 2,33-2,56 (m, 4H), 1,96-2,04 (m, 2H); LC/MS m/z ($\text{M}+\text{H}^+$) 490,0,
363	1-(Metilsulfonilo)-6-({3-[4-(fenilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)-1,2,3,4-tetrahidroquinolina ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7,73 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,35-7,44 (m, 6H), 4,00-4,36 (m, 4H), 3,64-3,97 (m, 4H), 3,48 (br. s., 2H), 3,18-3,27 (m, 1H), 2,91-2,97 (m, 3H), 2,87 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 2,19-2,56 (m, 4H), 1,97-2,04 (m, 2H); LC/MS m/z ($\text{M}+\text{H}^+$) 483,0,
364	1-(Ciclobutilcarbonilo)-6-({3-[4-(1,3-tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)-1,2,3,4- tetrahidroquinolina ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7,88 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,39-7,44 (m, 1H), 7,24-7,28 (m, 1H), 4,01-4,63 (m, 6H), 3,78-3,97 (m, 2H), 3,67-3,76 (m, 2H), 3,48 (quin, J = 8,4 Hz, 1H), 3,20-3,30 (m, 1H), 2,76 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 2,34-2,60 (m, 6H), 2,08 (m, 2H), 1,83-2,02 (m, 4H); LC/MS m/z ($\text{M}+\text{H}^+$) 494,0,

Comp.	Nombre y datos del compuesto
365	6-({3-[4-(1,3-Tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)-1-(4-trifluorometilbenzoil)-1,2,3,4- tetrahidroquinolina ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 7,88 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 7,52- 7,61 (m, 4H), 7,49 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,12-7,18 (m, 1H), 6,75- 6,85 (m, 1H), 4,00-4,60 (m, 6H), 3,76-3,95 (m, 4H), 3,18-3,27 (m, 1H), 2,90 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 2,37-2,57 (m, 4H), 2,02-2,12 (m, 2H); LC/MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 584,0
729	2-[(4,4-Difluorociclohexilo)carbonilo]-6-({3-[4-(1,3-tiazol-2- ilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)-1,2,3,4- tetrahidroisoquinolina MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 558,0
679	6-({3-[4-(1,3-Tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)-2-({3-(trifluorometilo)fenilo}carbonilo)-1, 2,3,4- tetrahidroisoquinolina ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 7,89 (d, J - 3,3 Hz, 1H), 7,70- 7,79 (m, 2H), 7,63-7,68 (m, 1H), 7,57-7,62 (m, 1H), 7,55 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,45 (br. s., 1H), 7,26 (s, 1H), 4,94 (br. s., 1H), 4,48-4,66 (m, 2H), 4,44 (br. s., 1H), 3,97-4,36 (m, 5H), 3,75-3,96 (m, 2H), 3,65 (br. s., 1H), 3,19-3,33 (m, 1H), 2,85-3,12 (m, 2H), 2,37-2,62 (m, 4H) MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 584,0
907	6-({3-[4-(1,3-Tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)-2-({4-(trifluorometilo)fenilo}carbonilo)-1,2,3,4- tetrahidroisoquinolina ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 7,88 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 7,58 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 7,55 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 7,38-7,52 (m, 2H), 7,21-7,27 (m, 1H), 4,94 (br. s., 1H), 4,48-4,65 (m, 2H), 4,43 (br. s., 1H), 3,95-4,36 (m, 5H), 3,73-3,95 (m, 2H), 3,62 (br. s., 1H), 3,19-3,32 (m, 1H), 2,85- 3,10 (m, 2H), 2,38-2,59 (m, 4H) MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 584,0
685	6-({3-[4-(1,3-Tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)-2-({4-(trifluorometilo)ciclohexilo}carbonilo)- 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 590,0
736	2-(Fenilcarbonilo)-6-({3-[4-(1,3-tiazol-2- ilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)-1,2,3,4- tetrahidroisoquinolina MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 516,0
665	6-({3-[4-(1,3-Tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)-2-(tiofen-2-ilcarbonilo)-1,2,3,4- tetrahidroisoquinolina MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 522,0
690	2-(1H-Pirrol-2-ilcarbonilo)-6-({3-[4-(1,3-tiazol-2- ilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)-1,2,3,4- tetrahidroisoquinolina MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 505

Ejemplo 22

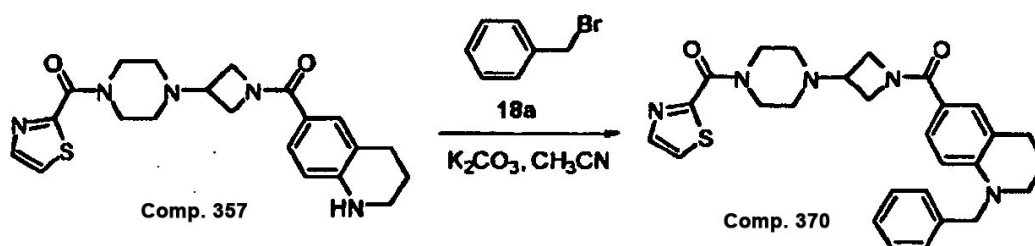


1-(Fenilsulfonilo)-6-({3-[4-(1,3-tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)-1,2,3,4-tetrahidroquinolina, Comp. 366. A una solución del compuesto **357** (60 mg, 0,015 mmol) en piridina (1 mL) se añadió el compuesto **22a** (0,023 mL, 0,017 mmol). La mezcla reacción se agitó, a temperatura ambiente, durante 2 h. La mezcla obtenida se concentró bajo presión reducida y se purificó por cromatografía en columna flash (gel de sílice, 2% MeOH/EtOAc + 0.5% Et₃N) para dar el compuesto **366** (66 mg). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7,89 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,61-7,67 (m, 2H), 7,52-7,59 (m, 2H), 7,36-7,47 (m, 4H), 4,03-4,61 (m, 6H), 3,78-3,93 (m, 4H), 3,20-3,30 (m, 1H), 2,41-2,58 (m, 6H), 1,63-1,71 (m, 2H); LC/MS *m/z* (M+H⁺) 552,0.

Seguendo el procedimiento descrito en el ejemplo 22, y sustituyendo los reactivos adecuados, materiales de partida y los métodos de purificación conocidos por los expertos en la técnica, se prepararon los siguientes compuestos de la presente invención:

Comp.	Nombre y datos del compuesto
367	6-({3-[4-(1,3-Tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)-1-({3-(trifluorometilo)fenilo}sulfonilo)-1,2,3,4- tetrahidroquinolina ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 7,87-7,91 (m, 2H), 7,78-7,86 (m, 3H), 7,57-7,63 (m, 1H), 7,54-7,57 (m, 1H), 7,39-7,45 (m, 2H), 4,07-4,61 (m, 6H), 3,77-3,95 (m, 4H), 3,20-3,30 (m, 1H), 2,41-2,59 (m, 6H), 1,70 (quin, J = 6,3 Hz, 2H); LC/MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 620,0,
368	1-[(3-Fluorofenilo)sulfonilo]-6-({3-[4-(1,3-tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)-1,2,3,4- tetrahidroquinolina ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 7,88 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 7,38-7,47 (m, 4H), 7,32-7,37 (m, 1H), 7,22-7,29 (m, 1H), 4,02-4,61 (m, 6H), 3,77- 3,96 (m, 4H), 3,20-3,30 (m, 1H), 2,40-2,60 (m, 6H), 1,65-1,77 (m, 2H); LC/MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 570,0,
369	6-({3-[4-(1,3-tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)-1-[(4-trifluorometilfenil)sulfonilo]-1,2,3,4- tetrahidroquinolina ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 7,88 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 7,80- 7,85 (m, 1H), 7,73-7,79 (m, 2H), 7,68-7,73 (m, 2H), 7,55 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 7,39-7,44 (m, 2H), 4,02-4,61 (m, 6H), 3,77-3,95 (m, 4H), 3,21-3,29 (m, 1H), 2,39-2,59 (m, 6H), 1,65-1,73 (m, 2H); LC/MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 620,0
927	2-(Fenilsulfonilo)-6-({3-[4-(1,3-tiazol-2- ilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)-1,2,3,4- tetrahidroisoquinolina MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 552,0
928	6-({3-[4-(1,3-Tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)-2-[(4-(trifluorometilo)fenilo}sulfonilo)-1,2,3,4- tetrahidroisoquinolina MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 619,8
906	2-(Ciclohexilsulfonilo)-6-({3-[4-(1,3-tiazol-2- ilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)-1,2,3,4- tetrahidroisoquinolina MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 558,0

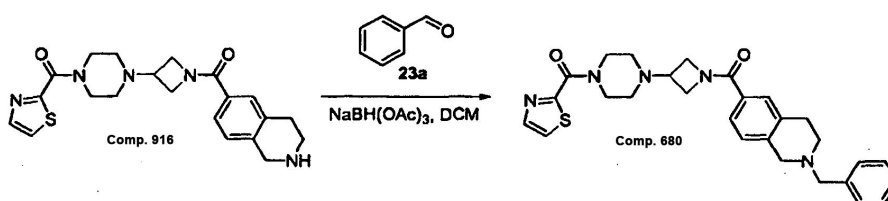
Ejemplo 23



1-Bencilo-6-({3-[4-(1,3-tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)-1,2,3,4-tetrahidroquinolina, Comp. 370. A una solución del compuesto **357** (30 mg, 0,0073 mmol) en CH₃CN (1 mL) se añadió el compuesto 18a (0,01 mL, 0,0088 mmol), seguida de la adición de K₂CO₃ (20 mg, 0,015 mmol). La mezcla reacción se agitó, a temperatura ambiente, durante 18 h. La mezcla obtenida fue dividida en CH₂Cl₂ y H₂O. La solución orgánica se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró bajo presión reducida. La purificación del residuo por cromatografía en columna flash (gel de sílice, 1% MeOH/EtOAc + 0.5% Et₃N) dio el compuesto 370 (14 mg). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7,88 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,30-7,36 (m, 2H), 7,19 - 7,30 (m, 4H), 6,44 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 4,54 (s, 2H), 3,97-4,52 (m, 6H), 3,77-3,96 (m, 2H), 3,40-3,47 (m, 2H), 3,15-3,24 (m, 1H), 2,83 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 2,38-2,59 (m, 4H), 1,98-2,05 (m, 2H); LC/MS *m/z* (M+H⁺) 502,2.

Seguendo el procedimiento descrito en el ejemplo 23, y sustituyendo los reactivos adecuados, materiales de partida y los métodos de purificación conocidos por los expertos en la técnica, se prepararon los siguientes compuestos de la presente invención:

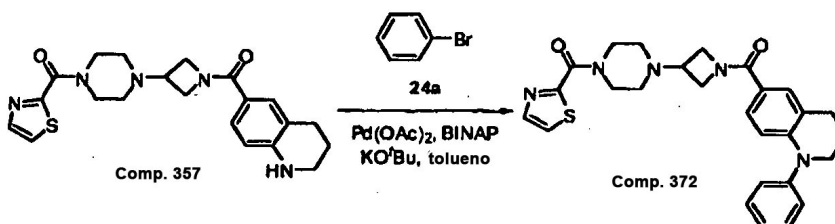
Comp.	Nombre y datos del compuesto
371	6-({3-[4-(1,3-Tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)-1-(4-trifluorometilbencilo)-1,2,3,4- tetrahidroquinolina ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7,88 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,54 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,34 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,23-7,29 (m, 1H), 6,35 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 4,58 (s, 2H), 3,97-4,54 (m, 6H), 3,74-3,97 (m, 2H), 3,39-3,49 (m, 2H), 3,15-3,26 (m, 1H), 2,85 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 2,38-2,59 (m, 4H), 1,99-2,10 (m, 2H); LC/MS m/z ($\text{M}+\text{H}^+$) 570,0,
879	6-({3-[4-(1,3-Tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)-2-[3-(trifluorometilo)bencilo]-1,2,3,4- tetrahidroisoquinolina MS m/z ($\text{M}+\text{H}^+$) 570,0,
880	6-({3-[4-(1,3-Tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)-2-[4-(trifluorometilo)bencilo]-1,2,3,4- tetrahidroisoquinolina MS m/z ($\text{M}+\text{H}^+$) 570,0,

Ejemplo 23 a

2-Bencilo-6-({3-[4-(1,3-tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina, Comp. 680. Una solución de **Comp. 916** (50 mg, 0,121 mmol) y benzaldehído **23a** (0,014 mL, 0,134 mmol) en CH_2Cl_2 (2 mL) se agitó, a temperatura ambiente, durante 30 min. Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (38,6 mg, 0,182 mmol) y la mezcla se agitó durante la noche. La mezcla obtenida se combinó con CH_2Cl_2 y H_2O , y el pH de la capa de agua se ajustó a pH~8 con 1N NaOH acuoso. La solución orgánica se secó con Na_2SO_4 y se concentró. La purificación del residuo por cromatografía en columna flash (gel de sílice, 2% MeOH/EtOAc) dio **Comp. 680** (38,6 mg). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7,89 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 7,32-7,44 (m, 6H), 7,3 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,02 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 4,33-4,63 (m, 2H), 3,99-4,34 (m, 4H), 3,75-3,98 (m, 2H), 3,70 (s, 2H), 3,65 (s, 2H), 3,16-3,30 (m, 1H), 2,93 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 2,76 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 2,37-2,60 (m, 4H). MS m/z ($\text{M}+\text{H}^+$) 502,0.

Siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 23a, y sustituyendo los reactivos adecuados, materiales de partida y los métodos de purificación conocidos por los expertos en la técnica, se prepararon los siguientes compuestos de la presente invención:

Comp.	Nombre y datos del compuesto
1458	2-Bencilo-8-({3-[4-(1,3-tiazol-4-ilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina MS m/z ($\text{M}+\text{H}^+$) 502,3

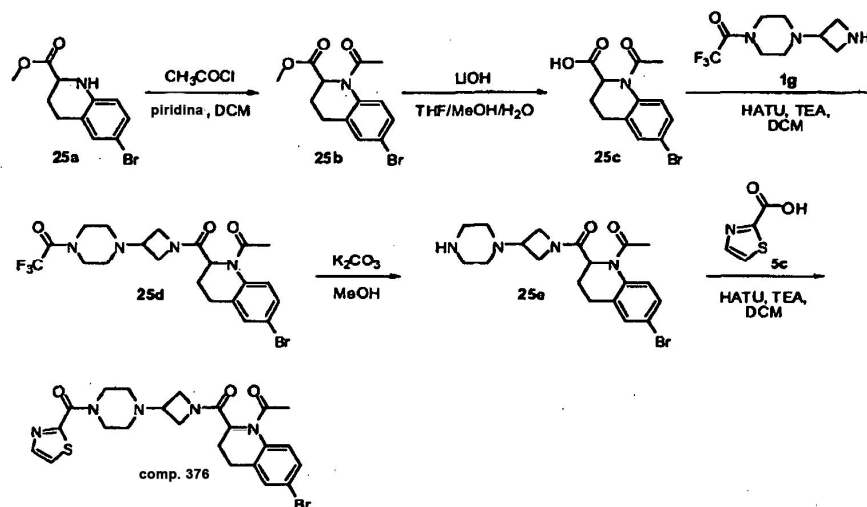
Ejemplo 24

1-Fenilo-6-({3-[4-(1,3-tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)-1,2,3,4-tetrahidroquinolina, Comp. 372. A un tubo Schlenk seco se añadió una mezcla de un compuesto **11** (30 mg; 0,0073 mmol), acetato de paladio (II) (1 mg; 0,00037 mmol), BENAP (3 mg; 0,00044 mmol) y KO^tBu (12 mg; 0,01 mmol). El tubo, equipado con un tabique revestido de teflón, se vació y se llenó con argón. A la mezcla reacción se añadieron bromobenceno (14 mg; 0,0088 mmol) y tolueno (0,8 mL) a través de una jeringuilla. La mezcla reacción se calentó a 110 °C durante 21 h. La mezcla obtenida se diluyó con CH₂Cl₂ y se lavó de forma secuencial con NH₄Cl (aq) saturado y H₂O. La fase orgánica se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró. La purificación del residuo por TLC preparativa (gel de sílice, 2% MeOH/EtOAc + 0,5% Et₃N) dio el compuesto **372** (1,3 mg). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7,88 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 7,36-7,45 (m, 3H), 7,14-7,26 (m, 4H), 6,55 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 3,98-4,64 (m, 6H), 3,74-3,96 (m, 2H), 3,61-3,72 (m, 2H), 3,16-3,27 (m, 1H), 2,88 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 2,37-2,61 (m, 4H), 2,05-2,13 (m, 2H); LC/MS *m/z* (M+H⁺) 488,0.

Siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 24, y sustituyendo los reactivos adecuados, materiales de partida y los métodos de purificación conocidos por los expertos en la técnica, se prepararon los siguientes compuestos de la presente invención:

Comp.	Nombre y datos del compuesto
373	6-({3-[4-(1,3-Tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)-1-[4-(trifluorometilo)fenilo]-1,2,3,4- tetrahidroquinolina ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 7,89 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,55 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,33 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,24 (dd, J = 8,7, 2,1 Hz, 1H), 6,84 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 4,01-4,62 (m, 6H), 3,75-3,98 (m, 2H), 3,64-3,73 (m, 2H), 3,18-3,30 (m, 1H), 2,87 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 2,36-2,62 (m, 4H), 2,02-2,12 (m, 2H); LC/MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 556,0,
374	6-({3-[4-(1,3-Tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)-1-[3-(trifluorometilo)fenilo]-1, 2,3,4- tetrahidroquinolina ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 7,88 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 7,37-7,52 (m, 5H), 7,22 (dd, J = 8,6, 2,0 Hz, 1H), 6,66 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 4,03-4,59 (m, 6H), 3,74-3,96 (m, 2H), 3,61-3,72 (m, 2H), 3,18-3,27 (m, 1H), 2,89 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 2,37-2,60 (m, 4H), 2,03-2,14 (m, 2H); LC/MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 556,0,
375	1-Pirimidin-2-il-6-({3-[4-(1,3-tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)-1,2,3,4-tetrahidroquinolina ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 8,46 (d, J = 4,8 Hz, 2H), 7,89 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,41 (dd, J = 8,6, 2,0 Hz, 1H), 6,75 (t, J = 4,8 Hz, 1H), 4,06-4,61 (m, 6H), 3,99-4,06 (m, 2H), 3,77-3,96 (m, 2H), 3,18-3,29 (m, 1H), 2,83 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 2,39-2,59 (m, 4H), 1,99-2,07 (m, 2H); LC/MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 490,0,
883	2-Fenilo-6-({3-[4-(1,3-tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 488,1
668	2-Pirimidin-2-il-6-({3-[4-(1,3-tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 490,0
661	2-Piridin-2-il-6-({3-[4-(1,3-tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 489,0
805	2-Fenil-8-({3-[4-(1,3-tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 490,1

Ejemplo 25



A. **1-Acetoxy-6-bromo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2(1H)-one, 25b.** A una solución del compuesto **25a** (100 mg, 0,37 mmol) en CH_2Cl_2 (5 mL) se añadió cloruro de acetilo (0,1 mL) y piridina (0,1 mL). La mezcla reacción se agitó, a temperatura ambiente, durante 2 h. La mezcla obtenida fue dividida en CH_2Cl_2 y H_2O . La fase orgánica se secó con Na_2SO_4 , se filtró y se concentró para dar un compuesto crudo **25b** (116 mg), que se usó en el paso siguiente sin más purificación. LC/MS m/z 312,0 ($\text{M}+\text{H}^+$), 314,0 ($\text{M}+2\text{H}^+$).

B. **1-Acetoxy-6-bromo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2(1H)-one, 25c.** A una solución del compuesto **25b** (116 mg, 0,37 mmol) en THF/MeOH/ H_2O (2/2/2 mL) se añadió LiOH (62 mg, 1,48 mmol). La mezcla reacción se agitó, a temperatura ambiente, durante 3 h. La mezcla obtenida se concentró bajo presión reducida, se dividió en CH_2Cl_2 y H_2O , y la fase acuosa se llevó a un pH 5 a través de la adición de 2N HCl (ac). La fase orgánica se secó con Na_2SO_4 , se filtró y se concentró bajo presión reducida, para dar un compuesto crudo **25b**, que se usó en el paso siguiente sin más purificación. LC/MS m/z 298,0 ($\text{M}+\text{H}^+$), 300,0 ($\text{M}+2\text{H}^+$).

C. **1-Acetoxy-6-bromo-2-((3-(4-(trifluoroacetyl)piperazin-1-yl)pyrrolidin-1-yl)carbonyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2(1H)-one, 25d.** A una solución del compuesto **1g** (228 mg, 0,74 mmol), compuesto **25c** (22 mg, 0,74 mmol) y Et_3N (0,3 mL, 2,22 mmol) en CH_2Cl_2 (7 mL) se añadió HATU (338 mg, 0,89 mmol). La mezcla reacción se agitó, a temperatura ambiente, durante 18 h. La mezcla obtenida se diluyó con CH_2Cl_2 y se lavó con NaHCO_3 acuoso. La fase orgánica se secó con Na_2SO_4 , se filtró y se concentró bajo presión reducida. La purificación del residuo por cromatografía en columna flash (gel de sílice, 2% MeOH/ EtOAc + 0,5% Et_3N) dio el compuesto **25d** (265 mg). LC/MS m/z ($\text{M}+\text{H}^+$), 517,0 ($\text{M}+2\text{H}^+$), 519,0.

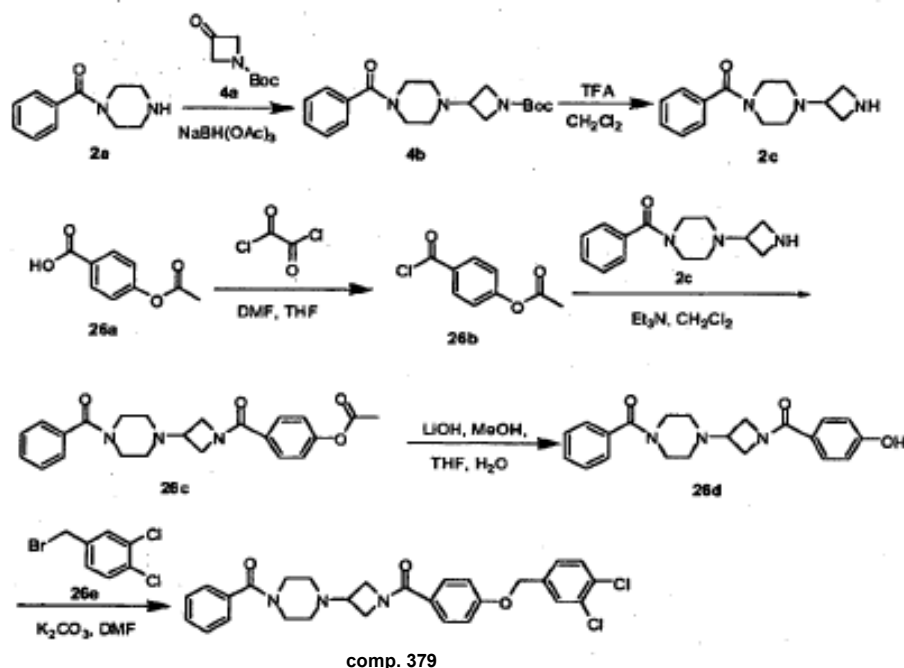
D. **1-Acetoxy-6-bromo-2-((3-(4-(trifluoroacetyl)piperazin-1-yl)pyrrolidin-1-yl)carbonyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2(1H)-one, 25e.** A una solución del compuesto **25d** (261 mg, 0,505 mmol) en MeOH (3 mL) se añadió K_2CO_3 (140 mg, 1,01 mmol). La mezcla reacción se agitó, a temperatura ambiente, durante 30 min. La mezcla obtenida se filtró y el filtrado se concentró bajo presión reducida, y el residuo obtenido se dividió en CH_2Cl_2 y H_2O . La fase orgánica se secó con Na_2SO_4 , se filtró y se concentró bajo presión reducida para dar el compuesto **25e** (158 mg). LC/MS m/z ($\text{M}+\text{H}^+$) 421,0, ($\text{M}+2\text{H}^+$) 423,0.

E. **1-Acetoxy-6-bromo-2-((3-(4-(1,3-tiazol-2-ylcarbonyl)piperazin-1-yl)pyrrolidin-1-yl)carbonyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2(1H)-one, Comp. 376.** El compuesto indicado se preparó de forma análoga a la preparación del compuesto **357**, sustituyendo el compuesto **25e** por el compuesto **20c**. LC/MS m/z ($\text{M}+\text{H}^+$) 532,0, ($\text{M}+2\text{H}^+$) 534,0.

Siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 25, y sustituyendo los reactivos adecuados, materiales de partida y los métodos de purificación conocidos por los expertos en la técnica, se prepararon los siguientes compuestos de la presente invención:

Comp.	Nombre y datos del compuesto
377	1-Acetoxy-6-bromo-2-((3-(4-(1,3-tiazol-4-ylcarbonyl)piperazin-1-yl)pyrrolidin-1-yl)carbonyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2(1H)-one LC/MS m/z ($\text{M}+\text{H}^+$) 532,0, ($\text{M}+2\text{H}^+$) 534,0,
378	1-Acetoxy-6-bromo-2-((3-(4-(fenilcarbonyl)piperazin-1-yl)pyrrolidin-1-yl)carbonyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2(1H)-one LC/MS m/z ($\text{M}+\text{H}^+$) 525,0, ($\text{M}+2\text{H}^+$) 527,0 ,

Ejemplo 26



A. **tert-Butilo 3-(4-Benzoilo-piperazina-1-il)-acetidina-1-carboxilato, 4b.** A una solución del compuesto **2a** (5 g) y del compuesto **4a** (6,75 g) en 1,2 dicloroetano (50 mL) se añadió AcOH (1,0 mL) y 4Å tamices moleculares. La mezcla obtenida se agitó durante 2 h, momento en el que se añadió NaBH(OAc)₃ (11 g) en tres partes. La mezcla se agitó durante 18 h, se virtió en 2N KOH (ac., 50 mL) y después se extrajo con EtOAc (3X). Los extractos orgánicos combinados se secaron con Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna flash (5%MeOH/CH₂Cl₂) para dar el compuesto **4b** (11,6 g).

B. **3-(4-Benzoilo-piperazina-1-il)-acetidina, sal HCl 2c.** A una solución del compuesto **4b** (5,1 g) en CH₂Cl₂ (20 mL) se añadió TFA (10 mL). La mezcla obtenida se agitó, a temperatura ambiente, durante 4 h. Los disolventes se eliminaron por presión reducida. El residuo obtenido se disolvió en CH₂Cl₂ (5 mL), al que se añadió 4M HCl en dioxano (3,67 mL). El sólido obtenido se recogió por filtración, se lavó con éter, y se secó bajo presión reducida para dar el compuesto **2c**, así como su sal clorhidrato (4,0 g).

C. **4-Acetoxi benzoilo cloruro, 26b.** A una solución del compuesto **26a** (200 mg, 1,11 mmol) en THF (5 mL) se añadió gota a gota cloruro de oxalilo (97 µL, 1,11 mmol) a 0 °C, seguido de la adición de 2 gotas de DMF. La mezcla obtenida se agitó a 0 °C durante 3 h, y después se calentó hasta la temperatura ambiente durante 18 h. Los disolventes se eliminaron bajo presión reducida y el residuo crudo, compuesto **26b**, se secó bajo presión reducida durante 2 h, y se usó en el paso siguiente sin más purificación.

D. **4-({3-[4-(Fenilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)acetato de fenilo (26c).** A una mezcla de sal HCl del compuesto **2c** (373 mg, 1,33 mmol), Et₃N (0,5 mL) y CH₂Cl₂ (5 mL) se añadió una solución del compuesto **26b** en CH₂Cl₂ (1 mL). La mezcla obtenida se agitó, a temperatura ambiente, durante 4 h. El disolvente se eliminó bajo presión reducida, el residuo se disolvió en CH₂Cl₂ (1 mL) y después se purificó por cromatografía en columna flash (gel de sílice, 5%MeOH/CH₂Cl₂) para dar el compuesto **26c** (442 mg).

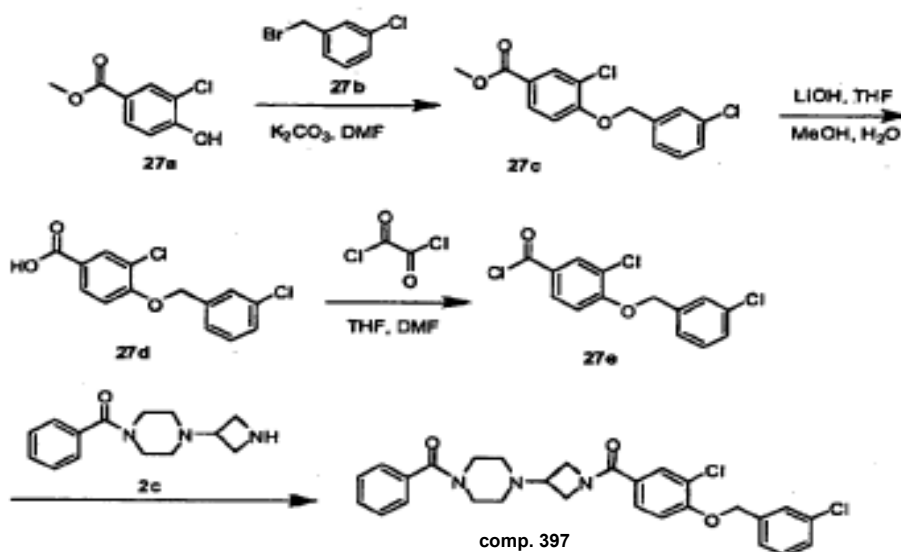
E. **4-({3-[4-(Fenilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)fenol, 26d.** Una mezcla del compuesto **26c** (420 mg, 1,03 mmol) y LiOH (100 mg, 4,0 mmol) en una mezcla disolvente de THF/MeOH/H₂O (2/2/2 mL) se agitó, a temperatura ambiente, durante 4 h, momento en el que se llevó a un pH 5 a través de la adición de 2N HCl (ac). La mezcla se extrajo con EtOAc (3x). Los extractos combinados se secaron con Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo obtenido (compuesto crudo **26d**) se secó bajo presión reducida durante 18 h, y se usó en el paso siguiente sin más purificación.

F. **1-[1-({4-[(3,4-diclorobencilo)oxi]fenilo}carbonilo)acetidin-3-il]-4-(fenilcarbonilo)piperazina, Comp. 379.** Una mezcla del compuesto **26d** (70 mg, 0,191 mmol), K₂CO₃ (53 mg, 0,382 mmol), compuesto **26e** (68 mg, 0,287 mmol) y DMF (3 mL) se agitó, a temperatura ambiente, durante 18 h. Se añadió agua a la mezcla obtenida y la mezcla se extrajo con EtOAc (3X). Los extractos orgánicos combinados se secaron con Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna flash, y se eluyó con 5%MeOH/CH₂Cl₂, para dar el compuesto **379** (83 mg). ¹H NMR (CDCl₃): δ 7,59-7,64 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,53 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,455 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,37-7,44 (m, 5H), 7,23-7,28 (m, 2H), 6,955 (d, J = 8,84 Hz, 2H), 5,05 (s, 2H), 4,31 (br. s., 1H), 4,11-4,27 (m, 2H), 4,00-4,10 (m, 1H), 3,91 (br. s., 1H), 3,64-3,82 (m, 1H), 3,48 (br. s., 2H), 3,18-3,27 (m, 1H), 2,42 (br. s., 4H). MS m/z (M+H⁺) 524,0.

Seguendo el procedimiento descrito en el ejemplo 26, y sustituyendo los reactivos adecuados, materiales de partida y los métodos de purificación conocidos por los expertos en la técnica, se prepararon los siguientes compuestos de la presente invención:

Comp.	Nombre y datos del compuesto
380	1-([1-([4-(Naftalen-2-ilmetoxi)fenilo]carbonilo)acetidin-3-il]-4-(fenilcarbonilo)piperazina ¹ H NMR (CDCl ₃): δ 7,80-7,88 (m, 4H), 7,59-7,64 (m, J = 8,8 Hz, 2H), 7,45-7,53 (m, 3H), 7,36-7,43 (m, 5H), 7,00 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 5,22 (s, 2H), 4,24-4,32 (m, 1H), 4,08-4,24 (m, 2H), 4,03 (br. s., 1H), 3,60-3,79 (m, 1H), 3,31-3,52 (m, 2H), 3,10-3,22 (m, 1H), 2,38 (br. s., 4H), MS m/z (M+H ⁺) 506,2
381	1-[1-([4-([2,3-Diclorobencilo]oxi)fenilo]carbonilo)acetidin-3-il]-4-(fenilcarbonilo)piperazina ¹ H NMR (CDCl ₃): δ 7,625 (d, J= 8,4Hz, 2H), 7,44 (dd, J = 8,0, 2,1 Hz, 2H), 7,37-7,41 (m, 5H), 7,23 (t, J = 8,1, 1H), 6,97(d, J = 8,8 Hz, 2H), 5,18 (s, 2H), 4,26-4,36 (m, 1H), 4,12-4,26 (m, 2H), 4,07 (br. s., 1H), 3,88 (br. s., 1H), 3,74 (br. s., 1H), 3,47 (br. s., 2H), 3,14-3,27 (m, 1H), 2,41 (br. s., 3H), 2,22 (s, 1H), MS m/z (M+H ⁺) 524,0
382	1-[1-([4-([4-Fluorobencilo]oxi)fenilo]carbonilo)acetidin-3-il]-4-(fenilcarbonilo)piperazina MS m/z (M+H ⁺) 474,2
383	1-(Fenilcarbonilo)-4-[1-([4-([4-(trifluorometilo)bencilo]oxi)fenilo]carbonilo]acetidin-3-il]piperazina MS m/z (M+H ⁺) 524,2
384	1-[1-([4-([4-Clorobencilo]oxi)fenilo]carbonilo)acetidin-3-il]-4-(fenilcarbonilo)piperazina MS m/z (M+H ⁺) 490,2
385	1-[1-([4-([2,4-Diclorobencilo]oxi)fenilo]carbonilo)acetidin-3-il]-4-(fenilcarbonilo)piperazina MS m/z (M+H ⁺) 524,1
386	4-([4-([3-[4-(Fenilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il]carbonilo)fenoxi]metilo]benzonitrilo MS m/z (M+H ⁺) 481,2
387	1-[1-([4-([2-(4-Clorofenilo)etoxi]fenilo]carbonilo)acetidin-3-il]-4-(fenilcarbonilo)piperazina MS m/z (M+H ⁺) 504,2
388	1-[1-([4-([2-(4-Fluorofenilo)etoxi]fenilo]carbonilo)acetidin-3-il]-4-(fenilcarbonilo)piperazina MS m/z (M+H ⁺) 488,2
389	1-(Fenilcarbonilo)-4-[1-([4-([4-(trifluorometilo)sulfanilo]bencilo]oxi)fenilo]carbonilo]acetidin-3-il]piperazina MS m/z (M+H ⁺) 556,2
390	1-(Fenilcarbonilo)-4-[1-([4-([4-(trifluorometoxi)bencilo]oxi)fenilo]carbonilo]acetidin-3-il]piperazina MS m/z (M+H ⁺) 540,2
391	1-[1-([4-([3-Clorobencilo]oxi)fenilo]carbonilo)acetidin-3-il]-4-(fenilcarbonilo)piperazina MS m/z (M+H ⁺) 490,2
392	1-[1-([4-([3-Cloro-4-fluorobencilo]oxi)fenilo]carbonilo)acetidin-3-il]-4-(fenilcarbonilo)piperazina MS m/z (M+H ⁺) 508,2
393	1-(Fenilcarbonilo)-4-[1-([4-([3-(trifluorometoxi)bencilo]oxi)fenilo]carbonilo]acetidin-3-il]piperazina MS m/z (M+H ⁺) 540,2
394	4-([4-([4-([3-[4-(Fenilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il]carbonilo)fenoxi]metilo]fenilo]sulfonilo]morfolin MS m/z (M+H ⁺) 605,2

Comp.	Nombre y datos del compuesto
395	1-{1-[(4-{[3-Flúor-4-(trifluorometilo)bencilo]oxi}fenilo)carbonilo]acetidin-3-il}-4-(fenilcarbolino)piperazina MS m/z (M+H ⁺) 542,2
396	1-(Fenilcarbonilo)-4-(1-{[4-(piridin-4- ilmetoxi)fenilo]carbonilo}acetidin-3-il)piperazina MS m/z (M+H ⁺) 457,2

Ejemplo 27

A. **Metil 4-(3-clorobenciloxi)-3-clorobenzoato, 27c.** Una mezcla del compuesto **27a** (500 mg, 2,7 mmol), compuesto **27b** (0,53 mL, 4,03 mmol) y K₂CO₃ (745 mg, 5,4 mmol) en DMF se agitó, a temperatura ambiente, durante 18 h. Se añadió agua a la mezcla reacción y la mezcla se extrajo con EtOAc (3X). Los extractos orgánicos combinados se secaron con Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna flash con gel de sílice, y se eluyó con 30% EtOAc/hexanos para dar el compuesto **27c** (662 mg).

B. **4-(3-Clorobenciloxi)-3-ácido clorobenzoico, 27d.** Una mezcla del compuesto **27c** (662 mg, 2,0 mmol) y LiOH (192 mg, 8 mmol) en una mezcla disolvente de THF/MeOH/H₂O (3/3/3 mL) se agitó, a temperatura ambiente, durante 4 h, y después se acidificó con 15% de ácido cítrico en H₂O. La mezcla se extrajo con EtOAc (3X), y los extractos combinados se lavaron de forma secuencial con agua y salmuera. Los extractos se secaron con Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El compuesto crudo obtenido **3b** se secó bajo presión reducida durante 18 h y se usó en el paso siguiente sin más purificación.

C. **4-(3-Clorobenciloxi)-3-cloruro clorobenzoilo, 27e.** A una solución del compuesto **27d** (67 mg, 0,33 mmol) en THF (2 mL) se añadió gota a gota cloruro de oxalilo (43 µL, 0,50 mmol) a 0 °C, seguido de la adición de 2 gotas de DMF. La mezcla obtenida se agitó a 0 °C durante 3 h, y después se calentó hasta la temperatura ambiente durante 18 h. Los disolventes se eliminaron bajo presión reducida. El residuo obtenido, compuesto crudo **27e**, se secó bajo presión reducida durante 2 h, y se usó en el paso siguiente sin más purificación.

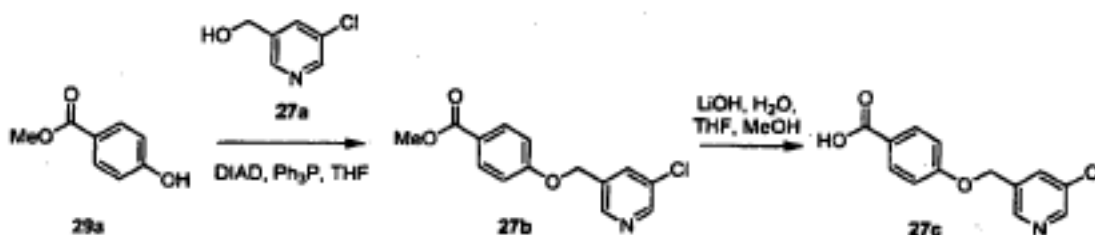
D. **1-[1-{[3-Cloro-4-{[3-clorobencilo]oxi}fenilo]carbonilo}acetidin-3-il]-4-(fenilcarbonilo)piperazina, Comp. 397.** A una mezcla del compuesto **2c** (84 mg, 0,30 mmol), Et₃N (0,5 mL) y CH₂Cl₂ (2,5 mL) se añadió una solución del compuesto **27e** en CH₂Cl₂ (1 mL). La mezcla obtenida se agitó, a temperatura ambiente, durante 4 h. El disolvente se eliminó bajo presión reducida. El residuo obtenido se disolvió en CH₂Cl₂ (1 mL), se cargó en una columna de gel de sílice, se purificó por cromatografía en columna flash y se eluyó con 5% MeOH/CH₂Cl₂ para dar el compuesto **397** (32 mg). ¹H NMR (CDCl₃): δ 7,695 (d, 1H, J= 2,0Hz), 7,515 (dd, 1H, J1= 2,0Hz, J2= 8,6Hz), 7,44 (s, 1H), 7,38-7,43 (m, 5H), 7,30-7,35 (m, 3H), 6,91-6,97 (d, 1H, J= 8,6Hz), 5,15 (s, 2H), 4,26-4,37 (m, 1H), 4,15-4,26 (m, 2H), 3,84-3,98 (m, 1H), 3,68-3,82 (m, 1H), 3,48 (br. s., 2H), 3,18-3,29 (m, 1H), 2,56-2,16 (m, 4H). MS m/z (M+H⁺) 524,0.

Siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 27, y sustituyendo los reactivos adecuados, materiales de partida y los métodos de purificación conocidos por los expertos en la técnica, se prepararon los siguientes compuestos de la presente invención:

Comp.	Nombre y datos del compuesto
398	1-(1-([3-Cloro-4-(piridin-4-ilmetoxi)fenilo]carbonilo)acetidin-3-il)-4-(1,3-tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina ¹ H NMR (CDCl ₃): δ 8,64 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 7,2 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,53 (dd, J ₁ = 2,1, 8,4 Hz, 1H), 7,36-7,45 (m, 7H), 6,88- 6,95 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 5,19 (s, 2H), 4,27-4,37 (m, 1H), 4,11- 4,27 (m, 2H), 3,99-4,08 (m, 1H), 3,81-3,96 (m, 1H), 3,73 (br. s, 1H), 3,48 (br. s., 2H), 3,17-3,30 (m, 1H), 2,41 (br. s., 4H), MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 498,0
399	1-[1-([3-Cloro-4-[(3,4-diclorobencilo)oxi]fenilo]carbonilo)acetidin-3-il]-4-(fenilcarbonilo)piperazina ¹ H NMR (CDCl ₃): δ 7,70 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,53 (dd, J = 8,6, 2,0 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,37-7,44 (m, 5H), 7,28-7,32 (m, 1H), 6,93 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 5,14 (s, 2H), 4,28-4,37 (m, 1H), 4,12-4,27 (m, 2H), 4,05 (br. s., 1H), 3,91 (br. s., 1H), 3,74 (br. s., 1H), 3,49 (br. s., 2H), 3,16-3,27 (m, 1H), 2,42 (br. s., 4H), MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 558,0
400	1-[1-([4-[(3,4-Diclorobencilo)oxi]-3fluorofenilo]carbonilo)acetidin-3-il]-4-(1,3-tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina ¹ H NMR (CDCl ₃): δ 7,88 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 7,53-7,57 (m, 2H), 7,41-7,48 (m, 2H), 7,39 (dd, J = 8,5, 1,1 Hz, 1H), 7,25- 7,30 (m, 1H), 6,97 (t, J = 8,3 Hz, 1H), 5,12 (s, 2H), 4,52 (br. d., J = 33,8 Hz, 1H), 4,37-4,47 (m, 1H), 4,32 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 4,15-4,28 (m, 2H), 4,07 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 3,85 (d, J = 17,4 Hz, 2H), 3,20-3,28 (m, 1H), 2,48 (t, J = 4,8 Hz, 4H), MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 549,0,
401	1-[1-([3-Cloro-4-[(3-clorobencilo)oxi]fenilo]carbonilo)acetidin-3-il]-4-(1,3-tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina ¹ H NMR (CDCl ₃): δ 7,88 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,50-7,57 (m, 2H), 7,45 (s, 1H), 7,30-7,35 (m, 3H), 6,95 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 5,17 (s, 2H), 4,43 (br. s., 1H), 4,28- 4,38 (m, 1H), 4,17-4,28 (m, 1H), 4,03-4,15 (m, 2H), 3,85 (d, J = 19,5 Hz, 2H), 3,19 - 3,29 (m, 1H), 2,48 (m, 4H), MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 531,0
402	1-(1-([3-Cloro-4-(piridin-3-ilmetoxi)fenilo]carbonilo)acetidin-3-il)-4-(1,3-tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina ¹ H NMR (CDCl ₃): δ 8,71 (s, 1H), 8,61 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 7,36 (dd, J = 7,8, 4,8 Hz, 1H), 7,00 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 5,21 (s, 2H), 4,52 (br. S, 1H), 4,43 (br. S, 1H), 4,32 (m, 1H), 4,16-4,29 (m, 2H), 4,03-4,16 (m, 1H), 3,76-3,95 (m, 2H), 3,20-3,30 (m, 1H), 2,57-2,36 (m, 4H), MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 498,0,
403	1-(1-([4-(Piridin-4-ilmetoxi)fenilo]carbonilo)acetidin-3-il)-4-(1,3-tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina ¹ H NMR (CDCl ₃): δ 8,63 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 7,88 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,55 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 6,96 (d, J = 8,84 Hz, 2H), 5,14 (s, 2H), 4,52 (br. s, 1H), 4,43 (br. s, 1H), 4,36-4,29 (m, 1H), 4,16-4,29 (m, 2H), 4,04-4,16 (m, 1H), 3,75-3,93 (m, 2H), 3,18-3,28 (m, 1H), 2,37-2,58 (m, 4H), MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 464,0
404	1-[1-([3-Cloro-4-[(3,4-diclorobencilo)oxi]fenilo]carbonilo)acetidin-3-il]-4-(1,3-tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina ¹ H NMR (CDCl ₃): δ 7,88 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,51-7,58 (m, 3H), 7,47 (dd, J = 8,3, 4,0 Hz, 1H), 7,30 (dd, J = 8,1, 2,0 Hz, 1H), 6,94 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 5,14 (s, 2H), 4,52 (br. s., 1H), 4,37 (br. s., 1H), 4,29-4,37 (m, 1H), 4,22 (br. s., 2H), 4,01-4,14 (m, 1H), 3,88 (br. s., 2H), 3,19-3,32 (m, 1H), 2,40-2,55 (m, 4H) MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 564,6, 566,8

Comp.	Nombre y datos del compuesto
405	1-[1-((4-[(2,3-Diclorobencilo)oxi]-3-fluorofenilo)carbonilo)acetidin-3-il]-4-(1,3-tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina ¹ H NMR (CDCl ₃): δ 7,88 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,43-7,46 (m, 1H), 7,40 (dd, J = 8,6, 1,3 Hz, 1H), 7,28 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,00 (t, J = 8,3 Hz, 1H), 5,28 (s, 2H), 4,49 (d, J = 33,2 Hz, 2H), 4,31-4,39 (m, 1H), 4,22 (br. s., 2H), 4,03-4,16 (m, 1H), 3,88 (br. s., 2H), 3,19-3,31 (m, 1H), 2,40-2,58 (m, 4H), MS m/z (M+H ⁺) 549,0
406	1-(1-[[3-Cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)fenilo]carbonilo]acetidin-3-il)-4-(fenilcarbonilo)piperazina ¹ H NMR (CDCl ₃): δ 8,59 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 7,76 (dd, J = 1,5, 7,6 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,50 (dd, J = 8,6, 2,0 Hz, 1H), 7,37-7,44 (m, 5H), 7,25 (dd, J = 6,9, 5,2 Hz, 1H), 7,00 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 5,28-5,35 (m, 2H), 4,27-4,37 (m, 1H), 4,12-4,27 (m, 2H), 3,99-4,12 (m, 1H), 3,89 (br. s., 1H), 3,74 (br. s., 1H), 3,47 (br. s., 2H), 3,17-3,27 (m, 1H), 2,42 (br. s., 3H), 2,27 (br. s., 1H), MS m/z (M+H ⁺) 498,0
407	1-(1-[[3-Cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)fenilo]carbonilo]acetidin-3-il)-4-(1,3-tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina ¹ H NMR (CDCl ₃): δ 8,54 (br, s, 1H), 8,49 (br, s, 1H), 7,62-7,68 (m, 1H), 7,53 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,37-7,44 (m, 5H), 7,29 (d, J = 9,1 Hz, 2H), 7,23 (dd, J = 7,8, 4,8 Hz, 1H), 4,17-4,32 (m, 2H), 4,09-4,17 (m, 3H), 4,00-4,08 (m, 1H), 3,89 (br. s., 1H), 3,74 (br, s, 1H), 3,47 (br, s, 2H), 3,15-3,28 (m, 1H), 2,41 (br. s., 3H), 2,17 (br, s, 1H) MS m/z (M+H ⁺) 498,0
408	1-(1-[[3-Cloro-4-(piridin-4-ilmetoxi)fenilo]carbonilo]acetidin-3-il)-4-(fenilcarbonilo)piperazina MS m/z (M+H ⁺) 491,2
409	1-(1-[[3-Cloro-4-(piridin-3-ilmetoxi)fenilo]carbonilo]acetidin-3-il)-4-(fenilcarbonilo)piperazina MS m/z (M+H ⁺) 491,2
481	1-[1-((4-[(4-Clorobencilo)oxi]-3-fluorofenilo)carbonilo)acetidin-3-il]-4-(fenilcarbonilo)piperazina MS m/z (M+H ⁺) 508,2
482	1-[1-((4-[(3,4-Diclorobencilo)oxi]-3-fluorofenilo)carbonilo)acetidin-3-il]-4-(fenilcarbonilo)piperazina MS m/z (M+H ⁺) 542,1
483	1-[1-((4-[(2,3-Diclorobencilo)oxi]-3-fluorofenilo)carbonilo)acetidin-3-il]-4-(fenilcarbonilo)piperazina MS m/z (M+H ⁺) 542,1
484	1-[1-((4-[(4-Clorobencilo)oxi]-3-yodofenilo)carbonilo)acetidin-3-il]-4-(fenilcarbonilo)piperazina MS m/z (M+H ⁺) 616,1
972	1-[1-((4-[(5-Clorotiofen-2-il)metoxi]fenilo)carbonilo)acetidin-3-il]-4-(fenilcarbonilo)piperazina MS m/z (M+H ⁺) 496,0
560	2-[[4-({3-[4-(Fenilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)fenoxi]metilo]quinolina MS m/z (M+H ⁺) 507,0
552	1-[1-((4-[(6-Bromopiridin-2-il)metoxi]fenilo)carbonilo)acetidin-3-il]-4-(fenilcarbonilo)piperazina MS m/z (M+H ⁺) 535,0

Comp.	Nombre y datos del compuesto
957	1-[1-({4-[(3-Clorobencilo)oxi]fenilo}carbonilo)acetidin-3-il]-4-(1,3-tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina MS m/z ($M+H^+$) 497,0
962	1-[1-({4-[(5-Clorotiofen-2-il)metoxi]fenilo}carbonilo)acetidin-3-il]-4-(1,3-tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina MS m/z ($M+H^+$) 503,0
967	2-[4-({3-[4-(1,3-Tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)fenoxi]metiloquinolina MS m/z ($M+H^+$) 514,0
983	1-[1-({4-[(6-Bromopiridin-2-il)metoxi]fenilo}carbonilo)acetidin-3-il]-4-(1,3-tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina MS m/z ($M+H^+$) 543,8
960	1-[1-({4-[(3-Clorobencilo)oxi]fenilo}carbonilo)acetidin-3-il]-4-(1,3-tiazol-4-ilcarbonilo)piperazina MS m/z ($M+H^+$) 497,0
963	1-[1-({4-[(5-Clorotiofen-2-il)metoxi]fenilo}carbonilo)acetidin-3-il]-4-(1,3-tiazol-4-ilcarbonilo)piperazina MS m/z ($M+H^+$) 503,0
970	2-[4-({3-[4-(1,3-Tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)fenoxi]metiloquinolina MS m/z ($M+H^+$) 514,0
987	1-[1-({4-[(6-Bromopiridin-2-il)metoxi]fenilo}carbonilo)acetidin-3-il]-4-(1,3-tiazol-4-ilcarbonilo)piperazina MS m/z ($M+H^+$) 542,0

Ejemplo 27a

E. **Metil 4-((5-cloropiridin-3-il)metoxi)benzoato, 27b.** DIAD (2,35 mmol, 0,45 mL) se añadió a una solución helada de metil 4-hidroxibenzoato **29a** (2,35 mmol, 358 mg), (5-cloropiridin-3-il)metanol **27a** (1,57 mmol, 225 mg) y Ph_3P (2,35 mmol, 616 mg) en 8 mL de THF. La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h y a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió agua y el producto crudo se purificó por cromatografía en columna flash (gel de sílice, 20% EtOAc/hexanos) para obtener 300 mg (68%) de **27b**.

F. **4-((5-Cloropiridin-3-il)metoxi)ácido benzoico, 27c.** El compuesto **27b** (1,22 mmol, 340 mg) se combinó con LiOH (4,9 mmol, 118 mg) en 3 mL de THF, 3 mL de MeOH y 3 mL de agua. La mezcla se agitó, a temperatura ambiente, durante 4 h y después se combinó con 15% de ácido cítrico acuoso y se extrajo con EtOAc. Los extractos se lavaron con agua y salmuera, se secaron con Na_2SO_4 y se concentraron al vacío para dar 288 mg de **27c**.

Siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 1, o en el ejemplo 27, y sustituyendo los reactivos adecuados, materiales de partida y los métodos de purificación conocidos por los expertos en la técnica, se prepararon los siguientes compuestos de la presente invención:

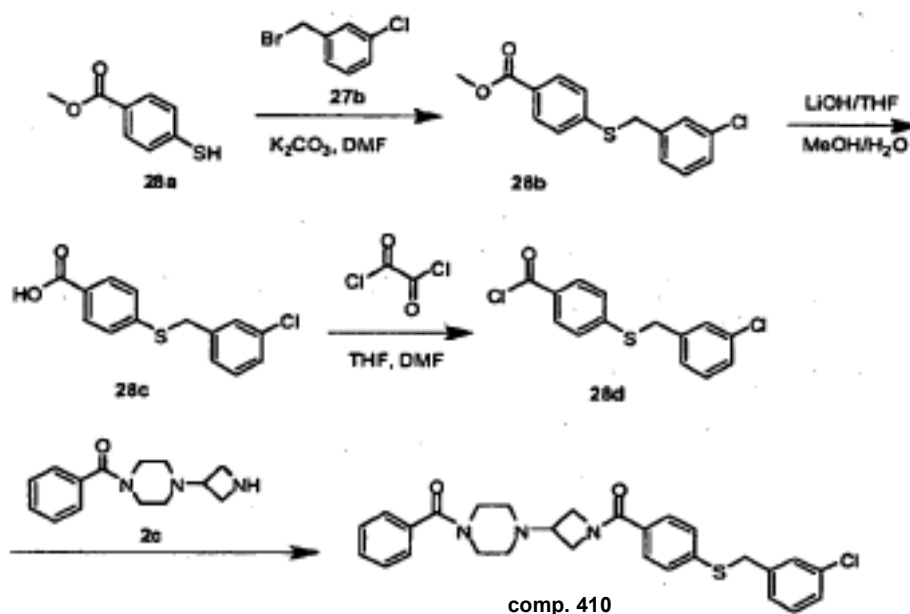
Comp.	Nombre y datos del compuesto
554	1-[1-({4-[(5-Cloropiridin-3-il)metoxi]fenilo}carbonilo)acetidin-3-il]-4-(fenilcarbonilo)piperazina MS m/z ($M+H^+$) 491,0
978	1-[1-({4-[(5-Cloropiridin-3-il)metoxi]fenilo}carbonilo)acetidin-3-il]-4-(1,3-tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina MS m/z ($M+H^+$) 498,0
981	1-[1-({4-[(5-Cloropiridin-3-il)metoxi]fenilo}carbonilo)acetidin-3-il]-4-(1,3-tiazol-4-ilcarbonilo)piperazina MS m/z ($M+H^+$) 498,0

Ejemplo 27b

Siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 1c, y sustituyendo los reactivos adecuados, materiales de partida y los métodos de purificación conocidos por los expertos en la técnica, se prepararon los siguientes compuestos de la presente invención:

Comp.	Nombre y datos del compuesto	Forma salina
958	H1-({4-[(3-Clorobencilo)oxi]fenilo}carbonilo)acetidin-3-il]-4-(trifluoroacetilo)piperazina MS m/z ($M+H^+$) 482,0	N-TFA
961	1-[1-({4-[(5-Clorotiofen-2-il)metoxi]fenilo}carbonilo)acetidin-3-il]-4-(trifluoroacetilo)piperazina MS m/z ($M+H^+$) 488,0	N-TFA
968	2-({4-[(3-[4-(Trifluoroacetilo)piperazina-1-il]carbonilo)fenoxi]metilo}quinolina il)acetidin-1-il MS m/z ($M+H^+$) 499,0	N-TFA
979	1-[1-({4-[(5-Cloropiridin-3-il)metoxi]fenilo}carbonilo)acetidin-3-il]-4-(trifluoroacetilo)piperazina	N-TFA
984	1-[1-({4-[(6-Bromopiridin-2-il)metoxi]fenilo}carbonilo)acetidin-3-il]-4-(trifluoroacetilo)piperazina MS m/z ($M+H^+$) 535,0	N-TFA

Ejemplo 28



A. **Metil 4-(3-clorobencilsulfanilo)benzoato, 28b.** El compuesto indicado **28d** se preparó usando el método descrito en el ejemplo 27, sustituyendo el compuesto **28a** por el compuesto **27a** del procedimiento A.

B. **4-(3-Clorobencilsulfanilo)ácido benzoico, 28c.** El compuesto indicado **28c** se preparó usando el método descrito en el ejemplo 27, sustituyendo el compuesto **28b** por el compuesto **27c** del procedimiento B.

C. **4-(3-Clorobencilsulfanilo)cloruro de benzoilo, 28d.** El compuesto indicado **28d** se preparó usando el método descrito en el ejemplo 27, sustituyendo el compuesto **28c** por el compuesto **27d** del procedimiento C.

D. **1-[1-({4-[(3-Clorobencilo)sulfanilo]fenilo}carbonilo)acetidin-3-il]-4-(fenilcarbonilo)piperazina, Comp. 410.** El compuesto indicado **410** se preparó usando el método descrito en el ejemplo 27, sustituyendo el compuesto **28d** por el compuesto **27e** en el procedimiento D. ^1H NMR (CDCl_3): δ 7,52 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,37-7,44 (m, 5H), 7,24-7,29 (m, 3H), 7,18-7,24 (m, 3H), 4,18-4,33 (m, 2H), 4,09-4,17 (m, 3H), 4,01-4,08 (m, 1H), 3,92 (br. s., 1H), 3,74 (br. s., 1H), 3,35-3,63 (m, 2H), 3,17-3,29 (m, 1H), 2,20-2,50 (m, 4H); MS m/z ($\text{M}+\text{H}^+$) 506,0.

Si siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 28, y sustituyendo los reactivos adecuados, materiales de partida y los métodos de purificación conocidos por los expertos en la técnica, se prepararon los siguientes compuestos de la presente invención:

Comp.	Nombre y datos del compuesto
411	1-[1-({4-[(2,3-Diclorobencilo)sulfanilo]fenilo}carbonilo)acetidin-3-il]-4-(fenilcarbonilo)piperazina ^1H NMR (CDCl_3): δ 7,52 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,38-7,43 (m, 5H), 7,29 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,27 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 7,2 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,11 (q, J = 7,8 Hz, 1H), 4,24-4,38 (m, 4H), 4,22 (br. s., 1H), 4,12-4,21 (m, 1H), 4,02-4,12 (m, 1H), 3,91 (br. s., 1H), 3,77 (br. s., 1H), 3,47 (s, 2H), 3,15-3,29 (m, 1H), 2,44 (br. s., 4H), MS m/z ($\text{M}+\text{H}^+$) 540,0
412	1-[1-({4-[(3-Clorobencilo)sulfanilo]fenilo}carbonilo)acetidin-3-il]-4-(1,3-tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina ^1H NMR (CDCl_3): δ 7,88 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 7,49-7,57 (m, 3H), 7,25-7,30 (m, 3H), 7,18-7,25 (m, 3H), 4,51 (br. s., 2H), 4,21-4,34 (m, 2H), 4,03-4,21 (m, 4H), 3,72-3,94 (m, 2H), 3,18-3,29 (m, 1H), 2,35-2,59 (m, 4H), MS m/z ($\text{M}+\text{H}^+$) 513,0

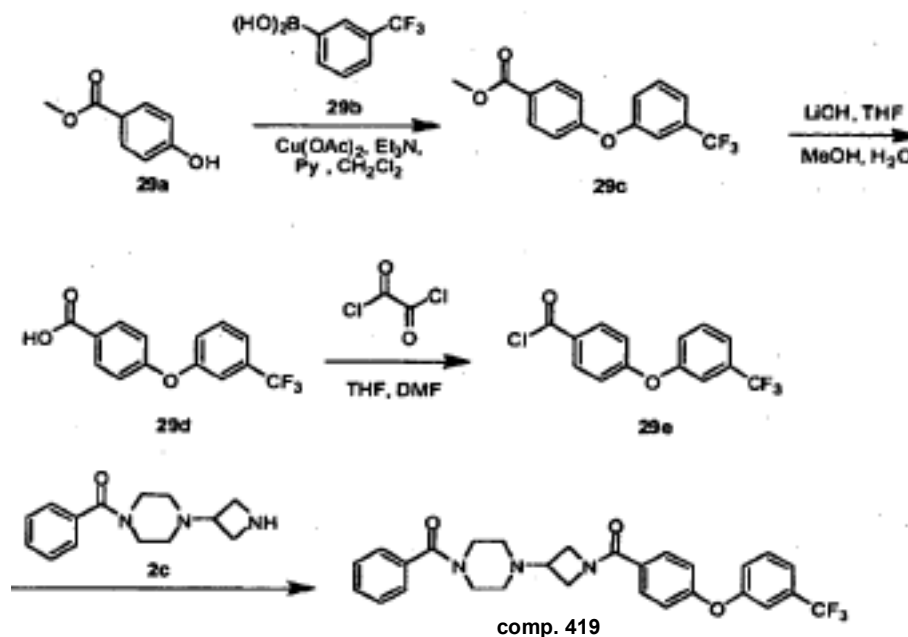
Comp.	Nombre y datos del compuesto
413	1-[1-({4-[(2,3-Diclorobencilo)sulfanilo]fenilo}carbonilo)acetidin-3-il]-4-(1,3-tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina ¹ H NMR (CDCl ₃): δ 7,88 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 7,50-7,57 (m, 3H), 7,38 (dd, J = 7,8, 1,5 Hz, 1H), 7,26-7,33 (m, 3H), 7,22 (dd, J = 7,7, 1,4 Hz, 1H), 7,11 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 4,44 (br, d., J = 32,6 Hz, 2H), 4,22-4,35 (m, 4H), 4,15-4,22 (m, 1H), 4,04- 4,15 (m, 1H), 3,85 (d, J= 17,4 Hz, 2H), 3,19-3,29 (m, 1H), 2,37-2,56 (m, 4H), MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 547,0,
414	1-[1-({4-[(3,4-Diclorobencilo)sulfanilo]fenilo}carbonilo)acetidin-3-il]-4-(1,3-tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina ¹ H NMR (CDCl ₃): δ 7,88 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 3,3 Hz, 2H), 7,51-7,53 (m, 1H), 7,40 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,24-7,29 (m, 3H), 7,13-7,17 (m, 1H), 4,48-4,59 (m, 1H), 4,35-4,48 (m, 1H), 4,20-4,34 (m, 2H), 4,13-4,20 (m, 1H), 4,01-4,13 (m, 4H), 3,79-3,94 (m, 2H), 3,19- 3,29 (m, 1H), 2,37-2,57 (m, 4H), MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 547,0,
415	1-[1-({4-[(4-Clorobencilo)sulfanilo]fenilo}carbonilo)acetidin-3-il]-4-(1,3-tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina ¹ H NMR (CDCl ₃): δ 7,87 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,27-7,29 (m, 2H), 7,24-7,27 (m, 4H), 4,51 (br. s., 1H), 4,35-4,47 (m, 1H), 4,20-4,33 (m, 2H), 4,02-4,20 (m, 4H), 3,76-3,93 (m, 2H), 3,18-3,28 (m, 1H), 2,38-2,54 (m, 4H), MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 513,0
416	1-[1-({4-[(Piridin-3-ilmetilo)sulfanilo]fenilo}carbonilo)acetidin-3-il]-4-(1,3-tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina ¹ H NMR (CDCl ₃): δ 8,55(s, 1H), 8,48 (s, 1H), 7,82-7,93 (m, 1H), 7,65 (br, 1H), 7,47-7,60 (m, 3H), 7,18-7,36 (m, 3H), 4,44 (d, J = 33,9 Hz, 2H), 4,03-4,32 (m, 5H), 3,86 (br. s., 2H), 3,23 (br. s., 1H), 2,47 (br. s., 4H)
417	1-[1-({4-[(3,4-Diclorobencilo)sulfanilo]fenilo}carbonilo)acetidin-3-il]-4-(fenilcarbonilo)piperazina MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 540,1
418	1-[1-({4-[(4-Clorobencilo)sulfanilo]fenilo}carbonilo)acetidin-3-il]-4-(fenilcarbonilo)piperazina MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 506,2
555	1-(Fenilcarbonilo)-4-[1-({4-[(piridin-3-ilmetilo)sulfanilo]fenilo}carbonilo)acetidin-3-il]piperazina MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 473,0
550	1-(Fenilcarbonilo)-4-[1-({4-[(3-(trifluorometilo)bencilo)sulfanilo]fenilo}carbonilo)acetidin-3-il]piperazina MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 540,0
973	1-(1,3-Tiazol-2-ilcarbonilo)-4-(trifluorometilo)bencilo]sulfanilo]fenilo}carbonilo]acetidin-3-il]piperazina MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 547,0
975	1-(1,3-Tiazol-4-ilcarbonilo)-4-(trifluorometilo)bencilo]sulfanilo]fenilo}carbonilo]acetidin-3-il]piperazina MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 531,8

Ejemplo 28a

Siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 1c, y sustituyendo los reactivos adecuados, materiales de partida y los métodos de purificación conocidos por los expertos en la técnica, se prepararon los siguientes compuestos de la presente invención:

Comp.	Nombre y datos del compuesto	Forma salina
5 974	1-(Trifluoroacetilo)-4-{1-[(4-{[3-(trifluorometilo)benzilo]sulfanilo}fenilo)carbonilo]acetidin-3-il}piperazina MS m/z ($M+H^+$) 532,0	N-TFA

Ejemplo 29



A. **Metil 4-(3-trifluorometilo-fenoxi)-benzoato, 29c.** A una solución del compuesto **29a** (400 mg, 2,63 mmol) y compuesto **29b** (1,0 g, 5,26 mmol) en CH_2Cl_2 (24 mL) se añadió $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ (714 mg, 3,94 mmol), 4Å tamices (400 mg, en polvo, activados), piridina (2 mL) y Et_3N (2 mL). La reacción obtenida se agitó, a temperatura ambiente, durante 2 días. Se añadió agua a la mezcla y la mezcla se filtró. El filtrado se extrajo con EtOAc (3X), los extractos orgánicos combinados se secaron con Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna flash con gel de sílice, y se eluyó con 20% EtOAc/hexanos para dar el compuesto **29c** (470 mg).

B. **4-(3-Trifluorometilo-fenoxi)-ácido benzoico (29d).** Una mezcla del compuesto **29c** (577 mg, 1,95 mmol) y LiOH (187 mg, 7,80 mmol) en THF/MeOH/ H_2O (4/4/4 mL) se agitó durante 4 h. Se añadió una solución de ácido cítrico al 15% (20 mL) y la mezcla se extrajo con EtOAc (3X). Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron con Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo, compuesto **29d**, se secó bajo presión reducida durante 18 h y se usó sin purificación.

C. **4-(3-Trifluorometilo-fenoxi)-cloruro de benzoilo, 29e.** A una solución del compuesto **29d** (100 mg, 0,35 mmol) en THF (2 mL) se añadió gota a gota cloruro de oxalilo (46 μL , 0,53 mmol) a 0 °C, seguido de la adición de 2 gotas de DMF. La mezcla obtenida se agitó a 0 °C durante 3 h y a temperatura ambiente durante la noche. Los disolventes se eliminaron bajo presión reducida, y el residuo, compuesto **29e**, se secó bajo presión reducida durante 2 h y después se usó en el paso siguiente sin más purificación.

D. **1-(Fenilcarbonilo)-4-[1-({4-[3-(trifluorometilo) fenoxi]fenilo}carbonilo)acetidin-3-il]piperazina, Comp. 419.** A una mezcla del compuesto **2c** (80 mg, 0,32 mmol), Et_3N (0,5 mL) y CH_2Cl_2 (2,5 mL) se añadió una solución del compuesto **29e** en CH_2Cl_2 (1 mL). La mezcla obtenida se agitó, a temperatura ambiente, durante 4 h. El disolvente se eliminó bajo presión reducida, y el residuo obtenido se disolvió en CH_2Cl_2 (1 mL), se cargó directamente en una columna de gel de sílice, y se purificó por cromatografía en columna flash con gel de sílice con 5% MeOH/ CH_2Cl_2 para dar un compuesto **419** (53 mg). ^1H NMR (CDCl_3): δ 7,65 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,45-7,53 (m, 1H), 7,41 (br. s., 6H), 7,25-7,34 (m, 1H), 7,17-7,25 (m, 1H), 7,01 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 4,17-4,38 (m, 3H), 4,11 (br. s., 1H), 3,92 (br. s., 1H), 3,78 (br. s., 1H), 3,49 (br. s., 2H), 3,19-3,32 (m, 1H), 2,45 (br. s., 4H). MS m/z ($M+H^+$) 510,0.

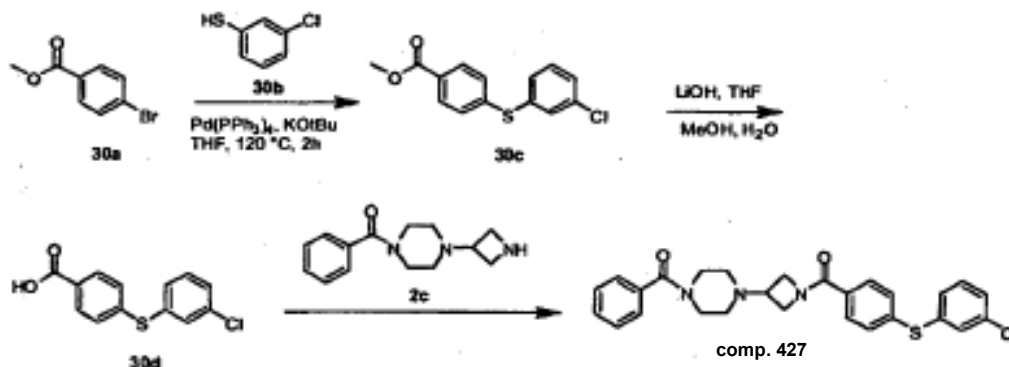
Siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 29, y sustituyendo los reactivos adecuados, materiales de partida y los métodos de purificación conocidos por los expertos en la técnica, se prepararon los siguientes compuestos de la presente invención:

Comp.	Nombre y datos del compuesto
420	1-(1-([4-(4-Clorofenoxi-2-il)fenilo]carbonilo)acetidin-3-il)-4-ilcarbonilo)piperazina (1,3-tiazol-2-il) ¹ H NMR (CDCl ₃): δ 7,88 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,55 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 7,33 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,98 (d, J = 8,8 Hz, 4H), 4,52 (br. s., 1H), 4,38-4,48 (br. S, 1H), 4,15-4,37 (m, 3H), 4,10 (br. s., 1H), 3,88 (br. s., 1H), 3,82 (br. s., 1H), 3,19-3,31 (m, 1H), 2,35-2,60 (m, 4H), MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 483,1
421	1-(1-([4-(3-Clorofenoxi-2-il)fenilo]carbonilo)acetidin-3-il)-4-ilcarbonilo)piperazina (1,3-tiazol-2-il) ¹ H NMR (CDCl ₃): δ 7,88 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 7,65 (tt, J ₁ = 2 Hz, J ₂ = 8,8 Hz, 2H), 7,545 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 7,26 - 7,30 (m, 1H), 7,14 (dt, J = 8,1, 1,0 Hz, 1H), 6,98-7,06 (m, 3H), 6,93-6,95 (m, 1H), 6,91-6,95 (m, 1H), 4,56 (br.s, 1H), 4,43 (br. s., 1H), 4,17- 4,38 (m, 3H), 4,04-4,16 (m, 1H), 3,75-3,96 (m, 2H), 3,20-3,31 (m, 1H), 2,39-2,60 (m, 4H), MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 483,0
422	1-(1-([4-(3,4-Diclorofenoxi)fenilo]carbonilo)acetidin-3-il)- 4-(fenilcarbonilo)piperazina, ¹ H NMR (CDCl ₃): δ 7,65 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,37-7,46 (m, 6H), 7,12 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,00 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,89 (dd, J = 8,8, 2,8 Hz, 1H), 4,16-4,37 (m, 3H), 4,10 (br. s., 1H), 3,92 (br. s., 1H), 3,68-3,84 (m, 1H), 3,46 (s, 2H), 3,19-3,30 (m, 1H), 2,44 (br. s., 4H), MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 510,0
423	1-(1-([4-(3,4-Diclorofenoxi-2-il)fenilo]carbonilo)acetidin-3-il)-4-(1,3-tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina ¹ H NMR (CDCl ₃): δ 7,88 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,55 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 7,42 (d J = 8,8 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,0(d, J = 8,6 Hz, 2H), 6,90 (dd, J = 8,8, 2,8 Hz, 1H), 4,53 (br. s., 1H), 4,44 (br. S, 1H), 4,17-4,38 (m, 3H), 4,11 (dd, J= 9,0, 4,7 Hz, 1H), 3,88 (br. s., 1H), 3,83 (br. s., 1H), 3,20-3,32 (m, 1H), 2,50 (t, J = 4,7 Hz, 4H), MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 517,0
424	1-(1,3-Tiazol-2-ilcarbonilo)-4-[1-([4-(3-(trifluorometilo)fenoxi]fenilo]carbonilo)acetidin-3-il)]piperazina ¹ H NMR (CDCl ₃): δ 7,88 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,55 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 7,49 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,03 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 4,53 (br. s., 1H), 4,44 (br. s, 1H), 4,17-4,38 (m, 3H), 4,16- 4,05 (m, 1H), 3,86 (d, J = 19,2 Hz, 2H), 3,20-3,33 (m, 1H), 2,37 - 2,60 (m, 4H), MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 517,0
425	1-(1-([4-(4-Clorofenoxi)fenilo]carbonilo)acetidin-3-il)-4-(fenilcarbonilo)piperazina MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 476,2
426	1-(1-([4-(3-Clorofenoxi)fenilo]carbonilo)acetidin-3-il)-4-(fenilcarbonilo)piperazina MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 476,2
662	1-(1-([4-(3-Clorofenoxi)-3-fluorofenilo]carbonilo)acetidin - 3-il)-4-(1,3-tiazol-4-ilcarbonilo)piperazina MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 500,8

Ejemplo 29a

Siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 1c, y sustituyendo los reactivos adecuados, materiales de partida y los métodos de purificación conocidos por los expertos en la técnica, se prepararon los siguientes compuestos de la presente invención:

Comp.	Nombre y datos del compuesto	Forma salina
931	1-(1-{[4-(3-Clorofenoxi)-3-fluorofenilo]carbonilo}acetidin-3-il)-4-(trifluoroacetilo)piperazina MS m/z ($M+H^+$) 485,8	N-TFA



C. 4-(1-[(4-(3-Cloro-fenilsulfanilo)fenilo)carbonilo]acetidin-3-il)-1- (fenilcarbonilo)-piperazina, Comp. 427. Una mezcla del compuesto **30d** (60 mg, 0,23 mmol), compuesto **2c** (83 mg, 0,29 mmol) y HATU (129 mg, 0,34 mmol) en Et₃N y DMF (1mL/3mL) se agitó durante 18 h, y después se virtió en agua (10 mL). Después, la mezcla se extrajo con EtOAc (3X). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (2X), se secaron con Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó con gel de sílice, se eluyó con 5%MeOH/CH₂Cl₂ para dar el compuesto **427** (33 mg). MS *m/z* (M+H⁺) 492,1.

Siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 30, y sustituyendo los reactivos adecuados, materiales de partida y los métodos de purificación conocidos por los expertos en la técnica, se prepararon los siguientes compuestos de la presente invención:

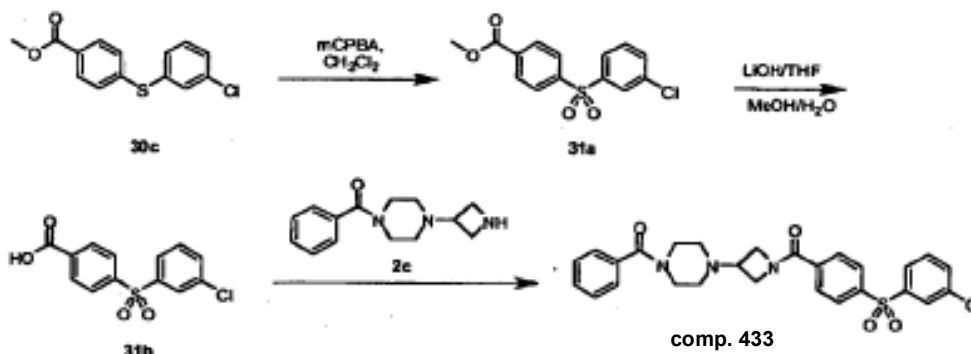
Comp.	Nombre y datos del compuesto
428	1-[1-({4-[(3-Clorofenilo)sulfanilo]fenilo}carbonilo)acetidin- 3-il]-4-(1,3-tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 499,1
429	1-[1-({4-[(3-Clorofenilo)sulfanilo]fenilo}carbonilo)acetidin- 3-il]-4-(1,3-tiazol-4-ilcarbonilo)piperazina MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 499,1
430	1-(Fenilcarbonilo)-4-{1-[(4-{[3-(trifluorometilo)fenilo]sulfanilo}fenilo)carbonilo]acetidin-3-il}piperazina MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 526,2
431	1-(1,3-Tiazol-2-ilcarbonilo)-4- {1-[(4-{[3-(trifluorometilo)fenilo]sulfanilo}fenilo)carbonilo]acetidin-3-il}piperazina MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 533,1

Comp.	Nombre y datos del compuesto
432	1-(1,3-Tiazol-4-ilcarbonilo)-4-{1-[(4-{[3-(trifluorometilo)fenilo]sulfanilo}fenilo)carbonilo]acetidin-3-il}piperazina MS m/z ($M+H^+$) 533,1

Ejemplo 30a

Siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 1c, y sustituyendo los reactivos adecuados, materiales de partida y los métodos de purificación conocidos por los expertos en la técnica, se prepararon los siguientes compuestos de la presente invención:

Comp.	Nombre y datos del compuesto	Forma salina
677	1-[1-({4-[(3-Clorofenilo)sulfanilo]fenilo)carbonilo}acetidin-3-il]-4-(trifluoroacetilo)piperazina MS m/z ($M+H^+$) 483,8	N-TFA
790	1-(Trifluoroacetilo)-4-{1-[(4-{[3-(trifluorometilo)fenilo]sulfanilo}fenilo)carbonilo]acetidin-3-il}piperazina MS m/z ($M+H^+$) 517,9	N-TFA

Ejemplo 31

A. **4-(3-Cloro-bencensulfonilo)-ácido benzoico metilo éster (31a).** A una solución del compuesto **30c** (200 mg, 0,72 mmol) en CH_2Cl_2 (5 mL) se añadió mCPBA (320 mg, 1,43 mmol) a 0°C. Después de 2 h, la mezcla se vertió en una solución 2N KOH (20 mL) y se extrajo con EtOAc (3X). Los extractos orgánicos combinados se secaron con Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna flash gel de sílice, se eluyó con 5% EtOAc/hexanos para dar un compuesto **31a** (138 mg).

B. **4-(3-Cloro-bencensulfonilo)-ácido benzoico (31b).** Una mezcla del compuesto **31c** (138 mg, 0,44 mmol) y LiOH (42 mg, 1,77 mmol) en THF/MeOH/H₂O (2/2/2 mL) se agitó durante 4 h. Se añadió una solución de ácido cítrico al 15% (10 mL). Después, la mezcla se extrajo con EtOAc (3X). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron con Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo obtenido, compuesto **31b** (130 mg) se secó bajo presión reducida durante 18 h y se usó sin más purificación.

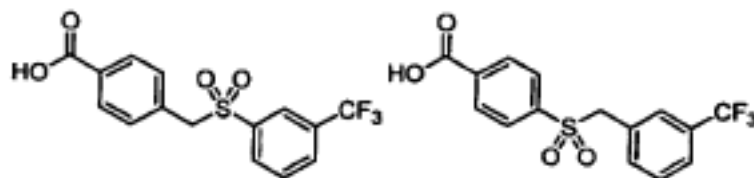
C. **1-[1-({4-[(3-Clorofenilo)sulfonilo]fenilo}carbonilo)acetidin-3-il]-4- (fenilcarbonilo)piperazina, Comp. 433.** Una mezcla del compuesto **31b** (40 mg, 0,14 mmol), compuesto **2c** (49 mg, 0,18 mmol) y HATU (80 mg, 0,20 mmol) en Et₃N (1 mL) y DMF (2 mL) se agitó durante 18 h, y después se vertió en agua (10 mL). Después, la mezcla se extrajo con EtOAc (3X). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (2X), se secaron con Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna flash con gel de sílice, y se eluyó con 5% MeOH/ CH_2Cl_2 , para dar el compuesto **428** (29 mg). MS m/z ($M+H^+$) 524,1.

Siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 31, y sustituyendo los reactivos adecuados, materiales de partida y los métodos de purificación conocidos por los expertos en la técnica, se prepararon los siguientes compuestos de la presente invención:

Comp.	Nombre y datos del compuesto
508	1-(Fenilcarbonilo)-4-{1-[(4-{[3-(trifluorometilo)fenilo]sulfonilo}fenilo)carbonilo]acetidin-3-il}piperazina MS m/z ($M+H^+$) 558,0
876	1-[1-({4-[(3-Clorofenilo)sulfonilo]fenilo)carbonilo}acetidin-3-il]-4-ilcarbonilo]piperazina (1,3-tiazol-2-il) MS m/z ($M+H^+$) 530,8
651	1-(1,3-Tiazol-2-ilcarbonilo)-4-(trifluorometilo)fenilo]sulfonilo}fenilo)carbonilo]acetidin-3-il}piperazina {1-[(4-{[3- MS m/z ($M+H^+$) 564,8
1507	1-(1,3-Tiazol-4-ilcarbonilo)-4-(trifluorometilo)bencilo]sulfonilo}fenilo)carbonilo]acetidin-3-il}piperazina {1-[(4-{[3- MS m/z ($M+H^+$) 578,8
738	1-(1,3-Tiazol-4-ilcarbonilo)-4-{1-[(4-{[3-(trifluorometilo)fenilo]sulfonilo}fenilo)carbonilo]acetidin-3-il}piperazina MS m/z ($M+H^+$) 564,6

Ejemplo 31a

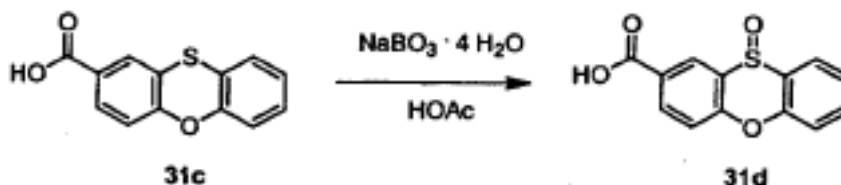
Siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 31 y sustituyendo los reactivos adecuados, materiales de partida y los métodos de purificación conocidos por los expertos en la técnica, se prepararon los siguientes compuestos intermediarios:



Siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 31, y sustituyendo los reactivos adecuados, materiales de partida y los métodos de purificación conocidos por los expertos en la técnica, se prepararon los siguientes compuestos de la presente invención:

Comp.	Nombre y datos del compuesto
976	1-(1,3-Tiazol-2-ilcarbonilo)-4-(1-[(4-{[3-(trifluorometilo)fenilo]sulfonilo}metilo)fenilo]carbonilo]acetidin-3-il)piperazina ^1H NMR (CDCl_3): δ 7,80-7,97 (m, 4H), 7,63-7,73 (m, 1H), 7,56 (dd, J = 5,7, 2,4 Hz, 2H), 7,18 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 4,34-4,60 (m, 3H), 4,20-4,33 (m, 2H), 4,03-4,20 (m, 2H), 3,86 (br. s., 2H), 3,15-3,32 (m, 1H), 2,37-2,60 (m, 4H), MS m/z ($M+H^+$) 578,8
564	1-(Fenilcarbonilo)-4-(1-[(4-{[3-(trifluorometilo)fenilo]sulfonilo}metilo)fenilo]carbonilo]acetidin-3-il)piperazina MS m/z ($M+H^+$) 572,0
971	1-(1,3-Tiazol-2-ilcarbonilo)-4-(trifluorometilo)bencilo]sulfonilo}fenilo)carbonilo]acetidin-3-il}piperazina {1-[(4-{[3- ^1H NMR (CDCl_3): δ 7,88 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 7,65-7,77 (m, 4H), 7,52-7,65 (m, 2H), 7,35-7,52 (m, 2H), 7,24 (s, 1H), 4,39 (s, 4H), 4,17-4,33 (m, 2H), 4,12 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,86 (br. s., 2H), 3,19-3,34 (m, 1H), 2,38-2,59 (m, 4H), MS m/z ($M+H^+$) 578,8

Comp.	Nombre y datos del compuesto
977	1-(1,3-Tiazol-4-ilcarbonilo)-4-(1-([4-([3-(trifluorometilo)fenilo]sulfonilo)metilo]fenilo]carbonilo)acetidin-3-il)piperazina MS m/z ($M+H^+$) 578,6

Ejemplo 31b

D. **10-Oxidofenoxatiina-2-ácido carboxílico, 31d**. Una mezcla de ácido fenoxatiino-2-carboxílico **31c** (0,41 mmol, 100 mg) y tetrahidrato perborato de sodio (0,82 mmol, 126 mg) en 3 mL de HOAc se agitó durante 6 días a temperatura ambiente. TLC indicó 90% de conversión a **31d**. Se añadió agua y el resultado condensado se filtró y se secó para dar 65 mg de **31d**, 90% puro.

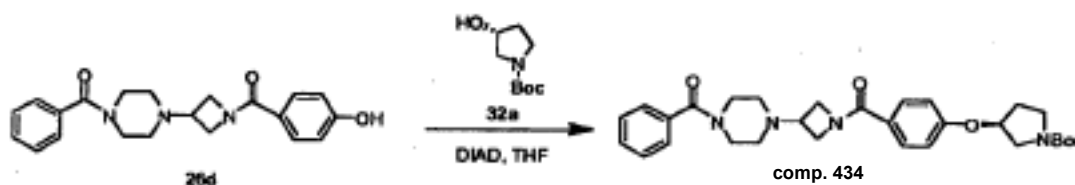
Seguendo el procedimiento descrito en el ejemplo 9, y sustituyendo los reactivos adecuados, materiales de partida y los métodos de purificación conocidos por los expertos en la técnica, se prepararon los siguientes compuestos de la presente invención:

Comp.	Nombre y datos del compuesto
807	1-{1-([10-Oxidofenoxatiin-2-il]carbonilo)acetidin-3-il}-15 (1,3-tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina MS m/z ($M+H^+$) 495,1

Ejemplo 31c

Seguendo el procedimiento descrito en el ejemplo 1c, y sustituyendo los reactivos adecuados, materiales de partida y los métodos de purificación conocidos por los expertos en la técnica, se preparó el siguiente compuesto de la presente invención:

Comp.	Nombre y datos del compuesto	Forma salina
914	1-{1-([4-([3-(3-Clorofenilo)sulfonilo]fenilo]carbonilo)acetidin-3-il]-4-(trifluoroacetilo)piperazina MS m/z ($M+H^+$) 516,8	N-TFA
1493	1-(Trifluoroacetilo)-4-{1-([4-([3-(trifluorometilo)fenilo]sulfonilo]fenilo]carbonilo)acetidin-3-il]piperazina MS m/z ($M+H^+$) 550,5	N-TFA
1498	1-(Trifluoroacetilo)-4-(1-([4-([3-(trifluorometilo)fenilo]sulfonilo]metilo]fenilo]carbonilo)acetidin-3-il)piperazina MS m/z ($M+H^+$) 563,8	N-TFA

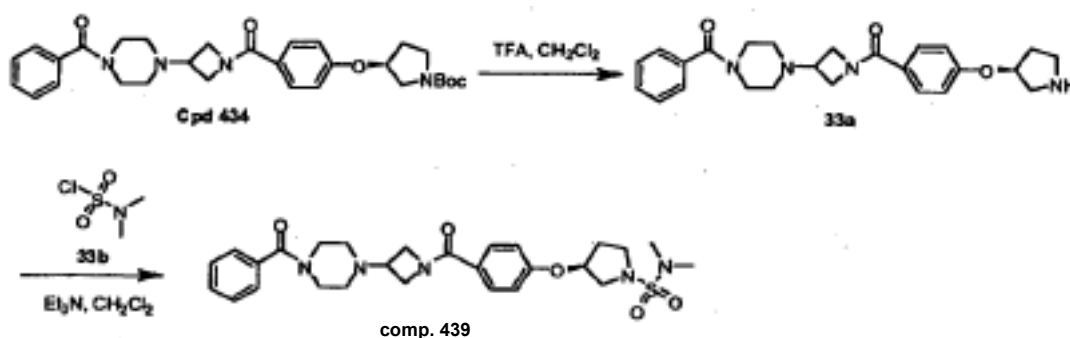
Ejemplo 32

tert-Butilo (3S)-3-[4-({3-[4-(fenilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)fenoxi]pirrolidina-1-carboxilato, Comp. 434. A una solución del compuesto **26d** (100 mg, 0,273 mmol) y (*R*)-N-Boc-3-hidroxirolina en THF se añadió DIAD a 0 °C. La mezcla reacción obtenida se agitó durante 18 h. Después de diluidos con agua y extraídos con EtOAc (3X), los extractos orgánicos combinados se secaron con Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna flash con gel de sílice, usando 5% MeOH/CH₂Cl₂, para dar el compuesto **434** (95 mg). ¹H NMR (CDCl₃): δ 7,52 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,37-7,44 (m, 5H), 7,24-7,29 (m, 3H), 7,18-7,24 (m, 3H), 4,18-4,33 (m, 2H), 4,09-4,17 (m, 3H), 4,01-4,08 (m, 1H), 3,92 (br. s., 1H), 3,74 (br. s., 1H), 3,35-3,63 (m, 2H), 3,17-3,29 (m, 1H), 2,20-2,50 (m, 4H); MS *m/z* (M+H⁺) 506,0.

Siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 32, y sustituyendo los reactivos adecuados, materiales de partida y los métodos de purificación conocidos por los expertos en la técnica, se prepararon los siguientes compuestos de la presente invención:

Comp.	Nombre y datos del compuesto
435	1-(1-{[4-(Ciclohexiloxi)fenilo]carbonilo}acetidin-3-il)- 4-(fenilcarbonilo)piperazina ¹ H NMR (CDCl ₃): δ 7,58 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,36-7,44 (m, 5H), 6,88 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 4,26-4,38 (m, 2H), 4,25- 4,12 (m, 2H), 4,07 (br. s. 1H), 3,82-3,99 (m, 1H), 3,48 (br. s., 2H), 3,15-3,26 (m, 1H), 2,17-2,54 (m, 4H), 1,93-2,03 (m, 1H), 1,75-1,89 (m, 2H), 1,46-1,63 (m, 2H), 1,31-1,46 (m, 3H), 1,21-1,31 (m, 2H), MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 448,0
436	1-(1-{[4-(Ciclopentiloxi)fenilo]carbonilo}acetidin-3-il)- 4-(fenilcarbonilo)piperazina MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 434,2
437	tert-Butilo 4-[4-({3-[4-(fenilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)fenoxi]piperidina-1-carboxilato MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 549,3
438	tert-Butilo (3 <i>R</i>)-3-[4-({3-[4-(fenilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)fenoxi]pirrolidina-1-carboxilato MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 535,3

Ejemplo 33



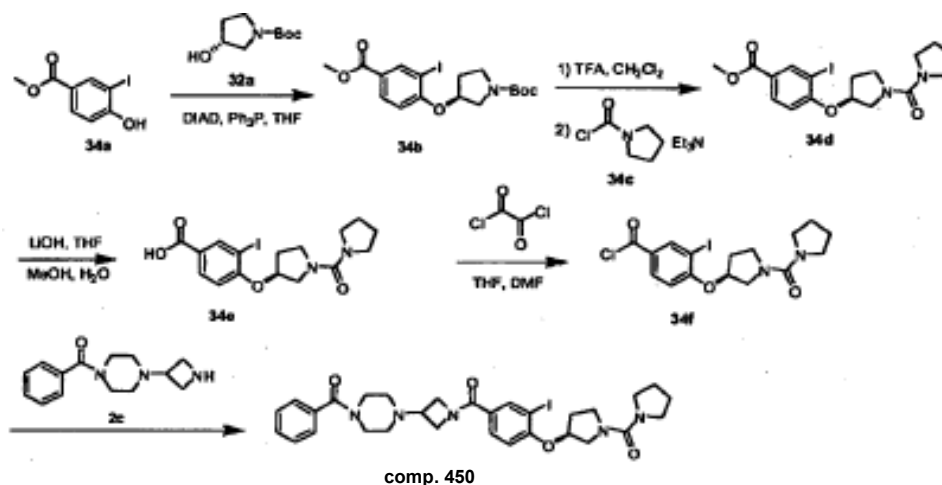
A. (3S)-3-[4-({3-[4-(fenilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)fenoxi]pirrolidina, 33a. A una solución del compuesto **434** (87,7 mg, 0,164 mmol) en CH₂Cl₂ (1 mL) se añadió TFA (0,5 mL). La mezcla obtenida se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Después, esta mezcla reacción se concentró bajo presión reducida para dar el compuesto **33a**, que se usó sin más purificación.

B. (3S)-N,N-Dimetil-3-[4-({3-[4-(fenilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)fenoxi]pirrolidina-1-sulfonamida, Comp. 439. Una solución del compuesto **33a** (0,164 mmol) y Et₃N (0,5 mL) en CH₂Cl₂ (2 mL) se trató con cloruro N,N-dimetilsulfamoil (26 uL, 0,246 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla obtenida se agitó durante 3 h y después el disolvente se eliminó bajo presión reducida. El residuo obtenido se cargó directamente en una columna de gel de sílice, se purificó por cromatografía en columna flash con gel de sílice y se eluyó con 5% MeOH/CH₂Cl₂ para dar el compuesto **439** (51,5 mg). ¹H NMR (CDCl₃): δ 7,61 (d, J = 8,21 Hz, 2H), 7,36-7,46 (m, 5H), 6,86 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 4,98 (m, 1H), 4,31 (br. s., 1H), 4,11-4,26 (m, 2H), 4,05 (br. s., 1H), 3,87-3,96 (m, 1H), 3,84 (m, 1H), 3,70-3,79 (m, 1H), 3,66 (dd, J = 11,4, 4,8 Hz, 1H), 3,39-3,58 (m, 4H), 3,21-3,26 (m, 1H), 2,82 (s, 6H), 2,42 (br. s., 4H), 2,19-2,29 (m, 2H); MS *m/z* (M+H⁺) 542,0.

Siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 33, y sustituyendo los reactivos adecuados, materiales de partida y los métodos de purificación conocidos por los expertos en la técnica, se prepararon los siguientes compuestos de la presente invención:

Comp.	Nombre y datos del compuesto
440	1-(Fenilcarbonilo)-4-{1-[(4-{[1-(fenilcarbonilo)piperidina-4-il]oxi}fenilo)carbonilo]acetidin-3-il}piperazina MS m/z ($M+H^+$) 553,3
441	1-[1-{4-{[1-(Acetilpiperidina-4-il)oxi}fenilo]carbonilo}acetidin-3-il]-4-(fenilcarbonilo)piperazina MS m/z ($M+H^+$) 491,3
442	1-(Fenilcarbonilo)-4-{1-[(4-{[(3S)-1-(fenilcarbonilo)pirrolidina-3-il]oxi}fenilo)carbonilo]acetidin-3-il}piperazina MS m/z ($M+H^+$) 539,3
443	1-[1-[(4-{[(3R)-1-(Ciclohexilcarbonilo)pirrolidina-3-il]oxi}fenilo)carbonilo]acetidin-3-il]-4-(fenilcarbonilo)piperazina MS m/z ($M+H^+$) 545,3
444	1-(Fenilcarbonilo)-4-{1-[(4-{[(3R)-1-(fenilcarbonilo)pirrolidina-3-il]oxi}fenilo)carbonilo]acetidin-3-il}piperazina MS m/z ($M+H^+$) 539,3
445	1-[1-[(4-{[(3R)-1-(2,2-Dimetilpropanoil)pirrolidina-3-il]oxi}fenilo)carbonilo]acetidin-3-il]-4-(fenilcarbonilo)piperazina MS m/z ($M+H^+$) 519,3
446	(3S)-N,N-Dimetil-3-[4-{[3-[4-(fenilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il]carbonilo}fenoxi]pirrolidina-1-carboxamido MS m/z ($M+H^+$) 506,3
447	1-(Fenilcarbonilo)-4-{1-[(4-{[(3S)-1-(pirrolidina-1-il)carbonilo]pirrolidina-3-il]oxi}fenilo)carbonilo]acetidin-3-il}piperazina MS m/z ($M+H^+$) 568,3
448	1-(Fenilcarbonilo)-4-{1-[(4-{[(3S)-1-(pirrolidina-1-il)carbonilo]pirrolidina-3-il]oxi}fenilo)carbonilo]acetidin-3-il}piperazina MS m/z ($M+H^+$) 532,3
449	4-{[(3S)-3-[4-{[3-[4-(Fenilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il]carbonilo}fenoxi]pirrolidina-1-il]carbonilo}morfolin MS m/z ($M+H^+$) 548,3

Ejemplo 34



A. **tert-Butilo 3-(2-yodo-4-metoxycarbonilo-fenoxi)-pirrolidina-1-carboxilato, 34b.** A una solución del compuesto **34a** (500 mg, 1,8 mmol), compuesto **32a** (504 mg, 2,7 mmol) y PPh_3 (707 mg, 2,7 mmol) en THF (10 mL) se añadió DIAD (0,52 mL, 2,7 mmol) a 0 °C. La mezcla obtenida se agitó a 0 °C durante 1 h, y después se calentó hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 18 h. La mezcla se vertió en agua y se extrajo con EtOAc (3X). Los extractos orgánicos combinados se secaron con Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna flash, se eluyó con 50% EtOAc/hexanos para dar un compuesto **34b** (704 mg).

B. **Metil 3-yodo-4-[1-(pirrolidina-1-carbonilo)-pirrolidina-3-iloxi]-benzoato, 34d.** A una solución del compuesto **34b** (210 mg, 0,47 mmol) en CH_2Cl_2 (3 mL) se añadió TFA (1,5 mL) a temperatura ambiente. La mezcla obtenida se agitó, a temperatura ambiente, durante 4 h. El disolvente se eliminó bajo presión reducida. El residuo obtenido se secó bajo presión reducida durante 2 h. Al residuo se añadió CH_2Cl_2 (3 mL) y Et_3N (1 mL), seguido de la adición del compuesto **34c** (77 μL , 0,7 mmol). La mezcla obtenida se agitó durante 2 h, se vertió en agua (50 mL) y se extrajo con EtOAc (3X). Los extractos orgánicos combinados se secaron con Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna flash, se eluyó con 80% EtOAc/hexanos para dar un compuesto **34d** (180 mg).

C. **3-Yodo-4-[1-(pirrolidina-1-carbonilo)-pirrolidina-3-iloxi]-ácido benzoico, 34e.** Una mezcla del compuesto **34d** (180 mg, 0,41 mmol), LiOH (39 mg, 1,62 mmol), THF (3 mL), MeOH (3 mL) y H_2O (3 mL) se agitó, a temperatura ambiente, durante 4 h. La mezcla se acidificó con 15% de ácido cítrico acuoso y se extrajo con EtOAc (3X). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron con Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo obtenido se secó bajo presión reducida durante 2 h para dar el compuesto **34e** (166 mg).

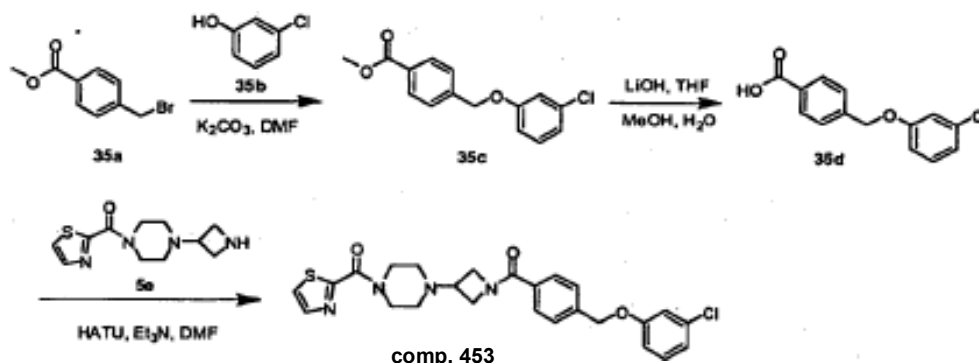
D. **3-Yodo-4-[1-(pirrolidina-1-carbonilo)-pirrolidina-3-iloxi]-cloruro benzoilo, 34f.** A una solución del compuesto **34e** (166 mg, 0,39 mmol) en THF (4 mL) se añadió gota a gota cloruro de oxalilo (43 μL , 0,50 mmol) a 0 °C, seguido de la adición de 2 gotas de DMF. La mezcla obtenida se agitó a 0 °C durante 3 h, se calentó hasta la temperatura ambiente, y se agitó durante 18 h. Los disolventes se eliminaron bajo presión reducida. El residuo obtenido, compuesto **34f**, se secó bajo presión reducida durante 2 h, y se usó en el paso siguiente sin más purificación.

E. **1-{1-[(3-Yodo-4-[(3S)-1-(pirrolidina-1-ilcarbonilo)pirrolidina-3-il]oxi}fenilo)carbonilo]acetidin-3-il}-4-(fenilcarbonilo)piperazina, Comp. 450.** A una mezcla del compuesto **2c** (61 mg, 0,25 mmol), Et_3N (0,5 mL) y CH_2Cl_2 (2,5 mL) se añadió una solución del compuesto **34f** en CH_2Cl_2 (1 mL). La mezcla obtenida se agitó, a temperatura ambiente, durante 2 h. El disolvente se eliminó bajo presión reducida. El residuo se disolvió en CH_2Cl_2 (1 mL), se cargó directamente en una columna de gel de sílice, se purificó por cromatografía en columna flash y se eluyó con 5% MeOH/ CH_2Cl_2 para dar el compuesto **451** (56 mg). ^1H NMR (CDCl_3): δ 8,06 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,60 (dd, J = 8,5, 2,1 Hz, 1H), 7,34-7,48 (m, 5H), 6,80 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 5,01 (br. s., 1H), 3,66-4,36 (m, 8H), 3,28-3,64 (m, 8H), 3,12-3,27 (m, 1H), 2,05-2,56 (m, 6H), 1,55-1,97 (m, 4H).

Siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 34, y sustituyendo los reactivos adecuados, materiales de partida y los métodos de purificación conocidos por los expertos en la técnica, se prepararon los siguientes compuestos de la presente invención:

Comp.	Nombre y datos del compuesto
451	(3S)-3-[2-Yodo-4-[(3-[4-(fenilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il]carbonilo)fenoxi]-N,N-dimetilpirrolidina-1-carboxamido MS m/z ($\text{M}+\text{H}^+$) 632,2
452	1-{1-[(3-Yodo-4-[(3S)-1-(pirrolidina-1-ilcarbonilo)pirrolidina-3-il]oxi}fenilo)carbonilo]acetidin-3-il}-4-(1,3-tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina MS m/z ($\text{M}+\text{H}^+$) 665,2

Ejemplo 35



A. **Metil 4-[(3-Clorofenoxi)metil]benzoato, 35c.** A una mezcla del compuesto **35a** (300 mg, 1,31 mmol) y K_2CO_3 (400 mg, 2,88 mmol) en DMF (1 mL) se añadió el compuesto **35b** (251 mg, 2,0 mmol). La mezcla obtenida se agitó, a temperatura ambiente, durante 6 h. La mezcla se vertió en agua (50 mL) y se extrajo con EtOAc (3X). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron con $NaSO_4$, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna flash con gel de sílice, y se eluyó con 20%EtOAc/hexanos para producir el compuesto **35c** (340 mg).

B. **4-[(3-Clorofenoxi)metil]ácido benzoico, 35d.** Una mezcla del compuesto **35c** (340 mg, 1,18 mmol) y LiOH (114 mg, 4,74 mmol) en THF/MeOH/ H_2O (3/3/3 mL) se agitó durante 4 h. Se añadió una solución de ácido cítrico al 15% (10 mL). Después, la mezcla se extrajo con EtOAc (3X). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron con Na_2SO_4 y se concentraron bajo presión reducida. El residuo obtenido, compuesto **35d** (230 mg), se secó bajo presión reducida durante 18 h y se usó sin más purificación.

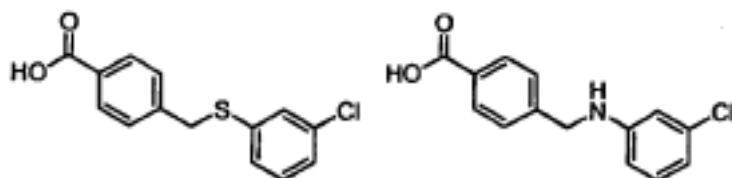
C. **1-[1-({4-[(3-Clorofenoxi)metil]fenilo}carbonilo)acetidin-3-il]-4-(1,3- tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina, Comp. 453.** Una mezcla del compuesto **35d** (77 mg, 0,29 mmol), compuesto **5e** (108 mg, 0,38 mmol) y HATU (165 mg, 0,44 mmol) en Et_3N (1 mL) y DMF (3 mL) se agitó durante 18 h, y después se vertió en agua (10 mL). Después, la mezcla se extrajo con EtOAc (3X). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (2X), se secaron con Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna flash, y se eluyó con 5%MeOH/ CH_2Cl_2 , para dar el compuesto **453** (67 mg). MS m/z ($M+H^+$) 497,1. 1H NMR (CD_3OD): δ 7,95 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,8(d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,65 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 7,51 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 7,25 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,02 (s, 1H), 6,90-6,98 (m, 2H), 5,15 (s, 2H), 4,32-4,45 (m, 2H), 4,15-4,25 (m, 2H), 4,00-4,10 (m, 1H), 3,70-3,82 (br. s, 2H), 2,47 (br. s., 4H).

Seguendo el procedimiento descrito en el ejemplo 35, y sustituyendo los reactivos adecuados, materiales de partida y los métodos de purificación conocidos por los expertos en la técnica, se prepararon los siguientes compuestos de la presente invención:

Comp.	Nombre y datos del compuesto
454	1-[1-({4-[(3-Clorofenilo)sulfanilo]metilo}fenilo)carbonilo)acetidin-3-il]-4-(1,3-tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina MS m/z ($M+H^+$) 513,1
455	3-Cloro-N-[4-({3-[4-(1,3-tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)bencilo]anilina MS m/z ($M+H^+$) 496,1
548	1-[1-({4-[(3-Clorofenoxi)metil]fenilo}carbonilo)acetidin-3-il]-4-(fenilcarbonilo)piperazina MS m/z ($M+H^+$) 490,0
959	1-[1-({4-[(3-Clorofenoxi)metil]fenilo}carbonilo)acetidin-3-il]-4-(1,3-tiazol-4-ilcarbonilo)piperazina MS m/z ($M+H^+$) 497,0

Ejemplo 35a

Seguendo el procedimiento descrito en el ejemplo 35 y sustituyendo los reactivos adecuados, materiales de partida y los métodos de purificación conocidos por los expertos en la técnica, se prepararon los siguientes compuestos intermedios:



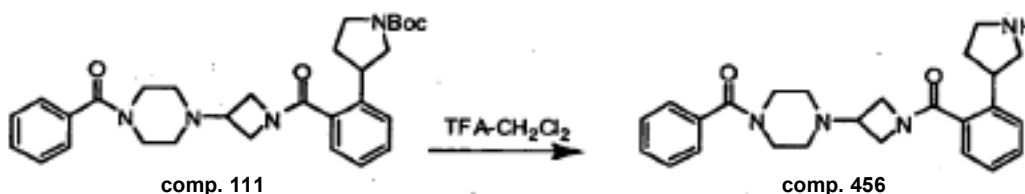
Seguendo el procedimiento descrito en el ejemplo 35, o en el ejemplo 1, y sustituyendo los reactivos adecuados, materiales de partida y los métodos de purificación conocidos por los expertos en la técnica, se prepararon los siguientes compuestos de la presente invención:

Comp.	Nombre y datos del compuesto
551	1-{1-[(4-{[(3-Clorofenilo)sulfanilo]metilo}fenilo)carbonilo]acetidin-3-il}-4-(fenilcarbonilo)piperazina MS m/z ($M+H^+$) 506,0
549	3-Cloro-N-[4-{3-[4-(fenilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)bencilo]anilina MS m/z ($M+H^+$) 489,0
956	1-{1-[(4-{[(3-Clorofenilo)sulfanilo]metilo}fenilo)carbonilo]acetidin-3-il}-4-(1,3-tiazol-4-ilcarbonilo)piperazina MS m/z ($M+H^+$) 513,0
969	3-Cloro-N-[4-{3-[4-(1,3-tiazol-4-ilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)bencilo]anilina MS m/z ($M+H^+$) 496,0

Ejemplo 35b

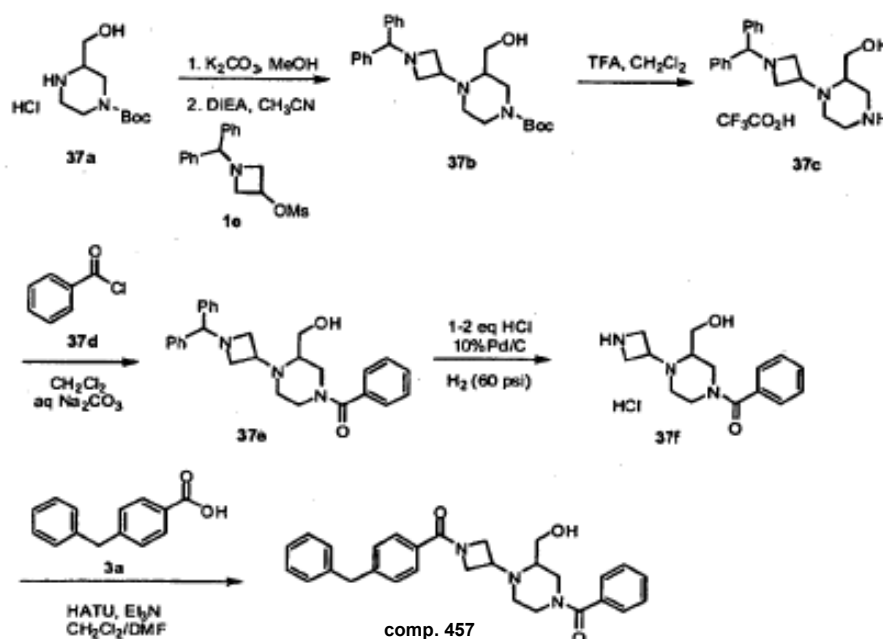
Siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 1c, y sustituyendo los reactivos adecuados, materiales de partida y los métodos de purificación conocidos por los expertos en la técnica, se prepararon los siguientes compuestos de la presente invención:

Comp.	Nombre y datos del compuesto	Forma salina
955	1-(1-[(4-{[(3-Clorofenilo)sulfanilo]metilo}fenilo)carbonilo]acetidin-3-il}-4-(trifluoroacetilo)piperazina MS m/z ($M+H^+$) 498,0	N-TFA
964	3-Cloro-N-[4-{3-[4-(trifluoroacetilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)bencilo]anilina MS m/z ($M+H^+$) 481,0	N-TFA

Ejemplo 36

1-(Fenilcarbonilo)-4-{1-[(2-pirrolidina-3-ilfenilo)carbonilo]acetidin-3-il}piperazina, Comp. 456. A una solución del compuesto **111** (300 mg, 0,58 mmol) en 1,4- dioxano (10 mL) se añadió 6N HCl (3 mL). Después de agitar durante 4 h, el disolvente se evaporó al vacío. El residuo fue dividido en EtOAc y 3N NaOH, y la fase orgánica se aisló y se secó con MgSO_4 . La mezcla se filtró, el filtrado se concentró bajo presión reducida, y el residuo se purificó por HPLC en fase inversa para dar el compuesto **456** (52,3 mg). LC/MS m/z ($M+H^+$) 419,36 (calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_4$, 418,54).

Ejemplo 37



A. **tert-Butilo 4-[1-(difenilmetilo)acetidin-3-il]-3- (hidroximetilo)piperazina-1-carboxilato, 37b.** El compuesto **37a** (811 mg, 3,21 mmol) se añadió de una sola vez a una suspensión agitada de anhidro K_2CO_3 (1,07 g, 7,9 mmol) en MeOH (4 mL). La mezcla se agitó durante 1,5 h, a temperatura ambiente, y el MeOH se eliminó bajo presión reducida casi seca. El lodo blanco obtenido se trituró con CH_2Cl_2 (40 mL) y se filtró a través de un embudo de vidrio fritado de media porosidad. Los sólidos se lavaron con CH_2Cl_2 adicional y los filtrados combinados se concentraron y se secaron bajo presión reducida para dar el compuesto **37a** (733 mg) como un sólido blanco, la base libre de sal HCl de **37a**.

El material se suspendió en CH_3CN (8 mL) con el compuesto **1e** (1,07 g, 3,37 mmol). Se añadió diisopropiletilamina (1,23 mL, 7,06 mmol) y la mezcla se calentó a 60 °C durante 14 h. Se añadió EtOAc (100 mL) y la fase orgánica se lavó con agua (20 mL) y salmuera (20 mL), se secó con Na_2SO_4 , se filtró y se concentró bajo presión reducida para dar un residuo crudo (1,42 g), como una espuma naranja claro. El material se purificó por cromatografía líquida de presión media (MPLC) usando un sistema CombiFlash ISCO (gel de sílice, 10-50% EtOAc/hexanos) para dar el compuesto **37b** (979 mg), como una espuma blanca. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,39 (d, J = 8,1 Hz, 4H), 7,23-7,33 (m, 4H), 7,14-7,23 (m, 2H), 4,34 (s, 1H), 3,28-3,58 (m, 8H), 2,76-2,95 (m, 2H), 2,26-2,75 (m, 4H), 2,20 (dt, J = 12,3, 4,9 Hz, 1H), 1,44 (s, 9H); LCMS m/z ($M+H^+$) 438,5, ($M+Na^+$) 460,5.

B. **{1-[1-(Difenilmetilo)acetidin-3-il]-piperazina-2-il}metanol, 37c.** El compuesto **37b** (450 mg, 1,03 mmol) se disolvió en CH_2Cl_2 (6 mL) y TFA (3 mL) y se agitó a 20 °C durante 2,5 h. La mezcla reacción se concentró hasta secar bajo presión reducida para dar la sal TFA del compuesto **37c**, como una espuma naranja. El compuesto **37c** se usó en el paso siguiente sin más purificación. MS m/z ($M+H^+$) 338,2.

C. **{1-[1-(Difenilmetilo)acetidin-3-il]-4-(fenilcarbonilo)piperazina-2-il}metanol, 37e.** El compuesto **37c** (1,03 mmol) se disolvió en CH_2Cl_2 (5 mL) y se enfrió con un baño de agua helada a 0 °C. Se añadió una solución Na_2CO_3 10% acuosa (5 mL) y se añadió gota a gota una solución del compuesto **37d** (143 μ L, 1,23 mmol) disuelta en CH_2Cl_2 (1 mL). La mezcla obtenida se calentó a 20 °C y después se agitó rápidamente durante 62 h. Se añadió CH_2Cl_2 (10 mL) a la mezcla reacción y la fase acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (2 x 20 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron con Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron para dar el compuesto **37e** (465 mg), como una espuma blanca. El compuesto **37e** se usó en el paso siguiente sin más purificación. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,39 (m, 9H), 7,22-7,32 (m, 4H), 7,14-7,23 (m, 2H), 4,35 (s, 1H), 4,07 (br. s, 1H), 3,30-3,71 (complejo, 8H), 2,2-3,0 (complejo, 6H); LCMS m/z ($M+H^+$) 442,2.

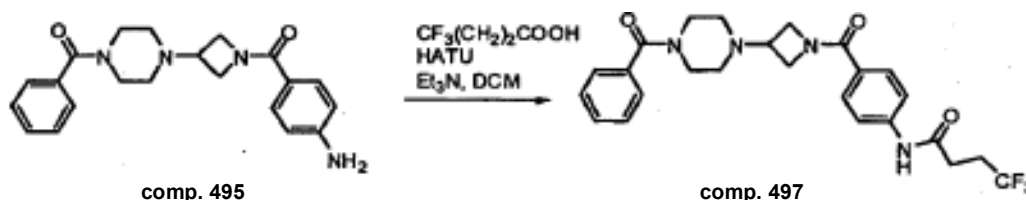
D. **[1-Acetidin-3-il-4-(fenilcarbonilo)piperazina-2-il]metanol, 37f.** El compuesto **37e** (450 mg, 1,02 mmol) se añadió a una botella de hidrogenación Parr de 500 mL y se disolvió en EtOH absoluto (6 mL). Una solución HCl 12N conc. (95 μ L, 1,14 mmol) se añadió y la botella se purgó con N_2 . Se añadió 10% Pd/C (264 mg) y la mezcla se sacudió a 60 psi o $4,1 \cdot 10^5$ Pa de H_2 durante 14 h. Se añadió una cantidad adicional de 10% Pd/C (430 mg) y la mezcla se sacudió a 60 psi o $4,1 \cdot 10^5$ Pa de H_2 durante 5 h más. La mezcla se filtró a través de un filtro de tierra diatomea y los sólidos se enjuagaron bien con MeOH. El filtrado se concentró hasta la sequedad bajo presión reducida para permitir un compuesto crudo **37f**, como un aceite pegajoso (428 mg), que se usó en el paso siguiente sin más purificación. LC/MS m/z ($M+H^+$) 276,3.

E. [1-[1-[(4-Bencilfenilo)carbonilo]acetidin-3-il]-4- (fenilcarbonilo)piperazina-2-il]metanol, Comp. 457.

El compuesto **3a** (142 mg, 0,67 mmol) y HATU (256 mg, 0,67 mmol) se suspendieron en CH₂Cl₂ (1 mL) y DMF (0,2 mL). Se añadió Et₃N (195 µL, 1,4 mmol) y la solución se agitó, durante 15 min, a 20 °C. Se disolvió en compuesto crudo **37f** (214 mg, aproximadamente 0,56 mmol) en 1:1 CH₂Cl₂/DMF (3 mL) y se añadió en partes a la solución del compuesto **3a**; la mezcla se agitó durante 64 h. La solución orgánica se diluyó con EtOAc (50 mL) y se lavó de forma secuencial con agua (3 x 10 mL) y salmuera (10 mL). La fase orgánica se secó con Na₂SO₄, se filtró y el filtrado se concentró bajo presión reducida para dar aceite amarillo (310 mg). El aceite crudo se purificó por MPLC (4 g Siliciclo SiO₂, 15-80% acetona/hexanos) para dar un compuesto **457**, como una espuma blanca (104 mg). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,53 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,42 (br. s, 5H), 7,11-7,37 (m, 7H), 4,26 (m, 5H), 4,00 (s, 2H), 3,71-3,89 (m, 1H), 3,54-3,71 (m, 3H), 3,25-3,54 (m, 3H), 2,92 (br. s., 1H), 2,64 (br. s., 1H), 2,41 (br. s., 1H); LCMS *m/z* (M+H⁺) 470,5.

Siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 37, y sustituyendo los reactivos adecuados, materiales de partida y los métodos de purificación conocidos por los expertos en la técnica, se prepararon los siguientes compuestos de la presente invención:

Comp.	Nombre y datos del compuesto
458	{1-[1-(Bifenilo-4-ilcarbonilo)acetidin-3-il]-4- (fenilcarbonilo)piperazina-2-il]metanol ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 7,65-7,73 (m, 2H), 7,61 (dd, J = 11,6, 8,1 Hz, 4H), 7,33-7,50 (m, 10H), 3,96-4,49 (m, 5H), 3,76-3,91 (m, 1H), 3,63 (m, 3H), 3,32-3,53 (m, 1H), 2,95 (br. s., 1H), 2,64 (br. s., 1H), 2,45 (br. s., 1H) LCMS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 456,5
459	[4-[1-[(4-Bencilfenilo)carbonilo]acetidin-3-il]-1- (fenilcarbonilo)piperazina-2-il]metanol ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 7,55 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,35- 7,46 (m, 5H), 7,10-7,34 (m, 7H), 4,82 (br. s., 1H), 4,01 (s, 2H), 3,72-4,40 (m, 5H), 3,52 (br. s., 1H), 3,16 (br. s., 1H), 2,54-3,04 (m, 2H), 1,93-2,30 (m, 4H) LCMS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 470,5
460	{4-[1-(Bifenilo-4-ilcarbonilo)acetidin-3-il]-1- (fenilcarbonilo)piperazina-2-il]metanol ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 7,67-7,75 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,55-7,67 (m, 4H), 7,34-7,52 (m, 8H), 3,39-4,96 (m, 9H), 3,20 (quin, 1H), 2,51-3,05 (m, 3H), 2,22 (br. s., 1H), 2,04 (br. s., 1H) LCMS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 456,5

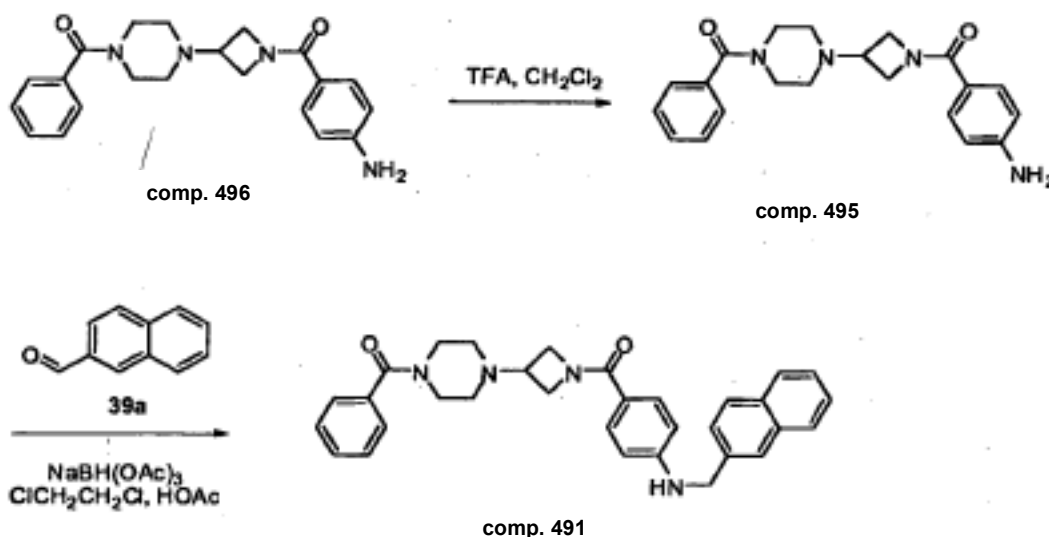
Ejemplo 38

4,4,4-Trifluoro-N-[4-{{3-[4-{(fenilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo}fenilo]butanamida, Comp. 497. Una mezcla del **Comp. 495** (65 mg, preparada según el ejemplo 9), ácido 4,4,4-trifluorobutanoico (30 mg), HATU (116 mg) y TEA (0,12 mL) en DCM 1,5 mL se agitó, a temperatura ambiente, durante 5 h. La mezcla reacción se diluyó con DCM y agua. El proceso normal seguido por cromatografía dio **Comp. 497** (71 mg). MS *m/z* (M+H⁺) 489,5.

Siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 38, y sustituyendo los reactivos adecuados, materiales de partida y los métodos de purificación conocidos por los expertos en la técnica, se prepararon los siguientes compuestos de la presente invención:

Comp.	Nombre y datos del compuesto
498	2-Fenilo-N-[4-({3-[4-(fenilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)fenilo]acetamida MS m/z ($M+H^+$) 483,6
499	N-[4-({3-[4-(Fenilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)fenilo]ciclohexanocarboxamida MS m/z ($M+H^+$) 475,6
500	2-Etil-N-[4-({3-[4-(fenilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)fenilo]butanamida MS m/z ($M+H^+$) 463,6 ⁺
501	N-[4-({3-[4-(Fenilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)fenilo]benzamido MS m/z ($M+H^+$) 469,2

Ejemplo 39



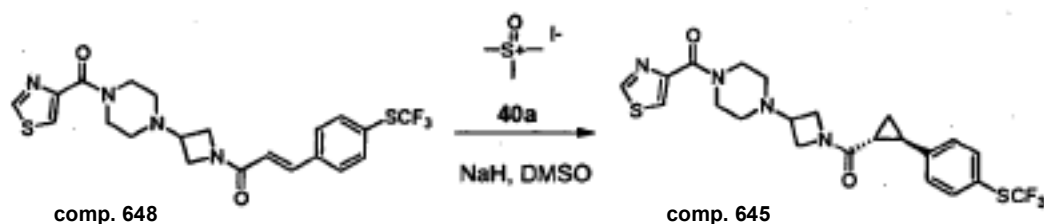
A. **N-(Naftalen-2-ilmetilo)-4-({3-[4-(fenilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)anilina, Comp. 495.** El **Comp. 496** se disolvió en CH₂Cl₂ y TFA y se agitó a 20 °C. La mezcla reacción se concentró hasta la sequedad bajo presión reducida para dar **Comp. 495**, que se usó en el paso siguiente sin más purificación. MS m/z ($M+H^+$) 365.

B. **N-(Naftalen-2-ilmetilo)-4-({3-[4-(fenilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)anilina, Comp. 491.** Una mezcla del **Comp. 495** (100 mg, 0,27 mmol), compuesto **39a** (75 mg, 0,48 mmol) y AcOH (0,5mL) en 1,2 dicloroetano(3mL) se agitó durante 1h; después se añadió NaBH(OAc)₃ (136 mg, 0,64 mmol). La mezcla obtenida se agitó durante la noche y se vertió en una solución KOH 2N acuosa (20 mL) y se extrajo con EtOAc. Los extractos combinados se secaron con Na₂SO₄ y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna flash, y se eluyó con 5%MeOH/CH₂Cl₂, para dar 33,2 mg de **Comp. 491**. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7,75 - 7,85 (m, 4H), 7,43 - 7,53 (m, 5H), 7,35 - 7,42 (m, 5H), 6,61 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 4,64 (br. s., 1H), 4,51 (s, 2H), 4,27 (br. s., 1H), 4,08-4,35 (m, 3H), 4,02 (s, 1H), 3,89 (s, 1H), 3,71 (br. s., 1H), 3,34 - 3,55 (m, 2H), 3,10 - 3,22 (m, 1H), 2,13-2,49 (m, 3H); MS m/z ($M+H^+$) 505,3.

Siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 39, y sustituyendo los reactivos adecuados, materiales de partida y los métodos de purificación conocidos por los expertos en la técnica, se prepararon los siguientes compuestos de la presente invención:

Comp.	Nombre y datos del compuesto
492	N-(2-Clorobencilo)-4-({3-[4-(fenilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)anilina MS (m/z) ($M+H^+$) 489,2
493	N-(3,4-Diclorobencilo)-4-({3-[4-(fenilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)anilina MS (m/z) ($M+H^+$) 523,2
494	N-[4-Flúor-3-(trifluorometilo)bencilo]-4-({3-[4-(fenilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)anilina MS (m/z) ($M+H^+$) 541,2

Ejemplo 40



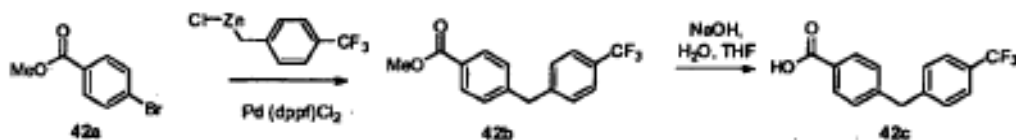
1-((1,3-Tiazol-4-ilcarbonilo)-4-(1-(((1R,2R)-2-(4-((trifluorometilo)sulfanilo)fenilo)ciclopropilo)carbonilo)acetidin-3-il)piperazina, Comp. 645 (racémica, trans). Yoduro trimetilsulfoxonio **40a** (1,15 mmol, 253 mg) e hidruro de sodio (dispersión del 60% en aceite mineral, 1,1 mmol, 44 mg) se combinaron en 3 mL de DMSO seco y se agitaron durante 20 min a temperatura ambiente. El **Comp. 648**, preparado en el ejemplo 5, se añadió y la mezcla se agitó 15 min a temperatura ambiente, y después se calentó a 50 °C durante la noche. Después de enfriar, la mezcla se dividió en EtOAc y agua. La capa orgánica se separó y se concentró para dar el producto crudo que se purificó por cromatografía preparativa en fase inversa para obtener 9,1 mg (2%) de **Comp. 645**, como sal mono-TFA. MS m/z ($M+H^+$) 497,2.

Seguendo el procedimiento descrito en el ejemplo 40, y sustituyendo los reactivos adecuados, materiales de partida y los métodos de purificación conocidos por los expertos en la técnica, se preparó el siguiente compuesto de la presente invención:

Comp.	Nombre y datos del compuesto
642	1-((1-(((1R,2R)-2-(2-Clorofenilo)ciclopropilo)carbonilo)acetidin-3-il)-4-(1,3-tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina MS m/z ($M+H^+$) 431,1

Ejemplo 41 Dejado en blanco intencionalmente.

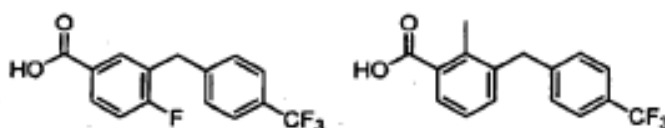
Ejemplo 42



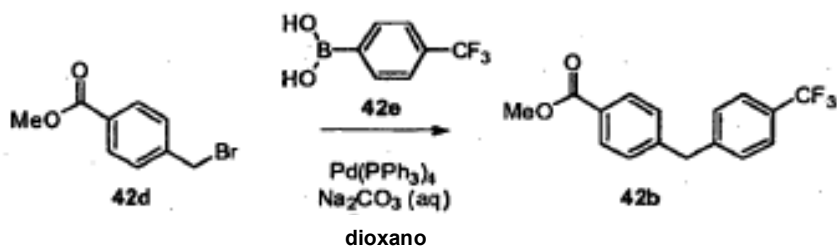
A. Metil 4-(4-(trifluorometilo)bencilo)benzoato, 42b. Se borboteó argón a través de una mezcla de metil 4-bromobenzoato **42a** (9,3 mmol, 2,0 g), 2 mL de THF y cloruro 4-trifluorometilbencilina (0,5 M en THF, 46,5 mmol, 93 mL) durante 5 min. $Pd(dppf)Cl_2$ • Se añadió CH_2Cl_2 (0,5 mol, 409 mg) y el tubo con la reacción se tapó y se calentó a 70 °C durante 16 h. La mezcla se enfrió y se filtró a través de Celita. Se añadió agua al filtrado y el sólido obtenido se filtró. La solución orgánica se secó con $MgSO_4$ y se concentró. El producto crudo se purificó por cromatografía flash (gel de sílice, 0-10% EtOAc en heptano) para dar 1,5 g (55%) de metil 4-(4-(trifluorometilo)bencilo)benzoato, **42b**.

B. 4-(4-(Trifluorometilo)bencilo)ácido benzoico, 42c. Seguendo el procedimiento descrito en el ejemplo 9i, paso P, el metil 4-(4-(trifluorometilo)bencilo)benzoato **42b** (1,5 g, 5,1 mmol) se convirtió en metil 1,31 g (92%) de 4-(4-(trifluorometilo)bencilo)ácido benzoico, **42c**. MS m/z ($M+H^+$) 279,1.

Seguendo el procedimiento descrito en el ejemplo 42 y sustituyendo los reactivos adecuados, materiales de partida y los métodos de purificación conocidos por los expertos en la técnica, se prepararon los siguientes compuestos intermedios:



Los compuestos intermedios se prepararon opcionalmente con un procedimiento alternativo:



C. **Metil 4-(4-(trifluorometilo)bencilo)benzoato, 42b.** Una mezcla de 4- bromometilo-ácido benzoico metilo éster **42d** (1,0 g, 4,37 mmol), ácido borónico 4-trifluorofenil **42e** (0,995 g, 5,24 mmol) y $\text{Pd(PPh}_3)_4$ (50 mg, 0,044 mmol) en dioxano (15 mL) se agitó, a temperatura ambiente, durante 1 min. A continuación, se añadió 4 mL de una solución Na_2CO_3 2 M acuosa. La solución obtenida se calentó a 90 °C durante 5 h y después se enfrió a ta. Se añadieron EtOAc y agua a la mezcla reacción. Los orgánicos se concentraron y purificaron por cromatografía flash (gel de sílice, 5% EtOAc/hexanos) para dar metil 4-(4-(trifluorometilo)bencilo)benzoato, **42b**.

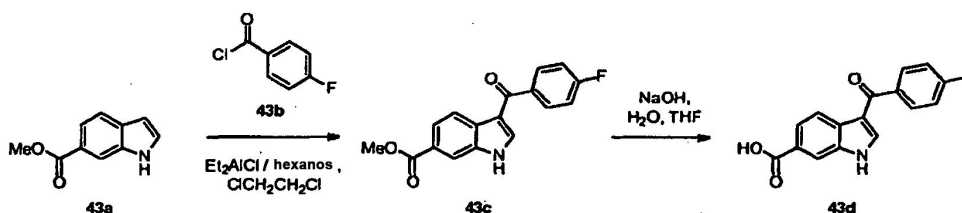
Seguendo el procedimiento descrito en el ejemplo 2, y sustituyendo los reactivos adecuados, materiales de partida y los métodos de purificación conocidos por los expertos en la técnica, se prepararon los siguientes compuestos de la presente invención:

Comp.	Nombre y datos del compuesto
96	1-[1-(1,3-Tiazol-4-ilcarbonilo)acetidin-3-il]-4-({4-[4- (trifluorometilo)bencilo]fenilo}carbonilo)piperazina $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 9,23 (s, 1H); 8,44 (s, 1H); 8,0-7,8 (m, 2H); 7,76-7,63 (m, 2H); 7,5 (d, 1H); 7,44-7,32 (m, 3H); 4,9-4,7 (m, 3H); 4,3-4,2 (m, 2H); 4,19-4,04 (m, 3H) MS m/z ($\text{M}+\text{H}^+$) 515,1
97	1-[1-(1,3-Tiazol-2-ilcarbonilo)acetidin-3-il]-4-({4-[4- (trifluorometilo)bencilo]fenilo}carbonilo)piperazina $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 8,12 (m, 2H); 7,68 (m, 2H); 7,5 (m, 2H); 7,4 (m, 4H); 4,85 (bs, 2H); 4,47-4,26 (bm, 3H); 3,52 (bs, 4H); 3,02 (bs, 2H), MS m/z ($\text{M}+\text{H}^+$) 495,1
006	1-({4-Flúor-3-[4- (trifluorometilo)bencilo]fenilo}carbonilo)-4-[1-(1,3-tiazol-2-ilcarbonilo)acetidin-3-il]piperazina MS m/z ($\text{M}+\text{H}^+$) 533,1
016	1-({2-Metil-3-[4- (trifluorometilo)bencilo]fenilo}carbonilo)-4-[1-(1,3-tiazol-5-ilcarbonilo)acetidin-3-il]piperazina MS m/z ($\text{M}+\text{H}^+$) 529,2

Seguendo el procedimiento descrito en el ejemplo 9, y sustituyendo los reactivos adecuados, materiales de partida y los métodos de purificación conocidos por los expertos en la técnica, se prepararon los siguientes compuestos de la presente invención:

Comp.	Nombre y datos del compuesto
563	1-[1-({4-Flúor-3-[4-(trifluorometilo)bencilo]fenilo}carbonilo)acetidin-3-il]- 4-(fenilcarbonilo)piperazina MS m/z ($\text{M}+\text{H}^+$) 526,1
1007	1-[1-({4-Flúor-3-[4-(trifluorometilo)bencilo]fenilo}carbonilo)acetidin-3-il]- 4-(1,3-tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7,89 (s, 1H); 7,78 (s, 1H); 7,50 (m, 5H); 7,82 (m, 2H); 7,12 (t, 1H); 4,69 (bm, 2H); 4,48 (bm, 2H); 4,32 (bm, 2H); 4,0 (s, bm, 5H); 3,5 (bm, s 2H) MS m/z ($\text{M}+\text{H}^+$) 533,1
1008	1-[1-({2-Metil-3-[4-(trifluorometilo)bencilo]fenilo}carbonilo)acetidin-3-il]- 4-(1,3-tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina MS m/z ($\text{M}+\text{H}^+$) 529,2
1009	1-[1-({2-Metil-3-[4-(trifluorometilo)bencilo]fenilo}carbonilo)acetidin-3-il]- 4-(1,3-tiazol-4-ilcarbonilo)piperazina MS m/z ($\text{M}+\text{H}^+$) 529,2

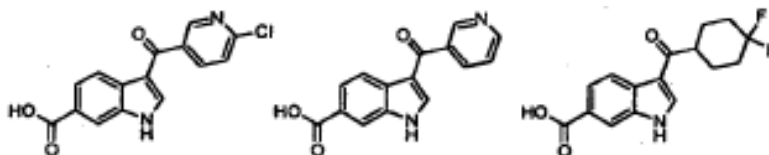
Comp.	Nombre y datos del compuesto
1013	1-[1-({2-Metil-3-[4-(trifluorometilo)bencilo]fenilo}carbonilo)acetidin-3-il]-4-(1H-pirrol-2-il)carbonilo)piperazina MS m/z ($M+H^+$) 511,2
1014	1-(Isotiazol-5-ilcarbonilo)-4-[1-({2-metil-3-[4-(trifluorometilo)bencilo]fenilo}carbonilo)acetidin-3-il]piperazina MS m/z ($M+H^+$) 529,2
1015	1-[1-({2-Metil-3-[4-(trifluorometilo)bencilo]fenilo}carbonilo)acetidin-3-il]-4-(1,3-tiazol-5-il)carbonilo)piperazina MS m/z ($M+H^+$) 529,2
995	1-(1,3-Tiazol-2-ilcarbonilo)-4-[1-({4-[3-(trifluorometilo)bencilo]fenilo}carbonilo)acetidin-3-il]piperazina MS m/z 515 ($M+H^+$)
985	1-(1,3-Tiazol-2-ilcarbonilo)-4-[1-({4-[4-(trifluorometilo)bencilo]fenilo}carbonilo)acetidin-3-il]piperazina MS m/z ($M+H^+$) 515
998	1-(1,3-Tiazol-4-ilcarbonilo)-4-[1-({4-[3-(trifluorometilo)bencilo]fenilo}carbonilo)acetidin-3-il]piperazina MS m/z ($M+H^+$) 515
999	1-(1,3-Tiazol-4-ilcarbonilo)-4-[1-({4-[4-(trifluorometilo)bencilo]fenilo}carbonilo)acetidin-3-il]piperazina MS m/z ($M+H^+$) 515
771	1-(Fenilcarbonilo)-4-[1-({4-[4-(trifluorometilo)bencilo]fenilo}carbonilo)acetidin-3-il]piperazina MS m/z ($M+H^+$) 508
547	1-(Fenilcarbonilo)-4-[1-({4-[3-(trifluorometilo)bencilo]fenilo}carbonilo)acetidin-3-il]piperazina MS m/z ($M+H^+$) 508

Ejemplo 43

A. Metil 3-(4-fluorobenzoílo)-1H-indol-6-carboxilato, **43c**. Una solución de cloruro 4-fluorobenzoílo **43b** (2 mmol, 0,24 mL) en 8 mL de DCE se añadió gota a gota a una solución helada de metil 1H-indol-6-carboxilato **43a** (1,43 mmol, 250 mg) y cloruro de dietilaluminio (1 M en hexanos, 1,86 mmol, 1,86 mL) en 8 mL de DCE. Después de 2 h a 0 °C, la mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. A la mezcla se añadió búfer pH 7; el sólido obtenido se filtró y se lavó con CH₂Cl₂ para dar 162 mg (38%) de metil 3-(4-fluorobenzoílo)-1H-indol-6-carboxilato **43c**. MS m/z ($M+H^+$) 298,0.

B. 3-(4-Fluorobenzoílo)-1H-indol-6-ácido carboxílico, **43d**. Siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 9i, paso P, se obtuvieron 110 mg (72%) de 3-(4-fluorobenzoílo)-1H-indol-6-ácido carboxílico.

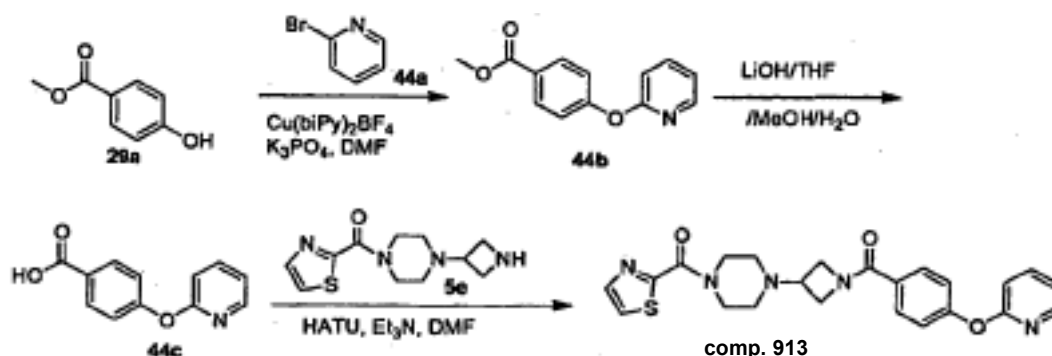
Siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 43 y sustituyendo los reactivos adecuados, materiales de partida y los métodos de purificación conocidos por los expertos en la técnica, se prepararon los siguientes compuestos intermedarios:



Seguendo el procedimiento descrito en el ejemplo 9, y sustituyendo los reactivos adecuados, materiales de partida y los métodos de purificación conocidos por los expertos en la técnica, se prepararon los siguientes compuestos de la presente invención:

Comp.	Nombre y datos del compuesto
1025	(4-Fluorofenil)[6-({3-[4-(1,3-tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)-1H-indol-3-il]metanona MS m/z ($M+H^+$) 518,2
802	((4,4-Difluorociclohexil)[6-({3-[4-(1,3-tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)-1H-indol-3-il]metanona MS m/z ($M+H^+$) 542,1
949	(6-Cloropiridin-3-il)[6-({3-[4-(1,3-tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)-1H-indol-3-il]metanona MS m/z ($M+H^+$) 535,0
950	Piridin-3-il[6-({3-[4-(1,3-tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)-1H-indol-3-il]metanona MS m/z ($M+H^+$) 501,0

Ejemplo 44

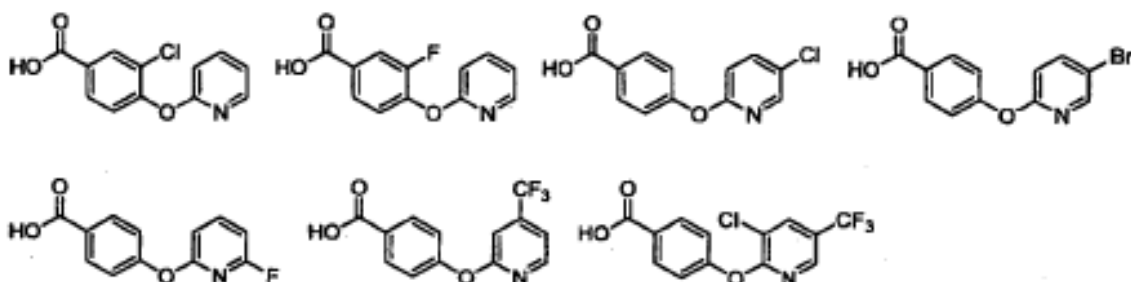


A. **Metil 4-(piridin-2-iloxi)-benzoato, 44b.** Una mezcla de **29a** (433 mg, 2,85 mmol), **44a** (300 mg, 1,90 mmol), $\text{Cu}(\text{bipy})_2\text{BF}_4$ (88 mg, 0,19 mmol), K_3PO_4 (805 mg, 3,80 mmol) y DMF (1,5 mL) se calentó a 140 °C durante 1 h. Después de 0.5 h, la mezcla se vertió en agua (60 mL) y se extrajo con EtOAc. Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron con Na_2SO_4 y se concentraron. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna flash (gel de sílice, 20% EtOAc/hexanos) para obtener 298 mg de **44b**.

B. **4-(Piridin-2-iloxi)-ácido benzoico, 44c.** Una mezcla de **44b** (430 mg, 1,87 mmol), LiOH (180 mg, 7,5 mmol), THF (3 mL), MeOH (3 mL) y H_2O (3 mL) se agitó, a temperatura ambiente, durante 4 h. La mezcla reacción se acidificó con 15% de ácido cítrico (10 mL). La mezcla se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó con Na_2SO_4 y se concentró para dar **44c** (350 mg).

C. **1-(1-{[4-(Piridin-2-iloxi)fenilo]carbonilo}acetidin-3-il)-4-{1,3-tiazol-2-ilcarbonilo}piperazina, Comp. 913.** Una mezcla de **44c** (60 mg, 0,28 mmol), **5e** (105mg, 0,36 mmol), HATU (159 mg, 0,42 mmol), Et_3N (1 mL) y DMF (3 mL) se agitó, a temperatura ambiente, durante la noche y después se vertió en agua (10 mL). La mezcla se extrajo con EtOAc. Los extractos se lavaron con salmuera, se secaron con Na_2SO_4 y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna flash (gel de sílice, 7% MeOH/ CH_2Cl_2) para dar 98 mg de **Comp. 913**. MS m/z ($M+H^+$) 450,0.

Seguendo el procedimiento descrito en el ejemplo 44, pasos A y B, y sustituyendo los reactivos adecuados, materiales de partida y los métodos de purificación conocidos por los expertos en la técnica, se prepararon los siguientes compuestos intermedios:



Seguendo el procedimiento descrito en el ejemplo 44, paso C, y sustituyendo los reactivos adecuados, materiales de partida y los métodos de purificación conocidos por los expertos en la técnica, se prepararon los siguientes compuestos de la presente invención.

Comp.	Nombre y datos del compuesto
527	1-(Fenilcarbonil)-4-(1-[[4-(piridin-3-iloxi)fenilo]carbonilo]acetidin-3-il)piperazina MS m/z ($M+H^+$) 443,0
507	1-{1-[[4-[[3-Cloro-5-(trifluorometilo)piridin-2-il]oxi]fenilo]carbonilo]acetidin-3-il}-4-(fenilcarbolino)piperazina MS m/z ($M+H^+$) 545,0
533	1-[1-((4-[(5-Metoxipiridin-3-il)oxi]fenilo)carbonilo)acetidin-3-il]-4-(fenilcarbonilo)piperazina MS m/z ($M+H^+$) 497,0
1484	1-(Fenilcarbonilo)-4-(1-[[4-(piridin-2- iloxi)fenilo]carbonilo]acetidin-3-il)piperazina MS m/z ($M+H^+$) 443,0
875	1-(1-[[4-(3-Clorofenoxi)-3-fluorofenilo]carbonilo]acetidin-3-il)-4-(1,3-tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina MS m/z ($M+H^+$) 500,8
663	1-{1-[[4-[[3-Cloro-5-(trifluorometilo)piridin-2- il]oxi]fenilo]carbonilo]acetidin-3-il}-4-(1,3-tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina MS m/z ($M+H^+$) 551,8
734	1-(1-[[4-(Piridin-3-iloxi)fenilo]carbonilo]acetidin-3-il)-4-(1,3-tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina MS m/z ($M+H^+$) 450,0
904	1-[1-((4-[(5-Metoxipiridin-3-il)oxi]fenilo)carbonilo)acetidin-3-il]-4-(1,3-tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina MS m/z ($M+H^+$) 480,0
532	1-[1-((4-[(5-Bromopiridin-2-il)oxi]fenilo)carbonilo)acetidin-3-il]-4-(fenilcarbonilo)piperazina MS m/z ($M+H^+$) 522,8
537	1-(1-[[3-Flúor-4-(piridin-2- iloxi)fenilo]carbonilo]acetidin-3-il)-4-(fenilcarbonilo)piperazina MS m/z ($M+H^+$) 461,0
520	1-[1-((4-[(5-Cloropiridin-2-il)oxi]fenilo)carbonilo)acetidin-3-il]-4-(fenilcarbonilo)piperazina MS m/z ($M+H^+$) 477,0
525	1-(1-[[3-Cloro-4-(piridin-2-iloxi)fenilo]carbonilo]acetidin-3-il)-4-(fenilcarbonilo)piperazina MS m/z ($M+H^+$) 477,0
522	1-[1-((4-[(6-Fluoropiridin-2- il)oxi]fenilo)carbonilo)acetidin-3-il]-4-(fenilcarbonilo)piperazina MS m/z ($M+H^+$) 504,0
518	1-(Fenilcarbonilo)-4-{1-[[4-[[4-(trifluorometilo)piridin-2-il]oxi]fenilo]carbonilo]acetidin-3-il}piperazina MS m/z ($M+H^+$) 511,0

5	Comp.	Nombre y datos del compuesto
	877	1-[1-({4-[(5-Bromopiridin-2-il)oxi]fenilo}carbonilo)acetidin-3-il]-4-(1,3-tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina MS m/z ($M+H^+$) 529,8
10	765	1-[1-({4-[(5-Bromopiridin-2-il)oxi]fenilo}carbonilo)acetidin-3-il]-4-(1,3-tiazol-4-ilcarbonilo)piperazina MS m/z ($M+H^+$) 529,8
15	909	1-(1-{{3-Flúor-4-(piridin-2-iloxi)fenilo}carbonilo}acetidin-3-il)-4-(1,3-tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina MS m/z ($M+H^+$) 468,0
20	717	1-[1-({4-[(5-Cloropiridin-2-il)oxi]fenilo}carbonilo)acetidin-3-il]-4-(1,3-tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina MS m/z ($M+H^+$) 484,0
25	752	1-(1-{{3-Cloro-4-(piridin-2-iloxi)fenilo}carbonilo}acetidin-3-il)-4-(1,3-tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina MS m/z ($M+H^+$) 484,0
	715	1-[1-({4-[(6-Fluoropiridin-2-il)oxi]fenilo}carbonilo)acetidin-3-il]-4-(1,3-tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina MS m/z ($M+H^+$) 468,0
30	652	1-(1,3-Tiazol-2-ilcarbonilo)-4- {1-[(4-{[4-(trifluorometilo)piridin-2-il]oxi}fenilo}carbonilo]acetidin-3-il}piperazina MS m/z ($M+H^+$) 518,0

35 Ejemplo 44a

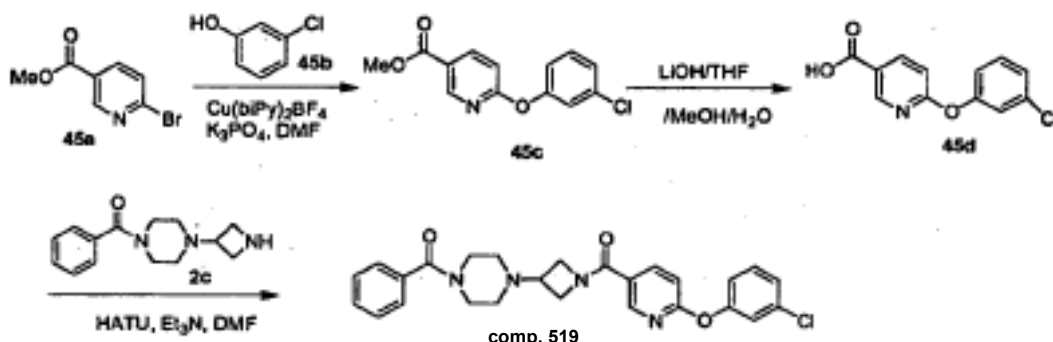
35 Siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 1c, y sustituyendo los reactivos adecuados, materiales de partida y los métodos de purificación conocidos por los expertos en la técnica, se prepararon los siguientes compuestos de la presente invención:

40	Comp.	Nombre y datos del compuesto	Forma salina
45	837	1-(Trifluoroacetilo)-4-{1-[(4-{[4-(trifluorometilo)piridin-2-il]oxi}fenilo}carbonilo]acetidin-3-il}piperazina MS m/z ($M+H^+$) 503,0	N-TFA
50	869	1-(1-{{4-(Piridin-2-iloxi)fenilo}carbonilo}acetidin-3-il)-4-(trifluoroacetilo)piperazina MS m/z ($M+H^+$) 435,0	N-TFA
55	872	1-[1-({4-[(5-Bromopiridin-2-il)oxi]fenilo}carbonilo)acetidin-3-il]-4-(trifluoroacetilo)piperazina MS m/z ($M+H^+$) 512,8	N-TFA
	802	1-{1-[(4-{[3-Cloro-5-(trifluorometilo)piridin-2-il]oxi}fenilo}carbonilo]acetidin-3-il}-4-(trifluoroacetilo)piperazina MS m/z ($M+H^+$) 536,8	N-TFA

60 Ejemplo 44b

60 Siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 1, y sustituyendo los reactivos adecuados, materiales de partida y los métodos de purificación conocidos por los expertos en la técnica, se prepararon los siguientes compuestos de la presente invención.

Comp.	Nombre y datos del compuesto
922	1-(1-([4-(Piridin-2-iloxi)fenilo]carbonilo)acetidin-3-il)-4-(1,3-tiazol-4-ilcarbonilo)piperazina MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 450,0
757	1-[1-([4-([5-Cloropiridin-2-il)oxi]fenilo]carbonilo)acetidin-3-il]-4-(1,3-tiazol-4-ilcarbonilo)piperazina MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 484,0
784	1-[1-([4-([6-Fluoropiridin-2-il)oxi]fenilo]carbonilo)acetidin-3-il]-4-(1,3-tiazol-4-ilcarbonilo)piperazina MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 468,0
769	1-(1,3-Tiazol-4-ilcarbonilo)-4-{1-([4-([4-(trifluorometilo)piridin-2-il)oxi]fenilo]carbonilo)acetidin-3-il}piperazina MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 518,0
720	1-{1-([4-([3-Cloro-5-(trifluorometilo)piridin-2-il)oxi]fenilo]carbonilo)acetidin-3-il}-4-(1,3-tiazol-4-ilcarbonilo)piperazina MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 551,8

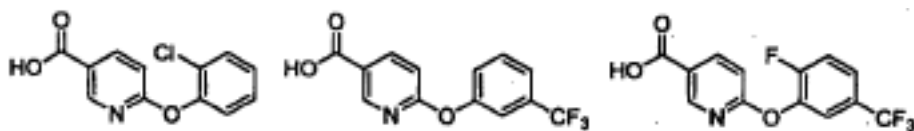
Ejemplo 45

A. **Metil 6-(3-cloro-fenoxi)-nicotinato, 5c.** Una mezcla de **45a** (200 mg, 0,926 mmol), **45b** (178 mg, 1,39 mmol), Cu(bipy)₂BF₄ (43 mg, 0,09 mmol), K₃PO₄ (392 mg, 1,85 mmol) y DMF (1,0 mL) se calentó a 140 °C durante 1 h. Después la mezcla reacción se vertió en agua (30 mL) y se extrajo con EtOAc. Los extractos se lavaron con salmuera, se secaron con Na₂SO₄ y se concentraron. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna flash (gel de sílice, 20% EtOAc/hexanos) para obtener 202 mg de **45c**.

B. **6-(3-Cloro-fenoxi)-ácido nicotínico, 5d.** Una mezcla de **45c** (202 mg, 0,766 mmol), LiOH (74 mg, 3,06 mmol), THF (2 mL), MeOH (2 mL) y H₂O (2 mL) se agitó, a temperatura ambiente, durante 4 h. La mezcla reacción se acidificó con 15% de ácido cítrico (10 mL) y se extrajo con EtOAc. Los extractos se lavaron con salmuera, se secaron con Na₂SO₄ y se concentraron para dar 177 mg de **45d**.

C. **1-(1-([6-(3-Clorofenoxi)piridin-3-il]carbonilo)acetidin-3-il)-4-(fenilcarbonil)piperazina, Comp. 519.** Una mezcla de **45d** (60 mg, 0,24 mmol), **2c** (101 mg, 0,36 mmol), HATU (137 mg, 0,36 mmol), Et₃N (0,5 mL) y DMF (3 mL) se agitó, a temperatura ambiente, durante la noche. La mezcla se vertió en agua (30 mL) y se extrajo con EtOAc. Los extractos se lavaron con salmuera, se secaron con Na₂SO₄ y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna flash (gel de sílice, 5% MeOH/CH₂Cl₂) para dar 50 mg de **Comp. 519**. ¹H NMR (CDCl₃): δ 8,35-8,49 (m, 1H), 8,06 (dd, J = 8,5, 2,1 Hz, 1H), 7,32-7,49 (m, 6H), 7,14-7,27 (m, 2H), 6,94-7,11 (m, 2H), 4,24 (br. s., 1H), 4,15 (br. s., 2H), 4,00-4,14 (m, 2H), 3,65-3,94 (m, 2H), 3,37-3,60 (m, 2H), 3,16-3,33 (m, 1H), 2,44 (br. s., 4H). MS *m/z* (M+H⁺) 477,0.

Siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 45, pasos A y B, y sustituyendo los reactivos adecuados, materiales de partida y los métodos de purificación conocidos por los expertos en la técnica, se prepararon los siguientes compuestos intermedios.



Siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 45, paso C, y sustituyendo los reactivos adecuados, materiales de partida y los métodos de purificación conocidos por los expertos en la técnica, se prepararon los siguientes compuestos de la presente invención.

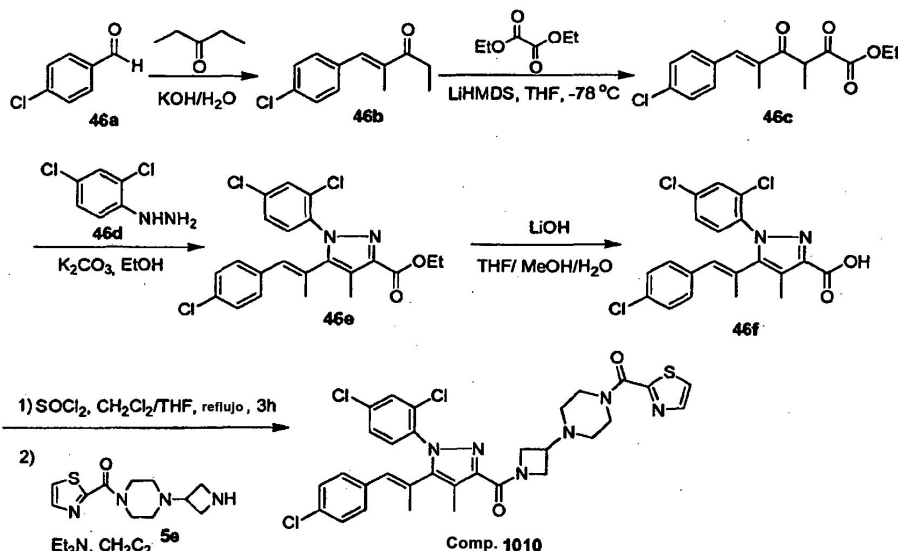
Comp.	Nombre y datos del compuesto
514	1-(Fenilcarbonilo)-4-[1-({6-[3-(trifluorometilo)fenoxi]piridin-3-il}carbonil)acetidin-3-il]piperazina MS m/z ($M+H^+$) 511,0
521	1-(1-{{6-(2-Clorofenoxi)piridin-3-il}carbonilo}acetidin-3-il)-4-(fenilcarbonilo)piperazina MS m/z ($M+H^+$) 477,0
683	1-(1-{{6-(3-Clorofenoxi)piridin-3-il}carbonilo}acetidin-3-il)-4-(1,3-tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina MS m/z ($M+H^+$) 484,0
660	1-(1,3-Tiazol-2-ilcarbonilo)-4-[1-({6-[3-(trifluorometilo)fenoxi]piridin-3-il}carbonil)acetidin-3-il]piperazina MS m/z ($M+H^+$) 518,0
708	1-(1-{{6-(2-Clorofenoxi)piridin-3-il}carbonilo}acetidin-3-il)-4-(1,3-tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina MS m/z ($M+H^+$) 484,0
878	1-[1-({6-[2-Flúor-5-(trifluorometilo)fenoxi]piridin-3-il}carbonil)acetidin-3-il]-4-(1,3-tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina MS m/z ($M+H^+$) 536,0

Ejemplo 45a

Siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 1, y sustituyendo los reactivos adecuados, materiales de partida y los métodos de purificación conocidos por los expertos en la técnica, se prepararon los siguientes compuestos de la presente invención.

Comp.	Nombre y datos del compuesto
803	1-(1-{{6-(3-Clorofenoxi)piridin-3-il}carbonilo}acetidin-3-il)-4-(1,3-tiazol-4-ilcarbonilo)piperazina MS m/z ($M+H^+$) 504,0
689	1-(1,3-Tiazol-4-ilcarbonilo)-4-[1-({6-[3-(trifluorometilo)fenoxi]piridin-3-il}carbonil)acetidin-3-il]piperazina MS m/z ($M+H^+$) 518,0
811	1-(1-{{6-(2-Clorofenoxi)piridin-3-il}carbonilo}acetidin-3-il)-4-(1,3-tiazol-4-ilcarbonilo)piperazina MS m/z ($M+H^+$) 484,0

Ejemplo 46



A. **1-(4-Cloro-fenilo)-2-metil-pent-1-en-3-ona, 46b**. A 4- clorobenzaldehído **46a** (99,6 mmol, 14 g) en agua (44 mL) se añadió KOH (44,6 mmol, 2,5 g). La mezcla se calentó a 65 °C y se añadió gota a gota, durante 10 min, 3-pentanona (99,6 mmol, 8,58 g). Después de agitar durante 8 h, la mezcla reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y se agitó durante la noche. Después de añadir 260 mL de HCl 1N acuoso, la mezcla se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó con Na₂SO₄ y se concentró. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna flash (gel de sílice, 5% EtOAc/heptano) para obtener 8,59 g de **46b**.

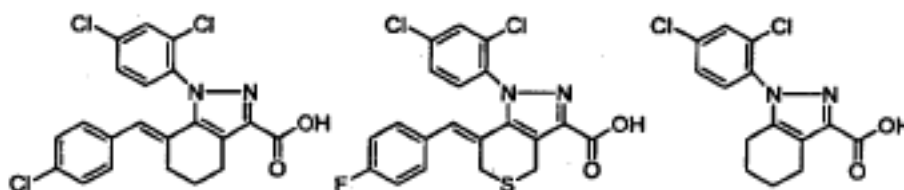
B. **Etil 6-(4-cloro-fenil)-3,5-dimetil-2,4-dioxo-hex-5-enoato, 46c**. A una solución de LiHMDS (1N solución en THF, 5,48 mmol, 5,17 mL) en THF (16 mL) a - 78°C se añadió gota a gota una solución de **46b** (4,98 mmol, 1,04 g) en THF (2,5 mL). Después de agitar a -78°C durante 1h, la mezcla se trató con una solución de oxalato de dietilo (4,98 mmol, 0,73g) en THF (2,5 mL). Después de agitar a -78°C durante 1h, la mezcla se calentó hasta la temperatura ambiente y se agitó durante la noche. El disolvente se evaporó y el producto crudo se ha retomado en EtOAc y se lavó con 1N HCl y salmuera. La capa orgánica se secó con Na₂SO₄ y se concentró para dar 1,5 g de **46c**.

C. **5-[2-(4-cloro-fenil)-1-metilo-vinilo]-1-(2,4-dicloro-fenil)-4- metil-1H-pirazol-3-carboxilato, 46e**. La mezcla de **46c** (15,6 mmol, 4,82 g), 2,4- diclorofenilhidrazina **46d** (17,2 mmol, 3,67 g), K₂CO₃ (17,2 mmol, 2,37 g) t EtOH (137 mL) se agitó a 70 °C durante la noche. El sólido se filtró y se lavó con EtOH. Los filtrados se concentraron y se purificaron por cromatografía en columna flash (gel de sílice, 5% EtOAc/heptano) para obtener 2,25 g de **46e**.

D. **5-[2-(4-Cloro-fenil)-1-metilo-vinilo]-1-(2,4-dicloro-fenil)-4- metil-1H-pirazol-3-ácido carboxílico, 46f**. La mezcla de **46e** (3,34 mmol, 1,5 g), LiOH (13,3 mmol, 319 mg), THF (7 mL), MeOH (7 mL) y H₂O (37 mL) se agitó, a temperatura ambiente, durante 4 h. La mezcla se acidificó con 1N HCl a pH = 5 y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó con Na₂SO₄ y se concentró para dar **46f** (202 mg).

E. **5-[2-(4-Clorofenil)-1-metilo-vinilo]-1-(2,4-dicloro-fenil)-4- metil-1H-pirazol-3-ácido carboxílico, Comp. 1010**. A una solución de **46f** (0,138 mmol, 60 mg) en CH₂Cl₂ y THF se añadió SOCl₂ (2 N solución en THF, 0,414 mmol, 0,212 mL). Después de agitar durante 4 h, la mezcla se concentró y se secó al vacío durante 1 h. En otro frasco se añadió **5e** (0,18 mmol, 52 mg), CH₂Cl₂ (3 mL) y DIPEA (0,69 mmol, 0,12 mL). A esta solución se añadió el producto crudo a partir de la reacción SOCl₂ disuelta en CH₂Cl₂ (1 mL). Después de agitar a temperatura ambiente durante 1 h, la mezcla se diluyó con CH₂Cl₂ (15 mL), se lavó con una solución 3N NaOH acuosa (30 mL) y salmuera (30 mL), se secó con Na₂SO₄ y se concentró. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna flash (gel de sílice, 4% MeOH/CH₂Cl₂) para dar 74 mg de **Comp. 1010**. ¹H NMR (CDCl₃): δ 7,87 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,55 (t, J = 2,3 Hz, 2H), 7,33-7,36 (m, 2H), 7,30 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,13 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 6,41 (s, 1H), 4,49-4,62 (m, 2H), 4,41 (dd, J = 10,4, 5,3 Hz, 2H), 4,22 (dd, J = 10,0, 7,2 Hz, 1H), 4,04-4,10 (m, 1H), 3,87 (br. s., 1H), 3,82 (br. s., 1H), 3,18-3,26 (m, 1H), 2,41-2,58 (m, 4H), 2,39 (s, 3H), 1,88 (s, 3H), MS m/z (M+H⁺) 657,0,

Siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 46, pasos A - D o B - D, y sustituyendo los reactivos adecuados, materiales de partida y los métodos de purificación conocidos por los expertos en la técnica, se prepararon los siguientes compuestos intermedios.



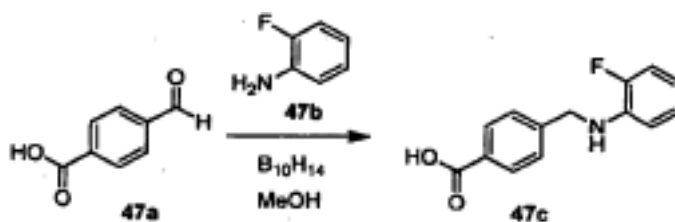
Seguendo el procedimiento descrito en el ejemplo 46, paso E, o en el ejemplo 1, y sustituyendo los reactivos adecuados, materiales de partida y los métodos de purificación conocidos por los expertos en la técnica, se prepararon los siguientes compuestos de la presente invención.

Comp.	Nombre y datos del compuesto
1011	1-[1-({5-[(E)-2-(4-Clorofenil)-1-metiletenil]-1-(2,4-diclorofenil)-4-metil-1H-pirazol-3-il}carbonilo)acetidin-3-il]-4-(1H-pirrol-2-ilcarbonilo)piperazina MS m/z ($M+H^+$) 639,2
1018	(7E)-7-[(4-Clorofenil)metilideno]-1-(2,4-diclorofenil)-3-({3-[4-(1,3-tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol MS m/z ($M+H^+$) 669,0
1019	(7E)-7-[(4-Clorofenil)metilideno]-1-(2,4-diclorofenil)-3-({3-[4-(1H-pirrol-2-ilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol MS m/z ($M+H^+$) 651,2
1021	(7Z)-1-(2,4-Diclorofenil)-7-[(4-fluorofenil)metilideno]-3-({3-[4-(1,3-tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)-1,4,6,7-tetrahidro-1H-indazol MS m/z ($M+H^+$) 671,0
1024	(7Z)-1-(2,4-Diclorofenil)-7-[(4-fluorofenil)metilideno]-3-({3-[4-(1H-pirrol-2-ilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)-1,4,6,7-tetrahidro-1H-indazol MS m/z ($M+H^+$) 651,2
1267	1-(2,4-Diclorofenil)-3-({3-[4-(1,3-tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol MS m/z ($M+H^+$) 645,2
1309	1-(2,4-Diclorofenil)-3-({3-[4-(1H-pirrol-2-ilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol MS m/z ($M+H^+$) 627,2
1023	(7E)-7-[(4-Clorofenil)metilideno]-1-(2,4-diclorofenil)-3-({3-[4-(1,3-tiazol-4-ilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol MS m/z ($M+H^+$) 669,1
1304	1-(2,4-Diclorofenil)-3-({3-[4-(1,3-tiazol-4-ilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol MS m/z ($M+H^+$) 545,2

Ejemplo 46a

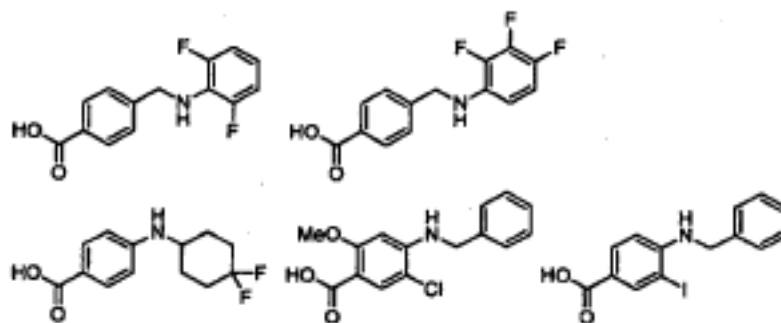
Seguendo el procedimiento descrito en el ejemplo 1c, y sustituyendo los reactivos adecuados, materiales de partida y los métodos de purificación conocidos por los expertos en la técnica, se prepararon los siguientes compuestos de la presente invención:

Comp.	Nombre y datos del compuesto	Forma salina
1012	1-[1-({5-[(E)-2-(4-Clorofenil)-1-metiletetil]-1-(2,4-diclorofenil)-4-metil-1H-pirazol-3-il}carbonilo)acetidin-3-il]-4- (trifluoroacetilo)piperazina MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 642,9	N-TFA
1020	(7E)-7-[(4-Clorofenil)metilideno]-1-(2,4-diclorofenil)-3-({3-[4-(trifluoroacetilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 654,0	N-TFA
1022	(7Z)-1-(2,4-Diclorofenil)-7-[(4-fluorofenil)metilideno]-3-({3-[4-(trifluoroacetilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)-1,4,6,7-tetrahidrotiina[4,3-c]pirazol MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 654,1	N-TFA
1311	1-(2,4-Diclorofenil)-3-({3-[4-(trifluoroacetilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 530,2	N-TFA

Ejemplo 47

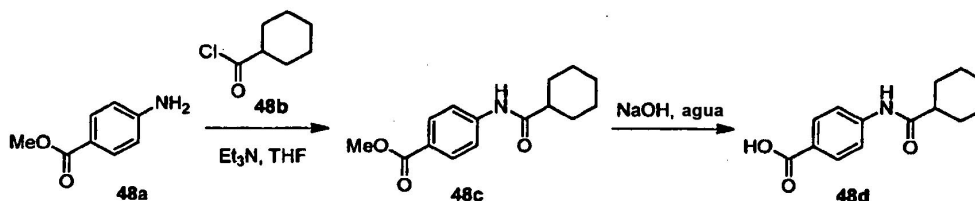
4-(((2-fluorofenilo)amina)metilo)ácido benzoico, 47c. Una mezcla de ácido 4- formilbenzoico **47a** (3,33 mmol, 500 mg), 2-fluoroanilina **47b** (3,33 mmol, 370 mg) y decaborano (1 mmol, 122 mg) en 8 mL de MeOH se agitó, a temperatura ambiente, durante 15 min. La mezcla se concentró y se purificó por cromatografía preparativa en fase inversa para obtener 0,81 g (99%) de **47c**.

Seguendo el procedimiento descrito en el ejemplo 47 y sustituyendo los reactivos adecuados, materiales de partida y los métodos de purificación conocidos por los expertos en la técnica, se prepararon los siguientes compuestos intermedios.



Seguendo el procedimiento descrito en el ejemplo 1, o en el ejemplo 9, y sustituyendo los reactivos adecuados, materiales de partida y los métodos de purificación conocidos por los expertos en la técnica, se prepararon los siguientes compuestos de la presente invención.

Comp.	Nombre y datos del compuesto
553	2-Flúor-N-[4-({3-[4-(fenilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)bencilo]anilina MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 473,1
529	N-Bencilo-2-cloro-5-metoxi-4-({3-[4-(fenilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)anilina MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 520,2
530	N-(4,4-Difluorociclohexilo)-4-({3-[4-(fenilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)anilina MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 483,2
561	2-Flúor-N-[3-({3-[4-(fenilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)bencilo]anilina MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 473,1
556	2,6-Difluor-N-[4-({3-[4-(fenilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)bencilo]anilina MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 491,0
542	N-Bencilo-2-yodo-4-({3-[4-(fenilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)anilina MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 581,0
557	2,3,4-Trifluor-N-[4-({3-[4-(fenilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)bencilo]anilina MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 509,2
1005	2-Flúor-N-[3-({3-[4-(1,3-tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)bencilo]anilina MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 480,3

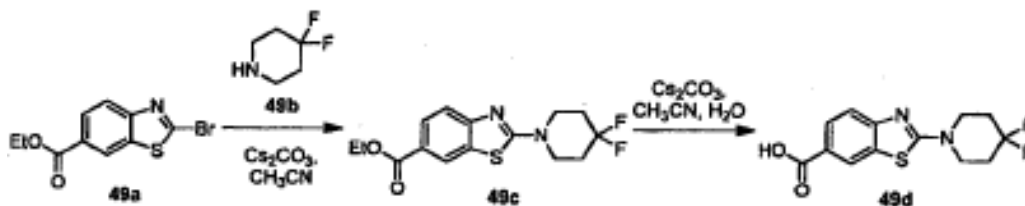
Ejemplo 48

4-(Ciclohexanecarboxamido)ácido benzoico, 48d. Una mezcla de ácido 4-aminobenzoico **48a** (1,98 mmol, 300 mg), cloruro ciclohexanecarbonilo **48b** (1,98 mmol, 291 mg), y Et₃N (2,52 mmol, 0,43 mL) en 6 mL de THF se agitó, a temperatura ambiente, durante la noche. Se añadió NaOH 1N acuoso (7,9 mmol, 7,9 mL) a la mezcla (con metil 4-(ciclohexanecarboxamido)benzoato **48c**) y la mezcla reacción se agitó durante 5 h a temperatura ambiente. El THF se eliminó por evaporación rotativa y se añadió HCl 1N acuoso para obtener el producto, que se filtró para dar 480 mg (92%) de **48d**.

Siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 9, y sustituyendo los reactivos adecuados, materiales de partida y los métodos de purificación conocidos por los expertos en la técnica, se preparó el siguiente compuesto de la presente invención.

Comp.	Nombre y datos del compuesto
709	N-[4-({3-[4-(1,3-Tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)fenilo]ciclohexanecarboxamida MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 482,1

Ejemplo 49

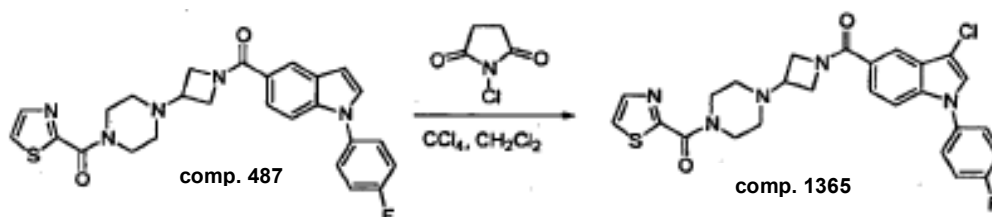


2-(4,4-Difluoropiperidin-1-il)benzo[d]tiazol-6-ácido carboxílico, 49d. Una mezcla de etil 2-bromo-benzo[d]tiazol-6-carboxilato **49a** (1,75 mmol, 500 mg), 4,4-difluoropiperidina **49b** (1,92 mmol, 303 mg) y Cs_2CO_3 (5,24 mmol, 1,71 g) en 15 mL de CH_3CN se agitó durante la noche. La suspensión se enfrió hasta la temperatura ambiente y se añadieron 15 mL de agua a la mezcla (con etil 2-(4,4- difluoropiperidina-1-il)benzo[d]tiazol-6-carboxilato **49c**). La mezcla reacción se calentó a 60 °C durante 18 h. Después de enfriar, la mezcla se acidificó usando HCl 3N acuoso y el resultado obtenido se filtró para dar 575 mg (99%) de **49d**. MS m/z ($\text{M}+\text{H}^+$) 299,1.

Siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 9, y sustituyendo los reactivos adecuados, materiales de partida y los métodos de purificación conocidos por los expertos en la técnica, se preparó el siguiente compuesto de la presente invención.

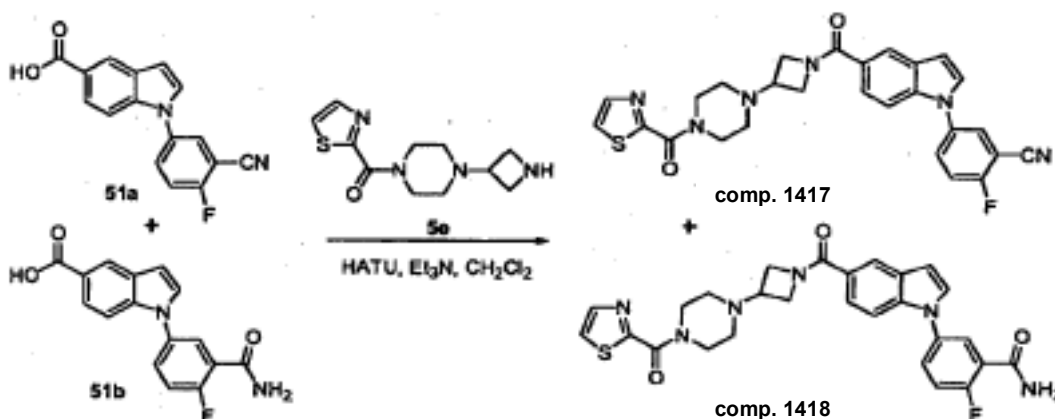
Comp.	Nombre y datos del compuesto
671	2-(4,4-Difluoropiperidina-1-il)-6-({3-[4-(1,3-tiazol-2-il)carbonilo]-1,3- benzotiazol ilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il)carboxílico MS m/z ($\text{M}+\text{H}^+$) 533,2

Ejemplo 50



3-Chloro-1-(4-fluorofenil)-5-({3-[4-(1,3-tiazol-2-il)carbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il)carbonilo)-1H-indol, Comp. 1365. A una solución del Comp. **487** (0,2 mmol, 100 mg) en CCl_4 (4 mL) y CH_2Cl_2 (4 mL) se añadió NCS (0,25 mmol, 33 mg). La mezcla reacción se agitó, a temperatura ambiente, durante 4 h. Después, se diluyó con CH_2Cl_2 y se lavó con NaOH 1N acuoso y H_2O , se secó con Na_2SO_4 y se concentró. La purificación por cromatografía en columna flash (gel de sílice, 3% $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$) dio 51 mg de **Comp. 1365**. MS m/z ($\text{M}+\text{H}^+$) 524.

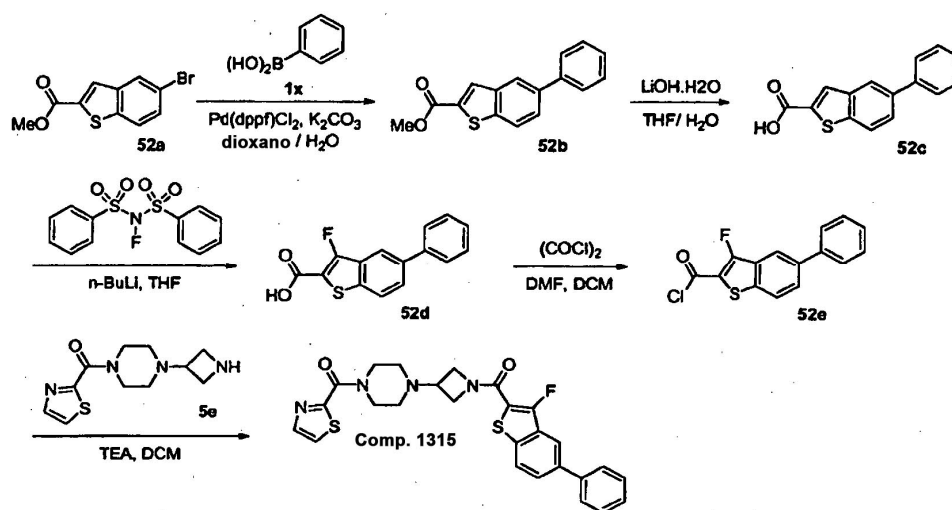
Ejemplo 51



A. 1-(3-ciano-4-flúor-fenilo)-indol-5-ácido carboxílico, **51a** y 1-(3-carbamoil-4-flúor-fenilo)-indol-5-ácido carboxílico, **51b**. Los intermediarios **51a** y **51b** se prepararon según el ejemplo 9e, y se obtuvieron como una mezcla ~ 1:1.

B. 2-Flúor-5-[5-({3-[4-(1,3-tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)-1H-indol-1-il]benzonitrilo, **Comp. 1417** y 2-flúor-5-[5-({3-[4-(1,3-tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)-1H-indol-1-il]benzamido, **Comp. 1418**. **Comp. 1417** y **Comp. 1418** se prepararon según el ejemplo 9 de **5a** sal bis HCl (0,22 mmol, 72 mg), la mezcla ~1:1 de **51a** y **51b** (0,19 mmol, 54 mg), HATU (0,22 mmol, 85 mg) y Et₃N (1,11 mmol, 0,15 mL) en 4 mL de CH₂Cl₂. Después de la preparación, la purificación por cromatografía en columna flash (gel de sílice, 3-4% MeOH/CH₂Cl₂) dieron 28 mg (59%) de **Comp. 1417**, seguido de 15 mg (31%) de **Comp. 1418**. **Comp. 1417**: MS *m/z* (M+H⁺) 515. **Comp. 1418**: MS *m/z* (M+H⁺) 533.

Ejemplo 52



A. Metil 5-Fenilo-benzo[b]tiofeno-2-carboxilato, **52b**. Una mezcla de compuesto **52a** (542,3 mg, 2 mmol), ácido fenilborónico **1x** (268,2 mg, 2,2 mmol), Pd(dppf)Cl₂.CH₂Cl₂ (98 mg, 0,12 mmol) y K₂CO₃ (414,6 mg, 3 mmol), en una mezcla de dioxano (4 mL) / agua (1 mL), se colocó en un vial tapado y se calentó a 80 °C durante la noche. Después la mezcla reacción se diluyó con EtOAc y agua. La capa orgánica se concentró bajo presión reducida y se purificó por cromatografía en columna flash (gel de sílice, 2-10% EtOAc/heptano) para dar el compuesto **52b** (510 mg). MS *m/z* (M+H⁺) 269,1.

B. 5-Fenilo-benzo[b]tiofeno-2-ácido carboxílico, **52c**. Una solución del compuesto **52b** (510 mg, 1,9 mmol) y LiOH.H₂O (319 mg, 7,6 mmol) en THF/H₂O (10/10 mL) se agitó, a temperatura ambiente, durante la noche. La mezcla obtenida se concentró y se diluyó con agua. La capa de agua se acidificó con HCl 1N acuoso a pH~4 y se extrajo con CH₂Cl₂. La solución orgánica se secó con Na₂SO₄ y se concentró para dar **52c** (479 mg), que se usó en la reacción siguiente sin más purificación. MS *m/z* (M+H⁺) 255,0.

C. 3-Flúor-5-fenilo-benzo[b]tiofeno-2-ácido carboxílico, **52d**. A una solución del compuesto **52c** (507 mg, 1,99 mmol) en THF (8 mL) a -70 °C, se añadió *n*-BuLi (1,6 M en hexano, 2,62 mL, 4,19 mmol). La mezcla se agitó a -70 °C durante 1h; después, se añadió lentamente una solución de *N*-fluorobencenosulfonimida (817,3 mg, 2,59 mmol) en THF (2 mL). La mezcla reacción se calentó hasta la temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La mezcla obtenida fue dividida en HCl diluido acuoso y EtOAc. La solución orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó con Na₂SO₄ y se concentró. El residuo se trató con CH₂Cl₂, el sólido se filtró y se secó para dar el compuesto **52d** (391,9 mg). MS *m/z* (M+H⁺) 273,0.

D. 3-Flúor-5-fenilo-benzo[b]tiofeno-2-cloruro de carbonilo, **52e**. A una solución del compuesto **52d** (136,2 mg, 0,5 mmol) en CH₂Cl₂ (5 mL), a temperatura ambiente, se añadió (COCl)₂ (0,064 mL, 0,75 mmol), seguido de DMF (0,01 mL, 0,125 mmol). La mezcla reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. Después, esta mezcla reacción se concentró para dar el compuesto **52e** (polvo rosa claro), que se usó en la reacción siguiente sin más purificación.

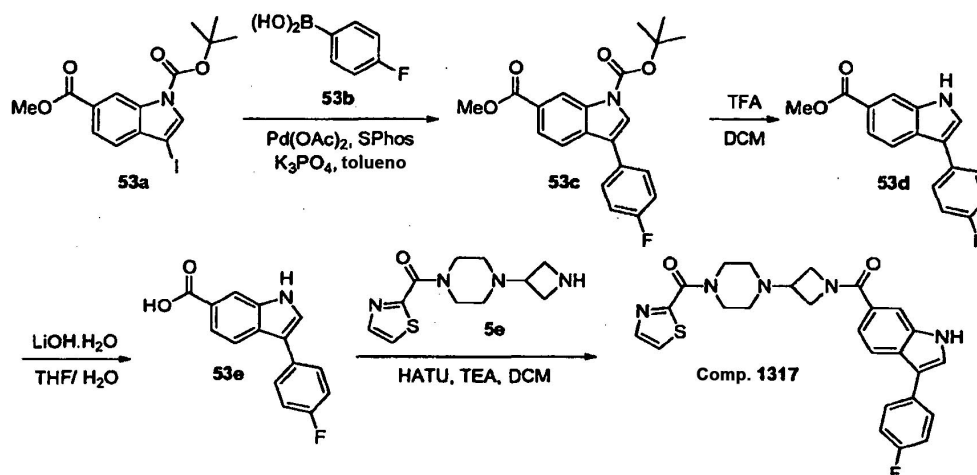
E. 1-{1-[(3-Flúor-5-fenil-1-benzotiofen-2-il)carbonilo]acetidin-3-il}-4-(1,3-tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina, **Comp. 1315**. A una solución del compuesto **5e** (42,7 mg, 0,131 mmol) y Et₃N (0,07 mL, 0,5 mmol) en CH₂Cl₂ (2 mL) a 0 °C se añadió lentamente una solución del compuesto **52e** (36,3 mg, 0,125 mmol) en CH₂Cl₂ (1 mL). La reacción se agitó a 0 °C durante 2 h, diluida con CH₂Cl₂ y se lavó con NaHCO₃ acuoso. La capa orgánica se secó con Na₂SO₄ y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna flash (gel de sílice, 2% MeOH/EtOAc) para dar el compuesto **Comp. 1315** (16,7 mg). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7,98 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 7,80-7,86 (m, 1H), 7,73 (dd, J = 8,6, 1,7 Hz, 1H), 7,62-7,68 (m, 2H), 7,55 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 7,46-7,53 (m, 2H), 7,37-7,44 (m, 1H),

4,22-4,67 (m, 5H), 4,05-4,20 (m, 1H), 3,77-4,01 (m, 2H), 3,25-3,37 (m, 1H), 2,42-2,68 (m, 4H). MS m/z ($M+H^+$) 507,0.

5 Siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 52, y sustituyendo los reactivos adecuados, materiales de partida y los métodos de purificación conocidos por los expertos en la técnica, se prepararon los siguientes compuestos de la presente invención:

Comp.	Nombre y datos del compuesto
1092	1-[1-({3-Flúor-5-[4-(trifluorometilo)fenilo]-1-benzotiofen-2-il}carbonilo)acetidin-3-il]-4-(1,3-tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina MS m/z ($M+H^+$) 575,1.
1063	1-[1-({3-Flúor-6-[4-(trifluorometilo)fenilo]-1-benzotiofen-2-il}carbonilo)acetidin-3-il]-4-(1,3-tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina MS m/z ($M+H^+$) 575,1.

Ejemplo 53



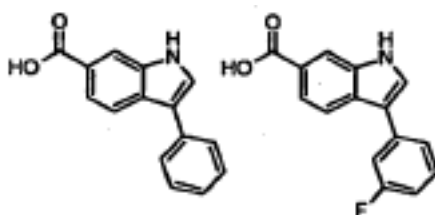
A. **1-tert-Butilo 6-metil-3-(4-fluorofenil)-1H-indol-1,6-dicarboxilato, 53c.** Una mezcla del compuesto **53a** (1,00 g, 2,49 mmol), ácido borónico 4-fluorofenilo **53b** (523 mg, 3,74 mmol), $Pd(OAc)_2$ (44,8 mg, 0,2 mmol), 2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxibifenilo (SPhos, 204,7 mg, 0,5 mmol) y K_3PO_4 (1,06 g, 4,99 mmol), en tolueno (5 mL) se colocó en un vial tapado y se calentó a 90 °C bajo N_2 durante 3 h. La mezcla reacción se diluyó después con EtOAc y agua. La capa orgánica se lavó con salmuera, se concentró bajo presión reducida, y se purificó por cromatografía en columna flash (gel de sílice, 2-10% EtOAc/heptano) para dar el compuesto **53c**, como un sólido amarillo claro, que después se recrystalizó de heptano para obtener un sólido blanco (707 mg). MS m/z ($M+H^+$) 370,2.

B. **Metil 3-(4-fluorofenil)-1H-indol-6-carboxilato, 53d.** A una solución del compuesto **53c** (705 mg, 1,91 mmol) en CH_2Cl_2 (4 mL) se añadió ácido trifluoroacético (1,5 mL) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla obtenida se concentró para dar el compuesto **53d** (603,3 mg), como un sólido blanco. MS m/z ($M+H^+$) 270,1.

C. **3-(4-Flúor-fenil)-1H-indol-6-ácido carboxílico, 53e.** Una solución del compuesto **53d** (303 mg, 0,79 mmol) y $LiOH \cdot H_2O$ (132,7 mg, 3,16 mmol) en THF/ H_2O (10 mL/10 mL) se agitó a 45 °C durante 5 h. La mezcla obtenida se concentró y se diluyó con agua. La capa de agua se acidificó con HCl 1N acuoso a pH~4 y se extrajo con CH_2Cl_2 . La solución orgánica se secó con Na_2SO_4 y se concentró para dar **53e** (249 mg), que se usó en la reacción siguiente sin más purificación. MS m/z ($M+H^+$) 256,0.

D. **3-(4-Fluorofenilo)-6-({3-[4-(1,3-tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)-1H-indol, Comp. 1317.** A una mezcla del compuesto **5e** (42,9 mg, 0,132 mmol), compuesto **53e** (30,6 mg, 0,12 mmol) y Et_3N (0,084 mL, 0,6 mmol) en CH_2Cl_2 (1 mL), a temperatura ambiente, se añadió HATU (70 mg, 0,168 mmol). La mezcla reacción se agitó, a temperatura ambiente, durante la noche. La mezcla se diluyó con CH_2Cl_2 y H_2O , se lavó con $NaHCO_3$ ac. y salmuera, se secó con Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna flash (gel de sílice, 2-4% MeOH/EtOAc) para dar el **Comp. 1317** (45,4 mg). 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,56 (br. s., 1H), 7,83-7,94 (m, 3H), 7,57-7,65 (m, 2H), 7,55 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,40-7,45 (m, 1H), 7,13-7,20 (m, 2H), 4,07-4,66 (m, 6H), 3,76-4,01 (m, 2H), 3,21-3,36 (m, 1H), 2,38-2,64 (m, 4H). MS m/z ($M+H^+$) 490,2.

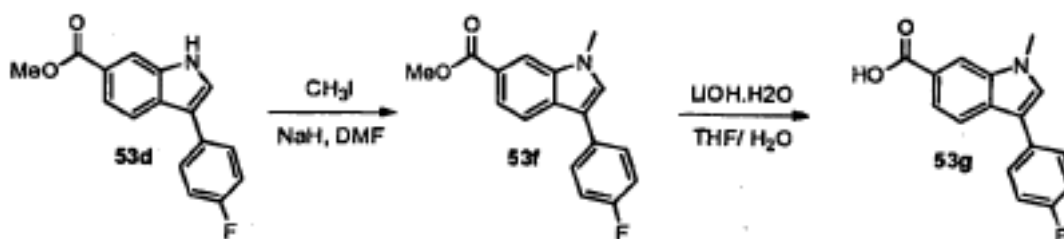
Siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 53 y sustituyendo los reactivos adecuados, materiales de partida y los métodos de purificación conocidos por los expertos en la técnica, se prepararon los siguientes compuestos intermediarios:



Siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 53, y sustituyendo los reactivos adecuados, materiales de partida y los métodos de purificación conocidos por los expertos en la técnica, se prepararon los siguientes compuestos de la presente invención:

Comp.	Nombre y datos del compuesto
1316	3-Fenil-6-({3-[4-(1,3-tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)-1H-indol MS m/z ($M+H^+$) 472,2,
1319	3-(3-Fluorofenil)-6-({3-[4-(1,3-tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)-1H-indol MS m/z ($M+H^+$) 490,2,

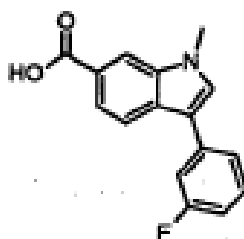
Ejemplo 53a



E. **Metil 3-(4-Flúor-fenil)-1-metil-1H-indol-6-carboxilato, 53f.** A una solución del compuesto **53d** (300 mg, 0,78 mmol) en DMF (3 mL) se añadió NaH (60% en aceite mineral, 68,9 mg, 1,72 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 30 min, después se añadió CH_3I (0,053 mL, 0,86 mmol) y se agitó de forma continua a 0 °C durante otra h. La mezcla obtenida se diluyó con EtOAc y agua. La capa orgánica se lavó con salmuera y se concentró. El residuo se recristalizó de heptano, el sólido se filtró y se secó para dar el compuesto **53f** (265 mg), como un sólido amarillo claro. MS m/z ($M+H^+$) 284,1.

F. **3-(4-Flúor-fenil)-1-metil-1H-indol-6-ácido carboxílico, 53g.** A una solución del compuesto **53f** (264 mg, 0,93 mmol) y LiOH.H₂O (156,4 mg, 3,73 mmol) en THF/H₂O (10mL/10 mL) se agitó a 45 °C durante 5 h. La mezcla obtenida se concentró y se diluyó con agua. La capa de agua se acidificó con HCl 1N acuoso a pH~4 y se extrajo con CH_2Cl_2 . La solución orgánica se secó con Na_2SO_4 y se concentró para dar el compuesto **53g** (252 mg), que se usó en la reacción siguiente sin más purificación. MS m/z ($M+H^+$) 270,1.

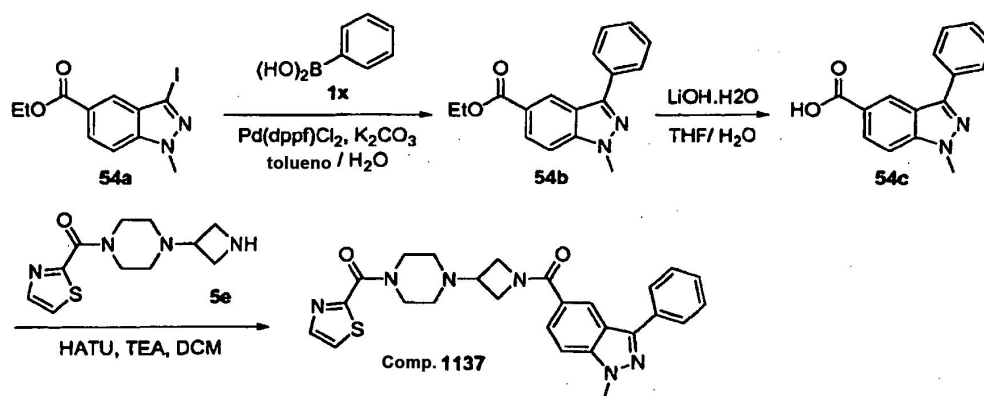
Siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 53a y sustituyendo los reactivos adecuados, materiales de partida y los métodos de purificación conocidos por los expertos en la técnica, se preparó el siguiente compuesto intermediario:



Seguendo el procedimiento descrito en el ejemplo 53, y sustituyendo los reactivos adecuados, materiales de partida y los métodos de purificación conocidos por los expertos en la técnica, se prepararon los siguientes compuestos de la presente invención:

Comp.	Nombre y datos del compuesto
1318	3-(4-Fluorofenil)-1-metil-6-({3-[4-(1,3-tiazol-2-il)carbonilo]piperazina-1-il}acetidin-1-il)carbonilo)-1H-indol ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 7,89 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 7,79-7,87 (m, 2H), 7,51-7,63 (m, 3H), 7,39 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,15 (t, J = 8,7 Hz, 2H), 4,21-4,67 (m, 5H), 4,08-4,21 (m, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,77-3,98 (m, 2H), 3,19-3,35 (m, 1H), 2,36-2,65 (m, 4H) MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 504,1
1142	3-(3-Fluorofenil)-1-metil-6-({3-[4-(1,3-tiazol-2-il)carbonilo]piperazina-1-il}acetidin-1-il)carbonilo)-1H-indol MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 504,1

Ejemplo 54

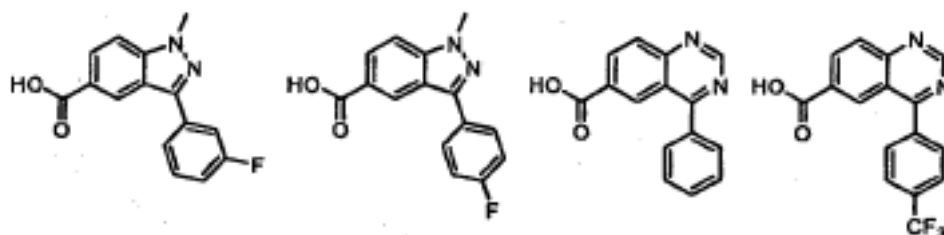


A. **Etíl 1-Metil-3-fenil-1H-indazol-5-carboxilato, 54b.** Una mezcla del compuesto **54a** (300 mg, 0,91 mmol), ácido fenilborónico **1x** (133 mg, 1,09 mmol), Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (40 mg, 0,055 mmol) y K₂CO₃ (251,2 mg, 1,82 mmol), en una mezcla de tolueno (2 mL) / agua (0,4 mL), se colocó en un vial tapado y se calentó a 90 °C durante la noche. Después la mezcla reacción se diluyó con EtOAc y agua. La capa orgánica se concentró bajo presión reducida y se purificó por cromatografía en columna flash (gel de sílice, 2-10% EtOAc/Heptanos) para dar el compuesto **54b** (231 mg). MS *m/z* (M+H⁺) 281,1.

B. **1-Metil-3-fenil-1H-indazol-5-ácido carboxílico, 54c.** Una solución del compuesto **54b** (230 mg, 0,58 mmol) y LiOH·H₂O (98 mg, 2,33 mmol) en THF/H₂O (10/10 mL) se agitó a 45 °C durante 8 h. La mezcla obtenida se concentró y se diluyó con agua. La capa de agua se acidificó con HCl 1N acuoso a pH~4 y se extrajo con CH₂Cl₂. La solución orgánica se secó con Na₂SO₄ y se concentró para dar **54c** (206 mg), que se usó en la reacción siguiente sin más purificación. MS *m/z* (M+H⁺) 253,1.

C. **1-Metil-3-fenil-5-({3-[4-(1,3-tiazol-2-il)carbonilo]piperazina-1-il}acetidin-1-il)carbonilo)-1H-indazol, Comp. 1137.** A una mezcla del compuesto **5e** (42,9 mg, 0,132 mmol), compuesto **54c** (30,3 mg, 0,12 mmol) y Et₃N (0,084 mL, 0,6 mmol) en CH₂Cl₂ (1 mL), a temperatura ambiente, se añadió HATU (70 mg, 0,168 mmol). La mezcla reacción se agitó, a temperatura ambiente, durante la noche. La mezcla se diluyó con CH₂Cl₂ y H₂O, se lavó con NaHCO₃ ac. y salmuera, se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna flash (gel de sílice, 2-4% MeOH/EtOAc) para dar el **Comp. 1137** (48,1 mg). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8,32 (s, 1H), 7,94 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 7,88 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 7,49-7,58 (m, 3H), 7,39-7,48 (m, 2H), 4,16 (s, 3H), 4,09-4,62 (m, 6H), 3,86 (m, 2H), 3,21-3,33 (m, 1H), 2,39-2,63 (m, 4H). MS *m/z* (M+H⁺) 487,2.

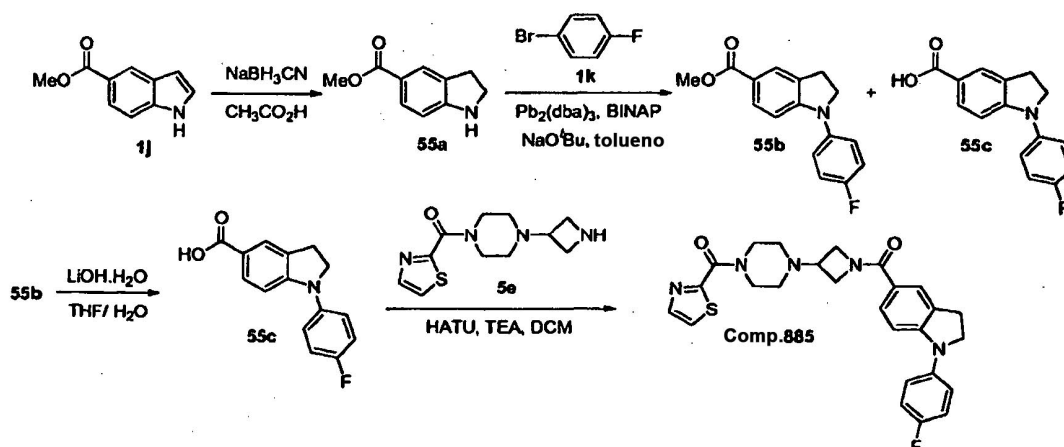
Seguendo el procedimiento descrito en el ejemplo 54 y sustituyendo los reactivos adecuados, materiales de partida y los métodos de purificación conocidos por los expertos en la técnica, se prepararon los siguientes compuestos intermedios:



Siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 54, y sustituyendo los reactivos adecuados, materiales de partida y los métodos de purificación conocidos por los expertos en la técnica, se prepararon los siguientes compuestos de la presente invención:

Comp.	Nombre y datos del compuesto
1170	3-(3-Fluorofenil)-1-metil-5-({3-[4-(1,3-tiazol-2-il)carbonilo]piperazina-1-il}acetidin-1-il)carbonilo)-1H-indazol MS m/z ($M+H^+$) 505,2
1195	3-(4-Fluorofenil)-1-metil-5-({3-[4-(1,3-tiazol-2-il)carbonilo]piperazina-1-il}acetidin-1-il)carbonilo)-1H-indazol MS m/z ($M+H^+$) 505,2
1130	4-Fenil-7-({3-[4-(1,3-tiazol-2-il)carbonilo]piperazina-1-il}acetidin-1-il)carbonilo)quinazolina MS m/z ($M+H^+$) 485
1086	7-({3-[4-(1,3-Tiazol-2-il)carbonilo]piperazina-1-il}acetidin-1-il)carbonilo)-4-[4-(trifluorometilo)fenil]quinazolina MS m/z ($M+H^+$) 553
604	4-Fenil-7-({3-[4-(fenilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)quinazolina MS m/z ($M+H^+$) 478
597	7-({3-[4-(fenilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)-4-[4-(trifluorometilo)fenil]quinazolina MS m/z ($M+H^+$) 546

Ejemplo 55



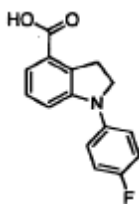
A. **Metil 2,3-dihidro-1H-indol-5-carboxilato, 55a.** A una solución de metil 1H-indol-5-carboxilato 1j (2 g, 11,4 mmol) en ácido acético glacial (15 mL) a 0 °C se añadió lentamente cianoborohidruro de sodio (1,08g, 17,2 mmol). La mezcla se calentó y se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se añadió agua a la mezcla obtenida a 0 °C, y el pH de la solución se ajustó a ~12 con NaOH 1N acuoso. La mezcla se extrajo con CH_2Cl_2 y la capa orgánica se lavó con salmuera y se secó con Na_2SO_4 . La solución se concentró y se purificó por cromatografía en columna flash (gel de sílice, 15% EtOAc/heptano) para dar el compuesto **55a** (1,79 g). MS m/z ($M+H^+$) 178,1.

B. **Metil 1-(4-flúor-fenil)-2,3-dihidro-1H-indol-5-carboxilato, 55b, y 1-(4-flúor-fenil)-2,3-dihidro-1H-indol-5-ácido carboxílico, 55c.** Una mezcla del compuesto **55a** (500 mg, 2,82 mmol), 1-bromo-4-flúor-benceno **1k** (0,31 mL, 2,82 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (129 mg, 0,14 mmol), BINAP (132 mg, 0,21 mmol) y sodio *t*-butoxido (325 mg, 3,39 mmol) en tolueno (25 mL) se colocó en un vial tapado y se calentó a 80 °C durante la noche. La mezcla reacción se diluyó después con EtOAc y agua, y la capa de agua se basificó a pH~8 con NaOH 1N acuoso. La capa orgánica se concentró bajo presión reducida y se purificó por cromatografía en columna flash (gel de sílice, 5-30% EtOAc/heptano) para dar compuesto **55b** (145 mg), MS *m/z* ($\text{M}+\text{H}^+$) 272,1 y compuesto **55c** (232 mg), MS *m/z* ($\text{M}+\text{H}^+$) 258,0.

C. **1-(4-Flúor-fenil)-2,3-dihidro-1H-indol-5-ácido carboxílico, 55d.** Una solución del compuesto **55b** (144 mg, 0,53 mmol) y LiOH.H₂O (89,1 mg, 2,12 mmol) en THF/H₂O (5 mL/5 mL) se agitó a 45 °C durante la noche. La mezcla obtenida se concentró y se diluyó con agua. La capa de agua se acidificó con HCl 1N acuoso a pH~4 y se extrajo con CH₂Cl₂. La solución orgánica se secó con Na₂SO₄ y se concentró para dar **55d** (138 mg), que se usó en la reacción siguiente sin más purificación. MS *m/z* ($\text{M}+\text{H}^+$) 258,0.

D. **1-(4-Fluorofenil)-5-({3-[4-(1,3-tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)-2,3-dihidro-1H-indol, Comp. 885.** A una mezcla del compuesto **5e** (42,9 mg, 0,132 mmol), compuesto **55d** (30,9 mg, 0,12 mmol) y Et₃N (0,084 mL, 0,6 mmol) en CH₂Cl₂ (1 mL), a temperatura ambiente, se añadió HATU (70 mg, 0,168 mmol). La mezcla reacción se agitó, a temperatura ambiente, durante la noche. La mezcla se diluyó con CH₂Cl₂ y se lavó con H₂O, NaHCO₃ acuoso y salmuera, y después se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna flash (gel de sílice, 2-4% MeOH/EtOAc) para dar el compuesto **Comp. 885** (44,4 mg), ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7,89 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,38 (dd, J = 8,3, 1,7 Hz, 1H), 7,16-7,25 (m, 2H), 7,03-7,12 (m, 2H), 6,88 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 4,05-4,67 (m, 6H), 3,99 (t, J = 8,6 Hz, 2H), 3,76-3,94 (m, 2H), 3,20-3,30 (m, 1H), 3,16 (t, J = 8,6 Hz, 2H), 2,37-2,64 (m, 4H); MS *m/z* ($\text{M}+\text{H}^+$) 492,1.

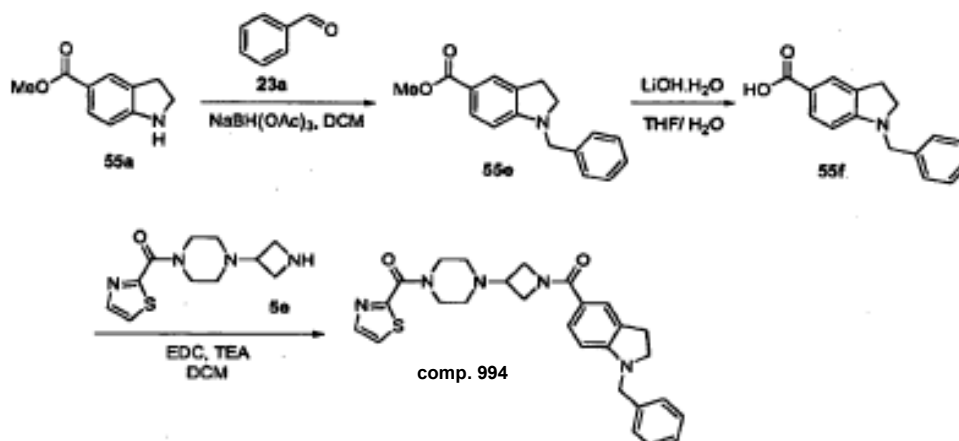
Siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 55 y sustituyendo los reactivos adecuados, materiales de partida y los métodos de purificación conocidos por los expertos en la técnica, se preparó el siguiente compuesto intermediario:



Siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 55, y sustituyendo los reactivos adecuados, materiales de partida y los métodos de purificación conocidos por los expertos en la técnica, se prepararon los siguientes compuestos de la presente invención:

Comp.	Nombre y datos del compuesto
884	1-(4-Fluorofenil)-4-({3-[4-(1,3-tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)-2,3-dihidro-1H-indol MS <i>m/z</i> ($\text{M}+\text{H}^+$) 492,1
1081	1-(4-Fluorofenil)-5-({3-[4-(1,3-tiazol-4-ilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)-2,3-dihidro-1H-indol MS <i>m/z</i> ($\text{M}+\text{H}^+$) 492,1
1099	1-(4-Fluorofenil)-5-({3-[4-(1H-pirrol-2-ilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)-2,3-dihidro-1H-indol MS <i>m/z</i> ($\text{M}+\text{H}^+$) 474,1

Ejemplo 55a

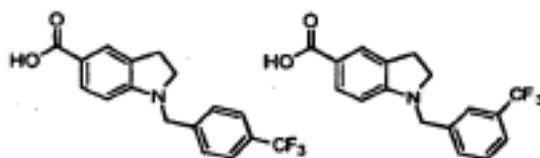


E. **Metil 1-bencilo-2,3-dihidro-1H-indol-5-carboxilato, 55e.** Una solución de metil 2,3-dihidro-1H-indol-5-carboxilato sal HCl **55a** (88,6 mg, 0,42 mmol) y benzaldehído **23a** (0,060 mL, 0,55 mmol) en CH_2Cl_2 (4 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. El triacetoxiborohidruro de sodio (159 mg, 0,75 mmol) se añadió a la mezcla y se agitó de forma continua durante 2 h. Se añadió agua a la mezcla obtenida a 0 °C, y el pH de la solución se ajustó a ~8 con NaOH 1N acuoso. La mezcla se extrajo con CH_2Cl_2 y la capa orgánica se lavó con salmuera y se secó con Na_2SO_4 . La solución se concentró y se purificó por cromatografía en columna flash (gel de sílice, 10-25% EtOAc/Heptanos) para dar **55a** (81,3 mg). MS m/z ($\text{M}+\text{H}^+$) 268,0.

F. **1-Bencilo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ácido carboxílico, 55f.** Una solución del compuesto **55e** (80,2 mg, 0,3 mmol) y $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (50,4 mg, 1,2 mmol) en THF/ H_2O (1,2/1,2 mL) se agitó, a temperatura ambiente, durante la noche. La mezcla obtenida se concentró y se diluyó con agua. La capa de agua se acidificó con HCl 1N acuoso a pH~4 y se extrajo con CH_2Cl_2 . La solución orgánica se secó con Na_2SO_4 y se concentró para dar **55f** (60 mg), que se usó en la reacción siguiente sin más purificación. MS m/z ($\text{M}+\text{H}^+$) 254,1.

G. **1-Bencilo-5-({3-[4-(1,3-tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)-2,3-dihidro-1H-indol, Comp. 994.** A una solución del compuesto **5e** (89,5 mg, 0,261 mmol), compuesto **55f** (60 mg, 0,237 mmol) y EDC (68,1 mg, 0,356 mmol) en CH_2Cl_2 (5 mL) se añadió Et_3N (0,1 mL, 0,711 mmol). La mezcla reacción se agitó, a temperatura ambiente, durante la noche. La mezcla se diluyó con CH_2Cl_2 y H_2O y la capa de agua se acidificó al pH~6 con HCl 1 N acuoso. La solución orgánica se secó con Na_2SO_4 y se concentró. El residuo se purificó a través de cromatografía en fase inversa para dar el **Comp. 994**, como sal TFA (40,4 mg). ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 7,98 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 7,36-7,44 (m, 2H), 7,29-7,36 (m, 4H), 7,22-7,29 (m, 1H), 6,52 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 4,39-4,91 (m, 6H), 4,38 (s, 2H), 3,99-4,23 (m, 3H), 3,48 (t, J = 8,6 Hz, 2H), 3,42 (br. s., 4H), 3,01 (t, J = 8,6 Hz, 2H). MS m/z ($\text{M}+\text{H}^+$) 488,1.

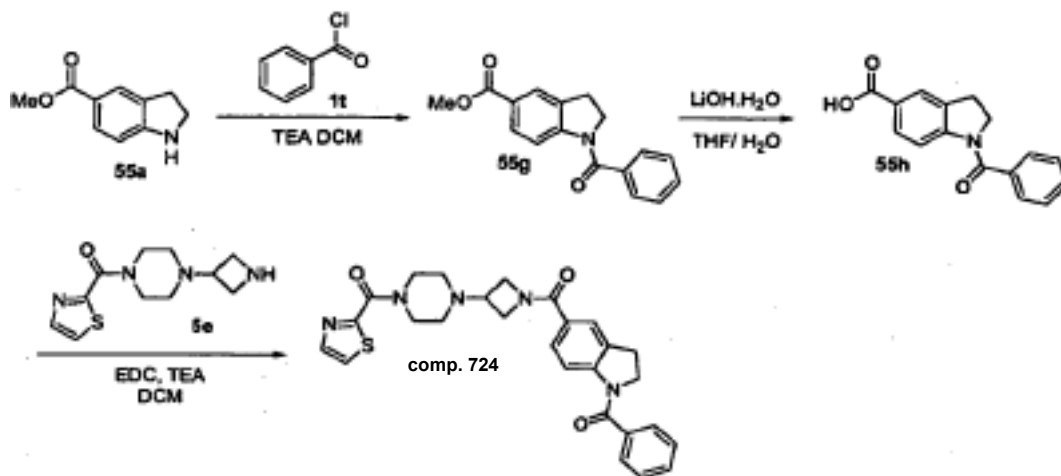
Si siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 55a y sustituyendo los reactivos adecuados, materiales de partida y los métodos de purificación conocidos por los expertos en la técnica, se prepararon los siguientes compuestos intermedios:



Si siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 55a, y sustituyendo los reactivos adecuados, materiales de partida y los métodos de purificación conocidos por los expertos en la técnica, se prepararon los siguientes compuestos de la presente invención:

Comp.	Nombre y datos del compuesto
881	5-({3-[4-(1,3-Tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)-1-[3-(trifluorometilo)bencilo]-2,3-dihidro-1H-indol MS m/z ($\text{M}+\text{H}^+$) 556,0
882	5-({3-[4-(1,3-Tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)-1-[4-(trifluorometilo)bencilo]-2,3-dihidro-1H-indol MS m/z ($\text{M}+\text{H}^+$) 556,0

Ejemplo 55b

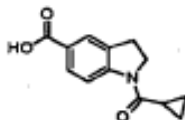


H. **1-Benzoilo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ácido carboxílico metilo éster, 55g**. A una solución de metil 2,3-dihidro-1H-indol-5-carboxilato sal HCl **55a** (64,1 mg, 0,3 mmol) y cloruro de benzoilo **1t** (0,042 mL, 0,36 mmol) en CH₂Cl₂ (1 mL) se añadió Et₃N (0,13 mL, 0,9 mmol) a 0 °C. La mezcla reacción se agitó a 0 °C durante 2 h. La mezcla obtenida fue dividida en CH₂Cl₂ y H₂O. La solución orgánica se secó con Na₂SO₄ y se concentró. La purificación del residuo por cromatografía en columna flash (gel de sílice, 10-20% EtOAc/Heptanos) dio **55g** (88 mg). MS *m/z* (M+H⁺) 282,0.

I. **1-Benzoilo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ácido carboxílico, 55h**. Una solución del compuesto **55g** (87 mg, 0,31 mmol) y LiOH.H₂O (52 mg, 1,24 mmol) en THF/H₂O (2/2 mL) se agitó, a temperatura ambiente, durante la noche. La mezcla obtenida se concentró y se diluyó con agua. La capa de agua se acidificó con HCl 1N acuoso a pH~6 y se extrajo con CH₂Cl₂. La solución orgánica se secó con Na₂SO₄ y se concentró para dar **55h** (82 mg), que se usó en la reacción siguiente sin más purificación. MS *m/z* (M+H⁺) 268,0.

J. **1-(Fenilcarbonilo)-5-({3-[4-(1,3-tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)-2,3-dihidro-1H-indol, Comp. 724**. A una solución del compuesto 5e (115,9 mg, 0,34 mmol), compuesto **55h** (82 mg, 0,31 mmol) y EDC (87,9 mg, 0,46 mmol) en CH₂Cl₂ (5 mL) se añadió Et₃N (0,13 mL, 0,92 mmol). La mezcla reacción se agitó, a temperatura ambiente, durante la noche. La mezcla se diluyó con CH₂Cl₂ y H₂O y la capa de agua se acidificó al pH~6 con HCl 1 N acuoso. La solución orgánica se secó con Na₂SO₄ y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna flash (gel de sílice, 2% MeOH/EtOAc) para dar el compuesto **Comp. 724** (64,4 mg). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7,89 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 7,31-7,63 (m, 9H), 4,38-4,63 (m, 2H), 4,03-4,37 (m, 6H), 3,74-3,96 (m, 2H), 3,20- 3,29 (m, 1H), 3,16 (t, J = 8,3 Hz, 2H), 2,38-2,61 (m, 4H). MS *m/z* (M+H⁺) 502,0.

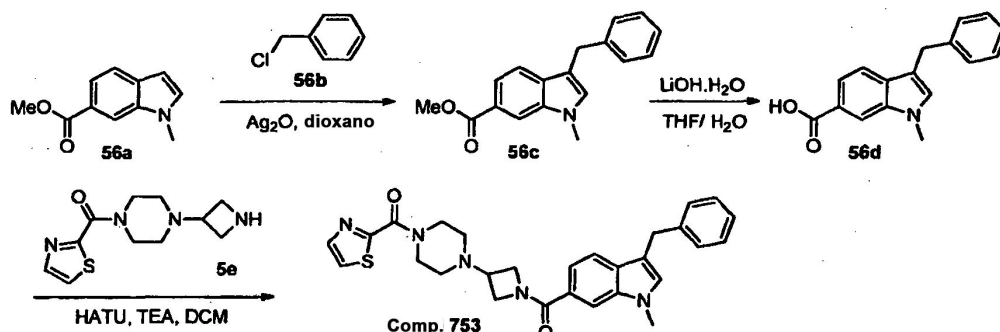
Si siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 55b y sustituyendo los reactivos adecuados, materiales de partida y los métodos de purificación conocidos por los expertos en la técnica, se preparó el siguiente compuesto intermediario:



Si siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 55b, y sustituyendo los reactivos adecuados, materiales de partida y los métodos de purificación conocidos por los expertos en la técnica, se preparó el siguiente compuesto de la presente invención:

Comp.	Nombre y datos del compuesto
773	1-(Ciclopropilcarbonilo)-5-({3-[4-(1,3-tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)-2,3- dihidro-1H-indol MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 466,0

Ejemplo 56

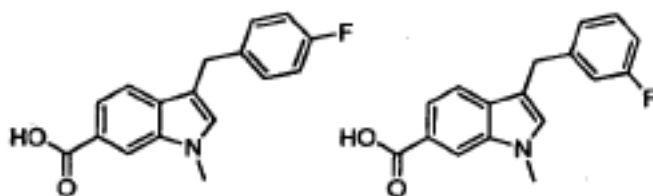


A. **Metil 3-Bencilo-1-metil-1H-indol-6-carboxilato, 56c**. A una solución del compuesto **56a** (500 mg, 2,64 mmol) y cloruro de bencilo **56b** (0,33 mL, 2,91 mmol) en dioxano (5 mL) se añadió óxido de plata (673,6 mg, 2,91 mmol). La mezcla se agitó a 80 °C durante la noche. La mezcla obtenida se filtró a través de celita y se lavó con EtOAc. El filtrado se concentró y se purificó por cromatografía en columna flash (gel de sílice, 20-60% CH_2Cl_2 /Heptanos) para dar el compuesto **56c** (168 mg). MS m/z ($\text{M}+\text{H}^+$) 280,2.

B. **3-Bencilo-1-metil-1H-indol-6-ácido carboxílico, 56d**. Una solución del compuesto **56c** (168 mg, 0,60 mmol) y $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (101 mg, 2,41 mmol) en THF/ H_2O (3/3 mL) se agitó, a temperatura ambiente, durante 6 h. La mezcla obtenida se concentró, el residuo se extrajo con CH_2Cl_2 , H_2O y la capa de agua se acidificó con HCl 1N (ac) a pH~4. La solución orgánica se secó con Na_2SO_4 y se concentró para dar **56d** (172,2 mg), que se usó en la reacción siguiente sin más purificación. MS m/z ($\text{M}+\text{H}^+$) 266,2.

C. **3-Bencilo-3-metil-6-({3-[4-(1,3-tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)-1H-indol, Comp. 753**. A una mezcla del compuesto **5e** (71,6 mg, 0,22 mmol), compuesto **56d** (53,1 mg, 0,2 mmol) y Et_3N (0,14 mL, 1,0 mmol) en CH_2Cl_2 (1 mL), a temperatura ambiente, se añadió HATU (106,5 mg, 0,28 mmol). La mezcla reacción se agitó, a temperatura ambiente, durante la noche. La mezcla se diluyó con CH_2Cl_2 y H_2O , se lavó con NaHCO_3 acuoso y salmuera, y se secó con Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. La purificación del residuo por cromatografía en columna flash (gel de sílice, 2-4% MeOH/EtOAc) dio el compuesto **Comp. 753** (20,8 mg), ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7,89 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,55 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,15-7,35 (m, 6H), 6,89 (s, 1H), 4,06-4,60 (m, 8H), 3,79-3,98 (m, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,17-3,31 (m, 1H), 2,35-2,64 (m, 4H), MS m/z ($\text{M}+\text{H}^+$) 500,3.

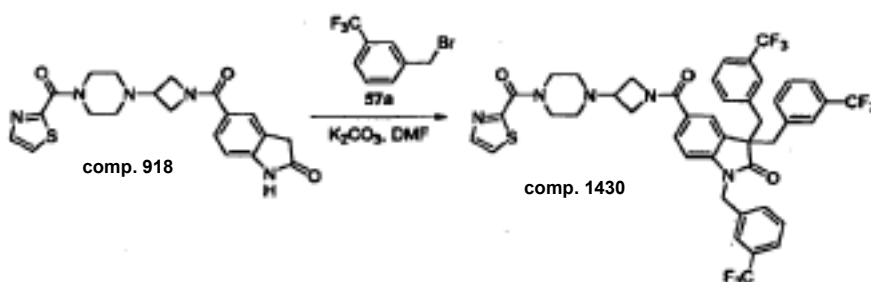
Seguendo el procedimiento descrito en el ejemplo 56 y sustituyendo los reactivos adecuados, materiales de partida y los métodos de purificación conocidos por los expertos en la técnica, se prepararon los siguientes compuestos intermediarios:



Seguendo el procedimiento descrito en el ejemplo 56, y sustituyendo los reactivos adecuados, materiales de partida y los métodos de purificación conocidos por los expertos en la técnica, se prepararon los siguientes compuestos de la presente invención:

Comp.	Nombre y datos del compuesto
1026	3-(4-Fluorobencilo)-1-metil-6-({3-[4-(1,3-tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)-1H-indol MS m/z ($\text{M}+\text{H}^+$) 518,1
1027	3-(4-Fluorobencilo)-1-metil-6-({3-[4-(1,3-tiazol-4-ilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)-1H-indol MS m/z ($\text{M}+\text{H}^+$) 518,1
1028	3-(4-Fluorobencilo)-1-metil-6-({3-[4-(1H-pirrol-2-ilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)-1H-indol MS m/z ($\text{M}+\text{H}^+$) 500,1

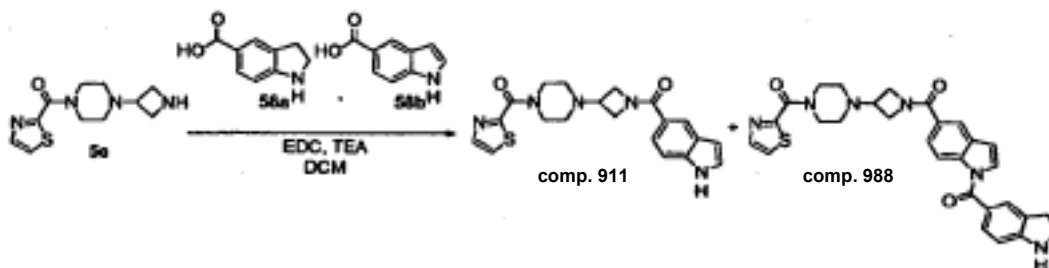
Comp.	Nombre y datos del compuesto
1033	3-(3-Fluorobencilo)-1-metil-6-({3-[4-il}carbonilo)-1H-indol (1,3-tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1- <i>m/z</i> (M+H ⁺) 518,2

Ejemplo 57

5-({3-[4-(1,3-Tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)-1,3,3-tris[3-(trifluorometilo)bencilo]-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona, Comp. 1430. A una solución del **Comp. 918** del ejemplo 9) (25 mg, 0,061 mmol) y K₂CO₃ (16,9 mg, 0,122 mmol) en DMF (0,8 mL) se añadió bromuro 3-trifluorometilo-bencilo (20,4 mg, 0,085 mmol). La mezcla se agitó, a temperatura ambiente, durante la noche. La mezcla obtenida se extrajo con EtOAc y H₂O. La solución orgánica se secó con Na₂SO₄ y se concentró. El residuo se purificó a través de cromatografía en fase inversa para dar el **Comp. 1430**, como sal TFA (3,6 mg), MS *m/z* (M+H⁺) 885,9.

Siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 57, y sustituyendo los reactivos adecuados, materiales de partida y los métodos de purificación conocidos por los expertos en la técnica, se prepararon los siguientes compuestos de la presente invención:

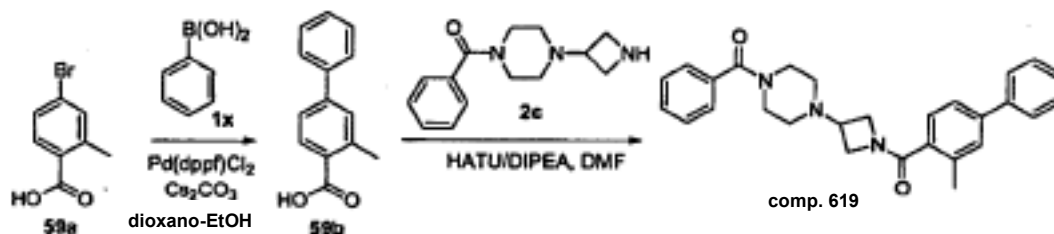
Comp.	Nombre y datos del compuesto
1431	1,3,3-Tribencilo-5-({3-[4-(1,3-tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 682,0
992	5-({3-[4-(1,3-Tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)-3,3-bis[3-(trifluorometilo)bencilo]-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 728,0

Ejemplo 58

5-({3-[4-(1,3-Tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)-1H-indol, Comp. 911, y 1-(2,3-Dihidro-1H-indol-5-ilcarbonilo)-5-({3-[4-(1,3-tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)-1H-indol, Comp. 988. A una solución del compuesto **5e** (300 mg, 0,92 mmol), una mezcla de 2,3-dihidro-1H-indol-5-ácido carboxílico sal HCl **58a** (101 mg, 0,51 mmol) y 1H-indol-5-ácido carboxílico sal HCl **58b** (100 mg, 0,51 mmol) y EDC (265 mg, 1,38 mmol) en CH₂Cl₂ (10 mL) se añadió Et₃N (0,39 mL, 2,77 mmol). La mezcla reacción se agitó, a temperatura ambiente, durante la noche. La mezcla obtenida se extrajo con CH₂Cl₂ y se lavó con H₂O. La solución orgánica se secó con Na₂SO₄ y se concentró. El residuo se purificó a través de cromatografía en fase inversa para dar el **Comp. 911**, como sal TFA (89,4 mg) y el **Comp. 988**, como sal TFA (13,8 mg).

Comp. 911: ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 10,93 (br. s., 1H), 7,98 (d, $J = 3,2$ Hz, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,89 (d, $J = 3,2$ Hz, 1H), 7,47 (s, 2H), 7,36 (d, $J = 3,2$ Hz, 1H), 6,57 (d, $J = 2,9$ Hz, 1H), 4,25-4,84 (m, 6H), 3,91-4,15 (m, 4H), 2,80 (br. s., 4H), MS m/z ($\text{M}+\text{H}^+$) 396,0, **Comp. 988:** ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 7,98 (d, $J = 3,2$ Hz, 1H), 7,88 (d, $J = 3,2$ Hz, 1H), 7,85 (d, $J = 1,0$ Hz, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,27-7,56 (m, 5H), 6,56 (d, $J = 3,2$ Hz, 1H), 4,29-4,89 (m, 6H), 4,20 (t, $J = 8,3$ Hz, 2H), 3,96-4,15 (m, 3H), 3,32-3,43 (m, 4H), 3,17 (t, $J = 8,3$ Hz, 2H), MS m/z ($\text{M}+\text{H}^+$) 541,0.

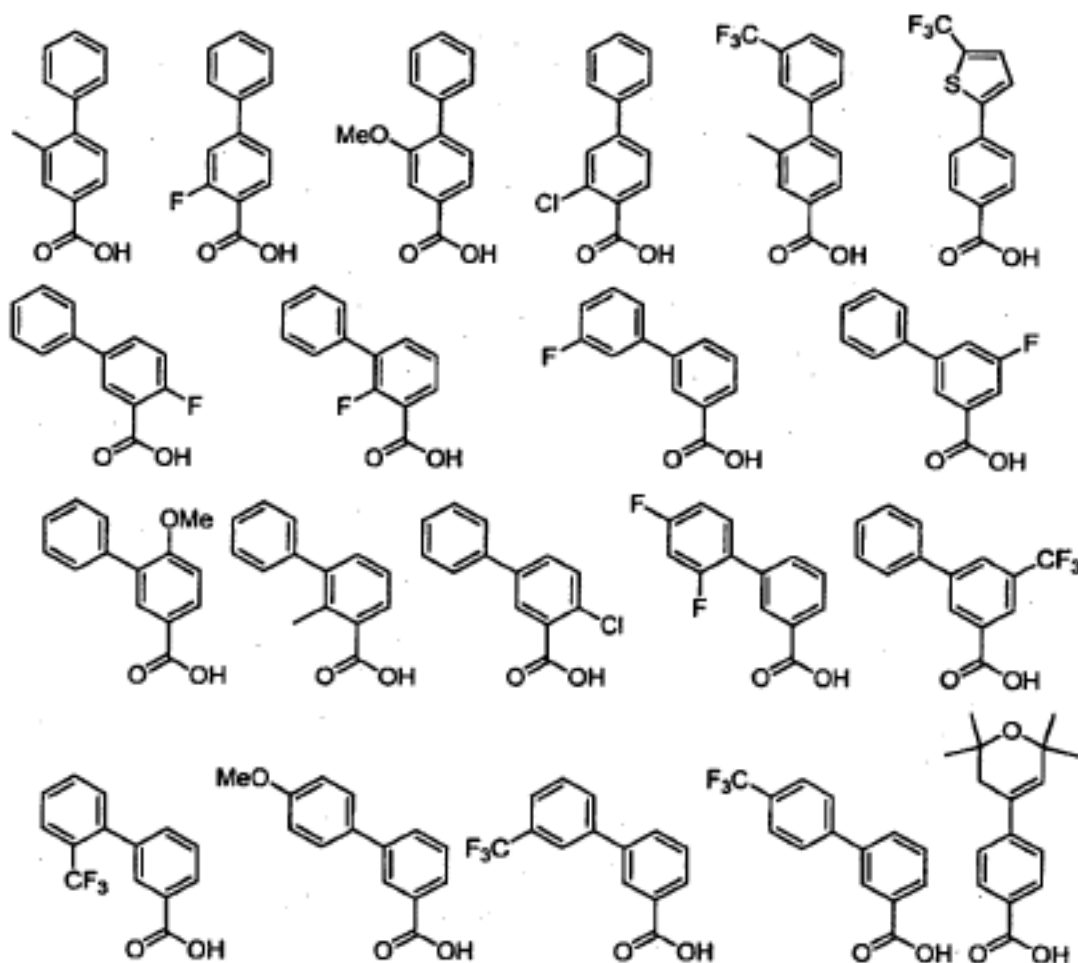
Ejemplo 59



A. **3-Metil-[1,1'-bifenil]-4-ácido carboxílico, 59b.** El compuesto indicado **59b** se preparó usando el método descrito en el ejemplo 6, paso F, sustituyendo el 4-bromo-2-ácido metilbenzoico **59a** por el **Comp. 173** y sustituyendo el ácido fenilborónico **1x** por el compuesto **6e**. El producto crudo **59b** se purificó por cromatografía en fase inversa. MS m/z ($\text{M}+\text{H}^+$) 213,1.

B. **1-{1-[(3-Metilbifenil-4-il)carbonilo]acetidin-3-il}-4-(fenilcarbonilo)piperazina, Comp. 619.** El compuesto indicado **Comp. 619** se preparó usando el método descrito en el ejemplo 9, sustituyendo el compuesto **59b** por el compuesto **9c** y sustituyendo el compuesto **2c** por el compuesto **5e**. El compuesto crudo **Comp. 619** se purificó por cromatografía en fase inversa. MS m/z ($\text{M}+\text{H}^+$) 440,1.

Siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 59 y sustituyendo los reactivos adecuados, materiales de partida y los métodos de purificación conocidos por los expertos en la técnica, se prepararon los siguientes compuestos intermedios:



Siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 59, y sustituyendo los reactivos adecuados, materiales de partida y los métodos de purificación conocidos por los expertos en la técnica, se prepararon los siguientes compuestos de la presente invención:

Comp.	Nombre y datos del compuesto
613	1-{1-[(2-Metilbifenil-4-il)carbonilo]acetidin-3-il}-4- (fenilcarbonilo)piperazina MS m/z ($M+H^+$) 440,2
614	1-{1-[(3-Fluorobifenil-4-il)carbonilo]acetidin-3-il}-4- (fenilcarbonilo)piperazina MS m/z ($M+H^+$) 444,1
615	1-{1-[(2-Metoxibifenil-4-il)carbonilo]acetidin-3-il}-4- (fenilcarbonilo)piperazina MS m/z ($M+H^+$) 456,1
612	1-{1-[(3-Clorobifenil-4-il)carbonilo]acetidin-3-il}-4- (fenilcarbonilo)piperazina MS m/z ($M+H^+$) 460,2
706	1-(1-{[4-(2,2,6,6-Tetrametil-3,6-dihidro-2H-piran-4-il)fenilo]carbonilo}acetidin-3-il)-4-(1,3-tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina MS m/z ($M+H^+$) 495,3
1074	1-{1-[(3-Metilbifenil-4-il)carbonilo]acetidin-3-il}-4-(1,3-tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina 1H NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 7,97 (d, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,33-7,66 (m, 8H), 4,62-4,76 (m, 2H), 4,38-4,51 (m, 1H), 4,13-4,35 (m, 3H), 3,84-4,07 (m, 3H), 3,02-3,19 (m, 4H), 2,47 (s, 1H) MS m/z ($M+H^+$) 447,1
1322	1-{1-[(2-Metilbifenil-4-il)carbonilo]acetidin-3-il}-4-(1,3-tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina 1H NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 7,98 (d, 1H), 7,88 (d, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,54 (dd, 1H), 7,27-7,49 (m, 6H), 4,61-4,78 (m, 3H), 4,39-4,61 (m, 2H), 4,33 (M, 1H), 3,88-4,11 (m, 3H), 3,10-3,26 (m, 4H), 2,30 (s, 3H) MS m/z ($M+H^+$) 447,1
1405	1-{1-[(3-Fluorobifenil-4-il)carbonilo]acetidin-3-il}-4-(1,3-tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina 1H NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 7,97 (d, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,36-7,73 (m, 8H), 4,23-4,76 (m, 6H), 3,85-4,07 (m, 3H), 3,04-3,20 (m, 4H) MS m/z ($M+H^+$) 451,2
1377	1-{1-[(2-Metoxibifenil-4-il)carbonilo]acetidin-3-il}-4-(1,3-tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina MS m/z ($M+H^+$) 463,2
1323	1-{1-[(3-Clorobifenil-4-il)carbonilo]acetidin-3-il}-4-(1,3-tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina MS m/z ($M+H^+$) 467,1
1406	1-{1-[(2-Metilbifenil-4-il)carbonilo]acetidin-3-il}-4-(1,3-tiazol-4-ilcarbonilo)piperazina MS m/z ($M+H^+$) 447,1
1108	1-{1-[(3-Fluorobifenil-4-il)carbonilo]acetidin-3-il}-4-(1,3-tiazol-4-ilcarbonilo)piperazina 1H NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 9,06 (s, 1H), 8,22 (d, 1H), 7,38-7,71 (m, 8H), 4,28-4,53 (m, 4H), 3,94-4,25 (m, 5H), 3,16-3,27 (m, 4H) MS m/z ($M+H^+$) 451,1
1253	1-{1-[(2-Metoxibifenil-4-il)carbonilo]acetidin-3-il}-4-(1,3-tiazol-4-ilcarbonilo)piperazina MS m/z ($M+H^+$) 463,2
1221	1-{1-[(3-Clorobifenil-4-il)carbonilo]acetidin-3-il}-4-(1,3-tiazol-4-ilcarbonilo)piperazina MS m/z ($M+H^+$) 467,1
1185	1-(1,3-Tiazol-4-ilcarbonilo)-4-(1-{[2'-(trifluorometilo)bifenil-3-il]carbonilo}acetidin-3-il)piperazina MS m/z ($M+H^+$) 501,0
1278	1-(1,3-Tiazol-4-ilcarbonilo)-4-(1-{[4'-(trifluorometilo)bifenil-3-il]carbonilo}acetidin-3-il)piperazina MS m/z ($M+H^+$) 501,0

Comp.	Nombre y datos del compuesto
5	1250 1-{1-[(4'-Metoxibifenil-3-il)carbonilo]acetidin-3-il}-4- (1,3-tiazol-4-ilcarbonilo)piperazina MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 563,0
10	1091 1-{1-[(4'-Metoxibifenil-3-il)carbonilo]acetidin-3-il}-4- (1,3-tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 463,0
15	1093 1-(1,3-Tiazol-2-ilcarbonilo)-4-(1-{3'- (trifluorometilo)bifenil-3-il}carbonilo)acetidin-3-il)piperazina MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 501,0
20	1124 1-{1-[(3'-Fluorobifenil-3-il)carbonilo]acetidin-3-il}-4- (1,3-tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 451,0
25	1117 1-{1-[(2',4'-Difluorobifenil-3-il)carbonilo]acetidin-3-il}-4- (1,3-tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina 1H NMR (300 MHz, CD ₃ OD): δ 7,97 (d, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,66-7,75 (m, 2H), 7,50-7,64 (m, 2H), 7,05- 7,16 (d, 1H), 4,24-4,75 (m, 6H), 3,83-4,06 (m, 3H), 3,02- 3,18 (m, 4H) MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 469,0
30	1188 1-(1,3-Tiazol-4-ilcarbonilo)-4-(1-{3'- (trifluorometilo)bifenil-3-il}carbonilo)acetidin-3-il)piperazina MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 501,0
35	1228 1-{1-[(3'-Fluorobifenil-3-il)carbonilo]acetidin-3-il}-4- (1,3-tiazol-4-ilcarbonilo)piperazina MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 451,0
40	1239 1-{1-[(2',4'-Difluorobifenil-3-il)carbonilo]acetidin-3-il}-4- (1,3-tiazol-4-ilcarbonilo)piperazina MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 469,0
45	1172 1-{1-[(2-Fluorobifenil-3-il)carbonilo]acetidin-3-il}-4-(1,3- tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 451,0
50	1200 1-{1-[(4-Clorobifenil-3-il)carbonilo]acetidin-3-il}-4-(1,3-tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 467,0
55	1168 1-{1-[(6-Metoxibifenil-3-il)carbonilo]acetidin-3-il}-4- (1,3-tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 463,0
60	1234 1-{1-[(2-Metilbifenil-3-il)carbonilo]acetidin-3-il}-4- (1,3-tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 447,0
65	1240 1-{1-[(2-Fluorobifenil-3-il)carbonilo]acetidin-3-il}-4-(1,3- tiazol-4-ilcarbonilo)piperazina MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 451,0
	1288 1-{1-[(4-Clorobifenil-3-il)carbonilo]acetidin-3-il}-4-(1,3-tiazol-4-ilcarbonilo)piperazina MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 467,0
	1265 1-{1-[(6-Metoxibifenil-3-il)carbonilo]acetidin-3-il}-4- (1,3-tiazol-4-ilcarbonilo)piperazina MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 463,0
	1285 1-{1-[(2-Metoxibifenil-3-il)carbonilo]acetidin-3-il}-4- (1,3-tiazol-4-ilcarbonilo)piperazina MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 447,0
	1208 1-{1-[(4-Fluorobifenil-3-il)carbonilo]acetidin-3-il}-4-(1,3- tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 451,0
	1280 1-{1-[(4-Fluorobifenil-3-il)carbonilo]acetidin-3-il}-4-(1,3- tiazol-4-ilcarbonilo)piperazina MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 451,0
	1144 1-(1,3-Tiazol-2-ilcarbonilo)-4-(1-{5'- (trifluorometilo)bifenil-3-il}carbonilo)acetidin-3-il)piperazina 1H NMR (300 MHz, CD ₃ OD): δ 8,12 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,96 (d, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,67-7,74 (m, 2H), 7,42-7,57 (m, 3H), 4,57-4,74 (m, 3H), 4,38-4,55 (m, 2H), 4,33 (m, 1H), 3,91-4,02 (m, 2H), 3,85 (m, 1H), 3,01-3,13 (m, 4H) MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 501,0

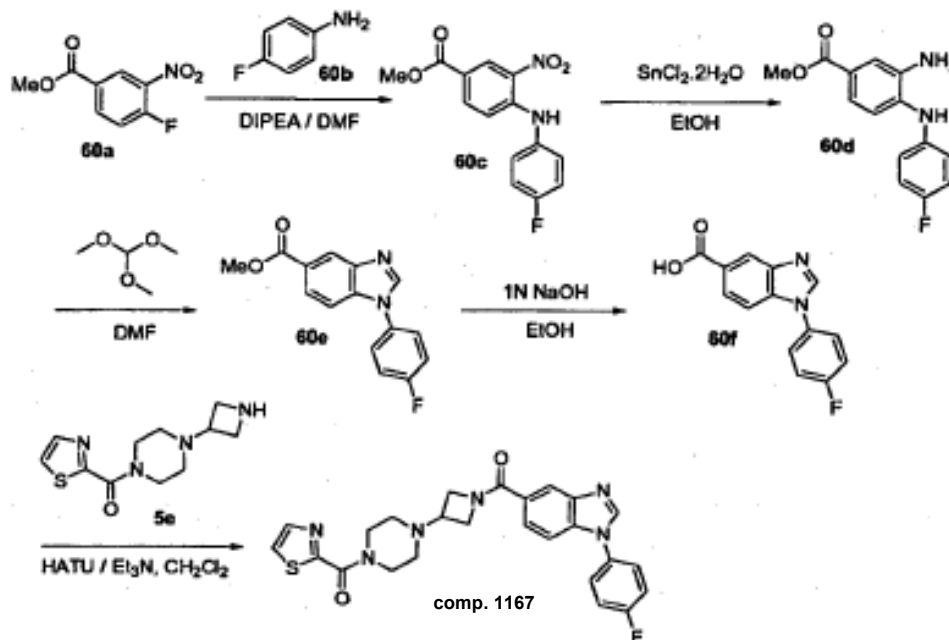
Comp.	Nombre y datos del compuesto
1104	1-{1-[(5-Fluorobifenil-3-il)carbonilo]acetidin-3-il}-4-(1,3-tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina ¹ H NMR (300 MHz, CD ₃ OD): δ 7,97 (d, 1H), 7,88 (d, 1H), 7,64-7,74 (m, 3H), 7,56-7,63 (dt, 1H), 7,35-7,53 (m, 4H), 4,31-4,83 (m, 6H), 3,94-4,10 (m, 3H), 3,19-3,27 (m, 4H) MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 451,0
1259	1-(1,3-Tiazol-4-ilcarbonilo)-4-{1-[[5-(trifluorometilo)bifenil-3-il]carbonilo]acetidin-3-il}piperazina MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 501,0
1273	1-{1-[(5-Fluorobifenil-3-il)carbonilo]acetidin-3-il}-4-(1,3-tiazol-4-ilcarbonilo)piperazina MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 451,0
1114	1-(Isotiazol-5-ilcarbonilo)-4-{1-[[2-metil-3'-(trifluorometilo)bifenil-4-il]carbonilo]acetidin-3-il}piperazina ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 8,56 (d, 1H); 7,92 (d, 1H); 7,78-7,56 (m, 5H); 7,46 (m, 1H); 4,45 (m, 1H); 4,41-4,19 (m, 3H); 3,94 (bs, 5H); 3,12 (bs, 4H); 2,5 (s, 3H) MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 515,2
1138	1-(1H-Pirrol-2-ilcarbonilo)-4-[1-{4-[5-(trifluorometilo)tiofen-2-il]fenilo}carbonilo]acetidin-3-il}piperazina MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 489
1268	1-(1,3-Tiazol-5-ilcarbonilo)-4-[1-{4-[5-(trifluorometilo)tiofeno-2-il]fenilo}carbonilo]acetidin-3-il}piperazina MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 507,1

Ejemplo 59a

Siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 2, y sustituyendo los reactivos adecuados, materiales de partida y los métodos de purificación conocidos por los expertos en la técnica, se prepararon los siguientes compuestos de la presente invención:

Comp.	Nombre y datos del compuesto
1212	1-{[3-Metil-3'-(trifluorometilo)bifenil-4-il]carbonilo}-4-[1-(1,3-tiazol-4-ilcarbonilo)acetidin-3-il]piperazina MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 515,12
1136	1-[1-(1,3-Tiazol-4-ilcarbonilo)acetidin-3-il]-4-{4-[5-(trifluorometilo)tiofen-2-il]fenilo}carbonilo}piperazina MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 507,05
1260	1-{[3-Metil-3'-(trifluorometilo)bifenil-4-il]carbonilo}-4-[1-(1,3-tiazol-2-ilcarbonilo)acetidin-3-il]piperazina MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 515,2
1161	1-[1-(1,3-Tiazol-2-ilcarbonilo)acetidin-3-il]-4-{4-[5-(trifluorometilo)tiofen-2-il]fenilo}carbonilo}piperazina MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 507,1
1162	1-[1-(1H-Pirrol-2-ilcarbonilo)acetidin-3-il]-4-{4-[5-(trifluorometilo)tiofen-2-il]fenilo}carbonilo}piperazina MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 489,2

Ejemplo 60



A. **Metil 4-((4-fluorofenilo)amina)-3-nitrobenzoato, 60c.** Una mezcla de metil 4-flúor-3-nitrobenzoato **60a** (1g, 5,02 mmol), 4-fluoroanilina **60b** (4,34 mL, 5,02 mmol) y DIPEA (1,04 mL, 6,03 mmol) en DMF (10mL) se agitó, a temperatura ambiente, durante 2 h. Se añadió agua a la mezcla; el sólido obtenido se filtró, se lavó con agua y se secó. El producto crudo **60c** se usó en la reacción siguiente sin más purificación.

B. **Metil 3-amina-4-((4-fluorofenilo)amina)benzoato, 60d.** Una mezcla de **60c** (1,4 g, 4,8 mmol) y $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (4,9 g, 21,7 mmol) en EtOH (50mL) se agitó a 80°C. Después de 4 h, la mezcla se enfrió a una temperatura ambiente y se añadió lentamente a NaHCO_3 acuoso saturado. El sólido se filtró y se lavó con H_2O . El sólido se trituroó con EtOAc y el filtrado se concentró. El producto crudo **60d** se usó en la reacción siguiente sin más purificación. MS m/z ($\text{M}+\text{H}^+$) 261,1.

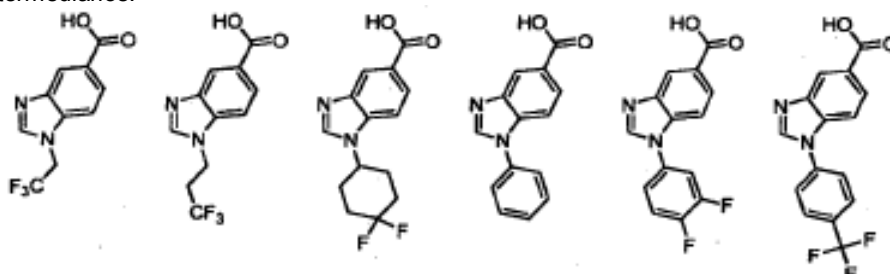
C. **Metil 1-(4-fluorofenil)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxilato, 60e.** Una mezcla de **60d** (0,18 g, 0,693 mmol) y ortoformiato de trimetilo (0,7 mL, 6,39 mmol) en DMF (2 mL) se agitó durante 5 h y después se enfrió hasta la temperatura ambiente. Se añadió agua a la mezcla. El sólido obtenido se filtró, se lavó, con agua, y se secó.

El producto crudo **60e** se usó en la reacción siguiente sin más purificación. MS m/z ($\text{M}+\text{H}^+$) 271,1.

D. **1-(4-Fluorofenil)-1H-benzo[d]imidazol-5-ácido carboxílico, 60f.** A una solución de **60e** (0,18 g, 0,666 mmol) en EtOH (10mL) se añadió NaOH 1N acuoso (2,5 mL, 2,5 mmol). La mezcla se agitó, a temperatura ambiente, durante 4 d. El disolvente se evaporó y se añadió HCl 1N acuoso, seguido de la extracción con EtOAc. La capa orgánica se secó con MgSO_4 y se concentró. El producto crudo **60f** se purificó por cromatografía preparativa en fase inversa. MS m/z ($\text{M}+\text{H}^+$) 257,1.

E. **1-(4-Fluorofenilo)-5-({3-[4-(1,3-tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)-1H-bencimidazol, Comp. 1167.** A una solución de **5e** (0,058 g, 0,178 mmol) y HATU (0,081 g, 0,214 mmol) en CH_2Cl_2 (3 mL) se añadió Et_3N (0,099 mL, 0,713 mmol). La mezcla se agitó, a temperatura ambiente, durante 30 min, y después se añadió **60f** (0,050g, 0,196 mmol). La mezcla reacción se agitó, a temperatura ambiente, durante la noche. Se añadió agua (6 mL) a la mezcla, que después se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó con MgSO_4 y se concentró. El producto crudo **Comp. 1167** se purificó por cromatografía preparativa en fase inversa. MS m/z ($\text{M}+\text{H}^+$) 491,2.

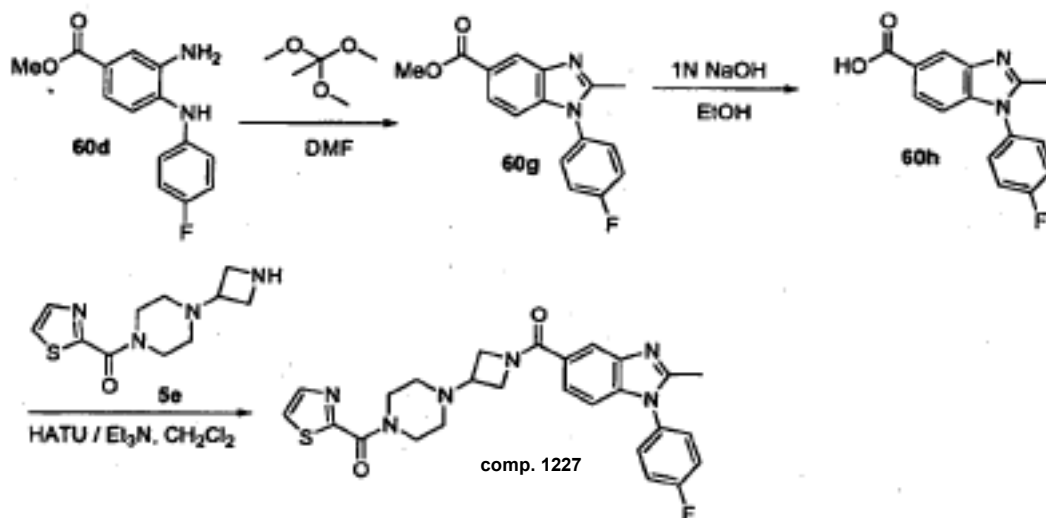
Siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 60 y sustituyendo los reactivos adecuados, materiales de partida y los métodos de purificación conocidos por los expertos en la técnica, se prepararon los siguientes compuestos intermedios.



Siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 60, y sustituyendo los reactivos adecuados, materiales de partida y los métodos de purificación conocidos por los expertos en la técnica, se prepararon los siguientes compuestos de la presente invención.

Comp.	Nombre y datos del compuesto
1186	1-(3,4-Difluorofenil)-5-({3-[4-(1,3-tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)-1H-bencimidazol MS m/z ($M+H^+$) 509,2
1064	5-({3-[4-(1,3-Tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)-1-[4-(trifluorometilo)fenil]-1H-bencimidazol 1H NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 8,82 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,96-8,03 (m, 3H), 7,86-7,95 (m, 3H), 7,76-7,85 (m, 2H), 7,08 (d, 1H), 4,36-4,86 (m, 6H), 3,97-4,16 (m, 3H), 3,32- 3,42 (m, 4H) MS m/z ($M+H^+$) 541,2
761	5-({3-[4-(1,3-Tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)-1-(2,2,2-trifluoroetilo)-1H-bencimidazol MS m/z ($M+H^+$) 479,1
780	5-({3-[4-(1,3-Tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)-1-(3,3,3-trifluoropropilo)-1H-bencimidazol MS m/z ($M+H^+$) 493,2
759	1-(4,4-Difluorociclohexilo)-5-({3-[4-(1,3-tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)-1H-bencimidazol MS m/z ($M+H^+$) 515,2
1281	1-Fenil-5-({3-[4-(1,3-tiazol-4-ilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)-1H-bencimidazol MS m/z ($M+H^+$) 473,2
1274	1-(4-Fluorofenil)-5-({3-[4-(1,3-tiazol-4-ilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)-1H-bencimidazole MS m/z ($M+H^+$) 491,2
1270	1-(3,4-Difluorofenil)-5-({3-[4-(1,3-tiazol-4-ilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)-1H-bencimidazole MS m/z ($M+H^+$) 509,1
1231	5-({3-[4-(1,3-Tiazol-4-ilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)-1-[4-(trifluorometilo)fenil]-1H-bencimidazol MS m/z ($M+H^+$) 541,2
841	5-({3-[4-(1,3-Tiazol-4-ilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)-1-(2,2,2-trifluoroetilo)-1H-bencimidazol MS m/z ($M+H^+$) 479,1
851	5-({3-[4-(1,3-Tiazol-4-ilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)-1-(3,3,3-trifluoropropilo)-1H-bencimidazol MS m/z ($M+H^+$) 493,2
834	1-(4,4-Difluorociclohexilo)-5-({3-[4-(1,3-tiazol-4-ilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)-1H-bencimidazol MS m/z ($M+H^+$) 515,2
1207	1-Fenil-5-({3-[4-(1,3-tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)-1H-bencimidazol MS m/z ($M+H^+$) 473

Ejemplo 60a

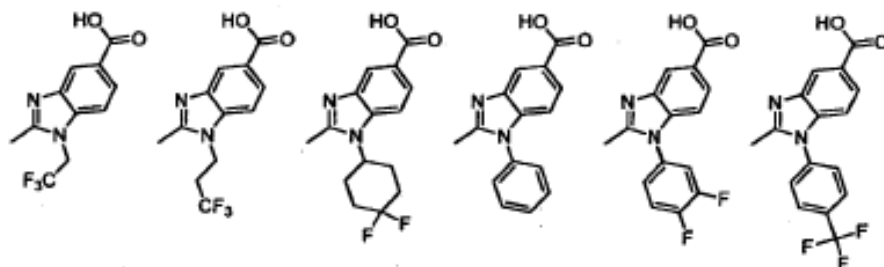


F. **Metil 2-metil-1-(4-fluorofenil)-1H-benzo[d]imidazol-5- carboxilato, 60g.** El compuesto indicado **60g** se preparó usando el método descrito en el ejemplo 60, sustituyendo el ortoacetato de trimetilo por ortoformiato de trimetilo en el paso C. El producto crudo **60g** se usó en la reacción siguiente sin más purificación. MS m/z ($M+H^+$) 285,1.

G. **2-Metil-1-(4-fluorofenil)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxilato, 60h.** El compuesto indicado **60g** se preparó usando el método descrito en el ejemplo 60, sustituyendo **60g** por 60e en el paso D. El producto crudo **60h** se usó en la reacción siguiente sin más purificación. MS m/z ($M+H^+$) 271,2.

H. **Comp. 1227.** El compuesto indicado **Comp. 1227** se preparó usando el método descrito en el ejemplo 60, sustituyendo **60h** por **60f** en el paso E. El producto crudo **Comp. 1227** se purificó por cromatografía preparativa en fase inversa. MS m/z ($M+H^+$) 505,2.

Siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 60a y sustituyendo los reactivos adecuados, materiales de partida y los métodos de purificación conocidos por los expertos en la técnica, se prepararon los siguientes compuestos intermedarios.



Siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 60a, y sustituyendo los reactivos adecuados, materiales de partida y los métodos de purificación conocidos por los expertos en la técnica, se prepararon los siguientes compuestos de la presente invención.

Comp.	Nombre y datos del compuesto
1229	2-Metil-1-fenil-5-({3-[4-(1,3-tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)-1H- bencimidazol MS m/z ($M+H^+$) 487,2
1206	1-(3,4-Difluorofenil)-2-metil-5-({3-[4-(1,3-tiazol-2- ilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)-1H- bencimidazol MS m/z ($M+H^+$) 523,2
1215	2-Metil-5-({3-[4-(1,3-tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)-1-[4-(trifluorometilo)fenil]-1H-bencimidazol MS m/z ($M+H^+$) 555,2

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

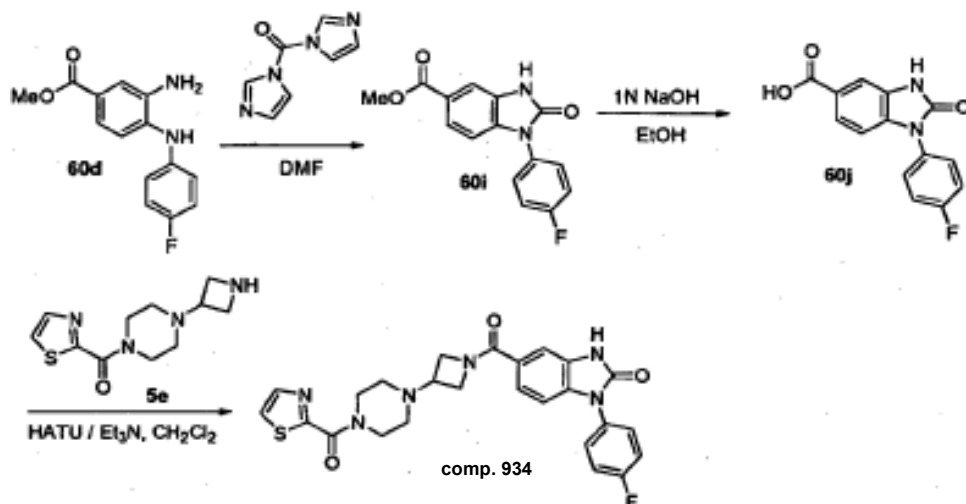
55

60

65

Comp.	Nombre y datos del compuesto
789	2-Metil-5-({3-[4-(1,3-tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)-1-(2,2,2-trifluoroetilo)-1H- bencimidazol MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 493,2
777	2-Metil-5-({3-[4-(1,3-tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)-1-(3,3,3-trifluoropropilo)-1H- bencimidazol MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 507,2
798	1-(4,4-Difluorociclohexilo)-2-metil-5-({3-[4-(1,3-tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)-1H- bencimidazol MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 529,2
1291	1-(4-Fluorofenil)-2-metil-5-({3-[4-(1,3-tiazol-4-ilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)-1H- bencimidazole MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 505,2
1296	2-Metil-1-fenil-5-({3-[4-(1,3-tiazol-4-ilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)-1H- bencimidazol MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 487,2
1264	1-(3,4-Difluorofenil)-2-metil-5-({3-[4-(1,3-tiazol-4-ilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)-1H- bencimidazole MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 523,2
1289	2-Metil-5-({3-[4-(1,3-tiazol-4-ilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)-1-[4-(trifluorometilo)fenilo]-1H-bencimidazol MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 555,2
858	2-Metil-5-({3-[4-(1,3-tiazol-4-ilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)-1-(2,2,2-trifluoroetilo)-1H- bencimidazol MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 493,2
866	2-Metil-5-({3-[4-(1,3-tiazol-4-ilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)-1-(3,3,3-trifluoropropilo)-1H- bencimidazol MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 507,1
1506	1-(4,4-Difluorociclohexilo)-2-metil-5-({3-[4-(1,3-tiazol-4-ilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)-1H- bencimidazol MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 529,2
635	2-Metil-1-fenil-5-({3-[4-(fenilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)-1H-bencimidazol MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 480

Ejemplo 60b

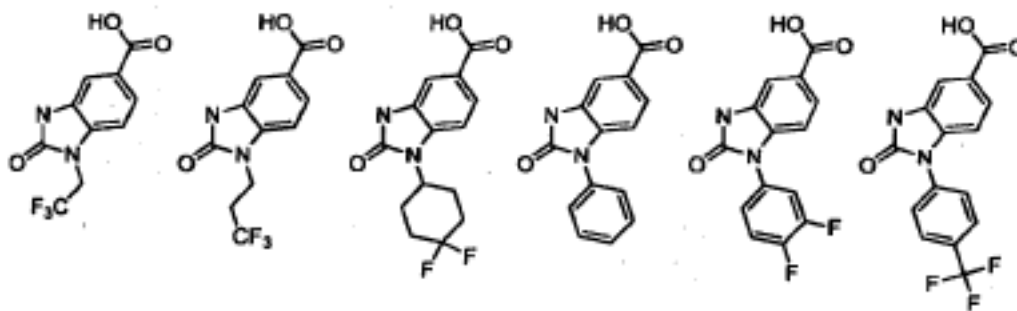


I. **Metil 1-(4-fluorofenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-5- carboxilato, 60i.** Una mezcla de **60d** (0,20 g, 0,826 mmol) y 1,1'- carbonildiimidazol (0,535 g, 3,3 mmol) en DMF (8 mL) se calentó a 90°C durante 2 h. El disolvente se eliminó y el residuo se trituró con agua (15 mL). El resultado obtenido se recogió por filtración y se lavó diversas veces con agua. El producto crudo **60i** se usó en la reacción siguiente sin más purificación. MS m/z ($M+H^+$) 287,1.

J. **1-(4-Fluorofenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-5- carboxilato, 60j.** El compuesto indicado **60j** se preparó usando el método descrito en el ejemplo 60, sustituyendo **60i** por **60e** en el paso D. El producto crudo **60j** se usó en la reacción siguiente sin purificación. MS m/z ($M+H^+$) 273,1.

K. **1-(4-Fluorofenilo)-5-({3-[4-(1,3-tiazol-2-ilcarbonyl)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona, Comp. 934.** El compuesto indicado Comp. 934 se preparó usando el método descrito en el ejemplo 60, sustituyendo **60j** por **60f** en el paso E. El producto crudo **Comp. 934** se purificó por cromatografía preparativa en fase inversa. MS m/z ($M+H^+$) 507,1.

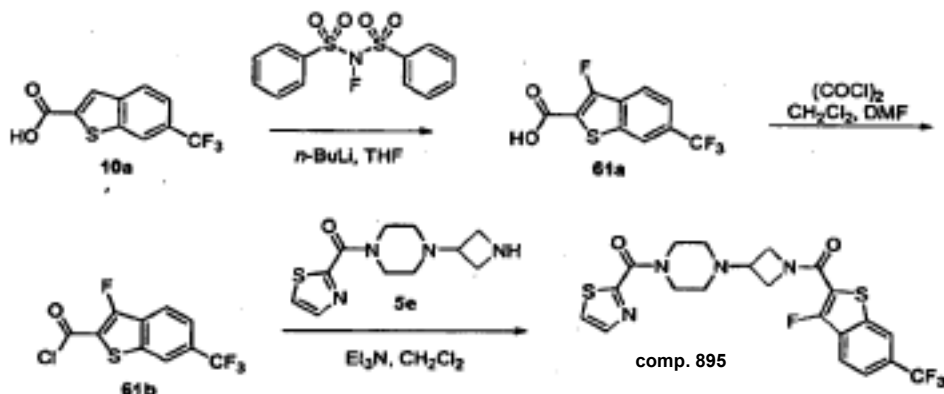
Seguendo el procedimiento descrito en el ejemplo 60b y sustituyendo los reactivos adecuados, materiales de partida y los métodos de purificación conocidos por los expertos en la técnica, se prepararon los siguientes compuestos intermedios.



Seguendo el procedimiento descrito en el ejemplo 60b, y sustituyendo los reactivos adecuados, materiales de partida y los métodos de purificación conocidos por los expertos en la técnica, se prepararon los siguientes compuestos de la presente invención.

Comp.	Nombre y datos del compuesto
5	933 1 -Fenil-5-({3-[4-(1,3-tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona ¹ H NMR (300 MHz, CD3OD): δ 7,97 (d, 1H), 7,88 (d, 1H), 7,56-7,66 (m, 2H), 7,46-7,55 (m, 4H), 7,42 (dd, 1H), 7,08 (d, 1H), 4,26-4,81 (m, 6H), 3,93-4,10 (m, 3H), 3,18-3,27 (m, 4H) MS m/z (M+H ⁺) 489,1
10	932 1-(4,4-Difluorociclohexilo)-5-({3-[4-(1,3-tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona MS m/z (M+H ⁺) 531,0
15	935 1-(3,4-Difluorofenil)-5-({3-[4-(1,3-tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona MS m/z (M+H ⁺) 525,1
20	936 5-({3-[4-(1,3-Tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)-1-[4-(trifluorometilo)fenil]-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona MS m/z (M+H ⁺) 557,0
25	937 5-({3-[4-(1,3-Tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)-1-(2,2,2-trifluoroetilo)-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona MS m/z (M+H ⁺) 495,1
30	938 5-({3-[4-(1,3-Tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)-1-(3,3,3-trifluoropropilo)-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona MS m/z (M+H ⁺) 509,1
35	939 1-Fenil-5-({3-[4-(1,3-tiazol-4-ilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona MS m/z (M+H ⁺) 489,1
40	940 1-[4-Fluorofenil]-5-({3-[4-(1,3-tiazol-4-ilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona MS m/z (M+H ⁺) 507,1
45	941 1-[3,4-Difluorofenil]-5-({3-[4-(1,3-tiazol-4-ilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona MS m/z (M+H ⁺) 525,2
50	942 5-({3-[4-(1,3-Tiazol-4-ilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)-1-[4-(trifluorometilo)fenil]-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona MS m/z (M+H ⁺) 557,2
55	943 5-({3-[4-(1,3-Tiazol-4-ilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)-1-(2,2,2-trifluoroetilo)-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona MS m/z (M+H ⁺) 495,2
60	944 5-({3-[4-(1,3-Tiazol-4-ilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)-1-(3,3,3-trifluoropropilo)-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona MS m/z (M+H ⁺) 509,2
65	945 1-(4,4-Difluorociclohexilo)-5-({3-[4-(1,3-tiazol-4-ilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona MS m/z (M+H ⁺) 531,2

Ejemplo 61



A. **3-Flúor-6-trifluorometilo-benzo[b]tiofeno-2-ácido carboxílico, 61a**. Una solución de 6-trifluorometilo-benzo[b]tiofeno-2-ácido carboxílico **10a** (2,031 mmol, 0,50 g) en THF (8 mL) a -70°C se trató con una solución 1,6 M de $n\text{-BuLi}$ en hexanos (4,26 mmol, 2,66 mL). Después de una hora a -70°C , se añadió lentamente N-fluorobencenosulfonimida (2,64 mmol, 0,833 g) en THF (2 mL) y la reacción se calentó hasta la temperatura ambiente. Después de 1 h, la mezcla fue dividida en HCl diluido acuoso y EtOAc. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera y se concentró. El residuo se trituroó con CH_2Cl_2 . El producto blanco sucio obtenido se filtró y se recogió para dar **61a**.

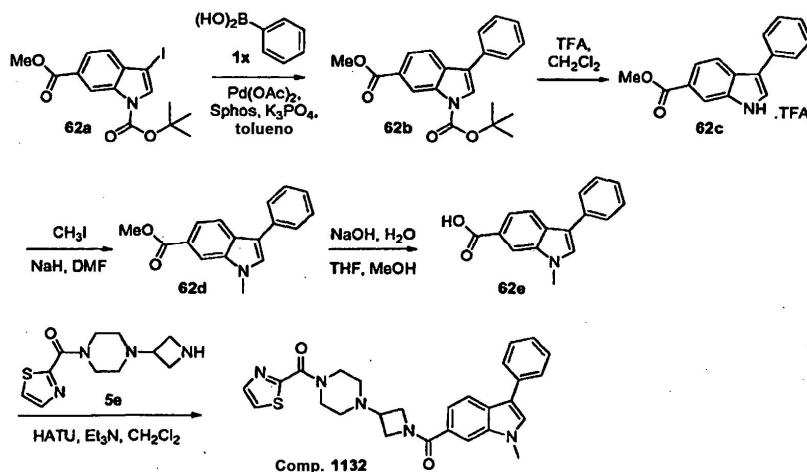
B. **3-Flúor-6-trifluorometilo-benzo[b]tiofeno-2-cloruro de carbonilo, 61b**. El compuesto indicado **61b** se preparó usando el método descrito en el ejemplo 10, sustituyendo **61a** por **10a** en el paso A.

C. **1-(1-([3-Flúor-6-(trifluorometilo)-1-benzotiofeno-2-il]carbonilo)acetidin-3-il)-4-(1,3-tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina, Comp. 895**. El compuesto indicado **Comp. 895** se preparó usando el método descrito en el ejemplo 10, sustituyendo **61b** por **10b** en el paso B. MS m/z ($\text{M}+\text{H}^+$) 499.

Siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 61, y sustituyendo los reactivos adecuados, materiales de partida y los métodos de purificación conocidos por los expertos en la técnica, se prepararon los siguientes compuestos de la presente invención:

Comp.	Nombre y datos del compuesto
653	1-(1-([3-Flúor-6-(trifluorometilo)-1-benzotiofeno-2-il]carbonilo)acetidin-3-il)-4-(1,3-tiazol-4-ilcarbonilo)piperazina MS m/z ($\text{M}+\text{H}^+$) 499
509	1-(1-([3-Flúor-6-(trifluorometilo)-1-benzotiofeno-2-il]carbonilo)acetidin-3-il)-4-(fenilcarbonilo)piperazina MS m/z ($\text{M}+\text{H}^+$) 492

Ejemplo 62



A. **1-tert-Butilo 6-metil 3-fenil-1H-indol-1,6-dicarboxilato, 62b.** Una mezcla de 1-tert-butilo 6-metil 3-yodo-1H-indol-1,6-dicarboxilato **62a** (5,02 mmol, 2,016 g), ácido fenilborónico **1x** (7,53 mmol, 0,92 g), Pd(OAc)₂ (0,402 mmol, 90 mg), Sphos 0,904 mmol, (0,37 g) y K₃PO₄ (10,1 mmol, 2,13g) en tolueno (10 mL) en vial de reacción sellado se agitó, a temperatura ambiente, durante 2 min, y después se calentó a 90 °C bajo N₂ durante 4 h. La mezcla reacción se templó con EtOAc y agua. La capa orgánica se concentró y se purificó por cromatografía en columna flash (gel de sílice, 8% EtOAc/hexanos). El producto pretendido se recogió como un sólido amarillo claro que se lavó con una pequeña cantidad de hexanos para obtener **62b**, como un sólido blanco.

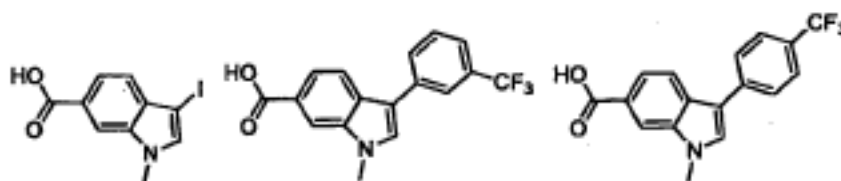
B. **Metil 3-fenil-1H-indol-6-carboxilato sal TFA, 62c.** A una solución de 1-tert-butilo 6-metil 3-fenil-1H-indol-1,6-dicarboxilato **62b** (4,04 mmol, 1,42 g) en CH₂Cl₂ (8 mL) se añadió 6 mL de TFA. La solución obtenida se agitó durante 3 h. Después, esta mezcla se concentró y se lavó con hexanos para obtener **62c**.

C. **Metil 1-metil-3-fenil-1H-indol-6-carboxilato, 62d.** Se añadió, por partes, NaH (dispersión del 60% en aceite mineral, 4,52 mmol, 186 mg) a una solución de metil 3-fenil-1H-indol-6-carboxilato sal TFA **62c** (2,07 mmol, 757 mg) en DMF a 0 °C y la mezcla se agitó durante 20 min. Se añadió yoduro de metilo (2,28 mmol, 0,14 mL) y la mezcla reacción se mantuvo a 0 °C durante 1 h. Después, se añadió agua y la reacción se extrajo con EtOAc. Los orgánicos se concentraron y se purificaron por cromatografía en columna flash (gel de sílice, 15% EtOAc/hexanos) para obtener **62d**.

D. **1-Metil-3-fenil-1H-indol-6-ácido carboxílico, 62e.** El compuesto indicado **62e** se preparó usando el método descrito en el ejemplo 29, sustituyendo **62d** por **29c** en el paso B.

E. **1-Metil-3-fenil-6-((3-(4-(1,3-tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina-1-il)acetidin-1-il)carbonilo)-1H-indol, Comp. 1132.** El compuesto indicado **Comp. 1132** se preparó usando el método descrito en el ejemplo 9, sustituyendo **62d** por **9c** en el paso D. MS *m/z* (M+H⁺) 486.

Siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 62 y sustituyendo los reactivos adecuados, materiales de partida y los métodos de purificación conocidos por los expertos en la técnica, se prepararon los siguientes compuestos intermedios:

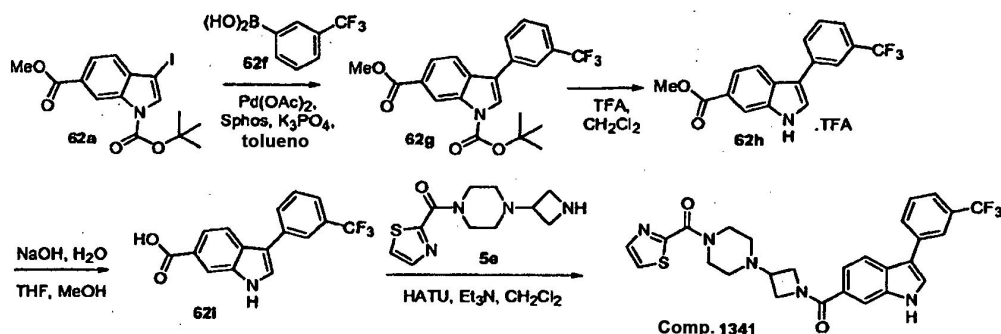


Siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 62, y sustituyendo los reactivos adecuados, materiales de partida y los métodos de purificación conocidos por los expertos en la técnica, se prepararon los siguientes compuestos de la presente invención:

Comp.	Nombre y datos del compuesto
701	3-Yodo-1-metil-6-((3-[4-(1,3-tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il)carbonilo)-1H-indol MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 536
1084	1-Metil-6-((3-[4-(1,3-tiazol-4-ilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il)carbonilo)-3-[3-(trifluorometilo)fenil]- 1H-indol MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 554
1148	1-Metil-6-((3-[4-(1,3-tiazol-4-ilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il)carbonilo)-3-[4-(trifluorometilo)fenil]- 1H-indol MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 554
1100	1-Metil-6-((3-[4-(1,3-tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il)carbonilo)-3-[3-(trifluorometilo)fenil]- 1H-indol MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 554
1347	1-Metil-6-((3-[4-(1,3-tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il)carbonilo)-3-[4-(trifluorometilo)fenil]- 1H-indol MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 554

Comp.	Nombre y datos del compuesto
1155	1-Metil-3-fenil-6-({3-[4-(1,3-tiazol-4-ilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)-1H-indol MS m/z ($M+H^+$) 486
593	1-Metil-6-({3-[4-fenilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)-3-[3-(trifluorometilo)fenilo]-1H-indol MS m/z ($M+H^+$) 547
585	1-Metil-3-fenil-6-({3-[4-(fenilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)-1H-indol MS m/z ($M+H^+$) 479

Ejemplo 62a



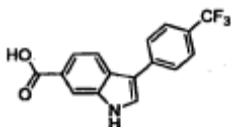
F. 1-*tert*-Butilo 6-metil 3-(3-(trifluorometilo)fenil)-1H-indol-1,6- dicarboxilato, **62g**. El compuesto indicado **62g** se preparó usando el método descrito en el ejemplo 62, sustituyendo **62f** por **1x** en el paso A.

G. Metil 3-(3-(trifluorometilo)fenil)-1H-indol-6-carboxilato sal TFA, **62h**. El compuesto indicado **62h** se preparó usando el método descrito en el ejemplo 62, sustituyendo **62g** por **62b** en el paso B.

H. 3-(3-(Trifluorometilo)fenil)-1H-indol-6-ácido carboxílico, **62i**. El compuesto indicado se preparó usando el método descrito en el ejemplo 62, sustituyendo **62h** por **62e** en el paso D.

E. 6-({3-[4-(1,3-Tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)-3-[3-(trifluorometilo)fenil]-1H-indol, **Comp. 1341**. El compuesto indicado **Comp. 1341** se preparó usando el método descrito en el ejemplo 9, sustituyendo **62i** por **9c** en el paso D. MS m/z ($M+H^+$) 540.

Siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 62a y sustituyendo los reactivos adecuados, materiales de partida y los métodos de purificación conocidos por los expertos en la técnica, se preparó el siguiente compuesto intermediario:

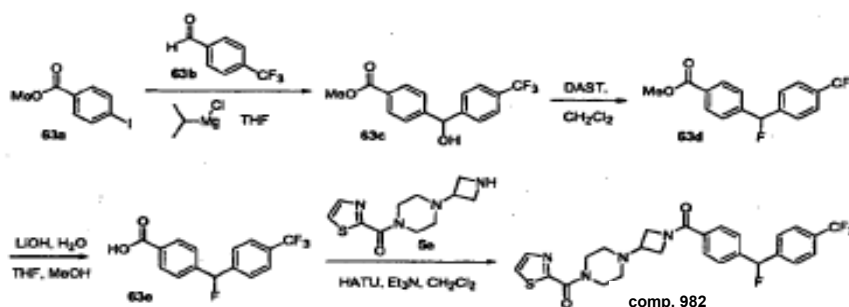


Siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 62a, y sustituyendo los reactivos adecuados, materiales de partida y los métodos de purificación conocidos por los expertos en la técnica, se prepararon los siguientes compuestos de la presente invención:

Comp.	Nombre y datos del compuesto
572	6-({3-[4-(Fenilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)-3-[3-(trifluorometilo)fenilo]-1H-indol MS m/z ($M+H^+$) 533
634	6-({3-[4-(Fenilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)-3-[4-(trifluorometilo)fenilo]-1H-indol MS m/z ($M+H^+$) 533
1340	6-({3-[4-(1,3-Tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)-3-[4-(trifluorometilo)fenil]-1H-indol MS m/z ($M+H^+$) 540

Comp.	Nombre y datos del compuesto
1344	6-({3-[4-(1,3-Tiazol-4-ilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)-3-[4-(trifluorometilo)fenil]-1H-indol MS m/z ($M+H^+$) 540
1345	6-({3-[4-(1,3-Tiazol-4-ilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)-3-[3-(trifluorometilo)fenil]-1H-indol MS m/z ($M+H^+$) 540

Ejemplo 63



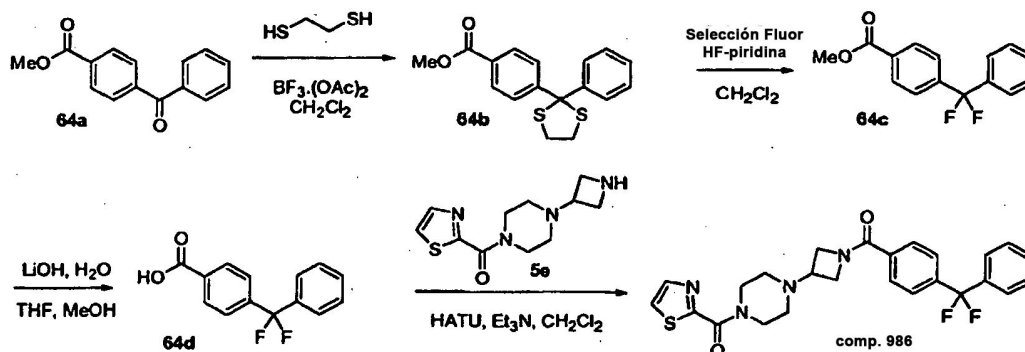
A. **Metil 4-(hidroxi(4-(trifluorometilo)fenilo)metilo)benzoato, 63c.** A una solución de metilo 4-iodobenzoato **63a** (8 mmol, 2,1 g) en 10 mL de THF seco se añadió gota a gota cloruro de magnesio *i*-propilo (2M en THF, 8,4 mmol, 4,2 mL) bajo N_2 a $-20^\circ C$. La solución se agitó durante 30 min. El reactivo Grignard formado en THF se añadió después lentamente a una solución de 4-trifluorometilbenzaldehído (8 mmol, 1,1 mL) en THF (20 mL) a $-40^\circ C$. Después de 20 min, la mezcla reacción se calentó lentamente hasta la temperatura ambiente. La reacción se templó con NH_4Cl acuoso saturado y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se concentraron y se purificaron por cromatografía en columna flash (gel de sílice, 15% EtOAc/hexanos) para dar **63c**, como un sólido blanco.

B. **4 Metil 4-(flúor(4-(trifluorometilo)fenilo)metilo)benzoato, 63d.** A una solución del compuesto **63c** (0,97 mmol, 300 mg) en CH_2Cl_2 se añadió gota a gota DAST (1,015 mmol, 0,133 mL) a $-78^\circ C$ bajo N_2 . La reacción se mantuvo a $-78^\circ C$ durante 30 min y después se templó con una solución $NaHCO_3$ acuosa a baja temperatura. Se añadió CH_2Cl_2 adicional a la reacción y se concentró la solución orgánica. El material crudo se purificó por cromatografía en columna flash (gel de sílice, 10% EtOAc/hexanos) para dar **63d**.

C. **4-(Flúor(4-(trifluorometilo)fenilo)metilo)ácido benzoico, 63e.** El compuesto indicado se preparó usando el método descrito en el ejemplo 29, sustituyendo **63d** por **29c** en el paso B.

D. **1-([4-(Flúor(4-(trifluorometilo)fenilo)metilo)fenilo]carbonilo)acetidin-3-il]-4-(1,3-tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina, Comp. 982.** El compuesto indicado **Comp. 982** se preparó usando el método descrito en el ejemplo 9, sustituyendo **63e** por **9c** en el paso D. MS m/z ($M+H^+$) 533.

Ejemplo 64



A. **Metil 4-(2-fenil-1,3-ditioan-2-il)benzoato, 64b.** Metil 4-benzoilbenzoato **64a** (2,08 mmol, 0,50 g) y $BF_3 \cdot OAc_2$ (5,2 mmol, 0,73 mL) se disolvieron en CH_2Cl_2 seco bajo N_2 . Se añadió Etano-1,2-ditio (3,95 mmol, 0,333 mL) y la solución se agitó durante la noche. La mezcla reacción fue dividida en CH_2Cl_2 y agua. La capa orgánica se concentró y se purificó por cromatografía en columna flash (gel de sílice, 10% EtOAc/hexanos) para obtener el compuesto **64b**.

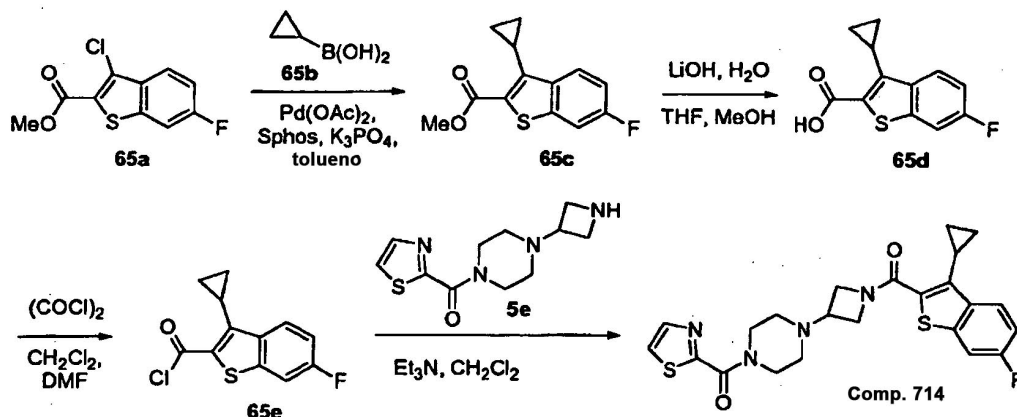
B. **Metil 4-(difluoro(fenilo)metilo)benzoato, 64c.** Selectfluor (1,07 mmol, 381 mg) y reactivo HF-piridina (1,5 mL, HF: Piridina = 70:30 ag%) se disolvieron en CH_2Cl_2 (4 mL), en una botella de polietileno y se enfriaron a $0^\circ C$. Una solución de **64b** (0,512 mmol, 162 mg) en CH_2Cl_2 (2 mL) se añadió lentamente y la

mezcla se agitó durante 45 min a la temperatura ambiente. Cuando TLC indicó el consumo de todo el **64b**, la reacción se diluyó con CH_2Cl_2 . Los orgánicos combinados se secaron con anhidro Na_2SO_4 y se concentraron. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna flash (gel de sílice, 5% EtOAc/hexanos) para obtener el compuesto **64c**, como un aceite limpio.

C. **4-(Difluoro(fenilo)metilo)ácido benzoico, 64d**. El compuesto indicado **64d** se preparó usando el método descrito en el ejemplo 29, sustituyendo **64c** por **29c** en el paso B.

D. **1-(1-((4-(Difluoro(fenilo)metilo)fenilo)carbonilo)acetidin-3-il)-4-(1,3-tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina, Comp. 986**. El compuesto indicado **Comp. 986** se preparó usando el método descrito en el ejemplo 9, sustituyendo **64d** por **9c** en el paso D. MS m/z ($\text{M}+\text{H}^+$) 483.

Ejemplo 65



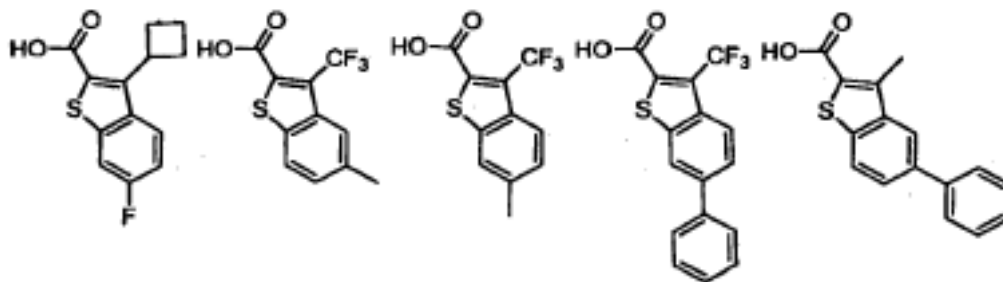
A. **Metil 3-ciclopropilo-6-fluorobenzo[b]tiofeno-2-carboxilato, 65c**. Una mezcla de metil 3-cloro-6-fluorobenzo[b]tiofeno-2-carboxilato **65a** (0,613 mmol, 150 mg), ácido ciclopropilborónico **65b** (0,92 mmol, 79 mg), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (0,09 mmol, 20 mg), SPhos (0,215 mmol, 88mg) y K_3PO_4 (1,23 mmol, 0,26 g) en tolueno (2 mL) se calentó a 100 °C durante 3 h en un recipiente de reacción sellado. La reacción se diluyó con EtOAc y agua. La capa orgánica se concentró y se purificó por cromatografía en columna flash (gel de sílice, 10% EtOAc/hexanos) para dar el compuesto **65c**.

B. **3-Ciclopropilo-6-fluor-benzo[b]tiofeno-2-ácido carboxílico, 65d**. El compuesto indicado **65d** se preparó usando el método descrito en el ejemplo 29, sustituyendo **65c** por **29c** en el paso B.

C. **3-Ciclopropilo-6-fluor-benzo[b]tiofeno-2-cloruro carbonilo, 65e**. El compuesto indicado **65c** se preparó usando el método descrito en el ejemplo 10, sustituyendo **65d** por **10a** en el paso A.

D. **1-{1-[(3-Ciclopropilo-6-fluor-1-benzotiofeno-2-il)carbonilo] acetidin-3-il}-4-(1,3-tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina, Comp. 714**. El compuesto indicado **Comp. 714** se preparó usando el método descrito en el ejemplo 10, sustituyendo **65e** por **10b** en el paso B. MS m/z ($\text{M}+\text{H}^+$) 471.

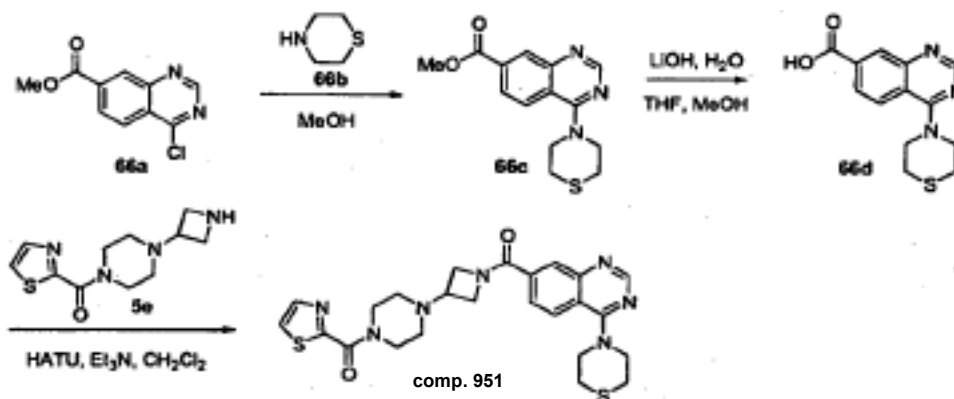
Seguendo el procedimiento descrito en el ejemplo 65 y sustituyendo los reactivos adecuados, materiales de partida y los métodos de purificación conocidos por los expertos en la técnica, se preparó el siguiente compuesto intermediario:



Seguendo el procedimiento descrito en el ejemplo 65, y sustituyendo los reactivos adecuados, materiales de partida y los métodos de purificación conocidos por los expertos en la técnica, se prepararon los siguientes compuestos de la presente invención:

Comp.	Nombre y datos del compuesto
695	1-{1-[(3-Ciclobutilo-6-flúor-1-benzotiofeno-2-il)carbonilo]acetidin-3-il}-4-(1,3-tiazol-2-il)carbonilo)piperazina MS m/z ($M+H^+$) 485
528	1-{1-[(3-Ciclopropilo-6-flúor-1-benzotiofeno-2-il)carbonilo]acetidin-3-il}-4-(fenilcarbonilo)piperazina MS m/z ($M+H^+$) 464
513	1-{1-[(3-Ciclobutilo-6-flúor-1-benzotiofeno-2-il)carbonilo]acetidin-3-il}-4-(fenilcarbonilo)piperazina MS m/z ($M+H^+$) 478
1346	1-{1-[(3-Metil-5-fenil-1-benzotiofeno-2-il)carbonilo]acetidin-3-il}-4-(1,3-tiazol-2-il)carbonilo)piperazina NMR ($CDCl_3$) δ : 7,96 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 7,84-7,93 (m, 2H), 7,62-7,74 (m, 3H), 7,55 (d, $J = 3,2$ Hz, 1H), 7,49 (m, 2H), 7,34-7,44 (m, 1H), 4,12-4,47 (m, 6H), 3,87 (m, 2H), 3,19-3,35 (m, 1H), 2,69 (s, 3H), 2,50 (m, 4H) MS m/z ($M+H^+$) 503
1058	1-{1-[(3-Metil-5-fenil-1-benzotiofeno-2-il)carbonilo]acetidin-3-il}-4-(1,3-tiazol-4-il)carbonilo)piperazina; MS m/z ($M+H^+$) 503
691	1-{1-[(5-Metil-3-(trifluorometilo)-1-benzotiofeno-2-il)carbonilo]acetidin-3-il}-4-(1,3-tiazol-2-il)carbonilo)piperazina; MS m/z ($M+H^+$) 495
737	1-{1-[(5-Metil-3-(trifluorometilo)-1-benzotiofeno-2-il)carbonilo]acetidin-3-il}-4-(1,3-tiazol-4-il)carbonilo)piperazina; MS m/z ($M+H^+$) 495
707	1-{1-[(6-Metil-3-(trifluorometilo)-1-benzotiofeno-2-il)carbonilo]acetidin-3-il}-4-(1,3-tiazol-2-il)carbonilo)piperazina; MS m/z ($M+H^+$) 495
712	1-{1-[(6-Metil-3-(trifluorometilo)-1-benzotiofeno-2-il)carbonilo]acetidin-3-il}-4-(1,3-tiazol-4-il)carbonilo)piperazina; MS m/z ($M+H^+$) 495
1098	1-{1-[(6-Fenil-3-(trifluorometilo)-1-benzotiofeno-2-il)carbonilo]acetidin-3-il}-4-(1,3-tiazol-4-il)carbonilo)piperazina; MS m/z ($M+H^+$) 557
1095	1-{1-[(6-Fenil-3-(trifluorometilo)-1-benzotiofeno-2-il)carbonilo]acetidin-3-il}-4-(1,3-tiazol-2-il)carbonilo)piperazina; MS m/z ($M+H^+$) 557
570	1-{1-[(3-Metil-5-fenil-1-benzotiofeno-2-il)carbonilo]acetidin-3-il}-4-(fenilcarbonilo)piperazina; MS m/z ($M+H^+$) 496
510	1-{1-[(6-Metil-3-(trifluorometilo)-1-benzotiofeno-2-il)carbonilo]acetidin-3-il}-4-(fenilcarbonilo)piperazina; MS m/z ($M+H^+$) 488

Ejemplo 66

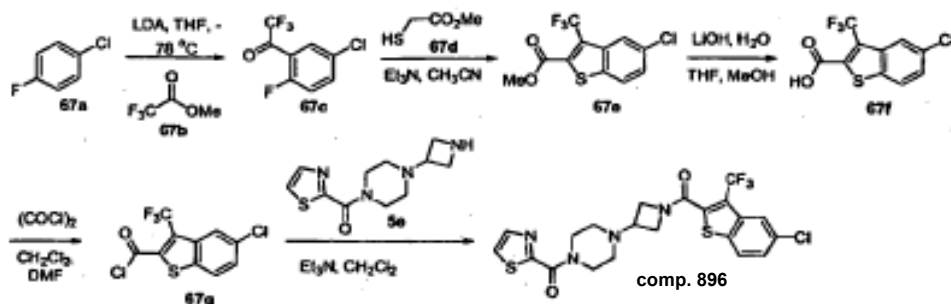


A. **Metil 4-tiomorfolinoquinazolina-7-carboxilato, 66c.** Una solución de metil 4-cloroquinazolina-7-carboxilato **66a** (1,01 mmol, 225 mg) y tiomorfolina **66b** (2,02 mmol, 208 mg) en MeOH (1.6 mL) se agitó durante la noche. El compuesto **66c** (30 mg) se aisló después de la purificación.

B. **4-Tiomorfolinoquinazolina-7-ácido carboxílico, 66d**. El compuesto indicado 66d se preparó usando el método descrito en el ejemplo 29, sustituyendo **66c** por **29c** en el paso B.

C. **7-({3-(4-(1,3-Tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)-4-tiomorfolin-4-ilquinazolina, Comp. 951**. El compuesto indicado **Comp. 951** se preparó usando el método descrito en el ejemplo 9, sustituyendo **66d** por **9c** en el paso D. MS m/z ($M+H^+$) 510.

Ejemplo 67



A. **1-(5-Chloro-2-flúor-fenil)-2,2,2-trifluoro-etanona, 67c**. A una solución de LDA (2,0 M en THF/heptano/etilbenceno, 25,3 mmol, 12,6 mL) en THF seco, se añadió lentamente 1-flúor-4-cloro-benceno **67a** (23,0 mmol, 2,45 mL) a -78 °C. La mezcla se agitó durante 1 h a -78 °C y se añadió etil trifluoroacetato **67b** (25,3 mmol, 3,02 mL). La mezcla reacción se calentó hasta la temperatura ambiente durante la noche y se templó con una solución NH_4Cl acuosa saturada. La mezcla se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos se concentraron y se purificaron por cromatografía en columna flash (gel de sílice, 15% EtOAc/hexanos) para dar una mezcla del compuesto **67c** junto con un regio isomérico por producto, 1-(5-flúor-2-cloro-fenilo)-2,2,2-trifluoro-etanona, en una proporción de 5:1 (**67c** es el producto principal).

B. **Metil 5-cloro-3-(trifluorometilo)benzo[b]tiofeno-2-carboxilato, 67e**. Una solución del compuesto **67c** (6,62 mmol, 1,5 g), metil 2-mercaptoacetato **67d** (6,62 mmol, 0,6 mL) y Et_3N (8,6 mmol, 1,2 mL) en acetonitrilo (12 mL) se calentó a 75 °C durante 4 h. La reacción se diluyó con EtOAc y agua. La capa orgánica se concentró y se purificó por cromatografía en columna flash (gel de sílice, 10% EtOAc/hexanos) para dar el compuesto **67e**.

C. **5-Chloro-3-trifluorometilo-benzo[b]tiofeno-2-ácido carboxílico, 67f**. El compuesto indicado **67f** se preparó usando el método descrito en el ejemplo 29, sustituyendo **67e** por **29c** en el paso B.

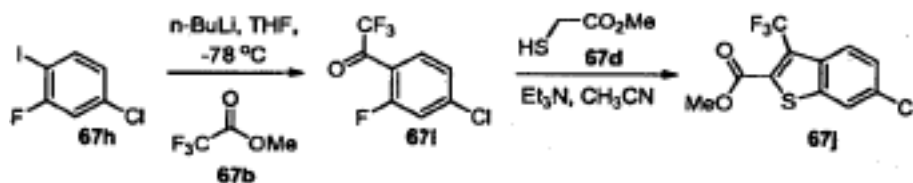
D. **5-Chloro-3-trifluorometilo-benzo[b]tiofeno-2-cloruro de carbonilo, 67g**. El compuesto indicado **65e** se preparó usando el método descrito en el ejemplo 10, sustituyendo **67f** por **10a** en el paso A.

E. **1-(1-({5-Chloro-3-(trifluorometilo)-1-benzotiofeno-2-il}carbonilo)acetidin-3-il)-4-(1,3-tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina**. El compuesto indicado **Comp. 896** se preparó usando el método descrito en el ejemplo 10, sustituyendo **67g** por **10b** en el paso B. MS m/z ($M+H^+$) 515.

Siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 67, y sustituyendo los reactivos adecuados, materiales de partida y los métodos de purificación conocidos por los expertos en la técnica, se prepararon los siguientes compuestos de la presente invención:

Comp.	Nombre y datos del compuesto
673	1-(1-({5-Chloro-3-(trifluorometilo)-1-benzotiofeno-2-il}carbonilo)acetidin-3-il)-4-(1,3-tiazol-4-ilcarbonilo)piperazina MS m/z ($M+H^+$) 515
506	1-(1-({5-Chloro-3-(trifluorometilo)-1-benzotiofeno-2-il}carbonilo)acetidin-3-il)-4-(fenilcarbonilo)piperazina MS m/z ($M+H^+$) 508

Ejemplo 67a



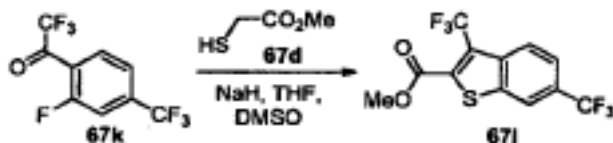
F. 1-(4-Cloro-2-flúor-fenil)-2,2,2-trifluoro-etanona, 67i. A una solución de n-BuLi (1,6 M en hexanos, 4,68 mmol, 2,93 mL) en THF seco, se añadió lentamente 4-cloro-2-flúor-1-yodo-benceno **67h** (3,9 mmol, 1,0 g) a -78 °C bajo N₂. La mezcla se agitó durante 1 h a -78 °C y se añadió etil trifluoroacetato **67b** (0,51 mL, 4,29 mmol). La reacción se calentó hasta la temperatura ambiente durante la noche y se templó con una solución NH₄Cl acuosa saturada. La mezcla se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos se concentraron y se purificaron por cromatografía en columna flash (gel de sílice, 15% EtOAc/hexanos) para dar el compuesto **67i**.

G. Metil 6-cloro-3-(trifluorometilo)benzo[b]tiofeno-2-carboxilato, 67j. El compuesto indicado **67j** se preparó usando el método descrito en el ejemplo 67, sustituyendo **67i** por **67c** en el paso B.

Seguendo el procedimiento descrito en el ejemplo 67, pasos C - E, y sustituyendo los reactivos adecuados, materiales de partida y los métodos de purificación conocidos por los expertos en la técnica, se prepararon los siguientes compuestos de la presente invención:

Comp.	Nombre y datos del compuesto
664	1-(1-[[6-Cloro-3-(trifluorometilo)-1-benzotiofen-2-ilcarbonilo]piperazina il]carbonilo}acetidin-3-il)-4-(1,3-tiazol-2- MS m/z ($M+H^+$) 515
699	1-(1-[[6-Cloro-3-(trifluorometilo)-1-benzotiofen-2-ilcarbonilo]piperazina il]carbonilo}acetidin-3-il)-4-(1,3-tiazol-4- MS m/z ($M+H^+$) 515
512	1-(1-[[6-Cloro-3-(trifluorometilo)-1-benzotiofen-2-(fenilcarbonilo)piperazina il]carbonilo}acetidin-3-il)-4- MS m/z ($M+H^+$) 508

Ejemplo 67b



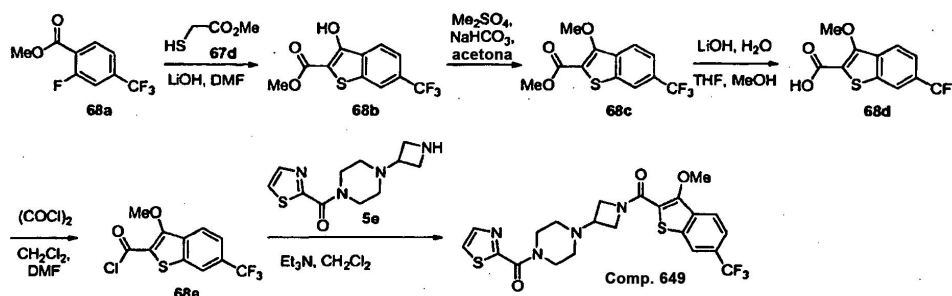
H. **Metil 6-cloro-3-(trifluorometilo)benzo[b]tiofeno-2-carboxilato, 67l.** El compuesto indicado **67l** se preparó usando un método idéntico al descrito en el ejemplo 67, sustituyendo **67k** por **67c**, sustituyendo NaH por Et₃N y sustituyendo THF y DMSO por CH₃CN en el paso B.

Seguendo el procedimiento descrito en el ejemplo 67, pasos C - E, y sustituyendo los reactivos adecuados, materiales de partida y los métodos de purificación conocidos por los expertos en la técnica, se prepararon los siguientes compuestos de la presente invención:

Comp.	Nombre y datos del compuesto
692	1-(Isotiazol-5-ilcarbonilo)-4-(1-([3-metil-6-(trifluorometilo)-1-benzotiofeno-2-il]carbonilo)acetidin-3-il)piperazina ¹ H NMR (CDCl ₃): δ 8,41 (ar, 1H); 8,22 (ar, 1H); 7,98 (m, 1H); 7,65 (m, 1H); 7,48, (m, 1H); 3,83 (bm, 5H); 3,0 1(bm, 4H); 2,5 (s, 3H) MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 477,0
505	1-(1-([3-Metil-6-(trifluorometilo)-1-benzotiofen-2-il]carbonilo)acetidin-3-il)-4-(fenilcarbonilo)piperazina MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 488
899	1-(1-([3-Metil-6-(trifluorometilo)-1-benzotiofen-2-il]carbonilo)acetidin-3-il)-4-(1,3-tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina ¹ H NMR (CDCl ₃ , 400 MHz): δ 8,11 (s, 1 H), 7,83-7,95 (m, 2 H), 7,65 (d, J = 8,6 Hz, 1 H), 7,55 (d, J = 3,1 Hz, 1 H), 3,99-4,67 (m, 6 H), 3,87 (br. s., 2 H), 3,16-3,41 (m, 1 H), 2,66 (s, 3 H), 2,50 (br. s., 4 H), MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 495

Comp.	Nombre y datos del compuesto
899	1-(1-([3-Metil-6-(trifluorometilo)-1-benzotiofen-2-il]carbonilo)acetidin-3-il)-4-(1,3-tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina ¹ H NMR (CDCl ₃ , 400 MHz): δ 8,11 (s, 1 H), 7,83-7,95 (m, 2 H), 7,65 (d, J = 8,6 Hz, 1 H), 7,55 (d, J = 3,1 Hz, 1 H), 3,99-4,67 (m, 6 H), 3,87 (br. s., 2 H), 3,16-3,41 (m, 1 H), 2,66 (s, 3 H), 2,50 (br. s., 4 H), MS m/z (M+H ⁺) 495
674	1-(1-([3-Metil-6-(trifluorometilo)-1-benzotiofen-2-il]carbonilo)acetidin-3-il)-4-(1,3-tiazol-4-ilcarbonilo)piperazina ¹ H NMR (CDCl ₃ , 400 MHz): δ 8,79 (s, 1 H), 8,10 (s, 1 H), 8,03 (s, 1 H), 7,89 (d, J = 8 Hz, 1 H), 7,65 (d, J = 8 Hz, 1 H), 3,80-4,40 (m, 8 H), 3,28 (m, 1 H), 2,66 (s, 3 H), 2,49 (br. s., 4 H), MS m/z (M+H ⁺) 495
657	1-(1-([3-Metil-6-(trifluorometilo)-1-benzotiofen-2-il]carbonilo)acetidin-3-il)-4-(1H-pirrol-2-ilcarbonilo)piperazina ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 8,33 (d, 1H); 8,09 (d, 1H); 7,72 (d, 1H); 6,95 (s, 1H); 6,67 (s, 1H); 6,23 (dd, 1H); 4,59 (bm, 3H); 4,26 (m, 1H); 3,40 (m, 3H); 2,68 (s, 3H) MS m/z (M+H ⁺) 477,1

Ejemplo 68



A. **Metil 3-Hidroxi-6-trifluorometilbenzo[b]tiofeno-2-carboxilato, 68b.** Se añadió LiOH (4,5 mmol, 0,11 g) a una solución de metil 2-flúor-4- trifluorometilbenzoato **68a** (2,25 mmol, 0,50 g) y metil 2-mercaptoacetato **67d** (2,25 mmol, 0,21 mL) en DMF (3 mL) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 30 min y después se calentó hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. Se añadió agua y la solución obtenida se acidificó con HCl 1N acuoso. Los resultados obtenidos se filtraron, se lavaron con agua y se secaron para dar el compuesto **68b**.

B. **Metil 3-metoxi-6-trifluorometilbenzo[b]tiofeno-2-carboxilato, 68c.** Una mezcla del compuesto **68b** (0,543 mmol, 150 mg), sulfato de dimetil (0,608 mmol, 0,058 mL) y bicarbonato de sodio (0,57 mmol, 48 mg) en acetona se calentó y se agitó durante la noche. La mezcla reacción se enfrió y se filtró. El filtrado se concentró y el residuo fue dividido en EtOAc y agua. La solución orgánica se concentró y se purificó por cromatografía en columna flash (gel de sílice, 10% EtOAc/hexanos) para dar el compuesto **68c**.

C. **3-Metoxi-6-trifluorometilbenzo[b]tiofeno-2-ácido carboxílico, 68d.** El compuesto indicado **68d** se preparó usando el método descrito en el ejemplo 29, sustituyendo **68c** por **29c** en el paso B.

D. **3-Metoxi-6-trifluorometilbenzo[b]tiofeno-2-cloruro de carbonilo, 68e.** El compuesto indicado **68e** se preparó usando el método descrito en el ejemplo 10, sustituyendo **68d** por **10a** en el paso A.

E. **1-(1-([3-Metoxi-6-(trifluorometilo)-1-benzotiofeno-2-il]carbonilo)acetidin-3-il)-4-(1,3-tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina, Comp. 649.** El compuesto indicado **Comp. 649** se preparó usando el método descrito en el ejemplo 10, sustituyendo **68e** por **10b** en el paso B. ¹H NMR (CDCl₃): δ 8,05 (s, 1H), 7,83-7,96 (m, 2H), 7,62 (dd, J = 8,4, 1,1 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 4,55-4,45 (m, 2H), 4,24-4,37 (m, 2H), 4,11-4,24 (m, 2H), 4,07 (s, 3H), 3,88 (m, 2H), 3,29 (m, 1H), 2,50 (m, 4H). MS m/z (M+H⁺) 511.

Siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 68, y sustituyendo los reactivos adecuados, materiales de partida y los métodos de purificación conocidos por los expertos en la técnica, se prepararon los siguientes compuestos de la presente invención:

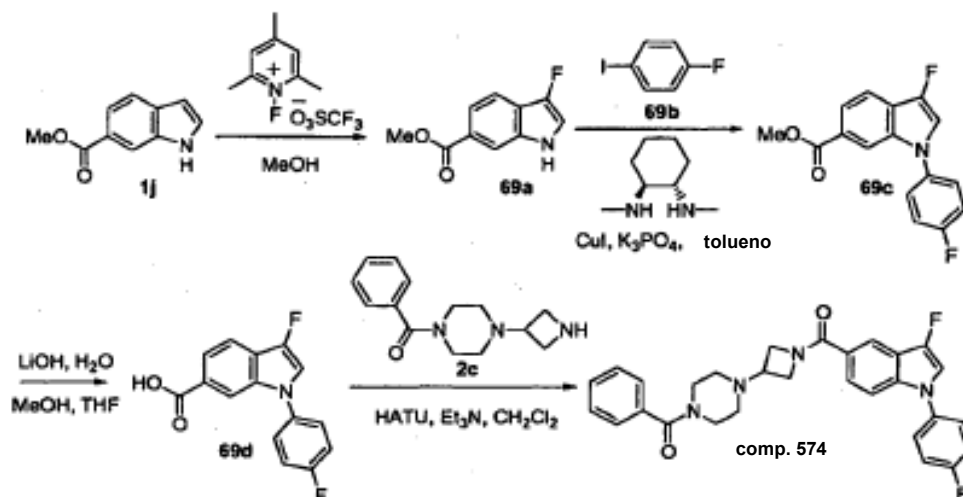
Comp.	Nombre y datos del compuesto
700	1-(1-([3-Metoxi-6-(trifluorometilo)-1-benzotiofeno-2-il]carbonilo)acetidin-3-il)-4-(1,3-tiazol-4-il]carbonilo)piperazina MS m/z ($M+H^+$) 511

Ejemplo 68a

Seguendo el procedimiento descrito en el ejemplo 2, y sustituyendo los reactivos adecuados, materiales de partida y los métodos de purificación conocidos por los expertos en la técnica, se prepararon los siguientes compuestos de la presente invención:

Comp.	Nombre y datos del compuesto
705	1-([3-Metil-6-(trifluorometilo)-1-benzotiofeno-2-il]carbonilo)-4-[1-(1,3-tiazol-4-il]carbonilo)acetidin-3-il]piperazina MS m/z ($M+H^+$) 495,1
704	1-([3-Metil-6-(trifluorometilo)-1-benzotiofeno-2-il]carbonilo)-4-[1-(1,3-tiazol-2-il]carbonilo)acetidin-3-il]piperazina MS m/z ($M+H^+$) 495,1

Ejemplo 69



A. **Metil 3-flúor-1-(4-fluorofenil)-1H-indol-6-carboxilato, 69a.** Una solución de metilo 1H-indol-6-carboxilato **1j** (11,4 mmol, 2,0 g) y triflato de N-flúor-2,4,6-trimetilpiridinio (14,8 mmol, 4,3 g) en MeOH (100 mL) se calentó al refluxo durante 18 h. La mezcla reacción se concentró y se purificó por cromatografía en columna flash (gel de sílice, 15-20% EtOAc/hexanos) para dar el compuesto **69a**, como un sólido blanco sucio.

B. **Metil 3-flúor-1-(4-fluorofenil)-1H-indol-6-carboxilato, 69c.** El compuesto **69a** (0,264 mmol, 51 mg), CuI (0,0264 mmol, 5 mg) y K_3PO_4 (0,66 mmol, 40 mg) se combinaron en un tubo de reacción sellado y el vial se retrolavaron con N_2 . 4-flúor-yodobenceno **69b** (0,264 mmol, 0,0394 mL) y N,N'-dimetilciclohexano-1,2-diamina (0,0792 mmol, 0,0125 mL) se añadieron a través de una jeringuilla, seguidos de tolueno. La mezcla reacción se calentó a 95 °C durante 6 h. La reacción se diluyó con EtOAc y agua. La mezcla reacción se concentró y se purificó por cromatografía en columna flash (gel de sílice, 20% EtOAc/hexanos) para dar el compuesto **69c**.

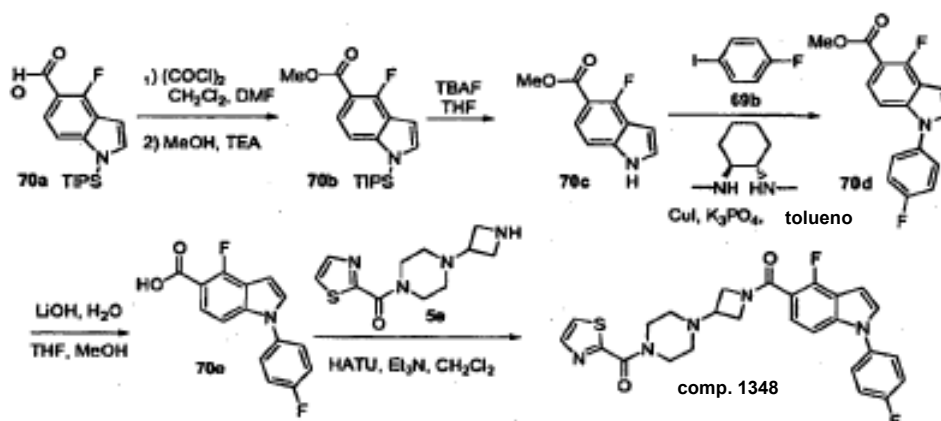
C. **3-Flúor-1-(4-fluorofenil)-1H-indol-6-ácido carboxílico, 69d.** El compuesto indicado **69d** se preparó usando el método descrito en el ejemplo 29, sustituyendo **69c** por **29c** en el paso B.

D. **3-Flúor-1-(4-fluorofenil)-5-([3-[4-(fenilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il]carbonilo)-1H-indol, Comp. 574.** El compuesto indicado **Comp. 574** se preparó usando el método descrito en el ejemplo 9, sustituyendo **69d** por **9c** y sustituyendo **2c** por **5e** en el paso D. MS m/z ($M+H^+$) 501.

Seguendo el procedimiento descrito en el ejemplo 69, y sustituyendo los reactivos adecuados, materiales de partida y los métodos de purificación conocidos por los expertos en la técnica, se prepararon los siguientes compuestos de la presente invención:

Comp.	Nombre y datos del compuesto
589	3-Flúor-1-fenil-5-({3-[4-(fenilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)-1H-indol MS m/z ($M+H^+$) 490

Ejemplo 70



A. **Metil 4-flúor-1-triisopropilsilanilo-1H-indol-5-carboxilato, 70b.** A una solución de 4-flúor-1-triisopropilsilanilo-1H-indol-5-ácido carboxílico **70a** (preparado usando un procedimiento descrito en *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 2956) (8,08 mmol, 2,71 g) en CH_2Cl_2 seco (20 mL) se añadió cloruro de oxalilo (9,69 mmol, 0,82 mL) seguido de DMF (0,81 mmol, 0,063 mL). La reacción se agitó a 0 °C durante 30 min y se concentró. El residuo se disolvió en CH_2Cl_2 (20 mL) y se enfrió a 0 °C. Se añadió Et_3N (40,4 mmol, 5,6 mL), seguido de MeOH añadido lentamente. La mezcla reacción se agitó a 0 °C durante 30 minutos y se concentró. El residuo fue dividido en EtOAc y agua. La capa orgánica se concentró y se purificó por cromatografía en columna flash (gel de sílice, 5% EtOAc/hexanos) para dar el compuesto **70b**.

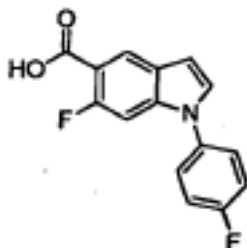
B. **Metil 4-flúor-1H-indol-5-carboxilato, 70c.** Se añadió TBAF (solución 1M en THF, 15,8 mmol, 15,8 mL) a una solución del compuesto **70b** (7,9 mmol, 2,76 g) en THF a 0 °C. Después de 10 min a temperatura ambiente, la reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con salmuera, $NaHCO_3$ saturado y agua. La capa orgánica se concentró y se purificó por cromatografía en columna flash (gel de sílice, 35% EtOAc/hexanos) para obtener el compuesto **70c**.

C. **Metil 4-flúor-1-(4-fluorofenil)-1H-indol-5-carboxilato, 70d.** El compuesto indicado **70d** se preparó usando el método descrito en el ejemplo 69, sustituyendo **70c** por **69a** en el paso B.

D. **4-Flúor-1-(4-flúor-fenil)-1H-indol-5-ácido carboxílico, 70e.** El compuesto indicado **70e** se preparó usando el método descrito en el ejemplo 29, sustituyendo **70d** por **29c** en el paso B.

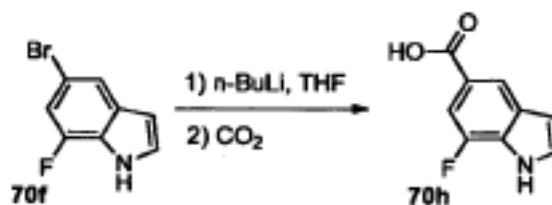
E. **4-Flúor-1-(4-fluorofenil)-5-({3-[4-(1,3-tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)-1H-indol, Comp. 1348.** El compuesto indicado **Comp. 1348** se preparó usando el método descrito en el ejemplo 9, sustituyendo **70e** por **9c** en el paso D. 1H NMR ($CDCl_3$): δ 7,87 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 7,36-7,47 (m, 3H), 7,30 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 7,19-7,27 (m, 3H), 6,81 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 4,52-4,43 (m, 2H), 4,28 (dd, J = 9,9, 7,7 Hz, 1H), 4,16-4,24 (m, 1H), 4,05-4,16 (m, 2H), 3,75-3,95 (m, 2H), 3,27 (m, 1H), 2,38-2,58 (m, 4H). MS m/z ($M+H^+$) 508.

Seguendo el procedimiento descrito en el ejemplo 70 y sustituyendo los reactivos adecuados, materiales de partida y los métodos de purificación conocidos por los expertos en la técnica, se preparó el siguiente compuesto intermediario:



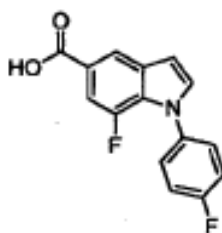
Seguendo el procedimiento descrito en el ejemplo 70, y sustituyendo los reactivos adecuados, materiales de partida y los métodos de purificación conocidos por los expertos en la técnica, se prepararon los siguientes compuestos de la presente invención:

Comp.	Nombre y datos del compuesto
1069	6-Flúor-1-(4-fluorofenil)-5-({3-[4-(1,3-tiazol-4-il)carbonilo]piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)-1H-indol MS m/z ($M+H^+$) 508
1349	6-Flúor-1-(4-fluorofenil)-5-({3-[4-(1,3-tiazol-2-il)carbonilo]piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)-1H-indol MS m/z ($M+H^+$) 508
631	6-Flúor-1-(4-fluorofenil)-5-({3-[4-(fenilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)-1H-indol MS m/z ($M+H^+$) 501
632	4-Flúor-1-fenil-5-({3-[4-(fenilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)-1H-indol MS m/z ($M+H^+$) 501

Ejemplo 70a

F. 7-Flúor-1H-indol-5-ácido carboxílico, 70h. A una solución de 5-bromo-7-fluoroindol **70f** (1,71 mmol, 365 mg) en THF a -60°C se añadió $n\text{-BuLi}$ (solución 1,6 M en hexanos, 5,2 mmol, 3,2 mL). La solución se mantuvo a -60°C durante 4 h y después se vertió en un exceso de hielo seco recién triturado. Se añadió agua y la mezcla se acidificó a $\text{pH} = 4$. La fase orgánica se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en columna flash (gel de sílice, 35% EtOAc/hexanos) para dar el compuesto **70h**.

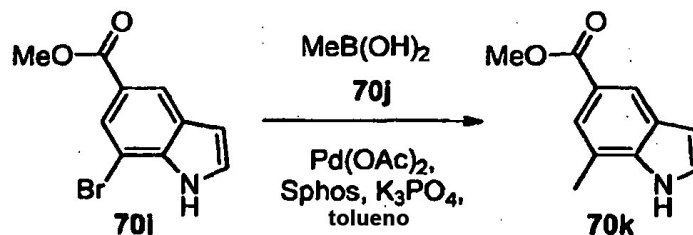
Siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 70 y sustituyendo los reactivos adecuados, materiales de partida y los métodos de purificación conocidos por los expertos en la técnica, se preparó el siguiente compuesto intermediario:



Siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 70, y sustituyendo los reactivos adecuados, materiales de partida y los métodos de purificación conocidos por los expertos en la técnica, se prepararon los siguientes compuestos de la presente invención:

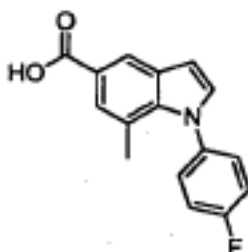
Comp.	Nombre y datos del compuesto
1350	7-Flúor-1-(4-fluorofenil)-5-({3-[4-(1,3-tiazol-2-il)carbonilo]piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)-1H-indol ^1H NMR (CDCl_3): δ 7,88 (d, $J = 3,2$ Hz, 1H), 7,76 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 7,55 (d, $J = 3,2$ Hz, 1H), 7,42 (m, 2H), 7,22- 7,31 (m, 2H), 7,12-7,22 (m, 2H), 6,69-6,81 (m, 1H), 4,53- 4,27 (m, 5H), 4,12 (m, 1H), 3,89-3,83 (m, 2H), 3,26 (m, 1H), 2,50 (m, 4H) MS m/z ($M+H^+$) 508
1111	7-Flúor-1-(4-fluorofenil)-5-({3-[4-(1,3-tiazol-4-il)carbonilo]piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)-1H-indol MS m/z ($M+H^+$) 508

Ejemplo 70b



G. **Metil 7-metil-1H-indol-5-carboxilato, 70k.** El compuesto indicado se preparó usando el método descrito en el ejemplo 65, sustituyendo **70i** por **65a** y sustituyendo **70j** por **65b** en el paso A.

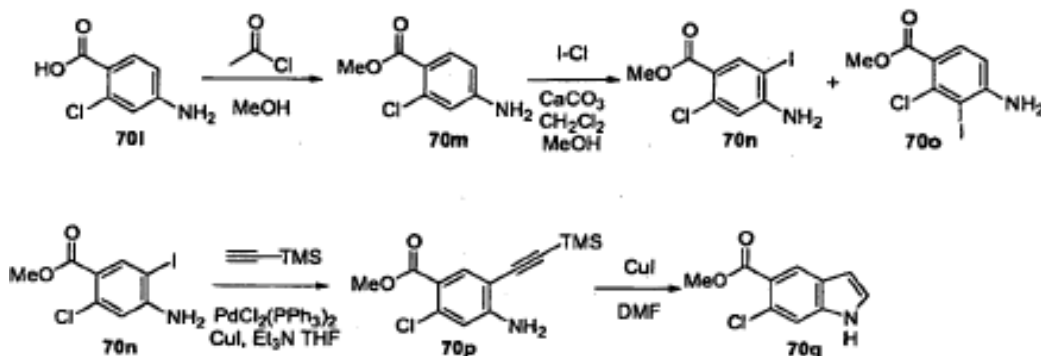
Seguendo el procedimiento descrito en el ejemplo 70 y sustituyendo los reactivos adecuados, materiales de partida y los métodos de purificación conocidos por los expertos en la técnica, se preparó el siguiente compuesto intermediario:



Seguendo el procedimiento descrito en el ejemplo 70, y sustituyendo los reactivos adecuados, materiales de partida y los métodos de purificación conocidos por los expertos en la técnica, se prepararon los siguientes compuestos de la presente invención:

Comp.	Nombre y datos del compuesto
1355	1-(4-Fluorofenil)-7-metil-5-({3-[4-(1,3-tiazol-2-il)carbonilo]piperazina-1-il}acetidin-1-il)carbonilo)-1H-indol $^1\text{H NMR (CDCl}_3\text{)}$: δ 7,88 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,54 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,36 (m, 2H), 7,28 (s, 1H), 7,10-7,21 (m, 3H), 6,67 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 4,55-4,26 (m, 5H), 4,12 (m, 1H), 3,89 (m, 2H), 3,25 (m, 1H), 2,50 (m, 4H), 2,02 (s, 3H) MS m/z ($\text{M}+\text{H}^+$) 504
1076	1-(4-Fluorofenil)-7-metil-5-({3-[4-(1,3-tiazol-4-il)carbonilo]piperazina-1-il}acetidin-1-il)carbonilo)-1H-indol MS m/z ($\text{M}+\text{H}^+$) 504

Ejemplo 70212c



H. **Metil 4-amina-2-cloro-benzoato, 70m.** Se añadió gota a gota cloruro de acetilo (35,2 mmol, 2,5 mL) a una solución agitada de 4-amina-2-cloro-ácido benzoico **70i** (12,9 mmol, 2,22 g) en metanol (50 mL). La

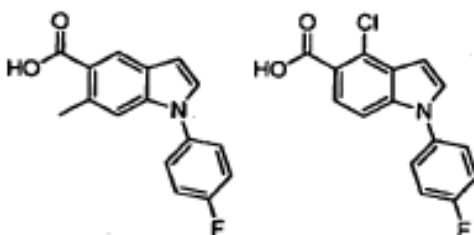
mezcla se calentó al reflujo durante 18 h, se enfrió y se concentró al vacío. El residuo se ha retomado en EtOAc, se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado y salmuera, se secó y se concentró al vacío. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna flash (gel de sílice, 30% EtOAc/hexanos) para dar el compuesto **70m**.

I. **Metil 4-amina-2-cloro-5-yodo-benzoato, 70n**. A una suspensión del compuesto **70m** (1,18 g, 6,38 mmol) y CaCO₃ (12,8 mmol, 1,28 g) en MeOH (13 mL) se añadió gota a gota una solución de monoclóruo de yodo (6,70 mmol, 1,09 g) en CH₂Cl₂ (6 mL), a temperatura ambiente. La mezcla reacción obtenida se agitó, a temperatura ambiente, durante 1,5 h. La mezcla reacción se concentró y después fue dividida en EtOAc y agua. La capa orgánica se concentró y se purificó por cromatografía en columna flash (gel de sílice, 20-25% EtOAc/hexanos) para dar metil 4- amina-2-cloro-5-yodo-benzoato **70n** como producto principal y metil 4-amina-2- cloro-3-yodo-benzoato **70o** como producto secundario.

J. **Metil 4-amina-2-cloro-5-((trimetilsililo)etinilo)benzoato, 70p**. A una mezcla del compuesto **70n** (0,642 mmol, 200 mg), CuI (0,064 mmol, 12,2 mg) y Pd(PPh₃)₂Cl₂ (0,064 mmol, 45mg) en THF (2 mL) se añadió etiniltrimetilsilano (0,963 mmol, 95 mg) seguido de Et₃N (7,19 mmol, 1 mL) bajo N₂. La mezcla reacción se agitó, a temperatura ambiente, durante 1,5 h y después fue dividida en EtOAc y agua. La capa orgánica se concentró y se purificó por cromatografía en columna flash (gel de sílice, 15% EtOAc/hexanos) para dar el compuesto **70p**.

K. **Metil 6-cloro-1H-indol-5-carboxilato, 70q**. Una mezcla del compuesto **70p** (0,532 mmol, 150 mg) y CuI (0,32 mmol, 60 mg) en DMF (1,5 mL) se calentó a 110 °C durante 5 h y después se enfrió a temperatura ambiente. La reacción se templó con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se concentró y se purificó por cromatografía en columna flash (gel de sílice, 15% EtOAc/hexanos) para dar el compuesto **70q**.

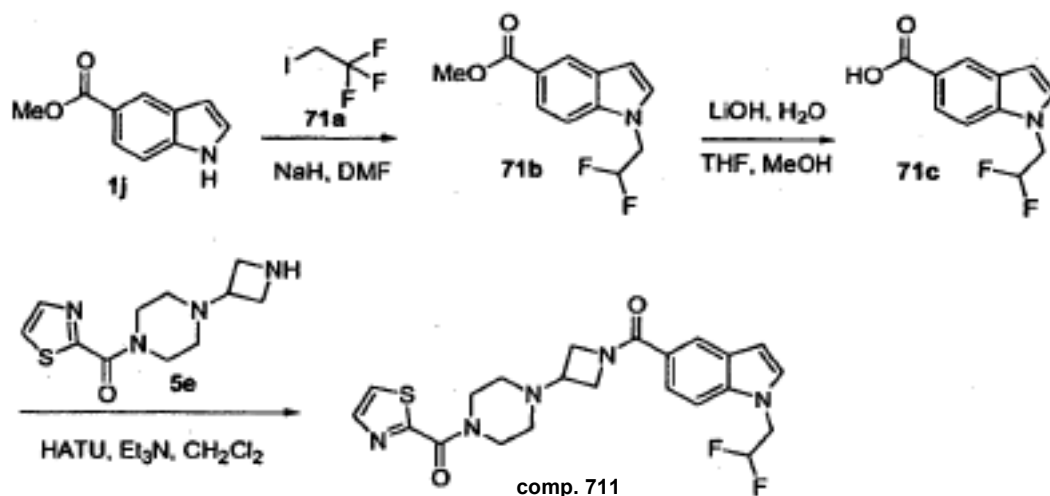
Siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 70c y en el ejemplo 70 y sustituyendo los reactivos adecuados, materiales de partida y los métodos de purificación conocidos por los expertos en la técnica, se prepararon los siguientes compuestos intermediarios:



Siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 70, y sustituyendo los reactivos adecuados, materiales de partida y los métodos de purificación conocidos por los expertos en la técnica, se prepararon los siguientes compuestos de la presente invención:

Comp.	Nombre y datos del compuesto
1416	6-Cloro-1-(4-fluorofenil)-5-({3-[4-(1,3-tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)-1H- indol MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 525
1415	1-(4-Fluorofenil)-6-metil-5-({3-[4-(1,3-tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)-1H- indol MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 504
1414	4-Cloro-1-(4-fluorofenil)-5-({3-[4-(1,3-tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)-1H- indol ¹ H NMR (CDCl ₃): δ 7,87 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 7,40-7,46 (m, 2H), 7,34-7,39 (m, 2H), 7,19-7,29 (m, 3H), 6,83 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 4,52 (m, 1H), 4,35- 4,48 (m, 1H), 4,30 (dd, J = 9,9, 7,5 Hz, 1H), 4,08-4,18 (m, 1H), 3,75-4,05 (m, 4H), 3,23-3,33 (m, 1H), 2,37-2,57 (m, 4H) MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 525,

Ejemplo 71

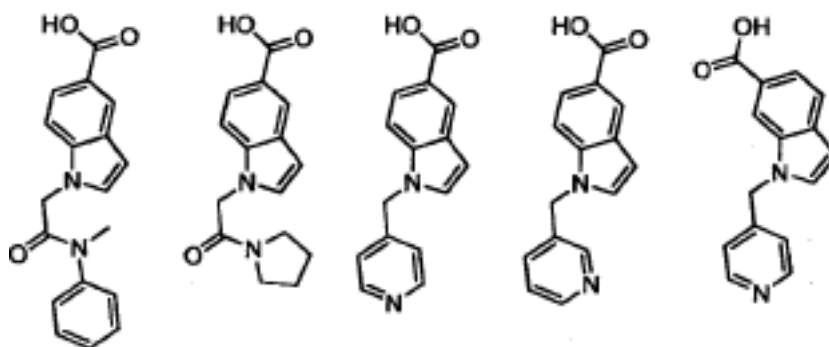


A. **Metil 1-(2,2-difluoroetil)-1H-indol-5-carboxilato, 71b.** A una suspensión de NaH (dispersión al 60% en aceite mineral, 1,48 mmol, 59 mg) en DMF (2 mL) se añadió lentamente una solución de 1H-indol-5-ácido carboxílico metilo éster **1j** (1,14 mmol, 200 mg) en DMF (1 mL) a 0 °C. La solución obtenida se agitó a 0 °C durante 20 min y se añadió 1,1-difluoro-2-yodoetano **71a** (1,37 mmol, 263 mg). La reacción se calentó hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. La reacción se templó con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se concentró y se purificó por cromatografía en columna flash (gel de sílice, 20 % EtOAc/hexanos) para obtener el compuesto **71b**.

B. **1-(2,2-Difluoroetil)-1H-indol-5-ácido carboxílico, 71c.** El compuesto indicado **71c** se preparó usando el método descrito en el ejemplo 29, sustituyendo **71b** por **29c** en el paso B.

C. **1-(2,2-Difluoroetil)-5-((3-((4-(1,3-tiazol-2-ilcarbonyl)piperazina-1-il]acetidin-1-il]carbonilo)-1H-indol, Comp. 711.** El compuesto indicado Comp. 711 se preparó usando el método descrito en el ejemplo 9, sustituyendo **71c** por **9c** en el paso D. ¹H NMR (CDCl₃): δ 7,94 (s, 1H), 7,88 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 6,63 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 6,01 (m, 1H), 4,51-4,24 (m, 7H), 4,12 (m, 1H), 3,85 (m, 2H), 3,24 (m, 1H), 2,49 (m, 4H). MS m/z (M+H⁺) 460.

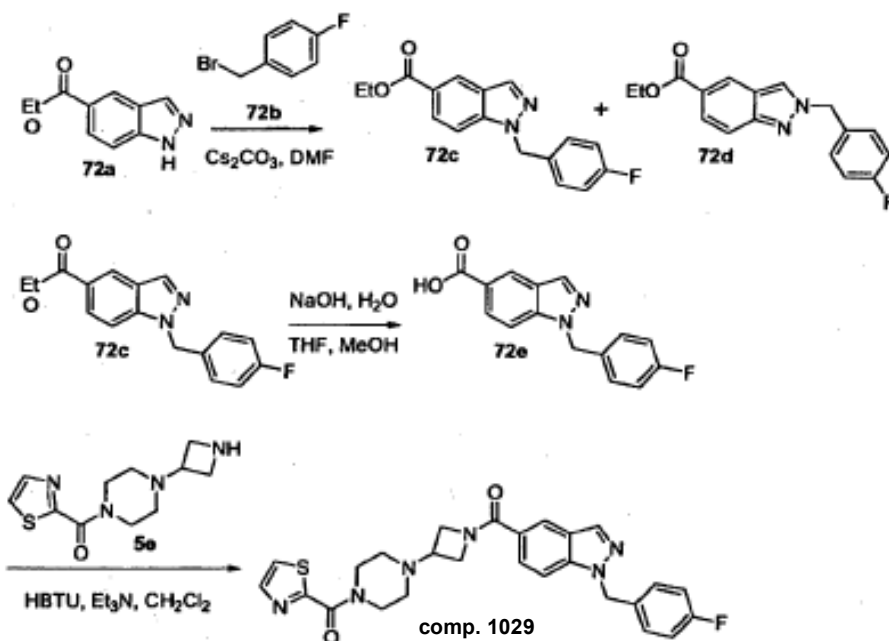
Seguendo el procedimiento descrito en el ejemplo 71 y sustituyendo los reactivos adecuados, materiales de partida y los métodos de purificación conocidos por los expertos en la técnica, se prepararon los siguientes compuestos intermedios:



Seguendo el procedimiento descrito en el ejemplo 71, y sustituyendo los reactivos adecuados, materiales de partida y los métodos de purificación conocidos por los expertos en la técnica, se prepararon los siguientes compuestos de la presente invención:

Comp.	Nombre y datos del compuesto
813	1-(2,2-Difluoroetil)-5-({3-[4-(1,3-tiazol-4-ilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)-1H-indol MS m/z ($M+H^+$) 460
1031	N-Metil-N-fenil-2-[5-({3-[4-(1,3-tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)-1H-indol-1-il]acetamida MS m/z ($M+H^+$) 543
1032	N-Metil-N-fenil-2-[5-({3-[4-(1,3-tiazol-4-ilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)-1H-indol-1-il]acetamida MS m/z ($M+H^+$) 543
1035	1-(2-Oxo-2-pirrolidin-1-ilet)-5-({3-[4-(1,3-tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)-1H-indol MS m/z ($M+H^+$) 507
1046	1-(Piridin-4-ilmetil)-5-({3-[4-(1,3-tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)-1H-indol MS m/z ($M+H^+$) 487
1047	1-(Piridin-4-ilmetil)-6-({3-[4-(1,3-tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)-1H-indol MS m/z ($M+H^+$) 487
1048	1-(Piridin-3-ilmetil)-5-({3-[4-(1,3-tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)-1H-indol MS m/z ($M+H^+$) 487

Ejemplo 72



A. Etil 1-(4-fluorobencilo)-1H-indazol-5-carboxilato, 72c, y etil 2-(4-fluorobencilo)-2H-indazol-5-carboxilato, 72d. Etil 1H-indazol-5-carboxilato **72a** (0,79 mmol, 150 mg) y Cs_2CO_3 (0,96 mmol, 312 mg) se combinaron en 2 mL de DMF, produciendo una solución marrón-roja limpia. Se añadió gota a gota 1-(bromometil)-4-fluorobenceno puro **72b** (0,87 mmol, 0,11 mL) y la mezcla se agitó, a temperatura ambiente, durante la noche. Se añadió EtOAc y la capa orgánica se lavó con agua y salmuera. La solución orgánica se secó con Na_2SO_4 y se concentró para dar 260 mg de sólido naranja. El producto crudo se purificó por

cromatografía en columna flash (gel de sílice, 15-50% EtOAc/heptanos) para dar 133 mg (57%) del compuesto **72c**, como un sólido naranja y 67 mg (28%) del compuesto **72d**, como un sólido blanco.

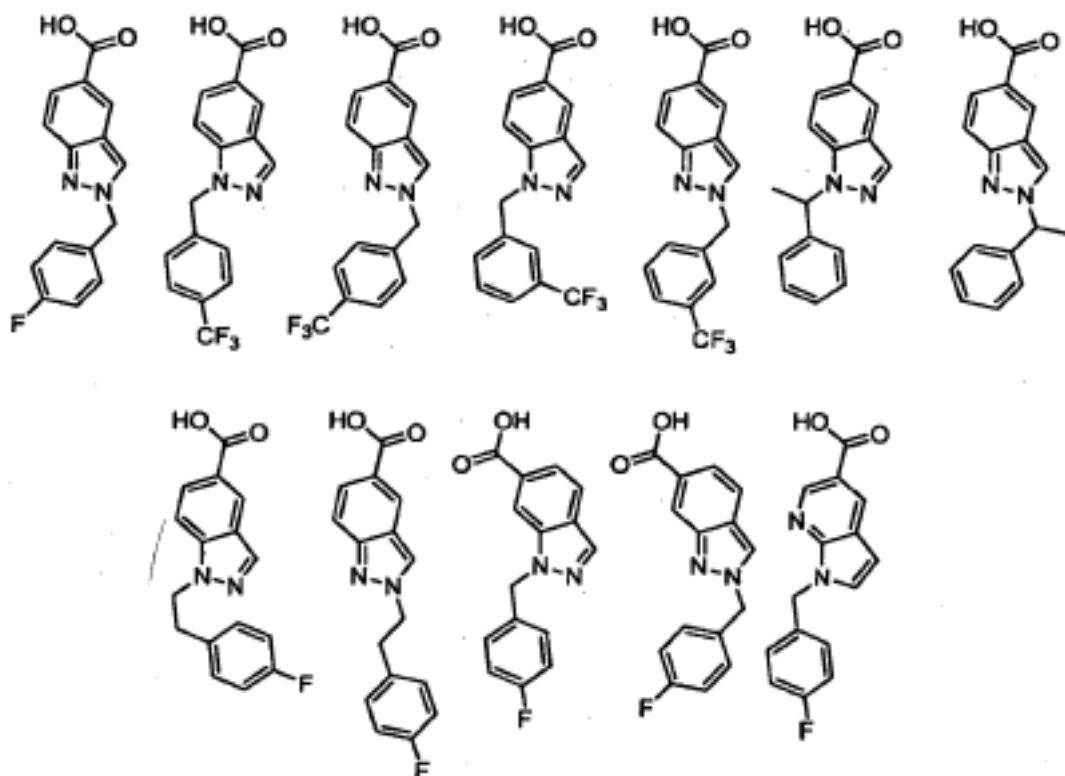
Compuesto 72c: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 1,41 (t, J = 7,1 Hz, 3 H), 4,40 (q, J = 7,1 Hz, 2 H), 5,58 (s, 2 H), 6,99 (t, J = 8,7 Hz, 2 H), 7,19 (dd, J = 8,8, 5,3 Hz, 2 H), 7,36 (dt, J = 8,9, 0,8 Hz, 1 H), 8,04 (dd, J = 8,9, 1,5 Hz, 1 H), 8,15 (d, J = 0,9 Hz, 1 H), 8,53 (dd, J = 1,5, 0,8 Hz, 1 H). MS m/z ($\text{M}+\text{H}^+$) 299,1.

Compuesto 72d: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 1,41 (t, J = 7,1 Hz, 3 H), 4,39 (q, J = 7,1 Hz, 2 H), 5,59 (s, 2 H), 7,07 (t, J = 8,7 Hz, 2 H), 7,27-7,34 (m, 2 H), 7,72 (dt, J = 9,1, 0,9 Hz, 1 H), 7,92 (dd, J = 9,1, 1,6 Hz, 1 H), 8,02-8,06 (m, 1 H), 8,48 (dd, J = 1,5, 0,9 Hz, 1 H). MS m/z ($\text{M}+\text{H}^+$) 299,1.

B. **1-(4-Fluorobencilo)-1H-indazol-5-carboxilato, 72e.** A una solución agitada del compuesto **72c** (0,43 mmol, 128 mg) en 2,5 mL de THF y 0,5 mL de MeOH se añadió NaOH 3N acuoso (2,62 mmol, 0,87 mL) y 0,5 mL de agua. Después de agitar, a temperatura ambiente, durante la noche, la mezcla se concentró al vacío. El residuo amarillo se disolvió en 10 mL de agua y se acidificó a pH 2-3 con HCl acuoso. El resultado obtenido se filtró al vacío a través de un disco de papel y se lavó con agua. El material restante se bombeó en alto vacío para dar 108 mg (93%) del compuesto **72e**, como un sólido amarillo claro. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 1,41 (t, J = 7,1 Hz, 3 H), 4,39 (q, J = 7,1 Hz, 2 H), 5,59 (s, 2 H), 7,07 (t, J = 8,7 Hz, 2 H), 7,27-7,34 (m, 2 H), 7,72 (dt, J = 9,1, 0,9 Hz, 1 H), 7,92 (dd, J = 9,1, 1,6 Hz, 1 H), 8,02-8,06 (m, 1 H), 8,48 (dd, J = 1,5, 0,9 Hz, 1 H). MS m/z ($\text{M}+\text{H}^+$) 271,2.

C. **1-(4-Fluorobencilo)-5-({3-[4-{1,3-tiazol-2-ilcarbonilo}piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)-1H-indazol, Comp. 1029.** El compuesto indicado **Comp. 1029** se preparó usando el método descrito en el ejemplo 9, sustituyendo **72e** por **9c** y sustituyendo HBTU por HATU en el paso D. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 1,41 (t, J = 7,1 Hz, 3 H), 4,39 (q, J = 7,1 Hz, 2 H), 5,59 (s, 2 H), 7,07 (t, J = 8,7 Hz, 2 H), 7,27-7,34 (m, 2 H), 7,72 (dt, J = 9,1, 0,9 Hz, 1 H), 7,92 (dd, J = 9,1, 1,6 Hz, 1 H), 8,02-8,06 (m, 1 H), 8,48 (dd, J = 1,5, 0,9 Hz, 1 H). MS m/z ($\text{M}+\text{H}^+$) 505,2.

Siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 72 y sustituyendo los reactivos adecuados, materiales de partida y los métodos de purificación conocidos por los expertos en la técnica, se prepararon los siguientes compuestos intermedios:

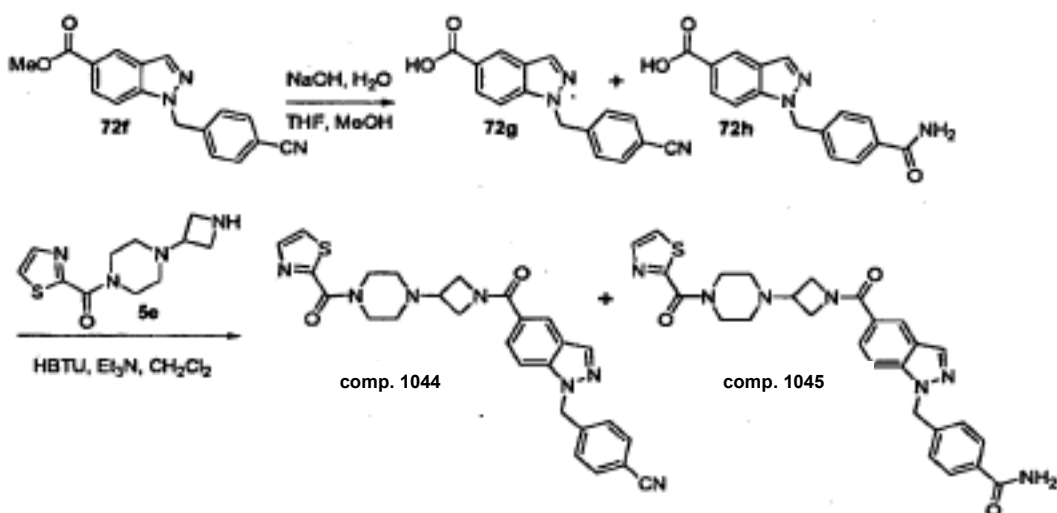


Siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 72, y sustituyendo los reactivos adecuados, materiales de partida y los métodos de purificación conocidos por los expertos en la técnica, se prepararon los siguientes compuestos de la presente invención:

Comp.	Nombre y datos del compuesto
5	1030 2-(4-Fluorobencilo)-5-({3-[4-(1,3-tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)-2H-indazol ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ 3,19-3,30 (m, 4 H), 4,05 (d, J = 5,6 Hz, 3 H), 4,25-4,88 (m, 6 H), 5,66 (s, 2 H), 7,09 (t, J = 8,4 Hz, 2 H), 7,33-7,43 (m, 2 H), 7,57 (d, J = 9,0 Hz, 1 H), 7,69 (d, J = 9,0 Hz, 1 H), 7,88 (m, J = 2,9 Hz, 1 H), 7,97 (d, J = 2,7 Hz, 1 H), 8,12 (s, 1 H), 8,49 (s, 1H) MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 505,2
10	1036 5-({3-[4-(1,3-Tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)-1-[4-(trifluorometilo)bencilo]- 1H-indazol ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ 3,24 (br. s., 4 H), 3,89- 4,12 (m, 3 H), 4,25-4,85 (m, 6 H), 5,78 (s, 2 H), 7,37 (m, J = 8,1 Hz, 2 H), 7,60 (m, J = 8,1 Hz, 2 H), 7,66 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 7,72 (dd, J = 8,8, 1,5 Hz, 1 H), 7,88 (d, J = 3,0 Hz, 1 H), 7,97 (d, J = 3,3 Hz, 1 H), 8,18 (s, 1 H), 8,23 (s, 1 H) MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 555,2
15	1037 5-({3-[4-(1,3-Tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)-2-[4-(trifluorometilo)bencilo]- 2H-indazol ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ 3,18-3,41 (m, 4 H), 3,92-4,18 (m, 3 H), 4,27-4,86 (m, 6 H), 5,79 (s, 2 H), 7,47 (d, J = 8,1 Hz, 2 H), 7,58 (dd, J = 9,1,1,5 Hz, 1 H), 7,66 (d, J = 8,1 Hz, 2 H), 7,70 (d, 1 H), 7,88 (d, J = 3,0 Hz, 1 H), 7,97 (d, J = 3,0 Hz, 1 H), 8,14 (s, 1 H), 8,56 (s, 1H) MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 555,2
20	1038 5-({3-[4-(1,3-Tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)-1-[3-(trifluorometilo)bencilo]- 1H-indazol ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ 3,25 (br. s., 4 H), 3,89- 4,13 (m, 3 H), 4,22-4,82 (m, 6 H), 5,78 (s, 2 H), 7,40- 7,54 (m, 3 H), 7,58 (m, J = 7,3 Hz, 1 H), 7,69 (m, J = 8,6 Hz, 1 H), 7,73 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 7,88 (d, J = 3,3 Hz, 1 H), 7,97 (d, J = 3,3 Hz, 1 H), 8,18 (s, 1 H), 8,24 (s, 1 H) MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 555,2
25	1039 5-({3-[4-(1,3-Tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)-2-[3-(trifluorometilo)bencilo]- 2H-indazol ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ 3,30 (br. s., 4 H), 4,04 (d, J = 6,8 Hz, 3 H), 4,29-4,84 (m, 6 H), 5,78 (s, 2 H), 7,58 (t, J = 7,1 Hz, 3 H), 7,64 (br. s., 2 H), 7,70 (d, J = 9,1 Hz, 1 H), 7,88 (d, J = 3,0 Hz, 1 H), 7,97 (d, J = 3,0 Hz, 1 H), 8,14 (s, 1 H), 8,56 (s, 1 H) MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 555,2
30	1411 1-(1-Feniletíl)-5-({3-[4-(1,3-tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)-1H-indazol ¹ H NMR (400 MHz, acetona-d ₆): δ 2,01 (d, J = 7,1 Hz, 3 H), 3,35 (br. s., 4 H), 4,07 (br. s., 2 H), 4,11-4,19 (m, 1 H), 4,25-4,53 (m, 2 H), 6 4,60 (br. s., 1 H), 4,68-4,96 (m, 3 H), 6,07 (q, J = 7,1 Hz, 1 H), 7,24 (d, J = 7,1 Hz, 1 H), 7,30 (t, J = 7,3 Hz, 2 H), 7,33-7,39 (m, 2 H), 7,58-7,68 (m, 2 H), 7,92 (d, J = 3,3 Hz, 1 H), 7,98 (d, J = 3,0 Hz, 1 H), 8,12 (s, 1H), 8,18 (s, 1 H) MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 501,1
35	1040 2-(1-Feniletíl)-5-({3-[4-(1,3-tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)-2H-indazol ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ 2,04 (d, J = 7,1 Hz, 3 H), 3,20 (br. s., 4 H), 3,91-4,05 (m, 3 H), 4,25-4,63 (m, 4 H), 4,72 (br. s., 2 4 H), 5,94 (q, J = 6,9 Hz, 1 H), 7,25- 7,39 (m, 5 H), 7,57 (dd, J = 9,0,1,4 Hz, 1 H), 7,69 (d, J = 9,1 Hz, 1 H), 7,88 (d, J = 3,0 Hz, 1 H), 7,97 (d, J = 3,3 Hz, 1 H), 8,12 (s, 1 H), 8,51 (s, 1 H) MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 501,3
40	1043 1-(4-Fluorobencilo)-5-({3-[4-(1,3-tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)-1H-pirrol[2,3-b]piridina ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 3,49 (br. s., 4 H), 4,12 (br. s., 2 H), 4,23-4,33 (m, 1 H), 4,34-5,17 (m, 6 H), 5,56 (s, 2 H), 6,61 (d, J = 3,5 Hz, 1 H), 7,08 (t, J = 8,7 Hz, 2 H), 7,38 (dd, J = 8,6, 5,6 Hz, 2 H), 7,63 (d, J = 3,5 Hz, 1 H), 7,93 (d, J = 3,3 Hz, 1 H), 7,99 (d, J = 3,3 Hz, 1 H), 8,27 (d, J = 1,8 Hz, 1 H), 8,61 (d, J = 1,8 Hz, 1 H) MS <i>m/z</i> (M+H ⁺) 505,2
45	
50	
55	
60	
65	

Comp.	Nombre y datos del compuesto
1049	1-[2-(4-Fluorofenilo)etil]-5-({3-[4-(1,3-tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)-1H-indazol ¹ H NMR (400 MHz, acetona-d ₆): δ 3,24 (t, J = 7,2 Hz, 2 H), 3,40 (br. s., 4 H), 4,09 (br. s., 2 H), 4,16-4,23 (m, 1 H), 4,31-4,65 (m, 4 H), 6 4,69 (t, J = 7,2 Hz, 2 H), 4,85 (br. s., 2 H), 6,96 (t, J = 8,8 Hz, 2 H), 7,19 (dd, J = 8,3, 5,6 Hz, 2 H), 7,49 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 7,62 (dd, J = 8,8, 1,3 Hz, 1 H), 7,93 (d, J = 3,0 Hz, 1 H), 8,00 (d, J = 3,0 Hz, 1 H), 8,09 (s, 1 H), 8,12 (s, 1 H) MS m/z (M+H ⁺) 519,2
1050	2-[2-(4-Fluorofenilo)etil]-5-({3-[4-(1,3-tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)-2H-indazol ¹ H NMR (400 MHz, acetona-d ₆): δ 3,35 (t, J = 7,1 Hz, 2 H), 3,38-3,43 (m, 4 H), 4,09 (br. s., 2 H), 4,12-4,20 (m, 1 H), 4,31-4,69 (m, 4 6 H), 4,74 (t, J = 7,2 Hz, 2 H), 4,84 (br. s., 2 H), 7,01 (t, J = 8,7 Hz, 2 H), 7,21 (dd, J = 8,3, 5,6 Hz, 2 H), 7,55 (dd, J = 9,1, 1,5 Hz, 1 H), 7,66 (d, J = 9,1 Hz, 1 H), 7,93 (d, J = 3,0 Hz, 1 H), 8,00 (d, J = 3,3 Hz, 1 H), 8,03 (s, 1 H), 8,23 (s, 1 H) MS m/z (M+H ⁺) 519,2
1051	1-(4-Fluorobencilo)-6-({3-[4-(1,3-tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)-1H-indazol ¹ H NMR (400 MHz, acetona-d ₆): δ 3,14-3,23 (m, 4 H), 3,91-4,00 (m, 1 H), 4,01-4,12 (m, 2 H), 4,26-4,56 (m, 3 H), 4,57-4,92 (m, 3 6 H), 5,74 (s, 2 H), 7,09 (t, J = 8,8 Hz, 2 H), 7,37-7,46 (m, 3 H), 7,84 (d, J = 8,3 Hz, 1 H), 7,89-7,95 (m, 2 H), 7,99 (d, J = 3,0 Hz, 1 H), 8,12 (s, 1 H) MS m/z (M+H ⁺) 505,2
1052	2-(4-Fluorobencilo)-6-({3-[4-(1,3-tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il}carbonilo)-2H-indazol ¹ H NMR (400 MHz, acetona-d ₆): δ 3,21-3,30 (m, 4 H), 3,94-4,15 (m, 3 H), 4,28-4,52 (m, 2 H), 4,52-4,68 (m, 1 H), 4,68-4,93 (m, 3 6 H), 5,72 (s, 2 H), 7,15 (t, J = 8,8 Hz, 2 H), 7,34 (dd, J = 8,6, 1,3 Hz, 1 H), 7,45-7,52 (m, 2 H), 7,75 (d, J = 8,6 Hz, 1 H), 7,91 (s, 1 H), 7,92 (d, J = 3,3 Hz, 1 H), 7,99 (d, J = 3,3 Hz, 1 H), 8,42 (s, 1 H) MS m/z (M+H ⁺) 505,2

Ejemplo 72218a



D. **Metil 1-(4-cianobencilo)-1H-indazol-5-carboxilato, 72f.** El compuesto indicado **72f** se preparó usando el método descrito en el ejemplo 72, sustituyendo metil 1H-indazol-5-carboxilato por **72a** y sustituyendo 4-(bromometilo)benzonitrilo por **72b**. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 3,95 (s, 3 H), 5,67 (s, 2 H), 7,26 (d, J = 8,2 Hz, 2 H), 7,33 (d, J = 8,9 Hz, 1 H), 7,61 (d, J = 8,3 Hz, 2 H), 8,06 (dd, J = 8,9, 1,4 Hz, 1 H), 8,18 (s, 1 H), 8,55 (s, 1 H). (M+H⁺) 292,2

E. 1-(4-cianobencilo)-1H-indazol-5-ácido carboxílico, **72g**, y 1-(4-carbamoilbencilo)-1H-indazol-5-ácido carboxílico, **72h**. A una solución agitada del compuesto **72f** (0,35 mmol, 102 mg) en 2 mL de THF y 0,5 mL de MeOH se añadió NaOH 3N acuoso (2,45 mmol, 0,82 mL). Después de agitar, a temperatura ambiente, durante la noche, la mezcla se concentró al vacío. El residuo amarillo se disolvió en 15 mL de agua y se acidificó a pH 1-2 con HCl acuoso. El resultado obtenido se filtró al vacío a través de un disco de papel y se lavó con agua. El material restante se bombeó en alto vacío para dar 87 mg de una mezcla 3:1 (como se muestra en LC/MS) del compuesto **72g** y del compuesto **72h**, como un sólido blanco sucio. Compuesto **72g** (menos polar): MS m/z ($M+H^+$) 278,1. Compuesto **72h** (más polar): MS m/z ($M+H^+$) 296.

F. 4-[[5-[[3-[[4-(1,3-Tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il]carbonilo)-1H-indazol-1-il]metilo]benzonitrilo, **Comp. 1045**, y 4-[[5-[[3-[[4-(1,3-Tiazol-2-ilcarbonilo)piperazina-1-il]acetidin-1-il]carbonilo)-1H-indazol-1-il]metilo]benzamida, **Comp. 1044**. Los compuestos indicados **Comp. 1045** y **Comp. 1044** se prepararon usando el método descrito en el ejemplo 9, sustituyendo la mezcla de **72g** y **72h** preparados en el paso E para **9c** y sustituyendo HBTU por HATU en el paso D. Los productos se separaron por cromatografía preparativa en fase inversa para dar 64 mg de **Comp. 1045** (menos polar) y 6,4 mg de **Comp. 1044** (más polar).

Comp. 1045: 1H NMR (400 MHz, acetona- d_6): δ 3,24-3,49 (m, 4 H), 4,00-4,11 (m, 2 H), 4,11-4,20 (m, 1 H), 4,26-4,96 (m, 6 H), 5,85 (s, 2 H), 7,45 (d, $J = 8,3$ Hz, 2 H), 7,66-7,72 (m, 2 H), 7,74 (d, $J = 8,3$ Hz, 2 H), 7,92 (d, $J = 3,3$ Hz, 1 H), 7,99 (d, $J = 3,0$ Hz, 1 H), 8,16 (s, 1 H), 8,20 (s, 1 H)

Comp. 1044: 1H NMR (400 MHz, acetona- d_6): δ 3,14 (br. s., 4 H), 3,87-3,96 (m, 1 H), 3,96-4,08 (m, 2 H), 4,35 (br. s., 2 H), 4,47-4,85 (m, 4 H), 5,78 (s, 2 H), 7,35 (d, $J = 8,3$ Hz, 2 H), 7,66 (s, $J = 8,8$ Hz, 1 H), 7,70 (d, $J = 8,6$, 1,5 Hz, 1 H), 7,88 (d, $J = 8,1$ Hz, 2 H), 7,91 (d, $J = 3,3$ Hz, 1 H), 7,98 (d, $J = 3,3$ Hz, 1 H), 8,16 (s, 1 H), 8,18 (s, 1 H)

Ejemplos biológicos

Métodos *In Vitro*

Ejemplo 1

Ensayo de actividad de la enzima MGL

Todos los ensayos basados en porcentajes se realizaron en microplacas de PCR de polipropileno de 384 pocillos negros (Abgene), con un volumen total de 30 μ L. El sustrato butirato de 4-metilumbeliferilo (4MU-B; Sigma) y tanto la enzima MGL mutante purificada (mut-MGLL 11-313 L179S L186S) como la MGL salvaje purificada (sal-MGLL 6H- 11-313) se diluyeron por separado en tapón PIPES 20 mM (pH = 7,0), que contenía NaCl 150 mM y 0,001 % de Tween 20. Los compuestos de fórmula (I) se colocaron (50 nL) en el plato de ensayo usando Cartesian Hummingbird antes de añadir 4MU-B (25 μ L de solución 1.2X para una concentración final de 10 μ M) seguidos de la enzima (5 μ L de una solución 6X para una concentración final de 5 nM) para iniciar la reacción. Las concentraciones del compuesto final se comprendieron entre 17 y 0.0003 μ M. El cambio de fluorescencia debido a la división 4MU-B se monitorizó con longitudes de onda de excitación y emisión de 335 y 440 nm, respectivamente, y una anchura de banda de 10 nm (Safire², Tecan) a 37°C durante 5 min.

Los valores IC_{50} para los compuestos de fórmula (I) se determinaron, usando Excel, a través de una adaptación de la ecuación a la parcela concentración-respuesta de la actividad fraccionaria en función de la concentración de inhibidor.

Tabla 1 de datos biológicos

Comp.	Ejemplo químico	Inh. MGL mutante IC_{50} (μ M)	Inh. MGL salvaje IC_{50} (μ M)
1	1	0,0283	
2	1	0,0081	
3	1	5,20	
4	1	0,731	
5	1	0,0657	0,523
6	1	0,0080	
7	1	0,0346	0,131
8	1	0,101	
9	1	0,0087	0,0174
10	1	0,329	
11	1	2,86	
12	1	0,0470	
13	1	0,0200	0,0192

ES 2 538 326 T3

	Comp.	Ejemplo químico	Inh. MGL mutante IC ₅₀ (μM)	Inh. MGL salvaje IC ₅₀ (μM)
	14	1	1,22	
5	15	1	2,18	
	16	1	0,828	
	17	1	14,3	
	18	1	0,124	
10	19	1	0,979	
	20	1	1,89	
	21	1	2,35	
	22	1	4,81	
15	23	1	2,78	
	24	1	2,45	
	25	1	2,29	
	26	1	15,4	
20	567	1	0,018	0,015
	579	1		0,065
	581	1		0,080
	587	1	0,014	0,119
25	595	1	0,098	0,500
	598	1		0,979
	1061	1		0,006
	1071	1		0,008
	1139	1		0,027
30	1147	1		0,032
	1163	1	0,009	0,048
	1174	1	<0,005	0,066
	1201	1	0,007	0,151
35	1248	1		0,559
	1356	1	<0,005	<0,005
	1357	1	<0,005	<0,005
	1358	1	<0,005	<0,005
40	1359	1	<0,005	<0,005
	1360	1	<0,005	<0,005
	1361	1		<0,005
	1362	1		<0,005
45	1363	1		<0,005
	1364	1		<0,005
	1366	1		<0,005
	1382	1	0,069	
50	1408	1	<0,005	
	586	1b		0,112
	596	1b		0,543
	603	1b		1,722
55	630	1b		0,714
	1062	1b		0,007
	1072	1b		0,008
	1073	1b		0,034
60	1089	1b		0,010
	1097	1b		0,012
	1105	1b		0,013
	1107	1b		0,014
65	1120	1b		0,018

	Comp.	Ejemplo químico	Inh. MGL mutante IC ₅₀ (μM)	Inh. MGL salvaje IC ₅₀ (μM)
5	1121	1b		0,018
	1126	1b		0,019
	1127	1b		0,020
	1128	1b		0,021
	1134	1b		0,025
10	1135	1b		0,025
	1176	1b		0,070
	1181	1b		0,077
	1189	1b		0,097
15	1192	1b		0,109
	1197	1b		0,133
	1216	1b		0,216
	1219	1b		0,235
20	1230	1b		0,307
	1247	1b		0,539
	1263	1b		0,968
	1312	1b		<0,00500035
25	1314	1b		<0,00500035
	1337	1b		<0,00500035
	1338	1b		<0,00500035
	1339	1b		<0,00500035
30	1410	1b		0,089
	656	1c		0,008
	1079	1c		0,009
	1184	1c		0,086
35	1199	1c		0,146
	1141	1d	0,010	0,028
	1151	1d		0,037
	1158	1d		0,042
40	592	1e	0,078	0,253
	1125	1e	<0,00500035	0,019
	1187	1e	<0,00500035	0,092
	629	1f		0,053
45	1180	1f		0,075
	1313	1f		<0,00500035
	1409	1g		
	27	2	14,5	
50	487	1a	<0,005	0,0104
	28	2	1,63	
	29	2	0,363	
	30	2	0,670	
	31	2	5,07	
55	32	2	0,761	
	33	2	0,633	
	34	2	1,38	
	35	2	0,459	
60	36	2	0,115	
	37	2	0,117	5,99
	38	2	0,666	
	39	2	0,0317	0,0147
65	40	2	0,0491	

ES 2 538 326 T3

	Comp.	Ejemplo químico	Inh. MGL mutante IC ₅₀ (μM)	Inh. MGL salvaje IC ₅₀ (μM)
5	41	2	0,0322	
	42	2	0,354	
	43	2	0,0310	1,26
	44	2	0,0700	
	45	2	3,42	
10	46	2	3,43	
	47	2	0,129	0,129
	48	2	0,551	
	49	2	5,78	
	50	2	8,71	
15	51	2	0,227	
	52	2	1,94	
	53	2	0,988	
	54	2	0,223	
	55	2	0,307	
20	56	2	13,8	
	57	2	5,24	
	58	2	2,63	
	59	2	3,38	
	60	2	2,66	
25	461	2	5,28	
	462	2	5,05	
	463	2	9,63	
	464	2	5,82	
	465	2	8,27	
30	466	2	10,9	
	467	2	9,82	
	468	2	2,70	
	469	2	2,25	
	470	2	7,06	
35	471	2	3,38	
	472	2	9,73	
	531	2	0,766	
	539	2	11,476	
	541	2	13,059	
40	559	2	1,287	
	562	2	13,474	
	565	2	11,392	
	622	2	1,360	
	627	2	13,225	
45	628	2	13,502	
	954	2		2,743
	1266	2		1,083
	1284	2		2,292
	1404	2	13,286	
50	1482	2	>16,9981	
	1483	2	>16,6686	
	1485	2		>16,6686
	1464	2	>16,6686	
	61	3	0,0385	
55	676	3	<0,005	0,021

ES 2 538 326 T3

Comp.	Ejemplo químico	Inh. MGL mutante IC ₅₀ (μM)	Inh. MGL salvaje IC ₅₀ (μM)
703	3	0,014	0,088
716	3	0,023	0,140
722	3	0,051	0,180
741	3	0,038	0,298
753	3	0,075	0,434
921	3	6,331	
1067	3	<0,005	0,007
1166	3		0,052
1235	3	0,030	0,360
1236	3	0,042	0,390
1242	3	0,146	0,461
1243	3		0,463
1246	3	0,207	0,506
1276	3	0,650	1,764
1283	3	0,063	2,171
1292	3	0,244	3,070
1383	3	0,081	
1400	3	5,929	
1401	3	8,843	
1402	3	9,972	
62	4	2,95	
63	4	4,84	
64	4	2,29	
65	4	0,893	
66	4	1,40	
67	4	0,134	
68	4	12,7	
69	4	4,31	
70	4	4,83	
71	4	7,58	
72	4	0,0270	0,326
73	4	1,54	
74	4	3,34	
75	4	0,0939	
76	4	2,43	
77	4	0,0478	
78	4	0,607	
79	4	0,125	
80	4	4,85	
81	4	0,227	
82	4	0,466	
83	4	0,0989	
474	4	4,68	
473	4	9,79	
84	4	4,67	
85	4	4,17	
86	4	3,92	
87	4	4,81	
88	4	1,95	
89	4	1,76	
90	4	14,7	

ES 2 538 326 T3

Comp.	Ejemplo químico	Inh. MGL mutante IC ₅₀ (μM)	Inh. MGL salvaje IC ₅₀ (μM)
91	4	1,87	
92	4	13,6	
93	4	3,93	
94	4	1,88	
95	4	0,669	
96	4	14,0	
97	4	0,920	
98	4	4,58	
99	4	6,36	
100	4	3,50	
101	4	0,299	
102	4	3,04	
103	4	8,93	
104	4	3,90	
105	4	2,97	
106	4	0,539	
107	4	1,12	
108	4	8,63	
109	4	0,0385	
110	4	1,22	
111	4	14,0	
496	4	1,30	
558	4	0,410	
618	4	0,140	
619	4	0,142	
620	4	0,153	
621	4	0,271	
623	4	2,423	
624	4	4,687	
625	4	9,761	
626	4	12,74	
133	5	<0,005	0,0673
134	5	0,0114	
135	5	<0,005	
136	5	<0,005	
137	5	0,0073	
138	5	<0,005	
139	5	0,968	
140	5	0,653	
141	5	0,412	
142	5	1,55	
143	5	7,14	
144	5	4,68	
145	5	2,69	
146	5	0,518	
147	5	<0,005	
148	5	<0,005	<0,005
149	5	0,249	0,0769
150	5	0,0058	<0,005
151	5	0,114	

ES 2 538 326 T3

Comp.	Ejemplo químico	Inh. MGL mutante IC ₅₀ (μM)	Inh. MGL salvaje IC ₅₀ (μM)
152	5	3,51	
153	5	0,355	
154	5	0,127	
155	5	3,75	
156	5	1,54	
157	5	0,853	
158	5	0,0339	0,657
159	5	0,682	
160	5	2,54	
161	5	0,0050	0,0117
162	5	<0,005	
163	5	0,0239	
164	5	0,0100	
165	5	0,451	
166	5	<0,005	<0,005
167	5	0,0500	0,0152
168	5	0,0059	<0,005
169	5	5,55	
170	5	0,0679	
171	5	0,380	
172	5	0,0088	0,0073
475	5	0,234	
476	5	0,0443	0,338
477	5	1,38	
478	5	3,12	
479	5	2,82	
298	5	1,16	
112	5	1,08	
113	5	0,587	
114	5	0,840	
115	5	0,0180	0,0117
116	5	1,49	
117	5	0,396	4,23
489	5	<0,005	0,0090
490	5	<0,005	0,0223
485	5	<0,005	0,102
502	5	6,091	
503	5	0,152	
517	5	0,073	1,340
523	5		3,135
524	5		4,368
526	5		8,102
610	5		10,347
611	5		13,253
636	5		0,021
637	5		0,041
638	5		0,189
639	5		0,419
640	5		15,944
641	5		<0,005

ES 2 538 326 T3

Comp.	Ejemplo químico	Inh. MGL mutante IC ₅₀ (μM)	Inh. MGL salvaje IC ₅₀ (μM)
643	5	0,411	
644	5	3,086	
646	5		7,158
648	5	0,018	
655	5		0,008
658	5		0,009
667	5		0,014
669	5		0,015
672	5		0,017
675	5		0,019
678	5		0,022
682	5		0,030
687	5		0,044
688	5		0,044
693	5		0,047
694	5		0,047
696	5		0,059
698	5		0,065
702	5		0,303
710	5		0,123
719	5		0,154
721	5		0,173
726	5		0,218
727	5		0,219
728	5		0,231
730	5		0,238
731	5		0,238
732	5		0,239
733	5		0,240
735	5		0,268
739	5		0,290
740	5		0,294
743	5		0,324
744	5		0,335
746	5		0,373
747	5		0,377
748	5		0,384
750	5		0,395
751	5		0,402
754	5		0,447
755	5		0,468
756	5		0,519
758	5		0,535
760	5		0,581
762	5		0,632
763	5		0,635
764	5		0,636
766	5		0,680
768	5		0,697
770	5		0,740

	Comp.	Ejemplo químico	Inh. MGL mutante IC ₅₀ (μM)	Inh. MGL salvaje IC ₅₀ (μM)
5	772	5		0,799
	774	5		0,848
	776	5		0,902
	779	5		0,944
10	781	5		1,042
	782	5		1,066
	783	5		1,086
	785	5		1,190
	786	5		1,203
15	787	5		1,209
	788	5		1,227
	791	5		1,448
	792	5		1,458
20	793	5		1,460
	794	5		1,469
	795	5		1,502
	796	5		1,529
25	797	5		1,596
	799	5		1,667
	800	5		1,696
	804	5	0,058	1,993
30	808	5		2,076
	809	5		2,104
	814	5		2,434
	815	5		2,492
35	816	5		2,636
	818	5		2,702
	821	5		2,847
	823	5		2,970
40	824	5		3,120
	825	5		3,148
	826	5		3,287
	827	5		3,308
45	828	5		3,733
	830	5		3,942
	831	5		4,097
	835	5		4,705
50	836	5		4,756
	838	5		5,113
	839	5		5,135
	840	5		5,155
55	842	5		5,526
	843	5		5,531
	844	5		6,104
	845	5		6,421
60	846	5		6,448
	848	5		6,902
	849	5		7,011
	850	5		7,278
65	852	5		8,078

Comp.	Ejemplo químico	Inh. MGL mutante IC ₅₀ (μM)	Inh. MGL salvaje IC ₅₀ (μM)
5	853	5	8,344
	854	5	>16,6686
	855	5	8,435
	857	5	8,724
	859	5	8,815
10	860	5	8,819
	862	5	9,510
	863	5	10,158
	864	5	10,221
15	865	5	10,287
	868	5	12,112
	871	5	13,323
20	873	5	14,703
	874	5	15,209
	886	5	<0,005
	887	5	<0,005
25	888	5	<0,005
	889	5	<0,005
	890	5	<0,005
	891	5	<0,005
30	892	5	<0,005
	893	5	<0,005
	894	5	<0,005
	905	5	0,015
35	910	5	0,194
	912	5	0,472
	915	5	0,944
	923	5	8,756
	925	5	9,968
40	926	5	10,457
	946	5	1,001
	947	5	1,065
45	952	5	0,012
	953	5	>16,6686
	965	5	0,037
	966	5	0,222
50	993	5	1,514
	1000	5	0,111
	1001	5	1,403
	1002	5	5,292
	1003	5	1,613
55	1004	5	0,167
	1017	5	0,035
	1041	5	0,019
	1042	5	5,274
60	1053	5	0,018
	1082	5	0,009
	1083	5	0,009
	1103	5	0,013
65	1119	5	0,017

ES 2 538 326 T3

	Comp.	Ejemplo químico	Inh. MGL mutante IC ₅₀ (μM)	Inh. MGL salvaje IC ₅₀ (μM)
5	1122	5		0,018
	1123	5		0,019
	1146	5		0,032
	1150	5	<0,005	0,036
	1156	5		0,041
10	1164	5		0,048
	1179	5		0,073
	1194	5		0,118
	1202	5		0,152
15	1203	5		0,153
	1214	5		0,209
	1218	5		0,222
	1223	5		0,267
20	1225	5		0,273
	1245	5		0,500
	1249	5		0,605
	1271	5		1,568
25	1272	5		1,608
	1287	5		2,450
	1293	5		3,172
	1297	5		3,311
30	1298	5		3,850
	1299	5		3,856
	1300	5		4,135
	1301	5		4,608
35	1305	5		6,676
	1307	5		8,776
	1326	5		<0,005
	1327	5		<0,005
40	1328	5		<0,005
	1329	5		<0,005
	1330	5		<0,005
	1331	5		<0,005
45	1332	5		<0,005
	1333	5		<0,005
	1334	5		<0,005
	1378	5	0,009	
50	1379	5	0,022	
	1381	5	0,065	
	1384	5	0,092	
	1385	5	0,152	
55	1386	5	0,180	
	1392	5	0,693	
	1395	5	0,866	
	1396	5	1,159	
	1397	5	1,165	
60	1403	5	12,331	
	1407	5	<0,005	
	1412	5		0,087
65	1442	5		>16,6686

ES 2 538 326 T3

	Comp.	Ejemplo químico	Inh. MGL mutante IC ₅₀ (μM)	Inh. MGL salvaje IC ₅₀ (μM)
5	1122	5		0,018
	1123	5		0,019
	1146	5		0,032
	1150	5	<0,005	0,036
10	1156	5		0,041
	1164	5		0,048
	1179	5		0,073
	1194	5		0,118
15	1202	5		0,152
	1203	5		0,153
	1214	5		0,209
	1218	5		0,222
20	1223	5		0,267
	1225	5		0,273
	1245	5		0,500
	1249	5		0,605
25	1271	5		1,568
	1272	5		1,608
	1287	5		2,450
	1293	5		3,172
30	1297	5		3,311
	1298	5		3,850
	1299	5		3,856
	1300	5		4,135
35	1301	5		4,608
	1305	5		6,676
	1307	5		8,776
	1326	5		<0,005
40	1327	5		<0,005
	1328	5		<0,005
	1329	5		<0,005
	1330	5		<0,005
45	1331	5		<0,005
	1332	5		<0,005
	1333	5		<0,005
	1334	5		<0,005
50	1378	5	0,009	
	1379	5	0,022	
	1381	5	0,065	
	1384	5	0,092	
55	1385	5	0,152	
	1386	5	0,180	
	1392	5	0,693	
	1395	5	0,866	
60	1396	5	1,159	
	1397	5	1,165	
	1403	5	12,331	
	1407	5	<0,005	
65	1412	5		0,087
	1442	5		>16,6686

	Comp.	Ejemplo químico	Inh. MGL mutante IC ₅₀ (µM)	Inh. MGL salvaje IC ₅₀ (µM)
5	1444	5		>16,6686
	1445	5		>16,6686
	1491	5		>16,6686
	1460	5		>16,6686
	1434	5		>16,6686
10	1477	5	>16,6686	
	1432	5		>16,6686
	1489	5	>16,6686	>16,6686
	1490	5		>16,6686
15	1481	5	>16,6686	
	1436	5	>16,6686	>16,6686
	1473	5		>16,6686
	1475	5		>16,6686
20	1446	5		>16,6686
	1447	5		>16,6686
	1448	5		>16,6686
	1449	5		>16,6686
25	1450	5		>16,6686
	1451	5		>16,6686
	1452	5		>16,6686
	1453	5		>16,6686
30	173	6	0,532	
	174	6	0,0062	
	175	6	<0,005	<0,005
	176	6	<0,005	
35	177	6	0,0088	
	178	6	<0,005	
	179	6	0,0069	
	180	6	<0,005	
40	181	6	<0,005	
	182	6	<0,005	
	183	6	<0,005	
	184	6	0,0385	
45	185	6	2,63	
	186	6	0,0068	0,0184
	187	6	0,546	
	188	6	0,0409	
50	189	6	0,651	
	190	6	2,51	
	191	6	1,46	
	192	6	2,36	
55	193	6	0,460	
	194	6	0,553	
	195	6	0,0824	
	196	6	0,0159	0,216
60	197	6	0,931	
	198	6	0,211	
	199	6	5,46	
	200	6	0,168	
65	201	6	1,57	

ES 2 538 326 T3

	Comp.	Ejemplo químico	Inh. MGL mutante IC ₅₀ (μM)	Inh. MGL salvaje IC ₅₀ (μM)
5	202	6	0,477	
	203	6	1,05	
	204	6	0,371	
	205	6	0,0189	
	206	6	1,36	
10	207	6	0,0098	
	208	6	0,0190	0,0920
	209	6	0,0170	
	210	6	0,0101	
15	211	6	0,0143	
	212	6	<0,005	<0,005
	213	6	<0,005	
	214	6	<0,005	
20	215	6	0,0540	
	216	6	0,0113	
	217	6	0,561	
	218	6	0,0200	
25	219	6	0,0145	0,0320
	220	6	<0,005	
	221	6	<0,005	
	222	6	0,242	
30	223	6	0,0164	
	224	6	<0,005	
	225	6	0,0523	0,0547
	226	6	0,0696	
35	227	6	<0,005	0,0070
	228	6	0,0204	<0,005
	229	6	<0,005	<0,005
	230	6	0,0116	
40	231	6	0,516	
	232	6	<0,005	0,0829
	233	6	1,78	
	234	6	0,157	
45	235	6	1,70	
	236	6	0,499	
	237	6	<0,005	<0,005
	238	6	0,0516	
50	239	6	<0,005	0,0100
	240	6	<0,005	0,0508
	241	6	0,0070	
	242	6	<0,005	
55	243	6	0,0057	
	244	6	<0,005	
	245	6	<0,005	0,0164
	246	6	0,0200	
60	247	6	<0,005	
	248	6	<0,005	0,0070
	249	6	0,0120	
	250	6	<0,005	<0,005
65	251	6	<0,005	0,0170

	Comp.	Ejemplo químico	Inh. MGL mutante IC ₅₀ (μM)	Inh. MGL salvaje IC ₅₀ (μM)
5	252	6	0,0125	0,0808
	253	6	<0,005	0,0494
	254	6	<0,005	<0,005
	255	6	0,0102	
10	256	6	0,0110	0,0134
	257	6	<0,005	<0,005
	258	6	<0,005	
	259	6	0,0060	
15	260	6	0,0089	
	261	6	<0,005	0,0084
	262	6	<0,005	<0,005
	263	6	<0,005	0,0285
20	264	6	0,0050	
	265	6	<0,005	0,0190
	266	6	<0,005	0,0498
	267	6	<0,005	
25	268	6	0,0544	
	488	6	0,0173	0,382
	1070	6	<0,005	0,008
	1102	6	<0,005	0,013
30	269	7	0,215	
	270	7	0,289	
	271	7	0,210	
	272	7	2,71	
35	273	7	0,0872	
	274	7	0,0705	
	275	7	1,07	
	276	7	0,341	
40	277	7	4,70	
	278	7	4,18	
	279	7	0,640	
	280	7	0,141	
45	281	7	0,0930	
	282	7	<0,005	
	283	7	0,0222	
	284	7	4,88	
50	285	7	13,2	
	286	7	0,150	
	287	7	6,81	
	288	7	3,54	
55	289	7	6,56	
	290		0,0600	
	291	7	0,0071	
	292	7	2,59	
60	293	7	0,380	
	294	7	0,638	
	295	7	2,13	
	296	7	1,04	
65	297	7	0,358	
	299	8	0,683	

ES 2 538 326 T3

	Comp.	Ejemplo químico	Inh. MGL mutante IC ₅₀ (μM)	Inh. MGL salvaje IC ₅₀ (μM)
5	300	8	6,99	
	301	8	0,326	
	302	8	0,143	
	303	8	0,314	0,173
	304	8	0,358	
10	305	8	0,132	
	306	8	0,666	
	307	8	0,408	
	308	8	6,07	
15	309	8	1,17	
	310	8	0,0842	
	311	8	0,0640	
	312	8	0,0065	
20	480	8	3,38	
	1057	8		0,006
	1078	8		0,009
	1085	8		0,009
25	1087	8		0,009
	1094	8		0,011
	1112	8		0,016
	1118	8		0,016
30	1140	8		0,027
	1143	8		0,030
	1145	8		0,031
	1169	8		0,055
35	1217	8		0,220
	1222	8		0,266
	1232	8		0,326
	1256	8		0,808
40	1258	8		0,829
	1262	8		0,950
	1269	8		1,264
	1308	8		9,277
45	1310	8		11,649
	1324	8		<0,005
	1325	8		<0,005
	1335	8		<0,005
	1336	8		<0,005
50	1398	8	1,222	
	1423	8		0,278
	1424	8		0,075
	1425	8		0,009
55	1426	8		<0,005
	1427	8		0,006
	1428	8		0,014
	1429	8		0,036
60	186-A	8		0,010
	567-A	8		0,028
	1478	8	>16,6686	
65	1465	8		>16,6686

ES 2 538 326 T3

	Comp.	Ejemplo químico	Inh. MGL mutante IC ₅₀ (μM)	Inh. MGL salvaje IC ₅₀ (μM)
5	313	9	<0,005	
	314	9	0,0100	<0,005
	315	9	5,00	
	316	9	<0,005	<0,005
	317	9	0,0050	<0,005
10	318	9	<0,005	0,0139
	319	9	0,0088	
	320	9	8,53	
	321	9	0,0378	
15	322	9	13,7	
	606	9		2,038
	647	9		12,723
	654	9		0,007
20	681	9		0,027
	713	9		0,135
	718	9		0,148
	723	9		0,181
25	745	9		0,342
	767	9		0,691
	775	9		0,862
	806	9		2,052
30	812	9		2,192
	817	9		2,700
	820	9		2,815
	822	9		2,856
35	829	9		3,905
	832	9		4,239
	856	9		8,486
	918	9	2,891	
40	1054	9		0,005
	1055	9		0,005
	1056	9		0,006
	1068	9		0,007
45	1077	9		0,008
	1088	9		0,010
	1090	9		0,010
	1106	9		0,014
50	1110	9		0,015
	1116	9		0,016
	1129	9		0,021
	1131	9		0,022
55	1152	9		0,038
	1153	9		0,039
	1178	9		0,071
	1198	9		0,143
60	1224	9		0,270
	1226	9		0,282
	1233	9		0,343
	1261	9		0,932
65	1275	9		1,722

Comp.	Ejemplo químico	Inh. MGL mutante IC ₅₀ (μM)	Inh. MGL salvaje IC ₅₀ (μM)
1277	9		1,834
1279	9		1,902
1286	9		2,417
1295	9		3,278
1302	9		4,948
1306	9		8,151
1320	9		<0,005
1367	9		<0,005
1368	9		<0,005
1369	9		<0,005
1370	9		<0,005
1371	9		<0,005
1372	9		<0,005
1373	9		<0,005
1413	9		0,015
1492	9		>16,6686
1499	9		>16,6686
118	9b	0,664	
119	9b	3,17	
120	9b	0,0783	
121	9b	1,91	
122	9b	5,97	
123	9b	0,591	
124	9b	0,118	0,321
125	9b	0,322	
126	9b	0,0510	0,0200
127	9b	0,499	
128	9b	0,0045	
129	9b	0,281	
130	9b	0,823	
131	9b	0,0767	
132	9b	0,880	
568	9b		0,072
569	9b		0,021
571	9b		0,028
573	9b		0,046
577	9b		0,052
578	9b		0,063
580	9b		0,069
583	9b		0,104
584	9b		0,105
590	9b		0,186
599	9b		1,031
617	9b	0,102	
566	9c		0,014
1375	9c		<0,005
1421	9c		<0,005
582	9d		0,097
588	9d		0,142
594	9d		0,449

ES 2 538 326 T3

	Comp.	Ejemplo químico	Inh. MGL mutante IC ₅₀ (μM)	Inh. MGL salvaje IC ₅₀ (μM)
5	1109	9d		0,015
	1113	9d		0,016
	1133	9d		0,024
	1159	9d		0,045
10	1171	9d		0,063
	1177	9d		0,063
	1182	9d		0,079
	633	9e		0,062
15	1115	9e		0,016
	575	9f		0,051
	576	9f		0,051
	1080	9f		0,009
20	1374	9f		<0,005
	1376	9f		<0,005
	1419	9f		<0,005
	1420	9f		0,005
25	1422	9f		0,014
	1165	9g		0,051
	1210	9g		0,195
	819	9h		2,790
30	601	9i	0,490	1,552
	602	9i	0,302	1,717
	607	9i	0,894	2,905
	608	9i	0,766	4,166
35	609	9i	0,735	4,332
	980	9i	2,442	6,792
	989	9i	1,566	
	990	9i	3,870	
40	991	9i	0,564	
	1252	9i	0,136	0,706
	1255	9i	<0,005	0,769
	1290	9i	0,187	2,700
45	1387	9i	0,300	
	1388	9i	0,351	
	1389	9i	0,379	
	1390	9i	0,461	
50	1391	9i	0,505	
	1393	9i	0,726	
	1394	9i	0,756	
	1399	9i	2,373	
55	1154	9j	<0,005	0,040
	1173	9j		0,065
	1190	9j		0,099
	1191	9j		0,105
60	1193	9j		0,116
	1220	9j		0,255
	1237	9j		0,393
	1238	9j	<0,005	0,437
65	1251	9j		0,684
	1254	9j	0,023	0,765

ES 2 538 326 T3

	Comp.	Ejemplo químico	Inh. MGL mutante IC ₅₀ (μM)	Inh. MGL salvaje IC ₅₀ (μM)
5	1257	9j		0,827
	1282	9j	0,019	2,072
	323	10	0,0110	
	324	10	<0,005	<0,005
10	325	10	0,0150	0,0695
	686	10		0,039
	749	10		0,387
	778	10		0,933
15	801	10		1,712
	833	10		4,562
	650	10a		0,006
	666	10a		0,013
20	670	10a		0,015
	900	10a		<0,005
	659	10b		0,009
	697	10b		0,062
25	901	10b		<0,005
	902	10b		<0,005
	326	11	<0,005	<0,005
	327	11	0,0089	
30	328	11	0,0540	
	329	11	0,0358	1,22
	330	11	0,0440	0,308
	331	11	<0,005	0,0457
35	332	11	0,0117	
	333	11	<0,005	0,0162
	334	11	0,0143	0,363
	335	11	0,0060	0,0121
40	336	11	<0,005	<0,005
	337	11	<0,005	0,0130
	504	11	<0,005	0,010
	516	11		0,465
45	543	11	<0,005	
	684	11		0,031
	742	11		0,306
	810	11		2,143
50	897	11	<0,005	<0,005
	898	11	<0,005	<0,005
	908	11	0,031	
	929	11	<0,005	
55	930	11	<0,005	
	338	12	<0,005	<0,005
	339	12	0,113	
	340	12	0,843	
60	341	12	3,63	
	342	12	0,0440	
	343	13	0,0059	
	344	13	0,0270	
65	345	13	<0,005	<0,005
	511	13		0,240

ES 2 538 326 T3

	Comp.	Ejemplo químico	Inh. MGL mutante IC ₅₀ (μM)	Inh. MGL salvaje IC ₅₀ (μM)
5	515	13		0,455
	591	13		0,212
	346	14	2,83	
	347	14	0,0877	
10	600	14		1,154
	605	14		1,861
	917	14	2,107	
	919	14	4,004	
	920	14	4,427	
15	924	14	9,685	
	1059	14		0,006
	1060	14		0,006
	1065	14		0,007
20	1066	14		0,007
	1096	14		0,011
	1101	14		0,012
	1157	14		0,041
25	1160	14		0,045
	1183	14		0,085
	1321	14		<0,005
	1342	14		<0,005
30	1343	14		<0,005
	1351	14		<0,005
	1352	14		<0,005
	1353	14		<0,005
35	1354	14		<0,005
	1075	14a		0,008
	1149	14a		0,035
	1175	14a		0,066
40	1205	14a		0,168
	1196	14b		0,123
	1204	14b		0,166
	1211	14b		0,200
45	1241	14b		0,460
	1244	14b		0,463
	1209	14c		0,193
	1213	14c		0,206
50	1294	14d		3,229
	1303	14d		5,112
	1443	14d		>16,6686
	1476	14d		>16,6686
55	348	15	1,16	
	349	16	1,03	
	350	17	0,0991	
	351	17	1,97	
	352	17	1,67	
60	353	17	3,97	
	354	17	1,56	
	546	17		
65	1437	17		>16,6686

ES 2 538 326 T3

	Comp.	Ejemplo químico	Inh. MGL mutante IC ₅₀ (μM)	Inh. MGL salvaje IC ₅₀ (μM)
5	1486	17	>16,6686	>16,6686
	538	17a	8,813	
	861	17a		9,221
	903	17a	0,009	
10	690	17b		0,046
	916	17b	1,683	
	355	18	2,05	
	356	19	1,62	
15	357	20	0,0385	3,75
	358	21	0,0670	
	359	21	0,0094	
	360	21	0,0060	
20	361	21	0,0355	
	362-	21	0,542	
	363	21	3,12	
	364	21	0,0085	0,210
	365	21	0,0332	
25	665	21		0,013
	679	21	0,010	0,024
	685	21	0,029	0,033
	729	21		0,236
30	736	21	<0,005	0,273
	907	21	0,029	
	366	22	<0,005	
35	367	22	0,0080	
	368	22	0,0050	
	369	22	0,165	
	370	23	<0,005	
	371	23	<0,005	
40	879	23	0,006	<0,005
	880	23	0,025	<0,005
	680	23a		0,025
	1458	23a	>16,6686	
45	372	24	<0,005	
	373	24	<0,005	
	374	24	<0,005	
	375	24	0,0414	
50	661	24		0,010
	668	24		0,015
	805	24		1,995
	883	24		<0,005
55	376	25	1,08	
	377	25	3,35	
	378	25	5,06	
	379	26	0,0367	
60	380	26	0,0542	
	381	26	0,0099	<0,005
	382	26	0,913	
	383	26	0,476	
65	384	26	0,349	

ES 2 538 326 T3

Comp.	Ejemplo químico	Inh. MGL mutante IC ₅₀ (μM)	Inh. MGL salvaje IC ₅₀ (μM)
385	26	0,110	
386	26	1,25	
387	26	0,348	
388	26	0,429	
389	26	9,27	
390	26	2,43	
391	26	0,227	
392	26	0,558	
393	26	0,141	
394	26	0,434	
395	26	0,437	
396	26	0,790	
397	27	0,0180	
398	27	0,0254	
399	27	0,0312	
400	27	<0,005	
401	27	<0,005	
402	27	0,0476	
403	27	0,0958	
404	27	0,0418	
405	27	0,0067	
406	27	0,0831	
407	27	<0,005	0,0506
408	27	0,239	
409	27	1,39	
481	27	0,244	
482	27	0,236	
483	27	0,338	
484	27	0,696	
552	27	0,147	
560	27	1,978	
957	27	<0,005	<0,005
960	27	0,007	
962	27	<0,00500035	
963	27	0,190	
967	27	0,020	0,009
970	27	0,805	
972	27	0,013	0,023
983	27	0,006	
987	27	0,071	
554	27a	0,179	
978	27a	<0,00500035	0,007
981	27a	0,186	
958	27b	0,313	
961	27b	1,122	
968	27b		0,019
979	27b		0,648
984	27b		2,497
410	28	0,0253	
411	28	0,0478	

ES 2 538 326 T3

Comp.	Ejemplo químico	Inh. MGL mutante IC ₅₀ (μM)	Inh. MGL salvaje IC ₅₀ (μM)
412	28	0,0249	
413	28	0,0406	
414	28	0,0144	
415	28	0,0110	
416	28	0,0129	
417	28	0,197	
418	28	0,315	
550	28	0,114	
555	28	0,196	
973	28	<0,005	
975	28	1,174	0,162
974	28a		0,177
419	29	0,0070	0,170
420	29	0,0112	
421	29	0,0060	
422	29	0,0568	
423	29	0,0050	
424	29	<0,005	<0,005
425	29	0,160	
426	29	0,278	
662	29	0,021	0,011
931	29a		
427	30	0,0334	
428	30	<0,005	
429	30	<0,005	
430	30	0,0180	0,0236
431	30	<0,005	
432	30	<0,005	<0,005
677	30a		0,021
790	30a		1,417
433	31	0,0249	
508	31	0,006	0,107
651	31	<0,005	0,007
738	31	0,065	0,289
876	31	<0,005	<0,005
1507	31	>16,6686	
564	31a	4,633	5,400
971	31a	1,536	
976	31a	0,566	0,574
977	31a	5,563	
807	31b		2,075
914	31c	0,760	
1493	31c		>16,6686
1498	31c		>16,6686
434	32	0,0647	
435	32	0,0267	
436	32	0,331	
437	32	1,52	
438	32	0,977	
439	33	0,672	

ES 2 538 326 T3

	Comp.	Ejemplo químico	Inh. MGL mutante IC ₅₀ (μM)	Inh. MGL salvaje IC ₅₀ (μM)
5	440	33	4,07	
	441	33	10,3	
	442	33	3,78	
	443	33	3,35	
	444	33	3,22	
10	445	33	2,28	
	446	33	2,36	
	447	33	0,667	
	448	33	1,90	
15	449	33	8,12	
	450	34	0,0088	
	451	34	0,652	
	452	34	0,288	
20	453	35	<0,005	
	454	35	0,0060	
	455	35	<0,005	
	548	35	0,027	
25	959	35	0,005	<0,005
	549	35a	0,104	
	551	35a	0,125	
	956	35a	0,048	
30	969	35a	0,077	
	955	35b	0,713	
	964	35b		1,701
	456	36	1,98	
35	457	37	0,876	
	458	37	3,72	
	459	37	0,950	
	460	37	0,548	
40	497	38	2,36	
	498	38	0,679	
	499	38	0,418	
	500	38	1,18	
45	501	38	>16,7	
	495	39	>16,7	
	491	39	0,254	
	492	39	0,0788	
50	493	39	0,169	
	494	39	0,0771	
	642	40	0,069	
	645	40	5,207	
55	1488	41	>16,6686	
	1457	41	>16,6686	
	996	42		<0,005
	997	42		<0,005
	1006	42		0,374
60	1016	42		0,085
	547	42		<0,005
	563	42		2,493
65	985	42	0,008	

Comp.	Ejemplo químico	Inh. MGL mutante IC ₅₀ (μM)	Inh. MGL salvaje IC ₅₀ (μM)
995	42		<0,005
998	42		<0,005
999	42		0,008
1007	42		0,027
1008	42		<0,005
1009	42		0,065
1013	42		0,161
1014	42		0,257
1015	42		0,777
771	42		0,007
948	43		0,011
949	43		0,163
950	43		1,501
1025	43		0,019
507	44	0,013	0,052
518	44		1,605
520	44		2,027
522	44		2,680
525	44		6,995
527	44	3,512	8,566
532	44	1,419	
533	44	1,804	
537	44	7,588	
652	44		0,007
663	44	<0,005	0,011
715	44		0,135
717	44		0,147
734	44	0,163	0,256
752	44		0,421
765	44	0,236	0,667
875	44	<0,005	<0,005
877	44	0,012	<0,005
904	44	0,011	
909	44	0,074	
913	44	0,516	
1484	44	>16,6686	
802	44a		1,721
837	44a		5,036
869	44a		12,871
872	44a		13,954
720	44b		0,173
757	44b		0,530
769	44b		0,725
784	44b		1,125
922	44b	6,494	
514	45		0,454
519	45		1,620
521	45		2,190
660	45		0,010
683	45		0,031

ES 2 538 326 T3

	Comp.	Ejemplo químico	Inh. MGL mutante IC ₅₀ (μM)	Inh. MGL salvaje IC ₅₀ (μM)
5	708	45		0,106
	878	45		<0,005
	1494	45a		>16,6686
	689	45b		0,045
	803	45b		1,868
10	811	45b		2,151
	1010	46		<0,005
	1011	46		<0,005
	1018	46		0,101
15	1019	46		0,006
	1021	46		0,015
	1023	46		0,041
	1024	46		0,069
20	1267	46		1,125
	1304	46		6,035
	1309	46		9,363
	1012	46a		0,013
25	1020	46a		0,063
	1022	46a		0,067
	1311	46a		14,615
	529	47	0,147	
30	530	47	0,165	
	542	47	<0,005	
	553	47	0,176	
	556	47	0,293	
35	557	47	0,340	
	561	47	2,745	
	1005	47		0,237
	709	48		0,118
40	671	49		0,016
	1365	50		<0,005
	1417	51		<0,005
	1418	51		0,016
45	1063	52		0,007
	1092	52		0,011
	1315	52		<0,005
	1316	53		<0,005
	1317	53		<0,005
50	1319	53		<0,005
	1142	53a		0,029
	1318	53 a		<0,005
55	597	54		0,600
	604	54		1,841
	1086	54		0,009
	1130	54		0,022
	1137	54		0,026
60	1170	54		0,059
	1195	54		0,120
	884	55		<0,005
65	885	55		<0,005

ES 2 538 326 T3

	Comp.	Ejemplo químico	Inh. MGL mutante IC ₅₀ (μM)	Inh. MGL salvaje IC ₅₀ (μM)
5	1081	55		0,009
	1099	55		0,012
	881	55a		<0,005
	882	55a		<0,005
10	994	55a		0,013
	724	55b		0,206
	773	55b		0,845
	1026	56		0,016
15	1027	56		0,014
	1028	56		0,016
	1033	56		<0,005
	1034	56		<0,005
20	992	57		7,761
	1430	57		9,892
	1431	57	0,589	
	911	58	0,272	
25	988	58	0,036	
	612	59	0,016	
	613	59	0,019	
	614	59	0,025	
30	615	59	0,026	
	616	59	0,076	
	706	59		0,103
	1074	59	0,014	0,008
35	1091	59	0,011	0,011
	1093	59	<0,005	0,011
	1104	59	<0,005	0,013
	1108	59	0,019	0,014
40	1114	59		0,016
	1117	59	<0,005	0,016
	1124	59	<0,005	0,019
	1138	59		0,026
45	1144	59	0,006	0,031
	1168	59	<0,005	0,053
	1172	59	0,010	0,063
	1185	59	0,007	0,088
50	1188	59	0,027	0,094
	1200	59	0,020	0,151
	1208	59	<0,005	0,190
	1221	59	0,008	0,258
55	1228	59	0,249	0,295
	1234	59	0,024	0,356
	1239	59	0,338	0,449
	1240	59	0,139	0,459
60	1250	59	0,174	0,638
	1253	59	0,031	0,725
	1259	59	0,062	0,847
	1265	59	0,072	1,050
65	1268	59		1,220
	1273	59	0,234	1,609

ES 2 538 326 T3

	Comp.	Ejemplo químico	Inh. MGL mutante IC ₅₀ (μM)	Inh. MGL salvaje IC ₅₀ (μM)
5	1278	59	1,392	1,863
	1280	59	0,239	1,978
	1285	59	1,041	2,317
	1288	59	1,123	2,511
10	1322	59	<0,005	<0,005
	1323	59	0,012	<0,005
	1377	59	0,004	
	1405	59	<0,005	
	1406	59	<0,005	
15	1136	59a		0,025
	1161	59a		0,046
	1162	59a		0,047
	1212	59a		0,204
20	1260	59a		0,862
	759	60		0,579
	761	60		0,583
	780	60		0,978
25	834	60		4,595
	841	60		5,257
	851	60		7,870
	1064	60		0,007
30	1167	60		0,053
	1186	60		0,088
	1207	60		0,179
	1231	60		0,316
35	1270	60		1,429
	1274	60		1,660
	1281	60		2,023
	635	60a		0,838
40	777	60a		0,913
	789	60a		1,366
	798	60a		1,630
	858	60a		8,772
45	866	60a		10,325
	1206	60a		0,171
	1215	60a		0,216
	1227	60a		0,287
50	1229	60a		0,306
	1264	60a		0,986
	1289	60a		2,603
	1291	60a		2,785
	1296	60a		3,299
55	1506	60a		>16,6686
	932	60b		0,104
	933	60b		0,191
	934	60b		0,174
60	935	60b		0,100
	936	60b		0,013
	937	60b		0,250
65	938	60b		0,698

ES 2 538 326 T3

	Comp.	Ejemplo químico	Inh. MGL mutante IC ₅₀ (μM)	Inh. MGL salvaje IC ₅₀ (μM)
5	939	60b		2,357
	940	60b		2,237
	941	60b		1,372
	942	60b		0,216
10	943	60b		10,387
	944	60b		7,322
	945	60b		1,476
	509	61		0,136
	653	61		0,007
15	895	61		<0,005
	585	62		0,107
	593	62		0,311
	701	62		0,077
20	1084	62		0,009
	1100	62		0,012
	1132	62	<0,005	0,023
	1148	62		0,033
25	1155	62		0,041
	1347	62		<0,005
	572	62a		0,031
	634	62a		0,057
30	1340	62a		<0,005
	1341	62a		<0,005
	1344	62a		<0,005
	1345	62a		<0,005
35	982	63	0,010	<0,005
	986	64	0,005	
	510	65		0,181
	513	65		0,371
40	528	65	0,125	
	570	65		0,022
	691	65		0,046
	695	65		0,057
45	707	65		0,105
	712	65		0,127
	714	65		0,135
	737	65		0,285
50	1058	65		0,006
	1095	65		0,011
	1098	65		0,012
	1346	65		<0,005
55	951	66		0,540
	506	67		0,048
	673	67		0,017
	896	67		<0,005
	512	67a		0,260
60	664	67a		0,011
	699	67a		0,069
	505	67b	<0,005	0,039
65	657	67b		0,009

Comp.	Ejemplo químico	Inh. MGL mutante IC ₅₀ (μM)	Inh. MGL salvaje IC ₅₀ (μM)
674	67b	<0,005	0,019
692	67b		0,047
899	67b	<0,005	<0,005
649	68		0,006
700	68		0,072
704	68a		0,096
705	68a		0,099
574	69		0,049
589	69		0,146
631	70		0,040
632	70		0,281
1069	70		0,007
1348	70		<0,005
1349	70		<0,005
1111	70a		0,016
1350	70a		<0,005
1076	70b		0,008
1355	70b		<0,005
1414	70c		0,011
1415	70c		0,115
1416	70c		0,039
711	71		0,127
813	71		2,422
1031	71		0,111
1032	71		3,020
1035	71		4,622
1046	71		0,288
1047	71		4,628
1048	71		0,695
1029	72		<0,005
1030	72		0,013
1036	72		<0,005
1037	72		0,005
1038	72		<0,005
1039	72		0,005
1040	72		0,025
1043	72		0,016
1049	72		0,010
1050	72		0,024
1051	72		0,128
1052	72		0,028
1411	72		0,012
1044	72a		0,718
1045	72a		0,021
1508		0,046	

Ejemplo 2**2- Ensayo de acumulación AG**

Para medir la acumulación de 2-AG debido a la inhibición de MGL, un cerebro de rata g se homogeneizó usando un homogeneizador Polytron (Brinkmann, PT300) en 10 mL de 20 mM HEPES búfer (pH = 7,4), con 125 mM NaCl, 1 mM EDTA, 5 mM KCl y 20 mM de glucosa. Los compuestos de fórmula (I) (10 μ M) se preincubaron con homogeneizado de cerebro de rata (50 mg). Después de una incubación de 15 min a 37°C, CaCl₂ (concentración final = 10 mM) se añadió y después se incubó durante 15 min a 37°C, con un volumen total de 5 mL. Las reacciones se pararon con 6 mL de solución de extracción disolvente orgánica de 2:1 cloroformo/metanol. El acumulado de 2-AG en la fase orgánica se midió a través del método HPLC/MS, según la siguiente ecuación:

$$\text{porcentaje de vehículo} = (\text{acumulación de 2-AG en presencia del compuesto} / \text{acumulación de 2-AG en vehículo}) \times 100.$$

Tabla 2 de datos biológicos

Comp.	Ejemplo químico	Cerebro de rata 2AG %VehCntrl			
		(%) @0,01 μ M	(%) @0,1 μ M	(%) @1 μ M	(%) @10 μ M
2	1				911
5	1	122	123	156	279
6	1	75	238	554	623
7	1		216	238	568
9	1	99	184	529	1026
12	1				448
13	1				730
567	1			455	
579	1			265	
581	1			140	
587	1			148	
595	1			128	
1061	1			618	
1071	1			552	
1139	1			654	
1147	1			892	
1163	1			244	
1174	1			1021	
1201	1			475	
1356	1			1420	
1357	1			2570	
1358	1			1183	
1359	1			1016	
1360	1			576	
1361	1			994	
1362	1			635	
1363	1			628	
1364	1			944	
1366	1			586	
1382	1				293
1408	1			1475	
487	1a		463	2081	2182
1062	1b			451	
1072	1b			839	
1073	1b			749	

	Comp.	Ejemplo químico	Cerebro de rata 2AG %VehCntrl			
			(%) @0,01 µM	(%) @0,1 µM	(%) @1 µM	(%) @10 µM
5	1089	1b			545	
	1097	1b			422	
	1105	1b			734	
10	1107	1b			838	
	1120	1b			867	
	1126	1b			850	
	1134	1b			774	
15	1135	1b			884	
	1176	1b			378	
	1181	1b			288	
	1312	1b			963	
20	1337	1b			979	
	1338	1b			877	
	1339	1b			574	
	1184	1c			401	
25	1141	1d		148	442	996
	1151	1d			482	
	1158	1d			1623	
	1125	1e			1228	
30	1187	1e			319	
	1313	1f			851	
	39	2		173	168	277
	40	2				490
35	41	2				544
	43	2				215
	44	2				238
	61	3				604
40	676	3			437	
	703	3			346	
	716	3			326	
	722	3			240	
45	741	3			182	
	753	3			173	
	1067	3			408	
	1166	3			176	
50	1235	3			100	
	1236	3			167	
	1283	3			62	
	72	4				334
55	75	4				193
	77	4				231
	83	4			105	
	133	5				623
60	134	5				582
	135	5				592
	136	5				612
65	137	5				441

	Comp.	Ejemplo químico	Cerebro de rata 2AG %VehCntrl			
			(%) @0,01 µM	(%) @0,1 µM	(%) @1 µM	(%) @10 µM
5	138	5				661
	147	5				676
	148	5				744
10	150	5				1104
	158	5			126	213
	161	5			335	1280
	162	5				1099
15	163	5				923
	164	5				969
	166	5			509	
	167	5			481	
20	168	5			813	
	170	5			205	
	172	5			217	
	476	5				272
25	115	5				579
	485	5		208	396	818
	489	5	119	235	790	950
	490	5	208	343	756	886
30	636	5			296	
	637	5			272	
	641	5			397	
	648	5			126	
35	655	5			359	
	658	5			351	
	667	5			856	
	669	5			583	
40	672	5			268	
	675	5			330	
	678	5			234	
	682	5			390	
45	687	5			698	
	688	5			373	
	693	5			299	
	696	5			444	
50	702	5			848	
	886	5			823	
	887	5			270	
	888	5			940	
55	889	5			683	
	890	5			823	
	891	5			422	
	892	5			948	
60	893	5			626	
	894	5			534	
	905	5			119	
65	965	5			591	

ES 2 538 326 T3

	Comp.	Ejemplo químico	Cerebro de rata 2AG %VehCntrl			
			(%) @0,01 µM	(%) @0,1 µM	(%) @1 µM	(%) @10 µM
5	1017	5			307	
	1082	5			742	
	1083	5			299	
10	1103	5			698	
	1122	5			143	
	1150	5		139	459	715
	1156	5			681	
15	1164	5			250	
	1179	5			996	
	1326	5			944	
	1327	5			966	
20	1328	5			1086	
	1329	5			834	
	1330	5			589	
	1331	5			803	
25	1332	5			1168	
	1333	5			824	
	1378	5			493	
	1379	5			282	
30	1381	5			604	
	1384	5			313	
	1407	5			1287	
	174	6				1258
35	175	6		330	706	1180
	176	6				1124
	177	6				768
	178	6				1192
40	179	6				910
	180	6				703
	181	6				1236
	182	6				1500
45	183	6				1090
	184	6				956
	186	6	123	199	260	521
	188	6				506
50	195	6				365
	196	6				516
	205	6				1172
	207	6				402
55	208	6			480	324
	209	6				1681
	210	6				122
	211	6				725
60	212	6				831
	213	6				104
	214	6				769
65	215	6				1091

ES 2 538 326 T3

	Comp.	Ejemplo químico	Cerebro de rata 2AG %VehCntrl			
			(%) @0,01 µM	(%) @0,1 µM	(%) @1 µM	(%) @10 µM
5	216	6				625
	218	6				764
10	219	6				851
	220	6				993
	221	6				945
	223	6				1261
15	224	6				906
	225	6				656
	226	6				652
	227	6				938
	228	6				710
20	229	6		276	552	1304
	230	6				567
	232	6			152	427
	237	6			1044	1182
25	239	6	153	290	1097	1353
	240	6		184	538	639
	243	6			120	
	245	6		224	518	829
30	248	6			312	
	250	6	180	472	1011	1327
	251	6		144	586	791
	253	6		107	319	624
35	254	6			544	
	255	6			115	
	256	6			157	
	257	6			285	
40	259	6			156	
	260	6			140	
	261	6		148	525	856
	262	6			386	
45	263	6			199	
	264	6			172	
	265	6		126	162	643
	266	6			395	
50	267	6			130	
	268	6			110	
	488	6		219	247.5	681
	1070	6			551	
55	1102	6			878	
	273	6				623
	274	7				876
60	281	7				201
	282	7				1775
	283	7				605
	291	7				1019
65	310	8			141	

ES 2 538 326 T3

5	Comp.	Ejemplo químico	Cerebro de rata 2AG %VehCntrl			
			(%) @0,01 µM	(%) @0,1 µM	(%) @1 µM	(%) @10 µM
10	311	8			125	
	312	8			198	
	1140	8			200	
	1325	8			575	
	186-A	8			149	
15	1465	8			110	
	313	9				814
	314	9	175	237	512	553
	316	9	243	265	760	694
	317	9			417	
20	318	9			537	
	319	9				396
	321	9				230
	654	9			389	
	681	9			406	
25	713	9				
	718	9				
	723	9				
	745	9				
	767	9				
30	775	9				
	806	9				
	812	9				
	817	9				
	820	9				
35	822	9				
	829	9				
	832	9				
	856	9				
	918	9				
40	1054	9			1008	
	1055	9			701	
	1056	9			498	
	1068	9			849	
	1077	9			667	
45	1088	9			760	
	1090	9				
	1106	9			784	
	1110	9			807	
	1116	9			828	
50	1129	9			437	
	1131	9			563	
	1152	9			394	
	1153	9			404	
	1178	9			292	
55	1198	9				
	1224	9				
60						
65						

ES 2 538 326 T3

	Comp.	Ejemplo químico	Cerebro de rata 2AG %VehCntrl			
			(%) @0,01 µM	(%) @0,1 µM	(%) @1 µM	(%) @10 µM
5	1226	9				
	1233	9				
10	1261	9				
	1275	9				
	1277	9				
	1279	9				
15	1286	9				
	1295	9				
	1302	9				
	1306	9				
20	1320	9			823	
	1367	9			798	
	1368	9			859	
	1369	9			874	
	1370	9			773	
25	1371	9			827	
	120	9b				483
	126	9b	128	138	328	715
	128	9b				688
30	129	9b			499	
	131	9b				1406
	569	9b			198	
35	571	9b			307	
	573	9b			277	
	577	9b			207	
	580	9b			179	
	582	9d			169	
40	1109	9d			680	
	1113	9d			819	
	1133	9d			296	
	1159	9d			654	
45	1171	9d			839	
	1177	9d			895	
	1182	9d			547	
	1255	9i			147	
50	1154	9j			558	
	1173	9j			133	
	1190	9j			126	
	1254	9j			187	
55	1282	9j			128	
	323	10				494
	324	10		941	1215	1265
	325	10			478	
60	686	10			552	
	650	10a			960	
	666	10a			359	
65	670	10a			650	

	Comp.	Ejemplo químico	Cerebro de rata 2AG %VehCntrl			
			(%) @0,01 µM	(%) @0,1 µM	(%) @1 µM	(%) @10 µM
5	900	10a			543	
	659	10b			576	
	697	10b			431	
10	901	10b			816	
	902	10b			585	
	326	11			1336	
	327	11			904	2005
15	328	11			378	
	329	11				520
	330	11			197	
	331	11			310	
20	332	11			182	
	333	11			291	
	334	11			259	
	335	11	170	438	839	1059
25	336	11			223	
	337	11	103	166	272	671
	504	11			178.5	
	543	11			158	
30	684	11			645	
	897	11			1234	
	898	11			520	
	908	11			217	
35	929	11			301	
	930	11			807	
	338	12			2111	791
	342	12				288
40	343	13			1371	
	344	13			238	
	345	13			744	
	347	14			125	
45	1059	14			507	
	1060	14			671	
	1065	14			531	
	1066	14			609	
50	1096	14			449	
	1101	14			501	
	1157	14			252	
	1160	14			260	
55	1183	14			549	
	1342	14			346	
	1343	14			838	
	1351	14			718	
60	1352	14			548	
	1353	14			545	
	1354	14			750	
65	1075	14a			833	

	Comp.	Ejemplo químico	Cerebro de rata 2AG %VehCntrl			
			(%) @0,01 µM	(%) @0,1 µM	(%) @1 µM	(%) @10 µM
5	350	17				498
	903	17a			908	
	690	17b			367	
10	357	20			152	
	358	21			556	
	359	21			176	
	360	21			819	
15	361	21			186	
	364	21			581	
	365	21			971	
	665	21			507	
20	679	21			751	
	685	21			756	
	736	21			499	
	907	21			867	
25	366	22			432	
	367	22			701	
	368	22			434	
	906	22			896	
30	927	22			850	
	928	22			1207	
	370	23			888	
	371	23			1138	
35	879	23			1027	
	880	23			945	
	680	23a			356	
	661	24			764	
40	668	24			679	
	883	24			767	
	379	26				760
	380	26				773
45	381	26				520
	397	27				243
	398	27			392	
	400	27				1076
50	401	27				762
	402	27			97	
	403	27			188	
	405	27				1591
55	406	27			99	
	407	27		127	441	743
	957	27			1442	
	960	27			896	
60	962	27			1213	
	967	27			1373	
	972	27			683	
65	983	27			194	

ES 2 538 326 T3

		Cerebro de rata 2AG %VehCntrl			
Comp.	Ejemplo químico	(%) @0,01 µM	(%) @0,1 µM	(%) @1 µM	(%) @10 µM
5	987	27		320	
	978	27a		570	
	968	27b		360	
10	410	28			720
	411	28			741
	412	28			1271
	413	28			1693
15	414	28			1608
	415	28			1629
	416	28		228	
	973	28		806	
20	419	29		109	
	422	29		120	
	423	29		529	
	424	29		436	
25	662	29		274.5	
	427	30		163	
	428	30		734	
	429	30		318	
30	430	30		114	
	431	30		703	
	432	30		321	
	677	30a		141	
35	433	31		159	
	508	31		119	
	651	31		258	
	876	31		363	
40	434	32			737
	435	32			198
	453	35		917	
	454	35		1066	
45	455	35		1013	
	548	35		280	
	959	35		861	
	956	35a		514	
50	969	35a		515	
	494	39			1121
	642	40		170	
	996	42		458	
55	997	42		761	
	1016	42		536	
	547	42		652	
	985	42		1116	
60	995	42		1080	
	998	42		639	
	999	42		458	
	1007	42		180	

	Comp.	Ejemplo químico	Cerebro de rata 2AG %VehCntrl			
			(%) @0,01 µM	(%) @0,1 µM	(%) @1 µM	(%) @10 µM
5	1008	42			1125	
	1009	42			706	
	771	42.9			465	
10	1025	43			851	
	507	44			190	
	518	44			86	
	663	44			588	
15	875	44		232	499	1285
	877	44			475	
	904	44			392	
	909	44			144	
20	660	45			410	
	683	45			335	
	878	45			288	
	689	45b			136	
25	1010	46			1953	
	1011	46			994	
	1019	46			287	
	1021	46			232	
30	1023	46			262	
	1024	46			281	
	1012	46a			173	
	1020	46a			135	
35	1022	46a			189	
	542	47			366	
	671	49			1035	
	1365	50			909	
40	1063	52			846	
	1092	52			838	
	1315	52			486	
	1316	53			602	
45	1317	53			722	
	1319	53			1276	
	1142	53a			1314	
	1318	53a			1282	
50	1086	54			488	
	1130	54			553	
	1137	54			582	
	1170	54			258	
55	884	55			425	
	885	55			722	
	1081	55			622	
	1099	55			508	
60	881	55a			847	
	882	55a			697	
	994	55a			1014	
65	1026	56			1014	

ES 2 538 326 T3

5	Comp.	Ejemplo químico	Cerebro de rata 2AG %VehCntrl			
			(%) @0,01 µM	(%) @0,1 µM	(%) @1 µM	(%) @10 µM
10	1027	56			785	
	1028	56			647	
	612	59			106	
15	613	59			165	
	614	59			87	
	615	59			123	
20	616	59			92	
	1074	59			303	
	1091	59			450	
25	1093	59			472	
	1104	59			334	
	1108	59		117	204	456
30	1114	59			293	
	1117	59			437	
	1124	59			506	
35	1138	59			271	
	1144	59			212	
	1168	59			780	
40	1172	59			931	
	1185	59			241	
	1188	59			187	
45	1200	59			231	
	1208	59			212	
	1221	59		198	197.5	522
50	1234	59			226	
	1253	59		110	190	407
	1259	59			159	
55	1265	59			192	
	1322	59			457	
	1323	59			297	
60	1405	59			197	
	1406	59			169	
	1136	59a			325	
65	1161	59a			459	
	1162	59a			237	
	1064	60			570	
70	1167	60			345	
	1186	60			393	
	509	61			242	
75	653	61			861	
	895	61			1207	
	701	62			475	
80	1084	62			1165	
	1100	62			1133	
	1132	62			1259	
85	1148	62			344	
	1155	62			617	

	Comp.	Ejemplo químico	Cerebro de rata 2AG %VehCntrl			
			(%) @0,01 µM	(%) @0,1 µM	(%) @1 µM	(%) @10 µM
5	1347	62			741	
	572	62a			397	
	634	62a			301	
10	1340	62a			761	
	1341	62a			1149	
	1344	62a			543	
	1345	62a			459	
15	982	63			762	
	986	64			626	
	570	65			210	
	691	65			840	
20	695	65			497	
	1058	65			590	
	1095	65			484	
	1098	65			296	
25	1346	65			406	
	506	67			132	
	673	67			280	
	896	67			648	
30	664	67a			498	
	699	67a			253	
	505	67b			236.5	
	657	67b			581	
35	674	67b			891	
	692	67b			284	
	899	67b			1092	
	649	68			1017	
40	700	68			547	
	705	68a			487	
	574	69			207	
	1069	70			696	
45	1348	70			1428	
	1349	70			846	
	1111	70a			508	
	1350	70a			873	

50

Ejemplo 3**Ensayo MGL ThermoFluor® - mutante**

55

El ensayo ThermoFluor (TF) es un ensayo de unión basado en placa de 384 pocillos que mide la estabilidad térmica de proteínas^{1,2}. Los experimentos se llevaron a cabo usando instrumentos disponibles de Johnson & Johnson Pharmaceutical Research & Development, LLC. El colorante de TF usado en todos los experimentos fue 1,8-ANS (Invitrogen: A-47).

60

Las condiciones finales del ensayo de TF usadas para estudios de MGL fueron 0,07 mg/ml de MGL mutante, 100 µM ANS, 200 mM NaCl, 0,001% Tween-20 en 50 mM PIPES (pH = 7.0).

65

Las placas de compuesto de selección contuvieron disoluciones de compuesto en 100 % de DMSO en una única concentración. Para los estudios de concentración-respuesta de seguimiento, los compuestos se dispusieron en una placa previamente dispensada (Greiner Bio-one: 781280), en la que los compuestos se diluyeron en serie en 100% DMSO a través de 11 columnas dentro de una serie. Las columnas 12 y 24 se usaron como

referencia de DMSO y no contienen ningún compuesto. Para experimentos de concentración de compuesto-respuesta tanto individuales como múltiples, las alícuotas de compuesto (46 nL) se dispensaron previamente robóticamente directamente en microplacas de ensayo de 384 pocillos negras (Abgene: TF-0384/k) usando el manipulador de líquidos Hummingbird. Tras dispensar el compuesto, se añadieron disoluciones de proteína y colorante para alcanzar el volumen de ensayo final de 3 nL. Las disoluciones de ensayo se revistieron con 1 µl de aceite de silicona (Fluka, tipo DC 200: 85411) para prevenir la evaporación.

Placas de ensayo con código de barras se cargaron robóticamente sobre un bloque térmico tipo PCR termostáticamente controlado y después se calentaron de 40 a 90 °C grados, a una velocidad de rampa de 1 °C/min en todos los experimentos. La fluorescencia se midió por iluminación continua con luz UV (Hamamatsu LC6), suministrada mediante fibra óptica y se filtró a través de un filtro paso banda (380-400 nm; corte > 6 OD). La emisión fluorescencia de la placa de 384 pocillos entera se detectó midiendo la intensidad de la luz usando una cámara CCD (Sensys, Roper Scientific) filtrada para detectar 500 ± 25 nm, produciendo lecturas simultáneas e independientes de los 384 pocillos. Se recogió una única imagen con el tiempo de exposición de 20 s a cada temperatura, y la suma de la intensidad de píxeles en una determinada área de la placa de ensayo se registró frente a la temperatura y se ajustó a ecuaciones estándar para dar T_m ¹.

1. Pantoliano, M. W., Petrella, E. C., Kwasnoski, J. D., Lobanov, V. S., Myslik, J., Graf, E., Carver, T., Asel, E., Springer, B. A., Lane, P., and Salemme, F. R. (2001) *J Biomol Screen* **6**, 429-40.
2. Matulis, D., Kranz, J. K., Salemme, F. R., and Todd, M. J. (2005) *Biochemistry* **44**, 5258-66.

Los valores K_d para los compuestos de fórmula (I) se determinaron a través de una adaptación de la ecuación a la parcela concentración-respuesta de la actividad fraccionaria de T_m . En algunos experimentos, se usó la espectroscopia RMN cuantitativa (qNMR) para medir la concentración de las soluciones de compuestos en 100% de DMSO inicial y, usando el mismo método de adaptación, se determinaron los valores q K_d .

Tabla 3 de datos biológicos

Comp.	Ejemplo	MGL mutante ThermoFluor Kd (µM)	MGL mutante ThermoFluor qKd (µM) (con qNMR conc.)
1	1	0,00590	
2	1	0,00049	
3	1	2,50	
4	1	0,143	
5	1	0,0548	
6	1	0,00360	
7	1	0,0466	
8	1	0,111	
9	1	0,00248	
10	1	0,556	
11	1	0,454	
12	1	0,0143	
13	1	0,00300	
14	1	0,250	
15	1	0,286	
22	1	>76,7	
23	1	5,00	
24	1	5,00	
25	1	10,0	
26	1	3,33	
567	1	0,051	
579	1	0,067	
581	1	0,100	
587	1	0,473	
595	1	0,404	
598	1	0,249	
1071	1	0,025	
1139	1	0,017	
1147	1	0,003	

ES 2 538 326 T3

	Comp.	Ejemplo	MGL mutante ThermoFluor Kd (μM)	MGL mutante ThermoFluor qKd (μM) (con qNMR conc.)
5	1071	1	0,025	
	1139	1	0,017	
	1147	1	0,003	
	1163	1	0,073	
10	1174	1	0,015	
	1201	1	0,179	
	1248	1	0,043	
	1356	1	0,002	
15	1357	1	0,002	
	1358	1	0,007	
	1359	1	0,008	
	1360	1	0,008	
20	1361	1	0,003	
	1362	1	0,001	
	1363	1	0,014	
	1364	1	0,001	
25	1366	1	0,012	
	1382	1	0,197	
	1408	1	0,012	
	487	1a	0,00240	
30	586	1b		0,086
	596	1b		0,628
	603	1b		0,448
	630	1b		0,195
35	1062	1b		0,100
	1072	1b		0,007
	1073	1b		0,087
	1089	1b	0,009	0,006
40	1097	1b	0,032	
	1105	1b		0,023
	1107	1b		0,003
	1120	1b		0,020
45	1121	1b		0,042
	1126	1b		0,008
	1127	1b		0,098
	1128	1b		0,018
50	1134	1b		0,009
	1135	1b		0,015
	1176	1b		0,161
	1181	1b		0,278
55	1189	1b		0,153
	1192	1b		0,035
	1197	1b		0,065
	1216	1b		0,022
60	1219	1b		0,025
	1230	1b	0,009	
	1247	1b		0,650
	1263	1b		0,215
65	1312	1b		0,008
	1314	1b		0,001
	1337	1b	0,040	

	Comp.	Ejemplo	MGL mutante ThermoFluor Kd (μM)	MGL mutante ThermoFluor qKd (μM) (con qNMR conc.)
5	1338	1b	0,015	
	1339	1b	0,013	
	1410	1b		0,014
	656	1c		0,101
10	1079	1c		0,272
	1184	1c		0,244
	1199	1c		0,264
	1141	1d	0,088	
15	1151	1d	0,048	
	1158	1d	0,008	
	592	1e	0,500	
	1125	1e	0,037	
20	1187	1e	0,197	
	629	1f	0,145	
	1180	1f		0,019
	1313	1f	0,003	0,001
25	1409	1g		
	27	2	4,55	
	28	2	0,370	
	29	2	0,100	
30	30	2	0,118	
	31	2	1,43	
	32	2	0,192	
	33	2	0,00910	
35	34	2	0,588	
	35	2	0,0833	
	36	2	0,0370	
	37	2	0,100	
40	38	2	0,182	
	39	2	0,0250	
	40	2	0,0242	
	41	2	0,00400	
45	42	2	0,0833	
	47	2	0,0909	
	48	2	1,00	
	49	2	6,67	
50	50	2	10,0	
	51	2	0,250	
	52	2	3,33	
	53	2	0,100	
55	55	2	25,0	
	470	2	2,94	
	471	2	2,50	
	472	2	6,67	
60	531	2	2,733	
	539	2	>31,2464	
	541	2	1,662	
	559	2	100,000	
65	562	2	>31,2464	
	565	2	>31,2464	
	622	2	3,601	

	Comp.	Ejemplo	MGL mutante ThermoFluor Kd (μM)	MGL mutante ThermoFluor qKd (μM) (con qNMR conc.)
5	627	2	10,000	
	628	2	100,000	
	954	2		3,438
	1266	2	0,032	
10	1284	2	0,041	
	1404	2	>31,2464	
	1482	2	>31,2464	
	1483	2	>31,2464	
15	1485	2	10,000	
	1464	2	>31,2464	
	61	3	0,0290	
	676	3	0,029	
20	703	3	0,050	
	716	3	0,040	
	722	3	0,082	
	741	3	0,200	
25	753	3	0,515	
	921	3	4,260	
	1067	3	0,007	
	1166	3	0,010	
30	1235	3	0,124	
	1236	3	0,031	
	1242	3	0,197	
	1243	3	0,033	
35	1246	3	0,042	
	1276	3	0,807	
	1283	3	0,523	
	1292	3	0,631	
40	1383	3	0,108	
	1400	3	4,071	
	1401	3	1,250	
	1402	3	2,000	
45	76	4	0,333	
	77	4	0,00909	
	78	4	0,0800	
	79	4	0,0266	
50	80	4	49,5	
	81	4	0,0667	
	82	4	0,571	
	83	4	0,111	
55	474	4	5,00	
	103	4	6,25	
	104	4	5,00	
	105	4	5,00	
60	106	4	0,154	
	107	4	0,556	
	108	4	1,25	
	109	4	0,0333	
65	110	4	5,00	
	111	4	10,0	
	496	4	0,287	

ES 2 538 326 T3

	Comp.	Ejemplo	MGL mutante ThermoFluor Kd (μM)	MGL mutante ThermoFluor qKd (μM) (con qNMR conc.)
5	558	4	0,333	
	618	4	0,080	
	619	4	0,172	
	620	4	0,154	
	621	4	0,263	
10	623	4	1,000	
	624	4	0,880	
	625	4	>31,2464	
	626	4	5,018	
	150	5	0,00330	
15	151	5	0,0250	
	158	5	0,476	
	161	5	0,0112	
	162	5	0,00067	
	163	5	0,00345	
20	164	5	0,00111	
	166	5	0,00500	
	167	5	0,0558	
	168	5	0,0100	
	169	5	30,3	
25	170	5	0,0606	
	171	5	0,708	
	172	5	0,100	
	475	5	0,0250	
	476	5	0,0667	
30	477	5	2,00	
	478	5	2,00	
	479	5	6,67	
	298	5	2,91	
	113	5	1,11	
35	114	5	0,00333	
	115	5	0,0370	
	116	5	2,00	
	489	5	0,0104	
	490	5	0,00840	
40	485	5	0,0257	
	502	5	>76,6655	
	503	5	0,254	
	517	5	0,050	
	523	5	0,686	
45	524	5	1,667	
	526	5	4,984	
	610	5	1,295	
	611	5	5,152	
	636	5	0,119	
50	637	5	0,053	
	638	5	0,172	0,264
	639	5	0,132	
	640	5	24,998	
	641	5	0,118	0,136
55	643	5	1,000	
60				
65				

ES 2 538 326 T3

Comp.	Ejemplo	MGL mutante ThermoFluor Kd (μM)	MGL mutante ThermoFluor qKd (μM) (con qNMR conc.)
5	644	5	>76,6655
	646	5	1,608
	648	5	0,146
	655	5	0,029
10	658	5	0,402
	667	5	0,013
	669	5	0,005
	672	5	0,016
15	675	5	0,025
	678	5	0,031
	682	5	0,014
	687	5	0,004
20	688	5	0,046
	693	5	0,060
	694	5	0,048
	696	5	0,063
25	698	5	0,085
	702	5	0,207
	710	5	0,197
	719	5	0,119
30	721	5	1,138
	726	5	0,127
	727	5	0,251
	728	5	
35	730	5	0,146
	731	5	0,016
	732	5	0,002
	733	5	0,453
40	735	5	0,160
	739	5	0,265
	740	5	0,035
	743	5	0,133
45	744	5	
	746	5	0,263
	747	5	0,111
	748	5	0,040
50	750	5	0,025
	751	5	1,320
	755	5	0,328
	756	5	0,383
55	758	5	0,500
	760	5	0,199
	762	5	1,000
	763	5	0,083
60	766	5	0,378
	770	5	1,132
	772	5	0,185
	774	5	0,254
65	776	5	0,257
	779	5	0,100
	782	5	0,463

	Comp.	Ejemplo	MGL mutante ThermoFluor Kd (μM)	MGL mutante ThermoFluor qKd (μM) (con qNMR conc.)
5	783	5		0,732
	785	5	0,500	
	786	5		0,665
	787	5		0,247
	788	5		1,980
10	791	5		0,402
	792	5		0,973
	793	5	0,198	
15	794	5	2,113	
	795	5	1,105	
	796	5	0,099	
	797	5		0,489
	799	5	0,661	
20	800	5	1,100	
	804	5	0,105	
	808	5	62,503	
	809	5	0,769	
	814	5	>31,0027	
25	815	5	0,250	
	816	5		2,842
	818	5	1,000	
	823	5		1,251
	824	5		0,074
30	825	5		4,855
	826	5		0,663
	827	5	0,500	
	828	5	2,633	
	830	5		1,963
35	831	5	0,270	
	835	5		2,454
	836	5		2,252
	838	5	0,978	
	839	5		2,500
40	840	5	2,000	
	842	5	0,986	
	843	5	2,134	
	844	5	62,503	
	845	5		1,619
45	848	5	0,833	
	849	5	2,697	
	850	5	1,000	
	852	5		1,977
	853	5	1,000	
50	854	5	100,000	
	857	5	3,334	
	859	5	1,429	
	860	5	1,759	
	862	5	>21,8726	
55	863	5		4,367
	864	5	2,410	
	865	5		2,500
60				
65				

ES 2 538 326 T3

	Comp.	Ejemplo	MGL mutante ThermoFluor Kd (μM)	MGL mutante ThermoFluor qKd (μM) (con qNMR conc.)
5	868	5		>23,126
	873	5		9,198
	874	5		8,461
	887	5	0,009	
10	888	5	0,000	
	889	5	0,002	
	890	5	0,001	
	891	5	0,008	
15	892	5	0,007	
	893	5	0,005	
	894	5	0,006	
	905	5	0,044	
20	910	5	1,331	
	912	5	1,319	
	915	5	5,000	
	923	5	9,931	
25	925	5	>62,5029	
	926	5	9,443	
	946	5		1,693
	947	5		0,653
30	952	5		0,019
	953	5		>26,872
	965	5	0,035	
	966	5	0,334	
35	993	5	0,333	
	1017	5	0,049	
	1041	5		0,397
	1042	5		5,000
40	1053	5		0,247
	1082	5	0,003	
	1083	5		0,065
	1119	5		0,020
45	1122	5	0,027	
	1123	5		1,351
	1146	5		0,080
	1150	5	0,013	
50	1156	5	0,090	
	1179	5	0,005	
	1194	5	0,100	
	1202	5	0,065	
55	1203	5		0,015
	1223	5	0,111	
	1225	5	0,042	
	1245	5	0,317	
60	1249	5	0,241	
	1271	5	1,000	
	1272	5		0,399
	1287	5	0,495	
65	1293	5	1,667	
	1298	5	0,474	
	1299	5	1,100	

	Comp.	Ejemplo	MGL mutante ThermoFluor Kd (μM)	MGL mutante ThermoFluor qKd (μM) (con qNMR conc.)
5	1300	5	3,334	
	1305	5	0,833	
	1307	5	4,207	
	1326	5	0,004	
10	1327	5	0,005	
	1328	5	0,002	
	1329	5	0,006	
	1330	5	0,002	0,005
15	1331	5		0,010
	1332	5		0,008
	1333	5		0,040
	1334	5		0,080
20	1378	5	0,025	
	1379	5	0,042	
	1381	5	0,083	
	1384	5	0,061	
25	1385	5	0,206	
	1386	5	0,133	
	1392	5	0,659	
	1395	5	1,805	
30	1396	5	0,317	
	1397	5	0,500	
	1403	5	1,688	
	1407	5	0,005	
35	1412	5	0,241	
	1444	5	>31,0027	
	1445	5	>31,2464	
	1491	5	12,500	
40	1434	5	53,753	
	1477	5	>31,2464	
	1432	5		>28,4381
	1489	5	100,000	
45	1490	5	>31,2464	
	1481	5	>31,2464	
	1436	5	100,000	
	1473	5	6,667	
50	1475	5	>31,2464	
	1446	5	62,503	
	1447	5		3,334
	1448	5	7,091	
55	1449	5	3,194	
	1450	5		12,639
	1451	5		>16,248
	1452	5		5,424
60	1453	5		10,000
	223	6	0,00670	
	225	6	0,0200	
	226	6	0,0200	
65	229	6	0,0125	
	231	6	0,143	
	233	6	1,32	

	Comp.	Ejemplo	MGL mutante ThermoFluor Kd (μM)	MGL mutante ThermoFluor qKd (μM) (con qNMR conc.)
5	234	6	0,0476	
	235	6	0,588	
	236	6	0,200	
	237	6	0,00100	
	238	6	0,0333	
10	239	6	0,00500	
	240	6	0,0232	
	241	6	0,00050	
	242	6	0,00400	
	243	6	0,0167	
15	244	6	0,00200	
	245	6	0,00950	
	246	6	0,0167	
	247	6	0,00040	
	248	6	0,00670	
20	249	6	0,0100	
	250	6	0,00170	
	251	6	0,0143	
	252	6	0,0500	
	253	6	0,0215	
25	254	6	0,00590	
	255	6	0,0270	
	256	6	0,0333	
	257	6	0,00330	
	258	6	0,00330	
30	259	6	0,00770	
	260	6	0,0200	
	261	6	0,00910	
	262	6	0,00250	
	263	6	0,00500	
35	264	6	0,0100	
	265	6	0,0198	
	266	6	0,0160	
	267	6	0,0125	
	268	6	0,0250	
40	488	6	0,321	
	1070	6	0,006	
	1102	6	0,006	
	295	7	0,833	
	296	7	0,476	
45	297	7	0,333	
	308	8	10,0	
	309	8	0,253	
	310	8	0,250	
	311	8	0,0800	
50	312	8	0,0250	
	480	8	>76,7	
	1057	8		0,016
	1078	8		0,005
	1085	8		0,008
55	1087	8		0,023

	Comp.	Ejemplo	MGL mutante ThermoFluor Kd (μM)	MGL mutante ThermoFluor qKd (μM) (con qNMR conc.)
5	1094	8		0,012
	1112	8		0,046
	1118	8		0,053
	1140	8	0,112	
10	1143	8		0,070
	1145	8		0,061
	1169	8		0,053
	1217	8		0,104
15	1222	8	0,068	
	1232	8	0,345	
	1256	8	0,393	
	1258	8	0,020	
20	1262	8	0,278	
	1269	8	1,165	
	1308	8	2,056	
	1310	8	8,348	
25	1324	8	0,016	
	1325	8	0,006	
	1335	8		0,011
	1336	8		0,002
30	1398	8	0,182	
	1423	8		0,176
	1424	8		0,124
	1425	8		0,019
35	1426	8		0,029
	1427	8		0,010
	1428	8		0,018
	1429	8		0,097
40	186-A	8	0,016	
	567-A	8		0,124
	1478	8	>31,2464	
	1465	8	>31,2464	
45	314	9	0,0392	
	316	9	0,0165	
	317	9	0,0100	
	318	9	0,0165	
50	606	9	0,067	
	647	9	>31,2464	
	654	9	0,040	
	681	9		0,067
55	713	9	0,100	
	718	9	0,072	
	723	9		0,292
	745	9		0,283
60	767	9		
	775	9	0,333	
	806	9		0,989
	812	9	0,644	
65	817	9		
	820	9		0,996
	822	9		

	Comp.	Ejemplo	MGL mutante ThermoFluor Kd (μM)	MGL mutante ThermoFluor qKd (μM) (con qNMR conc.)
5	829	9	0,500	
	832	9	0,059	
	856	9		0,855
	918	9	2,500	
10	1054	9	0,001	0,001
	1055	9		0,020
	1056	9		0,012
	1068	9		0,002
	1077	9		0,020
15	1088	9	0,001	
	1090	9		0,010
	1106	9	0,006	0,005
	1110	9		0,010
20	1116	9		0,001
	1129	9		0,074
	1131	9	0,016	
	1152	9	0,007	
25	1153	9		0,004
	1178	9		0,238
	1198	9	0,030	
	1224	9		0,189
30	1226	9		0,193
	1233	9	0,190	
	1261	9	0,831	
	1277	9		2,722
35	1279	9		1,864
	1286	9	0,032	
	1295	9		1,509
	1302	9	2,500	
40	1306	9		12,193
	1320	9		0,015
	1367	9	0,002	
	1368	9		0,001
45	1369	9		0,002
	1370	9		0,013
	1371	9		0,003
	1372	9		0,002
50	1373	9		0,004
	1413	9		0,003
	1492	9	18,763	
	1499	9	60,618	
55	126	9b	0,0921	
	128	9b	0,00400	
	129	9b	0,0100	
	130	9b	0,250	
	131	9b	0,0941	
60	132	9b	0,250	
	568	9b		0,099
	569	9b		0,059
	571	9b	0,046	0,080
65	573	9b		0,100

	Comp.	Ejemplo	MGL mutante ThermoFluor Kd (μM)	MGL mutante ThermoFluor qKd (μM) (con qNMR conc.)
5	577	9b		0,026
	578	9b		0,195
	580	9b		0,118
	583	9b		0,051
	590	9b		0,182
10	599	9b	0,481	
	566	9c		0,031
	1375	9c		0,003
	1421	9c		0,044
15	582	9d	0,119	
	588	9d		0,512
	594	9d		0,743
	1109	9d	0,022	
20	1113	9d		0,010
	1133	9d	0,036	
	1159	9d	0,003	
	1171	9d	0,024	
	1177	9d		0,088
25	1182	9d		0,210
	633	9e	0,157	
	1115	9e		0,005
30	575	9f		0,083
	576	9f		0,088
	1080	9f		0,006
	1374	9f		0,007
	1376	9f		0,013
35	1419	9f	0,004	
	1420	9f		0,080
	1422	9f		0,195
	1165	9g		0,090
40	1210	9g		0,097
	601	9i	0,527	
	602	9i	0,500	
45	607	9i	1,000	
	608	9i	1,674	
	609	9i	1,000	
	980	9i	5,000	
	989	9i	1,250	
50	990	9i	1,000	
	991	9i	0,200	
	1252	9i	0,386	
	1255	9i	0,048	
55	1290	9i	0,643	
	1389	9i	0,422	
	1154	9j	0,006	
	1173	9j	0,007	
60	1190	9j	0,008	
	1191	9j	0,011	
	1193	9j	0,017	
	1220	9j	0,015	
	1237	9j	0,064	
65				

	Comp.	Ejemplo	MGL mutante ThermoFluor Kd (μM)	MGL mutante ThermoFluor qKd (μM) (con qNMR conc.)
5	1238	9j	0,125	
	1251	9j	0,146	
	1254	9j	0,100	
	1257	9j	0,009	
10	1282	9j	0,200	
	1380	9j	0,246	
	323	10	0,00130	
	324	10	0,00040	
15	325	10	0,0927	
	686	10		0,002
	749	10		0,036
	778	10		1,195
20	801	10	52,505	
	833	10		3,334
	666	10a	0,002	0,003
	670	10a	0,001	0,001
25	900	10a	0,001	0,001
	659	10b		0,006
	697	10b		0,024
	901	10b		0,001
30	902	10b		0,004
	326	11	0,00040	
	327	11	0,0137	
	328	11	0,0816	
35	329	11	0,0626	
	330	11	0,438	
	331	11	0,00690	
	332	11	0,109	
40	333	11	0,00390	
	334	11	0,132	
	335	11	0,00193	
	336	11	0,00950	
45	337	11	0,0498	
	504	11	0,024	
	516	11	0,040	
	543	11	0,038	
50	684	11	0,004	
	742	11	0,020	
	810	11	0,290	
	897	11	0,002	
55	898	11	0,009	
	908	11	0,093	
	929	11	0,020	
	930	11	0,005	
60	338	12	0,00110	
	343	13	0,00040	
	344	13	0,0100	
	345	13	0,00310	
65	511	13	0,002	
	515	13	0,011	
	591	13	0,007	

ES 2 538 326 T3

	Comp.	Ejemplo	MGL mutante ThermoFluor Kd (μM)	MGL mutante ThermoFluor qKd (μM) (con qNMR conc.)
5	347	14	0,125	
	600	14		1,968
	605	14	1,892	
10	917	14	4,995	
	919	14	100,000	
	920	14	100,000	
	924	14	100,000	
15	1059	14		0,066
	1060	14		0,032
	1065	14		0,036
	1066	14		0,031
	1096	14		0,080
20	1101	14		0,044
	1157	14		0,179
	1160	14		0,139
	1183	14		0,067
	1321	14		0,067
25	1342	14	0,136	
	1343	14	0,077	
	1351	14		0,043
	1352	14		0,008
	1353	14		0,018
30	1354	14		0,009
	1075	14a		0,010
	1149	14a		0,004
	1175	14a		0,010
	1205	14a		0,008
40	1196	14b		0,370
	1204	14b		0,249
	1211	14b		0,106
	1241	14b		0,638
	1244	14b		0,589
45	1209	14c		0,942
	1213	14c		0,765
	1294	14d		4,412
	1303	14d		7,115
	1443	14d	>31,2464	
50	1476	14d		7,208
	546	17	12,365	
	1437	17	33,335	
	1486	17	>31,2464	
	538	17a	2,594	
55	861	17a	2,625	
	903	17a	0,078	
	690	17b	0,104	
60	357	20	0,238	
	358	21	0,0650	
	359	21	0,0829	
	360	21	0,0680	
	361	21	0,144	
65	362	21	2,40	

	Comp.	Ejemplo	MGL mutante ThermoFluor Kd (μM)	MGL mutante ThermoFluor qKd (μM) (con qNMR conc.)
5	363	21	6,76	
	665	21	0,058	
	685	21	0,067	
	729	21	0,185	
10	736	21	0,067	
	366	22	0,0353	
	367	22	0,0853	
	368	22	0,0551	
15	370	23	0,00100	
	680	23a	0,053	
	1458	23a	100,000	
	372	24	0,0494	
20	373	24	0,00550	
	374	24	0,00220	
	375	24	0,229	
	661	24	0,047	
25	668	24	0,025	
	805	24	6,405	
	883	24	0,059	
	376	25	7,14	
30	377	25	>76,7	
	378	25	>76,7	
	379	26	0,0400	
	393	26	0,0909	
35	394	26	0,846	
	395	26	0,159	
	396	26	4,27	
	397	27	0,0333	
40	398	27	0,0869	
	399	27	0,0408	
	401	27	0,00167	
	402	27	0,141	
45	403	27	0,338	
	404	27	0,00170	
	405	27	0,00200	
	406	27	0,932	
50	407	27	0,0988	
	408	27	1,94	
	409	27	2,03	
	483	27	0,0200	
55	552	27	0,400	
	560	27	0,652	
	957	27	0,008	
	960	27	0,036	
60	962	27	0,005	
	963	27	0,102	
	967	27	0,044	
	970	27	0,535	
65	972	27	0,080	
	983	27	0,019	
	987	27	0,327	

	Comp.	Ejemplo	MGL mutante ThermoFluor Kd (μM)	MGL mutante ThermoFluor qKd (μM) (con qNMR conc.)
5	554	27a	1,985	
	978	27a	0,066	
	981	27a	0,937	
	958	27b	0,216	
	961	27b	0,576	
10	968	27b		1,462
	979	27b		1,143
	984	27b		1,429
15	410	28	0,0333	
	411	28	0,0333	
	412	28	0,0100	
	413	28	0,00200	
	414	28	0,0250	
20	415	28	0,00800	
	416	28	0,160	
	417	28	0,0667	
	418	28	0,500	
	555	28	2,000	
25	975	28	2,000	
	974	28a		1,776
	419	29	0,123	
30	420	29	0,00500	
	421	29	0,00400	
	422	29	0,0532	
	423	29	0,00690	
	424	29	0,00941	
35	425	29	0,200	
	426	29	0,250	
	662	29	0,100	
40	427	30	0,0335	
	428	30	0,00330	
	429	30	0,0331	
	430	30	0,0667	
	432	30	0,0250	
45	677	30a		0,432
	790	30a		2,494
	508	31	0,162	
50	651	31	0,025	
	738	31	0,291	
	564	31a	10,000	
	976	31a	1,837	
	977	31a	19,999	
55	807	31b		3,652
	450	34	0,0500	
	452	34	0,200	
60	453	35	0,0120	
	454	35	0,0147	
	455	35	0,00850	
	548	35	0,062	
	959	35	0,044	
65	549	35a	0,060	

	Comp.	Ejemplo	MGL mutante ThermoFluor Kd (μM)	MGL mutante ThermoFluor qKd (μM) (con qNMR conc.)
5	551	35a	0,180	
	956	35a	0,081	
	969	35a	0,069	
	955	35b	1,111	
	964	35b		3,198
10	456	36	>76,7	
	457	37	4,82	
	458	37	6,67	
	459	37	3,33	
	460	37	9,10	
15	491	39	0,100	
	492	39	0,167	
	493	39	0,0250	
	494	39	0,100	
	642	40	0,499	
20	645	40	5,443	
	1488	41	>31,2464	
	1457	41	>31,2464	
	997	42	0,041	
	1006	42	0,667	
25	1016	42	0,460	
	547	42	0,072	
	563	42	2,106	
	985	42	0,005	
	995	42	0,002	
30	1007	42	0,259	
	1008	42	0,089	
	1009	42	0,589	
	1013	42	0,760	
	1014	42	0,903	
35	1015	42	1,183	
	771	42	0,050	
	948	43	0,030	
	949	43	0,178	
	950	43		0,883
40	1025	43		0,066
	507	44	0,317	
	520	44	2,000	
	522	44	4,708	
	525	44	2,500	
45	527	44	10,000	
	532	44	2,331	
	533	44	10,000	
	537	44	3,334	
	663	44	0,020	
50	715	44	0,167	
	717	44	0,067	
	734	44	1,255	
	752	44	0,095	
	765	44	3,094	
55	875	44	0,010	
60				
65				

	Comp.	Ejemplo	MGL mutante ThermoFluor Kd (μM)	MGL mutante ThermoFluor qKd (μM) (con qNMR conc.)
5	877	44	0,100	
	904	44	0,633	
	909	44	0,325	
	913	44	1,000	
10	1484	44	19,999	
	802	44a		1,667
	837	44a		19,999
	869	44a		6,202
15	872	44a		10,000
	720	44b	0,347	
	757	44b	0,781	
	769	44b	2,000	
20	784	44b	2,149	
	922	44b	3,890	
	514	45	0,727	
	519	45	0,962	
25	660	45	0,065	
	683	45	0,039	
	878	45	0,088	
	1494	45a		7,377
30	803	45b	2,126	
	811	45b	3,334	
	1010	46	0,017	0,040
	1011	46	0,124	
35	1018	46	0,207	
	1019	46	0,166	0,132
	1021	46	0,239	
	1023	46	0,143	
40	1024	46		0,135
	1267	46		0,741
	1304	46		7,903
	1309	46		6,540
45	1012	46a		3,337
	1020	46a	3,004	
	1022	46a	0,228	1,061
	1311	46a		67,499
50	529	47	0,317	
	530	47	0,089	
	542	47	0,014	
	553	47	0,372	
55	556	47	0,097	
	557	47	0,114	
	561	47	0,542	
	1005	47	0,083	
60	709	48	0,015	
	671	49		0,018
	1365	50	0,002	
	1417	51	0,025	
65	1418	51	0,054	
	1063	52	0,003	
	1092	52	0,005	

ES 2 538 326 T3

	Comp.	Ejemplo	MGL mutante ThermoFluor Kd (μM)	MGL mutante ThermoFluor qKd (μM) (con qNMR conc.)
5	1315	52	0,002	
	1316	53	0,002	
	1317	53	0,002	
	1319	53		0,001
10	1142	53a		0,001
	1318	53a	0,000	
	597	54	0,153	
	1137	54	0,010	
15	1170	54	0,014	
	1195	54	0,023	
	884	55		0,017
	885	55		0,001
20	1081	55		0,019
	1099	55		0,020
	881	55a	0,006	
	882	55a	0,012	
25	994	55a	0,002	
	724	55b	0,050	
	773	55b	0,040	
	1026	56		0,001
30	1027	56		0,012
	1028	56		0,011
	1033	56		0,000
	1034	56		0,000
35	992	57	0,561	
	1430	57	50,003	
	1431	57	0,035	
	911	58	0,333	
40	988	58	0,040	
	612	59	0,078	
	613	59	0,051	
	614	59	0,066	
45	615	59	0,097	
	616	59	>76,6655	
	706	59	0,001	
	1074	59	0,011	
50	1091	59	1,644	
	1093	59	0,240	
	1104	59	0,199	
	1108	59	0,063	
55	1114	59	0,049	
	1117	59	0,214	
	1124	59	0,250	
	1138	59	0,018	
60	1144	59	0,181	
	1168	59	0,067	
	1172	59	0,178	
	1185	59	1,318	
65	1188	59	0,855	
	1200	59	0,500	
	1208	59	1,000	

	Comp.	Ejemplo	MGL mutante ThermoFluor Kd (μM)	MGL mutante ThermoFluor qKd (μM) (con qNMR conc.)
5	1221	59	0,081	
	1228	59	1,422	
	1234	59	0,394	
	1239	59	3,040	
	1240	59	2,488	
10	1250	59	2,000	
	1253	59	0,088	
	1259	59	0,667	
	1265	59	0,660	
	1268	59		0,039
15	1273	59	1,827	
	1278	59	5,192	
	1280	59	6,422	
	1285	59	2,450	
	1288	59	2,159	
20	1322	59	0,002	
	1323	59	0,004	
	1377	59	0,006	
	1405	59	0,002	
	1406	59	0,029	
25	1161	59a	0,025	
	1162	59a		0,014
	1260	59a	0,221	
	759	60		0,037
	761	60		0,092
30	780	60		0,128
	834	60		0,234
	841	60		0,917
	851	60		0,883
	1064	60		0,018
35	1167	60		0,025
	1186	60		0,035
	1207	60	0,014	
	1231	60		0,131
	1270	60		0,265
40	1274	60		0,248
	1281	60		0,194
	777	60a		0,048
	789	60a		0,043
	798	60a		0,004
45	858	60a		0,561
	866	60a		0,824
	1206	60a		0,018
	1215	60a		0,006
	1227	60a		0,011
50	1229	60a		0,011
	1264	60a		0,251
	1289	60a		0,130
	1291	60a		0,179
	1296	60a		0,197
55	932	60b	0,008	
60				
65				

	Comp.	Ejemplo	MGL mutante ThermoFluor Kd (μM)	MGL mutante ThermoFluor qKd (μM) (con qNMR conc.)
5	933	60b	0,034	
	934	60b	0,025	
	935	60b	0,034	
	936	60b	0,012	
	937	60b	0,096	
10	938	60b	0,091	
	939	60b	0,302	
	940	60b	0,259	
	941	60b	0,389	
	942	60b	0,135	
15	943	60b	1,045	
	944	60b	0,802	
	945	60b	0,083	
	509	61	0,033	
	653	61	0,011	
20	895	61	0,000	
	593	62	0,010	
	701	62	0,008	
	1132	62	0,002	
	572	62a	0,030	
25	634	62a	0,054	
	1340	62a	0,001	
	1341	62a	0,001	
	1344	62a	0,010	
	1345	62a	0,006	
30	982	63	0,010	
	986	64	0,005	
	510	65	0,068	
	513	65	0,009	
	528	65	0,049	
40	570	65	0,030	
	691	65	0,004	
	695	65	0,001	
	707	65	0,002	
	712	65	0,028	
45	714	65	0,005	
	737	65	0,031	
	1058	65	0,007	
	1095	65	0,011	
	1098	65	0,031	
50	1346	65	0,002	
	951	66		0,117
	506	67	0,059	
	673	67	0,050	
	896	67	0,008	
55	512	67a	0,050	
	664	67a	0,006	
	699	67a	0,041	
	505	67b	0,010	
	657	67b	0,002	0,002
60	674	67b	0,003	
65				

ES 2 538 326 T3

	Comp.	Ejemplo	MGL mutante ThermoFluor Kd (μM)	MGL mutante ThermoFluor qKd (μM) (con qNMR conc.)
5	692	67b	0,005	
	899	67b	0,000	
	649	68		0,001
	700	68		0,006
10	704	68a	0,017	
	705	68a	0,012	
	574	69	0,048	
	631	70		0,052
15	632	70		0,037
	1069	70	0,028	
	1348	70	0,000	0,002
	1349	70	0,005	0,006
20	1111	70a		0,009
	1350	70a		0,001
	1076	70b		0,020
	1355	70b		0,002
25	1414	70c		0,003
	1415	70c		0,011
	1416	70c		0,015
	711	71		0,050
30	813	71		0,499
	1031	71		0,134
	1032	71		1,100
	1035	71		1,008
35	1046	71		0,064
	1047	71		0,471
	1048	71		0,146
	1029	72		0,006
40	1030	72		0,033
	1036	72		0,005
	1037	72		0,022
	1038	72		0,002
45	1039	72		0,007
	1040	72		0,014
	1043	72		0,055
	1049	72		0,050
50	1050	72		0,085
	1051	72		0,175
	1052	72		0,065
	1411	72		0,001
55	1044	72a		0,945
	1045	72a		0,190
	534		>76,6655	
	535		10,000	
60	536		10,000	
	540		>31,2464	
	725			0,293
	847		5,000	
65	867		>31,2464	
	870		100,000	
	1487		>31,2464	

Comp.	Ejemplo	MGL mutante ThermoFluor Kd (μM)	MGL mutante ThermoFluor qKd (μM) (con qNMR conc.)
1454		>31,2464	
1505		>31,2464	
1455		>31,2464	
1456		>31,2464	
1435			20,012
1504			
1503		>31,2464	
1502		>31,2464	
1461	9i	100,000	

Métodos *In Vivo*

Ejemplo 4

Hipersensibilidad al calor radiante en la pata inducida por CFA

Cada rata se colocó en una cámara de prueba sobre una superficie de vidrio caliente y se dejó que se aclimataran durante aproximadamente 10 min. Después, se enfocó un estímulo térmico radiante (haz de luz), a través del vidrio, a la superficie plantar de cada pata trasera. El estímulo térmico se cortó automáticamente por un relé fotoeléctrico cuando la pata se movió o cuando se alcanzó el tiempo de corte (20 seg de calor radiante a ~5 amps). Se registró una latencia de respuesta (referencia) inicial al estímulo térmico para cada animal antes de la inyección del adyuvante completo de Freund (CFA). 24 h tras la inyección de CFA intraplantar, la latencia de respuesta al estímulo térmico se volvió a evaluar y se comparó con el tiempo de respuesta de referencia del animal. Solo se incluyeron en más análisis las ratas que mostraron al menos un 25% de reducción en la latencia de respuesta (es decir, hiperalgesia). Inmediatamente después de la evaluación de la latencia después de CFA, se administró oralmente el compuesto de prueba o vehículo. Las latencias de retirada después del tratamiento con compuesto se evaluaron a intervalos de tiempo fijos, normalmente 30, 60, 120, 180 y 300 min.

El porcentaje de inversión (%R) de la hipersensibilidad se calcula de una de dos maneras diferentes: **1)** usando valores medios de grupo o **2)** usando los valores individuales de los animales. Más específicamente:

Método 1. Para todos los compuestos, el %R de hipersensibilidad se calculó usando el valor medio de grupos de animales en cada momento de acuerdo con la siguiente fórmula:

$$\% \text{ de inversión} = \frac{[(\text{respuesta al tratamiento del grupo} - \text{respuesta CFA del grupo}) / (\text{respuesta referencia del grupo} - \text{respuesta CFA del grupo})] \times 100}$$

Los resultados se presentan por el % de inversión máximo observado para cada compuesto en cada momento de la prueba.

Método 2. En algunos compuestos, el %R de hipersensibilidad se calculó de forma separada para cada animal según la siguiente fórmula:

$$\% \text{ de inversión} = \frac{[(\text{respuesta al tratamiento individual} - \text{respuesta CFA individual}) / (\text{respuesta referencia individual} - \text{respuesta CFA individual})] \times 100}$$

Los resultados se presentan como un promedio de los valores del % de inversión máximos calculados para cada animal.

Tabla 4 biológica: Hipersensibilidad térmica CFA

ES 2 538 326 T3

	Comp.	Dosis (mg/kg, p.o.)	vehículo	n.º de animales	Ultimo punto (min)	Método 1: pico % inversión	Método 2: pico % inversión
5	5	30	HPβCD	9	180	96,6	100,5
	7	30	HPβCD	8	180	77,8	76,2
	9	30	HPβCD	8	180	75,4	77,4
	39	30	HPβCD	8	180	39,1	39,7
10	126	10	HPβCD	8	300	40,8	40,4
	126	30	HPβCD	8	300	51	79,5
	229	30	HPβCD	8	300	55,8	56,6
	232	30	HPβCD	8	180	9,6	8
15	239	30	HPβCD	8	300	81,8	87,5
	240	30	HPβCD	8	300	43	44,4
	250	30	HPβCD	8	300	41,7	41,9
	251	30	HPβCD	8	300	35,1	38,5
20	253	30	HPβCD	8	300	64,3	87,2
	261	30	HPβCD	8	300	26,4	27,5
	266	30	HPβCD	8	300	50,5	56,1
	314	30	HPβCD	8	180	41	41,2
25	316	30	HPβCD	8	180	69,3	70,8
	317	30	HPβCD	8	300	43	
	318	30	HPβCD	8	300	44,7	
	324	30	HPβCD	8	300	48,7	55,8
30	325	30	HPβCD	9	300	62,1	63,1
	326	30	HPβCD	8	300	17,3	17,5
	331	30	HPβCD	8	300	14,3	
35	333	30	HPβCD	8	300	27,7	
	335	30	HPβCD	8	300	108,2	135,2
	337	30	HPβCD	9	300	14,3	17,6
	345	30	HPβCD	8	300	25	26,3
40	407	30	HPβCD	8	300	1,6	1,4
	485	30	HPβCD	8	300	34,4	32,3
	487	30	HPβCD	8	300	109,2	166,5
	488	30	HPβCD	8	300	78	85,5
45	489	30	HPβCD	8	180	27,1	43,5
	490	30	HPβCD	8	300	18,4	19,7
	509	30	HPβCD	8	300	17,8	
	567	30	HPβCD	8	300	63,1	
50	571	30	HPβCD	8	300	133,2	
	572	30	HPβCD	8	300	-5,1	
	650	30	HPβCD	8	300	29,9	
55	653	30	HPβCD	8	300	-10,7	
	657	30	HPβCD	8	300	66	
	662	30	HPβCD	8	300	21	24
	663	30	HPβCD	8	300	33,9	
	666	30	HPβCD	8	300	-3,1	
60	670	30	HPβCD	8	300	20,9	
	674	30	HPβCD	8	300	57,7	
	895	30	HPβCD	8	300	23,4	
65							

	Comp.	Dosis (mg/kg, p.o.)	vehículo	n.º de animales	Ultimo punto (min)	Método 1: pico % inversión	Método 2: pico % inversión
5	899	30	HPβCD	8	300	80,1	
	900	30	HPβCD	8	300	8,5	
	1010	30	HPβCD	8	300	23,4	
10	1054	30	HPβCD	8	300	27,6	
	1070	30	HPβCD	8	300	25,7	23,1
	1088	30	HPβCD	8	300	35,3	
	1102	30	HPβCD	8	300	38	45,3
15	1106	30	HPβCD	8	300	45	
	1108	30	HPβCD	8	300	84,9	99,2
	1117	30	HPβCD	8	300	23,2	
	1124	30	HPβCD	8	300	88,1	
20	1125	30	HPβCD	8	300	64,5	90,3
	1132	30	HPβCD	8	300	0	
	1139	30	HPβCD	8	300	43,8	
	1141	30	HPβCD	8	300	5,7	
25	1174	30	HPβCD	8	300	13,6	
	1187	30	HPβCD	8	300	16,3	
	1221	30	HPβCD	8	300	44,7	46,7
30	1337	30	HPβCD	8	300	6,7	
	1338	30	HPβCD	8	300	86,3	
	1340	30	HPβCD	8	300	13,1	
	1341	30	HPβCD	8	300	7,5	
35	1357	30	HPβCD	8	300	51	46,1
	1358	30	HPβCD	8	300	25,4	
	1359	30	HPβCD	8	300	5,1	12,7
	1360	30	HPβCD	8	300	40,5	40,5
40	1362	30	HPβCD	8	300	185,9	
	1363	30	HPβCD	8	300	69,7	
	1364	30	HPβCD	8	300	17	
	1366	30	HPβCD	8	300	47,1	

45

Ejemplo 5**Hipersensibilidad a la presión en la pata inducida por CFA**

50

Antes de la prueba, las ratas se acostumbraron al proceso de trato dos veces al día, durante dos días. La prueba consiste en colocar la pata izquierda trasera en una plataforma revestida de Teflon® (politetrafluoroetileno) y aplicar una fuerza mecánica continuamente creciente (ritmo constante de 12,5 mmHg/s) entre el tercer y cuarto metatarso del dorso de la pata trasera de la rata, con un puntero inclinado (radio de 0,7 mm), usando un medidor de analgesia (Stoelting, Chicago, IL), conocido también como aparato Randall-Selitto.

55

El punto final se alcanza automáticamente con la retirada de la pata trasera y se registra la fuerza terminal (en gramos). Se registró un umbral de respuesta (referencia) inicial al estímulo mecánico para cada animal antes de la inyección del adyuvante completo de Freund (CFA). 40 h después de la inyección intraplantar de CFA, el umbral de la respuesta del animal al estímulo mecánico se volvió a evaluar y se comparó con el umbral de respuesta de referencia del animal. La respuesta se definió como la retirada de la pata trasera, el forcejeo para retirar la pata trasera o vocalización. Solo se incluyeron en más análisis las ratas que mostraron al menos un 25% de reducción en el umbral de respuesta (es decir, hiperalgesia). Inmediatamente después de la evaluación del umbral después de CFA, se administró a las ratas el compuesto de prueba o vehículo indicado. Los umbrales de retirada post-tratamiento se evaluaron en una hora. Los umbrales de retirada de la pata se convirtieron en porcentajes de inversión de hipersensibilidad según la siguiente fórmula:

60

65

% de inversión = [(post-tratamiento respuesta-respuesta predosis)/(respuesta de referencia- respuesta predosis)] x 100.

5 **Tabla 5 biológica: Hipersensibilidad a la presión en la pata inducida por CFA**

10

comp.	N	dosis	vía de administración	vehículo	tiempo (h)	porcentaje de inversión
487	8	30	s.c.	HPβCD	1	61,8
1362	10	30	s.c.	HPβCD	1	56,7

Modelo inducido de lesión crónica por constricción (LCC) de dolor neuropático - prueba de hipersensibilidad por acetona fría

15

20

25

Se usaron ratas Sprague-Dawley macho (225-450 g) para evaluar la capacidad de compuestos seleccionados para invertir la hipersensibilidad al frío inducida por LCC. Se colocaron quirúrgicamente cuatro ligaduras aflojadas de intestino crómico 4-0 alrededor del nervio ciático izquierdo bajo inhalación de anestesia como se describe por Bennett et al. (Bennett GJ, Xie YK. *Pain* 1988, 33(1): 87- 107). Catorce a 35 días tras la cirugía de LCC, los sujetos se colocaron en cámaras de observación elevadas que contenían suelos de malla de alambre y se pulverizaron cinco aplicaciones de acetona (0,05 ml/aplicación separadas aproximadamente 5 minutos) sobre la superficie plantar de la pata usando una jeringuilla multidosis. Una súbita retirada o elevación de la pata se consideró una respuesta positiva. El número de respuestas positivas se registró para cada rata durante los cinco ensayos. Tras las determinaciones de retirada de referencia, los compuestos se administraron por el vehículo y la vía indicados (ver Tabla 6). El número de retiradas se volvió a determinar 1 a 4 h después de la administración del compuesto.

Los resultados se presentan como un porcentaje de inhibición de sacudidas, que se calculó para cada sujeto como [1-(retiradas del compuesto de prueba / retiradas antes de la prueba)] x 100 y después se calculó el promedio por tratamiento.

30 **Tabla 6 biológica: sensibilidad al frío inducido por LCC**

35

comp.	N	dosis (mg/kg)	vía de administración	vehículo	punto última vez (h)	pico de porcentaje de inhibición
5	9	30	p.o.	HPβCD	4	26,7
335	9	30	p.o.	HPβCD	4	100
487	9	30	p.o.	HPβCD	4	100
1362	6	3	p.o.	HPβCD	4	70,0

40

Ejemplo 7

Modelo de dolor neuropático por ligadura del nervio espinal (LNE) - prueba alodinia táctil

45

50

Para los estudios de ligadura del nervio espinal (LNE) lumbar 5 (L₅), se indujo anestesia y se mantuvo por inhalación de isoflurano. Se cortó el pelo del área pélvica dorsal y se realizó una incisión en la piel de 2 cm a la izquierda de la línea media de la parte dorsal de los segmentos espinales L₄- S₂, seguida de la separación de los músculos paraespinales de las vértebras. El proceso transversal de L₆ se eliminó con cuidado y se identificó el nervio espinal L₅. El nervio espinal L₅ izquierdo se ligó firmemente con 6-0 hilos de seda, el músculo se suturó con 4-0 vicril y la piel se cerró con ganchos. Después de la cirugía se administró (5 mL) de salina s.c.

55

60

65

Se realizaron ensayos de comportamiento cuatro semanas después de la ligadura. Siguiendo las determinaciones de referencia von Frey para comprobar la presencia de alodinia mecánica, a las ratas LNE de L₅ se les administró oralmente el vehículo o fármaco indicado. La alodinia táctil se midió 30, 60, 100, 180 y 300 min después de la dosis, registrando la fuerza con la que la pata ipsilateral a la ligadura del nervio se retiraba de la aplicación de una serie de filamentos von Frey calibrados (0,4, 0,6, 1,0, 2,0, 4, 6, 8 y 15 g; Stoelting; Wood Dale, IL). Empezando por una rigidez intermedia (2,0 g), los filamentos se aplicaron en la media planta de la pata trasera durante aproximadamente 5 segundos, para determinar el umbral de respuesta, una retirada rápida de la pata conduce al siguiente estímulo más leve, y la falta de una respuesta de retirada conduce al siguiente estímulo más fuerte. Se recogieron un total de cuatro respuestas después de detectar el primer umbral. El 50% de los umbrales de retirada se interpolaron por el método de Dixon, análisis de eficiencia de observaciones experimentales. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 20:441-462(1980) modificado por Chaplan et.al., Quantitative assessment of tactile allodynia in the rat paw, *J. Neurosci. Methods.* 53(1):55-63 (1994) y cuando los umbrales de respuesta se encuentran por encima o por debajo del intervalo de detección, se asignan los valores correspondientes de 15,0 o 0,25 g. Los datos de los umbrales de la prueba de filamentos de von Frey se comunicaron como umbrales de retirada en gramos. Los datos

se normalizaron y los resultados se presentaron como % de EMP (efecto máximo posible) del fármaco, calculado según la siguiente fórmula:

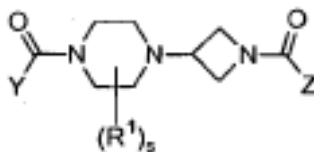
$$\% \text{ EMP} = \frac{x \text{ g/fuerza} - \text{g/fuerza referencia}}{15 \text{ g/fuerza} - \text{g/fuerza referencia}} \times 100$$

Tabla 7 biológica: Ligadura del nervio espinal - alodinia táctil

comp.	N	dosis (mg/kg)	vía de administración	vehículo	punto última vez (h)	% pico EMP
335	6	30	p.o.	HPβCD	4	50,1
487	6	30	p.o.	HPβCD	4	61,2
1362	6	30	p.o.	HPβCD	4	84,3

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I)



Fórmula (I)

en la que

Y y Z se seleccionan independientemente de a) o b), de modo a que uno de Y y Z se selecciona del grupo a) y el otro se selecciona del grupo b);
El grupo a) es

- i) axilo C₆₋₁₀ sustituido;
 - ii) cicloalquilo C₃₋₈,
 - iii) trifluorometilo; o
 - iv) heteroarilo seleccionado del grupo formado por tienilo, furanilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, pirrolilo, piridinilo, isoxazolilo, imidazolilo, furazan-3-il, benzotienilo, tieno[3,2-b]tiofeno-2-il, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo y [1,2,3]tiadiazolilo;
- en la que arilo C₆₋₁₀ se sustituye por; y el heteroarilo se sustituye opcionalmente por; de uno a dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo formado por flúor, cloro, bromo, alquilo C₁₋₄, ciano y trifluorometilo;

El grupo b) es

- i) arilo C₆₋₁₀;
- ii) heteroarilo seleccionado del grupo formado por tiazolilo, piridinilo, indolilo, indazolilo, pirrolilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzotienilo, benzofuranilo, imidazo[1,2-a]piridin-2-il, furo[2,3-b]piridinilo, furazan-3-il, pirrolo[2,3-b]piridinilo, pirrolo[3,2-b]piridinilo, tieno[2,3-b]piridinilo, quinolinilo, quinazolinilo, tienilo y bencimidazolil;
- iii) heterociclilo benzofusionado unido a través de un átomo de carbono, y cuando la parte de heterociclilo contiene un átomo de nitrógeno, este átomo de nitrógeno se sustituye opcionalmente por un sustituyente seleccionado del grupo formado por cicloalquilcarbonilo C₃₋₇; cicloalquilsulfonilo C₃₋₇; fenilo; fenilcarbonilo; tienilcarbonilo; pirrolilo carbonilo; fenilsulfonilo; fenilo(C₁₋₄)alquilo; (alquilo C₁₋₄)aminocarbonilo; alquilcarbonilo C₁₋₆; alquilcarbonilo C₁₋₆-alquilo C₁₋₄; alquilsulfonilo C₁₋₆; pirimidinilo; piridinilo; y 4alcocicarbonilo C₁₋₄; en el que cicloalquilcarbonilo C₃₋₇, fenilo, fenilcarbonilo, fenilo alquilo (C₁₋₄) y fenilsulfonilo se sustituyen opcionalmente por trifluorometilo o de uno a dos sustituyentes de flúor; y en la que el heterociclilo benzofusionado se sustituye opcionalmente por un átomo de carbono con oxo y sustituido opcional e independientemente por de uno a dos sustituyentes adicionales seleccionados del grupo formado por fenilo, tienilo, bromo y alquilo C₁₋₄; en la que fenilo y tienilo se pueden sustituir opcionalmente por un sustituyente de trifluorometilo o cloro;
- iv) fenoxatinilo;
- v) 10-oxidofenoxatiin-2-il;
- vi) fluoreno-9-ona-2-il;
- vii) 9,9-dimetil-9H-fluorenilo;
- viii) 1-cloronaftol[2,1-b]tiofen-2-il;
- ix) xanten-9-ona-3-il;
- x) 9-metil-9H-carbazol-3-il;
- xi) 6,7,8,9-tetrahidro-5H-carbazol-3-il;
- xii) 3-metil-6,7-dihidro-5H-1-tia-4a,8-diaza-s-indacen-4-ona-2-il;
- xiii) 3-metil-2-fenil-4-oxo-cromo-8-il;
- xiv) 1,3-dihidro-bencimidazol-2-ona-5-il opcionalmente sustituido por 1-fenilo, 1-(2,2,2-trifluoroetilo), 1-(3,3,3-trifluoropropilo), o 1-(4,4-difluorociclohexilo), en la que 1-fenilo se sustituye opcionalmente por de uno a dos sustituyentes de flúor o trifluorometilo; o
- xv) 4-(3-cloro-fenil)-3a,4,5,9b-tetrahidro-3H-ciclopenta[c]quinolin-8-il;

en la que arilo C₆₋₁₀ y heteroarilo del grupo b) se sustituyen opcional e independientemente por de uno a tres sustituyentes seleccionados del grupo formado por

- i) alquilo C₁₋₈;
- ii) alquenilo C₂₋₄;
- iii) cicloalquilo C₃₋₆ sustituido opcionalmente por de uno a dos sustituyentes de flúor;

- iv) 4,4-difluorociclohexilcarbonilo;
v) alcoxi C₁₋₄;
vi) 2-metoxi-etoxi;
vii) alquiltio C₁₋₄;
viii) trifluorometilo;
ix) 2,2,2-trifluoroetilo;
x) 2,2-difluoroetilo;
xi) 3,3,3-trifluoropropilo;
xii) trifluorometoxi;
xiii) 2,2,2-trifluoroetoxi-metilo;
xiv) 2,2,2-trifluoroetoxi;
xv) trifluorometiltio;
xvi) di(alquilo C₁₋₄)aminosulfonilo;
xvii) N-fenil-N-metilaminosulfonilo;
xviii) piperidin-1-ilsulfonil;
xix) cloro;
xx) ciano;
xxi) hidroxil;
xxii) flúor;
xxiii) bromo;
xxiv) yodo;
xxv) NR^aR^b en la que R^a es hidrógeno o alquilo C₁₋₆; y R^b es alquilo C₁₋₆, fenilo, cicloalquilo C₃₋₈, cicloalquilcarbonilo C₃₋₈, cicloalquilo C₃₋₈(alquilo C₁₋₂), alquilcarbonilo C₁₋₆ sustituido opcionalmente por de uno a tres sustituyentes de flúor, alcoxicarbonilo C₁₋₄, arilo C₆₋₁₀ alquilo (C₁₋₂), fenilcarbonilo, o fenilo (C₁₋₂)alquilcarbonilo;
en la que cicloalquilo C₃₋₈, cicloalquilcarbonilo C₃₋₈, arilo C₆₋₁₀de arilo C₆₋₁₀ alquilo (C₁₋₂), fenilcarbonilo y fenilo de R^b se sustituyen opcionalmente por de uno a dos sustituyentes seleccionados de alquilo C₁₋₄, trifluorometilo, cloro o flúor; o R^a y R^b se toman en conjunto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un anillo heterociclilo de 5 a 8 miembros, sustituido opcionalmente por de uno a dos sustituyentes seleccionados del grupo formado por oxo, de uno a dos sustituyentes de flúor y alquilo C₁₋₃; y que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional para formar morfolinilo, tiomorfolino o piperazinilo; y en la que el anillo heterociclilo es opcionalmente benzofusionado; y el anillo heterociclilo se sustituye opcionalmente en un átomo de nitrógeno incluido en este anillo por alcoxicarbonilo C₁₋₆;
xxvi) (1 -R²)-pirrolidino-3-iloxi; en la que R² es pirrolidino-1 -ilsulfonil, dimetilaminocarbonilo, dimetilaminosulfonilo, pirrolidino-1-ilcarbonilo, fenilcarbonilo, cicloalquilcarbonilo C₃₋₇, alquilcarbonilo C₁₋₄, morfolino-4-ilcarbonilo o alcoxicarbonilo C₁₋₄;
xxvii) un heterociclilo de 5 a 8 miembros ligado a través de un átomo de carbono, en el que el heterociclilo contiene un átomo de nitrógeno, el átomo de nitrógeno se sustituye opcionalmente por alcoxicarbonilo C₁₋₄ o alquilcarbonilo C₁₋₄;
xxviii) piridiniloxi sustituido opcional e independientemente por de uno a dos sustituyentes seleccionados del grupo formado por alcoxi C₁₋₂, bromo, trifluorometilo, cloro y flúor;
xxix) piridinilcarbonilo sustituido opcionalmente por un sustituyente de cloro;
xxx) fenilcarbonilo;
xxxi) N-fenil-N-metilaminosulfonilo;
xxxii) piperidin-1-ilsulfonil;
xv) fenilsulfonilo sustituido opcionalmente por alquilo C₁₋₄, trifluorometilo o de uno a dos sustituyentes de cloro;
xxxiii) feniloxi sustituido opcionalmente por de uno a dos sustituyentes seleccionados del grupo formado por alquilo C₁₋₄, trifluorometilo y cloro;
xxxiv) feniltio sustituido opcionalmente por alquilo C₁₋₄, trifluorometilo o de uno a dos sustituyentes de cloro;
xxxv) cicloalquiloxi C₃₋₈;
xxxvi) alquilcarboniloxi C₃₋₈;
xxxvii) etilaminocarbonilo-metoxi;
xxxviii) 2-metilcarbonilamino-etoxi;
xxxix) alquilsulfonilo C₁₋₆; y
xl) 2,2,6,6-tetrametil-3,6-dihidro-2H-piran-4-il;
con la condición de que no más de un sustituyente en arilo C₆₋₁₀o heteroarilo sea cicloalquilo C₃₋₆; heterocicliloxi; piridiniloxi; NR^aR^b; (1-R²)-pirrolidino-3-iloxi; fenilcarbonilo; fenilsulfonilo; feniloxi; feniltio; o cicloalquiloxi C₃₋₈;
s es 0, 1 o 2; a condición de que cuando s es 2, R¹ se seleccione independientemente del grupo formado por fenilo, alquilo C₁₋₃ y arilo C₆₋₁₀ alquilo(C₁₋₃);
R¹ es arilo C₆₋₁₀, alquilo C₁₋₃, benciloximetilo, hidroxil(C₁₋₃)alquilo, aminocarbonilo, carboxi, trifluorometilo, ciclopropilo espirofusionado, 3-oxo, o arilo alquilo(C₁₋₃); o, cuando s es 2 y R¹ es

alquilo C₁₋₃, los sustituyentes de alquilo C₁₋₃ se toman con el anillo piperizinilo para formar un sistema de anillo 3,8-diaza-biciclo[3.2.1]octanilo o 2,5-diaza-biciclo[2.2.2]octanilo; con la condición de que un heteroarilo del grupo b) se sustituya por otro diferente de alcoxi C₁₋₄ o alquiltio C₁₋₄;

con la condición de que cuando el grupo b) es 4-(NR_aR_b)-fenilo, 5-(NR_aR_b)-piridin-2-il o 6-(NR_aR_b)-piridin-3-il, R_b es otro diferente de alquilo C₁₋₆, fenilo o arilo C₆₋₁₀ alquilo(C₁₋₂);

y, con la condición de que cuando el grupo b) es 4-(NR_aR_b)-fenilo, 5-(NR_aR_b)-piridin-2-il, o 6-(NR_aR_b)-piridin-3-il y R_a es alquilo C₁₋₆, entonces R_b es otro diferente de alquilcarbonilo C₁₋₆; o

con la condición de que un compuesto de la fórmula (I) sea diferente de

un compuesto en el que Y es tiazol-4-il, Z es 2-hidroxi-3- metilcarbonilamino-fenilo y s es 0;

un compuesto en el que Y es 2-metoxifenilo, Z es 4-ciclohexilfenilo y s es 0; un compuesto en el que Y es tiazol-4-il, Z es tiazol-2-il, s es 1 y R¹ es 3-fenilo; un compuesto en el que Y es tiazol-4-il, Z es 2-metil-1-(4,4- difluorociclohexilo)-bencimidazol-5-il y s es 0; un compuesto en el que Y es 3-

metil-2-fenilo-cromo-4-ona-8-il, Z es tiazol-4-il, s es 1 y R¹ es 3- fenilo; un compuesto en el que Y es tiazol-2-il, Z es 2-fenilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina-8-il y s es 0; un compuesto en el que Y es tiazol-4-il, Z es 5-flúor-3H-bencimidazol-2-il y s es 0; un compuesto en el que Y es tiazol-2-il, Z es 5-flúor-1H-bencimidazol-2-il y s es 0; un compuesto en el que Y es tiazol-4-il, Z es 5-cloro-

benzofuran-2-il y s es 0; un compuesto en el que Y es isotiazol-5-il, Z es 6-trifluorometilo-1H-indol-2-il y s es 0; un compuesto en el que Y es 1H-pirrol-2-il, Z es 6-trifluorometilo-furo[2,3-b]piridin-2-il y s es 0; un compuesto en el que Y es 1H-pirrol-2-il, Z es 6-trifluorometilo-1H- pirrolo[2,3-b]piridin-

2-il y s es 0; un compuesto en el que Y es tiazol-4-il, Z es 5-bromo-furo[2,3-b]piridin-2-il y s es 0; un compuesto en el que Y es 5-bromo-furo[2,3-b]piridin-2-il, Z es tiazol-4-il y s es 0; un compuesto en el que Y es tiazol-4-il, Z es 5-trifluorometil-1H- pirrolo[3,2-b]piridin-2-il y s es 0; un compuesto en el que Y es 1H-pirrol-2-il, Z

es 6-bromo-7-metil-imidazo[1,2-a]piridin-2-il y s es 0; un compuesto en el que Y es tiazol-2-il, Z es 8-bromo-6-cloro-imidazo[1,2- piridin-2-il y s es 0; un compuesto en el que Y es tiazol-2-il, Z es 6-trifluorometil- imidazo[1,2-a]piridin-2-il y s es 0; un compuesto en el que Y es tiazol-4-il, Z es tiazol-4-il, s es 1 y R¹ es 3-fenilo; un compuesto en el que Y es tiazol-2-il, Z es tiazol-4-il, s es 1 y R¹ es 3-fenilo; un compuesto en el que Y es tiazol-2-il, Z es tiazol-2-il, s es 1 y R¹ es 3-fenilo; un compuesto en el que Y es tiazol-4-il, Z es 2-hidroxi-3-metilcarbonilamino-fenilo y s es 0; un compuesto en el que Y es tiazol- 2-il, Z es 4-fenilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il y s es 0; un compuesto en el que Y es trifluorometilo, Z es 4-(3- trifluorometilfenilsulfonilo)fenilo y s es 0; un compuesto en el que Y es trifluorometilo, Z es 6-(2-clorofenilo)piridin-3-il y s es 0; y enantiómeros, diastereoisómeros, solvatos y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

2. El compuesto de la reivindicación 1, en el que El grupo a) es

i) arilo C₆₋₁₀ sustituido,

ii) trifluorometilo; o

iii) heteroarilo seleccionado del grupo formado por tienilo, furanilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, pirrolilo, piridinilo y [1,2,3]tiadiazolilo;

en la que arilo C₆₋₁₀ se sustituye por; y el heteroarilo se sustituye opcionalmente por; de uno a dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo formado por flúor, cloro, bromo y trifluorometilo.

3. El compuesto de la reivindicación 2, en el que El grupo a) es

i) arilo C₆₋₁₀ sustituido,

ii) trifluorometilo; o

iii) heteroarilo seleccionado del grupo formado por tienilo, furanilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo y pirrolilo;

en la que arilo C₆₋₁₀ se sustituye por; y el heteroarilo se sustituye opcionalmente por; de uno a dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo formado por flúor, cloro, bromo y trifluorometilo.

4. El compuesto de la reivindicación 3, en el que El grupo a) es

i) arilo C₆₋₁₀ sustituido, o

ii) heteroarilo seleccionado del grupo formado por tienilo, furanilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo y pirrolilo;

en la que arilo C₆₋₁₀ se sustituye por; y el heteroarilo se sustituye opcionalmente por; de uno a dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo formado por flúor, cloro, bromo y trifluorometilo.

5. El compuesto de la reivindicación 1, en el que
El grupo b) es

- 5 i) arilo C₆₋₁₀;
ii) heteroarilo seleccionado del grupo formado por tiazolilo, piridinilo, indolilo, pirrolilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzotienilo, benzofuranilo, pirrolo[2,3-b]piridinilo, tieno[2,3-b]piridinilo, quinolinilo, tienilo y bencimidazolil;
10 iii) heterociclilo benzofusionado unido a través de un átomo de carbono, y cuando la parte de heterociclilo contiene un átomo de nitrógeno, este átomo de nitrógeno se sustituye opcionalmente por un sustituyente seleccionado del grupo formado por cicloalquilcarbonilo C₃₋₇; cicloalquilsulfonilo C₃₋₇; fenilo; fenilcarbonilo; tienilcarbonilo; pirrolilo carbonilo; fenilsulfonilo; fenilo(C₁₋₄)alquilo; (alquilo C₁₋₄)aminocarbonilo; alquilcarbonilo C₁₋₆; alquilcarbonilo C₁₋₆-alquilo C₁₋₄; alquilsulfonilo C₁₋₆; pirimidinilo y piridinilo; en la que cicloalquilcarbonilo C₃₋₇, fenilo, fenilcarbonilo, fenilo(C₁₋₄)alquilo y fenilsulfonilo se sustituyen opcionalmente por trifluorometilo o de uno a dos sustituyentes de flúor;
15 y en la que el heterociclilo benzofusionado se sustituye opcionalmente por un átomo de carbono con oxo y sustituido opcional e independientemente por de uno a dos sustituyentes adicionales seleccionados del grupo formado por fenilo, bromo y alquilo C₁₋₄; en la que fenilo se sustituye opcionalmente por un sustituyente de trifluorometilo;
20 iv) fenoxatinilo;
v) fluoreno-9-ona-2-il;
vi) 1-cloronaftol[2,1 -b]tiofen-2-il;
vii) xanten-9-ona-3-il;
viii) 9-metil-9H-carbazol-3-il;
25 ix) 6,7,8,9-tetrahidro-5H-carbazol-3-il; o
x) 4-(3-cloro-fenil)-3a,4,5,9b-tetrahidro-3H-ciclopenta[c]quinolina-8-il;

en la que arilo C₆₋₁₀ y heteroarilo del grupo b) se sustituyen opcional e independientemente por de uno a tres sustituyentes seleccionados del grupo formado por

- 30 i) alquilo C₁₋₈;
ii) alquenilo C₂₋₄;
iii) cicloalquilo C₃₋₆ sustituido opcionalmente por de uno a dos sustituyentes de flúor;
iv) alcoxi C₁₋₄;
v) 2-metoxi-etoxi;
35 vi) alquiltio C₁₋₄;
vii) trifluorometilo;
viii) 2,2,2-trifluoroetilo;
ix) 2,2-difluoroetilo;
x) 3,3,3-trifluoropropilo;
40 xi) trifluorometoxi;
xii) 2,2,2-trifluoroetoxi-metilo;
xiii) 2,2,2-trifluoroetoxi;
xiv) trifluorometiltio;
xv) di(alquilo C₁₋₄)aminosulfonilo;
45 xvi) cloro;
xvii) ciano;
xviii) flúor;
xix) bromo;
xx) yodo;
50 xxi) NR^aR^b en la que R^a es hidrógeno o alquilo C₁₋₆; y R^b es alquilo C₁₋₆, fenilo, cicloalquilo C₃₋₈, cicloalquilcarbonilo C₃₋₈, cicloalquilo C₃₋₈(alquilo C₁₋₂), alquilcarbonilo C₁₋₆ sustituido opcionalmente por de uno a tres sustituyentes de flúor, alcoxicarbonilo C₁₋₄, arilo C₆₋₁₀ alquilo (C₁₋₂), fenilcarbonilo, o fenilo (C₁₋₂)alquilcarbonilo;
55 en la que cicloalquilo C₃₋₈, cicloalquilcarbonilo C₃₋₈, arilo C₆₋₁₀ de arilo C₆₋₁₀ alquilo (C₁₋₂), fenilcarbonilo y fenilo de R^b se sustituyen opcionalmente por de uno a dos sustituyentes seleccionados de alquilo C₁₋₄, trifluorometilo, cloro o flúor;
o R^a y R^b se toman en conjunto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un anillo heterociclilo de 5 a 8 miembros, sustituido opcionalmente por de uno a dos sustituyentes seleccionados del grupo formado por de uno a dos sustituyentes de flúor y alquilo C₁₋₃; y que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional para formar piperazinilo; y en la que el anillo heterociclilo es opcionalmente benzofusionado; y el anillo heterociclilo se sustituye opcionalmente en un átomo de nitrógeno incluido en este anillo por alcoxicarbonilo C₁₋₆;
60 xxii) (1 -R²)-pirrolidino-3-iloxi; en la que R² es pirrolidino-1 -ilsulfonil, dimetilaminocarbonilo, dimetilaminosulfonilo, pirrolidino-1-ilcarbonilo, fenilcarbonilo, cicloalquilcarbonilo C₃₋₇, alquilcarbonilo C₁₋₄, morfolino-4-ilcarbonilo o alcoxicarbonilo C₁₋₄;
65

- xxiii) un heterociclilo de 5 a 8 miembros ligado a través de un átomo de carbono, en el que el heterociclilo contiene un átomo de nitrógeno, el átomo de nitrógeno se sustituye opcionalmente por alcoxicarbonilo C₁₋₄ o alquilcarbonilo C₁₋₄;
- 5 xxiv) piridiniloxi sustituido opcional e independientemente por de uno a dos sustituyentes seleccionados del grupo formado por alcoxi C₁₋₂, bromo, trifluorometilo, cloro y flúor;
- xxv) fenilsulfonilo sustituido opcionalmente por alquilo C₁₋₄, trifluorometilo o de uno a dos sustituyentes de cloro;
- xxvi) feniloxi sustituido opcionalmente por de uno a dos sustituyentes seleccionados del grupo formado por alquilo C₁₋₄, trifluorometilo y cloro;
- 10 xxvii) feniltio sustituido opcionalmente por alquilo C₁₋₄, trifluorometilo o de uno a dos sustituyentes de cloro; y
- xxviii) 2,2,6,6-tetrametil-3,6-dihidro-2H-piran-4-il;
- con la condición de que no más de un sustituyente en arilo C₆₋₁₀ heteroarilo sea cicloalquilo C₃₋₆; heterocicliloxi; piridiniloxi; NR^aR^b; (1-R²)-pirrolidino-3-iloxi; fenilcarbonilo; fenilsulfonilo; feniloxi; feniltio; o cicloalquiloxi C₃₋₈.
6. El compuesto de la reivindicación 5, en el que El grupo b) es
- 20 i) arilo C₆₋₁₀;
- ii) heteroarilo seleccionado del grupo formado por piridinilo, indolilo, benzotiazolilo, benzotienilo, benzofuranilo, pirrolo[2,3-b]piridinilo, tieno[2,3-b]piridinilo, quinolinilo, tienilo y bencimidazolil;
- 25 iii) heterociclilo benzofusionado unido a través de un átomo de carbono, y cuando la parte de heterociclilo contiene un átomo de nitrógeno, este átomo de nitrógeno se sustituye opcionalmente por un sustituyente seleccionado del grupo formado por cicloalquilcarbonilo C₃₋₇; cicloalquilsulfonilo C₃₋₇; fenilo; fenilcarbonilo; tienilcarbonilo; pirrolilo carbonilo; fenilsulfonilo; fenilo(C₁₋₄)alquilo; (alquilo C₁₋₄)aminocarbonilo; alquilcarbonilo C₁₋₆; alquilcarbonilo C₁₋₆-alquilo C₁₋₄; alquilsulfonilo C₁₋₆; pirimidinilo; y piridinilo; en el que cicloalquilcarbonilo C₃₋₇, fenilo, fenilcarbonilo, fenilo alquilo (C₁₋₄) y fenilsulfonilo se sustituyen opcionalmente por trifluorometilo o de uno a dos sustituyentes de flúor;
- 30 y en la que el heterociclilo benzofusionado se sustituye opcionalmente por un átomo de carbono con oxo y sustituido opcional e independientemente por de uno a dos sustituyentes adicionales seleccionados del grupo formado por fenilo, bromo y alquilo C₁₋₄;
- iv) fenoxatinilo;
- 35 v) fluoreno-9-ona-2-il;
- vi) 1-cloronaftol[2,1-b]tiofen-2-il;
- vii) xanten-9-ona-3-il;
- viii) 9-metil-9H-carbazol-3-il;
- ix) 6,7,8,9-tetrahidro-5H-carbazol-3-il; o
- 40 x) 4-(3-cloro-fenil)-3a,4,5,9b-tetrahidro-3H- ciclopenta[c]quinolin-8-il;
- en la que arilo C₆₋₁₀ y heteroarilo del grupo b) se sustituyen opcional e independientemente por de uno a tres sustituyentes seleccionados del grupo formado por
- i) alquilo C₁₋₈;
- 45 ii) alquenilo C₂₋₄;
- iii) cicloalquilo C₃₋₆ sustituido opcionalmente por de uno a dos sustituyentes de flúor;
- iv) alcoxi C₁₋₄;
- v) alquiltio C₁₋₄;
- vi) trifluorometilo;
- 50 vii) 2,2,2-trifluoroetilo;
- viii) 2,2-difluoroetilo;
- ix) 3,3,3-trifluoropropilo;
- x) trifluorometoxi;
- xi) 2,2,2-trifluoroetoxi-metilo;
- xii) 2,2,2-trifluoroetoxi;
- 55 xiii) trifluorometiltio;
- xiv) di(alquilo C₁₋₄)aminosulfonilo;
- xv) cloro;
- xvi) ciano;
- xvii) flúor;
- 60 xviii) bromo;
- xix) yodo;
- xx) NR^aR^b en la que R^a es hidrógeno o alquilo C₁₋₆; y R^b es alquilo C₁₋₆, fenilo, cicloalquilo C₃₋₈, cicloalquilcarbonilo C₃₋₈, cicloalquilo C₃₋₈(alquilo C₁₋₂), alquilcarbonilo C₁₋₆ sustituido opcionalmente por de uno a tres sustituyentes de flúor, alcoxicarbonilo C₁₋₄, arilo C₆₋₁₀ alquilo (C₁₋₂), fenilcarbonilo, o fenilo (C₁₋₂)alquilcarbonilo;
- 65

en la que cicloalquilo C₃₋₈, cicloalquilcarbonilo C₃₋₈, arilo C₆₋₁₀ de arilo C₆₋₁₀ alquilo (C₁₋₂), fenilcarbonilo y fenilo de R^b se sustituyen opcionalmente por de uno a dos sustituyentes seleccionados de alquilo C₁₋₄, trifluorometilo, cloro o flúor;

o R^a y R^b se toman en conjunto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un anillo heterociclilo de 5 a 8 miembros, sustituido opcionalmente por de uno a dos sustituyentes seleccionados del grupo formado por de uno a dos sustituyentes de flúor y alquilo C₁₋₃; y que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional para formar piperazinilo; y en la que el anillo heterociclilo es opcionalmente benzofusionado; y el anillo heterociclilo se sustituye opcionalmente en un átomo de nitrógeno incluido en este anillo por alcoxicarbonilo C₁₋₆;

xxi) (1 -R²)-pirrolidino-3-iloxi; en la que R² es pirrolidino-1 -ilsulfonil, dimetilaminocarbonilo, dimetilaminosulfonilo, pirrolidino-1-ilcarbonilo, fenilcarbonilo, cicloalquilcarbonilo C₃₋₇, alquilcarbonilo C₁₋₄, morfolino-4-ilcarbonilo o alcoxicarbonilo C₁₋₄;

xxii) un heterociclilo de 5 a 8 miembros ligado a través de un átomo de carbono, en el que el heterociclilo contiene un átomo de nitrógeno, el átomo de nitrógeno se sustituye opcionalmente por alcoxicarbonilo C₁₋₄ o alquilcarbonilo C₁₋₄;

xxiii) piridiniloxi sustituido opcional e independientemente por de uno a dos sustituyentes seleccionados del grupo formado por alcoxi C₁₋₂, bromo, trifluorometilo, cloro y flúor;

xxiv) fenilsulfonilo sustituido opcionalmente por alquilo C₁₋₄, trifluorometilo o de uno a dos sustituyentes de cloro;

xxv) feniloxi sustituido opcionalmente por de uno a dos sustituyentes seleccionados del grupo formado por alquilo C₁₋₄, trifluorometilo y cloro;

xxvi) feniltio sustituido opcionalmente por alquilo C₁₋₄, trifluorometilo o de uno a dos sustituyentes de cloro; y

xxvii) 2,2,6,6-tetrametil-3,6-dihidro-2H-piran-4-il;

con la condición de que no más de un sustituyente en arilo C₆₋₁₀ o heteroarilo sea cicloalquilo C₃₋₆; heterocicliloxi; piridiniloxi; NR^aR^b; (1-R²)-pirrolidino-3-iloxi; fenilcarbonilo; fenilsulfonilo; feniloxi; feniltio; o cicloalquiloxi C₃₋₈.

7. El compuesto de la reivindicación 6, en el que El grupo b) es

i) arilo C₆₋₁₀;

ii) heteroarilo seleccionado del grupo formado por piridinilo, indolilo, benzotiazolilo, benzotienilo, pirrolo[2,3-b]piridinilo y tieno[2,3-b]piridinilo;

iii) heterociclilo benzofusionado unido a través de un átomo de carbono, y cuando la parte de heterociclilo contiene un átomo de nitrógeno, este átomo de nitrógeno se sustituye opcionalmente por un sustituyente seleccionado del grupo formado por cicloalquilcarbonilo C₃₋₇; cicloalquilsulfonilo C₃₋₇; fenilo; fenilcarbonilo; tienilcarbonilo; pirrolilo carbonilo; fenilsulfonilo; fenilo(C₁₋₄)alquilo; alquilsulfonilo C₁₋₆; pirimidinilo; y piridinilo; en la que cicloalquilcarbonilo C₃₋₇, fenilo, fenilcarbonilo, fenilo(C₁₋₄)alquilo y fenilsulfonilo se sustituyen opcionalmente por trifluorometilo o de uno a dos sustituyentes de flúor; y en la que el heterociclilo benzofusionado se sustituye opcionalmente por un átomo de carbono con oxo y sustituido opcional e independientemente por de uno a dos sustituyentes adicionales seleccionados del grupo formado por fenilo;

iv) fenoxatinilo;

v) fluoreno-9-ona-2-il;

vi) 1 -cloronaftol[2,1-b]tiofen-2-il; o

vii) 4-(3-cloro-fenil)-3a,4,5,9b-tetrahidro-3H- ciclopenta[c]quinolin-8-il;

en la que arilo C₆₋₁₀ y heteroarilo del grupo b) se sustituyen opcional e independientemente por de uno a tres sustituyentes seleccionados del grupo formado por

i) alquilo C₁₋₈;

ii) alquenilo C₂₋₄;

iii) cicloalquilo C₃₋₆;

iv) alcoxi C₁₋₄;

v) trifluorometilo;

vi) trifluorometoxi;

vii) 2,2,2-trifluoroetoxi-metilo;

viii) di(alquilo C₁₋₄)aminosulfonilo;

ix) cloro;

x) flúor;

xi) bromo;

xii) yodo;

- xiii) NR^aR^b en la que R^a es alquilo C_{1-6} ; y R^b es alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-8} , cicloalquilo C_{3-8} (alquilo C_{1-2}), alquilcarbonilo C_{1-6} sustituido opcionalmente por de uno a tres sustituyentes de flúor, alcóxicarbonilo C_{1-4} , fenilcarbonilo o fenilo alquilcarbonilo (C_{1-2});
 5 en la que cicloalquilo C_{3-8} , cicloalquilcarbonilo C_{3-8} , arilo C_{6-10} de arilo C_{6-10} alquilo (C_{1-2}), fenilcarbonilo y fenilo de R^b se sustituyen opcionalmente por de uno a dos sustituyentes seleccionados de trifluorometilo, cloro o flúor;
 o R^a y R^b se toman en conjunto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un anillo heterociclilo de 5 a 8 miembros, sustituido opcionalmente por de uno a dos sustituyentes seleccionados del grupo formado por de uno a dos sustituyentes de flúor y alquilo C_{1-3} ; y que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional para formar piperazinilo; y en la que el anillo heterociclilo es opcionalmente benzofusionado; y el anillo heterociclilo se sustituye opcionalmente en un átomo de nitrógeno incluido en este anillo por alcóxicarbonilo C_{1-6} ;
 10 xiv) un heterociclilo de 5 a 8 miembros ligado a través de un átomo de carbono, en el que el heterociclilo contiene un átomo de nitrógeno, el átomo de nitrógeno se sustituye opcionalmente por alcóxicarbonilo C_{1-4} o alquilcarbonilo C_{1-4} ;
 15 xv) piridinilo sustituido opcional e independientemente por de uno a dos sustituyentes seleccionados del grupo formado por alcoxi C_{1-2} , bromo, trifluorometilo y cloro;
 xvi) fenilsulfonilo sustituido opcionalmente por alquilo C_{1-4} o trifluorometilo;
 20 xvii) fenilo sustituido opcionalmente por de uno a dos sustituyentes seleccionados del grupo formado por alquilo C_{1-4} , trifluorometilo y cloro; y
 xviii) feniltio sustituido opcionalmente por alquilo C_{1-4} , trifluorometilo o de uno a dos sustituyentes de cloro;
 con la condición de que no más de un sustituyente en arilo C_{6-10} o heteroarilo sea cicloalquilo C_{3-6} ; heterociclilo; piridinilo; NR^aR^b ; (1- R^2)-pirrolidino-3-il; fenilcarbonilo; fenilsulfonilo; fenilo; feniltio; o cicloalquiloxi C_{3-8} .
 25
8. El compuesto de la reivindicación 1, en el que s es 0 o 1.
9. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R_1 es arilo C_{6-10} , alquilo C_{1-3} o trifluorometilo.
 30
10. El compuesto de la reivindicación 9, en el que R_1 es fenilo, alquilo C_{1-3} o trifluorometilo.
11. El compuesto de la reivindicación 10, en el que R_1 es fenilo.
- 35 12. Un compuesto según la reivindicación 1 en la que El grupo a) es
- i) trifluorometilo; o
 40 ii) heteroarilo seleccionado del grupo formado por tienilo, furanilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, pirrolilo, piridinilo y [1,2,3]tiadiazolilo;
 en la que heteroarilo se sustituye opcionalmente por de uno a dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo formado por flúor, cloro, bromo y trifluorometilo;
- 45 El grupo b) es
- i) arilo C_{6-10} ;
 ii) heteroarilo seleccionado del grupo formado por tiazolilo, piridinilo, indolilo, pirrolilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzotienilo, benzofuranilo, pirrolo[2,3-b]piridinilo, tieno[2,3-b]piridinilo, quinolinilo, tienilo y bencimidazolil;
 50 iii) heterociclilo benzofusionado unido a través de un átomo de carbono, y cuando la parte de heterociclilo contiene un átomo de nitrógeno, este átomo de nitrógeno se sustituye opcionalmente por un sustituyente seleccionado del grupo formado por cicloalquilcarbonilo C_{3-7} ; cicloalquilsulfonilo C_{3-7} ; fenilo; fenilcarbonilo; tienilcarbonilo; pirrolilo carbonilo; fenilsulfonilo; fenilo(C_{1-4})alquilo; (alquilo C_{1-4})aminocarbonilo; alquilcarbonilo C_{1-6} ; alquilcarbonilo C_{1-6} -alquilo C_{1-4} ; alquilsulfonilo C_{1-6} ; pirimidinilo y piridinilo; en la que cicloalquilcarbonilo C_{3-7} , fenilo, fenilcarbonilo, fenilo(C_{1-4})alquilo y fenilsulfonilo se sustituyen opcionalmente por trifluorometilo o de uno a dos sustituyentes de flúor;
 y en la que el heterociclilo benzofusionado se sustituye opcionalmente por un átomo de carbono con oxo y sustituido opcional e independientemente por de uno a dos sustituyentes adicionales seleccionados del grupo formado por fenilo, bromo y alquilo C_{1-4} ; en la que fenilo se sustituye opcionalmente por un sustituyente de trifluorometilo;
 60 iv) fenoxatinilo;
 v) fluoreno-9-ona-2-il;
 vi) 1-cloronaftol[2,1-b]tiofen-2-il;
 65 vii) xanten-9-ona-3-il;
 viii) 9-metil-9H-carbazol-3-il;

- ix) 6,7,8,9-tetrahidro-5H-carbazol-3-il; o
- x) 4-(3-cloro-fenil)-3a,4,5,9b-tetrahidro-3H-ciclopenta[c]quinolin-8-il;

en la que arilo C₆₋₁₀ y heteroarilo del grupo b) se sustituyen opcional e independientemente por de uno a tres sustituyentes seleccionados del grupo formado por

- 5
- i) alquilo C₁₋₈;
- ii) alquenilo C₂₋₄;
- 10 iii) cicloalquilo C₃₋₆ sustituido opcionalmente por de uno a dos sustituyentes de flúor;
- iv) alcoxi C₁₋₄;
- v) 2-metoxi-etoxi;
- vi) alquiltio C₁₋₄;
- vii) trifluorometilo;
- viii) 2,2,2-trifluoroetilo;
- 15 ix) 2,2-difluoroetilo;
- x) 3,3,3-trifluoropropilo;
- xi) trifluorometoxi;
- xii) 2,2,2-trifluoroetoxi-metilo;
- xiii) 2,2,2-trifluoroetoxi;
- 20 xiv) trifluorometiltio;
- xv) di(alquilo C₁₋₄)aminosulfonilo;
- xvi) cloro;
- xvii) ciano;
- 25 xviii) flúor;
- xix) bromo;
- xx) yodo;
- xxi) NR^aR^b en la que R^a es hidrógeno o alquilo C₁₋₆; y R^b es alquilo C₁₋₆, fenilo, cicloalquilo C₃₋₈, cicloalquilcarbonilo C₃₋₈, cicloalquilo C₃₋₈(alquilo C₁₋₂), alquilcarbonilo C₁₋₆ sustituido opcionalmente por de uno a tres sustituyentes de flúor, alcoxicarbonilo C₁₋₄, arilo C₆₋₁₀ alquilo (C₁₋₂), fenilcarbonilo, o fenilo (C₁₋₂)alquilcarbonilo;
- 30 en la que cicloalquilo C₃₋₈, cicloalquilcarbonilo C₃₋₈, arilo C₆₋₁₀ de arilo C₆₋₁₀ alquilo (C₁₋₂), fenilcarbonilo y fenilo de R^b se sustituyen opcionalmente por de uno a dos sustituyentes seleccionados de alquilo C₁₋₄, trifluorometilo, cloro o flúor;
- 35 o R^a y R^b se toman en conjunto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un anillo heterociclilo de 5 a 8 miembros, sustituido opcionalmente por de uno a dos sustituyentes seleccionados del grupo formado por de uno a dos sustituyentes de flúor y alquilo C₁₋₃; y que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional para formar piperazinilo; y en la que el anillo heterociclilo es opcionalmente benzofusionado; y el anillo heterociclilo se sustituye opcionalmente en un átomo de nitrógeno incluido en este anillo por alcoxicarbonilo C₁₋₆;
- 40 xxii) (1-R²)-pirrolidino-3-iloxi; en la que R² es pirrolidino-1-ilsulfonil, dimetilaminocarbonilo, dimetilaminosulfonilo, pirrolidino-1-ilcarbonilo, fenilcarbonilo, cicloalquilcarbonilo C₃₋₇, alquilcarbonilo C₁₋₄, morfolino-4-ilcarbonilo o alcoxicarbonilo C₁₋₄;
- 45 xxiii) un heterociclilo de 5 a 8 miembros ligado a través de un átomo de carbono, en el que el heterociclilo contiene un átomo de nitrógeno, el átomo de nitrógeno se sustituye opcionalmente por alcoxicarbonilo C₁₋₄ o alquilcarbonilo C₁₋₄;
- xxiv) piridiniloxi sustituido opcional e independientemente por de uno a dos sustituyentes seleccionados del grupo formado por alcoxi C₁₋₂, bromo, trifluorometilo, cloro y flúor;
- 50 xv) fenilsulfonilo sustituido opcionalmente por alquilo C₁₋₄, trifluorometilo o de uno a dos sustituyentes de cloro;
- xxv) feniloxi sustituido opcionalmente por de uno a dos sustituyentes seleccionados del grupo formado por alquilo C₁₋₄, trifluorometilo y cloro;
- xxvi) feniltio sustituido opcionalmente por alquilo C₁₋₄, trifluorometilo o de uno a dos sustituyentes de cloro; y
- xxvii) 2,2,6,6-tetrametil-3,6-dihidro-2H-piran-4-il;
- 55 con la condición de que no más de un sustituyente en arilo C₆₋₁₀ o heteroarilo sea cicloalquilo C₃₋₆; heterocicliloxi; piridiniloxi; NR^aR^b; (1-R²)-pirrolidino-3-iloxi; fenilcarbonilo; fenilsulfonilo; feniloxi; feniltio; o cicloalquiloxi C₃₋₈;
- s es 0 o 1;
- R¹ es arilo C₆₋₁₀, alquilo C₁₋₃ o trifluorometilo;
- 60 con la condición de que un heteroarilo del grupo b) se sustituya por otro diferente de alcoxi C₁₋₄ o alquiltio C₁₋₄;
- con la condición de que cuando el grupo b) es 4-(NR_aR_b)-fenilo, 5-(NR_aR_b)-piridin-2-il o 6-(NR_aR_b)-piridin-3-il, R_b es otro diferente de alquilo C₁₋₆, fenilo o arilo C₆₋₁₀ alquilo(C₁₋₂);
- y; con la condición de que cuando el grupo b) es 4-(NR_aR_b)-fenilo, 5-(NR_aR_b)-piridin-2-il, o 6-(NR_aR_b)-piridin-3-il y R_a es alquilo C₁₋₆, entonces R_b es otro diferente de alquilcarbonilo C₁₋₆; o
- 65 con la condición de que un compuesto de la fórmula (I) sea diferente de

5 un compuesto en el que Y es tiazol-4-il, Z es tiazol-2-il, s es 1 y R¹ es 3-fenilo; un compuesto en el que Y es tiazol-4-il, Z es 2-metil-1-(4,4- difluorociclohexilo)-bencimidazol-5-il y s es 0; un compuesto en el que Y es 3-metil-2-fenil-cromo-4-ona-8-il, Z es tiazol-4-il, s es 1 y R¹ es 3- fenilo; un compuesto en el que Y es tiazol-2-il, Z es 2-fenilmetil-1,2,3,4- tetrahidro-isoquinolin-8-il y s es 0; un compuesto en el que Y es tiazol-4-il, Z es 5-flúor-3H-bencimidazol-2-il y s es 0; un compuesto en el que Y es tiazol- 2-il, Z es 5-flúor-1H-bencimidazol-2-il y s es 0; un compuesto en el que Y es isotiazol-5-il, Z es 6-trifluorometil-1H-indol-2-il y s es 0; un compuesto en el que Y es 1H-pirrol-2-il, Z es 6-trifluorometil-1H-pirrol-2-il y s es 0; un compuesto en el que Y es tiazol-4-il, Z es tiazol-4-il, s es 1 y R¹ es 3-fenilo; un compuesto en el que Y es tiazol-2-il, Z es tiazol-4-il, s es 1 y R¹ es 3-fenilo; un compuesto en el que Y es tiazol-2-il, Z es tiazol-2-il, s es 1 y R¹ es 3-fenilo; un compuesto en el que Y es tiazol-4-il, Z es 2-hidroxi-3-metilcarbonilamino-fenilo y s es 0; un compuesto en el que Y es tiazol-4-il, Z es 2-fenilmetil-1,2,3,4- tetrahidro-isoquinolin-8-il y s es 0; y enantiómeros, diastereoisómeros, disolventes y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

13. Un compuesto según la reivindicación 1
 en la que
 El grupo a) es

20 i) trifluorometilo; o
 ii) heteroarilo seleccionado del grupo formado por tienilo, furanilo, tiazolilo, isotiazolilo, pirrolilo, piridinilo y [1,2,3]tiadiazolilo;
 en la que heteroarilo se sustituye opcionalmente por de uno a dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo formado por flúor, cloro, bromo y trifluorometilo;

25 El grupo b) es

i) arilo C₆₋₁₀;
 ii) heteroarilo seleccionado del grupo formado por piridinilo, indolilo, benzotiazolilo, benzotienilo, benzofuranilo, pirrolo[2,3-b]piridinilo, tieno[2,3-b]piridinilo, quinolinilo, tienilo y bencimidazolil;
 30 iii) heterociclilo benzofusionado unido a través de un átomo de carbono y, cuando la parte de heterociclilo contiene un átomo de nitrógeno, este átomo de nitrógeno se sustituye opcionalmente por un sustituyente seleccionado del grupo formado por cicloalquilcarbonilo C₃₋₇; cicloalquilsulfonilo C₃₋₇; fenilo; fenilcarbonilo; tienilcarbonilo; pirrolilo carbonilo; fenilsulfonilo; fenilo(C₁₋₄)alquilo; (alquilo C₁₋₄)aminocarbonilo; alquilcarbonilo C₁₋₆; alquilcarbonilo C₁₋₆-alquilo C₁₋₄; alquilsulfonilo C₁₋₆; pirimidinilo y piridinilo; en la que cicloalquilcarbonilo C₃₋₇, fenilo, fenilcarbonilo, fenilo(C₁₋₄)alquilo y fenilsulfonilo se sustituyen opcionalmente por trifluorometilo o de uno a dos sustituyentes de flúor;
 35 y en la que el heterociclilo benzofusionado se sustituye opcionalmente por un átomo de carbono con oxo y sustituido opcional e independientemente por de uno a dos sustituyentes adicionales seleccionados del grupo formado por fenilo, bromo y alquilo C₁₋₄;
 iv) fenoxatinilo;
 40 v) fluoreno-9-ona-2-il;
 vi) 1-cloronaftol[2,1 -b]tiofen-2-il;
 vii) xanten-9-ona-3-il;
 viii) 9-metil-9H-carbazol-3-il;
 ix) 6,7,8,9-tetrahidro-5H-carbazol-3-il; o
 45 x) 4-(3-cloro-fenil)-3a,4,5,9b-tetrahidro-3H-ciclopenta[c]quinolin-8-il;

en la que arilo C₆₋₁₀y heteroarilo del grupo b) se sustituyen opcional e independientemente por de uno a tres sustituyentes seleccionados del grupo formado por

50 i) alquilo C₁₋₈;
 ii) alquenilo C₂₋₄;
 iii) cicloalquilo C₃₋₆ sustituido opcionalmente por de uno a dos sustituyentes de flúor;
 iv) alcoxi C₁₋₄;
 v) alquiltio C₁₋₄;
 55 vi) trifluorometilo;
 vii) 2,2,2-trifluoroetilo;
 viii) 2,2-difluoroetilo;
 ix) 3,3,3-trifluoropropilo;
 x) trifluorometoxi;
 60 xi) 2,2,2-trifluoroetoxi-metilo;
 xii) 2,2,2-trifluoroetoxi;
 xiii) trifluorometiltio;
 xiv) di(alquilo C₁₋₄)aminosulfonilo;
 xv) cloro;
 65 xvi) ciano;
 xvii) flúor;

- xviii) bromo;
 xix) yodo;
 xx) NR^aR^b en la que R^a es hidrógeno o alquilo C_{1-6} ; y R^b es alquilo C_{1-6} , fenilo, cicloalquilo C_{3-8} , cicloalquilcarbonilo C_{3-8} , cicloalquilo C_{3-8} (alquilo C_{1-2}), alquilcarbonilo C_{1-6} sustituido opcionalmente por de uno a tres sustituyentes de flúor, alcoxicarbonilo C_{1-4} , arilo C_{6-10} alquilo (C_{1-2}), fenilcarbonilo, o fenilo (C_{1-2})alquilcarbonilo;
 en la que cicloalquilo C_{3-8} , cicloalquilcarbonilo C_{3-8} , arilo C_{6-10} de arilo C_{6-10} alquilo (C_{1-2}), fenilcarbonilo y fenilo de R^b se sustituyen opcionalmente por de uno a dos sustituyentes seleccionados de alquilo C_{1-4} , trifluorometilo, cloro o flúor;
 o R^a y R^b se toman en conjunto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un anillo heterocíclico de 5 a 8 miembros, sustituido opcionalmente por de uno a dos sustituyentes seleccionados del grupo formado por de uno a dos sustituyentes de flúor y alquilo C_{1-3} ; y que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional para formar piperazinilo; y en la que el anillo heterocíclico es opcionalmente benzofusionado; y el anillo heterocíclico se sustituye opcionalmente en un átomo de nitrógeno incluido en este anillo por alcoxicarbonilo C_{1-6} ;
 xxi) $(1-\text{R}^2)$ -pirrolidino-3-iloxi; en la que R^2 es pirrolidino-1-il-sulfonil, dimetilaminocarbonilo, dimetilaminosulfonilo, pirrolidino-1-il-carbonilo, fenilcarbonilo, cicloalquilcarbonilo C_{3-7} , alquilcarbonilo C_{1-4} , morfolino-4-il-carbonilo o alcoxicarbonilo C_{1-4} ;
 xxii) un heterocíclico de 5 a 8 miembros ligado a través de un átomo de carbono, en el que el heterocíclico contiene un átomo de nitrógeno, el átomo de nitrógeno se sustituye opcionalmente por alcoxicarbonilo C_{1-4} o alquilcarbonilo C_{1-4} ;
 xxiii) piridiniloxi sustituido opcional e independientemente por de uno a dos sustituyentes seleccionados del grupo formado por alcoxi C_{1-2} , bromo, trifluorometilo, cloro y flúor;
 xxiv) fenilsulfonilo sustituido opcionalmente por alquilo C_{1-4} , trifluorometilo o de uno a dos sustituyentes de cloro;
 xxv) feniloxi sustituido opcionalmente por de uno a dos sustituyentes seleccionados del grupo formado por alquilo C_{1-4} , trifluorometilo y cloro;
 xxvi) feniltio sustituido opcionalmente por alquilo C_{1-4} , trifluorometilo o de uno a dos sustituyentes de cloro; y
 xxvii) 2,2,6,6-tetrametil-3,6-dihidro-2H-piran-4-il;
 con la condición de que no más de un sustituyente en arilo C_{6-10} o heteroarilo sea cicloalquilo C_{3-6} ; heterocíclicloxi; piridiniloxi; NR^aR^b ; $(1-\text{R}^2)$ -pirrolidino-3-iloxi; fenilcarbonilo; fenilsulfonilo; feniloxi; feniltio; o cicloalquiloxi C_{3-8} ;
 s es 0 o 1;
 R^1 es fenilo, alquilo C_{1-3} o trifluorometilo;
 con la condición de que un heteroarilo del grupo b) se sustituya por otro diferente de alcoxi C_{1-4} o alquiltio C_{1-4} ;
 con la condición de que cuando el grupo b) es 4-(NR_aR_b)-fenil, 5-(NR_aR_b)-piridin-2-il, o 6-(NR_aR_b)-piridin-3-il, R_b es otro diferente de alquilo C_{1-6} , fenilo, o arilo C_{6-10} alquilo(C_{1-2}); y, con la condición de que cuando el grupo b) es 4-(NR_aR_b)-fenil, 5-(NR_aR_b)-piridin-2-il, o 6-(NR_aR_b)-piridin-3-il y R_a es alquilo C_{1-6} , entonces R_b es otro diferente de alquilcarbonilo C_{1-6} ;
 con la condición de que un compuesto de la fórmula (I) sea diferente de
 un compuesto en el que Y es tiazol-4-il, Z es tiazol-2-il, s es 1 y R^1 es 3-fenilo; un compuesto en el que Y es tiazol-4-il, Z es 2-metil-1-(4,4-difluorociclohexilo)-bencimidazol-5-il y s es 0; un compuesto en el que Y es 3-metil-2-fenilo-cromo-4-on-8-il, Z es tiazol-4-il, s es 1 y R^1 es 3-fenilo; un compuesto en el que Y es tiazol-2-il, Z es 2-fenilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il y s es 0; un compuesto en el que Y es tiazol-4-il, Z es 5-flúor-3H-bencimidazol-2-il y s es 0; un compuesto en el que Y es tiazol-2-il, Z es 5-flúor-1H-bencimidazol-2-il y s es 0; un compuesto en el que Y es isotiazol-5-il, Z es 6-trifluorometil-1H-indol-2-il y s es 0; un compuesto en el que Y es 1H-pirrol-2-il, Z es 6-trifluorometil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-2-il y s es 0;
 un compuesto en el que Y es tiazol-4-il, s es 1 y R^1 es 3-fenilo; un compuesto en el que Y es tiazol-2-il, Z es tiazol-4-il, s es 1 y R^1 es 3-fenilo; un compuesto en el que Y es tiazol-2-il, Z es tiazol-2-il, s es 1 y R^1 es 3-fenilo; un compuesto en el que Y es tiazol-4-il, Z es 2-fenilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il y s es 0; y enantiómeros, diastereoisómeros, disolventes y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

14. Un compuesto según la reivindicación 1
 en la que
 El grupo a) es

- i) trifluorometilo; o
 ii) heteroarilo seleccionado del grupo formado por tienilo, furanilo, tiazolilo, isotiazolilo y pirrolilo;
 en la que heteroarilo se sustituye opcionalmente por de uno a dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo formado por flúor, cloro, bromo y trifluorometilo;

El grupo b) es

- 5 i) arilo C₆₋₁₀;
 ii) heteroarilo seleccionado del grupo formado por piridinilo, indolilo, benzotiazolilo, benzotienilo, pirrolo[2,3-b]piridinilo y tieno[2,3-b]piridinilo;
 iii) heterociclilo benzofusionado unido a través de un átomo de carbono y, cuando la parte de heterociclilo contiene un átomo de nitrógeno, este átomo de nitrógeno se sustituye opcionalmente por un sustituyente seleccionado del grupo formado por cicloalquilcarbonilo C₃₋₇; cicloalquilsulfonilo C₃₋₇; fenilo; fenilcarbonilo; tienilo carbonilo; pirrolilcarbonilo; fenilsulfonilo; fenil alquilo (C₁₋₄); alquilsulfonilo C₁₋₆; pirimidinilo y piridinilo; en la que cicloalquilcarbonilo C₃₋₇, fenilo, fenilcarbonilo, fenilo(C₁₋₄)alquilo y fenilsulfonilo se sustituyen opcionalmente por trifluorometilo o de uno a dos sustituyentes de flúor;
 10 y en la que el heterociclilo benzofusionado se sustituye opcionalmente por un átomo de carbono con oxo y sustituido opcional e independientemente por de uno a dos sustituyentes adicionales seleccionados del grupo formado por fenilo;
 iv) fenoxatinilo;
 v) fluoreno-9-ona-2-il;
 15 vi) 1-cloronaftol[2,1-b]tiofen-2-il; o
 vii) 4-(3-cloro-fenil)-3a,4,5,9b-tetrahidro-3H-ciclopenta[c]quinolin-8-il;
- 20 en la que arilo C₆₋₁₀ y heteroarilo del grupo b) se sustituyen opcional e independientemente por de uno a tres sustituyentes seleccionados del grupo formado por
- 25 i) alquilo C₁₋₈;
 ii) alquenilo C₂₋₄;
 iii) cicloalquilo C₃₋₆;
 iv) alcoxi C₁₋₄;
 v) trifluorometilo;
 vi) trifluorometoxi;
 vii) 2,2,2-trifluoroetoxi-metilo;
 viii) di(alquilo C₁₋₄)aminosulfonilo;
 ix) cloro;
 30 x) flúor;
 xi) bromo;
 xii) yodo;
 xiii) NR^aR^b en la que R^a es alquilo C₁₋₆; y R^b es alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, cicloalquilo C₃₋₈(alquilo C₁₋₂), alquilcarbonilo C₁₋₆ sustituido opcionalmente por de uno a tres sustituyentes de flúor, alcoxicarbonilo C₁₋₄, fenilcarbonilo o fenilo alquilcarbonilo (C₁₋₂);
 35 en la que cicloalquilo C₃₋₈, cicloalquilcarbonilo C₃₋₈, arilo C₆₋₁₀ de arilo C₆₋₁₀ alquilo (C₁₋₂), fenilcarbonilo y fenilo de R^b se sustituyen opcionalmente por de uno a dos sustituyentes seleccionados de trifluorometilo, cloro o flúor;
 o R^a y R^b se toman en conjunto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un anillo heterociclilo de 5 a 8 miembros, sustituido opcionalmente por de uno a dos sustituyentes seleccionados del grupo formado por de uno a dos sustituyentes de flúor y alquilo C₁₋₃; y que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional para formar piperazinilo; y en la que el anillo heterociclilo es opcionalmente benzofusionado; y el anillo heterociclilo se sustituye opcionalmente en un átomo de nitrógeno incluido en este anillo por alcoxicarbonilo C₁₋₆;
 40 xiv) un heterociclilo de 5 a 8 miembros ligado a través de un átomo de carbono, en el que el heterociclilo contiene un átomo de nitrógeno, el átomo de nitrógeno se sustituye opcionalmente por alcoxicarbonilo C₁₋₄ o alquilcarbonilo C₁₋₄;
 xv) piridiniloxi sustituido opcional e independientemente por de uno a dos sustituyentes seleccionados del grupo formado por alcoxi C₁₋₂, bromo, trifluorometilo y cloro;
 50 xv) fenilsulfonilo sustituido opcionalmente por alquilo C₁₋₄ o trifluorometilo;
 xvi) feniloxi sustituido opcionalmente por de uno a dos sustituyentes seleccionados del grupo formado por alquilo C₁₋₄, trifluorometilo y cloro; y
 xvii) feniltio sustituido opcionalmente por alquilo C₁₋₄, trifluorometilo o de uno a dos sustituyentes de cloro;
 55 con la condición de que no más de un sustituyente en arilo C₆₋₁₀ o heteroarilo sea cicloalquilo C₃₋₆; heterocicliloxi; piridiniloxi; NR^aR^b; (1-R²)-pirrolidino-3-iloxi; fenilcarbonilo; fenilsulfonilo; feniloxi; feniltio; o cicloalquiloxi C₃₋₈;
 s es 0 o 1;
 R¹ es fenilo;
 60 con la condición de que un heteroarilo del grupo b) se sustituya por otro diferente de alcoxi C₁₋₄ o alquiltio C₁₋₄;
 con la condición de que cuando el grupo b) es 4-(NR_aR_b)-fenilo, 5-(NR_aR_b)-piridin-2-il o 6-(NR_aR_b)-piridin-3-il, R_b es otro diferente de alquilo C₁₋₆, fenilo o arilo C₆₋₁₀ alquilo(C₁₋₂);
 y; con la condición de que cuando el grupo b) es 4-(NR_aR_b)-fenilo, 5-(NR_aR_b)-piridin-2-il, o 6-(NR_aR_b)-piridin-3-il y R_a es alquilo C₁₋₆, entonces R_b es otro diferente de alquilcarbonilo C₁₋₆;
 65 con la condición de que un compuesto de la fórmula (I) sea diferente de

- un compuesto en el que Y es tiazol-4-il, Z es tiazol-2-il, s es 1 y R¹ es 3-fenilo; un compuesto en el que Y es tiazol-4-il, Z es 2-metil-1-(4,4- difluorociclohexilo)-bencimidazol-5-il y s es 0; un compuesto en el que Y es 3-metil-2-fenil-cromo-4-ona-8-il, Z es tiazol-4-il, s es 1 y R¹ es 3- fenilo; un compuesto en el que Y es tiazol-2-il, Z es 2-fenilmetil-1,2,3,4- tetrahydro-isoquinolin-8-il y s es 0; un compuesto en el que Y es tiazol-4-il, Z es 5-flúor-3H-bencimidazol-2-il y s es 0; un compuesto en el que Y es tiazol- 2-il, Z es 5-flúor-1H-bencimidazol-2-il y s es 0; un compuesto en el que Y es isotiazol-5-il, Z es 6-trifluorometil-1H-indol-2-il y s es 0; un compuesto en el que Y es 1H-pirrol-2-il, Z es 6-trifluorometil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-2- il y s es 0; un compuesto en el que Y es tiazol-4-il, Z es tiazol-4-il, s es 1 y R¹ es 3-fenilo; un compuesto en el que Y es tiazol-2-il, Z es tiazol-4-il, s es 1 y R¹ es 3-fenilo; un compuesto en el que Y es tiazol-2-il, Z es tiazol-2-il, s es 1 y R¹ es 3-fenilo; un compuesto en el que Y es tiazol-4-il, Z es 2-fenilmetil-1,2,3,4-tetrahydro- isoquinolin-8-il y s es 0; y enantiómeros, diastereoisómeros, disolventes y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.
15. Un compuesto según la reivindicación 1
seleccionado del grupo formado por:
- un compuesto en el que Y es furan-2-il, Z es 4-ciclohexilfenilo y s es 0;
un compuesto en el que Y es 1-metil-1H-imidazol-2-il, Z es 4-ciclohexilfenilo y s es 0;
un compuesto en el que Y es piridin-2-il, Z es 4-ciclohexilfenilo y s es 0;
un compuesto en el que Y es tiazol-4-il, Z es 4-bromo-3-metoxifenilo y s es 0;
un compuesto en el que Y es tiazol-4-il, Z es 4-bromo-2-clorofenilo y s es 0;
un compuesto en el que Y es tiazol-2-il, Z es 4-fenoxifenil y s es 1, y R¹ es 2-metilo;
un compuesto en el que Y es tiazol-2-il, Z es 4-fenoxifenil y s es 1, y R¹ es 3-metilo;
un compuesto en el que Y es tiazol-2-il, Z es 3-fenoxifenil y s es 0;
un compuesto en el que Y es tiazol-2-il, Z es 4-bromofenilo y s es 0;
un compuesto en el que Y es tiazol-2-il, Z es benzotien-2-il y s es 0;
un compuesto en el que Y es tiazol-2-il, Z es 5-bromonaft-2-il y s es 0;
un compuesto en el que Y es tiazol-2-il, Z es 6-bromo-1H-bencimidazol-2-il y s es 0;
un compuesto en el que Y es tiazol-2-il, Z es 5-trifluorometil-benzotien-2-il y s es 0;
un compuesto en el que Y es tiazol-2-il, Z es 6-trifluorometil-benzotien-2-il y s es 0;
un compuesto en el que Y es tiazol-2-il, Z es 3-cloro-6-trifluorometil-benzotien-2-il y s es 0;
un compuesto en el que Y es tiazol-2-il, Z es 6-bromo-3-cloro-benzotien-2-il y s es 0;
un compuesto en el que Y es tiazol-2-il, Z es 4-trifluorometil-benzotien-3-il y s es 0;
un compuesto en el que Y es tiazol-2-il, Z es 7-trifluorometil-benzotien-2-il y s es 0;
un compuesto en el que Y es tiazol-4-il, Z es 7-trifluorometil-benzotien-2-il y s es 0;
un compuesto en el que Y es tiazol-4-il, Z es 6-bromo-3-cloro-benzotien-2-il y s es 0;
un compuesto en el que Y es tiazol-4-il, Z es 4-trifluorometil-benzotien-2-il y s es 0;
un compuesto en el que Y es tiazol-4-il, Z es 3-cloro-6-trifluorometil-benzotien-2-il y s es 0;
un compuesto en el que Y es tiazol-4-il, Z es 6-trifluorometil-benzotien-2-il y s es 0;
un compuesto en el que Y es tiazol-2-il, Z es 1H-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-il y s es 0;
un compuesto en el que Y es tiazol-2-il, Z es 1-(3-trifluorometil-fenilcarbonilo)- 1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-il y s es 0;
un compuesto en el que Y es tiazol-2-il, Z es 1-(ciclopropilcarbonilo)-1,2,3,4- tetrahydroquinolin-6-il y s es 0;
un compuesto en el que Y es tiazol-2-il, Z es 1-(ciclohexilcarbonilo)-1,2,3,4- tetrahydroquinolin-6-il y s es 0;
un compuesto en el que Y es tiazol-2-il, Z es 1-(metanesulfonilo)-1,2,3,4- tetrahydroquinolin-6-il y s es 0;
un compuesto en el que Y es tiazol-4-il, Z es 1-(metanesulfonilo)-1,2,3,4- tetrahydroquinolin-6-il y s es 0;
un compuesto en el que Y es tiazol-2-il, Z es 1-(ciclobutilcarbonilo)-1,2,3,4- tetrahydroquinolin-6-il y s es 0;
un compuesto en el que Y es tiazol-2-il, Z es 1-(4-trifluorometil-fenilcarbonilo)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-il y s es 0;
un compuesto en el que Y es tiazol-2-il, Z es 1-(fenilsulfonilo)-1,2,3,4- tetrahydroquinolin-6-il y s es 0;
un compuesto en el que Y es tiazol-2-il, Z es 1-(3-trifluorometil-fenilsulfonilo)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-il y s es 0;
un compuesto en el que Y es tiazol-2-il, Z es 1-(3-fluorofenilsulfonilo)-1,2,3,4- tetrahydroquinolin-6-il y s es 0;
un compuesto en el que Y es tiazol-2-il, Z es 1-(4-trifluorometil-fenilsulfonilo)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-il y s es 0;
un compuesto en el que Y es tiazol-2-il, Z es 1-(fenilmetil)-1,2,3,4- tetrahydroquinolin-6-il y s es 0;
un compuesto en el que Y es tiazol-2-il, Z es 1-(4-trifluorometil-fenilsulmetil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-il y s es 0;
un compuesto en el que Y es tiazol-2-il, Z es 1-fenil-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-il y s es 0;
un compuesto en el que Y es tiazol-2-il, Z es 1-(4-trifluorometilfenil)-1,2,3,4- tetrahydroquinolin-6-il y s es 0;
un compuesto en el que Y es tiazol-2-il, Z es 1-(pirimidin-2-il)-1,2,3,4- tetrahydroquinolin-6-il y s es 0;
un compuesto en el que Y es tiazol-2-il, Z es 1-(3-trifluorometilfenil)-1,2,3,4- tetrahydroquinolin-6-il y s es 0;
un compuesto en el que Y es tiazol-2-il, Z es 1-(metilcarbonilo)-6-bromo-1,2,3,4- tetrahydroquinolin-2-il y s es 0;
un compuesto en el que Y es tiazol-4-il, Z es 1 -(metilcarbonilo)-6-bromo-1,2,3,4- tetrahydroquinolin-2-il y s es 0;

- un compuesto en el que Y es tiazol-2-il, Z es 4-(4-clorofenoxi)fenilo y s es 0;
 un compuesto en el que Y es tiazol-2-il, Z es 4-(3-clorofenoxi)fenilo y s es 0;
 5 un compuesto en el que Y es tiazol-2-il, Z es 4-(3,4-diclorofenoxi)fenilo y s es 0;
 un compuesto en el que Y es tiazol-2-il, Z es 4-(3-trifluorometil-fenoxi)fenilo y s es 0;
 un compuesto en el que Y es tiazol-2-il, Z es 4-(3-clorofeniltio)-fenilo y s es 0;
 10 un compuesto en el que Y es tiazol-4-il, Z es 4-(3-clorofeniltio)-fenilo y s es 0;
 un compuesto en el que Y es tiazol-2-il, Z es 4-(3-trifluorometil-feniltio)fenilo y s es 0;
 un compuesto en el que Y es tiazol-4-il, Z es 4-(3-trifluorometil-feniltio)fenilo y s es 0;
 un compuesto en el que Y es tiazol-2-il, Z es 3-yodo-4-(1-(pirrolidino-1-ilcarbonilo)- pirrolidino-3-iloxi)fenilo y s es 0;
 un compuesto en el que Y es tiazol-2-il, Z es 4-metilcarboniloxifenilo y s es 0;
 15 un compuesto en el que Y es tiazol-2-il, Z es 3-metil-4-oxo-2-fenilo-cromo-8-il y s es 0;
 un compuesto en el que Y es tiazol-4-il, Z es 2-(4-metilfeniltio)piridin-3-il y s es 0;
 un compuesto en el que Y es tiazol-2-il, Z es 3-metoxi-6-trifluorometil-benzotien-2-il y s es 0;
 un compuesto en el que Y es tiazol-2-il, Z es 3-cloro-6-trifluorometil-6-flúor-benzotien-2-il y s es 0;
 un compuesto en el que Y es tiazol-2-il, Z es 4-(3-trifluorometilfenil-sulfonilo)-fenilo y s es 0;
 20 un compuesto en el que Y es tiazol-2-il, Z es 4-(4-trifluorometil-piridin-2-iloxi)-fenilo y s es 0;
 un compuesto en el que Y es tiazol-4-il, Z es 3-flúor-6-trifluorometil-benzotien-2-il y s es 0;
 un compuesto en el que Y es tiazol-4-il, Z es fenoxatiin-2-il y s es 0;
 un compuesto en el que Y es tiazol-2-il, Z es 4-n-propil-fenilo y s es 0;
 un compuesto en el que Y es trifluorometilo, Z es 3-cloro-6-trifluorometil-benzotien-2-il y s es 0;
 25 un compuesto en el que Y es 1H-pirrol-2-il, Z es 3-metil-6-trifluorometil- benzotien-2-il y s es 0;
 un compuesto en el que Y es tiazol-2-il, Z es 4-(N,N-(dipropil)aminosulfonilo)fenilo y s es 0;
 un compuesto en el que Y es tiazol-4-il, Z es 3-cloro-5-trifluorometil-6-flúor-benzotien-2-il y s es 0;
 un compuesto en el que Y es tiazol-2-il, Z es 6-(3-trifluorometil-fenoxi)piridin-3-il y s es 0;
 un compuesto en el que Y es tiazol-2-il, Z es 2-(piridin-2-il)-1,2,3,4-tetrahidro- isoquinolin-6-il y s es 0;
 30 un compuesto en el que Y es tiazol-4-il, Z es 3-flúor-4-(3-clorofenoxi)-fenilo y s es 0;
 un compuesto en el que Y es tiazol-2-il, Z es 4-(3-cloro-5-trifluorometilo- piridin-2-iloxi)fenilo y s es 0;
 un compuesto en el que Y es tiazol-2-il, Z es 3-trifluorometil-6-cloro-benzotien-2-il y s es 0;
 un compuesto en el que Y es tiazol-2-il, Z es 2-(tieno-2-ilcarbonilo)-1,2,3,4- tetrahidro-isoquinolin-6-il y s es 0;
 35 un compuesto en el que Y es tiazol-4-il, Z es 3-cloro-5-flúor-6-trifluorometil-benzotien-2-il y s es 0;
 un compuesto en el que Y es tiazol-2-il, Z es 4-(3-clorofenil)-3a,4,5,9b- tetrahidro-3H-ciclopenta[c]quinolin-8-il y s es 0;
 un compuesto en el que Y es tiazol-2-il, Z es 2-(piridimin-2-il)-1,2,3,4-tetrahidro- isoquinolin-6-il y s es 0;
 un compuesto en el que Y es tiazol-2-il, Z es 4-pirrolidino-1-il-fenilo y s es 0;
 40 un compuesto en el que Y es tiazol-4-il, Z es 3-cloro-6-trifluorometil-7-flúor-benzotien-2-il y s es 0;
 un compuesto en el que Y es tiazol-2-il, Z es 2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)- benzotiazol-6-il y s es 0;
 un compuesto en el que Y es tiazol-2-il, Z es 4-t-butil-fenilo y s es 0;
 un compuesto en el que Y es tiazol-4-il, Z es 3-trifluorometilo-5-cloro- benzotien-2-il y s es 0;
 un compuesto en el que Y es tiazol-4-il, Z es 3-metil-6-trifluorometil-benzotien-2-il y s es 0;
 45 un compuesto en el que Y es tiazol-2-il, Z es 3-bromo-6-trifluorometil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-2-il) y s es 0;
 un compuesto en el que Y es 5-trifluorometil-benzotien-2-il, Z es tiazol-2-il y s es 0;
 un compuesto en el que Y es trifluorometilo, Z es 4-(3-clorofeniltio)-fenilo y s es 0;
 un compuesto en el que Y es pirrol-2-il, Z es fenoxatiin-2-il y s es 0;
 un compuesto en el que Y es tiazol-2-il, Z es 2-(3-trifluorometilcarbonilo)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-il y s es 0;
 50 un compuesto en el que Y es tiazol-2-il, Z es 2-(fenilmetil)-1,2,3,4-tetrahidro- isoquinolin-6-il y s es 0;
 un compuesto en el que Y es tiazol-2-il, Z es 7-bromo-1-metil-1H-indol-5-il y s es 0;
 un compuesto en el que Y es tiazol-2-il, Z es 3-metil-5-bromo-1H-indol-2-il y s es 0;
 un compuesto en el que Y es tiazol-2-il, Z es 6-(3-clorofenoxi)-piridin-3-il y s es 0;
 un compuesto en el que Y es tiazol-2-il, Z es 3-metil-6-flúor-benzotien-2-il y s es 0;
 55 un compuesto en el que Y es tiazol-2-il, Z es 1-(4-trifluorometil-ciclohexilcarbonilo)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-il y s es 0;
 un compuesto en el que Y es tiazol-2-il, Z es 3-metil-6-trifluorometilo- tieno[2,3-b]piridin-2-il y s es 0;
 un compuesto en el que Y es tiazol-2-il, Z es 1-n-propil-indol-5-il y s es 0;
 un compuesto en el que Y es tiazol-2-il, Z es 3-metil-5-cloro-1H-indol-2-il y s es 0;
 60 un compuesto en el que Y es tiazol-4-il, Z es 6-(3-trifluorometil-fenoxi)piridin-3-il y s es 0;
 un compuesto en el que Y es tiazol-2-il, Z es 2-(pirrol-2-ilcarbonilo)-1,2,3,4- tetrahidro-isoquinolin-6-il y s es 0;
 un compuesto en el que Y es tiazol-2-il, Z es 3-trifluorometil-6-metil-benzotien-2-il y s es 0;
 un compuesto en el que Y es isotiazol-5-il, Z es 3-metil-6-trifluorometilo- benzotien-2-il y s es 0;
 65 un compuesto en el que Y es tiazol-2-il, Z es 3-cloro-4-trifluorometoxi-fenilo y s es 0;
 un compuesto en el que Y es tiazol-2-il, Z es 4-(2,2,2-trifluoroetoxi-metil)-fenilo y s es 0;

- un compuesto en el que Y es tiazol-2-il, Z es 3-ciclobutilo-6-flúor-benzotien-2- il y s es 0;
 un compuesto en el que Y es tiazol-2-il, Z es 1,3-dimetil-5-cloro-indol-2-il y s es 0;
 un compuesto en el que Y es tiazol-4-il, Z es 3-cloro-6-flúor-7-trifluorometil-benzotien-2-il y s es 0;
 un compuesto en el que Y es tiazol-2-il, Z es fluoreno-9-ona-2-il y s es 0;
 5 un compuesto en el que Y es tiazol-4-il, Z es 3-trifluorometilo-6-cloro- benzotien-2-il y s es 0;
 un compuesto en el que Y es tiazol-4-il, Z es 3-metoxi-6-trifluorometil-benzotien-2-il y s es 0;
 un compuesto en el que Y es tiazol-2-il, Z es 1-metil-3-yodo-indol-6-il y s es 0;
 un compuesto en el que Y es tiazol-2-il, Z es 4-(2-cloro-5-flúor-fenilcarbonilamino)-fenilo y s es 0;
 un compuesto en el que Y es 5-trifluorometil-benzotien-2-il, Z es isotiazol-5-il y s es 0;
 10 un compuesto en el que Y es 3-metil-6-trifluorometilo-benzotien-2-il, Z es tiazol-2-il y s es 0;
 un compuesto en el que Y es 3-metil-6-trifluorometilo-benzotien-2-il, Z es tiazol-4-il y s es 0;
 un compuesto en el que Y es tiazol-2-il, Z es 4-(2,2,6,6-tetrametilo-3,6-dihidro- 2H-piran-4-il)-fenilo y s es 0;
 un compuesto en el que Y es tiazol-2-il, Z es 3-trifluorometil-6-metil-benzotien-2-il y s es 0;
 15 un compuesto en el que Y es tiazol-2-il, Z es 6-(2-clorofenoxi)-piridin-3-il y s es 0;
 un compuesto en el que Y es tiazol-2-il, Z es 4-(ciclohexilcarbonilamino)-fenilo y s es 0;
 un compuesto en el que Y es tiazol-2-il, Z es xanten-9-ona-3-il y s es 0;
 un compuesto en el que Y es tiazol-2-il, Z es 1-(2,2-difluoroetil)-indol-5-il y s es 0;
 un compuesto en el que Y es tiazol-4-il, Z es 3-trifluorometil-6-metil-benzotien-2-il y s es 0;
 un compuesto en el que Y es tiazol-2-il, Z es 3-(fenilmetilamino)-fenilo y s es 0;
 20 un compuesto en el que Y es tiazol-2-il, Z es 3-ciclopropilo-6-flúor-benzotien-2- il y s es 0;
 un compuesto en el que Y es tiazol-2-il, Z es 4-(6-fluoropiridin-2-iloxi)-fenilo y s es 0;
 un compuesto en el que Y es 5-trifluorometil-benzotien-2-il, Z es tiazol-4-il y s es 0;
 un compuesto en el que Y es tiazol-2-il, Z es 4-(5-cloro-piridin-2-iloxi)-fenilo y s es 0;
 25 un compuesto en el que Y es tiazol-2-il, Z es 2-trifluorometil-benzotiazol-6-il y s es 0;
 un compuesto en el que Y es tiazol-2-il, Z es 3-metil-5-flúor-1H-indol-2-il y s es 0;
 un compuesto en el que Y es tiazol-4-il, Z es 4-(3-cloro-5-trifluorometilo- piridin-2-iloxi)fenilo y s es 0;
 un compuesto en el que Y es tiazol-2-il, Z es 3-metil-6-metoxi-benzofuran-2-il y s es 0;
 un compuesto en el que Y es 5-trifluorometil-benzotien-2-il, Z es 1H-pirrol-2-il y s es 0;
 un compuesto en el que Y es tiazol-2-il, Z es 5-bromo-4-metil-tien-2-il y s es 0;
 30 un compuesto en el que Y es tiazol-2-il, Z es (1-fenilcarbonilo)-2,3-dihidro-1H-indol-5-il y s es 0;
 un compuesto en el que Y es tiazol-2-il, Z es 4-etil-fenilo y s es 0;
 un compuesto en el que Y es 3-metil-6-trifluorometilo-benzotien-2-il, Z es tiazol-4-il y s es 0;
 un compuesto en el que Y es tiazol-2-il, Z es 4-bromo-3-metil-fenilo y s es 0;
 un compuesto en el que Y es tiazol-2-il, Z es 5-cloro-benzotiazol-2-il y s es 0;
 35 un compuesto en el que Y es tiazol-2-il, Z es 2-(4,4-difluoro-ciclohexilcarbonilo)-1,2,3,4-tetrahidro-
 isoquinolin-6-il y s es 0;
 un compuesto en el que Y es tiazol-2-il, Z es 4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-fenilo y s es 0;
 un compuesto en el que Y es 1H-pirrol-2-il, Z es 3-metil-6-trifluorometil- benzotien-2-il y s es 0;
 un compuesto en el que Y es tiazol-2-il, Z es 1-ciclohexilo-2-metilo-bencimidazol- 5-il y s es 0;
 40 un compuesto en el que Y es 1H-pirrol-2-il, Z es 1,3-dimetil-5-cloro-indol-2-il y s es 0;
 un compuesto en el que Y es tiazol-2-il, Z es 4-piridin-3-iloxi-fenilo y s es 0;
 un compuesto en el que Y es tiazol-2-il, Z es 2-ciclohexil-1H-bencimidazol-5-il y s es 0;
 un compuesto en el que Y es tiazol-2-il, Z es 2-(fenilcarbonilo)-1,2,3,4- tetrahidro-isoquinolin-6-il y s es 0;
 un compuesto en el que Y es tiazol-4-il, Z es 3-trifluorometil-5-metil-benzotien-2-il y s es 0;
 45 un compuesto en el que Y es tiazol-4-il, Z es 4-(3-trifluorometilfenilsulfonilo)-fenilo y s es 0;
 un compuesto en el que Y es 1H-pirrol-2-il, Z es 3-bromo-6-trifluorometil-1H- pirrolo[2,3-b]piridin-2-il) y s es 0;
 un compuesto en el que Y es tiazol-2-il, Z es 1-isopropil-2-trifluorometil-bencimidazol-5-il y s es 0;
 un compuesto en el que Y es 5-trifluorometil-benzotien-2-il, Z es 1H-pirrol-2-il y s es 0;
 50 un compuesto en el que Y es tiazol-4-il, Z es 3-metil-6-flúor-benzotien-2-il y s es 0;
 un compuesto en el que Y es tiazol-2-il, Z es 6,7-dicloro-quinolin-3-il y s es 0;
 un compuesto en el que Y es tiazol-2-il, Z es 2-(2,3-dimetil-fenilamino)-fenilo y s es 0;
 un compuesto en el que Y es tiazol-2-il, Z es 4-bromo-5-metil-tien-2-il y s es 0;
 un compuesto en el que Y es 3-bromo-6-trifluorometil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il, Z es tiazol-2-il y s es 0;
 55 un compuesto en el que Y es 5-trifluorometil-1H-indol-2-il, Z es tiazol-2-il y s es 0;
 un compuesto en el que Y es 3-metil-6-trifluorometilo-benzotien-2-il, Z es 1H- pirrol-3-il y s es 0;
 un compuesto en el que Y es tiazol-4-il, Z es 3-metil-6-trifluorometilo- tieno[2,3-b]piridin-2-il y s es 0;
 un compuesto en el que Y es tiazol-2-il, Z es 9-metil-9H-carbazol-3-il y s es 0;
 un compuesto en el que Y es tiazol-2-il, Z es 3-metil-5-flúor-benzofuran-2-il y s es 0;
 60 un compuesto en el que Y es tiazol-2-il, Z es 3-cloro-4-(piridin-2-iloxi)-fenilo y s es 0;
 un compuesto en el que Y es 5-trifluorometil-benzotien-2-il, Z es 1,2,3- tiadiazol-4-il y s es 0;
 un compuesto en el que Y es tiazol-2-il, Z es 2-(3-flúor-fenilamino)-fenilo y s es 0;
 un compuesto en el que Y es tiazol-4-il, Z es 3-metil-5-cloro-1H-indol-2-il y s es 0;
 un compuesto en el que Y es tiazol-2-il, Z es 6-trifluorometil-1H-indol-2-il y s es 0;
 65 un compuesto en el que Y es tiazol-4-il, Z es 4-(5-cloro-piridin-2-iloxi)-fenilo y s es 0;
 un compuesto en el que Y es tiazol-4-il, Z es 1,3-dimetil-5-cloro-indol-2-il y s es 0;

- un compuesto en el que Y es tiazol-2-il, Z es 1-(4,4-difluoro-ciclohexilo)-bencimidazol-5-il y s es 0;
 un compuesto en el que Y es tiazol-2-il, Z es 3-metil-7-metoxi-1H-indol-2-il y s es 0;
 un compuesto en el que Y es tiazol-2-il, Z es 1-(2,2,2-trifluoroetilo)-bencimidazol-5-il y s es 0;
 un compuesto en el que Y es 1,3-dimetil-5-cloro-indol-2-il, Z es tiazol-2-il y s es 0;
 5 un compuesto en el que Y es tiazol-2-il, Z es 6,7,8,9-tetrahidro-5H-carbazol-3-il y s es 0;
 un compuesto en el que Y es 5-cloro-benzotiazol-2-il, Z es tiazol-2-il y s es 0;
 un compuesto en el que Y es tiazol-4-il, Z es 4-(5-bromo-piridin-2-iloxi)-fenilo y s es 0;
 un compuesto en el que Y es tiazol-2-il, Z es 2,2-dimetil-2,3-dihidro- benzofuran-5-il y s es 0;
 un compuesto en el que Y es tiazol-4-il, Z es 9-metil-9H-carbazol-3-il y s es 0;
 10 un compuesto en el que Y es tiazol-2-il, Z es 2-(3-trifluorometil-fenilamino)- fenilo y s es 0;
 un compuesto en el que Y es tiazol-4-il, Z es 4-(4-trifluorometil-piridin-2-iloxi)-fenilo y s es 0;
 un compuesto en el que Y es tiazol-2-il, Z es 3,4-dihidro-2H- benzo[b][1,4]dioxepin-7-il y s es 0;
 un compuesto en el que Y es 5-trifluorometil-1H-indol-2-il, Z es tiazol-4-il y s es 0;
 15 un compuesto en el que Y es tiazol-2-il, Z es 1-(ciclopropilcarbonilo)-2,3-dihidro- 1H-indol-5-il y s es 0;
 un compuesto en el que Y es tiazol-4-il, Z es 3-bromo-6-trifluorometil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-2-il y s es 0;
 un compuesto en el que Y es tiazol-2-il, Z es 2-(fenilmetilamino)-fenilo y s es 0;
 un compuesto en el que Y es tiazol-2-il, Z es 3,5-di-t-butil-fenilo y s es 0;
 un compuesto en el que Y es tiazol-2-il, Z es 2-metil-1-(3,3,3-trifluoro-propil)-1H- bencimidazol-5-il y s es 0;
 20 un compuesto en el que Y es tiazol-2-il, Z es 3-cloro-6-trifluorometil-benzotien-2-il, s es 1 y R¹ es 2-trifluorometilo;
 un compuesto en el que Y es tiazol-2-il, Z es 4-cloro-2-trifluorometilo-quinolina-6-il y s es 0;
 un compuesto en el que Y es tiazol-2-il, Z es 1-(3,3,3-trifluoro-propil)-1H- bencimidazol-5-il y s es 0;
 un compuesto en el que Y es tiazol-2-il, Z es 2-(fenilamino)-fenilo y s es 0;
 25 un compuesto en el que Y es tiazol-2-il, Z es 4-(2-metoxi-etoxi)-fenilo y s es 0;
 un compuesto en el que Y es tiazol-2-il, Z es 2-metil-benzotiazol-5-il y s es 0;
 un compuesto en el que Y es tiazol-4-il, Z es 4-(6-fluoro-piridin-2-iloxi)-fenilo y s es 0;
 un compuesto en el que Y es 5-cloro-benzofuran-2-il, Z es tiazol-2-il y s es 0;
 un compuesto en el que Y es tiazol-2-il, Z es 4-bromo-2-metil-fenilo y s es 0;
 un compuesto en el que Y es tiazol-2-il, Z es 7-cloro-quinolin-3-il y s es 0;
 30 un compuesto en el que Y es tiazol-2-il, Z es 2,6-dimetil-1-(2,2,2-trifluoro- etil)-pirrol-3-il y s es 0;
 un compuesto en el que Y es tiazol-2-il, Z es 2-metil-1-(2,2,2-trifluoro-etil)-1H- bencimidazol-5-il y s es 0;
 un compuesto en el que Y es trifluorometilo, Z es 4-(3-trifluorometil-feniltio)-fenilo y s es 0;
 un compuesto en el que Y es tiazol-2-il, Z es 5-cloro-2-metil-quinolin-3-il y s es 0;
 un compuesto en el que Y es tiazol-2-il, Z es 6-bromo-1H-indol-2-il y s es 0;
 35 un compuesto en el que Y es 1-ciclohexilo-2-metil-1H-bencimidazol-5-il, Z es tiazol-2-il y s es 0;
 un compuesto en el que Y es tiazol-2-il, Z es 7-flúor-3-metil-benzofuran-2-il y s es 0;
 un compuesto en el que Y es tiazol-2-il, Z es 2-(fenilmetilamino)-tiazol-5-il y s es 0;
 un compuesto en el que Y es tiazol-2-il, Z es 1,2-dimetil-1H-indol-3-il y s es 0;
 un compuesto en el que Y es tiazol-2-il, Z es 6-cloro-quinolin-3-il y s es 0;
 40 un compuesto en el que Y es tiazol-2-il, Z es 2-metil-1-(4,4-difluoro- ciclohexilo)-bencimidazol-5-il y s es 0;
 un compuesto en el que Y es tiazol-2-il, Z es 6-trifluorometil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-2-il y s es 0;
 un compuesto en el que Y es tiazol-4-il, Z es 2-ciclohexil-1H-bencimidazol-5-il y s es 0;
 un compuesto en el que Y es tiazol-4-il, Z es 3-cloro-6-trifluorometil-benzotien-2-il, s es 1 y R¹ es 2(R,S)-trifluorometilo;
 45 un compuesto en el que Y es trifluorometilo, Z es 4-(3-cloro-5-trifluorometilo- piridin-2-iloxi)-fenilo y s es 0;
 un compuesto en el que Y es tiazol-4-il, Z es 6-(3-cloro-fenoxi)-piridin-3-il y s es 0;
 un compuesto en el que Y es 5-trifluorometil-benzotien-2-il, Z es tiazol-2-il, s es 1 y R¹ es 3-fenilo;
 un compuesto en el que Y es tiazol-2-il, Z es 2-fenil-1,2,3,4-tetrahidro- isoquinolina-8-il y s es 0;
 50 un compuesto en el que Y es tiazol-2-il, Z es 4-bromo-tien-2-il y s es 0;
 un compuesto en el que Y es tiazol-2-il, Z es 10-oxidofenoxatiin-2-il y s es 0;
 un compuesto en el que Y es tiazol-4-il, Z es 6-trifluorometilo-furo[2,3-b]piridin- 2-il y s es 0;
 un compuesto en el que Y es 5-cloro-benzofuran-2-il, Z es tiazol-4-il y s es 0;
 un compuesto en el que Y es piridin-2-il, Z es 3-cloro-6-flúor-benzotien-2-il y s es 0;
 55 un compuesto en el que Y es tiazol-4-il, Z es 6-(2-cloro-fenoxi)-piridin-3-il y s es 0;
 un compuesto en el que Y es tiazol-2-il, Z es 5-bromo-benzofuran-2-il y s es 0;
 un compuesto en el que Y es tiazol-4-il, Z es 1-(2,2-difluoro-etilo)-1H-indol-5-il y s es 0;
 un compuesto en el que Y es 3-metil-6-trifluorometil-benzotien-2-il, Z es 4- trifluorometil-tiazol-2-il y s es 0;
 un compuesto en el que Y es tiazol-2-il, Z es 4-(morfolin-4-il)-fenilo y s es 0;
 un compuesto en el que Y es tiazol-2-il, Z es 4-(etilaminocarbonilo-metoxi)- fenilo y s es 0;
 60 un compuesto en el que Y es tiazol-4-il, Z es 6,7,8,9-tetrahidro-5H-carbazol-3-il y s es 0;
 un compuesto en el que Y es tiazol-2-il, Z es 5-cloro-benzofuran-2-il y s es 0;
 un compuesto en el que Y es tiazol-2-il, Z es 2-(piridimin-2-il)-1,2,3,4-tetrahidro- isoquinolin-8-il y s es 0;
 un compuesto en el que Y es tiazol-2-il, Z es 1H-indazol-5-il y s es 0;
 un compuesto en el que Y es 5-cloro-benzotiazol-2-il, Z es tiazol-4-il y s es 0;
 65 un compuesto en el que Y es tiazol-4-il, Z es 4-(fenilsulfonilo)-fenilo y s es 0;
 un compuesto en el que Y es tiazol-2-il, Z es 5,7-dicloro-2-metil-quinolin-3-il y s es 0;

- un compuesto en el que Y es tiazol-2-il, Z es 3-metil-6,7-dihidro-5H-1-tia-4a,8- diaza-s-indacen-4-ona-2-il y s es 0;
- un compuesto en el que Y es 1H-pirrol-2-il, Z es 6-bromo-3-metil-imidazo[1,2- a]piridin-2-il y s es 0;
- un compuesto en el que Y es tiazol-2-il, Z es 7-cloro-2-metil-quinolin-3-il y s es 0;
- 5 un compuesto en el que Y es 2-ciclohexil-1H-bencimidazol-5-il, Z es tiazol-2-il y s es 0;
- un compuesto en el que Y es tiazol-4-il, Z es 6-trifluorometil-1H-indol-2-il y s es 0;
- un compuesto en el que Y es tiazol-2-il, Z es 2,3-dihidro-1H-indol-5-il y s es 0;
- un compuesto en el que Y es 5-trifluorometilo-1H-pirrol[3,2-b]piridin-2-il, Z es tiazol-4-il y s es 0;
- 10 un compuesto en el que Y es tiazol-4-il, Z es 1-(isopropil)-2-trifluorometil-bencimidazol-5-il y s es 0;
- un compuesto en el que Y es tiazol-4-il, Z es 1-(ciclohexilo)-2-metil-bencimidazol-5-il y s es 0;
- un compuesto en el que Y es tiazol-4-il, Z es 3-cloro-6-trifluorometil-benzotien-2-il, s es 1 y R¹ es 3-trifluorometilo;
- un compuesto en el que Y es tiazol-4-il, Z es 1-(4,4-difluoro-ciclohexilo)-bencimidazol-5-il y s es 0;
- 15 un compuesto en el que Y es tiazol-2-il, Z es 6-cloro-2-metil-quinolin-3-il y s es 0;
- un compuesto en el que Y es tiazol-2-il, Z es 4-(2-metilcarbonilamino-etoxi)- fenilo y s es 0;
- un compuesto en el que Y es trifluorometilo, Z es 4-(4-trifluorometilpiridin-2- iloxi)-fenilo y s es 0;
- un compuesto en el que Y es tiazol-2-il, Z es 1-metil-indol-3-il y s es 0;
- un compuesto en el que Y es 1,3-dimetil-5-cloro-indol-2-il, Z es 1H-pirrol-2-il y s es 0;
- 20 un compuesto en el que Y es tiazol-4-il, Z es 3-metil-7-metoxi-1H-indol-2-il y s es 0;
- un compuesto en el que Y es tiazol-4-il, Z es 1-(2,2,2-trifluoroetilo)-bencimidazol-5-il y s es 0;
- un compuesto en el que Y es 4-cloro-2-trifluorometilo-quinolina-6-il, Z es tiazol- 2-il y s es 0;
- un compuesto en el que Y es tiazol-2-il, Z es 4-(1,1-dioxo-tiomorfolin-4-il)- fenilo y s es 0;
- un compuesto en el que Y es tiazol-2-il, Z es 6-trifluorometilo-furo[2,3-b]piridin- 2-il y s es 0;
- 25 un compuesto en el que Y es tiazol-2-il, Z es 2-metil-7-metoxi-quinolin-3-il y s es 0;
- un compuesto en el que Y es 3-metil-7-metoxi-1H-indol-2-il, Z es tiazol-2-il y s es 0;
- un compuesto en el que Y es tiazol-2-il, Z es 4-hidroxifenilo y s es 0;
- un compuesto en el que Y es tiazol-4-il, Z es 4-cloro-2-trifluorometilo-quinolina-6-il y s es 0;
- un compuesto en el que Y es tiazol-2-il, Z es 2-metoxi-5-t-butil-fenilo y s es 0;
- 30 un compuesto en el que Y es tiazol-4-il, Z es 3-metil-6-metoxi-benzofuran-2-il y s es 0;
- un compuesto en el que Y es tiazol-4-il, Z es 1-(3,3,3-trifluoro-propil)-1H- bencimidazol-5-il y s es 0;
- un compuesto en el que Y es tiazol-2-il, Z es 6-bromo-7-metilo-imidazo[1,2-a]piridin-2-il y s es 0;
- un compuesto en el que Y es 2-ciclohexil-1H-bencimidazol-5-il, Z es tiazol-4-il y s es 0;
- un compuesto en el que Y es 3-metil-2-fenil-4-oxo-cromo-8-il, Z es tiazol-2- il, s es 1 y R¹ es 3-fenilo;
- 35 un compuesto en el que Y es tiazol-4-il, Z es 5-cloro-benzotiazol-2-il y s es 0;
- un compuesto en el que Y es 1H-pirrol-2-il, Z es 1H-indol-5-il y s es 0;
- un compuesto en el que Y es 3-metil-7-metoxi-1H-indol-2-il, Z es tiazol-4-il y s es 0;
- un compuesto en el que Y es tiazol-4-il, Z es 1-(2,2,2-trifluoroetil)-2-metil- bencimidazol-5-il y s es 0;
- un compuesto en el que Y es 4-cloro-2-trifluorometilo-quinolina-6-il, Z es tiazol-4-il y s es 0;
- 40 un compuesto en el que Y es 6-trifluorometilo-furo[2,3-b]piridin-2-il, Z es tiazol- 2-il y s es 0;
- un compuesto en el que Y es tiazol-4-il, Z es 2-t-butoxicarbonil-3,4-dihidro-1H- isoquinolin-8-il y s es 0;
- un compuesto en el que Y es tiazol-4-il, Z es 5-flúor-3-metil-benzofuran-2-il y s es 0;
- un compuesto en el que Y es tiazol-2-il, Z es 5-trifluorometil-1H-pirrol[3,2-b]piridin-2-il y s es 0;
- un compuesto en el que Y es tiazol-2-il, Z es 5-bromo-furo[2,3-b]piridin-2-il y s es 0;
- 45 un compuesto en el que Y es tiazol-4-il, Z es 6-trifluorometil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-2-il y s es 0;
- un compuesto en el que Y es tiazol-4-il, Z es 1-(3,3,3-trifluoro-propilo)-2-metil- 1H-bencimidazol-5-il y s es 0;
- un compuesto en el que Y es tiazol-2-il, Z es 6-bromo-3-metil-imidazo[1,2- a]piridin-2-il y s es 0;
- un compuesto en el que Y es trifluorometilo, Z es 4-(piridin-2-iloxi)-fenilo y s es 0;
- un compuesto en el que Y es tiazol-4-il, Z es 7-flúor-3-metil-benzofuran-2-il y s es 0;
- un compuesto en el que Y es trifluorometilo, Z es 4-(5-bromopiridin-2-iloxi)- fenilo y s es 0;
- 50 un compuesto en el que Y es tiazol-2-il, Z es 6-bromo-imidazo[1,2-a]piridin-2-il y s es 0;
- un compuesto en el que Y es tiazol-2-il, Z es 4-fenilcarbonil-1H-pirrol-2-il y s es 0;
- un compuesto en el que Y es tiazol-2-il, Z es 4-(3-clorofenoxi)-3-flúor-fenilo y s es 0;
- un compuesto en el que Y es tiazol-2-il, Z es 4-(3-clorofenilsulfonil)-fenilo y s es 0;
- un compuesto en el que Y es tiazol-2-il, Z es 4-(5-bromopiridin-2-iloxi)-fenilo y s es 0;
- 55 un compuesto en el que Y es tiazol-2-il, Z es 6-(2-flúor-5- trifluorometilfenoxi)-piridin-3-il y s es 0;
- un compuesto en el que Y es tiazol-2-il, Z es 2-(3-trifluorometilfenilo-metil)- 1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-il y s es 0;
- un compuesto en el que Y es tiazol-2-il, Z es 2-(4-trifluorometilfenil-metil)-1,2,3,4- tetrahidro-isoquinolin-6-il y s es 0;
- 60 un compuesto en el que Y es tiazol-2-il, Z es 1-(3-trifluorometilfenil-metil)-2,3-dihidro-1H-indol-5-il y s es 0;
- un compuesto en el que Y es tiazol-2-il, Z es 1-(4-trifluorometilfenil-metil)-2,3-dihidro-1H-indol-5-il y s es 0;
- un compuesto en el que Y es tiazol-2-il, Z es 2-fenil-1,2,3,4-tetrahidro- isoquinolina-6-il y s es 0;
- un compuesto en el que Y es tiazol-2-il, Z es 1-(4-fluorofenil)-2,3-dihidro-1H- indol-4-il y s es 0;
- un compuesto en el que Y es tiazol-2-il, Z es 1-(4-fluorofenil)-2,3-dihidro-1H- indol-5-il y s es 0;
- 65 un compuesto en el que Y es tiazol-2-il, Z es fenoxatiin-2-il y s es 0;
- un compuesto en el que Y es tiazol-2-il, Z es 4-(1,1-dimetilpropil)-fenilo y s es 0;

- un compuesto en el que Y es tiazol-2-il, Z es 4-azepan-1-il-fenilo y s es 0;
 un compuesto en el que Y es tiazol-2-il, Z es 4-ciclohexil-fenilo y s es 0;
 un compuesto en el que Y es tiazol-2-il, Z es 1-cloro-nafto[2,1-b]tiofen-2-il y s es 0;
 un compuesto en el que Y es tiazol-2-il, Z es 4-isobutil-fenilo y s es 0;
 5 un compuesto en el que Y es tiazol-2-il, Z es 4-heptil-fenilo y s es 0;
 un compuesto en el que Y es tiazol-2-il, Z es 4-pentil-fenilo y s es 0;
 un compuesto en el que Y es tiazol-2-il, Z es 4-n-butil-fenilo y s es 0;
 un compuesto en el que Y es tiazol-2-il, Z es 3-flúor-6-trifluorometil-benzotien-2-il y s es 0;
 un compuesto en el que Y es tiazol-2-il, Z es 5-cloro-3-trifluorometil-benzotien-2-il y s es 0;
 10 un compuesto en el que Y es tiazol-2-il, Z es 3-metil-5-trifluorometil-benzotien-2-il y s es 0;
 un compuesto en el que Y es tiazol-4-il, Z es 3-metil-5-trifluorometil-benzotien-2-il y s es 0;
 un compuesto en el que Y es tiazol-2-il, Z es 3-metil-6-trifluorometil-benzotien-2-il y s es 0;
 un compuesto en el que Y es tiazol-2-il, Z es 3-cloro-5-flúor-6-trifluorometil-benzotien-2-il y s es 0;
 un compuesto en el que Y es tiazol-2-il, Z es 3-cloro-5-trifluorometil-6-flúor-benzotien-2-il y s es 0;
 15 un compuesto en el que Y es tiazol-2-il, Z es 3-cloro-6-flúor-7-trifluorometil-benzotien-2-il y s es 0;
 un compuesto en el que Y es tiazol-4-il, Z es 4-(1-t-butoxicarbonilo-piperidin-4-il)-fenilo y s es 0;
 un compuesto en el que Y es tiazol-2-il, Z es 4-(5-metoxipiridin-3-iloxi)- fenilo y s es 0;
 un compuesto en el que Y es 5-trifluorometil-benzotien-2-il, Z es tiazol-4-il, s es 1 y R¹ es 3-fenilo;
 un compuesto en el que Y es tiazol-2-il, Z es 2-(ciclohexilsulfonilo)-1,2,3,4- tetrahidro-isoquinolin-6-il y s es
 20 0;
 un compuesto en el que Y es tiazol-2-il, Z es 2-(4-trifluorometil-fenilcarbonilo)-1,2,3,4- tetrahidro-isoquinolin-
 6-il y s es 0;
 un compuesto en el que Y es tiazol-4-il, Z es 5-trifluorometil-benzotien-2-il y s es 0;
 un compuesto en el que Y es tiazol-2-il, Z es 4-piridin-2-iloxi-3-flúor-fenilo y s es 0;
 25 un compuesto en el que Y es tiazol-2-il, Z es 3-bromo-5-trifluorometilfenilo y s es 0;
 un compuesto en el que Y es tiazol-2-il, Z es 1H-indol-5-il y s es 0;
 un compuesto en el que Y es tiazol-2-il, Z es 3-bromo-5-fluorofenil y s es 0;
 un compuesto en el que Y es tiazol-2-il, Z es 4-piridin-2-iloxi-fenilo y s es 0;
 un compuesto en el que Y es trifluorometil, Z es 4-(3-clorofenilsulfonil)- fenilo y s es 0;
 30 un compuesto en el que Y es tiazol-2-il, Z es 2-flúor-5-bromofenilo y s es 0;
 un compuesto en el que Y es tiazol-2-il, Z es 2H-isoquinolin-6-il y s es 0;
 un compuesto en el que Y es tiazol-2-il, Z es 1-(metilcarbonil)-6-(3- trifluorometilfenil)-3,4-dihidro-quinolin-2-il
 y s es 0;
 un compuesto en el que Y es tiazol-2-il, Z es 2-oxo-1,3-dihidro-indol-5-il y s es 0;
 35 un compuesto en el que Y es tiazol-2-il, Z es 1-(metilcarbonil)-6-(4- trifluorometilfenil)-3,4-dihidro-quinolin-2-il
 y s es 0;
 un compuesto en el que Y es tiazol-2-il, Z es 1-(metilcarbonil)-6-(5-clorotieno- 2-il)-3,4-dihidro-quinolina-2-il
 y s es 0;
 un compuesto en el que Y es 5-trifluorometil-benzotien-2-il, Z es furazan-3-il y s es 0;
 40 un compuesto en el que Y es tiazol-4-il, Z es 4-piridin-2-iloxi-fenilo y s es 0;
 un compuesto en el que Y es tiazol-4-il, Z es 3-bromo-5-trifluorometilfenilo y s es 0;
 un compuesto en el que Y es tiazol-2-il, Z es 1-(metilcarbonilo)-6-fenil-3,4- dihidro-quinolina-2-il y s es 0;
 un compuesto en el que Y es tiazol-4-il, Z es 2-flúor-5-bromofenilo y s es 0;
 un compuesto en el que Y es tiazol-4-il, Z es 3-flúor-5-bromofenilo y s es 0;
 45 un compuesto en el que Y es tiazol-2-il, Z es 2-(fenilsulfonilo)-3,4-dihidro- isoquinolina-6-il y s es 0;
 un compuesto en el que Y es tiazol-2-il, Z es 2-(4-trifluorometilfenilsulfonilo)-3,4-dihidro-isoquinolin-6-il y s
 es 0;
 un compuesto en el que Y es tiazol-4-il, Z es 3-cloro-6-flúor-benzotien-2-il y s es 0;
 un compuesto en el que Y es tiazol-2-il, Z es 3-cloro-6-flúor-benzotien-2-il y s es 0;
 50 un compuesto en el que Y es trifluorometilo, Z es 4-(3-clorofenoxi)-3-flúor- fenilo y s es 0;
 un compuesto en el que Y es tiazol-2-il, Z es 1-(4,4-difluoro-ciclohexilo)-1,3- dihidro-benzoimidazol-2-on-5-il
 y s es 0;
 un compuesto en el que Y es tiazol-2-il, Z es l-fenil-1,3-dihidro-benzoimidazol- 2-on-5-il y s es 0;
 un compuesto en el que Y es tiazol-2-il, Z es 1-(4-fluorofenil)-1,3-dihidro- benzoimidazol-2-on-5-il y s es 0;
 55 un compuesto en el que Y es tiazol-2-il, Z es 1-(3,4-difluorofenil)-1,3-dihidro- benzoimidazol-2-on-5-il y s es
 0;
 un compuesto en el que Y es tiazol-2-il, Z es 1-(4-trifluorometilfenil)-1,3- dihidro-benzoimidazol-2-on-5-il y s
 es 0;
 un compuesto en el que Y es tiazol-2-il, Z es 1-(2,2,2-trifluoroetil)-1,3-dihidro- benzoimidazol-2-on-5-il y s es
 60 0;
 un compuesto en el que Y es tiazol-2-il, Z es 1-(3,3,3-trifluoropropil)-1,3-dihidro- benzoimidazol-2-on-5-il y s
 es 0;
 un compuesto en el que Y es tiazol-4-il, Z es 1-fenil-1,3-dihidro-benzoimidazol- 2-on-5-il y s es 0;
 un compuesto en el que Y es tiazol-4-il, Z es 1-(4-fluorofenil)-1,3-dihidro-benzoimidazol-2-on-5-il y s es 0;
 65 un compuesto en el que Y es tiazol-4-il, Z es 1-(3,4-difluorofenil)-1,3-dihidro- benzoimidazol-2-on-5-il y s es
 0;

- un compuesto en el que Y es tiazol-4-il, Z es 1-(4-trifluorometilfenil)-1,3- dihidro-benzoimidazol-2-on-5-il y s es 0;
 un compuesto en el que Y es tiazol-4-il, Z es 1-(2,2,2-trifluoroetil)-1,3-dihidro- benzoimidazol-2-on-5-il y s es 0;
 5 un compuesto en el que Y es tiazol-4-il, Z es 1-(3,3,3-trifluoropropil)-1,3-dihidro- benzoimidazol-2-on-5-il y s es 0;
 un compuesto en el que Y es tiazol-4-il, Z es 1-(4,4-difluoro-ciclohexilo)-1,3- dihidro-benzoimidazol-2-on-5-il y s es 0;
 10 un compuesto en el que Y es tiazol-2-il, Z es 4-(N-fenilo-N- metilaminasulfonilo)-fenilo y s es 0;
 un compuesto en el que Y es tiazol-2-il, Z es 4-(piperidin-1-ilsulfonil)-fenilo y s es 0;
 un compuesto en el que Y es tiazol-2-il, Z es 3-(4,4-difluorociclohexilcarbonil)- 1H-indol-6-il y s es 0;
 un compuesto en el que Y es tiazol-2-il, Z es 3-(6-cloropiridin-3-ilcarbonilo)-1H- indol-6-il y s es 0;
 un compuesto en el que Y es tiazol-2-il, Z es 3-(piridin-3-ilcarbonilo)-1H-indol-6-il y s es 0;
 15 un compuesto en el que Y es tiazol-2-il, Z es 1-(4-tiomorfolina-4-il-quinazolin-7-il y s es 0;
 un compuesto en el que Y es tiazol-2-il, Z es 9,9-dimetil-9H-fluoren-2-il y s es 0;
 un compuesto en el que Y es tiazol-2-il, Z es 6-trifluorometil-benzotien-2-il, s es 2 y R¹ es cis-2,6-dimetil;
 un compuesto en el que Y es tiazol-2-il, Z es 6-trifluorometil-benzotien-2-il, s es 2 y R¹ es cis-3,5-dimetil;
 o una forma de sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 20 16. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la reivindicación 1 o 14 y al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable, un excipiente farmacéuticamente aceptable y/o un diluyente farmacéuticamente aceptable.
- 25 17. Una composición farmacéutica de la reivindicación 15, en la que la composición es una forma de dosificación sólida oral.
18. Una composición farmacéutica de la reivindicación 15, en la que la composición es un jarabe, un elixir o una suspensión.
- 30 19. Una composición de la reivindicación 1 o 14 para usar en un método de tratamiento del dolor inflamatorio en un sujeto que lo necesite, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto.
- 35 20. El compuesto de la reivindicación 19, en la que el dolor inflamatorio se debe a enfermedad inflamatoria intestinal, dolor visceral, migraña, dolor postoperatorio, osteoartritis, artritis reumatoide, dolor de espalda, dolor lumbar, dolor en las articulaciones, dolor abdominal, dolor de pecho, dolor de parto, enfermedades musculoesqueléticas, enfermedades de piel, dolor de muelas, piresis, quemaduras, quemaduras solares, mordedura de serpiente, mordedura de serpiente venenosa, picadura de araña, picadura de insecto, vejiga neurogénica, cistitis intersticial, infección del tracto urinario, rinitis, dermatitis de contacto/hipersensibilidad, picor, eccema, faringitis, mucositis, enteritis, síndrome del intestino irritable, colecistitis, pancreatitis, síndrome del dolor postmastectomía, dolor menstrual, endometriosis, dolor por traumatismo físico, cefalea, cefalea sinusal, cefalea tensional o aracnoiditis.
- 40
- 45
- 50
- 55
- 60
- 65