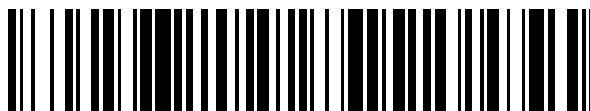


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 626 390**

51 Int. Cl.:

C07D 403/12	(2006.01)	A61K 31/495	(2006.01)
C07D 401/14	(2006.01)	A61K 31/496	(2006.01)
C07D 413/14	(2006.01)	A61K 31/506	(2006.01)
C07D 401/12	(2006.01)	A61K 31/501	(2006.01)
C07D 407/12	(2006.01)	A61K 31/497	(2006.01)
C07D 241/04	(2006.01)		
C07D 413/12	(2006.01)		
C07D 417/12	(2006.01)		
C07D 417/14	(2006.01)		
C07D 471/04	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **05.12.2013 PCT/EP2013/075594**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **12.06.2014 WO14086894**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.12.2013 E 13799318 (4)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.03.2017 EP 2928885**

54 Título: **Moduladores del receptor gamma huérfano relacionado con retinoide (ROR-gamma) para uso en el tratamiento de enfermedades autoinmunitarias e inflamatorias**

30 Prioridad:

06.12.2012 WO PCT/CN2012/001636
25.02.2013 WO PCT/CN2013/000182
01.07.2013 WO PCT/CN2013/000803

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
24.07.2017

73 Titular/es:

GLAXO GROUP LIMITED (100.0%)
980 Great West Road Brentford
Middlesex TW8 9GS, GB

72 Inventor/es:

HAN, FANGBIN;
LEI, HUI;
LIN, XICHEN;
MENG, QINGHUA y
WANG, YONGHUI

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 626 390 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

Moduladores del receptor gamma huérfano relacionado con retinoide (ROR-gamma) para uso en el tratamiento de enfermedades autoinmunitarias e inflamatorias

5 Esta invención se refiere a nuevos moduladores del receptor gamma huérfano relacionado con retinoide (ROR γ) y su uso en el tratamiento de las enfermedades mediadas por ROR γ .

Antecedentes de la invención

10 Los receptores huérfanos relacionados con retinoide (ROR) son factores de transcripción que pertenecen a la superfamilia de receptores nucleares de hormona esteroide (Jetten & Joo (2006) *Adv. Dev. Biol.* 16:313-355). La familia de ROR consiste en tres miembros, ROR alfa (ROR α), ROR beta (ROR β) y ROR gamma (ROR γ), cada uno codificado por un gen separado (RORA, RORB y RORC, respectivamente). Los ROR contienen cuatro dominios principales compartidos por la mayoría de los receptores nucleares: un dominio A/B N-terminal, un dominio de unión al ADN, un dominio de bisagra, y un dominio de unión al ligando. Cada gen de ROR genera varias isoformas que difieren solo en su dominio A/B N-terminal. Se han identificado dos isoformas de ROR γ : ROR γ 1 y ROR γ t (también conocida como ROR γ 2). ROR γ es un término utilizado para describir ROR γ 1 y/o ROR γ t.

15 Mientras que ROR γ 1 se expresa en una variedad de tejidos, que incluyen timo, músculo, riñón e hígado, ROR γ t se expresa exclusivamente en las células del sistema inmunitario. ROR γ t se ha identificado como un regulador clave de la diferenciación de las células Th17. Las células Th17 son un subconjunto de células T auxiliares que producen IL-17 y otras citoquinas proinflamatorias. Se ha demostrado que las células Th17 tienen funciones clave en varios modelos de enfermedades autoinmunes de ratón que incluyen encefalomiелitis autoinmune experimental (EAE) y artritis inducida por colágeno (CIA). Además, se ha demostrado que las células Th17 o sus productos se están asociados con la patología de una variedad de trastornos inflamatorios y autoinmunes humanas que incluyen esclerosis múltiple, artritis reumatoide, psoriasis, enfermedad de Crohn y asma Jetten (2009) *Nucl. Recept. Signal.* 7: e003; Manel et al. (2008) *Nat. Immunol.* 9:641-649). La patogénesis de las enfermedades autoinmunes crónicas, que incluyen esclerosis múltiple y artritis reumatoide surge de la ruptura de la tolerancia hacia autoantígenos y el desarrollo de las células T efectoras autoagresivas que infiltran los tejidos blanco. Los estudios han demostrado que las células Th17 son una de las impulsoras importantes del proceso inflamatorio en la autoinmunidad específica de tejido. (Steinman (2008) *J. Exp. Med.* 205:1517-1522; Leung et al. (2010) *Cell. Mol. Immunol.* 7:182-189). Existe evidencia de que las células Th17 se activan durante el proceso de la enfermedad y son responsables de reclutar a otros tipos de células inflamatorias, especialmente neutrófilos, para mediar la patología en los tejidos blanco (Korn et al (2009) *Annu Rev. Immunol* 27:485-517).

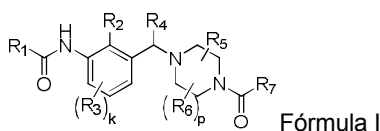
20 ROR γ t cumple un papel crítico en las respuestas patogénicas de las células Th17 (Ivanov et al. (2006) *Cell* 126:1121-1133). Los ratones deficientes en ROR γ t muestran muy pocas células Th17. Además, la deficiencia de ROR γ t produjo la mejoría de la EAE. Un soporte adicional para el papel de ROR γ t en la patogénesis de las enfermedades autoinmunes o inflamatorias se puede encontrar en las siguientes referencias: Jetten & Joo (2006) *Adv.Dev.Biol.* 16:313-355; Meier et al. (2007) *Immunity* 26:643-654; Aloisi & Pujol-Borrell (2006) *Nat. Rev. Immunol.* 6:205-217; Jager et al. (2009) *J. Immunol.* 183:7169-7177; Serafini et al. (2004) *Brain Pathol.* 14:164-174; Magliozzi et al. (2007) *Brain* 130:1089-1104; Barnes (2008) *Nat.Rev.Immunol.* 8:183-192.

25 Se han descrito moduladores de ROR γ en WO2012/158784 y en WO2012/139775.

30 A la luz del papel que ROR γ cumple en la patogénesis de las enfermedades, es conveniente preparar compuestos que modulen la actividad ROR γ , que se pueden utilizar en el tratamiento de enfermedades mediadas por ROR γ .

Síntesis de la invención

35 La invención se refiere a nuevos moduladores de ROR γ y su uso en el tratamiento de enfermedades mediadas por ROR γ . En forma específica, la invención se refiere a compuestos de acuerdo con la fórmula I.



45 donde R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, k y p se definen a continuación, y sus sales farmacéuticamente aceptables.

En otro aspecto, esta invención proporciona el uso de compuestos de la fórmula (I) para el tratamiento de enfermedades mediadas por ROR γ . Los ejemplos de tales enfermedades incluyen enfermedades autoinmunes o inflamatorias tales como esclerosis múltiple, artritis reumatoide, psoriasis, enfermedad de Crohn y asma. En aún otro aspecto, la invención se refiere a los métodos de tratamiento de tales enfermedades.

50

Descripción detallada de la invención

Términos y definiciones

- 5 “Alquilo” se refiere a una cadena hidrocarbonada saturada monovalente con la cantidad especificada de átomos miembros. Por ejemplo, alquilo C1-C6 se refiere a un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos miembros. Los grupos alquilo puede estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes, tal como se definen en esta. Los grupos alquilo pueden ser lineales o ramificados. Los grupos alquilo representativos tienen una, dos o tres ramificaciones. El alquilo incluye metilo, etilo, propilo (n-propilo e isopropilo), butilo (n-butilo, isobutilo y t-butilo), pentilo (n-pentilo, isopentilo y neopentilo) y hexilo.
- 10 “Alcoxi” se refiere al grupo -O-R, donde R es alquilo que tiene la cantidad especificada de átomos de carbono. El alcoxi incluye metoxi, etoxi y propoxi.
- 15 “Cicloalquilo” se refiere a un anillo hidrocarbonado saturado que tiene la cantidad especificada de átomos miembros. Los grupos cicloalquilo son sistemas de anillos monocíclicos o son sistemas de anillos bicíclicos fusionados o en puente. Por ejemplo, cicloalquilo C3-C7 se refiere a un grupo cicloalquilo que tiene de 3 a 7 átomos miembros. Los grupos cicloalquilo se pueden sustituir opcionalmente con uno o más sustituyentes, tal como es definen en esta. El cicloalquilo incluye ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.
- 20 “Exceso enantiomérico” o “ee” es el exceso de un enantiómero respecto del otro expresado como porcentaje. Como resultado, si bien ambos enantiómeros están presentes en iguales cantidades en una mezcla racémica, el exceso enantiomérico es cero (0% ee). Sin embargo, si un enantiómero se enriqueció de modo tal que constituya el 95% del producto, entonces el exceso enantiomérico debería ser del 90% ee (la cantidad del enantiómero enriquecido, 95%, menos la cantidad del otro enantiómero, 5%).
- “Enantioméricamente puro” se refiere a productos cuyo exceso enantiomérico es del 99% ee o más.
- “Vida media” se refiere al tiempo requerido para la mitad de una cantidad de una sustancia para ser convertida en otra especie químicamente distinta *in vitro* o *in vivo*.
- “Halo” se refiere a los radicales halogenados flúor, cloro, bromo y yodo.
- 25 “Heteroarilo” se refiere a un anillo aromático que contiene de 1 a 4 heteroátomos como átomos miembros en el anillo. Los grupos heteroarilo que contienen más de un heteroátomo pueden contener diferentes heteroátomos. Los grupos heteroarilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes, tal como se define en esta. Los grupos heteroarilo son sistemas de anillos monocíclicos o son sistemas de anillos bicíclicos fusionados o en puente. Los anillos heteroarilo monocíclicos tienen de 5 a 7 átomos miembros. Los anillos heteroarilo bicíclicos tienen de 7 a 11 átomos miembros. Los anillos heteroarilo bicíclicos incluyen aquellos anillos en los que fenilo y un anillo heterocicloalquilo monocíclico se unen formando un sistema de anillos bicíclicos fusionados, espiro o en puente y aquellos anillos en los que un anillo heteroarilo monocíclico y un anillo cicloalquilo, cicloalqueno, heterocicloalquilo o heteroarilo monocíclico están unidos formando un sistema de anillos bicíclicos fusionados, espiro o en puente. Heteroarilo incluyen pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, furanilo, furazanilo, tienilo, triazolilo, piridinilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo, triazinilo, tetrazinilo, tetrazolilo, indolilo, isoindolilo, indolizínilo, indazolilo, purinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, pteridinilo, cinnolinilo, benzimidazolilo, benzopirano, benzoxazolilo, benzisoxazolilo, benzofuranilo, isobenzofuranilo, benzotiazolilo, benzisotiazolilo, benzotienilo, furopiridinilo y naftiridinilo.
- 30 “Heteroátomo” se refiere a un átomo de nitrógeno, azufre y oxígeno.
- 35 “Heterocicloalquilo” se refiere a un anillo saturado o insaturado que contiene de 1 a 4 heteroátomos como átomos miembros en el anillo. Sin embargo, los anillos heterocicloalquilo son no aromáticos. Los grupos heterocicloalquilo que contienen más de un heteroátomo pueden contener diferentes heteroátomos. Los grupos heterocicloalquilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes tal como se definió con anterioridad. Los grupos heterocicloalquilo son sistemas de anillos monocíclicos o son sistemas de anillos bicíclicos fusionados, espiro o en puente. Los anillos heterocicloalquilo monocíclicos tienen de 5 a 7 átomos miembros. Los anillos heterocicloalquilo bicíclicos tienen de 7 a 11 átomos miembros. En determinadas realizaciones, el heterocicloalquilo es saturado. En otras realizaciones, el heterocicloalquilo es insaturado pero no aromático. El heterocicloalquilo incluye pirrolidinilo, tetrahydrofuranilo, dihydrofuranilo, piranilo, tetrahydropiranilo, dihydropiranilo, tetrahydrotienilo, pirazolidinilo, oxazolidinilo, tiazolidinilo, piperidinilo, homopiperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tiamorfolinilo, azepinilo, 1,3-dioxolanilo, 1,3-dioxanilo, 1,4-dioxanilo, 1,3-oxatolanilo, 1,3-oxatiano, 1,3-ditianilo, azetidínilo, azabicilo[3,2,1]octilo, azabicilo[3,3,1]nonilo, azabicilo[4,3,0]nonilo y oxabicilo[2,2,1]heptilo.
- 40 “Átomos miembros” se refiera al átomo o átomos que forman una cadena o anillo. Cuando más de un átomo miembro está presente en una cadena dentro de un anillo, cada átomo miembro se une en forma covalente a un miembro adyacente en la cadena o el anillo. Los átomos que componen un grupo sustituyente en una cadena o anillo no son átomos miembros de la cadena o el anillo.
- 45
- 50
- 55

“Opcionalmente sustituido” indica un grupo, tal como alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo, o heteroarilo, pueden estar no sustituidos o el grupo se puede sustituir con uno o más sustituyentes definidos.

“ROR γ ” se refiere a todas las isoformas codificadas rpo el gen RORC que incluye ROR γ 1 y ROR γ t.

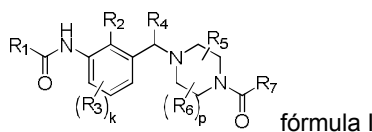
5 “Modulador de ROR γ ” se refiere a un compuesto químico que inhibe, en forma directa o indirecta, la actividad de ROR γ . Los moduladores de ROR γ incluyen los antagonistas y agonistas inversos de ROR γ .

10 “Farmacéuticamente aceptable” se refiere a los compuestos, materiales, composiciones y formas de dosis que, dentro del alcance del criterio médico, son adecuados para usar en contacto con los tejidos de seres humanos y animales sin toxicidad, irritación excesivas, u otro problema o complicación, acorde con una relación beneficio/riesgo razonable.

15 “Sustituido”, en referencia a un grupo indica que uno o más átomos de hidrógeno unidos a un átomo miembro dentro del grupo se reemplazan con un sustituyente seleccionado del grupo de sustituyentes definidos. Se debe entender que el término “sustituido” incluye la condición implícita de que tal sustitución está de acuerdo con la valencia permitida del átomo sustituido y el sustituyente, y que la sustitución produce un compuesto estable (es decir, uno que no experimenta espontáneamente una transformación tal como, por reordenamiento, ciclación, o eliminación y que es suficientemente robusto para sobrevivir al aislamiento a partir de una mezcla de reacción). Cuando se dice que un grupo puede contener uno o más sustituyentes, uno o más (según sea apropiado) átomos miembros del grupo pueden estar sustituidos. Además, un átomo miembro único dentro del grupo se puede sustituir con más de un sustituyente, siempre que tal sustitución esté de acuerdo con la valencia permitida del átomo.

20 Compuestos

Esta invención proporciona, en un primer aspecto, un compuesto de la fórmula I o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.



en donde:

25 R1 es:

- alquilo C1-C6; metilo sustituido con i) cicloalquilo C3-C5; ii) fenoxi; o iii) un fenilo y un segundo sustituyente seleccionado del grupo que consiste en metilo, halo y metoxi;
- etilo sustituido con i) fenilo, dicho fenilo está opcionalmente sustituido con halo o metoxi, o ii) heteroarilo;
- 30 - bencilo, donde el grupo fenilo de dicho bencilo está opcionalmente sustituido con halo, metoxi o SO₂CH₂CH₃;
- alquenilo C2 opcionalmente sustituido con un F y un fenilo;
- cicloalquilo C3-C7, dicho cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en fenilo, metilo y F; o dicho cicloalquilo está opcionalmente fusionado con un anillo fenilo;
- 35 - heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con uno o dos alquilos C1-C3;
- heteroarilo opcionalmente sustituido con uno a dos sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en: alquilo C1-C3, alcoxi C1-C3 y CF₃; y
- fenilo sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en:
 - i) halo;
 - 40 ii) CN;
 - iii) alquilo C1-C3 opcionalmente sustituido con uno a tres F;
 - iv) alcoxi C1-C3;
 - v) (CH₂)_nNRaRb;

vi) C(O)CH₃; y

vii) CH₂OCH₃;

R2 es halo o alquilo C1-C3;

R3 es halo o metilo;

5 R4 es H o metilo;

R5 es alquilo C1-C3;

R6 es alquilo C1-C3;

R7 está seleccionado del grupo que consiste en:

- 10
- alquilo C1-C7 opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en metoxi, halo, cicloalquilo C3-C5 y CF₃;
 - cicloalquilo C3-C7 opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en F, CH₂F, CHF₂, metilo y metoxi,

cada k es 0 ó 1; cada p es 0 ó 1; cada n es 0, 1 ó 2;

cada Ra es H o alquilo C1-C3; cada Rb es H o alquilo C1-C3.

15 En una realización del segundo aspecto, la invención se refiere a los compuestos de la fórmula I, en donde R1 es heteroarilo sustituido con alquilo C1-C3. En una realización, esta invención también se refiere a compuestos de cualquiera de las realizaciones anteriores, en donde R1 es piridinilo sustituido con metilo. En una realización, esta invención se refiere a compuestos de cualquiera de las realizaciones anteriores, en donde R1 es pirimidinilo sustituido con metilo.

20 En una realización, la invención se refiere a los compuestos de la fórmula I, en donde R1 es fenilo sustituido con uno a dos sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, CN y alquilo C1-C3. En una realización, esta invención también se refiere a compuestos de cualquiera de las realizaciones anteriores, en donde R1 es fenilo sustituido con CN, F o Cl. En una realización, esta invención también se refiere a compuestos de cualquiera de las realizaciones anteriores, en donde R1 es fenilo sustituido con CN.

25 En una realización, esta invención también se refiere a compuestos de cualquiera de las realizaciones anteriores, en donde R2 es halo o alquilo C1-C3. En una realización, esta invención también se refiere a compuestos de cualquiera de las realizaciones anteriores, en donde R2 es metilo.

30 En una realización, esta invención también se refiere a compuestos de cualquiera de las realizaciones anteriores, en donde R3 es halo. En una realización, esta invención también se refiere a compuestos de cualquiera de las realizaciones anteriores, en donde R3 es F. En una realización, esta invención también se refiere a compuestos de cualquiera de las realizaciones anteriores, en donde R3 es Cl.

En una realización, esta invención también se refiere a compuestos de cualquiera de las realizaciones anteriores, en donde k es 1.

35 En una realización, esta invención también se refiere a compuestos de cualquiera de las realizaciones anteriores, en donde R4 es H.

En una realización, esta invención también se refiere a compuestos de cualquiera de las realizaciones anteriores, en donde R5 es metilo.

En una realización, esta invención también se refiere a compuestos de cualquiera de las realizaciones anteriores, en donde p es 0.

40 En una realización, esta invención también se refiere a compuestos de cualquiera de las realizaciones anteriores, en donde R7 es cicloalquilo C3-C6 opcionalmente sustituido con uno o dos F. En una realización, esta invención también se refiere a compuestos de cualquiera de las realizaciones anteriores, en donde R7 es ciclobutilo sustituido con dos F. En una realización, esta invención también se refiere a compuestos de cualquiera de las realizaciones anteriores, en donde R7 es cicloalquilo C3-C6 opcionalmente sustituido con uno o dos metilo. En una realización,

45 esta invención también se refiere a compuestos de cualquiera de las realizaciones anteriores, en donde R7 es ciclobutilo sustituido con metilo. En una realización, esta invención también se refiere a compuestos de cualquiera de las realizaciones anteriores, en donde R7 es ciclopentilo.

En una realización, esta invención también se refiere a compuestos de cualquiera de las realizaciones anteriores, en

donde R7 es alquilo C1-C2 sustituido con cicloalquilo C3-C5. En una realización, esta invención también se refiere a compuestos de cualquiera de las realizaciones anteriores, en donde R7 es metilo sustituido con ciclopropilo.

5 En una realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en donde R1 es piridinilo sustituido con metilo, R2 es metilo, R3 es Cl, k es 1, R4 es H, R5 es metilo, p es 0, R7 es i) metilo sustituido con ciclopropilo, ii) ciclopentilo o iii) ciclobutilo sustituido con metilo.

En otra realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en donde R1 es fenilo sustituido con CN, R2 es metilo, R3 es F, k es 1, R4 es H, R5 es metilo, p es 0, R7 es ciclopentilo o difluorociclobutilo.

10 En otra realización más, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en donde R1 es pirimidinilo sustituido con metilo, R2 es metilo, R3 es Cl o F, k es 1, R4 es H, R5 es metilo, p es 0, R7 es i) ciclopentilo o ii) ciclobutilo sustituido con metilo.

En una realización, el compuesto de la fórmula I está seleccionado de:

(S)-N-(3-((4-(ciclopentancarbolil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-5-fluoro-2-metilfenil)-2-metilpirimidin-5-carboxamida (E20);

(S)-N-(5-cloro-3-((4-(ciclopentancarbolil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-2-metilfenil)-6-metilnicotinamida (E62);

15 (S)-3-ciano-N-(3-((4-(3,3-difluorociclobutancarbolil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-5-fluoro-2-metilfenil)benzamida, sal de ácido trifluoroacético (E175);

(S)-N-(5-cloro-3-((4-(2-ciclopropilacetil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-2-metilfenil)-6-metilnicotinamida (E184);

N-(5-fluoro-2-metil-3-(((S)-3-metil-4-((cis)-3-metilciclobutancarbolil)piperazin-1-il)metil)fenil)-6-metilnicotinamida (E185);

20 N-(5-fluoro-2-metil-3-(((S)-3-metil-4-((trans)-3-metilciclobutancarbolil)piperazin-1-il)metil)fenil)-6-metilnicotinamida (E186);

N-(5-cloro-2-metil-3-(((S)-3-metil-4-((trans)-3-metilciclobutancarbolil)piperazin-1-il)metil)fenil)-6-metilnicotinamida (E188);

25 N-(5-cloro-2-metil-3-(((S)-3-metil-4-((cis)-3-metilciclobutancarbolil)piperazin-1-il)metil)fenil)-6-metilnicotinamida (E189);

N-(5-cloro-2-metil-3-(((S)-3-metil-4-((cis)-3-metilciclobutancarbolil)piperazin-1-il)metil)fenil)-2-metilpirimidin-5-carboxamida, sal de ácido trifluoroacético (E190);

N-(5-cloro-2-metil-3-(((S)-3-metil-4-((trans)-3-metilciclobutancarbolil)piperazin-1-il)metil)fenil)-2-metilpirimidin-5-carboxamida, sal de ácido trifluoroacético (E191);

30 (S)-N-(5-cloro-3-((4-(ciclopentancarbolil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-2-metilfenil)-2-metilpirimidin-5-carboxamida (E192); y

(S)-N-(5-cloro-3-((4-(ciclopentancarbolil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-2-metilfenil)-3-cianobenzamida, sal de ácido trifluoroacético (E193).

35 En una realización, el compuesto de la fórmula I es (S)-N-(5-cloro-3-((4-(2-ciclopropilacetil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-2-metilfenil)-6-metilnicotinamida (E184).

En una realización, el compuesto de la fórmula I es (S)-3-ciano-N-(3-((4-(ciclopentancarbolil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-5-fluoro-2-metilfenil)benzamida (E66).

40 Los compuestos de acuerdo con la fórmula I pueden contener uno o más centros asimétricos (también denominados como un centro quiral) y por lo tanto, pueden existir como enantiómeros individuales, diastereómeros, u otras formas estereoisoméricas, o como mezclas de estos. Los centros quirales, tales como los átomos de carbono quirales, también pueden estar presentes en un sustituyente tal como un grupo alquilo. Cuando la estereoquímica de un centro quiral presente en la fórmula I, o en cualquier estructura química ilustrada en esta, no está especificada, se considera que la estructura abarca todos los estereoisómeros individuales y todas las mezclas de estos. En consecuencia, los compuestos de acuerdo con la fórmula I que contienen uno o más centros quirales se pueden usar como mezclas racémicas, mezclas enantioméricamente enriquecidas, o estereoisómeros individuales enantioméricamente puros.

45 Los estereoisómeros individuales de un compuesto de acuerdo con la fórmula I que contienen uno o más centros asimétricos se pueden resolver por métodos conocidos para los expertos en la técnica. Por ejemplo, tal resolución se puede llevar a cabo (1) por formación de sales diastereoisoméricas, complejos u otros derivados; (2) mediante

reacción selectiva con un reactivo específico del estereoisómero, por ejemplo, por oxidación o reducción enzimática; o (3) por cromatografía gas-líquida o líquida en un ambiente quiral, por ejemplo, sobre un soporte quiral tal como sílice con un ligando quiral unido o en presencia de un solvente quiral. El experto en la técnica apreciará que cuando el estereoisómero deseado se convierte en otra entidad química por uno de los procedimientos de separación descritos anteriormente, se requiere una etapa adicional para liberar la forma deseada. Alternativamente, los estereoisómeros específicos se pueden sintetizar por síntesis asimétrica usando reactivos, sustratos, catalizadores o solventes ópticamente activos, o mediante la conversión de enantiómero en el otro por transformación asimétrica.

Los compuestos de acuerdo con la fórmula I también pueden contener enlaces dobles u otros centros de asimetría geométrica. Cuando no se especifica la estereoquímica de un centro de asimetría geométrica presente en la fórmula I, o en cualquier estructura química ilustrada en esta, se considera que la estructura abarca el isómero geométrico trans (E), isómero geométrico cis (Z), y todas las mezclas de estos. Del mismo modo, todas las formas tautoméricas también se incluyen en la fórmula I, si tales tautómeros existen en equilibrio o de modo predominante en una forma.

En ciertas formas de realización, los compuestos de acuerdo con la fórmula I pueden contener un grupo funcional ácido. En otras ciertas formas de realización, los compuestos de acuerdo con la fórmula I pueden contener un grupo funcional básico. Por lo tanto, el profesional experto apreciará que se pueden preparar sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de acuerdo con la fórmula I. En efecto, en ciertas formas de realización de la invención, se pueden preferir las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de acuerdo con la fórmula I sobre la respectiva base libre o ácido libre debido a que tales sales pueden impartir una mayor estabilidad o solubilidad de la molécula, de este modo se facilita la formulación en una forma de dosis. Por consiguiente, la invención se refiere además a la utilización de sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de acuerdo con la fórmula I.

Como se usa en esta, la expresión "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a sales que retienen la actividad biológica deseada del compuesto presente y exhiben efectos toxicológicos no deseados mínimos. Estas sales farmacéuticamente aceptables se pueden preparar *in situ* durante el aislamiento final y la purificación del compuesto, o mediante la reacción por separado del compuesto purificado en su forma de ácido libre o base libre con una base adecuada o ácido, respectivamente.

Como se usa en esta, la expresión "compuestos de la invención" significa tanto los compuestos de acuerdo con la fórmula I como sus sales farmacéuticamente aceptables. El término "un compuesto de la invención" también aparece en esta y se refiere a un compuesto de acuerdo con la fórmula I y sus sales farmacéuticamente aceptables.

La invención incluye también diversas formas deuteradas de los compuestos de fórmula (I). Cada átomo de hidrógeno disponible unido a un átomo de carbono se puede reemplazar de modo independiente con un átomo de deuterio. Los expertos en la técnica sabrán cómo sintetizar las formas deuteradas de los compuestos de fórmula (I). Los materiales de partida deuterados disponibles en el comercio se pueden emplear en la preparación de formas deuteradas de los compuestos de fórmula (I), o se pueden sintetizar usando técnicas convencionales que emplean reactivos deuterados (por ejemplo, deuteruro de litio y aluminio).

Los compuestos de la invención pueden existir en forma sólida o líquida. En el estado sólido, los compuestos de la invención pueden existir en forma cristalina o no cristalina, o como una mezcla de estos. Para los compuestos de la invención que están en forma cristalina, el profesional experto en la técnica apreciará que los solvatos farmacéuticamente aceptables se pueden formar en el que moléculas de solvente se incorporan en la red cristalina durante la cristalización. Los solvatos pueden implicar solventes no acuosos tales como etanol, isopropanol, DMSO, ácido acético, etanolamina, y acetato de etilo, o pueden implicar agua como el solvente que se incorpora en la red cristalina. Los solvatos, en el que el agua es el solvente que se incorpora a la red cristalina se denominan típicamente como "hidratos". Los hidratos incluyen hidratos estequiométricos así como las composiciones que contienen cantidades variables de agua. La invención incluye todos estos solvatos.

El profesional experto también apreciará que ciertos compuestos de la invención que existen en forma cristalina, que incluyen los diversos solvatos de estos, pueden presentar polimorfismo (es decir, la capacidad de aparecer en diferentes estructuras cristalinas). Estas formas cristalinas diferentes normalmente se conocen como "polimorfos". La invención incluye todos estos polimorfos. Los polimorfos tienen la misma composición química, pero difieren en el embalaje, disposición geométrica, y otras propiedades descriptivas del estado sólido cristalino. Los polimorfos, en consecuencia, pueden tener diferentes propiedades físicas, tales como forma, densidad, dureza, deformabilidad, estabilidad, y propiedades de disolución. Los polimorfos presentan típicamente puntos de fusión, espectros de IR, y patrones de difracción de polvo de rayos X diferentes, que pueden ser utilizados para la identificación. El profesional experto apreciará que se pueden producir diferentes polimorfos por ejemplo, mediante el cambio o ajuste de las condiciones o reactivos de reacción, utilizados en la fabricación del compuesto. Por ejemplo, los cambios de temperatura, presión, o solvente pueden producir polimorfos. Además, un polimorfo se puede convertir espontáneamente en otro polimorfo bajo ciertas condiciones

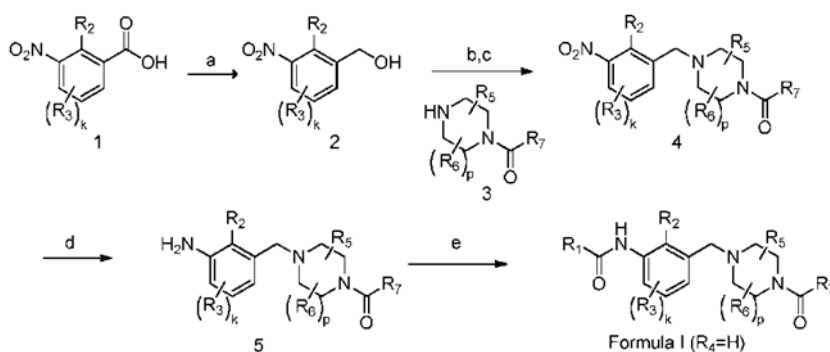
Preparación de compuestos

Los compuestos según la fórmula I se pueden preparar usando síntesis orgánicas convencionales. Las vías de

síntesis adecuadas se representan a continuación en el siguiente esquema de reacción general.

- El profesional experto apreciará que si un sustituyente descrito en esta no es compatible con los métodos sintéticos descritos en esta, el sustituyente puede ser protegido con un grupo protector adecuado que sea estable en las condiciones de reacción. El grupo protector se puede eliminar en un punto adecuado en la secuencia de reacción para proporcionar un intermediario deseado o compuesto blanco. Los grupos protectores adecuados y los métodos para proteger y desproteger diferentes sustituyentes utilizando tales grupos protectores adecuados son bien conocidos por los expertos en la técnica; los ejemplos de los cuales se pueden encontrar en T T. Greene and P. Wuts, Protecting Groups in Chemical Synthesis (3rd ed.), John Wiley & Sons, NY (1999). En algunos casos, un sustituyente se puede seleccionar específicamente para que sea reactivo en las condiciones de reacción utilizadas. Bajo estas circunstancias, las condiciones de reacción convierten el sustituyente seleccionado en otro sustituyente que es útil como un compuesto intermedio o es un sustituyente deseado en un compuesto blanco.

Esquema 1

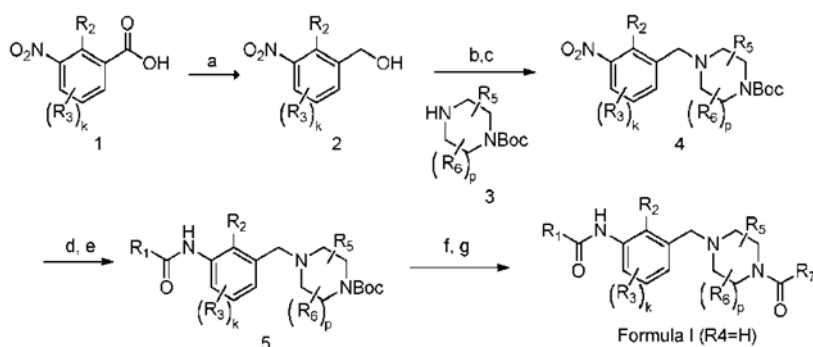


- [Condiciones ilustrativas: a) $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$, THF, 0°C -r.t.; b) PCC, CH_2Cl_2 ; c) $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$, CH_2Cl_2 , **3**; d) Fe, HOAc, 60°C ; e) $\text{R}_1\text{CO}_2\text{H}$, HOBt, EDCl, CH_2Cl_2].

El esquema 1 representa un esquema de reacción general para preparar compuestos de la fórmula I donde R_4 es H y R_1 , R_2 , R_3 , R_5 , R_6 y R_7 son como se definieron con anterioridad. El material de partida o los reactivos descritos son asequibles en comercios o se preparan a partir de materiales de partida asequibles en comercios usando métodos conocidos por los expertos en la técnica.

- Los ácidos benzoicos **1** se pueden reducir por $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ para proporcionar alcohol bencílico **2**. El alcohol bencílico **2** también se puede obtener por reducción del correspondiente éster benzoico por NaBH_4 . El alcohol **2** se puede oxidar por PCC en el correspondiente aldehído seguido por aminación reductiva con **3** para proporcionar el compuesto nitro **4**. El compuesto nitro **4** se puede reducir en la amina **5** que luego se hace reaccionar con diversos ácidos para dar los compuestos finales de la fórmula I.

Esquema 2



[Condiciones ilustrativas: a) $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$, THF, 0°C -temperatura ambiente; b) PCC, CH_2Cl_2 ; c) $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$, CH_2Cl_2 , **3**; d) Pd/C, MeOH, H_2 ; e) $\text{R}_1\text{CO}_2\text{H}$, HOBt, EDCl, CH_2Cl_2 ; f) TFA, DCM; g) $\text{R}_7\text{CO}_2\text{H}$, HOBt, EDCl, CH_2Cl_2].

- El esquema 2 representa otro esquema de reacción para preparar compuestos de la fórmula I donde R_4 es H y R_1 , R_2 , R_3 , R_5 , R_6 y R_7 son como se definieron con anterioridad. El material de partida o los reactivos descritos son asequibles en comercios o se preparan a partir de materiales de partida asequibles en comercios usando métodos conocidos por los expertos en la técnica.

Los ácidos benzoicos **1** se pueden reducir por $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ para proporcionar alcohol bencílico **2**. El alcohol bencílico **2** también se puede obtener por reducción del correspondiente éster benzoico por NaBH_4 . El alcohol **2** se puede oxidar por PCC en el correspondiente aldehído seguido por aminación reductiva con **3** para proporcionar el compuesto nitro **4**. La reducción del compuesto nitro **4** con Pd/C en presencia de H_2 dio la amina que se puede hacer reaccionar con diversos ácidos para dar la amida **5**. La protección con Boc de **5** se puede remover por tratamiento con TFA y la amina resultante se hizo reaccionar con diversos ácidos para proporcionar los compuestos finales de la fórmula I.

Ejemplos

Abreviaturas

	conc.	concentrado
10	DCE	1,2-dicloroetano
	DCM	diclorometano
	DIB	diacetato de yodobenceno
	DIPEA	N,N-diisopropiletilamina
	DME	1,2-dimetoxietano
15	DMF	N,N-dimetilformamida
	DMSO	dimetilsulfóxido
	EDC	clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida
	HATU	hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio
	HOBt	Hidroxibenzotriazol
20	LCMS	cromatografía líquida-espectrometría de masa
	MDAP	cromatografía líquida preparativa automatizada dirigida de masa.
	MS	espectrometría de masa
	NBS	n-bromosuccinamida
	NIS	N-yodosuccinimida
25	NMP	N-metil-2-pirrolidona
	PE	éter de petróleo
	PCC	clorocromiato de piridinio
	PG	grupo protector
	TA	temperatura ambiente
30	sat.	saturado
	SM	material de partida
	TEA	triethylamina
	TFA	ácido trifluoroacético
	THF	tetrahidrofurano

35 Cromatografía

A menos que se establezca otra cosa, toda la cromatografía se llevó a cabo usando columnas de sílice.

Condiciones de LCMS:

1) Condiciones ácidas:

Fase móvil: agua con contenido de 0,05 % de TFA / acetonitrilo

Columna: Agilent SB-C18 4,6 x 30 mm 1,8 m

5 Detección: MS y detector de haces de fotodiodos (PDA)

2) Condiciones básicas:

Fase móvil: 10 mM de NH_4HCO_3 acuoso / acetonitrilo

Columna: Waters XBridge C18 4,6 x 50 mm 3,5 m;

Detección: MS y detector de haces de fotodiodos (PDA)

10 Condiciones de MDAP:

1) Condiciones ácidas:

Instrumento: sistema de autopurificación dirigida de masa Waters

Columna: Waters Sunfire Prep C18 column (5 μm , 19 x 50 mm)

Fase móvil: agua con contenido de 0,05% de TFA / acetonitrilo.

15 2) Condiciones básicas:

Instrumento: sistema de autopurificación dirigida de masa

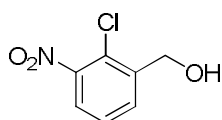
Columna: columna Xbridge Prep C18 (5 μm , 19 x 50 mm)

Fase móvil: agua con contenido de 0,05% de amoníaco / acetonitrilo.

20 En los procedimientos que siguen, después de cada material de partida, se proporciona típicamente la referencia a un intermediente. Esto se proporciona meramente para ayudar al químico experto. El material de partida no se preparó necesariamente a partir del lote de referencia.

Descripción 1

(2-cloro-3-nitrofenil)metanol (D1)

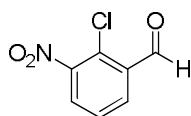


25 A una solución de 2-cloro-3-nitrobenzoato de metilo (1,509 g, 7 mmol) en THF (15 mL) se añadió NaBH_4 (1,589 g, 42,0 mmol) en una porción. La mezcla se calentó a reflujo durante 30 min. Metanol (6 mL) se añadió a la mezcla gota a gota lentamente y se continuó agitando durante la noche. Se añadió agua a la mezcla y se extrajo con AcOEt , la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, luego se filtró y el filtrado se concentró al vacío para dar el compuesto del título (1 g). MS (ES): $\text{C}_7\text{H}_6\text{ClNO}_3$ requiere 187, experimental 188

30 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Descripción 2

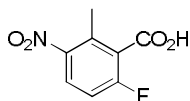
2-cloro-3-nitrobenzaldehído (D2)



35 A una mezcla de (2-cloro-3-nitrofenil)metanol (D1) (8,7 g) en DCM (300 mL) se añadió PCC (12,35 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna para obtener el compuesto del título (6,9 g) en forma de un sólido blanco. MS (ES): $\text{C}_7\text{H}_4\text{ClNO}_3$ requiere 185, experimental 186 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Descripción 3

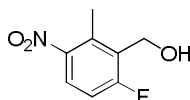
Ácido 6-fluoro-2-metil-3-nitrobenzoico (D3)



- 5 A una solución de ácido nítrico (4,35 ml) en ácido sulfúrico conc. (10 ml) se añadió una solución de ácido 2-fluoro-6-metilbenzoico (10 g, 65 mmol) en ácido sulfúrico conc. (40 ml) a -15 °C y la mezcla se agitó a 0 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se vertió en agua helada y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (100 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener el compuesto del título (13,44 g) en forma de un sólido amarillo claro. MS (ES): C₈H₆FNO₄ requiere 199; ninguna masa experimental.

10 Descripción 4

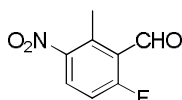
(6-fluoro-2-metil-3-nitrofenil)metanol (D4)



- 15 A una solución de ácido 6-fluoro-2-metil-3-nitrobenzoico (D3) (12,936 g, 65 mmol) en THF (200 mL) se añadió BH₃.THF (1M, 97 ml, 97 mmol) gota a gota a 0 °C en 10 min. La mezcla de reacción se calentó hasta 60 °C durante 4 hr. La mezcla de reacción se enfrió hasta 0 °C y se neutralizó con NH₄Cl (200 ml). La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (100 ml x 2). La fase orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró para obtener el compuesto crudo del título (10,951 g) en forma de un sólido amarillo. MS (ES): C₈H₈FNO₃ requiere 185; experimental 186 (M+H⁺).

Descripción 5

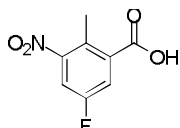
20 6-fluoro-2-metil-3-nitrobenzaldehído (D5)



- 25 A la solución de (6-fluoro-2-metil-3-nitrofenil)metanol (D4) (13,293 g, 71,8 mmol) en DCM (200 mL) se añadió clorocromiato de piridinio (18,57 g, 86 mmol) en porciones. Luego la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. A la mezcla se añadió agua (100 ml), la fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo otra vez con DCM (100 ml). La capa orgánica combinada se secó y se concentró para obtener un producto crudo, que se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, eluyendo con éter de petróleo: EtOAc =10:1) para obtener el compuesto del título (10 g) en forma de un sólido amarillo claro. δH (CDCl₃, 400MHz): 10,54 (1H, s), 8,01 (1H, q), 7,20 (1H, t), 2,73 (3H, s).

Descripción 6

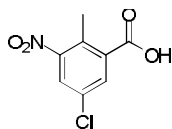
30 Ácido 5-fluoro-2-metil-3-nitrobenzoico (D6)



- 35 Ácido 5-fluoro-2-metilbenzoico (20 g) se añadió en porciones a ácido sulfúrico conc. helado (98%, 80 mL), la mezcla se agitó a 0 °C hasta disolver todo el sólido y luego la mezcla de ácido nítrico (65%, 6 mL) y H₂SO₄ (98%, 12 mL) se añadió en porciones, la mezcla se calentó gradualmente hasta temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante 6 hr. La mezcla se vertió en hielo (500 mL), el sólido resultante se recolectó y se lavó con agua (100 mL), se redisolvió en acetato de etilo (200 mL) y se lavó con salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró al vacío para obtener el compuesto del título (11 g) en forma de sólido marrón. MS (ES): C₈H₆FNO₄ requiere 199; experimental 197,9 (M-H⁺).

Descripción 7

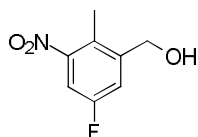
Ácido 5-cloro-2-metil-3-nitrobenzoico (D7)



- 5 Ácido 5-cloro-2-metilbenzoico (8,5 g) se añadió en porciones a ácido sulfúrico conc. helado (98%, 150 mL) y la mezcla se agitó a 0 °C hasta disolver todo el sólido. Ácido nítrico (65%, 17,1 mL) se añadió en porciones y la mezcla se calentó gradualmente hasta temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. La mezcla se vertió en hielo (500 mL), el sólido resultante se recolectó y se lavó con agua (100 mL) para obtener el compuesto del título (10,7 g). δ H (CDCl₃, 400MHz): 2,47 (3H, s), 8,01 (1H, s), 8,17 (1H, s).

Descripción 8

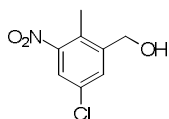
- 10 (5-fluoro-2-metil-3-nitrofenil)metanol (D8)



- 15 Una mezcla de ácido 5-fluoro-2-metil-3-nitrobenzoico (D6) (11 g) y BH₃.THF (1 N, 72 mL) se calentó hasta 80 °C durante 2 hr. MeOH (20 ml) se añadió lentamente a la mezcla para neutralizar la reacción, luego se concentró al vacío para remover los disolventes. El residuo se disolvió en DCM (50 ml) y se lavó con solución saturada de NaHCO₃ (50 ml x 2) y salmuera (50 ml x 2). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para obtener el compuesto del título (9 g) en forma de un sólido amarillo. MS (ES): C₈H₈FNO₃ requiere 185; ninguna masa experimental.

Descripción 9

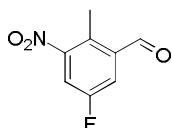
(5-cloro-2-metil-3-nitrofenil)metanol (D9)



- 20 A una mezcla de ácido 5-cloro-2-metil-3-nitrobenzoico (D7) (10,7g) en THF (60 ml) se añadió BH₃.THF (1 N, 99 mL) en porciones a 0 °C. La mezcla se calentó gradualmente hasta temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante 5 hr. MeOH (50 ml) se añadió lentamente a la mezcla para neutralizar la reacción, luego se concentró al vacío para remover los disolventes y para obtener el compuesto del título (8,5 g). δ H (CDCl₃, 400MHz): 2,33 (3H, s), 4,73 (2H, d), 7,65 (1H, s), 7,67 (1H, s).
- 25

Descripción 10

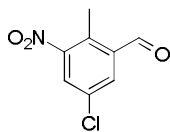
5-fluoro-2-metil-3-nitrobenzaldehído (D10)



- 30 A una mezcla de (5-fluoro-2-metil-3-nitrofenil)metanol (D8) (9 g) en DCM(100 ml) se añadió PCC (14 g) en porciones. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El disolvente se eliminó al vacío para dar un producto crudo, que se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, acetato de etilo/éter de petróleo = 1:20) para obtener el compuesto del título (5 g) en forma de un sólido amarillo pálido. MS (ES): C₈H₆FNO₃ requiere 185; ninguna masa experimental.

Descripción 11

5-clorol-2-metil-3-nitrobenzaldehído (D11)



5 A una mezcla de (5-clorol-2-metil-3-nitrofenil)metanol (D9) (8,5 g) en DCM (150 ml) se añadió PCC (10,9 g) en porciones a 0 °C, la mezcla se calentó gradualmente hasta temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El disolvente se eliminó al vacío para dar el producto crudo, que se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, acetato de etilo/éter de petróleo = 1:20) para obtener el compuesto del título (4,8 g). δ H (CDCl₃, 400MHz): 2,74 (3H, s), 7,96 (1H, d), 8,01 (1H, d), 10,34 (1H, s).

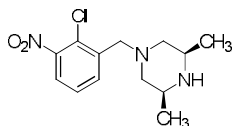
Las descripciones 12 y 13 se prepararon usando un procedimiento similar al descrito para D10.

D12		MS (ES): C ₇ H ₃ Cl ₂ NO ₃ requiere 218 experimental 219 (M+H ⁺).
D13		MS (ES): C ₇ H ₃ ClFNO ₃ requiere 202 experimental 203 (M+H ⁺).

10

Descripción 14

(3R, 5S)-1-(2-cloro-3-nitrobenzil)-3,5-dimetilpiperazina (D14)

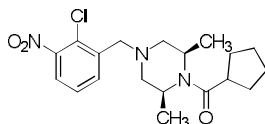


15 A una mezcla de (2R,6S)-2,6-dimetilpiperazina (4 g, 35 mmol) y 2-cloro-3-nitrobenzaldehído (D2) (6,50 g, 35 mmol) en DCM (150 mL) a 0 °C se añadió triacetoxiborhidruro de sodio (14,85 g, 70,1 mmol) en porciones y luego se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se lavó con agua (50 ml x 2) y luego solución sat. de NaCl (50 ml). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró para dar el producto crudo en forma de un sólido amarillo claro, que se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, eluyendo con éter de petróleo:EtOAc:DCM = 1:1:1) para obtener el compuesto del título (8,6 g). MS (ES): C₁₃H₁₈ClN₃O₂ requiere 283, experimental 284 (M+H⁺).

20

Descripción 15

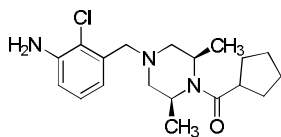
((2R,6S)-4-(2-cloro-3-nitrobenzil)-2,6-dimetilpiperazin-1-il)(ciclopentil)metanona (D15)



25 A una mezcla de (3R,5S)-1-(2-cloro-3-nitrobenzil)-3,5-dimetilpiperazina (D14) (8,6 g) y Et₃N (12,67 mL) en DCM (150 mL) se añadió cloruro de ciclopentancarboxilato (4,82 g), luego se agitó a 5 °C durante la noche. La mezcla se lavó con agua (50 ml x 3) y luego solución sat. de NaCl (50 ml). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío para obtener el compuesto del título (11,5 g) en forma de un aceite amarillo claro, MS (ES): C₁₉H₂₆ClN₃O₃ requiere 379; experimental 380 (M+H⁺).

Descripción 16

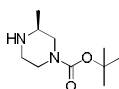
((2R,6S)-4-(3-amino-2-clorobencil)-2,6-dimetilpiperazin-1-il)(ciclopentil)metanona (D16)



5 La mezcla de ((2R,6S)-4-(2-cloro-3-nitrobencil)-2,6-dimetilpiperazin-1-il)(ciclopentil)metanona (D15) (9 g), formiato de amonio (8,60 g) y zinc (4,46 g) en metanol (75 mL) y agua (75 mL) se calentó hasta 80 °C durante 2 hr. El sólido se filtró y el filtrado se extrajo con DCM (100 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución sat. de NaCl (50 ml x 2), se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna para obtener el compuesto del título (5,3 g) en forma de un sólido blanco. δH (CDCl₃, 400MHz): 1,33 (d, 6H), 1,40 (s, 2H), 1,75 (m, 6H), 2,22 (s, 2H), 2,72 (m, 2H), 2,85 (m, 1H), 3,56 (s, 2H), 4,12 (s, 3H), 4,64 (s, 1H), 6,73
10 (d, 1H), 6,92 (d, 1 H), 7,06 (m, 1H). MS (ES): C₁₉H₂₈ClN₃O requiere 349; experimental 350 (M+H⁺).

Descripción 17

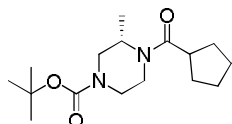
(R)-ter-butilo 3-metilpiperazin-1-carboxilato (D17)



15 A una solución de (S)-2-metilpiperazina (500 mg, 4,99 mmol) en DCM (5 ml) se añadió Et₃N (1010 mg, 9,98 mmol) y (Boc)₂O (1198 mg, 5,49 mmol) en DCM (3 ml) gota a gota. La mezcla se agitó a 0 °C durante 2 hr. DCM (10 mL), H₂O (5 mL) y 30% de NaHSO₄ (10 mL) se añadieron a la mezcla de reacción. La mezcla resultante se agitó durante 10 min y a la capa acuosa se añadió solución sat. de Na₂CO₃ hasta obtener un pH de 8, tras lo cual la mezcla se extrajo con alcohol isopropílico:cloroformo = 1:3 (20 ml x5). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaCl sat. (5 mL x 1), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron para dar el compuesto del título (562 mg) en
20 forma de un aceite amarillo claro. MS (ES): C₁₀H₂₀N₂O₂ requiere 200, experimental 201 (M+H⁺).

Descripción 18

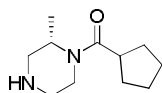
4-(ciclopentancarbolil)-3-metilpiperazin-1-carboxilato de (S)-ter-butilo (D18)



25 A una solución de 3-metilpiperazin-1-carboxilato de (S)-ter-butilo (D17) (15 g, 74,9 mmol) y trietilamina (31,3 mL, 225 mmol) en DCM (300 mL) agitado a temperatura ambiente bajo nitrógeno se añadió cloruro de ciclopentancarbolil (12,91 g, 97 mmol) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se concentró para dar el compuesto del título (24 g) en forma de un aceite amarillo. MS (ES): C₁₆H₂₈N₂O₃ requiere 296, experimental 297 (M+H⁺).

Descripción 19

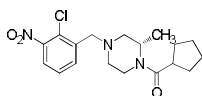
30 (S)-ciclopentil(2-metilpiperazin-1-il)metanona (D19)



35 A una solución de 4-(ciclopentancarbolil)-3-metilpiperazin-1-carboxilato de (S)-ter-butilo (D18) (24 g, 81 mmol) en DCM (300 mL) agitada a temperatura ambiente se añadió TFA (31,2 mL, 405 mmol) lentamente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se evaporó. Solución sat. de KHCO₃ (100 mL) se añadió y se extrajo con EtOAc (50 ml x 3). La capa orgánica se evaporó para dar el compuesto del título (15 g) en forma de un aceite amarillo. MS (ES): C₁₁H₂₀N₂O requiere 196, experimental 197 (M+H⁺).

Descripción 20

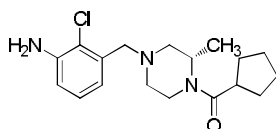
(S)-(4-(2-cloro-3-nitrobenzil)-2-metilpiperazin-1-il)(ciclopentil)metanona (D20)



- 5 A una solución agitada de 2-cloro-3-nitrobenzaldehído (D2) (10 g, 53,9 mmol) y (S)-ciclopentil(2-metilpiperazin-1-il)metanona (D19) (12,69 g, 64,7 mmol) en DCM (200 mL) a temperatura ambiente bajo nitrógeno se añadió triacetoxiborhidruro de sodio (14,85 g, 70,1 mmol) en porciones. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se concentró para dar un producto crudo, que se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, elución con acetato de etilo:éter de petróleo = 1:3) para obtener el compuesto del título (5 g) en forma de un aceite amarillo. MS (ES): $C_{18}H_{24}ClN_3O_3$ requiere 365, experimental 366 ($M+H^+$).

10 Descripción 21

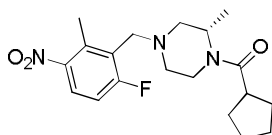
(S)-(4-(3-amino-2-clorobencil)-2-metilpiperazin-1-il)(ciclopentil)metanona (D21)



- 15 A una solución de (S)-(4-(2-cloro-3-nitrobenzil)-2-metilpiperazin-1-il)(ciclopentil)metanona (D20) (5,0 g, 13,67 mmol) y formiato de amonio (6,89 g, 109 mmol) en metanol (50 mL) y agua (50 mL) bajo atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente se añadió zinc (3,57 g, 54,7 mmol) en una porción. La solución se agitó a 80 °C durante 2 hr. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se filtró. La capa orgánica se evaporó y el residuo se disolvió en acetato de etilo (100 ml) y se lavó con NaCl saturado (100 ml) para remover formiato de amonio. La capa orgánica se evaporó para obtener el compuesto del título (4,0 g) en forma de un aceite marrón. MS (ES): $C_{18}H_{26}ClN_3O$ requiere 335, experimental 336 ($M+H^+$).

20 Descripción 22

(S)-ciclopentil(4-(6-fluoro-2-metil-3-nitrobenzil)-2-metilpiperazin-1-il)metanona (D22)



- 25 Una mezcla de 6-fluoro-2-metil-3-nitrobenzaldehído (D5) (2 g) y (S)-ciclopentil(2-metilpiperazin-1-il)metanona (D19) (2,358 g) en DCM (30 mL) con varias gotas de ácido acético se agitó a temperatura ambiente durante 1 hr. A continuación, el triacetoxiborhidruro de sodio (6,94 g) se añadió y la mezcla resultante se agitó durante la noche. La reacción se neutralizó con solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ y luego se extrajo con DCM. La fase orgánica se recolectó, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y luego se concentró para obtener el compuesto del título (3,6 g). MS (ES): $C_{19}H_{26}FN_3O_3$ requiere 363; experimental 364($M+H^+$).

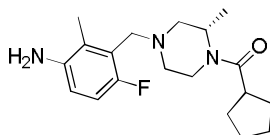
Las descripciones 23-25 (D23-D25) se prepararon usando un procedimiento similar al descrito para D22.

D23		MS (ES): $C_{18}H_{23}ClFN_3O_3$ requiere 383 experimental 384($M+H^+$)
D24		MS (ES): $C_{18}H_{23}Cl_2N_3O_3$ requiere 399 experimental 400 ($M+H^+$)

D25		MS (ES): C ₁₉ H ₂₆ ClN ₃ O ₃ requiere 380 experimental 381 (M+H ⁺)
-----	--	--

Descripción 26

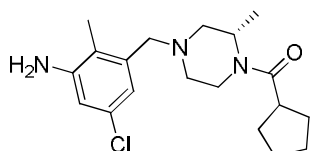
(S)-(4-(3-amino-6-fluoro-2-metilbencil)-2-metilpiperazin-1-il)(ciclopentil)metanona (D26)



- 5 La mezcla de (S)-ciclopentil(4-(6-fluoro-2-metil-3-nitrobencil)-2-metilpiperazin-1-il)metanona (D22) (2,1 g) y Pd/C (0,061 g) en etanol (30 mL) se agitó durante la noche bajo un balón de hidrógeno. El Pd/C se filtró y el filtrado se concentró para obtener el compuesto del título (1,5 g), que se usó directamente en la siguiente etapa sin ulterior purificación. MS (ES): C₁₉H₂₈FN₃O requiere 333; experimental 334(M+H⁺).

Descripción 27

- 10 (S)-(4-(3-amino-5-cloro-2-metilbencil)-2-metilpiperazin-1-il)(ciclopentil)metanona (D27)



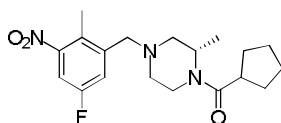
- 15 A una solución de (S)-(4-(5-cloro-2-metil-3-nitrobencil)-2-metilpiperazin-1-il)(ciclopentil)metanona (D25) (2,4 g, 6,32 mmol) en ácido acético (40 mL) se añadió hierro (3,53 g, 63,2 mmol) en porciones bajo vigorosa agitación. Después de añadir, la mezcla resultante se agitó durante otras 4 hr. El sólido se filtró y la torta se lavó tres veces con EA. El filtrado se recolectó y el disolvente se eliminó al vacío. El residuo se disolvió en EA y se lavó con solución acuosa de Na₂CO₃ y salmuera. La capa orgánica se separó, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y el disolvente se eliminó para obtener el compuesto del título (1,8 g). MS (ES): C₁₉H₂₈ClN₃O requiere 349; experimental 350 (M+H⁺).

Las descripciones 28 y 29 se prepararon usando un procedimiento similar al descrito para D27.

D28		MS (ES): C ₁₈ H ₂₅ ClFN ₃ O requiere 353; experimental 354 (M+H ⁺)
D29		MS (ES): C ₁₈ H ₂₅ Cl ₂ N ₃ O requiere 369; experimental 370 (M+H ⁺)

- 20 Descripción 30

(S)-ciclopentil(4-(5-fluoro-2-metil-3-nitrobencil)-2-metilpiperazin-1-il)metanona (D30)

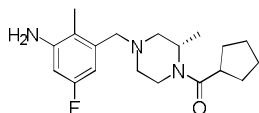


- 25 Una mezcla de 5-fluoro-2-metil-3-nitrobenzaldehído (D10) (4,4g) y (S)-ciclopentil(2-metilpiperazin-1-il)metanona (D19) (4,6 g) en DCM anhidro (50 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. NaBH(OAc)₃ (4,9 g) se añadió en porciones y la mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante la noche. Tras completar la reacción, MeOH se añadió gota a gota para neutralizar la reacción. Una vez terminada la producción de gas, los disolventes se

eliminaron al vacío para dar un producto crudo, que se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, acetato de etilo/éter de petróleo = 1:100) para obtener el compuesto del título (7 g) en forma de aceite amarillo. MS (ES): $C_{19}H_{26}FN_3O_3$ requiere 363; experimental 364 ($M+H^+$).

Descripción 31

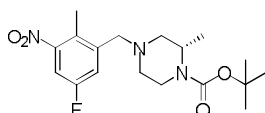
- 5 (S)-(4-(3-amino-5-fluoro-2-metilbencil)-2-metilpiperazin-1-il)(ciclopentil)metanona (D31)



- 10 Una mezcla de (S)-ciclopentil(4-(5-fluoro-2-metil-3-nitrobencil)-2-metilpiperazin-1-il)metanona (D30) (7 g), $HCOONH_4$ (1,8 g) y zinc (1,439 g, 22,01 mmol) en metanol (60 mL) y agua (60 mL) se agitó a 80 °C durante 4 hr. Tras completar la reacción, el disolvente se eliminó al vacío, el residuo se extrajo con acetato de etilo (50 ml x 4). El extracto orgánico combinado se lavó con salmuera (100 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró para obtener el compuesto del título (5,1 g) en forma de un aceite amarillo pálido. MS (ES): $C_{19}H_{28}FN_3O$ requiere 333; experimental 334($M+H^+$).

Descripción 32

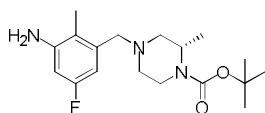
- 4-(5-fluoro-2-metil-3-nitrobencil)-2-metilpiperazin-1-carboxilato de (S)-ter-butilo (D29)



- 15 A una solución de 5-fluoro-2-metil-3-nitrobenzaldehído (D10) (10 g, 54,6 mmol) y 2-metilpiperazin-1-carboxilato de (S)-ter-butilo (12,03 g, 60,1 mmol) en DCM (120 mL) se añadieron gotas de ácido acético (3,28 g, 54,6 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una hora. El triacetoxiborhidrato de sodio (23,15 g, 109 mmol) se añadió a la mezcla en baño helado y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche y se neutralizó con solución sat. de $NaHCO_3$. La capa orgánica se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y el filtrado se evaporó al vacío para dar el compuesto del título (22,17 g) en forma de un jarabe. MS (ES): $C_{18}H_{26}FN_3O_4$ requiere 367; experimental 368($M+H^+$).

Descripción 33

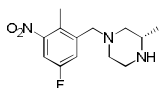
- 4-(5-fluoro-2-metil-3-nitrobencil)-2-metilpiperazin-1-carboxilato de (S)-ter-butilo (D33)



- 25 A una solución de 4-(5-fluoro-2-metil-3-nitrobencil)-2-metilpiperazin-1-carboxilato de (S)-ter-butilo (D32) (5 g, 13,61 mmol) en etanol (65 mL) se añadió paladio (0,145 g, 1,361 mmol) bajo H_2 y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 hr. La mezcla se filtró y el filtrado se evaporó al vacío para dar el compuesto del título (4,5 g). MS (ES): $C_{18}H_{28}FN_3O_2$ requiere 337; experimental 338($M+H^+$).

30 Descripción 34

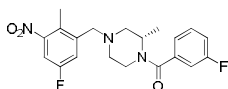
- (S)-1-(5-fluoro-2-metil-3-nitrobencil)-3-metilpiperazina (D34)



- 35 A una solución de 4-(5-fluoro-2-metil-3-nitrobencil)-2-metilpiperazin-1-carboxilato de (S)-ter-butilo (D32) (4 g, 10,89 mmol) en DCM (15 mL) se añadió cloruro de hidrógeno/MeOH (27,2 mL, 109 mmol). La mezcla se desgasificó y se hizo reaccionar bajo nitrógeno a temperatura ambiente durante 12 hr. La mezcla se concentró para obtener el compuesto del título (3,1 g). MS (ES): $C_{13}H_{18}FN_3O_2$ requiere 267; experimental 268 ($M+H^+$).

Descripción 35

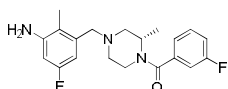
(S)-(4-(5-fluoro-2-metil-3-nitrobencil)-2-metilpiperazin-1-il)(3-fluorofenil)metanona (D35)



- 5 A una solución de (S)-1-(5-fluoro-2-metil-3-nitrobencil)-3-metilpiperazina (D34) (1,7 g, 6,36 mmol) y trietilamina (0,886 mL, 6,36 mmol) en DCM (50 mL) agitada bajo nitrógeno a temperatura ambiente se añadió cloruro de 3-fluorobenzóilo (1,109 g, 7 mmol) gota a gota y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se dividió en acetato de etilo y salmuera saturada y la fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se evaporó al vacío y se purificó por cromatografía en columna para dar el compuesto del título (2,4 g). MS (ES): $C_{20}H_{21}F_2N_3O_3$ requiere 389, experimental 390 ($M+H^+$).

10 Descripción 36

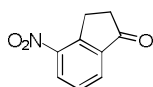
(S)-(4-(3-amino-5-fluoro-2-metilbencil)-2-metilpiperazin-1-il)(3-fluorofenil)metanona (D36)



- 15 La mezcla de (S)-(4-(5-fluoro-2-metil-3-nitrobencil)-2-metilpiperazin-1-il)(3-fluorofenil)metanona (D35) (2,4 g, 6,16 mmol) y Pd-C (0,066 g, 0,616 mmol) en metanol (40 mL) agitado bajo hidrógeno se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se evaporó al vacío para dar el compuesto del título (2 g). MS (ES): $C_{20}H_{23}F_2N_3O$ requiere 359, experimental 360 ($M+H^+$).

Descripción 37

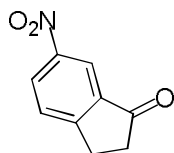
4-nitro-2,3-dihidro-1H-inden-1-ona (D37)



- 20 A una solución de 2,3-dihidro-1H-inden-1-ona (3,96 g, 30 mmol) en ácido sulfúrico conc. (25 ml, 469 mmol) agitado en aire a 0 °C se añadió nitroperoxoácido de potasio (3,06 g, 30,3 mmol) en varias porciones durante 15 min y la mezcla de reacción se agitó durante 1 hr a esta temperatura. Una vez completa la reacción, la mezcla se vertió en agua helada y se extrajo con AcOEt. La fase orgánica se lavó con agua y $NaHCO_3$ saturado, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida para obtener un producto crudo, que se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, eluyente: AcOEt/Pet 0~25%, v/v) para dar el compuesto del título. MS (ES): $C_9H_7NO_3$ requiere 177, experimental 178($M+H^+$).
- 25

Descripción 38

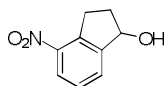
6-nitro-2,3-dihidro-1H-inden-1-ona (D38)



- 30 El compuesto del título se preparó usando un procedimiento similar al descrito para D37 MS (ES): $C_9H_7NO_3$ requiere 177, experimental 178($M+H^+$).

Descripción 39

4-nitro-2,3-dihidro-1H-inden-1-ol (D39)

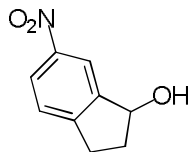


- 35 A la solución de 4-nitro-2,3-dihidro-1H-inden-1-ona (D37) (0,4 g, 2,258 mmol) en etanol (10 mL), se añadió borhidruro de sodio (0,171 g, 4,52 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 hr. La mezcla se neutralizó con NH_4Cl acuoso, se extrajo con acetato de etilo (50 ml x 2) y la capa orgánica se concentró para obtener

el compuesto del título (0,4 g). MS (ES): $C_9H_9NO_3$ 179,2 experimental 162 (M-OH).

Descripción 40

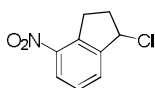
6-nitro-2,3-dihidro-1H-inden-1-ol (D40)



- 5 El compuesto del título se preparó usando un procedimiento similar al descrito para D36 MS (ES): $C_9H_9NO_3$ requiere 179 experimental 162 (M-OH).

Descripción 41

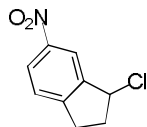
1-cloro-4-nitro-2,3-dihidro-1H-indeno (D41)



- 10 A una solución helada de 4-nitro-2,3-dihidro-1H-inden-1-ol (D39) (0,4 g, 2,232 mmol) en tolueno (10 mL), se añadió $SOCl_2$ (0,244 mL, 3,35 mmol) gota a gota y la mezcla se agitó a esta temperatura durante 30 min seguido por calentamiento a 55 °C durante 1 hr. La mezcla de reacción se neutralizó con agua (50 mL), se extrajo con acetato de etilo (50 ml x 2), se lavó y se secó. La capa orgánica se concentró para obtener el compuesto del título (0,45 g). MS (ES): $C_9H_8ClNO_2$ requiere 197, experimental 198 ($M+H^+$).

- 15 Descripción 42

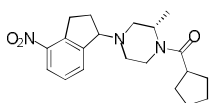
1-cloro-6-nitro-2,3-dihidro-1H-indeno (D42)



El compuesto del título se preparó usando un procedimiento similar al descrito para D41. MS (ES): $C_9H_8ClNO_2$ requiere 197 experimental 198 ($M+H^+$).

- 20 Descripción 43

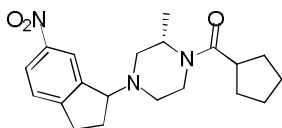
Ciclopentil((2S)-2-metil-4-(4-nitro-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)piperazin-1-il)metanona (D43)



- 25 Una mezcla de 1-cloro-4-nitro-2,3-dihidro-1H-indeno (D41) (0,45 g, 1,822 mmol), (S)-ciclopentil(2-metilpiperazin-1-il)metanona (D19) (0,715 g, 3,64 mmol) y DIPEA (0,795 mL, 4,55 mmol) en acetonitrilo (10 mL) se calentó a 80 °C durante la noche. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, el residuo se purificó con cromatografía en columna (condición ácida) para obtener el compuesto del título (0,4 g). MS (ES): $C_{20}H_{27}N_3O_3$ requiere 357, experimental 358 ($M+H^+$).

Descripción 44

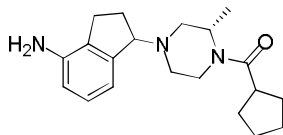
Ciclopentil((2S)-2-metil-4-(6-nitro-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)piperazin-1-il)metanona (D44)



- 30 El compuesto del título se preparó usando un procedimiento similar al descrito para D43. MS (ES): $C_{20}H_{27}N_3O_3$ requiere 357, experimental 358 ($M+H^+$).

Descripción 45

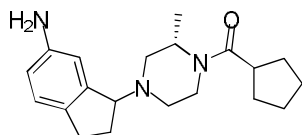
((2S)-4-(4-amino-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-2-metilpiperazin-1-il)(ciclopentil)metanona (D45)



5 La mezcla de ciclopentil((2S)-2-metil-4-(4-nitro-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)piperazin-1-il)metanona (D43) (0,4 g, 1,119 mmol) y níquel (0,066 g, 1,119 mmol) en etanol (20 mL), se agitó bajo balón de hidrógeno a temperatura ambiente durante 4 hr. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró para obtener el compuesto del título (0,35 g). MS (ESI) $C_{20}H_{29}N_3O$ requiere: 327, experimental 328 ($M+H^+$).

Descripción 46

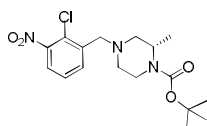
((2S)-4-(6-amino-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-2-metilpiperazin-1-il)(ciclopentil)metanona (D46)



10 El compuesto del título se preparó usando un procedimiento similar al descrito para D45. MS (ESI) $C_{20}H_{29}N_3O$ requiere: 327, experimental 328 ($M+H^+$).

Descripción 47

4-(2-cloro-3-nitrobenzil)-2-metilpiperazin-1-carboxilato de (S)-ter-butilo (D47)

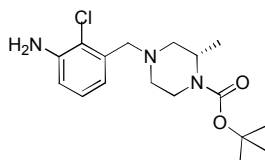


15 El triacetoxiborhidruro de sodio (6,85 g, 32,3 mmol) se añadió a una mezcla de 2-cloro-3-nitrobenzaldehído (D2) (3 g, 16,17 mmol), 2-metilpiperazin-1-carboxilato de (S)-ter-butilo (3,40 g, 16,98 mmol) y AcOH (0,463 mL, 8,08 mmol) en DCM (300 mL) a temperatura ambiente y se agitó durante 2 hr. La LCMS confirmó que la reacción se completó y solución acuosa sat. de $NaHCO_3$ se añadió a la mezcla de reacción cuidadosamente con agitación hasta que el pH alcanzó aproximadamente 8 (note: producción de gas). La fase orgánica se separó, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y el disolvente se eliminó. El residuo se purificó por cromatografía en columna (10% de EA en PE) para obtener el compuesto del título (5 g) en forma de aceite marrón. MS (ESI) $C_{17}H_{24}ClN_3O_4$ requiere: 369, experimental 370 ($M+H^+$).

20

Descripción 48

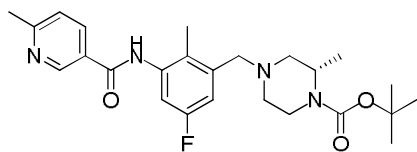
25 4-(3-amino-2-clorobencil)-2-metilpiperazin-1-carboxilato de (S)-ter-butilo (D48)



30 Pd/C (0,144 g, 1,352 mmol) se añadió a una mezcla de 4-(2-cloro-3-nitrobenzil)-2-metilpiperazin-1-carboxilato de (S)-ter-butilo (D47) (5 g, 13,52 mmol) en etanol (50 mL) a temperatura ambiente y la reacción se agitó bajo hidrógeno durante la noche. La mezcla se filtró a través de Celite y el filtrado se concentró para dar el compuesto del título (4,5 g) en forma de aceite marrón. MS (ESI) $C_{17}H_{26}ClN_3O_2$ requiere: 339, experimental 340 ($M+H^+$).

Descripción 49

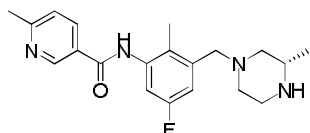
4-(5-fluoro-2-metil-3-(6-metilnicotinamido)bencil)-2-metilpiperazin-1-carboxilato de (S)-ter-butilo (D49)



- 5 Dicloruro de oxalilo (1,505 mL, 17,78 mmol) se añadió a una solución de ácido 6-metilnicotínico (1,301 g, 9,48 mmol) y cat. DMF (0,043 g, 0,593 mmol) en DCM (15 mL) a 0 °C y la mezcla se agitó a 0 °C durante 1 hr. La mezcla se concentró para dar el cloruro de ácido que se añadió a una solución de 4-(3-amino-5-fluoro-2-metilbencil)-2-metilpiperazin-1-carboxilato de (S)-ter-butilo (D33) (2 g, 5,93 mmol) y piridina (2 mL) en DCM (10 mL). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche y la mezcla se purificó por MDAP para dar el compuesto del título (3,18 g) en forma de un sólido blanco. MS (ES): C₂₅H₃₃FN₄O₃ requiere 456; experimental 457(M+H⁺).

10 Descripción 50

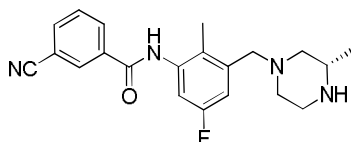
(S)-N-(5-fluoro-2-metil-3-((3-metilpiperazin-1-il)metil)fenil)-6-metilnicotinamida (D50)



- 15 A una solución de 4-(5-fluoro-2-metil-3-(6-metilnicotinamido)bencil)-2-metilpiperazin-1-carboxilato de (S)-ter-butilo (D49) (3,18 g, 6,97 mmol) en metanol (4 mL) y DCM (30 mL), ácido 2,2,2-trifluoroacético (20 mL, 269 mmol) se añadió y la reacción se agitó a 40 °C durante la noche. La reacción se neutralizó con NaHCO₃ sólido. Después de filtrar, el residuo se lavó con EA, el disolvente se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía en columna (MeOH:DCM = 1:20) para dar el compuesto del título (1,4 g). MS (ES): C₂₀H₂₅FN₄O requiere 356; experimental 357(M+H⁺).

Descripción 51

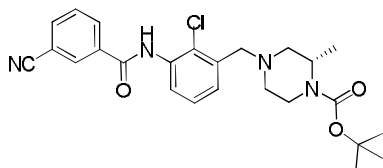
- 20 (S)-3-ciano-N-(5-fluoro-2-metil-3-((3-metilpiperazin-1-il)metil)fenil)benzamida (D51)



- 25 A la solución de 4-(3-amino-5-fluoro-2-metilbencil)-2-metilpiperazin-1-carboxilato de (S)-ter-butilo D33 (3,2 g, 9,48 mmol) en DCM (20 mL) se añadió la solución de cloruro de 3-cianobenzilo (1,727 g, 10,43 mmol) en DCM (20 mL) gota a gota a temperatura ambiente con agitación seguido por la adición gota a gota de DIPEA (4,97 mL, 28,5 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó durante otras 2 hr. La mezcla de reacción se lavó con agua y salmuera, la fase orgánica se separó y luego el disolvente se evaporó al vacío para obtener 4-(3-(3-cianobenzamido)-5-fluoro-2-metilbencil)-2-metilpiperazin-1-carboxilato de (S)-ter-butilo (4,2 g). MS (ESI) C₂₆H₃₁FN₄O₃, requiere: 466, experimental 467 (M+H⁺). A una solución de (S)-ter-butilo 4-(3-(3-cianobenzamido)-5-fluoro-2-metilbencil)-2-metilpiperazin-1-carboxilato (4,2 g, 9 mmol) en DCM (60 mL) se añadió TFA (20,81 mL, 270 mmol) a temperatura ambiente con agitación. La mezcla de reacción resultante se calentó durante la noche a reflujo a 50 °C. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se neutralizó con solución acuosa saturada de Na₂CO₃ cuidadosamente, ajustando el pH a aproximadamente 10. La fase acuosa se separó y se extrajo cinco veces con THF/acetato de etilo. Todas las fases orgánicas se combinaron y se concentraron al vacío hasta un volumen de aproximadamente 100 mL por rotavap, la mezcla se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y el filtrado se concentró para obtener el compuesto del título (2,8 g). MS (ESI) C₂₁H₂₃FN₄O requiere: 366, experimental 367 (M+H⁺).
- 35

Descripción 52

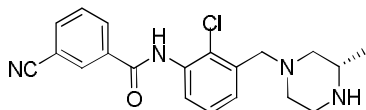
4-(2-cloro-3-(3-cianobenzamido)bencil)-2-metilpiperazin-1-carboxilato de (S)-ter-butilo (D52)



5 El cloruro de 3-cianobenzóilo (1,267 g, 7,65 mmol) se añadió a una mezcla de 4-(3-amino-2-clorobencil)-2-metilpiperazin-1-carboxilato de (S)-ter-butilo (D48) (2 g, 5,88 mmol) y piridina (0,952 mL, 11,77 mmol) en DCM (20 mL) a 0 °C. La mezcla de reacción se calentó hasta TA y se agitó durante la noche. La mezcla se filtró a través de Celite y el filtrado se concentró para dar un residuo que se purificó usando cromatografía en columna (17% EA en PE) para dar el compuesto del título (0,8 g) en forma de aceite marrón. MS (ESI) $C_{25}H_{29}ClN_4O_3$ requiere: 468, experimental 469 ($M+H^+$).

10 Descripción 53

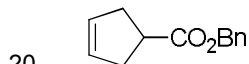
(S)-N-(2-cloro-3-((3-metilpiperazin-1-il)metil)fenil)-3-cianobenzamida (D53)



15 TFA (3,94 mL, 51,2 mmol) se añadió a una mezcla de 4-(2-cloro-3-(3-cianobenzamido)bencil)-2-metilpiperazin-1-carboxilato de (S)-ter-butilo (D52) (2,4 g, 5,12 mmol) en DCM (8 mL) a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La mezcla se filtró a través de celite y el filtrado se concentró y se purificó por cromatografía en columna (40% de MeOH en DCM) para dar el compuesto del título (1,8 g) en forma de sólido marrón. MS (ESI) $C_{20}H_{21}ClN_4O$ requiere: 368, experimental 369 ($M+H^+$).

Descripción 54

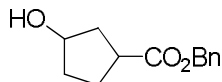
Ciclopent-3-enocarboxilato de bencilo (D54)



25 A una solución helada de ácido ciclopent-3-enocarboxílico (2 g, 17,84 mmol) en THF (50 mL) se añadió hidruro de sodio (0,642 g, 26,8 mmol) y se agitó durante 30 min, bromometilbenceno (4,58 g, 26,8 mmol) se añadió gota a gota y la mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se continuó agitando durante 14 hr. La mezcla se diluyó con agua, se extrajo con EtOAc, se secó y se concentró. El residuo resultante se purificó por cromatografía para dar el compuesto del título (1,8 g) en forma de un aceite incoloro. MS (ES): $C_{13}H_{14}O_2$ requiere 202; experimental 203($M+H^+$).

Descripción 55

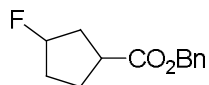
3-hidroxiciclopentancarboxilato de bencilo (D55)



35 A una solución de ciclopent-3-enocarboxilato de bencilo (D54) (1200 mg, 5,93 mmol) en THF (60 mL) se añadió $BH_3 \cdot THF$ (6,53 mL, 6,53 mmol) a 0 °C y la solución se agitó durante 30 min. 1,2,3-dioxaborirano-3-olato de sodio tetrahidrato (3652 mg, 23,73 mmol) en agua se añadió y se agitó durante 1 h. La mezcla se diluyó con agua, se extrajo con EtOAc, se secó y se concentró para dar un residuo que se purificó por cromatografía para dar el compuesto del título (1000 mg) en forma de un aceite incoloro. MS (ES): $C_{13}H_{16}O_3$ requiere 220; experimental 221($M+H^+$).

Descripción 56

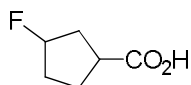
3-fluorociclopentancarboxilato de bencilo (D56)



- 5 A una solución de 3-hidroxiciclopentancarboxilato de bencilo (D55) (1 g, 4,54 mmol) en DCM (20 mL) se añadió DAST (1,464 g, 9,08 mmol) a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, después de 6 hr, la mezcla se diluyó con agua helada, se extrajo EtOAc (20 mL x 2), se secó, se concentró para obtener el compuesto del título D56 (800 mg) en forma de un aceite incoloro. MS (ES): $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{FO}_3$ requiere 222; experimental 223(M+H+).

Descripción 57

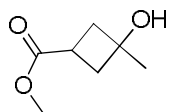
Ácido 3-fluorociclopentancarboxílico (D57)



- 10
- 15 A una solución de 3-fluorociclopentancarboxilato de bencilo (D56) (500 mg, 2,250 mmol) en Metanol (15 mL) se añadió Pd/C (120 mg, 0,112 mmol) y la mezcla se agitó durante 5 hr bajo hidrógeno (30 psi) a temperatura ambiente. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró para dar el compuesto del título (187 mg) en forma de un aceite amarillo. δH (CDCl_3 , 400MHz): 1,62-1,75 (m, 1H), 1,98-2,31 (m, 5H), 2,869 (s, 1H), 5,06-5,21 (m, 1H), 6,30-6,31 (s, 1H). δF ($\text{MeOD-}d_4$, 376MHz): -170,039. MS (ES): $\text{C}_6\text{H}_9\text{FO}_2$ requiere 132,1; experimental 113,1 (M-F).

Descripción 58

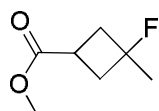
3-hidroxi-3-metilciclobutancarboxilato de metilo (D58)



- 20 A una solución agitada de 3-oxociclobutancarboxilato de metilo (1,28 g, 9,99 mmol) en THF (20 mL) agitado bajo nitrógeno a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ se añadió lentamente bromuro de metilmagnesio (1,430 g, 11,99 mmol). Tras la adición completa, el baño helado se retiró y la mezcla de reacción se calentó hasta temperatura ambiente durante 1 hr. Se añadió sulfato de sodio saturado acuoso y la capa acuosa se extrajo con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporaron al vacío para dar el compuesto del título (1,2 g).

Descripción 59

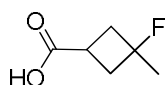
- 25 3-fluoro-3-metilciclobutancarboxilato de metilo (D59)



- 30 A una solución de 3-hidroxi-3-metilciclobutancarboxilato de metilo (D58) (1 g, 6,94 mmol) en DCM (20 mL) agitada bajo nitrógeno a $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ se añadió DAST (1,833 mL, 13,87 mmol) gota a gota durante 5 min. And la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 hr. Se añadió agua y la fase acuosa se extrajo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró para obtener el compuesto del título (700 mg).

Descripción 60

3-fluoro-3-metilciclobutancarboxilato de metilo (D60)

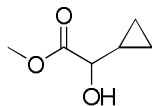


- 35 A una solución de 3-fluoro-3-metilciclobutancarboxilato de metilo (D59) (700 mg, 4,79 mmol) en THF (4 mL), metanol (1 mL) y agua (4 mL) agitada bajo nitrógeno a temperatura ambiente se añadió LiOH (172 mg, 7,18 mmol), la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 hr. El disolvente se eliminó, el residuo se trató con HCl conc.

hasta pH 1, se extrajo con DCM (5 ml x 3) y la fase orgánica combinada se lavó con salmuera saturada 10 mL, se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó al vacío para dar el compuesto del título (300 mg).

Descripción 61

2-ciclopropil-2-hidroxiacetato de metilo (D61)



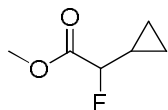
5

A una solución de 2-oxoacetato de metilo (2 g, 11,36 mmol) en THF (20 mL) agitado bajo nitrógeno a $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ se añadió una solución de bromuro de ciclopropilmagnesio (24,98 ml, 12,49 mmol) gota a gota durante 15 min. La mezcla de reacción se agitó a $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 2 hr. La mezcla de reacción se neutralizó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró para dar el compuesto del título (1 g).

10

Descripción 62

2-ciclopropil-2-fluoroacetato de metilo (D62)

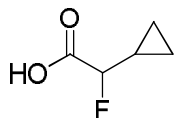


15

A una solución de 2-ciclopropil-2-hidroxiacetato de metilo (D62) (1 g, 7,68 mmol) en DCM (20 mL) agitada bajo nitrógeno a $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ se añadió DAST (2,030 mL, 15,37 mmol) gota a gota durante 5 min y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 hr. A continuación, se añadió agua y la mezcla se extrajo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y el filtrado se concentró para obtener el compuesto del título (1 g).

Descripción 63

20 Ácido 2-ciclopropil-2-fluoroacético (D63)

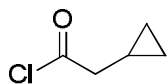


25

A una solución de 2-ciclopropil-2-fluoroacetato de metilo (D62) (1 g, 7,57 mmol) en THF (9 mL), metanol (3 mL) y agua (9 mL) agitada bajo nitrógeno a temperatura ambiente se añadió LiOH (0,725 g, 30,3 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 hr. El disolvente se eliminó, el residuo se trató con HCl conc. hasta pH 1 y se extrajo con DCM (5 mL x 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada 10 mL, se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporaron al vacío para dar el compuesto del título (500 mg).

Descripción 64

Cloruro de 2-ciclopropilacetilo (D64)

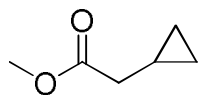


30

A una solución de ácido 2-ciclopropilacético (2,14 g, 21,38 mmol) en DCM (20 mL) agitada a $20\text{ }^{\circ}\text{C}$ se añadió SOCl_2 (2,340 mL, 32,1 mmol) y una gota de DMF como catalizador y la mezcla de reacción se agitó a $20\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 2 hr. El disolvente y exceso de SOCl_2 se eliminaron al vacío para dar el compuesto del título (2,1 g).

Descripción 65

2-ciclopropilacetato de metilo (D65)

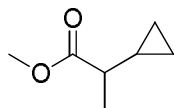


35

Cloruro de 2-ciclopropilacetilo (D64) (2 g, 16,87 mmol) en metanol (15 mL) se agitó a 25 °C durante 1 hr. La mezcla de reacción se concentró para dar el compuesto del título (1 g).

Descripción 66

2-ciclopropilpropanoato de metilo (D66)

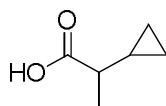


5

A una solución de 2-ciclopropilacetato de metilo (D62) (400 mg, 3,50 mmol) en THF (5 mL) agitado bajo nitrógeno a -70 °C se añadió LDA (1,752 mL, 3,50 mmol) durante 5 min. Mel (0,437 mL, 7 mmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 hr. La mezcla de reacción se neutralizó con agua, se extrajo con DCM, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para dar el compuesto del título (360 mg).

10 Descripción 67

Ácido 2-ciclopropilpropanoico (D67)

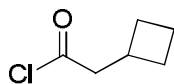


15

A una solución de 2-ciclopropilpropanoato de metilo (D66) (540 mg, 4,21 mmol) en THF (4 mL) y agua (1 mL) agitada a temperatura ambiente se añadió LiOH (404 mg, 16,85 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 hr. El disolvente se eliminó, el residuo se trató con HCl conc. hasta pH 1 y se extrajo con DCM (5 ml x 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada 10 mL, se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó al vacío para dar el compuesto del título (300 mg).

Descripción 68

Cloruro de 2-ciclobutilacetilo (D68)

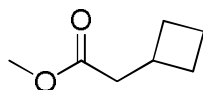


20

A una solución de ácido 2-ciclobutilacético (1 g, 8,76 mmol) en DCM (20 mL) agitada a 20 °C se añadió SOCl₂ (0,959 mL, 13,14 mmol) y una gota de DMF como catalizador. La mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 2 hr. El disolvente y exceso de SOCl₂ se eliminaron al vacío para dar el compuesto del título (300 mg).

Descripción 69

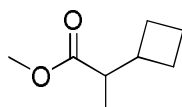
25 2-ciclobutilacetato de metilo (D69)



Cloruro de 2-ciclobutilacetilo (D68) (300 mg, 2,263 mmol) en metanol (3 mL) se agitó a 25 °C durante 1 hr. La mezcla de reacción se concentró para dar el compuesto del título (200 mg).

Descripción 70

30 2-ciclobutilpropanoato de metilo (D70)

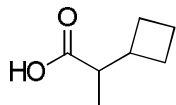


35

A una solución de 2-ciclobutilacetato de metilo (D35) (200 mg, 1,560 mmol) en THF (5 mL) agitado bajo nitrógeno a -70 °C se añadió LDA (0,780 mL, 1,560 mmol). Mel (0,195 mL, 3,120 mmol) se añadió luego durante 5 min y luego la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 hr. La mezcla de reacción se neutralizó con agua, se extrajo con DCM, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para dar el compuesto del título (120 mg).

Descripción 71

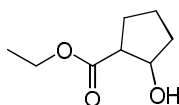
Ácido 2-ciclobutilpropanoico (D71)



- 5 A una solución de 2-ciclobutilpropanoato de metilo (D67) (80 mg, 0,563 mmol) en THF (3 mL) y agua (1 mL) agitado en aire a temperatura ambiente se añadió hidróxido de litio sólido (53,9 mg, 2,250 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 26 °C durante 16 hr. La mezcla de reacción se extrajo con EA, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para dar el compuesto del título (26 mg).

Descripción 72

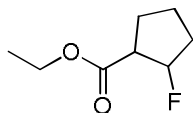
2-hidroxiciclopentancarboxilato de etilo (D72)



- 10 A una solución de 2-oxociclopentancarboxilato de etilo (3 g, 19,21 mmol) en metanol (30 mL) agitado en aire a 0 °C se añadió borhidruro de sodio (2,180 g, 57,6 mmol) en porciones y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 30 min. A esta mezcla se añadió agua (10 mL) y la mezcla se extrajo con DCM (10 ml x 3). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó para dar el compuesto del título (2,9 g) en forma de un aceite incoloro. δH (CDCl₃-d₁, 400MHz): 1,26 (m, 3H), 1,65 (m, 1H), 1,75 (m, 2H), 1,95 (m, 3H), 2,65 (m, 1H), 3,08 (m, 1H), 4,18 (m, 2H), 4,42 (m, 1H).
- 15

Descripción 73

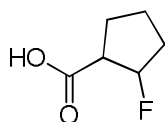
2-fluorociclopentancarboxilato de etilo (D73)



- 20 A una solución de 2-hidroxiciclopentancarboxilato de etilo (D70) (2,9 g, 18,33 mmol) en DCM (30 mL) agitada bajo nitrógeno a 0 °C se añadió DAST (5,91 g, 36,7 mmol) gota a gota y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 hr. Esta mezcla se neutralizó con NaHCO₃ saturado, se extrajo con DCM (10 ml x 3), se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó al vacío para dar producto crudo que se purificó por gel de sílice cromatografía (PE:EA = 100:1) para obtener el compuesto del título (450 mg). δH (CDCl₃-d₁, 400MHz): 1,21 (m, 3H), 1,89 (m, 4H), 2,06 (m, 1H), 2,45 (m, 1H), 2,95 (m, 1H), 4,10 (m, 2H), 5,29 (m, 1H).
- 25

Descripción 74

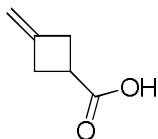
Ácido 2-fluorociclopentancarboxílico (D74)



- 30 A una solución de 2-fluorociclopentancarboxilato de etilo (D73) (400 mg, 2,497 mmol) e hidróxido de litio (524 mg, 12,49 mmol) en metanol (5 mL) agitado en aire a temperatura ambiente se añadió agua (5 mL) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 48 hr. Esta mezcla se ajustó pH = 5 con HCl 2 N y se extrajo con DCM (20 ml x 3). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó para obtener el compuesto del título (280 mg) en forma de un sólido blanco. δH (CDCl₃-d₁, 400MHz): 1,76 (m, 3H), 2,15 (m, 1H), 2,50 (m, 2H), 3,00 (m, 1H), 5,25 (m, 1H).
- 35

Descripción 75

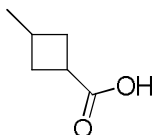
Ácido 3-metilciclobutancarboxílico (D75)



- 5 A una solución de 3-metilciclobutancarbonitrilo (5 g, 53,7 mmol) en etanol (25 mL) y agua (25 mL) se añadió KOH (15,06 g, 268 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 hr. El disolvente se eliminó, el residuo se trató con HCl conc. hasta pH 1, se extrajo con DCM (20 mL X 3) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con sat. salmuera 25 mL, se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó al vacío para dar el compuesto del título (5,6 g) en forma de un aceite incoloro. δ H (CDCl₃-d₇, 400MHz): 3,03 (m, 4H), 3,16 (m, 1H), 4,82 (s, 2H), 11,00 (brs, 1H).

10 Descripción 76

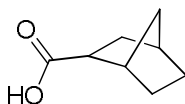
Ácido 3-metilciclobutancarboxílico (D76)



- 15 A una solución de ácido 3-metilciclobutancarboxílico (D75) (2 g, 17,84 mmol) en etanol (30 mL) se añadió Pd/C (1 g, 9,40 mmol), la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente bajo hidrógeno durante 4 hr. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró para dar el compuesto del título (1,8 g). δ H (CDCl₃-d₇, 400MHz): 1,10 (m, 3H), 1,85 (m, 2H), 2,30 (m, 3H), 3,00 (m, 1H), 9,50 (brs, 1H).

Descripción 77

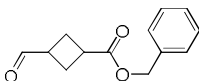
Ácido biciclo[2,2,1]heptan-2-carboxílico (D77)



- 20 A una solución de ácido biciclo[2,2,1]hept-5-en-2-carboxílico (300 mg, 2,171 mmol) en MeOH (40 mL) se añadió Pd/C (23,11 mg, 0,022 mmol) y la mezcla se hizo reaccionar durante 16 hr bajo hidrógeno (20 psi) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró para obtener el compuesto del título (180 mg) en forma de un aceite blanco. LCMS C₈H₁₂O₂ requiere: 140,18, experimental 141,0 (M+H⁺).

Descripción 78

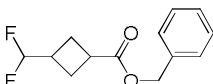
25 3-formilciclobutancarboxilato de bencilo (D78)



- 30 A una solución de 3-(hidroximetil)ciclobutancarboxilato de bencilo (2 g, 9,08 mmol) en DCM (20 mL) se añadió PCC (2,94 g, 13,62 mmol) y se agitó a 26 °C durante 16 hr. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró para dar un residuo. El residuo se diluyó con una mezcla de PE:EA = 15:1 y se filtró. El filtrado se concentró para dar el compuesto del título (1,22 g). LCMS (ES): C₁₃H₁₄O₃ requiere 218; experimental 219(M+H⁺).

Descripción 79

3-(difluorometil)ciclobutancarboxilato de bencilo (D79)

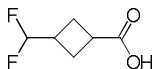


- 35 A una solución de 3-formilciclobutancarboxilato de bencilo D78 (1 g, 4,58 mmol) en DCM (20 mL) agitada bajo nitrógeno a -70 °C se añadió DAST (1,211 mL, 9,16 mmol) gota a gota durante 5 min y la mezcla de reacción se

agitó a temperatura ambiente durante 12 hr. A continuación, se añadió agua y la mezcla de reacción se extrajo. Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía (PE:EA = 20:1) para obtener el compuesto del título. MS (ES): $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{F}_2\text{O}_2$ requiere 240; experimental 257($\text{M}+17^+$).

5 Descripción 80

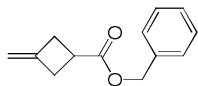
Ácido 3-(difluorometil)ciclobutancarboxílico (D80)



10 A una solución de 3-(difluorometil)ciclobutancarboxilato de bencilo (D79) (210 mg, 0,874 mmol) en metanol (10 mL) agitado a temperatura ambiente se añadió cloruro de níquel (II), $6\text{H}_2\text{O}$ (623 mg, 2,62 mmol) y NaBH_4 (298 mg, 7,87 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 min. A continuación, se añadió agua y el pH se ajustó a $\text{pH} = 2$ con HCl . La mezcla se extrajo con acetato de etilo, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró para dar el compuesto del título (100 mg).

Descripción 81

3-metilenciclobutancarboxilato de bencilo (D81)

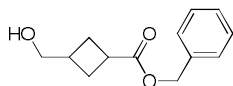


15 A una solución de ácido 3-metilenciclobutancarboxílico (D75) (2 g, 17,84 mmol) en acetato de etilo (10 mL) agitado a temperatura ambiente se añadió una suspensión de CDI (3,18 g, 19,62 mmol) en acetato de etilo (10 mL) en porciones durante 5 min y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 1,5 hr. Fenilmetanol (2,315 g, 21,40 mmol) se añadió y la agitación se continuó durante la noche. La solución se diluyó con PE (20 mL), se lavó con agua (20 mL), se secó sobre Na_2SO_4 y se evaporó al vacío. El residuo se purificó por cromatografía (PE:EA = 20:1) para obtener el compuesto del título (3,4 g). MS (ES): $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{O}_2$ requiere 202; experimental 203 ($\text{M}+\text{H}^+$).

20

Descripción 82

3-(hidroximetil)ciclobutancarboxilato de bencilo (D82)



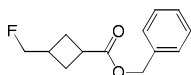
25

30 A una solución de 3-metilenciclobutancarboxilato de bencilo (D81) (3,2 g, 15,82 mmol) en THF (20 mL) agitado bajo nitrógeno a temperatura ambiente se añadió $\text{BH}_3\cdot\text{DMS}$ (0,751 mL, 7,91 mmol). Después de 1 hr, se añadió perborato de sodio tetrahidrato (2,92 g, 18,99 mmol) en agua y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. A continuación, la mezcla se calentó hasta 60°C durante otra 1 hr. La mezcla de reacción se lavó con NH_4Cl sat. 5 mL, se extrajo con DCM (5 ml x 3), luego se lavó con salmuera saturada 10 mL, se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó al vacío para dar el compuesto del título (3 g). (ES): $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{O}_3$ requiere 220; experimental 221 ($\text{M}+\text{H}^+$).

30

Descripción 83

3-(fluorometil)ciclobutancarboxilato de bencilo (D83)



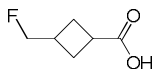
35

40 A una solución de 3-(hidroximetil)ciclobutancarboxilato de bencilo (D82) (1 g, 4,54 mmol) en DCM (20 mL) agitada bajo nitrógeno a -70°C se añadió DAST (1,2 mL, 9,08 mmol) gota a gota durante 5 min. y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 hr. Se añadió agua y la mezcla se extrajo. Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía (PE:EA = 20:1) para dar el compuesto del título (210 mg). MS (ES): $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{FO}_2$ requiere 222; experimental 203 ($\text{M}-19^+$).

40

Descripción 84

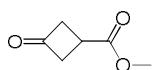
Ácido 3-(fluorometil)ciclobutancarboxílico (D84)



- 5 A una solución de 3-(fluorometil)ciclobutancarboxilato de bencilo (D80) (200 mg, 0,900 mmol) en metanol (10 mL) agitado a temperatura ambiente se añadió cloruro de níquel (II), 6H₂O (642 mg, 2,70 mmol) y NaBH₄ (306 mg, 8,10 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 min. Se añadió agua y el pH se ajustó a pH = 2 con HCl. La mezcla se extrajo con acetato de etilo, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para obtener el compuesto del título (100 mg).

Descripción 85

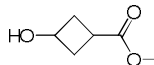
- 10 3-oxociclobutancarboxilato de metilo (D85)



- 15 A una solución de ácido 3-oxociclobutancarboxílico (16 g, 140 mmol), metanol (4,94 g, 154 mmol) y clorhidrato de N1-((etilimino)metilen)-N3,N3-dimetilpropan-1,3-diamina (40,3 g, 210 mmol) en DCM (200 mL) agitada bajo nitrógeno a 0 °C se añadió N,N-dimetilpiridin-4-amina (1,713 g, 14,02 mmol) lentamente y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 hr. La fase orgánica se lavó con agua 50 mL, se extrajo con DCM (50 ml x 3). La fase orgánica se lavó con HCl 0,5 M, solución saturada de bicarbonato de sodio y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó al vacío para dar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro. δH (CDCl₃-d₁, 400MHz): 3,28 (m, 3H), 3,43 (m, 2H), 3,74 (s, 3H).

Descripción 86

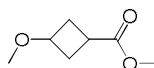
- 20 3-hidroxiciclobutancarboxilato de metilo (D86)



- 25 A una solución de 3-oxociclobutancarboxilato de metilo D85 (7 g, 54,6 mmol) en metanol (100 mL) agitado bajo nitrógeno a 0 °C se añadió tetrahidroborato de sodio (2,480 g, 65,6 mmol) lentamente y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 4 hr. La fase orgánica se lavó con NH₄Cl saturado (100 mL), se extrajo con DCM (50 ml x 3) y la fase orgánica combinada se lavó con solución sat. de bicarbonato de sodio (50 mL) y salmuera (50 mL), se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó al vacío para dar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro. δH (CDCl₃-d₁, 400MHz): 2,13 (m, 2H), 2,54 (m, 4H), 3,62 (s, 3H), 4,13 (m, 1H).

Descripción 87

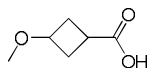
3-metoxiciclobutancarboxilato de metilo (D87)



- 30 A una solución de 3-hidroxiciclobutancarboxilato de metilo (1,2 g, 9,22 mmol) y N1,N1,N8,N8-tetrametilnaftalen-1,8-diamina (7,90 g, 36,9 mmol) en DCM (20 mL) agitada bajo nitrógeno a 0 °C se añadió tetrafluoroborato de trimetiloxonio (2,73 g, 18,44 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 hr. La mezcla de reacción se neutralizó con agua y se extrajo con DCM (5 ml x 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con HCl 1 N (10 ml x 3), solución saturada de bicarbonato de sodio 10 mL y solución saturada de bicarbonato de sodio (10 mL), se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó al vacío para dar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro. δH (CDCl₃-d₁, 400MHz): 2,18 (m, 2H), 2,50 (m, 2H), 2,63 (m, 1H), 3,23 (s, 3H), 3,68 (s, 3H), 3,80 (m, 1H).

Descripción 88

Ácido 3-metoxiciclobutancarboxílico (D88)

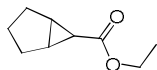


- 40 A una solución de 3-metoxiciclobutancarboxilato de metilo (860 mg, 5,97 mmol) en THF (6 mL), metanol (2 mL) y agua (6 mL) agitada bajo nitrógeno a temperatura ambiente se añadió LiOH (214 mg, 8,95 mmol) y la mezcla de

reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 hr. El disolvente se eliminó y el residuo se trató con HCl conc. hasta pH 1, se extrajo con DCM (5 ml x 3) y la fase orgánica combinada se lavó con salmuera saturada 10 mL, se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó al vacío para dar el compuesto del título (400 mg). δ H (CDCl₃-d₁, 400MHz): 2,23 (m, 2H), 2,52 (m, 2H), 2,68 (m, 1H), 3,23 (s, 3H), 3,81 (m, 1H).

5 Descripción 89

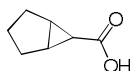
Éster etílico de ácido biciclo[3,1,0]hexan-6-carboxílico (D89)



10 A una suspensión de ciclopenteno (3,4 g, 49,9 mmol) y acetato de rodio (II) dimérico (0,044 g, 0,100 mmol) agitado bajo nitrógeno a temperatura ambiente se añadió 2-diazoacetato de etilo (5,70 g, 49,9 mmol) gota a gota durante 2 hr y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 hr. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (100 ml), se filtró, el filtrado se concentró para dar el compuesto del título.

Descripción 90

Ácido biciclo[3,1,0]hexan-6-carboxílico (D90)



15 A una suspensión de biciclo[3,1,0]hexan-6-carboxilato de etilo crudo (D89) (5 g, 32,4 mmol) en metanol (30 mL) agitado en aire a temperatura ambiente se añadió NaOH (3,89 g, 97 mmol) en agua en una porción y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 hr. La mezcla resultante se concentró y se trató con agua (30 ml). La fase acuosa se lavó con DCM (50 ml) y luego se llevó a pH = 3 con solución de HCl. El producto luego se extrajo con DCM (50 ml x 2) y las capas orgánicas combinadas se secaron, se concentraron para dar el compuesto del título (1,5 g). ¹H RMN (400MHz, DMSO) δ : 1,85 (m, 6H), 1,62 (m, 1H), 1,39 (t, J = 3,2 Hz, 1H), 1,10 (m, 1H).

20

Descripción 91

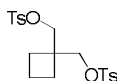
Ciclobutano-1, 1-diildimetanol (D91)



25 A una suspensión de hidruro de litio y aluminio (III) (5,7 g, 150 mmol) en THF seco (300 ml) a aproximadamente -5° se añadió gota a gota una solución de ciclobutano-1,1-dicarboxilato de dietilo (10 g, 49,9 mmol) en THF seco (100 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se neutralizó con Na₂SO₄ sat., se filtró a través de Celite y se evaporó, el residuo se purificó por cromatografía en columna (PE: EtOAc=1:1) para obtener el compuesto del título (4 g) en forma de un aceite.

Descripción 92

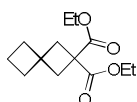
30 Ciclobutan-1, 1-diilbis (metileno) bis (4-metilbencensulfonato) (D92)



35 Ciclobutan-1,1-diildimetanol (D91) (2 g, 17,22 mmol) en piridina (10 ml) se añadió a una solución enfriada (-5°) de cloruro de 4-metilbencen-1-sulfonilo (10 g, 52,5 mmol) en piridina (10 ml). La mezcla se agitó durante 3 hr (<0°) y luego se vertió en agua helada y se filtró. La torta filtrante se lavó con agua (50 ml), 5% de H₂SO₄ (50 ml), 5% de Na₂CO₃ (100 ml), otra vez con agua (50 ml) y finalmente, con acetona acuosa (50 ml x 2). El sólido pálido resultante se disolvió en DCM (100 ml) y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se evaporó para dar un residuo que se secó al vacío a 50-6 °C durante 5 hr para dar el compuesto del título (12 g) en forma de un sólido blanco.

Descripción 93

Espiro[3,3]heptan-2,2-dicarboxilato de dietilo (D93)

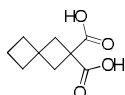


40

- 5 A una solución de ciclobutan-1, 1-diilbis (metilen) bis(4-metilbencensulfonato) (D90) (6 g, 14,13 mmol) y malonato de dietilo (9 g, 56,2 mmol) en *p*-xileno seco (35 mL) se añadió sodio (0,75 g, 32,6 mmol) y la mezcla se calentó hasta 140° y se agitó durante la noche. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla se neutralizó con NH₄Cl saturada (100 ml). El éter (50 ml) se añadió y se filtró para remover la sal sódica de *p*-metilbencen-sulfonato y la torta filtrada se lavó con éter (50 ml). La capa acuosa se extrajo con éter (50 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se evaporaron para dar el producto crudo, que se destiló a presión reducida (1 mmHg, 85 °C- 95 °C) para dar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro.

Descripción 94

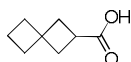
- 10 Ácido espiro[3,3]heptan-2,2-dicarboxílico (D94)



- 15 A una solución de espiro[3,3]heptan-2,2-dicarboxilato de dietilo (D93) (1,134 g, 4,72 mmol) en etanol anhidro (20 mL) se añadió hidróxido de potasio (1,18 g, 21,03 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante 1 hr. Enfriando hasta temperatura ambiente, la mezcla se filtró y la torta se lavó con EtOH (20 ml). La torta se disolvió en agua (2 ml) y se enfrió hasta aproximadamente -5 °C y 50% de H₂SO₄ acuoso (3 ml) se añadió gota a gota. El precipitado blanco resultante se filtró para dar el compuesto del título (600 mg) en forma de un sólido blanco.

Descripción 95

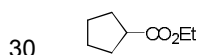
Ácido espiro[3,3]heptan-2-carboxílico (D95)



- 20 El ácido espiro[3,3]heptan-2,2-dicarboxílico (D94) (590 mg, 3,20 mmol) se disolvió en piridina (25 mL) y la solución resultante se calentó a reflujo durante 5 hr. Enfriando hasta ta, la mezcla de reacción se concentró hasta sequedad y al residuo se añadió solución 6 N de HCl con enfriamiento con hielo y agitación. La mezcla se concentró para remover gas HCl a temperatura ambiente. El residuo se extrajo con éter (20 ml) y la capa orgánica se lavó con agua (30 ml) y se secó sobre MgSO₄. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró para dar un residuo que se purificó por cromatografía en columna (PE: EtOAc = 4:1) para obtener el compuesto del título (480 mg) en forma de un aceite amarillo. Espectro ¹H RMN (DMSO-d₆) δ (ppm): 1,74 (2H, m), 1,86 (2H, m), 1,98 (2H, m), 2,08 (2H, m), 2,13 (2H, m), 2,87 (1H, m), 11,94 (1H, br).

Descripción 96

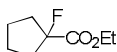
Éster etílico de ácido ciclopentancarboxílico (D96)



Una solución de ácido ciclopentancarboxílico (50 g, 438 mmol), etanol (1614 g, 35087 mmol) y ácido sulfúrico (859 g, 8761 mmol) se agitó a 120 °C durante 10 hr. La mezcla se vertió en agua (2 L). La capa superior se recolectó, luego se destiló a 125 °C para dar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (34,0 g). ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,22-1,25(t, 3H), 1,25-1,87 (m, 8H), 2,67-1,71 (m, 1H), 4,08-4,14 (q, 2H).

- 35 Descripción 97

Éster etílico de ácido 1-fluoro-ciclopentancarboxílico (D97)

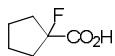


- 40 A una solución de diisopropilamina (17,08 g, 169 mmol) en THF (300 ml) se añadió n-BuLi (62 mL, 155 mmol) a -60 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 1 hr y ciclopentancarboxilato de etilo (D93) (20 g, 141 mmol) se añadió. La reacción se agitó durante 2 hr, luego se añadió a una solución de N-fluoro-N-(fenilsulfonil)bencensulfonamida (53,2 g, 169 mmol) en THF (300 mL). La mezcla de reacción se agitó a -60 °C durante la noche. El disolvente se concentró y se extrajo con DCM (3x80 mL). Los extractos orgánicos se concentraron y se destilaron a presión reducida para dar el compuesto del título (14,0 g). ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,29-1,33 (t, 3H), 1,72-2,22 (m, 8H), 4,24-4,26 (q, 2H).

- 45

Descripción 98

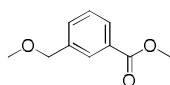
Ácido 1-fluoro-ciclopentancarboxílico (D98)



- 5 Una suspensión de 1-fluorociclopentancarboxilato de etilo (D97) (4 g, 24,97 mmol) e hidróxido de litio (0,598 g, 24,97 mmol) en THF (50 mL) y agua (50 mL) se agitó a 80 °C durante 6 hr. El disolvente se concentró y se acidificó hasta pH = 6, luego se extrajo con DCM (3 x 40 mL). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para dar el compuesto del título (2,0 g). ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,82-1,93 (m, 4H), 2,11-2,23 (m, 4H).

Descripción 99

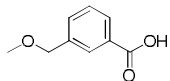
3-(metoximetil)benzoato de metilo (D99)



- 10 A una solución de metóxido de sodio (0,731 g, 13,53 mmol) en MeOH anhidro (10 ml), se añadió una solución de MeOH anhidro (10 ml) de 3-(bromometil)benzoato de metilo (2 g, 8,73 mmol) gota a gota bajo N₂. Después de añadir, la mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante 2 hr. Cuando la LCMS indicó que la reacción se completó, la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y el disolvente se evaporó. El residuo se suspendió en DCM (20 ml), se vertió en HCl 1 M (20 ml) y se agitó vigorosamente. La capa orgánica se separó y el disolvente se evaporó para dar un producto crudo, que se purificó por cromatografía en columna (columna de 24 g, éter de petróleo/EtOAc, 5%-40% de EtOAc, 30 min) para dar el compuesto del título en forma de un aceite amarillo pálido. ¹H RMN mostró cierto disolvente. C₁₀H₁₂O₃ 180,2 experimental 181,1.
- 15

Descripción 100

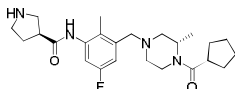
- 20 Ácido 3-(metoximetil)benzoico (D100)



- 25 A una solución de 3-(metoximetil)benzoato de metilo (D99) (1,2 g, 6,66 mmol) en THF (10 mL), se añadió solución acuosa de hidróxido de sodio (0,666 g, 16,65 mmol) (10 mL) y la mezcla de reacción se calentó durante 3 hr a 50 °C. LCMS mostró la reacción completa. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, la mayor parte del disolvente se evaporó y agua (15 ml) se añadió. La mezcla se lavó con DCM (5 ml) y la capa acuosa se acidificó con HCl 3 M a pH = 1. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (20 ml x 2), se secó sobre Na₂SO₄ y el disolvente se evaporó. El residuo se secó al vacío durante 1 hr, para dar el compuesto del título (965 mg) en forma de un sólido blanco. C₉H₁₀O₃ 166,2 experimental 167,1.

Descripción 101

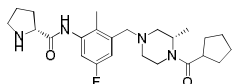
- 30 (S)-N-(3-(((S)-4-(ciclopentancarboxil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-5-fluoro-2-metilfenil)pirrolidin-3-carboxamida (D101)



- 35 Una mezcla de (S)-(4-(3-amino-5-fluoro-2-metilbencil)-2-metilpiperazin-1-il)(ciclopentil)metanona (D31) (200 mg, 0,6 mmol), HATU (251 mg, 0,66 mmol), ácido (S)-1-(ter-butoxicarbonil)pirrolidin-3-carboxílico (142 mg, 0,66 mmol) y DIPEA (233 mg, 1,799 mmol) en DCM (3 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 80 hr. TFA (0,924 mL, 12 mmol) se añadió y la mezcla se calentó a 40 °C durante 3 hr. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se disolvió en EA, se lavó con NaHCO₃ acuoso y salmuera. La fase orgánica se separó, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y el disolvente se evaporó para dar el compuesto del título (250 mg). C₂₄H₃₅FN₄O₂·C₂HF₃O₂ 430 experimental 431.

Descripción 102

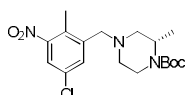
- 40 (R)-N-(3-(((S)-4-(ciclopentancarboxil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-5-fluoro-2-metilfenil)pirrolidin-2-carboxamida (D102)



- 5 A una solución de (S)-(4-(3-amino-5-fluoro-2-metilbencil)-2-metilpiperazin-1-il)(ciclopentil)metanona (D31) (200 mg, 0,510 mmol), ácido (R)-1-(ter-butoxicarbonil)pirrolidin-2-carboxílico (110 mg, 0,510 mmol) y HATU (194 mg, 0,510 mmol) en DCM (3 mL) se añadió DIEA (0,134 mL, 0,765 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La LCMS indicó la reacción se completó. La mezcla se evaporó y el residuo se disolvió en metanol (6 mL) y se purificó por MDAP para dar el compuesto del título (11 mg) en forma de un sólido blanco. $C_{24}H_{35}FN_4O_2 \cdot C_2HF_3O_2$ 430 experimental 431.

Descripción 103

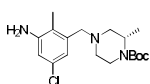
4-(5-cloro-2-metil-3-nitrobencil)-2-metilpiperazin-1-carboxilato de (S)-ter-butilo (D103)



- 10 El triacetoxiborhidruro de sodio (5,73 g, 27,1 mmol) se añadió a una mezcla de 5-cloro-2-metil-3-nitrobenzaldehído (D11) (2,7 g, 13,53 mmol), 2-metilpiperazin-1-carboxilato de (S)-ter-butilo (2,84 g, 14,20 mmol), AcOH (0,387 mL, 6,76 mmol) en DCM (300 mL). Después de completar la reacción, se añadió solución acuosa sat. de $NaHCO_3$ a la mezcla de reacción cuidadosamente con agitación hasta que el pH alcanzó aproximadamente pH 8 (gas no liberado). La fase orgánica se separó, se concentró y se purificó por cromatografía en columna (10% de EA en PE)
- 15 para dar el compuesto del título en forma de aceite marrón. MS (ES): $C_{18}H_{26}ClN_3O_4$ requiere 383, experimental 384 ($M+H^+$).

Descripción 104

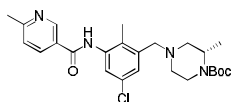
4-(3-amino-5-cloro-2-metilbencil)-2-metilpiperazin-1-carboxilato de (S)-ter-butilo (D104)



- 20 El hierro (7,54 g, 135 mmol) se añadió a una solución de 4-(5-cloro-2-metil-3-nitrobencil)-2-metilpiperazin-1-carboxilato de (S)-ter-butilo (3,7 g, 9,64 mmol) en ácido acético (20 mL) a 0 °C y se agitó a esta temperatura durante 5 min y luego a temperatura ambiente durante 3 hr. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se concentró para remover la mayor parte del disolvente. El residuo se extrajo en DCM (100 ml) y la mezcla se filtró a través de celite. El filtrado se concentró y el pH se ajustó a aproximadamente 8 por $NaHCO_3$ sat. La mezcla se extrajo con DCM (30 ml x 3), la capa orgánica se secó por Na_2SO_4 , se filtró y el filtrado se concentró para dar el compuesto del título en forma de aceite marrón. MS (ES): $C_{18}H_{28}ClN_3O_2$ requiere 353, experimental 354 ($M+H^+$).
- 25

Descripción 105

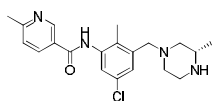
4-(5-cloro-2-metil-3-(6-metilnicotinamido)bencil)-2-metilpiperazin-1-carboxilato de (S)-ter-butilo (D105)



- 30 Cloruro de 6-metilnicotinoilo (0,933 g, 4,20 mmol) se añadió a una solución de 4-(3-amino-5-cloro-2-metilbencil)-2-metilpiperazin-1-carboxilato de (S)-ter-butilo (D104) (1,35 g, 3,81 mmol) en piridina (6 mL) a temperatura ambiente. Después de completar la reacción, la mezcla se concentró para remover la mayor parte del disolvente y el residuo se purificó por cromatografía en columna (15% de MeOH en DCM) para dar el compuesto del título (1,86 g) en forma de aceite marrón. MS (ES): $C_{25}H_{33}ClN_4O_3$ requiere 473, experimental 473 ($M+H^+$).

35 Descripción 106

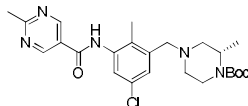
(S)-N-(5-cloro-2-metil-3-((3-metilpiperazin-1-il)metil)fenil)-6-metilnicotinamida (D106)



- 40 TFA (3,03 mL, 39,3 mmol) se añadió a una solución de 4-(5-cloro-2-metil-3-(6-metilnicotinamido)bencil)-2-metilpiperazin-1-carboxilato de (S)-ter-butilo (D105) (1,86 g, 3,93 mmol) en DCM (10 mL) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó hasta 40 °C y se agitó hasta completar la reacción. La mezcla se concentró para remover la mayor parte del disolvente y el residuo se purificó por cromatografía en columna (15% de MeOH en DCM) para dar el compuesto del título (1,7 g) en forma de aceite marrón. MS (ES): $C_{20}H_{25}ClN_4O$ requiere 372, experimental 373($M+H^+$).

Descripción 107

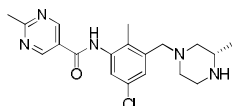
4-(5-cloro-2-metil-3-(2-metilpirimidin-5-carboxamido)bencil)-2-metilpiperazin-1-carboxilato de (S)-ter-butilo (D107)



- 5 POCI₃ (0,743 mL, 7,97 mmol) se añadió a una solución de 4-(3-amino-5-cloro-2-metilbencil)-2-metilpiperazin-1-carboxilato de (S)-ter-butilo (D104) (1,41 g, 3,98 mmol) y ácido 2-metilpirimidin-5-carboxílico (0,550 g, 3,98 mmol) en piridina (30 mL) a 0 °C y se agitó a esta temperatura durante 5 min. A continuación, la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 hr. Una vez completa la reacción, se añadió agua (2 ml) en lotes con agitación durante 2 min. La mezcla se concentró y se purificó por cromatografía en columna (50% de MeOH en DCM) para dar el compuesto del título (1,3 g) en forma de aceite marrón. MS (ES): C₂₄H₃₂ClN₅O₃ requiere 473, experimental 474 (M+H⁺).

Descripción 108

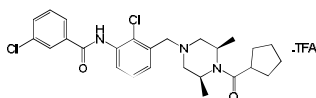
(S)-N-(5-cloro-2-metil-3-((3-metilpiperazin-1-il)metil)fenil)-2-metilpirimidin-5-carboxamida (D108)



- 15 TFA (2,113 mL, 27,4 mmol) se añadió a una solución de 4-(5-cloro-2-metil-3-(2-metilpirimidin-5-carboxamido)bencil)-2-metilpiperazin-1-carboxilato de (S)-ter-butilo (D107) (1,3 g, 2,74 mmol) en DCM (50 mL) y la reacción se calentó hasta 45 °C durante 4 hr. Una vez completa la reacción, la mezcla se concentró, se ajustó el pH a 8 con NaHCO₃ sat. acuoso y las capas se separaron. La capa orgánica se concentró y se purificó por cromatografía en columna (50% de MeOH en DCM) para dar el compuesto del título (860 mg) en forma de un aceite marrón. MS (ES): C₁₉H₂₄ClN₅O requiere 373, experimental 374(M+H⁺).

Ejemplo 1

3-cloro-N-(2-cloro-3-(((3R,5S)-4-(ciclopentilcarbonil)-3,5-dimetil-1-piperazinil)metil)fenil)benzamida, sal de ácido trifluoroacético (E1)



- 25 2-cloro-3-(((3R,5S)-4-(ciclopentilcarbonil)-3,5-dimetil-1-piperazinil)metil)anilina (60 mg, 0,171 mmol) y piridina (0,028 mL, 0,343 mmol) se disolvieron en DCM (15 mL), a esta solución, se añadió cloruro de 3-clorobenzoilo (36,0 mg, 0,206 mmol) gradualmente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 hr. DCM se eliminó. La mezcla obtenida se redisolvió en DMF, el sólido se filtró. El filtrado se purificó por MDAP para dar el compuesto del título (69 mg) en forma de un sólido blanco. ¹H-RMN (MeOD-*d*₄, 400MHz): 7,90 (s, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,45 (m, 2H), 7,32 (t, 1H), 4,51 (brs, 1H), 4,21 (brs, 1H), 3,81 (brs, 2H), 2,93 (m, 3H), 2,41 (brs, 2H), 1,74–1,52 (m, 8H), 1,28 (m, 6H). δF (MeOD-*d*₄, 376MHz): -77,1. MS (ES): C₂₆H₃₁Cl₂N₃O₂ requiere 487; experimental 488(M+H⁺).

Ejemplos 2-9

Los Ejemplos 2 a 9 se prepararon usando un procedimiento similar al descrito para Ejemplo 1.

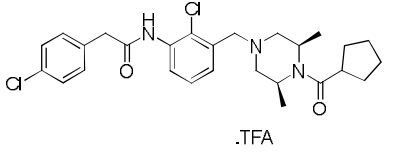
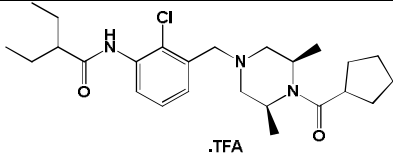
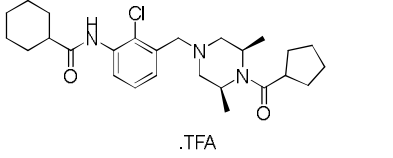
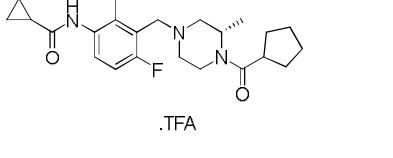
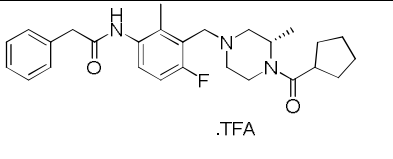
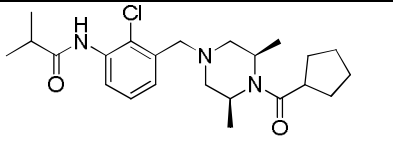
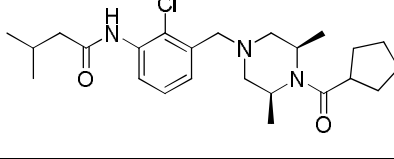
- 35 E2 N-(2-cloro-3-(((3R,5S)-4-(ciclopentilcarbonil)-3,5-dimetil-1-piperazinil)metil)fenil)-2-(4-clorofenil)acetamida, sal de ácido trifluoroacético
- E3 N-(2-cloro-3-(((3R,5S)-4-(ciclopentilcarbonil)-3,5-dimetil-1-piperazinil)metil)fenil)-2-etilbutanamida, sal de ácido trifluoroacético
- 40 E4 N-(2-cloro-3-(((3R,5S)-4-(ciclopentilcarbonil)-3,5-dimetil-1-piperazinil)metil)fenil)-8-quinolinesulfonamida, sal de ácido trifluoroacético
- E5 (S)-N-(3-((4-(ciclopentancarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-4-fluoro-2-metilfenil)ciclopropancarboxamida, sal de ácido trifluoroacético

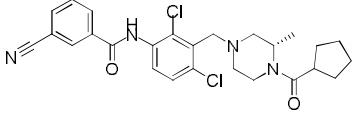
E6 (S)-N-(3-((4-(ciclopentancarboxil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-4-fluoro-2-metilfenil)-2-fenilacetamida, sal de ácido trifluoroacético

E7N-(2-cloro-3-(((3S,5R)-4-(ciclopentancarboxil)-3,5-dimetilpiperazin-1-il)metil)fenil)isobutiramide

E8 N-(2-cloro-3-(((3S,5R)-4-(ciclopentancarboxil)-3,5-dimetilpiperazin-1-il)metil)fenil)-3-metilbutanamida

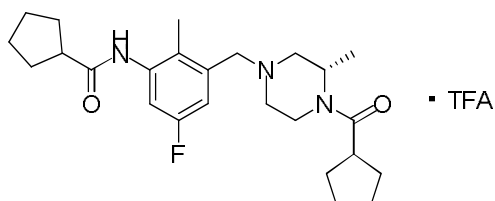
5 E9 (S)-3-ciano-N-(2,4-dicloro-3-((4-(ciclopentancarboxil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)fenil)benzamida

Ejemplo	Estructura	Caracterización
E2		$^1\text{H-RMN}$ (MeOD- d_4 , 400MHz) 7,67 (d, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,28 (m, 5H), 4,52 (brs, 2H), 4,19 (brs, 2H), 3,68 (s, 2H), 3,15 (brs, 2H), 2,90 (m, 3H), 1,77--1,52 (m, 8H), 1,29 (s, 6H) δF (MeOD- d_4 , 376MHz): -77,4. MS (ES): $\text{C}_{27}\text{H}_{33}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_2$ requiere 501; experimental 502($\text{M}+\text{H}^+$)
E3		$^1\text{H-RMN}$ (MeOD- d_4 , 400MHz): 7,46 (d, 1H), 7,33 (d, 1H), 7,21 (t, 1H), 4,42 (s, 1H), 4,10 (s, 1H), 3,54 (s, 2H), 2,93 (m, 1H), 2,67 (m, 2H), 2,27 (m, 1H), 2,17--2,10 (m, 2H), 1,84--1,46 (m, 12H), 1,30 (s, 3H), 1,18 (s, 3H), 0,91 (t, 6H). δF (MeOD- d_4 , 376MHz): -77,3. MS (ES): $\text{C}_{25}\text{H}_{38}\text{ClN}_3\text{O}_2$ requiere 447; experimental 448($\text{M}+\text{H}^+$)
E4		$^1\text{H-RMN}$ (MeOD- d_4 , 600MHz): 7,51 (d, 1H), 7,30 (d, 1H), 7,19 (t, 1H), 4,42 (s, 1H), 4,09 (s, 1H), 3,53 (s, 2H), 2,92 (m, 1H), 2,62 (m, 2H), 2,40 (t, 1H), 2,13 (m, 2H), 1,86--1,33 (m, 15H), 1,30--1,17 (m, 9H). δF (MeOD- d_4 , 376MHz): -77,4. MS (ES): $\text{C}_{26}\text{H}_{38}\text{ClN}_3\text{O}_2$ requiere 459; experimental 460($\text{M}+\text{H}^+$)
E5		$^1\text{H-RMN}$ (MeOD- d_4 , 600MHz): 0,80 (m, 2H), 0,85 (m, 2H), 1,18 (br. s., 2H), 1,30 (br. s., 1H), 1,54 (m, 3H), 1,61 (br. s., 3H), 1,75 (m, 4H), 2,23 (m, 3H), 2,94 (m, 2H), 3,04 (m, 1H), 3,35 (m, 3H), 4,02 (br. s., 1H), 4,26 (br. s., 2H), 4,50 (br. s., 1H), 4,85 (br. s., 1H), 7,02 (t, 1H), 7,30 (dd, 1H). δF (MeOD- d_4 , 376MHz): -77,0, -115,3, -122,6. MS (ES): $\text{C}_{23}\text{H}_{32}\text{FN}_3\text{O}_2$ requiere 401; experimental 402($\text{M}+\text{H}^+$)
E6		$^1\text{H-RMN}$ (MeOD- d_4 , 400MHz): 1,27 (m, 3H), 1,68 (m, 5H), 1,84 (m, 3H), 2,24 (s, 3H), 3,07 (m, 3H), 3,40 (t, 2H), 3,49 (m, 1H), 3,60 (s, 1H), 3,74 (s, 2H), 4,12 (br. s., 0,5H), 4,36 (br. s., 2H), 4,59 (br. s., 0,5H), 7,13 (t, 1H), 7,26 (m, 2H), 7,38 (m, 5H). δF (MeOD- d_4 , 376MHz): -76,9, -114,5, -114,6. MS (ES): $\text{C}_{27}\text{H}_{34}\text{FN}_3\text{O}_2$ requiere 451; experimental 452($\text{M}+\text{H}^+$)
E7		HRMN (CDCl_3 , 400MHz): 1,26-1,33 (12H, m), 1,66-2,88 (14H, m), 3,57 (2H, s), 4,05-4,06 (1H, m), 4,62-4,63 (1H, m), 7,23-7,27 (1H, m), 7,83-7,84 (1H, m), 8,31-8,33 (1H, m). MS (ES): $\text{C}_{23}\text{H}_{34}\text{ClN}_3\text{O}_2$ requiere 419; experimental 420($\text{M}+\text{H}^+$)
E8		HRMN (CDCl_3 , 400MHz): 1,20-1,97 (11H, m), 2,11-3,28 (7H, m), 3,66 (2H, s), 3,77 (2H, s), 4,19-4,22 (1H, m), 7,29-7,60 (7H, m), 9,74 (1H, s). MS (ES): $\text{C}_{24}\text{H}_{34}\text{ClN}_3\text{O}_2$ requiere 433; experimental 434($\text{M}+\text{H}^+$)

E9		¹ H-RMN (MeOD- <i>d</i> ₄ , 400MHz): 0,49 (m, 5 H), 0,83 (br. s., 3 H), 0,91 (br. s., 4 H), 1,04 (br. s., 3 H), 2,23 (br. s., 3 H), 3,58 (br. s., 3 H), 6,79 (d, 1 H), 6,96 (m, 2 H), 7,18 (d, 1 H), 7,46 (d, 1 H), 7,52 (s, 1 H). δF (MeOD- <i>d</i> ₄ , 376MHz): -77,4. MS (ES): C ₂₈ H ₂₈ Cl ₂ N ₄ O ₂ requiere 498; experimental 499(M+H ⁺).
----	---	--

Ejemplos 10

(S)-N-(3-((4-(ciclopentancarboxil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-5-fluoro-2-metilfenil)ciclopentancarboxamida, sal de ácido trifluoroacético



5

Cloruro de ciclopentancarboxil (38,2 mg, 0,288 mmol) se añadió a una solución de (S)-4-(3-amino-5-fluoro-2-metilbencil)-2-metilpiperazin-1-il)(ciclopentil)metanona (80 mg, 0,240 mmol) y piridina (38,0 mg, 0,480 mmol) en DCM a temperatura ambiente. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Después de controlar con LCMS, la reacción se completó. La mezcla se concentró y se purificó por MDAP para obtener el compuesto del título (43 mg, 31,3 % de rendimiento) en forma de un sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, MeOD-*d*₄) δ 1,16-1,42 (m, 4H), 1,55-2,09 (m, 18H), 2,12-2,20 (m, 1H), 2,22 (s, 3H), 2,72 (t, 1H), 2,78-3,08 (m, 3H), 3,34-3,41 (m, 1H), 3,41-3,53 (m, 2H), 3,83 (d, 0,5H), 4,19-4,39 (m, 1H), 4,66 (brs, 0,5H), 6,97 (d, 1H), 7,05 (d, 1H). ¹⁹F RMN (376 MHz, MeOD-*d*₄) δ -78,6, -119,0. MS (ESI): C₂₅H₃₆FN₃O₂ requiere: 429, experimental 430 (M+H⁺).

10

Ejemplos 11-14

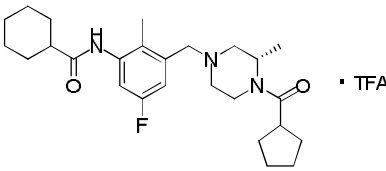
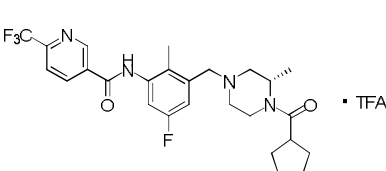
15 Ejemplos 11 a 14 se prepararon usando un procedimiento similar al descrito para Ejemplo 10.

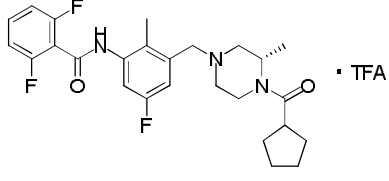
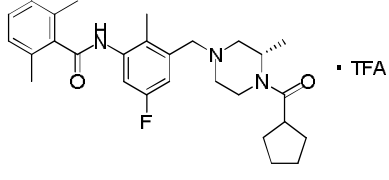
E11: (S)-N-(3-((4-(ciclopentancarboxil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-5-fluoro-2-metilfenil)ciclohexancarboxamida, sal de ácido trifluoroacético

E12: (S)-N-(3-((4-(ciclopentancarboxil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-5-fluoro-2-metilfenil)-6-(trifluorometil)nicotinamida, sal de ácido trifluoroacético

20 E13: (S)-N-(3-((4-(ciclopentancarboxil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-5-fluoro-2-metilfenil)-2,6-difluorobenzamida, sal de ácido trifluoroacético

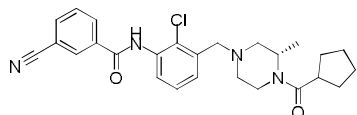
E14: (S)-N-(3-((4-(ciclopentancarboxil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-5-fluoro-2-metilfenil)-2,6-dimetilbenzamida, sal de ácido trifluoroacético

Ejemplo	Estructura	Caracterización
E11		¹ H RMN (400 MHz, MeOD- <i>d</i> ₄) δ 1,10 – 1,35 (m, 6H), 1,38 – 1,90 (m, 16H), 2,15 (s, 3H), 2,28 – 2,45 (m, 1H), 2,87 – 3,12 (m, 4H), 3,30 – 3,48 (m, 1H), 3,85 – 4,28 (m, 3H), 4,43 (brs, 1H), 7,07 (brs, 2H). ¹⁹ F RMN (376 MHz, MeOD- <i>d</i> ₄) δ -76,9, -119,7. MS (ESI): C ₂₆ H ₃₈ FN ₃ O ₂ requiere: 443, experimental 444 (M+H ⁺).
E12		¹ H RMN (400 MHz, MeOD- <i>d</i> ₄) δ 1,19 – 1,52 (m, 3H), 1,54 – 2,01 (m, 8H), 2,36 (s, 3H), 2,88 – 3,27 (m, 3H), 3,36 – 3,69 (m, 3H), 4,10 – 4,31 (m, 1H), 4,42 (s, 2H), 4,65 (brs, 1H), 7,31 – 7,45 (m, 2H), 8,01 (d, 1H), 8,58 (d, 1H), 9,26 (s, 1H). ¹⁹ F RMN (376 MHz, MeOD- <i>d</i> ₄) δ -69,6, -77,1, -116,9. MS (ESI): C ₂₈ H ₃₀ F ₄ N ₄ O ₂ requiere: 506, experimental 507 (M+H ⁺).

E13		^1H RMN (400 MHz, MeOD- d_4) δ 1,32 (brs, 3H), 1,53 – 1,97 (m, 8H), 2,38 (s, 3H), 2,88 – 3,25 (m, 3H), 3,34 – 3,70 (m, 3H), 4,19 (brs, 0,5H), 4,40 (s, 2H), 4,63 (brs, 0,5H), 7,13 (t, 2H), 7,35 (dd, 2H), 7,56 (p, 1H). ^{19}F RMN (376 MHz, MeOD- d_4) δ -77,0, -115,3, -116,8, -117,2. MS (ESI): $\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_2$ requiere: 473, experimental 474 ($\text{M}+\text{H}^+$).
E14		^1H RMN (400 MHz, MeOD- d_4) δ 1,13 – 1,49 (m, 3H), 1,50 – 1,96 (m, 8H), 2,36 (s, 3H), 2,44 (s, 6H), 2,49 – 3,18 (m, 5H), 3,36 – 3,55 (m, 1H), 3,62 – 4,08 (m, 3H), 4,42 (brs, 1H), 7,09 – 7,20 (m, 3H), 7,20 – 7,33 (m, 2H). ^{19}F RMN (376 MHz, MeOD- d_4) δ -77,0, -118,7. MS (ESI): $\text{C}_{26}\text{H}_{36}\text{FN}_3\text{O}_2$ requiere: 465, experimental 466 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Ejemplo 15

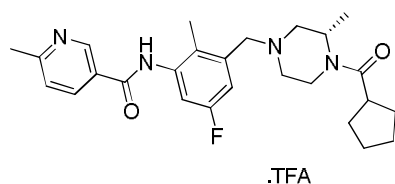
(S)-N-(2-cloro-3-((4-(ciclopentancarboxil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)fenil)-3-cianobenzamida (E15)



- 5 A la solución de (S)-4-(3-amino-2-clorobencil)-2-metilpiperazin-1-il)(ciclopentil)metanona (100 mg, 0,298 mmol) en acetonitrilo (5 mL) se añadió la solución de cloruro de 3-cianobenzoilo (54,2 mg, 0,328 mmol) a temperatura ambiente. Después de la adición, se añadió Na_2CO_3 (63,1 mg, 0,595 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó durante la noche. A continuación, el sólido se filtró y el filtrado se purificó por MDAP para obtener el compuesto del título (27 mg). ^1H -RMN (DCM- d_2 , 400MHz): 1,69 (d, 2 H), 1,82 (d, 1 H), 2,04 (br. s., 2 H), 2,13 (br. s., 3 H), 2,24 (m, 2 H), 2,34 (br. s., 1 H), 2,56 (br. s., 1 H), 2,66 (d, 1 H), 3,22 (m, 1 H), 3,33 (d, 1 H), 3,44 (d, 1 H), 3,74 (br. s., 3 H), 3,84 (br. s., 1 H), 4,10 (m, 2 H), 4,29 (d, 1 H), 4,76 (m, 1 H), 5,10 (br. s., 1 H), 7,81 (t, 1 H), 7,93 (d, 1 H), 8,08 (d, 1 H), 8,17 (t, 1 H), 8,40 (d, 1 H), 8,70 (d, 1 H), 8,76 (s, 1 H). MS (ES): $\text{C}_{26}\text{H}_{29}\text{ClN}_4\text{O}_2$ requiere 464; experimental 465($\text{M}+\text{H}^+$).

Ejemplo 16

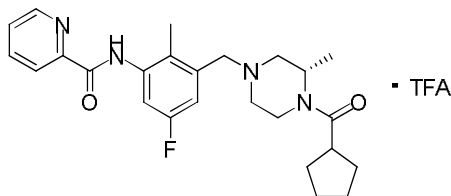
- 15 (S)-N-(3-((4-(ciclopentancarboxil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-5-fluoro-2-metilfenil)-6-metilnicotinamida, sal de ácido trifluoroacético (E16)



- A la solución de ácido 6-metilnicotínico (99 mg, 0,720 mmol) y una gota de DMF en DCM (5 mL) se añadió cloruro de oxalilo (0,105 mL, 1,2 mmol) gota a gota. Después de la adición, la mezcla resultante se agitó durante otras 1 hr y luego el disolvente se eliminó al vacío. A continuación, la (S)-4-(3-amino-5-fluoro-2-metilbencil)-2-metilpiperazin-1-il)(ciclopentil)metanona (200 mg, 0,6 mmol) y el cloruro de acilo se disolvió en DCM (3 mL). DIPEA (0,105 mL, 0,6 mmol) se añadió a la solución anterior. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El disolvente luego se eliminó y el residuo se purificó por MDAP para obtener el compuesto del título (10 mg). ^1H -RMN (MeOD- d_4 , 400MHz): 1,29 (br. s., 2 H), 1,43 (br. s., 1 H), 1,64 (m, 5 H), 1,84 (br. s., 3 H), 2,34 (s, 3 H), 2,74 (s, 3 H), 3,05 (m, 3 H), 3,42 (m, 3 H), 4,18 (br. s., 0,5 H), 4,41 (br. s., 2 H), 4,65 (br. s., 0,5 H), 7,35 (d, 2 H), 7,73 (d, 1 H), 8,56 (d, 1 H), 9,11 (s, 1 H). δF (MeOD- d_4 , 376MHz): -77,3, -116,9. MS (ES): $\text{C}_{26}\text{H}_{33}\text{FN}_4\text{O}_2$ requiere 452; experimental 453($\text{M}+\text{H}^+$).

Ejemplos 17

(S)-N-(3-((4-(ciclopentancarboxil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-5-fluoro-2-metilfenil)picolinamida, sal de ácido trifluoroacético (E17)



- 5 A una suspensión de ácido picolínico (35,4 mg, 0,288 mmol) en DCM seca (10 mL) bajo nitrógeno, se añadió 1 gota de DMF seca seguido de cloruro de oxalilo (0,084 mL, 0,96 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hr. Después de ello, los disolventes se evaporaron cuidadosamente para obtener el cloruro de ácido. El cloruro de ácido se añadió a una solución de (S)-4-(3-amino-5-fluoro-2-metilbencil)-2-metilpiperazin-1-il)(ciclopentil)metanona (80 mg, 0,24 mmol) y Et3N (0,067 mL, 0,48 mmol) en DCM (10 mL) a temperatura ambiente y se agitó a esta temperatura durante la noche. Después de controlar con LCMS, la reacción se completó. La mezcla se concentró y se purificó con MDAP para dar el compuesto del título (16 mg, 11,47 % de rendimiento) en forma de sólido marrón. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1,07-1,40 (m, 3H), 1,42-1,92 (m, 8H), 2,33 (s, 3H), 2,89-3,03 (m, 2H), 3,07 -3,45 (m, 3H), 3,89-4,16 (m, 1H), 4,23-4,93 (m, 3H), 7,25 (brs, 1H), 7,68-7,77 (m, 1H), 7,84 (brs, 1H), 8,11 (t, 1H), 8,18 (d, 1H), 8,76 (d, 1H), 10,47 (s, 1H). ¹⁹F RMN (376 MHz, DMSO-*d*₆) δ -73,4, -117,1. MS (ESI) C₂₅H₃₁FN₄O₂ requiere: 438, experimental 439 (M+H⁺).

Ejemplos 18 & 19

Ejemplos 18 y 19 se prepararon usando un procedimiento similar al descrito para Ejemplo 17.

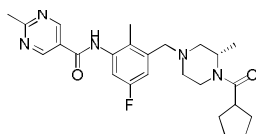
E18:(S)-N-(3-((4-(ciclopentancarboxil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-5-fluoro-2-metilfenil)nicotinamida, sal de ácido trifluoroacético

- 20 E19:(S)-N-(3-((4-(ciclopentancarboxil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-5-fluoro-2-metilfenil)isonicotinamida, sal de ácido trifluoroacético

Ejemplo	Estructura	Caracterización
E18		¹ H RMN (400 MHz, MeOD- <i>d</i> ₄) δ 1,20 – 1,51 (m, 3H), 1,55 – 2,00 (m, 8H), 2,35 (s, 3H), 2,97 – 3,23 (m, 3H), 3,38 – 3,66 (m, 3H), 4,12 – 4,31 (m, 0,5H), 4,48 (s, 2H), 4,66 (brs, 1H), 7,38 (d, 2H), 7,68 – 7,87 (m, 1H), 8,59 (d, 1H), 8,85 (d, 1H), 9,21 (s, 1H). ¹⁹ F RMN (376 MHz, MeOD- <i>d</i> ₄) δ -77,2, -116,8. MS (ESI) C ₂₅ H ₃₁ FN ₄ O ₂ requiere: 438, experimental 439 (M+H ⁺).
E19		¹ H RMN (400 MHz, MeOD- <i>d</i> ₄) δ 1,23 – 1,50 (m, 3H), 1,56 – 2,01 (m, 8H), 2,35 (s, 3H), 2,93 – 3,27 (m, 3H), 3,37 – 3,69 (m, 3H), 4,13 – 4,33 (m, 0,5H), 4,45 (s, 2H), 4,65 (brs, 1H), 7,38 (d, 2H), 8,10 (d, 2H), 8,87 (d, 2H). ¹⁹ F RMN (376 MHz, MeOD- <i>d</i> ₄) δ -78,8, -118,3. MS (ESI) C ₂₅ H ₃₁ FN ₄ O ₂ requiere: 438, experimental 439 (M+H ⁺).

Ejemplo 20

- 25 (S)-N-(3-((4-(ciclopentancarboxil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-5-fluoro-2-metilfenil)-2-metilpirimidin-5-carboxamida (E20)



5 Cloruro de oxalilo (0,084 mL, 0,960 mmol) se añadió a una mezcla de ácido 2-metilpirimidin-5-carboxílico (43,1 mg, 0,312 mmol) y DMF (1,858 μ L, 0,024 mmol) en DCM (10 mL) y la reacción se agitó durante 1 hr (baño de agua). A continuación, la mezcla se concentró para dar el cloruro de ácido. El cloruro de ácido se añadió a una solución de (S)-4-(3-amino-5-fluoro-2-metilbencil)-2-metilpiperazin-1-il) (ciclopentil)metanona (D31) (80 mg, 0,240 mmol) en piridina (10 mL). A continuación, la reacción se calentó hasta 80 °C bajo microondas durante 1 hr. La mezcla se concentró para remover la mayor parte del disolvente y el residuo se purificó por MDAP para dar el compuesto del título (26,7 mg) en forma de un sólido. ¹H RMN (400 MHz, MeOD-*d*₄) δ 1,15-1,41 (m, 3H), 1,54-2,18 (m, 11H), 2,22 (s, 3H), 2,73 (s, 3H), 2,75-3,10 (m, 4H), 3,35-3,55 (m, 3H), 3,84 (d, 0,5H), 4,32 (d, 1H), 4,66 (brs, 0,5H), 6,75 (d, 2H), 9,19 (s, 2H). ¹⁹F RMN (376 MHz, MeOD-*d*₄) δ -121,3. MS (ESI) C₂₅H₃₂FN₅O₂ requiere: 453, experimental 454 (M+H⁺).

Ejemplos 21-58

Los Ejemplos 21 a 58 se prepararon usando un procedimiento similar al descrito para Ejemplo 17.

E21:(S)-N-(3-((4-(ciclopentancarboxil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-5-fluoro-2-metilfenil)-2-metilnicotinamida

E22:(S)-N-(3-((4-(ciclopentancarboxil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-5-fluoro-2-metilfenil)-6-metilpicolinamida

15 E23:(S)-N-(3-((4-(ciclopentancarboxil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-5-fluoro-2-metilfenil)piridazin-3-carboxamida

E24:(S)-N-(3-((4-(ciclopentancarboxil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-5-fluoro-2-metilfenil)-2,6-dimetilnicotinamida, sal de ácido trifluoroacético

E25:(S)-N-(3-((4-(ciclopentancarboxil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-5-fluoro-2-metilfenil)-2-metilisonicotinamida, sal de ácido trifluoroacético

20 E26:(S)-N-(3-((4-(ciclopentancarboxil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-5-fluoro-2-metilfenil)-2-metoxibenzamida

E27:(S)-4-ciano-N-(3-((4-(ciclopentancarboxil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-5-fluoro-2-metilfenil)benzamida, sal de ácido trifluoroacético

E28:(S)-2-ciano-N-(3-((4-(ciclopentancarboxil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-5-fluoro-2-metilfenil)benzamida

25 E29:(S)-3-cloro-N-(3-((4-(ciclopentancarboxil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-5-fluoro-2-metilfenil)benzamida, sal de ácido trifluoroacético

E30:(S)-N-(3-((4-(ciclopentancarboxil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-5-fluoro-2-metilfenil)-3,4-difluorobenzamida, sal de ácido trifluoroacético

E31:(S)-N-(3-((4-(ciclopentancarboxil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-5-fluoro-2-metilfenil)-2,6-dimetilisonicotinamida, sal de ácido trifluoroacético

30 E32:(S)-N-(3-((4-(ciclopentancarboxil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-5-fluoro-2-metilfenil)-6-metoxinicotinamida, sal de ácido trifluoroacético

E33:(S)-N-(3-((4-(ciclopentancarboxil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-5-fluoro-2-metilfenil)-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-carboxamida

E34:(S)-N-(3-((4-(ciclopentancarboxil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-5-fluoro-2-metilfenil)-3-fluoro-4-metilbenzamida

35 E35:(S)-N-(3-((4-(ciclopentancarboxil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-5-fluoro-2-metilfenil)-6-metilpiridazin-3-carboxamida, sal de ácido trifluoroacético

E36:(S)-N-(3-((4-(ciclopentancarboxil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-5-fluoro-2-metilfenil)-5-metilpirazin-2-carboxamida

E37:(S)-N-(3-((4-(ciclopentancarboxil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-5-fluoro-2-metilfenil)-3-metilbenzamida, sal de ácido trifluoroacético

40 E38:(S)-N-(3-((4-(ciclopentancarboxil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-5-fluoro-2-metilfenil)-2,5-dimetilbenzamida

E39:(S)-N-(3-((4-(ciclopentancarboxil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-5-fluoro-2-metilfenil)-2,3-difluorobenzamida, sal de ácido trifluoroacético

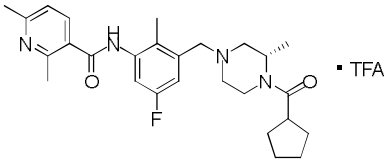
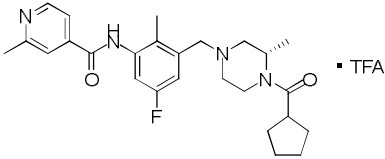
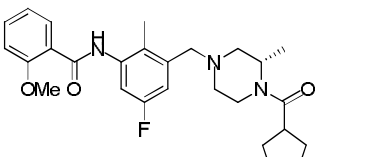
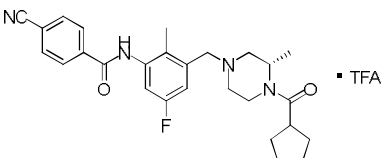
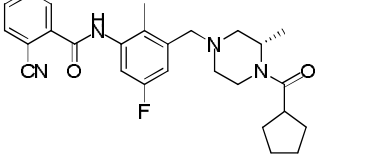
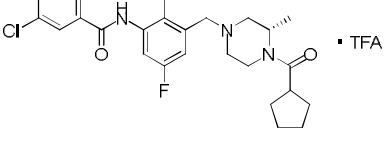
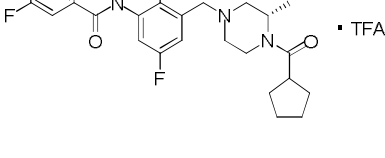
E40:(S)-N-(3-((4-(ciclopentancarboxil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-5-fluoro-2-metilfenil)-2,4-difluorobenzamida

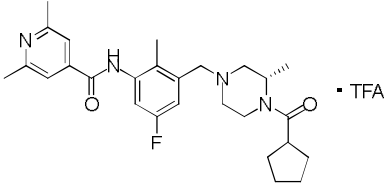
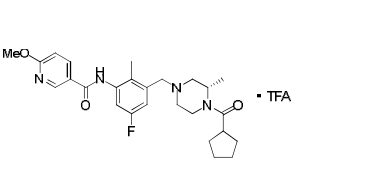
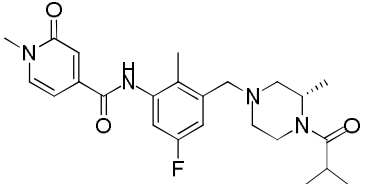
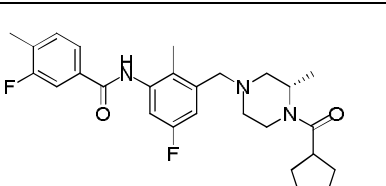
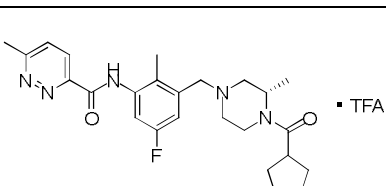
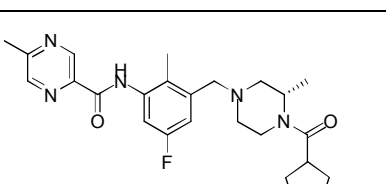
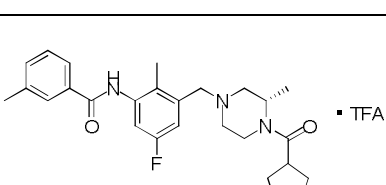
E41:(S)-N-(3-((4-(ciclopentancarboxil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-5-fluoro-2-metilfenil)-2,5-difluorobenzamida

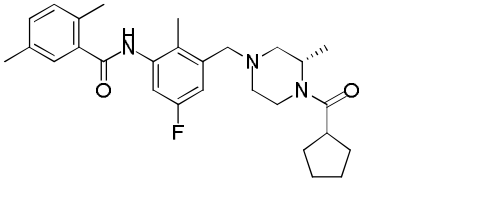
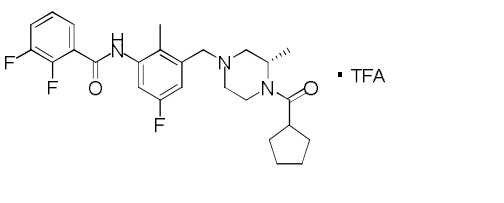
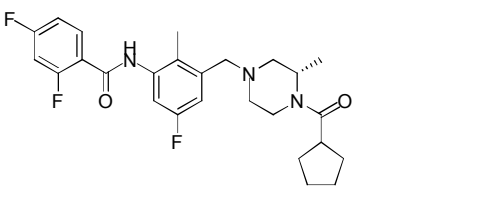
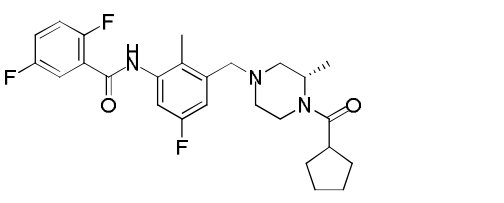
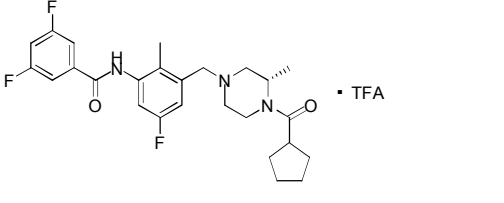
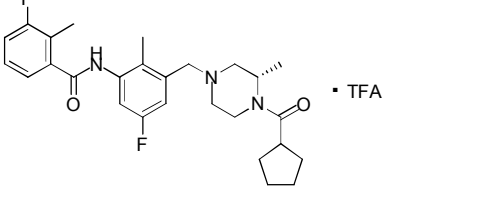
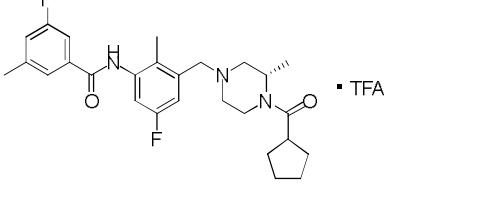
45 E42:(S)-N-(3-((4-(ciclopentancarboxil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-5-fluoro-2-metilfenil)-3,5-difluorobenzamida, sal de ácido trifluoroacético

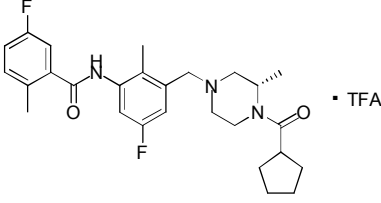
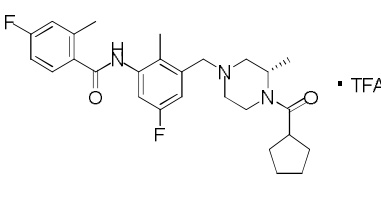
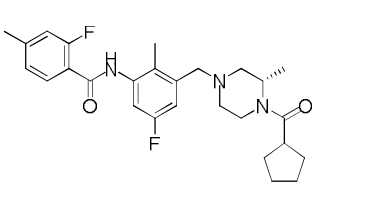
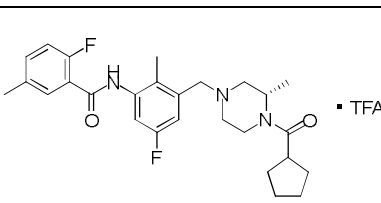
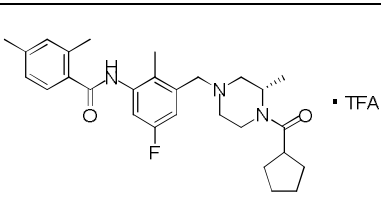
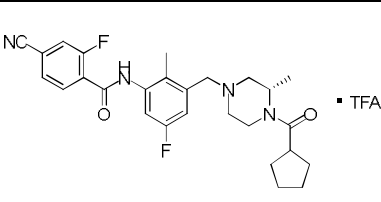
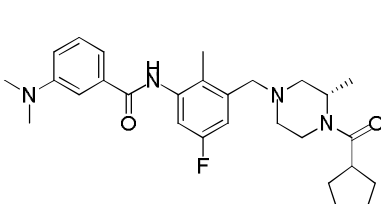
- E43:(S)-N-(3-((4-(ciclopentancarboxil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-5-fluoro-2-metilfenil)-3-fluoro-2-metilbenzamida, sal de ácido trifluoroacético
- E44:(S)-N-(3-((4-(ciclopentancarboxil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-5-fluoro-2-metilfenil)-3-fluoro-5-metilbenzamida, sal de ácido trifluoroacético
- 5 E45:(S)-N-(3-((4-(ciclopentancarboxil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-5-fluoro-2-metilfenil)-5-fluoro-2-metilbenzamida, sal de ácido trifluoroacético
- E46:(S)-N-(3-((4-(ciclopentancarboxil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-5-fluoro-2-metilfenil)-5-fluoro-2-metilbenzamida, sal de ácido trifluoroacético
- E47:(S)-N-(3-((4-(ciclopentancarboxil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-5-fluoro-2-metilfenil)-2-fluoro-4-metilbenzamida
- 10 E48:(S)-N-(3-((4-(ciclopentancarboxil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-5-fluoro-2-metilfenil)-2-fluoro-5-metilbenzamida, sal de ácido trifluoroacético
- E49:(S)-N-(3-((4-(ciclopentancarboxil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-5-fluoro-2-metilfenil)-2,4-dimetilbenzamida, sal de ácido trifluoroacético
- 15 E50:(S)-4-ciano-N-(3-((4-(ciclopentancarboxil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-5-fluoro-2-metilfenil)-2-fluorobenzamida, sal de ácido trifluoroacético
- E51:(S)-N-(3-((4-(ciclopentancarboxil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-5-fluoro-2-metilfenil)-3-(dimetilamino)benzamida
- E52:(S)-N-(3-((4-(ciclopentancarboxil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-5-fluoro-2-metilfenil)-2,3-dimetilbenzamida
- E53:(S)-4-ciano-N-(3-((4-(ciclopentancarboxil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-5-fluoro-2-metilfenil)-3-fluorobenzamida, sal de ácido trifluoroacético
- 20 E54:(S)-N-(3-((4-(ciclopentancarboxil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-5-fluoro-2-metilfenil)pirimidin-5-carboxamida
- E55:(S)-N-(3-((4-(ciclopentancarboxil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-5-fluoro-2-metilfenil)imidazo[1,2-a]piridin-2-carboxamida, sal de ácido trifluoroacético
- E56:(S)-3-ciano-N-(3-((4-(ciclopentancarboxil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-5-fluoro-2-metilfenil)-4-metilbenzamida, sal de ácido trifluoroacético
- 25 E57:(S)-N-(3-((4-(ciclopentancarboxil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-5-fluoro-2-metilfenil)-6-etilnicotinamida
- E58:(S)-3-ciano-N-(3-((4-(ciclopentancarboxil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-5-fluoro-2-metilfenil)-4-fluorobenzamida

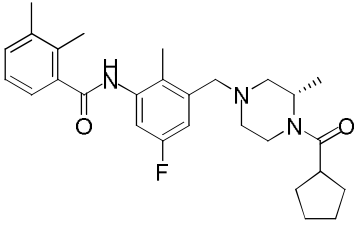
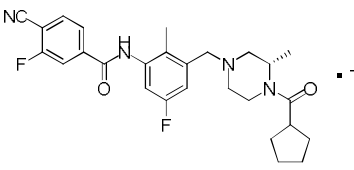
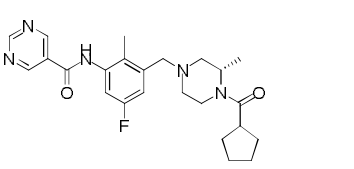
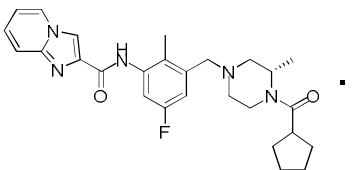
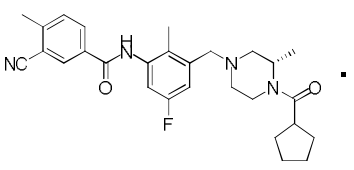
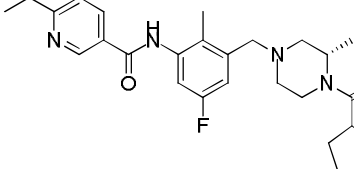
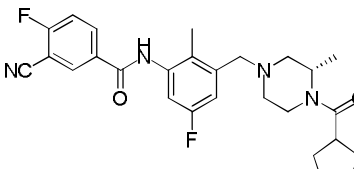
Ejemplo	Estructura	Caracterización
E21		^1H RMN (400 MHz, MeOD- d_4) δ 1,14 – 1,43 (m, 3H), 1,53 – 2,09 (m, 9H), 2,10 – 2,25 (m, 1H), 2,29 (s, 3H), 2,65 – 3,13 (m, 7H), 3,37 – 3,58 (m, 2H), 3,77 – 3,94 (m, 0,5H), 4,19 – 4,41 (m, 1H), 4,67 (brs, 0,5H), 6,88 (d, 2H), 7,33 (d, 1H), 7,94 (s, 1H), 8,42 (s, 1H). ^{19}F RMN (376 MHz, MeOD- d_4) δ -120,7. MS (ESI) $\text{C}_{26}\text{H}_{33}\text{FN}_4\text{O}_2$ requiere: 452, experimental 453 ($\text{M}+\text{H}^+$).
E22		^1H RMN (400 MHz, MeOD- d_4) δ 1,15 – 1,42 (m, 3H), 1,47 – 2,10 (m, 9H), 2,10 – 2,28 (m, 1H), 2,38 (s, 3H), 2,64 (s, 3H), 2,69 – 3,09 (m, 4H), 3,35–3,60 (m, 3H), 3,83 (d, 0,5H), 4,22 – 4,40 (m, 1H), 4,67 (brs, 0,5H), 6,93 (dd, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,81 (dd, 1H), 7,90 (t, 1H), 8,01 (d, 1H). ^{19}F RMN (376 MHz, MeOD- d_4) δ -118,5. MS (ESI) $\text{C}_{26}\text{H}_{33}\text{FN}_4\text{O}_2$ requiere: 452, experimental 453 ($\text{M}+\text{H}^+$).
E23		^1H RMN (400 MHz, MeOD- d_4) δ 1,18 – 1,42 (m, 3H), 1,54 – 2,26 (m, 10H), 2,35 (s, 3H), 2,71 – 3,09 (m, 4H), 3,35 – 3,58 (m, 3H), 3,78 – 3,91 (m, 0,5H), 4,23 – 4,39 (m, 1H), 4,67 (brs, 0,5H), 6,93 (d, 1H), 7,34 – 7,45 (m, 1H), 7,87 – 7,97 (m, 1H), 8,37 (d, 1H), 9,33 (d, 1H). ^{19}F RMN (376 MHz, MeOD- d_4) δ -121,1. MS (ESI) $\text{C}_{24}\text{H}_{33}\text{FN}_5\text{O}_2$ requiere: 439,

		experimental 440 (M+H ⁺).
E24		¹ H RMN (400 MHz, MeOD- <i>d</i> ₄) δ 1,15 – 1,53 (m, 3H), 1,54 – 1,99 (m, 8H), 2,38 (s, 3H), 2,80 (s, 3H), 2,88 (s, 3H), 2,93 – 3,24 (m, 3H), 3,34 – 3,69 (m, 3H), 4,06 – 4,27 (m, 1H), 4,36 (s, 2H), 4,62 (brs, 1H), 7,33 (dd, 1H), 7,42 – 7,52 (m, 1H), 7,79 (d, 1H), 8,57 (d, 1H). ¹⁹ F RMN (376 MHz, MeOD- <i>d</i> ₄) δ -77,2, -116,9. MS (ESI) C ₂₇ H ₃₅ FN ₄ O ₂ requiere: 466, experimental 467 (M+H ⁺).
E25		¹ H RMN (400 MHz, MeOD- <i>d</i> ₄) δ 1,19 – 1,52 (m, 3H), 1,54 – 1,99 (m, 8H), 2,35 (s, 3H), 2,81 (s, 3H), 2,89 – 3,28 (m, 3H), 3,35 – 3,70 (m, 3H), 4,10 – 4,30 (m, 1H), 4,41 (s, 2H), 4,64 (brs, 1H), 7,37 (d, 2H), 8,09 (d, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,80 (d, 1H). ¹⁹ F RMN (376 MHz, MeOD- <i>d</i> ₄) δ -77,1, -116,8. MS (ESI) C ₂₆ H ₃₃ FN ₄ O ₂ requiere: 452, experimental 453 (M+H ⁺).
E26		¹ H RMN (400 MHz, MeOD- <i>d</i> ₄) δ 1,11 – 1,42 (m, 3H), 1,48 – 1,87 (m, 8H), 1,87 – 2,23 (m, 2H), 2,33 (s, 3H), 2,63 – 3,08 (m, 4H), 3,35 – 3,55 (m, 2H), 3,81 (d, 0,5H), 4,07 (s, 3H), 4,18 – 4,39 (m, 1H), 4,55 – 4,72 (m, 0,5H), 6,88 (d, 1H), 7,12 (t, 1H), 7,21 (d, 1H), 7,55 (t, 1H), 7,82 (d, 1H), 8,08 (d, 1H). ¹⁹ F RMN (376 MHz, MeOD- <i>d</i> ₄) δ -118,5. MS (ESI) C ₂₇ H ₃₄ FN ₃ O ₃ requiere: 467, experimental 468 (M+H ⁺).
E27		¹ H RMN (400 MHz, MeOD- <i>d</i> ₄) δ 1,20 – 1,51 (m, 3H), 1,56 – 1,99 (m, 8H), 2,33 (s, 3H), 2,93 – 3,26 (m, 3,5H), 3,35 – 3,63 (m, 3H), 4,19 (d, 0,5H), 4,41 (s, 2H), 4,65 (brs, 1H), 7,34 (d, 2H), 7,93 (d, 2H), 8,13 (d, 2H). ¹⁹ F RMN (376 MHz, MeOD- <i>d</i> ₄) δ -78,8, -118,4. MS (ESI) C ₂₇ H ₃₁ FN ₄ O ₂ requiere: 462, experimental 463 (M+H ⁺).
E28		¹ H RMN (400 MHz, MeOD- <i>d</i> ₄) δ 1,19 – 1,43 (m, 3H), 1,53 – 1,98 (m, 8H), 1,98 – 2,30 (m, 5H), 2,71 – 3,11 (m, 4H), 3,35 – 3,65 (m, 3H), 3,86 (d, 0,5H), 4,25 – 4,40 (m, 1H), 4,60 (s, 2H), 4,68 (brs, 0,5H), 6,99 – 7,11 (m, 1H), 7,23 – 7,41 (m, 1H), 7,78 – 7,98 (m, 3H), 8,07 – 8,17 (m, 1H). ¹⁹ F RMN (376 MHz, MeOD- <i>d</i> ₄) δ -118,8. MS (ESI) C ₂₇ H ₃₁ FN ₄ O ₂ requiere: 462, experimental 463 (M+H ⁺).
E29		¹ H RMN (400 MHz, MeOD- <i>d</i> ₄) δ 1,17 – 1,50 (m, 3H), 1,55 – 1,98 (m, 8H), 2,31 (s, 3H), 2,69 – 3,20 (m, 4H), 3,33 – 3,63 (m, 2H), 4,03 – 4,37 (m, 2,5H), 4,58 (brs, 0,5H), 7,28 (d, 2H), 7,54 (t, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,92 (d, 1H), 8,00 (s, 1H). ¹⁹ F RMN (376 MHz, MeOD- <i>d</i> ₄) δ -77,0, -117,4. MS (ESI) C ₂₆ H ₃₁ ClFN ₃ O ₂ requiere: 471, experimental 472 (M+H ⁺).
E30		¹ H RMN (400 MHz, MeOD- <i>d</i> ₄) δ 1,22 – 1,48 (m, 3H), 1,54 – 1,99 (m, 8H), 2,32 (s, 3H), 2,83 – 3,24 (m, 4H), 3,34 – 3,62 (m, 3H), 4,16 (d, 0,5H), 4,36 (brs, 2H), 4,62 (brs, 0,5H), 7,31 (t, 2H), 7,46 (q, 1H), 7,82 – 8,01 (m, 2H). ¹⁹ F RMN (376 MHz, MeOD- <i>d</i> ₄) δ -77,2, -117,3, -134,7 (d), -139,06 (d). MS (ESI) C ₂₆ H ₃₀ F ₃ N ₃ O ₂ requiere: 473, experimental 474 (M+H ⁺).

E31		^1H RMN (400 MHz, MeOD- d_4) δ 1,20 – 1,50 (m, 3H), 1,56 – 1,99 (m, 8H), 2,34 (s, 3H), 2,79 (s, 6H), 2,83 – 3,28 (m, 5H), 3,41 – 3,66 (m, 1H), 4,00 – 4,34 (m, 3H), 4,55 (brs, 1H), 7,24 – 7,37 (m, 2H), 8,01 (s, 2H). ^{19}F RMN (376 MHz, MeOD- d_4) δ -78,6, -118,9. MS (ESI) $\text{C}_{27}\text{H}_{35}\text{FN}_4\text{O}_2$, require: 466, experimental 467 ($\text{M}+\text{H}^+$).
E32		^1H RMN (400 MHz, MeOD- d_4) δ 1,23 – 1,50 (m, 3H), 1,55 – 2,00 (m, 8H), 2,32 (s, 3H), 2,88 – 3,25 (m, 3,5H), 3,34 – 3,67 (m, 3H), 4,01 (s, 3H), 4,18 (d, 0,5H), 4,39 (brs, 2H), 4,64 (brs, 1H), 6,93 (d, 1H), 7,25 – 7,37 (m, 2H), 8,23 (dd, 1H), 8,81 (d, 1H). ^{19}F RMN (376 MHz, MeOD- d_4) δ -77,1, -117,1. MS (ESI) $\text{C}_{26}\text{H}_{33}\text{FN}_4\text{O}_3$ require: 468, experimental 469 ($\text{M}+\text{H}^+$).
E33		^1H RMN (400 MHz, MeOD- d_4) δ 1,16 – 1,41 (m, 3H), 1,52 – 1,94 (m, 8H), 1,94 – 2,24 (m, 2H), 2,27 (s, 3H), 2,66 – 3,09 (m, 3,5H), 3,35 – 3,57 (m, 2,5H), 3,62 (s, 3H), 3,84 (d, 0,5H), 4,21 – 4,37 (m, 1H), 4,49 (s, 1H), 4,67 (brs, 0,5H), 6,76 (d, 1H), 6,97 – 7,14 (m, 3H), 7,78 (d, 1H). ^{19}F RMN (376 MHz, MeOD- d_4) δ -119,3. MS (ESI) $\text{C}_{26}\text{H}_{33}\text{FN}_4\text{O}_3$ require: 468, experimental 469 ($\text{M}+\text{H}^+$).
E34		^1H RMN (400 MHz, MeOD- d_4) δ 1,16 – 1,45 (m, 3H), 1,54 – 1,98 (m, 8H), 1,98 – 2,28 (m, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 2,70 – 3,12 (m, 3,5H), 3,35 – 3,59 (m, 2,5H), 3,86 (d, 0,5H), 4,23 – 4,41 (m, 1H), 4,69 (brs, 0,5H), 7,05 – 7,15 (m, 2H), 7,42 (t, 1H), 7,67 (d, 1H), 7,72 (d, 1H). ^{19}F RMN (376 MHz, MeOD- d_4) δ -118,6, -119,5. MS (ESI) $\text{C}_{27}\text{H}_{33}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_2$ require: 469, experimental 470 ($\text{M}+\text{H}^+$).
E35		^1H RMN (400 MHz, MeOD- d_4) δ 1,31 (brs, 3H), 1,54 – 1,99 (m, 8H), 2,43 (s, 3H), 2,82 (s, 3H), 2,91 – 3,28 (m, 4H), 3,35 – 3,69 (m, 2,5H), 4,19 (brs, 0,5H), 4,42 (s, 2H), 4,64 (brs, 0,5H), 4,94 (brs, 0,5H), 7,26 (d, 1H), 7,82 – 7,91 (m, 2H), 8,31 (d, 1H). ^{19}F RMN (376 MHz, MeOD- d_4) δ -77,2, -116,4. MS (ESI) $\text{C}_{25}\text{H}_{32}\text{FN}_5\text{O}_2$ require: 453, experimental 454 ($\text{M}+\text{H}^+$).
E36		^1H RMN (400 MHz, MeOD- d_4) δ 1,16 – 1,40 (m, 4H), 1,50 – 1,94 (m, 9H), 1,94 – 2,29 (m, 3H), 2,36 (s, 3H), 2,68 (s, 3H), 2,70 – 3,10 (m, 4H), 3,35 – 3,60 (m, 3H), 3,84 (d, 0,5H), 4,20 – 4,37 (m, 1H), 4,50 (s, 1,5H), 7,00 (d, 1H), 7,63 (d, 1H), 8,65 (s, 1H), 9,21 (s, 1H). ^{19}F RMN (376 MHz, MeOD- d_4) δ -118,7. MS (ESI) $\text{C}_{25}\text{H}_{32}\text{FN}_5\text{O}_2$ require: 453, experimental 454 ($\text{M}+\text{H}^+$).
E37		^1H RMN (400 MHz, MeOD- d_4) δ 1,17 – 1,44 (m, 3H), 1,53 – 1,95 (m, 8H), 1,95 – 2,26 (m, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,44 (s, 3H), 2,65 – 3,09 (m, 3H), 3,35 – 3,60 (m, 3H), 3,84 (d, 0,5H), 4,22 – 4,38 (m, 1H), 4,67 (brs, 0,5H), 7,04 (dd, 2H), 7,39 (d, 2H), 7,72 – 7,78 (m, 1H), 7,79 (s, 1H). ^{19}F RMN (376 MHz, MeOD- d_4) δ -76,9, -119,8. MS (ESI) $\text{C}_{27}\text{H}_{34}\text{FN}_3\text{O}_2$ require: 451, experimental 452 ($\text{M}+\text{H}^+$).

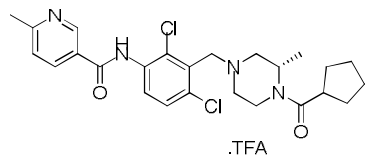
E38		¹ H RMN (400 MHz, MeOD- <i>d</i> ₄) δ 1,16 – 1,42 (m, 3H), 1,54 – 1,94 (m, 8H), 1,94 – 2,27 (m, 2H), 2,32 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 2,45 (s, 3H), 2,65 – 3,08 (m, 4H), 3,33 – 3,59 (m, 3H), 3,84 (d, 0,5H), 4,20 – 4,38 (m, 1H), 4,67 (brs, 0,5H), 7,05 (d, 1H), 7,10 – 7,24 (m, 3H), 7,37 (s, 1H). ¹⁹ F RMN (376 MHz, MeOD- <i>d</i> ₄) δ -119,4. MS (ESI) C ₂₈ H ₃₆ FN ₃ O ₂ requiere: 465, experimental 466 (M+H ⁺).
E39		¹ H RMN (400 MHz, MeOD- <i>d</i> ₄) δ 1,18 – 1,50 (m, 3H), 1,54 – 2,01 (m, 8H), 2,36 (s, 3H), 2,56 – 3,25 (m, 5H), 3,41 – 3,63 (m, 1H), 4,11 (brs, 2,5H), 4,53 (brs, 1,5H), 7,22 (d, 1H), 7,27 – 7,37 (m, 1H), 7,41 (d, 1H), 7,45 – 7,55 (m, 1H), 7,60 (t, 1H). ¹⁹ F RMN (376 MHz, MeOD- <i>d</i> ₄) δ -77,2, -117,4, -139,8 (d), -141,8 (d). MS (ESI) C ₂₆ H ₃₀ F ₃ N ₃ O ₂ requiere: 473, experimental 474 (M+H ⁺).
E40		¹ H RMN (400 MHz, MeOD- <i>d</i> ₄) δ 1,15 – 1,44 (m, 3H), 1,51 – 1,94 (m, 8H), 1,94 – 2,28 (m, 2H), 2,32 (s, 3H), 2,67 – 3,09 (m, 4H), 3,34 – 3,60 (m, 2,5H), 3,84 (d, 0,5H), 4,21 – 4,39 (m, 1H), 4,40 – 4,72 (m, 1H), 7,04 (dd, 1H), 7,07 – 7,20 (m, 2H), 7,30 (d, 1H), 7,85 – 7,98 (m, 1H). ¹⁹ F RMN (376 MHz, MeOD- <i>d</i> ₄) δ -106,6 (d), -110,7 (d), -119,2. MS (ESI) C ₂₆ H ₃₀ F ₃ N ₃ O ₂ requiere: 473, experimental 474 (M+H ⁺).
E41		¹ H RMN (400 MHz, MeOD- <i>d</i> ₄) δ 1,16 – 1,42 (m, 3H), 1,54 – 1,96 (m, 8H), 1,96 – 2,26 (m, 2H), 2,32 (s, 3H), 2,67 – 3,10 (m, 3,5H), 3,34 – 3,44 (m, 0,5H), 3,44 – 3,59 (m, 2H), 3,84 (d, 0,5H), 4,20 – 4,41 (m, 1H), 4,67 (brs, 0,5H), 7,00 – 7,10 (m, 1H), 7,25 – 7,39 (m, 3H), 7,50 – 7,61 (m, 1H). ¹⁹ F RMN (376 MHz, MeOD- <i>d</i> ₄) δ -119,2, -119,7 (d), -121,2 (d). MS (ESI) C ₂₆ H ₃₀ F ₃ N ₃ O ₂ requiere: 473, experimental 474 (M+H ⁺).
E42		¹ H RMN (400 MHz, MeOD- <i>d</i> ₄) δ 1,21 – 1,48 (m, 3H), 1,55 – 1,98 (m, 8H), 2,31 (s, 3H), 2,59 – 3,27 (m, 5H), 3,42 – 3,60 (m, 1H), 4,16 (brs, 3H), 4,55 (brs, 1,5H), 4,82 – 4,97 (m, 0,5H), 7,20 – 7,30 (m, 3H), 7,56 – 7,63 (m, 2H). ¹⁹ F RMN (376 MHz, MeOD- <i>d</i> ₄) δ -77,15, -77,18, -110,2, -117,6. MS (ESI) C ₂₆ H ₃₀ F ₃ N ₃ O ₂ requiere: 473, experimental 474 (M+H ⁺).
E43		¹ H RMN (400 MHz, MeOD- <i>d</i> ₄) δ 1,20 – 1,49 (m, 3H), 1,56 – 1,98 (m, 8H), 2,37 (s, 3H), 2,40 (d, 3H), 2,90 – 3,25 (m, 3,5H), 3,34 – 3,64 (m, 3H), 4,19 (brs, 0,5H), 4,37 (s, 2H), 4,52 – 4,73 (m, 1H), 7,22 (t, 1H), 7,26 – 7,46 (m, 4H). ¹⁹ F RMN (376 MHz, MeOD- <i>d</i> ₄) δ -77,2, -117,0, -117,5. MS (ESI) C ₂₇ H ₃₃ F ₂ N ₃ O ₂ requiere: 469, experimental 470 (M+H ⁺).
E44		¹ H RMN (400 MHz, MeOD- <i>d</i> ₄) δ 1,20 – 1,51 (m, 3H), 1,55 – 2,01 (m, 8H), 2,32 (s, 3H), 2,46 (s, 3H), 2,79 – 3,19 (m, 3,5H), 3,34 – 3,65 (m, 2H), 4,05 – 4,39 (m, 3H), 4,49 – 4,68 (m, 1H), 4,82 – 5,03 (m, 0,5H), 7,21 (d, 1H), 7,24 – 7,32 (m, 2H), 7,50 (d, 1H), 7,64 (s, 1H). ¹⁹ F RMN (376 MHz, MeOD- <i>d</i> ₄) δ -77,2, -115,1, -117,4. MS (ESI) C ₂₇ H ₃₃ F ₂ N ₃ O ₂ requiere: 469, experimental 470 (M+H ⁺).

E45	 <p>• TFA</p>	¹ H RMN (400 MHz, MeOD- <i>d</i> ₄) δ 1,20 – 1,49 (m, 3H), 1,55 – 1,99 (m, 8H), 2,36 (s, 3H), 2,47 (s, 3H), 2,75 – 3,22 (m, 3,5H), 3,35 – 3,63 (m, 2H), 4,04 – 4,40 (m, 3H), 4,44 – 4,69 (m, 2H), 4,83 – 5,05 (m, 0,5H), 7,16 (td, 1H), 7,27 (dd, 1H), 7,30 – 7,39 (m, 3H). ¹⁹ F RMN (376 MHz, MeOD- <i>d</i> ₄) δ -77,2, -117,2, -119,0. MS (ESI) C ₂₇ H ₃₃ F ₂ N ₃ O ₂ require: 469, experimental 470 (M+H ⁺).
E46	 <p>• TFA</p>	¹ H RMN (400 MHz, MeOD- <i>d</i> ₄) δ 1,18 – 1,50 (m, 3H), 1,54 – 1,98 (m, 8H), 2,36 (s, 3H), 2,52 (s, 3H), 2,82 – 3,23 (m, 3,5H), 3,32 – 3,67 (m, 3H), 4,15 (brs, 0,5H), 4,31 (s, 2H), 4,63 (brs, 1H), 7,01 – 7,13 (m, 2H), 7,28 (dd, 1H), 7,31 – 7,39 (m, 1H), 7,63 (dd, 1H). ¹⁹ F RMN (376 MHz, MeOD- <i>d</i> ₄) δ -77,2, -112,5, -117,3. MS (ESI) C ₂₇ H ₃₃ F ₂ N ₃ O ₂ require: 469, experimental 470 (M+H ⁺).
E47		¹ H RMN (400 MHz, MeOD- <i>d</i> ₄) δ 1,17 – 1,43 (m, 3H), 1,51 – 1,94 (m, 8H), 1,94 – 2,28 (m, 2H), 2,31 (s, 3H), 2,43 (s, 3H), 2,67 – 3,08 (m, 3,5H), 3,32 – 3,43 (m, 0,5H), 3,43 – 3,58 (m, 2H), 3,83 (d, 0,5H), 4,22 – 4,37 (m, 1H), 4,49 (brs, 0,5H), 4,67 (brs, 1H), 7,02 (dd, 1H), 7,11 (d, 1H), 7,16 (d, 1H), 7,33 (d, 1H), 7,76 (t, 1H). ¹⁹ F RMN (376 MHz, MeOD- <i>d</i> ₄) δ -116,0, -119,2. MS (ESI) C ₂₇ H ₃₃ F ₂ N ₃ O ₂ require: 469, experimental 470 (M+H ⁺).
E48	 <p>• TFA</p>	¹ H RMN (400 MHz, MeOD- <i>d</i> ₄) δ 1,17 – 1,50 (m, 3H), 1,55 – 2,01 (m, 8H), 2,35 (s, 3H), 2,40 (s, 3H), 2,46 – 2,93 (m, 2H), 2,96 – 3,27 (m, 4H), 3,48 (brs, 1H), 3,81 – 4,22 (m, 2,5H), 4,49 (brs, 0,5H), 7,09 – 7,26 (m, 2H), 7,34 – 7,48 (m, 2H), 7,61 – 7,72 (m, 1H). ¹⁹ F RMN (376 MHz, MeOD- <i>d</i> ₄) δ -77,0, -118,7, -120,8. MS (ESI) C ₂₇ H ₃₃ F ₂ N ₃ O ₂ require: 469, experimental 470 (M+H ⁺).
E49	 <p>• TFA</p>	¹ H RMN (400 MHz, MeOD- <i>d</i> ₄) δ 1,21 – 1,50 (m, 3H), 1,56 – 2,00 (m, 8H), 2,36 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 2,48 (s, 3H), 2,74 – 3,24 (m, 4H), 3,36 – 3,66 (m, 2H), 4,14 (brs, 0,5H), 4,29 (s, 2H), 4,59 (brs, 1H), 7,10 – 7,18 (m, 2H), 7,27 (d, 1H), 7,33 (d, 1H), 7,48 (d, 1H). ¹⁹ F RMN (376 MHz, MeOD- <i>d</i> ₄) δ -77,1, -117,3. MS (ESI) C ₂₈ H ₃₆ FN ₃ O ₂ require: 465, experimental 466 (M+H ⁺).
E50	 <p>• TFA</p>	¹ H RMN (400 MHz, MeOD- <i>d</i> ₄) δ 1,33 (brs, 3H), 1,55 – 1,98 (m, 8H), 2,37 (s, 3H), 2,97 – 3,30 (m, 3H), 3,37 – 3,70 (m, 3H), 4,21 (brs, 0,5H), 4,46 (s, 2H), 4,64 (brs, 0,5H), 7,34 (dd, 1H), 7,45 – 7,53 (m, 1H), 7,75 (dd, 2H), 7,98 (t, 1H). ¹⁹ F RMN (376 MHz, MeOD- <i>d</i> ₄) δ -77,2, -113,0, -116,6. MS (ESI) C ₂₇ H ₃₀ F ₂ N ₄ O ₂ require: 480, experimental 481 (M+H ⁺).
E51		¹ H RMN (400 MHz, MeOD- <i>d</i> ₄) δ 1,17 – 1,43 (m, 3H), 1,54 – 1,93 (m, 8H), 1,95 – 2,26 (m, 2H), 2,29 (s, 3H), 2,69 – 2,80 (m, 1H), 2,85 (d, 1H), 3,01 (s, 7H), 3,34 – 3,43 (m, 0,5H), 3,45 – 3,57 (m, 2H), 3,84 (d, 0,5H), 4,21 – 4,38 (m, 1H), 4,50 (s, 1H), 4,67 (brs, 1H), 6,98 (dd, 1H), 7,05 (dd, 1H), 7,11 (dd, 1H), 7,23 – 7,37 (m, 3H). ¹⁹ F RMN (376 MHz, MeOD- <i>d</i> ₄) δ -119,6. MS (ESI) C ₂₈ H ₃₇ FN ₄ O ₂ require: 480, experimental 481 (M+H ⁺).

E52		^1H RMN (400 MHz, MeOD- d_4) δ 1,16 – 1,41 (m, 3H), 1,53 – 1,95 (m, 8H), 1,95 – 2,26 (m, 2H), 2,32 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 2,40 (s, 3H), 2,68 – 3,08 (m, 3,5H), 3,34 – 3,44 (m, 0,5H), 3,44 – 3,60 (m, 2H), 3,84 (d, 0,5H), 4,23 – 4,39 (d, 1H), 4,74 (brs, 0,5H), 7,01 – 7,10 (m, 1H), 7,14 – 7,24 (m, 2H), 7,28 (d, 1H), 7,35 (d, 1H). ^{19}F RMN (376 MHz, MeOD- d_4) δ -119,5. MS (ESI) $\text{C}_{28}\text{H}_{36}\text{FN}_3\text{O}_2$ require: 465, experimental 466 ($\text{M}+\text{H}^+$).
E53	 • TFA	^1H RMN (400 MHz, MeOD- d_4) δ 1,18 – 1,50 (m, 3H), 1,53 – 1,97 (m, 8H), 2,32 (s, 3H), 2,70 – 3,20 (m, 4H), 3,34 – 3,42 (m, 1H), 3,44 – 3,62 (m, 1H), 4,04 – 4,39 (m, 3H), 4,62 (brs, 1H), 7,30 (d, 2H), 7,91 – 8,00 (m, 3H). ^{19}F RMN (376 MHz, MeOD- d_4) δ -77,2, -108,5, -117,2. MS (ESI) $\text{C}_{27}\text{H}_{30}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_2$ require: 480, experimental 481 ($\text{M}+\text{H}^+$).
E54		^1H RMN (400 MHz, MeOD- d_4) δ 1,17 – 1,43 (m, 3H), 1,50 – 1,96 (m, 8H), 1,96 – 2,28 (m, 2H), 2,31 (s, 3H), 2,68 – 3,09 (m, 3,5H), 3,34 – 3,45 (m, 0,5H), 3,45 – 3,61 (m, 2H), 3,85 (d, 0,5H), 4,23 – 4,38 (m, 1H), 4,49 (s, 1H), 4,68 (brs, 0,5H), 7,13 (ddd, 2H), 9,29 (s, 2H), 9,33 (s, 1H). ^{19}F RMN (376 MHz, MeOD- d_4) δ -119,2. MS (ESI) $\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{FN}_5\text{O}_2$ require: 439, experimental 440 ($\text{M}+\text{H}^+$).
E55	 • TFA	^1H RMN (400 MHz, MeOD- d_4) δ 1,16 – 1,52 (m, 3H), 1,54 – 1,98 (m, 8H), 2,42 (s, 3H), 2,96 – 3,28 (m, 3H), 3,35 – 3,72 (m, 3H), 4,21 (brs, 1H), 4,44 (s, 2H), 4,68 (brs, 1H), 7,18 – 7,34 (m, 2H), 7,62 – 7,82 (m, 3H), 8,56 – 8,71 (m, 2H). ^{19}F RMN (376 MHz, MeOD- d_4) δ -77,2, -77,3, -116,5. MS (ESI) $\text{C}_{27}\text{H}_{32}\text{FN}_5\text{O}_2$ require: 477, experimental 478 ($\text{M}+\text{H}^+$).
E56	 • TFA	^1H RMN (400 MHz, MeOD- d_4) δ 1,18 – 1,52 (m, 3H), 1,52 – 1,99 (m, 8H), 2,32 (s, 3H), 2,63 (s, 3H), 2,95 – 3,26 (m, 4H), 3,35 – 3,67 (m, 3H), 4,20 (brs, 1H), 4,40 (s, 2H), 4,65 (s, 1H), 7,32 (dq, 2H), 7,61 (d, 1H), 8,15 (dd, 1H), 8,28 (d, 1H). ^{19}F RMN (376 MHz, MeOD- d_4) δ -77,2, -117,0. MS (ESI) $\text{C}_{28}\text{H}_{33}\text{FN}_4\text{O}_2$ require: 476, experimental 477 ($\text{M}+\text{H}^+$).
E57		^1H RMN (400 MHz, MeOD- d_4) δ 1,16 – 1,43 (m, 6H), 1,54 – 1,95 (m, 8H), 1,95 – 2,27 (m, 2H), 2,29 (s, 3H), 2,68 – 3,10 (m, 5,5H), 3,34 – 3,44 (m, 0,5H), 3,44 – 3,59 (m, 2H), 3,84 (d, 0,5H), 4,20 – 4,39 (m, 1H), 4,67 (brs, 0,5H), 7,10 (dd, 2H), 7,47 (d, 1H), 8,29 (dd, 1H), 9,02 (s, 1H). ^{19}F RMN (376 MHz, MeOD- d_4) δ -119,4. MS (ESI) $\text{C}_{27}\text{H}_{35}\text{FN}_4\text{O}_2$ require: 466, experimental 467 ($\text{M}+\text{H}^+$).
E58		^1H RMN (400 MHz, MeOD- d_4) δ 1,15 – 1,43 (m, 3H), 1,53 – 1,90 (m, 8H), 1,90 – 2,25 (m, 2H), 2,29 (s, 3H), 2,68 – 3,11 (m, 3,5H), 3,33 – 3,46 (m, 0,5H), 3,46 – 3,60 (m, 2H), 3,85 (d, 0,5H), 4,22 – 4,39 (m, 1H), 4,59 (s, 0,5H), 4,67 (brs, 0,5H), 7,04 – 7,15 (m, 2H), 7,54 (t, 1H), 8,29 – 8,36 (m, 1H), 8,39 (dd, 1H). ^{19}F RMN (376 MHz, MeOD- d_4) δ -107,6, -121,7. MS (ESI) $\text{C}_{27}\text{H}_{30}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_2$ require: 480, experimental 481 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Ejemplo 59

(S)-N-(2,4-dicloro-3-((4-(ciclopentancarboxil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)fenil)-6-metilnicotinamida (E59)

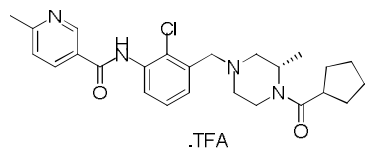


5 Dicloruro de oxalilo (34,3 mg, 0,270 mmol) se añadió a una suspensión de ácido 6-metilnicotínico (37,0 mg, 0,270 mmol) y cat. DMF (0,1 mL) en DCM (2 mL) a 0 °C y la reacción se agitó durante 1 hr. A continuación, la mezcla se concentró para dar el cloruro de acilo. A continuación, el cloruro de acilo se añadió a una solución de (S)-4-(3-amino-2,6-diclorobencil)-2-metilpiperazin-1-il(ciclopentil)metanona (100 mg, 0,270 mmol) en piridina (3 mL). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se purificó por MDAP para obtener el compuesto del título (8 mg). ¹H-RMN (MeOD-*d*₄, 400MHz): 1,34 (br. s., 3 H), 1,67 (m, 6 H), 1,84 (m, 3 H), 2,77 (br. s., 3 H), 3,04 (dt, 2 H), 3,19 (br. s., 1 H), 3,40 (br. s., 2 H), 4,48 (d, 3 H), 7,62 (d, 1 H), 7,80 (m, 2 H), 8,62 (m, 1 H), 9,14 (br. s., 1 H). δF (MeOD-*d*₄, 376MHz): -77,0, -114,0. MS (ES): C₂₅H₃₀Cl₂N₄O₂ requiere 488; experimental 489(M+H⁺).

10

Ejemplo 60

(S)-N-(2-cloro-3-((4-(ciclopentancarboxil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)fenil)-6-metilnicotinamida, sal de ácido trifluoroacético (E60)



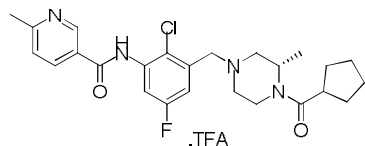
15 A la solución de ácido 6-metilnicotínico (1,5 g, 10,94 mmol) en DCM (40 mL) con algunas gotas de DMF se añadió cloruro de oxalilo (1,596 mL, 18,23 mmol) gota a gota. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante otras 2 hr. El disolvente se eliminó para obtener cloruro de 6-metilnicotinoilo, HCl (1,8 g), que se usó directamente para las siguientes reacciones. La mezcla de (S)-4-(3-amino-2-clorobencil)-2-metilpiperazin-1-il(ciclopentil)metanona (150 mg, 0,447 mmol), cloruro de 6-metilnicotinoilo, clorhidrato (94 mg, 0,491 mmol), and DIPEA (0,156 mL, 0,893 mmol) en DCM (3 mL) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se purificó por MDAP para obtener el compuesto del título (45 mg). ¹H-RMN (MeOD-*d*₄, 400MHz): 1,31 (br. s., 3 H), 1,66 (m, 6 H), 1,85 (m, 3 H), 2,77 (s, 3 H), 3,04 (m, 1 H), 3,49 (d, 1 H), 3,57 (d, 2 H), 4,22 (br. s., 0,5 H), 4,61 (m, 2,5 H), 7,55 (t, 1 H), 7,68 (d, 1 H), 7,84 (d, 1 H), 7,79 (d, 1 H), 8,63 (dd, 1 H), 9,14 (s, 1 H), δF (MeOD-*d*₄, 376MHz): -77,2. MS (ES): C₂₅H₃₁ClN₄O₂ requiere 454; experimental 455(M+H⁺).

20

25

Ejemplo 61

(S)-N-(2-cloro-3-((4-(ciclopentancarboxil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-5-fluorofenil)-6-metilnicotinamida, sal de ácido trifluoroacético (E61)



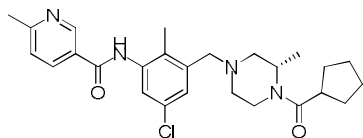
30 A la solución de ácido 6-metilnicotínico (2 g, 14,58 mmol) en DCM (50 mL) con algunas gotas de DMF se añadió cloruro de oxalilo (2,55 mL, 29,2 mmol) gota a gota a 0 °C usando baño de agua helada bajo agitación. Después de la adición, la mezcla de reacción resultante se agitó durante otras 3 hr. A continuación, el disolvente se eliminó por rotavapor para obtener cloruro de 6-metilnicotinoilo, clorhidrato (3,1 g), que se usó directamente sin ulterior purificación. A la mezcla de (S)-4-(3-amino-2-cloro-5-fluorobencil)-2-metilpiperazin-1-il(ciclopentil)metanona (200 mg, 0,565 mmol) y K₂CO₃ (156 mg, 1,130 mmol) en acetonitrilo (3 mL) se añadió cloruro de 6-metilnicotinoilo, clorhidrato (119 mg, 0,622 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción resultante se agitó durante la noche. El sólido se filtró y el filtrado se purificó por MDAP para obtener el compuesto del título (99 mg). ¹H-RMN (MeOD-*d*₄, 400MHz): 1,36 (br. s., 3 H), 1,69 (m, 5 H), 1,84 (m, 3 H), 2,78 (s, 3 H), 3,04 (dt, 2 H), 3,18 (dd, 1 H), 3,39 (d, 1 H), 3,48 (d, 1 H), 4,48 (m, 2 H), 7,48 (dd, 1 H), 7,80 (m, 2 H), 8,65 (dd, 1 H), 9,14 (m, 1 H). δF (MeOD-*d*₄, 376MHz): -77,3, -113,9. MS (ES): C₂₅H₃₀ClFN₄O₂ requiere 472; experimental 473(M+H⁺).

35

40

Ejemplo 62

(S)-N-(5-cloro-3-((4-(ciclopentancarbolil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-2-metilfenil)-6-metilnicotinamida (E62)



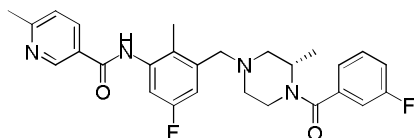
5 A la solución de ácido 6-metilnicotínico (2 g, 14,58 mmol) en DCM (50 mL) con algunas gotas de DMF se añadió cloruro de oxalilo (2,55 mL, 29,2 mmol) gota a gota a 0 °C usando baño de agua helada bajo agitación. Después de la adición, la mezcla de reacción resultante se agitó durante otras 3 hr. A continuación, el disolvente se eliminó por rotavapor para obtener cloruro de 6-metilnicotinoilo, clorhidrato (3,1 g), que se usó directamente sin ulterior purificación. A la mezcla de (S)-4-(3-amino-5-cloro-2-metilbencil)-2-metilpiperazin-1-il(ciclopentil)metanona (200 mg, 0,572 mmol) y K₂CO₃ (158 mg, 1,143 mmol) en acetonitrilo (3 mL) se añadió cloruro de 6-metilnicotinoilo, clorhidrato(121 mg, 0,629 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción resultante se agitó durante la noche. El sólido se filtró y el filtrado se purificó por MDAP para obtener el compuesto del título (62 mg). ¹H-RMN (MeOD-*d*₄, 400MHz): 1,23 (d, 2 H), 1,35 (d, 1 H), 1,62 (d, 2 H), 1,70 (br. s., 3 H), 1,80 (br. s., 3 H), 2,07 (m, 1 H), 2,20 (m, 1 H), 2,31 (m, 3 H), 2,62 (m, 3 H), 2,72 (m, 1 H), 2,84 (d, 1 H), 3,02 (d, 1 H), 3,50 (d, 3 H), 3,84 (m, 0,5 H), 4,30 (br. s., 1 H), 4,74 (m, 0,5 H), 7,30 (m, 1 H), 7,36 (d, 1 H), 7,46 (d, 1 H), 8,26 (dd, 1 H), 9,00 (m, 1 H). MS (ES): C₂₆H₃₃ClN₄O₂ requiere 468; experimental 469(M+H⁺).

10

15

Ejemplo 63 (Ejemplo de referencia)

(S)-N-(5-fluoro-3-((4-(3-fluorobenzoil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-2-metilfenil)-6-metilnicotinamida (E63)

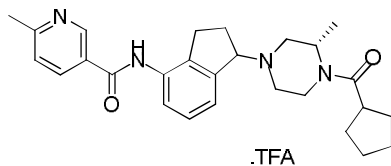


20 A una solución de ácido 6-metilnicotínico (76 mg, 0,556 mmol), HOBT (102 mg, 0,668 mmol) y EDC (128 mg, 0,668 mmol) en THF (8 mL) se añadió (S)-4-(3-amino-5-fluoro-2-metilbencil)-2-metilpiperazin-1-il(3-fluorofenil)metanona (200 mg, 0,556 mmol) en una carga. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El residuo se purificó por MDAP. El disolvente se liofilizó para dar el compuesto del título (75 mg). ¹H-RMN (MeOD-*d*₄, 400MHz): 1,30 (m, 4 H), 2,24 (br. s., 4 H), 2,58 (s, 5 H), 3,26 (br. s., 3 H), 4,51 (br. s., 2 H), 4,93 (br. s., 3 H), 7,24 (br. s., 4 H), 7,31 (br. s., 3 H), 7,51 (m, 3 H), 8,26 (d, 1 H), 9,04 (s, 1 H), 10,13 (br. s., 1 H). δF (MeOD-*d*₄, 376MHz): -110,9, -178,3. MS (ES): C₂₇H₂₈F₂N₄O₂ requiere 478; experimental 479(M+H⁺).

25

Ejemplo 64 (Ejemplo de referencia)

N-(1-((S)-4-(ciclopentancarbolil)-3-metilpiperazin-1-il)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)-6-metilnicotinamida (E64)

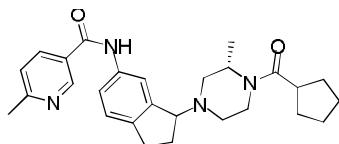


30 A la solución de ((2S)-4-(4-amino-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-2-metilpiperazin-1-il)(ciclopentil)metanona (100 mg, 0,305 mmol) y ácido 6-metilnicotínico (41,9 mg, 0,305 mmol) en DMF (10 mL) se añadió DIEA (0,107 mL, 0,611 mmol), HOBT (56,1 mg, 0,366 mmol) y luego EDC (70,2 mg, 0,366 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se neutralizó con metanol (10 mL) y se concentró. El residuo se purificó por MDAP para obtener el compuesto del título (29 mg). ¹H-RMN (MeOD-*d*₄, 400MHz): 1,35 (m, 4 H), 1,62 (br. s., 3 H), 1,70 (br. s., 3 H), 1,82 (m, 4 H), 2,60 (m, 2 H), 2,76 (m, 3 H), 2,98 (m, 4 H), 3,17 (m, 3 H), 3,40 (m, 1 H), 3,57 (br. s., 1 H), 3,67 (m, 1 H), 4,21 (br. s., 0,5 H), 4,67 (br. s., 0,5 H), 5,10 (m, 1 H), 7,46 (m, 1 H), 7,59 (d, 2 H), 7,86 (d, 1 H), 8,72 (d, 1 H), 9,17 (s, 1 H). δF (MeOD-*d*₄, 376MHz): -77,2. MS (ES): C₂₇H₃₄N₄O₂ requiere 446; experimental 447(M+H⁺).

35

Ejemplo 65 (Ejemplo de referencia)

N-(3-((S)-4-(ciclopentancarboxil)-3-metilpiperazin-1-il)-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)-6-metilnicotinamida, sal de ácido trifluoroacético (E65)

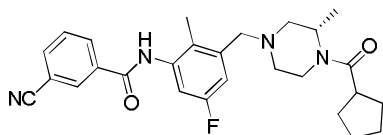


.TFA

- 5 A la solución de ((2S)-4-(6-amino-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-2-metilpiperazin-1-il)(ciclopentil)metanona (150 mg, 0,458 mmol) y ácido 6-metilnicotínico (126 mg, 0,916 mmol) en DMF (10 mL) se añadió DIPEA (0,160 mL, 0,916 mmol), 1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-ol hidrato (140 mg, 0,916 mmol) y luego clorhidrato de N1-(etilimino)metileno-N3,N3-dimetilpropan-1,3-diamina (176 mg, 0,916 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 hr. La mezcla de reacción se neutralizó con metanol (10 mL) y se concentró. El residuo se purificó por MDAP para obtener el compuesto del título (85 mg). ¹H-RMN (DMSO-*d*₆, 400MHz): 1,20 (dd, 2 H), 1,35 (m, 1 H), 1,51 (br. s., 6 H), 1,71 (m, 3 H), 2,57 (m, 4 H), 2,94 (m, 6 H), 3,43 (br. s., 2 H), 4,10 (br. s., 0,5 H), 4,51 (br. s., 1 H), 4,79 (br. s., 0,5H), 5,06 (m, 1 H), 7,39 (d, 1 H), 7,50 (d, 1 H), 7,64 (m, 1 H), 8,20 (br. s., 1 H), 8,28 (d, 1 H), 9,04 (s, 1 H), 10,54 (br. s., 1 H). δF (MeOD-*d*₄, 376MHz): -74,3. MS (ES): C₂₇H₃₄N₄O₂ requiere 446; experimental 447(M+H⁺).
- 10

Ejemplo 66

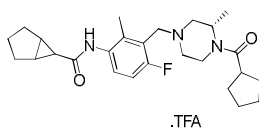
- 15 (S)-3-ciano-N-(3-((4-(ciclopentancarboxil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-5-fluoro-2-metilfenil)benzamida (E66)



- La mezcla de (S)-4-(3-amino-5-fluoro-2-metilbencil)-2-metilpiperazin-1-il)(ciclopentil)metanona (100 mg, 0,3 mmol), HATU (125 mg, 0,33 mmol), ácido 3-cianobenzoico (48,5 mg, 0,33 mmol) y DIPEA (116 mg, 0,9 mmol) en DCM (2 mL) y DMF (2 mL) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Después de eliminar la mayor parte del disolvente, el residuo se purificó por MDAP para obtener el compuesto del título (8 mg). ¹H-RMN (MeOD-*d*₄, 400MHz): 1,25 (m, 2 H), 1,35 (m, 1 H), 1,65 (m, 6 H), 1,81 (m, 3 H), 1,91 (br. s., 1 H), 2,07 (m, 1 H), 2,20 (m, 1 H), 2,29 (s, 3 H), 2,75 (m, 1 H), 2,86 (d, 1 H), 3,00 (m, 2 H), 3,39 (m, 1 H), 3,51 (m, 2 H), 3,85 (d, 0,5 H), 4,33 (m, 1 H), 4,67 (br. s., 0,5 H), 7,10 (m, 2 H), 7,73 (t, 1 H), 7,97 (d, 1 H), 8,26 (d, 1 H), 8,33 (s, 1 H). δF (MeOD-*d*₄, 376MHz): -119,4. MS (ES): C₂₇H₃₁FN₄O₂ requiere 462; experimental 463(M+H⁺).
- 20

Ejemplo 67

N-(3-(((S)-4-(ciclopentancarboxil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-4-fluoro-2-metilfenil)biciclo[3,1,0]hexan-6-carboxamida, sal de ácido trifluoroacético (E67)



.TFA

- La mezcla de (S)-4-(3-amino-6-fluoro-2-metilbencil)-2-metilpiperazin-1-il)(ciclopentil)metanona (200 mg, 0,6 mmol), HATU (251 mg, 0,66 mmol), ácido biciclo[3,1,0]hexan-6-carboxílico (76 mg, 0,6 mmol) y DIPEA (233 mg, 1,799 mmol) en DCM (3 mL) y DMF (3 mL) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se purificó por MDAP para obtener el compuesto del título (137 mg). ¹H-RMN (MeOD-*d*₄, 400MHz):1,24 (m, 3 H), 1,41 (m., 1 H), 1,67 (m, 7 H), 1,87 (m, 9 H), 2,33 (s, 3 H), 3,04 (m, 3 H), 3,45 (t, 3 H), 4,14 (br. s., 0,5 H), 4,42 (m., 2 H), 4,62 (br. s., 0,5 H), 7,12 (t, 1 H), 7,40 (dd, 1 H). δF (MeOD-*d*₄, 376MHz): -77,6, -116,5. MS (ES): C₂₆H₃₆FN₃O₂ requiere 441; experimental 442(M+H⁺).
- 30
- 35

Ejemplos 68-108

Los Ejemplos 68-108 se prepararon usando un procedimiento similar al descrito para Ejemplo 67.

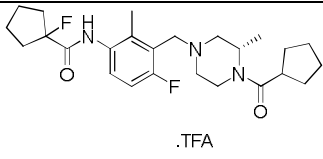
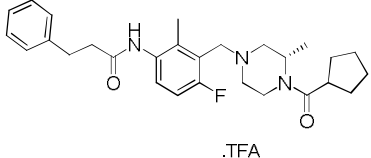
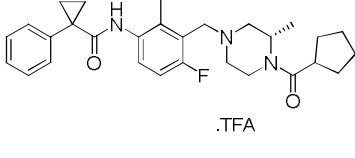
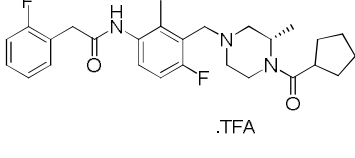
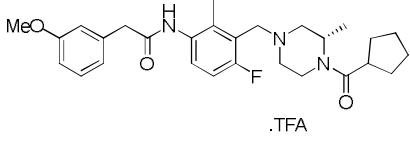
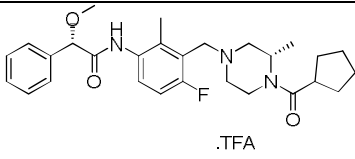
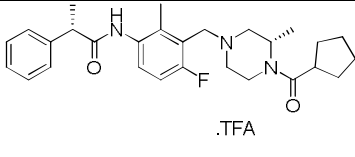
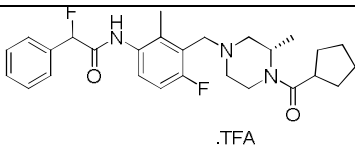
E 68: N-(2-cloro-3-(((3R,5S)-4-(ciclopentilcarbonyl)-3,5-dimetil-1-piperazinil)metil)fenil)-2-[4-(etilsulfonyl)fenil]-acetamida, sal de ácido trifluoroacético

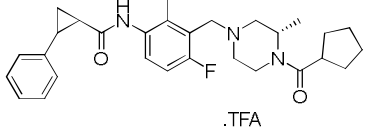
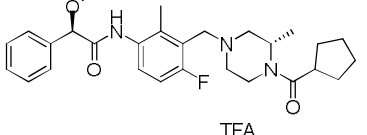
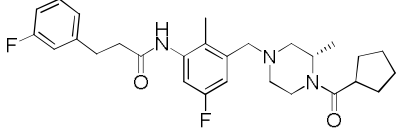
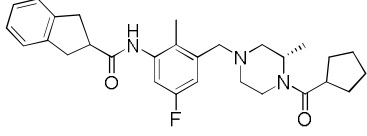
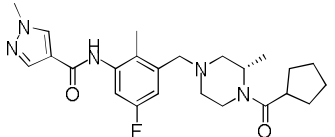
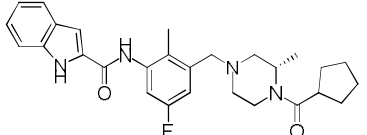
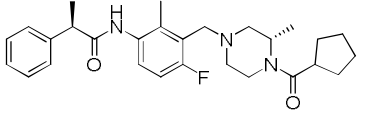
- 40 E69: N-(2-cloro-3-(((3R,5S)-4-(ciclopentilcarbonyl)-3,5-dimetil-1-piperazinil)metil)fenil)-2,6-difluorobenzamida

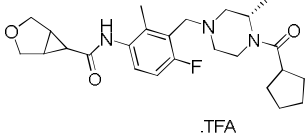
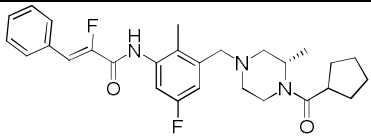
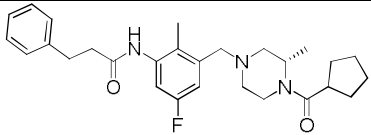
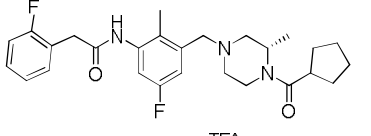
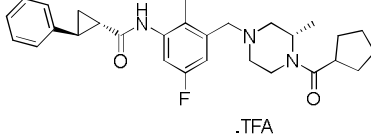
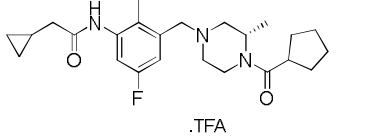
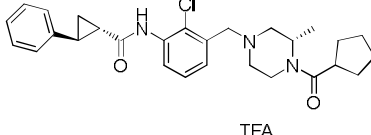
- E70: N-(3-(((S)-4-(ciclopentancarboxil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-4-fluoro-2-metilfenil)-2,2-dimetilciclopropancarboxamida, sal de ácido trifluoroacético
- E71: (S)-N-(3-(((4-(ciclopentancarboxil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-4-fluoro-2-metilfenil)-1-fluorociclopentancarboxamida, sal de ácido trifluoroacético
- 5 E72: (S)-N-(3-(((4-(ciclopentancarboxil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-4-fluoro-2-metilfenil)-3-fenilpropanamida, sal de ácido trifluoroacético
- E73: (S)-N-(3-(((4-(ciclopentancarboxil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-4-fluoro-2-metilfenil)-1-fenilciclopropancarboxamida, sal de ácido trifluoroacético
- 10 E74: (S)-N-(3-(((4-(ciclopentancarboxil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-4-fluoro-2-metilfenil)-2-(2-fluorofenil)acetamida, sal de ácido trifluoroacético
- E75: (S)-N-(3-(((4-(ciclopentancarboxil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-4-fluoro-2-metilfenil)-2-(3-metoxifenil)acetamida, sal de ácido trifluoroacético
- E76: (S)-N-(3-(((S)-4-(ciclopentancarboxil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-4-fluoro-2-metilfenil)-2-metoxi-2-fenilacetamida, sal de ácido trifluoroacético
- 15 E77: (S)-N-(3-(((S)-4-(ciclopentancarboxil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-4-fluoro-2-metilfenil)-2-fenilpropanamida, sal de ácido trifluoroacético
- E78: N-(3-(((S)-4-(ciclopentancarboxil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-4-fluoro-2-metilfenil)-2-fluoro-2-fenilacetamida, sal de ácido trifluoroacético
- 20 E79: *trans*-N-(3-(((S)-4-(ciclopentancarboxil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-4-fluoro-2-metilfenil)-2-fenilciclopropancarboxamida, sal de ácido trifluoroacético
- E80: (R)-N-(3-(((S)-4-(ciclopentancarboxil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-4-fluoro-2-metilfenil)-2-metoxi-2-fenilacetamida, sal de ácido trifluoroacético
- E81: (S)-N-(3-(((4-(ciclopentancarboxil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-5-fluoro-2-metilfenil)-3-(3-fluorofenil)propanamida, sal de ácido trifluoroacético
- 25 E82: (S)-N-(3-(((4-(ciclopentancarboxil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-5-fluoro-2-metilfenil)-2,3-dihidro-1H-indene-2-carboxamida, sal de ácido trifluoroacético
- E83: (S)-N-(3-(((4-(ciclopentancarboxil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-5-fluoro-2-metilfenil)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxamida
- 30 E84: (S)-N-(3-(((4-(ciclopentancarboxil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-5-fluoro-2-metilfenil)-1H-indole-2-carboxamida, sal de ácido trifluoroacético
- E85: (R)-N-(3-(((S)-4-(ciclopentancarboxil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-4-fluoro-2-metilfenil)-2-fenilpropanamida
- E86: N-(3-(((S)-4-(ciclopentancarboxil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-4-fluoro-2-metilfenil)-3-oxabicyclo[3,1,0]hexan-6-carboxamida, sal de ácido trifluoroacético
- 35 E87: (S,Z)-N-(3-(((4-(ciclopentancarboxil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-4-fluoro-2-metilfenil)-2-fluoro-3-fenilacrilamida, sal de ácido trifluoroacético
- E88: (S)-N-(3-(((4-(ciclopentancarboxil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-5-fluoro-2-metilfenil)-3-fenilpropanamida, sal de ácido trifluoroacético
- E89: (S)-N-(3-(((4-(ciclopentancarboxil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-5-fluoro-2-metilfenil)-2-(2-fluorofenil)acetamida, sal de ácido trifluoroacético
- 40 E90: (1S,2S)-N-(3-(((S)-4-(ciclopentancarboxil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-5-fluoro-2-metilfenil)-2-fenilciclopropancarboxamida, sal de ácido trifluoroacético
- E91: (S)-N-(3-(((4-(ciclopentancarboxil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-5-fluoro-2-metilfenil)-2-ciclopropilacetamida
- E92: (1S,2S)-N-(2-cloro-3-(((S)-4-(ciclopentancarboxil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)fenil)-2-fenilciclopropancarboxamida, sal de ácido trifluoroacético
- 45 E93: (S)-N-(2-cloro-3-(((4-(ciclopentancarboxil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)fenil)-3-fenilpropanamida, sal de ácido trifluoroacético

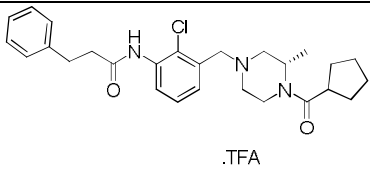
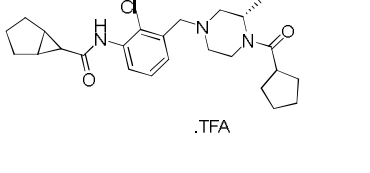
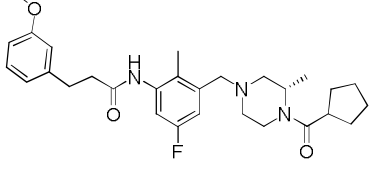
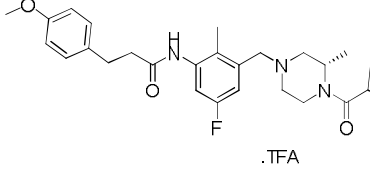
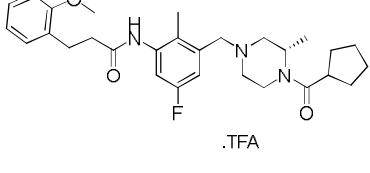
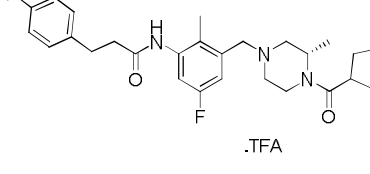
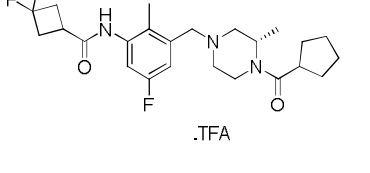
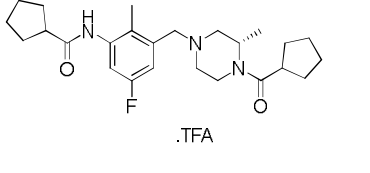
- E94: N-(2-cloro-3-(((S)-4-(ciclopentancarboxil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)fenil)biciclo[3,1,0]hexan-6-carboxamida
- E95: (S)-N-(3-((4-(ciclopentancarboxil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-5-fluoro-2-metilfenil)-3-(3-metoxifenil)propanamida, sal de ácido trifluoroacético
- 5 E96: (S)-N-(3-((4-(ciclopentancarboxil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-5-fluoro-2-metilfenil)-3-(4-metoxifenil)propanamida, sal de ácido trifluoroacético
- E97: (S)-N-(3-((4-(ciclopentancarboxil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-5-fluoro-2-metilfenil)-3-(2-metoxifenil)propanamida, sal de ácido trifluoroacético
- E98: (S)-N-(3-((4-(ciclopentancarboxil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-5-fluoro-2-metilfenil)-3-(4-fluorofenil)propanamida, sal de ácido trifluoroacético
- 10 E99:(S)-N-(3-((4-(ciclopentancarboxil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-5-fluoro-2-metilfenil)-3,3-difluorociclobutan-carboxamida, sal de ácido trifluoroacético
- E100: (S)-N-(3-((4-(ciclopentancarboxil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-5-fluoro-2-metilfenil)ciclopentancarboxamida, sal de ácido trifluoroacético
- 15 E101: N-(3-(((S)-4-(ciclopentancarboxil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-5-fluoro-2-metilfenil)biciclo[3,1,0]hexan-6-carboxamida
- E102: (S)-N-(3-((4-(ciclopentancarboxil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-5-fluoro-2-metilfenil)-2-fenoxiacetamida, sal de ácido trifluoroacético
- E103: (S)-N-(3-((4-(ciclopentancarboxil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-5-fluoro-2-metilfenil)-4-metilbenzamida
- 20 E104: (S)-N-(3-((4-(ciclopentancarboxil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-5-fluoro-2-metilfenil)benzamida, sal de ácido trifluoroacético
- E105:(S)-N-(3-((4-(ciclopentancarboxil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-5-fluoro-2-metilfenil)-3-(2-fluorofenil)propanamida, sal de ácido trifluoroacético
- E106:(S)-3-acetil-N-(3-((4-(ciclopentancarboxil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-5-fluoro-2-metilfenil)benzamida
- E107:(S)-N-(3-((4-(ciclopentancarboxil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-5-fluoro-2-metilfenil)-3-(metoximetil)benzamida
- 25 E108: N-(3-(((S)-4-(ciclopentancarboxil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-5-fluoro-2-metilfenil)-3-fluorociclopentan-carboxamida, sal de ácido fórmico

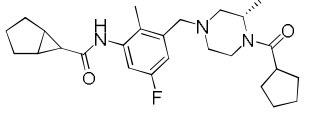
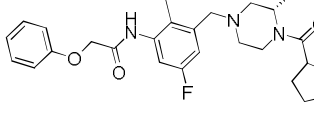
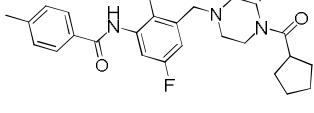
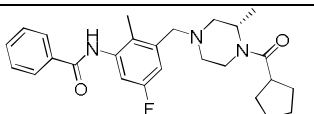
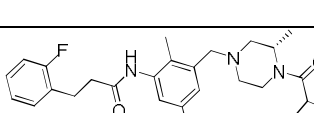
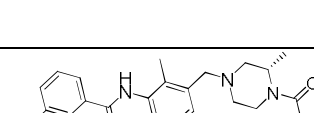
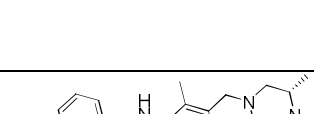
Ejemplo	Estructura	Caracterización
E68		$^1\text{H-RMN}$ (MeOD- d_4 , 400MHz) 7,79 (m, 2H), 7,69 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 7,57 (d, 2H, J = 7,6 Hz), 7,45 (d, 1H, J = 6,0 Hz), 7,33 (t, 1H, J = 7,8 Hz), 4,57-4,37 (m, 4H), 3,84 (s, 2H), 3,25 (brs, 2H), 3,09 (m, 3H), 2,91 (m, 2H), 1,76-1,51 (m, 8H), 1,30 (s, 6H), 1,11 (t, 3H, J = 7,4 Hz). δF (MeOD- d_4 , 376MHz): -77,3. MS (ES): $\text{C}_{29}\text{H}_{38}\text{ClN}_3\text{O}_4\text{S}$ requiere 559; experimental 560(M+H $^+$).
E69		$^1\text{H-RMN}$ (MeOD- d_4 , 400MHz) 7,76 (d, 1H), 7,45 (m, 3H), 7,01 (m, 2H), 4,55 (brs, 2H), 4,24 (brs, 2H), 3,17 (m, 3H), 2,92 (m, 2H), 1,77--1,52 (m, 8H), 1,31 (m, 6H). δF (MeOD- d_4 , 376MHz): -77,1, -115,0, -116,3. MS (ES): $\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{ClF}_2\text{N}_3\text{O}_2$ requiere 489; experimental 490(M+H $^+$).
E70		$^1\text{H-RMN}$ (MeOD- d_4 , 400MHz): 0,87 (dd, 1 H), 1,13 (t, 1 H), 1,24 (m, 6 H), 1,29 (br. s., 2 H), 1,41 (m, 1 H), 1,65 (m, 3 H), 1,73 (dd, 3 H), 1,85 (m, 3 H), 2,34 (s, 3 H), 3,09 (m, 3 H), 3,47 (t, 3 H), 4,16 (m., 0,5 H), 4,44 (br. s., 2 H), 4,64 (br. s., 1 H), 4,96 (m., 0,5 H), 7,14 (t, 1 H), 7,38 (dd, 1 H). δF (MeOD- d_4 , 376MHz): -77,1, -114,8. MS (ES): $\text{C}_{25}\text{H}_{36}\text{FN}_3\text{O}_2$ requiere 429; experimental 430(M+H $^+$).

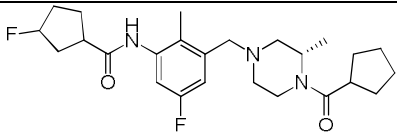
E71	 <p>.TFA</p>	¹ H-RMN (MeOD- <i>d</i> ₄ , 400MHz): 1,29 (br. s., 3 H), 1,64 (m, 3 H), 1,72 (br. s., 2 H), 1,94 (m, 10 H), 2,14 (m, 4 H), 2,28 (dd, 1 H), 2,34 (s, 3 H), 3,03 (m, 2 H), 3,16 (m, 1 H), 3,46 (m, 3 H), 4,14 (m, 0,5 H), 4,40 (br. s., 2 H), 4,61 (br. s., 0,5 H), 7,17 (t, 1 H), 7,42 (dd, 1 H). δF (MeOD- <i>d</i> ₄ , 376MHz): -77,1, -114,3, -150,6. MS (ES): C ₂₅ H ₃₅ F ₂ N ₃ O ₂ requiere 447; experimental 448(M+H ⁺).
E72	 <p>.TFA</p>	¹ H-RMN (MeOD- <i>d</i> ₄ , 400MHz): 1,27 (br. s., 2 H), 1,40 (br. s., 1 H), 1,64 (m, 3 H), 1,72 (br. s., 2 H), 1,84 (d, 3 H), 2,15 (s, 3 H), 2,75 (m, 2 H), 3,09 (m, 4 H), 3,36 (br. s., 1 H), 3,48 (m, 1 H), 4,12 (m, 0,5 H), 4,30 (br. s., 2 H), 4,58 (br. s., 0,5 H), 7,09 (t, 1 H), 7,20 (m, 1 H), 7,28 (m, 4 H). δF (MeOD- <i>d</i> ₄ , 376MHz): -77,0, -114,8. MS (ES): C ₂₈ H ₃₆ FN ₃ O ₂ requiere 465; experimental 466(M+H ⁺).
E73	 <p>.TFA</p>	¹ H-RMN (MeOD- <i>d</i> ₄ , 400MHz): 1,24 (m, 4 H), 1,37 (br. s., 1 H), 1,62 (m, 5 H), 1,83 (br. s., 5 H), 2,14 (s, 3 H), 3,02 (br. s., 2 H), 4,23 (m, 2,5 H), 4,55 (br. s., 0,5 H), 7,08 (t, 1 H), 7,42 (m, 4 H), 7,57 (d, 2 H). δF (MeOD- <i>d</i> ₄ , 376MHz): -77,2. MS (ES): C ₂₉ H ₃₆ F ₂ N ₃ O ₂ requiere 447; experimental 448(M+H ⁺).
E74	 <p>.TFA</p>	¹ H-RMN (MeOD- <i>d</i> ₄ , 400MHz): 1,39 (br. s., 3 H), 1,71 (br. s., 8 H), 2,32 (s, 3 H), 3,07 (m, 3 H), 3,46 (d, 3 H), 3,82 (s, 2 H), 4,12 (m, 0,5 H), 4,37 (br. s., 2 H), 4,60 (br. s., 0,5 H), 7,14 (m, 3 H), 7,32 (m, 1 H), 7,41 (m, 2 H). δF (MeOD- <i>d</i> ₄ , 376MHz): -77,3, -119,1. MS (ES): C ₂₇ H ₃₃ F ₂ N ₃ O ₂ requiere 469; experimental 470(M+H ⁺).
E75	 <p>.TFA</p>	¹ H-RMN (MeOD- <i>d</i> ₄ , 400MHz): 1,27 (br. s., 3 H), 1,63 (m, 5 H), 1,84 (m, 3 H), 2,24 (s, 3 H), 3,03 (m, 3 H), 3,45 (t, 2 H), 3,70 (m, 2 H), 3,79 (m, 3 H), 4,13 (m, 0,5H), 4,42 (br. s., 2 H), 4,64 (m, 0,5H), 6,84 (m, 1 H), 6,98 (m, 2 H), 7,14 (t, 1 H), 7,26 (m, 1 H), 7,41 (dd, 1 H). δF (MeOD- <i>d</i> ₄ , 376MHz): -79,4, -116,7. MS (ES): C ₂₈ H ₃₆ FN ₃ O ₃ requiere 481; experimental 482(M+H ⁺).
E76	 <p>.TFA</p>	¹ H-RMN (MeOD- <i>d</i> ₄ , 400MHz): 1,14 (d, 2 H), 1,26 (d, 1 H), 1,72 (m, 8 H), 1,93 (m, 1 H), 2,03 (br. s., 1 H), 2,19 (m, 4 H), 2,72 (m, 2 H), 2,98 (br. s., 1 H), 3,51 (m, 5 H), 3,79 (d, 0,5 H), 4,25 (br. s., 1 H), 4,63 (br. s., 0,5 H), 4,83 (s, 1 H), 6,91 (t, 1 H), 7,20 (dd, 1 H), 7,38 (m, 3 H), 7,54 (d, 2 H). δF (MeOD- <i>d</i> ₄ , 376MHz): -77,3, -114,7. MS (ES): C ₂₈ H ₃₆ FN ₃ O ₃ requiere 481; experimental 482(M+H ⁺).
E77	 <p>.TFA</p>	¹ H-RMN (MeOD- <i>d</i> ₄ , 400MHz): 1,03 (d, 2 H), 1,16 (d, 1 H), 1,44 (d, 3 H), 1,68 (d, 9 H), 2,08 (m, 4 H), 2,58 (m, 2 H), 2,88 (br. s., 1 H), 3,39 (m, 2 H), 3,78 (q, 1 H), 4,15 (br. s., 0,5H), 4,53 (m, 0,5 H), 6,80 (t, 1 H), 7,03 (dd, 1 H), 7,16 (m, 1 H), 7,25 (t, 2 H), 7,34 (d, 2 H). δF (MeOD- <i>d</i> ₄ , 376MHz): -77,3, -114,7. MS (ES): C ₂₈ H ₃₆ FN ₃ O ₂ requiere 465; experimental 466(M+H ⁺).
E78	 <p>.TFA</p>	¹ H-RMN (MeOD- <i>d</i> ₄ , 400MHz): 1,04 (d, 2 H), 1,18 (m, 1 H), 1,64 (m, 9 H), 2,09 (m, 4 H), 2,64 (m, 3 H), 2,87 (m, 1 H), 3,39 (m, 2 H), 3,67 (br. s., 0,5 H), 4,15 (br. s., 1 H), 4,53 (br. s., 0,5 H), 6,78 (t, 1 H), 6,98 (m, 1 H), 7,24 (m, 0,5 H), 7,32 (m, 3 H), 7,35 (m, 0,5 H), 7,52 (d, 2 H). δF (MeOD- <i>d</i> ₄ , 376MHz): -76,9, -122,7, -168,8, -177,8, -177,9. MS (ES): C ₂₇ H ₃₃ F ₂ N ₃ O ₂ requiere 469; experimental 470(M+H ⁺).

E79	 <p style="text-align: center;">.TFA</p>	¹ H-RMN (MeOD- <i>d</i> ₄ , 400MHz): 1,29 (br. s., 2 H), 1,40 (ddd, 2 H), 1,62 (m, 6 H), 1,85 (m, 3 H), 2,15 (m, 1 H), 2,36 (s, 3 H), 2,48 (m, 1 H), 3,09 (m, 3 H), 3,46 (t, 3 H), 4,17 (d, 0,5 H), 4,44 (br. s., 2 H), 4,63 (br. s., 0,5 H), 7,18 (m, 4 H), 7,30 (m, 2 H), 7,46 (dd, 1 H). δF (MeOD- <i>d</i> ₄ , 376MHz): -77,1, -114,7. MS (ES): C ₂₉ H ₃₆ FN ₃ O ₂ requiere 477; experimental 478(M+H ⁺).
E80	 <p style="text-align: center;">.TFA</p>	¹ H-RMN (MeOD- <i>d</i> ₄ , 400MHz): 1,14 (d, 2 H), 1,26 (d, 1 H), 1,79 (m, 9 H), 2,21 (m, 4 H), 2,97 (m, 4 H), 3,49 (m, 5 H), 3,79 (d, 0,5 H), 4,27 (m, 1 H), 4,63 (br. s., 0,5 H), 4,83 (s, 1 H), 6,91 (t, 1 H), 7,20 (dd, 1 H), 7,38 (m, 3 H), 7,54 (m, 2 H). δF (MeOD- <i>d</i> ₄ , 376MHz): -77,0, -114,0. MS (ES): C ₂₈ H ₃₆ FN ₃ O ₃ requiere 481; experimental 482(M+H ⁺).
E81	 <p style="text-align: center;">.TFA</p>	¹ H-RMN (MeOD- <i>d</i> ₄ , 400MHz): 1,20 (d, 2 H), 1,33 (d, 1 H), 1,65 (m, 5 H), 1,79 (d, 2 H), 2,07 (s, 3 H), 1,95 (m, 1 H), 2,17 (m, 1 H), 2,74 (m, 4 H), 2,90 (t, 1 H), 3,03 (m, 3 H), 3,37 (m, 1 H), 3,42 (br. s., 2 H), 3,80 (br. s., 0,5 H), 4,28 (br. s., 1 H), 4,64 (br. s., 0,5 H), 6,97 (m, 4 H), 7,09 (d, 1 H), 7,28 (m, 1 H). δF (MeOD- <i>d</i> ₄ , 376MHz): -76,9, -115,6. MS (ES): C ₂₈ H ₃₅ F ₂ N ₃ O ₂ requiere 483; experimental 484(M+H ⁺).
E82	 <p style="text-align: center;">.TFA</p>	¹ H-RMN (MeOD- <i>d</i> ₄ , 400MHz): 1,22 (d, 2 H), 1,34 (d, 1 H), 1,62 (br. s., 2 H), 1,69 (br. s., 3 H), 1,79 (d, 3 H), 1,90 (br. s., 1 H), 2,03 (br. s., 1 H), 2,13 (br. s., 1 H), 2,25 (s, 3 H), 2,68 (br. s., 1 H), 2,81 (br. s., 1 H), 2,99 (br. s., 1 H), 3,25 (m, 4 H), 3,50 (m, 3 H), 3,81 (br. s., 0,5 H), 4,29 (br. s., 1 H), 4,65 (br. s., 0,5 H), 6,97 (d, 1 H), 7,12 (m, 3 H), 7,20 (d, 2 H). δF (MeOD- <i>d</i> ₄ , 376MHz): -77,3, -117,1. MS (ES): C ₂₉ H ₃₆ FN ₃ O ₂ requiere 477; experimental 478(M+H ⁺).
E83	 <p style="text-align: center;">.TFA</p>	¹ H-RMN (MeOD- <i>d</i> ₄ , 400MHz): 1,05 (d, 1 H), 1,23 (d, 2 H), 1,36 (d, 1 H), 1,66 (br. s., 6 H), 1,79 (br. s., 3 H), 2,04 (s, 2 H), 2,26 (s, 3 H), 2,75 (m, 1 H), 2,85 (d, 1 H), 3,02 (d, 2 H), 3,50 (m, 2 H), 3,84 (d, 0,5 H), 3,95 (s, 3 H), 4,30 (br. s., 1 H), 4,66 (br. s., 0,5 H), 7,01 (m, 2 H), 7,99 (br. s., 1 H), 8,16 (s, 1 H). δF (MeOD- <i>d</i> ₄ , 376MHz): -119,6. MS (ES): C ₂₄ H ₃₂ FN ₅ O ₂ requiere 441; experimental 442(M+H ⁺).
E84	 <p style="text-align: center;">.TFA</p>	¹ H-RMN (MeOD- <i>d</i> ₄ , 400MHz): 1,25 (m, 2 H), 1,36 (m, 1 H), 1,71 (m, 9 H), 2,03 (br. s., 1 H), 2,19 (br. s., 1 H), 2,32 (s, 3 H), 2,74 (br. s., 1 H), 2,85 (d, 1 H), 3,00 (br. s., 1 H), 3,50 (br. s., 2 H), 3,81 (br. s., 0,5 H), 4,30 (br. s., 1 H), 4,49 (br. s., 1 H), 4,66 (br. s., 0,5 H), 7,08 (m, 2 H), 7,17 (d, 1 H), 7,25 (m, 2 H), 7,47 (d, 1 H), 7,65 (d, 1 H). δF (MeOD- <i>d</i> ₄ , 376MHz): -76,9, -119,5. MS (ES): C ₂₈ H ₃₃ FN ₄ O ₂ requiere 476; experimental 477(M+H ⁺).
E85	 <p style="text-align: center;">.TFA</p>	¹ H-RMN (MeOD- <i>d</i> ₄ , 400MHz): 1,11 (d, 2 H), 1,24 (d, 1 H), 1,53 (d, 3 H), 1,68 (m, 8 H), 1,94 (m, 2 H), 2,14 (m., 4 H), 2,65 (t, 1 H), 2,74 (d, 1 H), 2,83 (t, 0,5 H), 2,97 (dt, 1 H), 3,22 (t, 0,5 H), 3,46 (m, 2 H), 3,75 (d, 0,5 H), 3,88 (q, 1 H), 4,26 (m, 1 H), 4,62 (br. s., 0,5 H), 6,88 (t, 1 H), 7,13 (m, 1 H), 7,25 (m, 1 H), 7,33 (t, 2 H), 7,43 (d, 2 H). δF (MeOD- <i>d</i> ₄ , 376MHz): -120,7. MS (ES): C ₂₈ H ₃₆ FN ₃ O ₂ requiere 465; experimental 466(M+H ⁺).

E86	 <p style="text-align: center;">.TFA</p>	¹ H-RMN (MeOD- <i>d</i> ₄ , 400MHz): 1,15 (d, 2 H), 1,28 (d, 1 H), 1,65 (m, 5 H), 1,80 (m, 4 H), 1,93 (m, 1 H), 2,06 (m, 1 H), 2,20 (m, 3 H), 2,35 (m, 3 H), 2,69 (m, 1 H), 2,79 (d, 1 H), 2,87 (t, 0,5 H), 3,01 (m, 1 H), 3,28 (m, 0,5 H), 3,52 (m, 2 H), 3,79 (m, 2,5 H), 3,96 (d, 2 H), 4,28 (m, 1 H), 4,65 (br. s., 0,5 H), 6,91 (t, 1 H), 7,23 (m, 1 H). δF (MeOD- <i>d</i> ₄ , 376MHz): -77,1, -114,2. MS (ES): C ₂₅ H ₃₄ FN ₃ O ₃ requiere 443; experimental 444(M+H ⁺).
E87	 <p style="text-align: center;">.TFA</p>	¹ H-RMN (MeOD- <i>d</i> ₄ , 400MHz): 1,17 (d, 2 H), 1,29 (d, 1 H), 1,62 (m, 2 H), 1,70 (br. s., 5 H), 2,05 (br. s., 2 H), 2,20 (m, 1 H), 2,34 (s, 3 H), 2,73 (d, 1 H), 2,83 (d, 3 H), 3,00 (m, 1 H), 3,52 (m, 2 H), 3,81 (d, 0,5 H), 4,28 (m, 1 H), 4,65 (br. s., 0,5 H), 6,85 (m, 2 H), 7,04 (dd, 1 H), 7,31 (m, 1 H), 7,39 (m, 2 H), 7,66 (d, 2 H). δF (MeOD- <i>d</i> ₄ , 376MHz): -77,2, -129,2. MS (ES): C ₂₈ H ₃₃ F ₂ N ₃ O ₂ requiere 481; experimental 482(M+H ⁺).
E88	 <p style="text-align: center;">.TFA</p>	¹ H-RMN (MeOD- <i>d</i> ₄ , 400MHz): 1,21 (d, 2 H), 1,34 (d, 1 H), 1,64 (m, 6 H), 1,79 (m, 2 H), 2,06 (s, 4 H), 2,16 (m, 1 H), 2,71 (m, 3 H), 2,81 (d, 1 H), 3,02 (m, 3 H), 3,43 (br. s., 2 H), 3,81 (br. s., 0,5 H), 4,28 (br. s., 1 H), 4,65 (br. s., 0,5 H), 6,95 (m, 2 H), 7,21 (m, 1 H), 7,29 (m, 4 H). δF (MeOD- <i>d</i> ₄ , 376MHz): -77,2, -117,3. MS (ES): C ₂₈ H ₃₆ FN ₃ O ₂ requiere 465; experimental 466(M+H ⁺).
E89	 <p style="text-align: center;">.TFA</p>	¹ H-RMN (MeOD- <i>d</i> ₄ , 400MHz): 1,21 (d, 2 H), 1,34 (d, 1 H), 1,64 (m, 5 H), 1,78 (m, 3 H), 1,96 (br. s., 1 H), 2,04 (d, 1 H), 2,16 (m, 4 H), 2,71 (t, 1 H), 2,82 (d, 1 H), 3,00 (m, 1 H), 3,44 (m, 2 H), 3,80 (d, 0,5 H), 4,28 (br. s., 1 H), 4,65 (br. s., 0,5 H), 6,96 (d, 1 H), 7,08 (m, 2 H), 7,15 (m, 1 H), 7,30 (m, 1 H), 7,41 (m, 1 H). δF (MeOD- <i>d</i> ₄ , 376MHz): -77,2, -116,9, -118,9. MS (ES): C ₂₇ H ₃₃ F ₂ N ₃ O ₂ requiere 469; experimental 470(M+H ⁺).
E90	 <p style="text-align: center;">.TFA</p>	¹ H-RMN (MeOD- <i>d</i> ₄ , 400MHz): 1,21 (d, 2 H), 1,35 (br. s., 2 H), 1,61 (br. s., 6 H), 1,79 (m, 2 H), 2,03 (br. s., 1 H), 2,17 (m, 2 H), 2,25 (s, 3 H), 2,48 (br. s., 1 H), 2,70 (d, 1 H), 2,82 (d, 1 H), 2,98 (m, 1 H), 3,46 (br. s., 2 H), 3,81 (br. s., 0,5 H), 4,29 (br. s., 1 H), 4,65 (br. s., 0,5 H), 6,96 (d, 1 H), 7,17 (m, 4 H), 7,28 (t, 2 H). δF (MeOD- <i>d</i> ₄ , 376MHz): -77,2, -117,1. MS (ES): C ₂₉ H ₃₆ FN ₃ O ₂ requiere 477; experimental 478(M+H ⁺).
E91	 <p style="text-align: center;">.TFA</p>	¹ H-RMN (MeOD- <i>d</i> ₄ , 400MHz): 0,29 (d, 2 H), 0,61 (d, 2 H), 1,15 (m, 1 H), 1,22 (d, 2 H), 1,34 (d, 1 H), 1,64 (m, 5 H), 1,84 (m, 3 H), 2,00 (m, 1 H), 2,17 (m, 1 H), 2,23 (m, 3 H), 2,31 (d, 2 H), 2,72 (m, 1 H), 2,82 (d, 1 H), 2,99 (m, 1,5 H), 3,43 (m, 2,5 H), 3,83 (d, 0,5 H), 4,31 (m, 1 H), 4,66 (br. s., 0,5 H), 6,98 (d, 1 H), 7,12 (d, 1 H). δF (MeOD- <i>d</i> ₄ , 376MHz): -119,4. MS (ES): C ₂₄ H ₃₄ FN ₃ O ₂ requiere 415; experimental 416(M+H ⁺).
E92	 <p style="text-align: center;">.TFA</p>	¹ H-RMN (MeOD- <i>d</i> ₄ , 400MHz): 1,29 (br. s., 2 H), 1,42 (m, 2 H), 1,62 (m, 7 H), 1,83 (br. s., 3 H), 2,24 (br. s., 1 H), 2,51 (dt, 1 H), 3,03 (d, 2 H), 3,14 (br. s., 2 H), 3,45 (br. s., 3 H), 4,16 (m, 0,5 H), 4,43 (m, 2 H), 4,62 (br. s., 1 H), 4,98 (m, 0,5 H), 7,19 (m, 3 H), 7,29 (m, 2 H), 7,48 (m, 2 H), 7,87 (d, 1 H). δF (MeOD- <i>d</i> ₄ , 376MHz): -77,2. MS (ES): C ₂₈ H ₃₄ ClN ₃ O ₂ requiere 479; experimental 480(M+H ⁺).

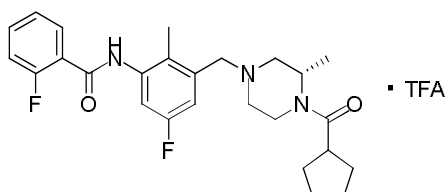
E93	 <p style="text-align: center;">.TFA</p>	¹ H-RMN (MeOD- <i>d</i> ₄ , 400MHz): 1,28 (br. s., 2 H), 1,43 (m, 1 H), 1,64 (m, 6 H), 1,83 (br. s., 3 H), 2,78 (m, 2 H), 3,03 (t, 5 H), 4,16 (br. s., 0,5H), 4,38 (m, 2 H), 4,60 (br. s., 1 H), 4,99 (br. s., 0,5H), 7,19 (m, 1 H), 7,28 (m, 4 H), 7,43 (t, 1 H), 7,50 (d, 1 H), 7,69 (d, 1 H). δF (MeOD- <i>d</i> ₄ , 376MHz): -77,2. MS (ES): C ₂₇ H ₃₄ ClN ₃ O ₂ requiere 467; experimental 468(M+H ⁺).
E94	 <p style="text-align: center;">.TFA</p>	¹ H-RMN (MeOD- <i>d</i> ₄ , 400MHz): 1,25 (d, 3 H), 1,38 (d, 2 H), 1,66 (m, 6 H), 1,85 (m, 11 H), 2,11 (br. s., 1 H), 2,23 (m, 1 H), 2,75 (m, 1 H), 2,86 (br. s., 1 H), 3,02 (d, 2 H), 3,39 (br. s., 0,5 H), 3,61 (m, 2 H), 3,83 (br. s., 0,5 H), 4,30 (br. s., 1 H), 4,66 (br. s., 1 H), 7,27 (t, 1 H), 7,35 (d, 1 H), 7,66 (d, 1 H). MS (ES): C ₂₅ H ₃₄ ClN ₃ O ₂ requiere 443; experimental 444(M+H ⁺).
E95	 <p style="text-align: center;">.TFA</p>	¹ H-RMN (MeOD- <i>d</i> ₄ , 400MHz): 1,21 (d, 2 H), 1,33 (m, 2 H), 1,61 (br. s., 2 H), 1,70 (br. s., 6 H), 2,07 (s, 3 H), 2,72 (t, 3 H), 2,99 (t, 4 H), 3,43 (br. s., 2 H), 3,77 (s, 3,5 H), 4,29 (m, 1 H), 4,65 (br. s., 0,5 H), 6,76 (d, 1 H), 6,85 (m, 2 H), 6,96 (m, 2 H), 7,19 (t, 1 H). δF (MeOD- <i>d</i> ₄ , 376MHz): -77,2, -118,2. MS (ES): C ₂₉ H ₃₈ FN ₃ O ₃ requiere 495; experimental 496(M+H ⁺).
E96	 <p style="text-align: center;">.TFA</p>	¹ H-RMN (MeOD- <i>d</i> ₄ , 400MHz): 1,29 (br. s., 3 H), 1,64 (m, 2 H), 1,72 (br. s., 3 H), 1,84 (dd, 3 H), 2,10 (s, 3 H), 2,72 (m, 2 H), 2,97 (t, 3 H), 3,03 (m, 2 H), 3,41 (br. s., 1 H), 3,76 (s, 3 H), 4,15 (m, 0,5 H), 4,31 (d, 2 H), 4,59 (br. s., 0,5 H), 6,85 (d, 2 H), 7,18 (m, 4 H). δF (MeOD- <i>d</i> ₄ , 376MHz): -77,2, -117,3. MS (ES): C ₂₉ H ₃₈ FN ₃ O ₃ requiere 495; experimental 496(M+H ⁺).
E97	 <p style="text-align: center;">.TFA</p>	¹ H-RMN (MeOD- <i>d</i> ₄ , 400MHz): 1,27 (br. s., 3 H), 1,64 (m, 2 H), 1,72 (br. s., 3 H), 1,83 (m, 3 H), 2,13 (s, 3 H), 2,72 (t, 2 H), 3,02 (t, 4 H), 3,51 (br. s., 0,5 H), 3,85 (s, 3 H), 4,23 (br. s., 2 H), 4,58 (br. s., 0,5 H), 6,86 (t, 1 H), 6,95 (d, 1 H), 7,18 (m, 4 H). δF (MeOD- <i>d</i> ₄ , 376MHz): -77,1, -117,6. MS (ES): C ₂₉ H ₃₈ FN ₃ O ₃ requiere 495; experimental 496(M+H ⁺).
E98	 <p style="text-align: center;">.TFA</p>	¹ H-RMN (MeOD- <i>d</i> ₄ , 400MHz): 1,27 (br. s., 2 H), 1,39 (br. s., 4 H), 1,64 (br. s., 4 H), 1,83 (br. s., 4 H), 2,10 (s, 3 H), 2,75 (m, 2 H), 3,03 (m, 5 H), 3,52 (br. s., 1 H), 4,13 (br. s., 0,5 H), 4,27 (br. s., 2 H), 4,59 (br. s., 0,5 H), 7,02 (t, 2 H), 7,18 (t, 2 H), 7,29 (dd, 2 H). δF (MeOD- <i>d</i> ₄ , 376MHz): -77,1, -117,4, -119,2. MS (ES): C ₂₈ H ₃₅ F ₂ N ₃ O ₂ requiere 483; experimental 484(M+H ⁺).
E99	 <p style="text-align: center;">.TFA</p>	¹ H-RMN (MeOD- <i>d</i> ₄ , 400MHz): 1,28 (br. s., 2 H), 1,41 (br. s., 1 H), 1,65 (m, 3 H), 1,72 (br. s., 2 H), 1,84 (m, 3 H), 2,27 (s, 3 H), 2,86 (m, 5 H), 3,03 (m, 2 H), 3,20 (m, 2 H), 3,40 (m, 2 H), 4,15 (br. s., 0,5 H), 4,35 (br. s., 2 H), 4,62 (br. s., 0,5 H), 7,25 (m, 1 H), 7,33 (dd, 1 H). δF (MeOD- <i>d</i> ₄ , 376MHz): -77,0, -83,7, -84,2, -98,7, -99,2, -117,1. MS (ES): C ₂₄ H ₃₂ F ₃ N ₃ O ₂ requiere 451; experimental 452(M+H ⁺).
E100	 <p style="text-align: center;">.TFA</p>	¹ H-RMN (MeOD- <i>d</i> ₄ , 400MHz): 1,28 (br. s., 2 H), 1,40 (br. s., 1 H), 1,68 (m, 7 H), 1,83 (m, 8 H), 2,01 (m, 2 H), 2,26 (s, 3 H), 2,92 (quin, 1 H), 3,04 (dt, 2 H), 3,15 (br. s., 1 H), 3,37 (d, 1 H), 3,44 (d, 1 H), 3,54 (br. s., 0,5 H), 4,15 (br. s., 0,5 H), 4,36 (br. s., 2 H), 4,62 (br. s., 1 H), 7,25 (t, 2 H). δF (MeOD- <i>d</i> ₄ , 376MHz): -77,7, -117,3. MS (ES): C ₂₅ H ₃₆ FN ₃ O ₂ requiere 429; experimental 430(M+H ⁺).

E101		¹ H-RMN (MeOD- <i>d</i> ₄ , 400MHz): 1,22 (d, 3 H), 1,34 (d, 1 H), 1,62 (m, 3 H), 1,69 (br. s., 5 H), 1,86 (m, 10 H), 2,00 (m, 1 H), 2,16 (d, 1 H), 2,24 (s, 3 H), 2,72 (m, 1 H), 2,82 (d, 1 H), 2,98 (m, 2 H), 3,43 (m, 3 H), 3,83 (d, 0,5 H), 4,29 (br. s., 1 H), 4,66 (br. s., 0,5 H), 6,94 (d, 1 H), 7,12 (d, 1 H). δF (MeOD- <i>d</i> ₄ , 376MHz): -119,6. MS (ES): C ₂₆ H ₃₆ FN ₃ O ₂ requiere 441; experimental 442(M+H ⁺).
E102		¹ H-RMN (MeOD- <i>d</i> ₄ , 400MHz): 1,27 (br. s., 2 H), 1,37 (br. s., 1 H), 1,64 (m, 3 H), 1,72 (br. s., 3 H), 1,83 (br. s., 4 H), 2,22 (s, 3 H), 3,04 (m, 3 H), 3,48 (br. s., 1 H), 4,23 (br. s., 3 H), 4,57 (br. s., 1 H), 7,05 (m, 3 H), 7,21 (d, 1 H), 7,34 (m, 2 H), 7,41 (d, 1 H). δF (MeOD- <i>d</i> ₄ , 376MHz): -77,3, -117,2. MS (ES): C ₂₇ H ₃₄ FN ₃ O ₃ requiere 467; experimental 468(M+H ⁺).
E103		¹ H-RMN (MeOD- <i>d</i> ₄ , 400MHz): 1,24 (d, 2 H), 1,36 (d, 1 H), 1,65 (m, 6 H), 1,81 (m, 3 H), 2,02 (m, 1 H), 2,20 (m, 1 H), 2,28 (s, 3 H), 2,44 (m, 3 H), 2,77 (m, 1 H), 2,86 (d, 1 H), 3,01 (m, 2 H), 3,36 (m, 1 H), 3,50 (m, 2 H), 3,85 (d, 0,5 H), 4,32 (m, 1 H), 4,67 (br. s., 0,5 H), 7,09 (m, 2 H), 7,34 (m, 2 H), 7,87 (m, 2 H). δF (MeOD- <i>d</i> ₄ , 376MHz): -119,6. MS (ES): C ₂₇ H ₃₄ FN ₃ O ₂ requiere 451; experimental 452(M+H ⁺).
E104		¹ H-RMN (MeOD- <i>d</i> ₄ , 400MHz): 1,30 (br. s., 2 H), 1,43 (br. s., 1 H), 1,65 (m, 3 H), 1,72 (br. s., 3 H), 1,85 (m, 3 H), 2,33 (s, 3 H), 3,06 (m, 3 H), 3,41 (d, 1 H), 3,48 (d, 1 H), 3,57 (br. s., 1 H), 4,17 (br. s., 0,5 H), 4,41 (br. s., 2 H), 4,64 (br. s., 0,5 H), 7,32 (d, 2 H), 7,55 (m, 2 H), 7,63 (m, 1 H), 7,99 (d, 2 H). δF (MeOD- <i>d</i> ₄ , 376MHz): -77,1, -117,1. MS (ES): C ₂₈ H ₃₂ FN ₃ O ₂ requiere 437; experimental 438(M+H ⁺).
E105		¹ H-RMN (MeOD- <i>d</i> ₄ , 400MHz): 1,27 (br. s., 2 H), 1,40 (br. s., 1 H), 1,65 (m, 3 H), 1,72 (br. s., 2 H), 1,84 (m, 3 H), 2,13 (s, 3 H), 2,77 (t, 2 H), 3,06 (m, 5 H), 3,35 (d, 1 H), 3,43 (d, 1 H), 3,48 (br. s., 1 H), 4,15 (br. s., 0,5 H), 4,33 (br. s., 2 H), 4,62 (br. s., 0,5 H), 7,09 (m, 2 H), 7,22 (m, 3 H), 7,30 (q, 1 H). δF (MeOD- <i>d</i> ₄ , 376MHz): -77,1, -117,3, -120,5. MS (ES): C ₂₈ H ₃₅ F ₂ N ₃ O ₂ requiere 483; experimental 484(M+H ⁺).
E106		¹ H-RMN (MeOD- <i>d</i> ₄ , 400MHz): 1,30 (m, 4 H), 1,61 (d, 3 H), 1,70 (br. s., 3 H), 1,80 (br. s., 3 H), 2,07 (m, 1 H), 2,20 (m, 1 H), 2,30 (s, 3 H), 2,67 (s, 3 H), 2,75 (m, 1 H), 2,86 (m, 1 H), 3,01 (m, 2 H), 3,38 (t, 1 H), 3,51 (d, 2 H), 3,84 (m, 0,5 H), 4,32 (m, 1 H), 4,67 (m, 0,5 H), 7,10 (m, 2 H), 7,67 (t, 1 H), 8,21 (m, 2 H), 8,58 (s, 1 H). δF (MeOD- <i>d</i> ₄ , 376MHz): -115,9. MS (ES): C ₂₈ H ₃₄ FN ₃ O ₃ requiere 479; experimental 480(M+H ⁺).
E107		¹ H-RMN (MeOD- <i>d</i> ₄ , 400MHz): 1,23 (d, 2 H), 1,29 (br. s., 1 H), 1,35 (d, 2 H), 1,61 (m, 3 H), 1,70 (br. s., 4 H), 1,80 (br. s., 3 H), 1,91 (m, 1 H), 2,03 (m, 1 H), 2,18 (m, 1 H), 2,28 (s, 4 H), 2,73 (m, 1 H), 2,84 (d, 1 H), 3,00 (m, 2 H), 3,40 (m, 4 H), 3,49 (br. s., 3 H), 3,82 (d, 0,5 H), 4,33 (m, 1 H), 4,54 (s, 3 H), 4,66 (br. s., 0,5 H), 7,09 (m, 3 H), 7,50 (t, 1 H), 7,57 (d, 1 H), 7,90 (d, 1 H), 7,95 (s, 1 H). δF (MeOD- <i>d</i> ₄ , 376MHz): -119,3. MS (ES): C ₂₈ H ₃₆ FN ₃ O ₃ requiere 481; experimental 482(M+H ⁺).

E108		δ H (MeOD- <i>d</i> ₄ , 400MHz): 1,3 (m, 3H), 1,5-2 (m, 8H), 2,1 (m, 3H), 2,5 (s, 3H), 2,65 (m, 1H), 2,8-3,1 (m, 4H), 3,3 (s, 3H), 3,5-4,1 (m, 3H), 4,5 (m, 1H), 4,6 (m, 2H), 5,1 (m, 1H), 7,1 (m, 2H), δ F (MeOD- <i>d</i> ₄ , 376MHz): -121, -75,9- -74. MS (ES): C ₂₅ H ₃₅ F ₂ N ₃ O ₂ requiere 447; experimental 448 (M+H ⁺).
------	---	--

Ejemplos 109

(S)-N-(3-((4-(ciclopentancarboxil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-5-fluoro-2-metilfenil)-2-fluorobenzamida, sal de ácido trifluoroacético (E109)



5

(S)-4-(3-amino-5-fluoro-2-metilbencil)-2-metilpiperazin-1-il(ciclopentil)metanona (80 mg, 0,24 mmol) se añadió a una mezcla de ácido 2-fluorobenzoico (33,6 mg, 0,24 mmol), HATU (109 mg, 0,288 mmol) y DIPEA (93 mg, 0,720 mmol) en DMF (5 mL) a temperatura ambiente. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Después de controlar con LCMS, la reacción se completó. La mezcla se sometió a MDAP para obtener el compuesto del título (34 mg, 23,64 % de rendimiento) en forma de un sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, MeOD-*d*₄) δ 1,18 – 1,54 (m, 4H), 1,54 – 2,01 (m, 8H), 2,38 (s, 3H), 2,92 – 3,28 (m, 3H), 3,36 – 3,67 (m, 3H), 4,10 – 4,30 (m, 0,5H), 4,43 (s, 2H), 4,65 (brs, 1H), 7,27 – 7,40 (m, 3H), 7,51 (d, 1H), 7,62 (dd, 1H), 7,87 (t, 1H). ¹⁹F RMN (376 MHz, MeOD-*d*₄) δ -77,2, -115,5, -116,8. MS (ESI) C₂₆H₃₁F₂N₃O₂ requiere: 455, experimental 456 (M+H⁺).

10

Ejemplos 110-124

15 Los Ejemplos 110-124 se prepararon usando un procedimiento similar al descrito para Ejemplo 109.

E110:(S)-N-(3-((4-(ciclopentancarboxil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-5-fluoro-2-metilfenil)-4-fluorobenzamida, sal de ácido trifluoroacético

E111:(S)-N-(3-((4-(ciclopentancarboxil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-5-fluoro-2-metilfenil)-3-fluorobenzamida, sal de ácido trifluoroacético

20 E112:(S)-N-(3-((4-(ciclopentancarboxil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-5-fluoro-2-metilfenil)-3-metoxibenzamida, sal de ácido trifluoroacético

E113:N-(3-(((S)-4-(ciclopentancarboxil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-5-fluoro-2-metilfenil)tetrahidrofuran-3-carboxamida, sal de ácido trifluoroacético

25 E114:(S)-4-cloro-N-(3-((4-(ciclopentancarboxil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-5-fluoro-2-metilfenil)-3-fluorobenzamida, sal de ácido trifluoroacético

E115:N-(3-(((S)-4-(ciclopentancarboxil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-5-fluoro-2-metilfenil)tetrahidro-2H-piran-3-carboxamida, sal de ácido trifluoroacético

E116:(R)-N-(3-(((S)-4-(ciclopentancarboxil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-5-fluoro-2-metilfenil)tetrahidrofuran-3-carboxamida

30 E117:(S)-N-(3-((4-(ciclopentancarboxil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-5-fluoro-2-metilfenil)tetrahidro-2H-piran-4-carboxamida

E118:(S)-N-(3-((4-(ciclopentancarboxil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-5-fluoro-2-metilfenil)-2-metilbenzamida

E119:(S)-4-cloro-N-(3-((4-(ciclopentancarboxil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-5-fluoro-2-metilfenil)benzamida

E120:(S)-2-cloro-N-(3-((4-(ciclopentancarboxil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-5-fluoro-2-metilfenil)benzamida

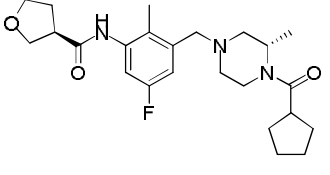
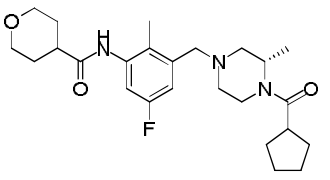
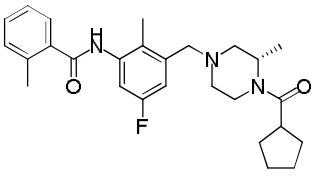
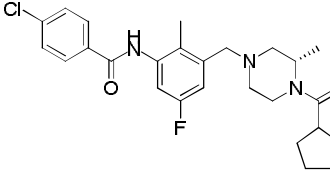
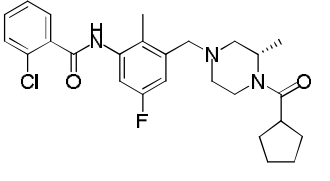
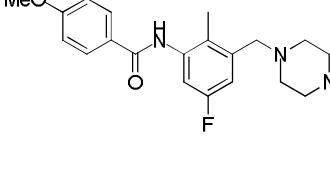
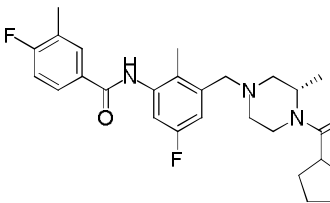
35 E121:(S)-N-(3-((4-(ciclopentancarboxil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-5-fluoro-2-metilfenil)-4-metoxibenzamida

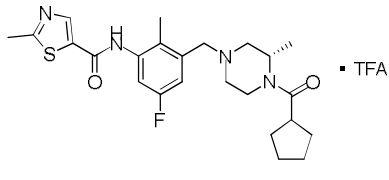
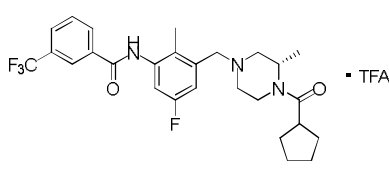
E122:(S)-N-(3-((4-(ciclopentancarboxil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-5-fluoro-2-metilfenil)-4-fluoro-3-metilbenzamida

E123:(S)-N-(3-((4-(ciclopentancarboxil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-5-fluoro-2-metilfenil)-2-metilthiazol-5-carboxamida, sal de ácido trifluoroacético

E124:(S)-N-(3-((4-(ciclopentancarboxil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-5-fluoro-2-metilfenil)-3-(difluorometil)benzamida, sal de ácido trifluoroacético

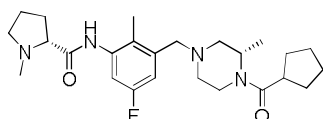
Ejemplo	Estructura	Caracterización
E110		^1H RMN (400 MHz, MeOD- d_4) δ 1,20 – 1,52 (m, 4H), 1,53 – 2,00 (m, 9H), 2,32 (s, 3H), 2,80 – 3,26 (m, 4H), 3,35 – 3,61 (m, 3H), 4,11 – 4,24 (m, 0,5H), 4,24 – 4,49 (m, 2H), 4,53 – 4,70 (m, 1H), 7,23 – 7,35 (m, 4H), 8,00 – 8,10 (m, 2H). ^{19}F RMN (376 MHz, MeOD- d_4) δ -77,2, -109,4, -117,2. MS (ESI) $\text{C}_{26}\text{H}_{31}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_2$ requiere: 455, experimental 456 ($\text{M}+\text{H}^+$).
E111		^1H RMN (400 MHz, MeOD- d_4) δ 1,16 – 1,42 (m, 4H), 1,52 – 1,88 (m, 13H), 1,86 – 2,27 (m, 3H), 2,28 (s, 4H), 2,67 – 3,10 (m, 5H), 3,32 – 3,44 (m, 1H), 3,43 – 3,58 (m, 3H), 3,84 (d, 1H), 4,21 – 4,39 (m, 1H), 4,67 (s, 1H), 7,06 (t, 3H), 7,33 (d, 1H), 7,54 (q, 2H), 7,70 (d, 1H), 7,81 (d, 1H). ^{19}F RMN (376 MHz, MeOD- d_4) δ -76,9, -114,4, -119,6. MS (ESI) $\text{C}_{26}\text{H}_{31}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_2$ requiere: 455, experimental 456 ($\text{M}+\text{H}^+$).
E112		^1H RMN (400 MHz, MeOD- d_4) δ 1,22 – 1,52 (m, 3H), 1,56 – 2,00 (m, 8H), 2,32 (s, 3H), 2,83 – 3,26 (m, 3H), 3,34 – 3,63 (m, 3H), 3,88 (s, 3H), 4,07 – 4,26 (m, 0,5H), 4,36 (s, 2H), 4,62 (brs, 1H), 7,18 (dd, 1H), 7,26 – 7,36 (m, 2H), 7,45 (t, 1H), 7,50 – 7,59 (m, 2H). ^{19}F RMN (376 MHz, MeOD- d_4) δ -74,9, -76,7, -78,6, -118,8. MS (ESI) $\text{C}_{27}\text{H}_{34}\text{FN}_3\text{O}_3$ requiere: 467, experimental 468 ($\text{M}+\text{H}^+$).
E113		^1H RMN (400 MHz, MeOD- d_4) δ 1,18 – 1,42 (m, 4H), 1,55 – 2,11 (m, 8H), 2,11 – 2,28 (m, 5H), 2,67 – 2,90 (m, 2H), 2,90 – 3,08 (m, 2H), 3,22 – 3,31 (m, 3H), 3,35 – 3,57 (m, 2H), 3,79 – 3,89 (m, 1H), 3,89 – 3,98 (m, 2H), 4,05 (t, 1H), 4,23 – 4,38 (m, 1H), 4,66 (brs, 0,5H), 7,00 (d, 1H), 7,11 (dd, 1H). ^{19}F RMN (376 MHz, MeOD- d_4) δ -76,9, -119,5. MS (ESI) $\text{C}_{24}\text{H}_{34}\text{FN}_3\text{O}_3$ requiere: 431, experimental 432 ($\text{M}+\text{H}^+$).
E114		^1H RMN (400 MHz, MeOD- d_4) δ 1,20 – 1,49 (m, 3H), 1,55 – 1,99 (m, 8H), 2,32 (s, 3H), 2,68 – 3,20 (m, 4H), 3,37 – 3,60 (m, 2H), 4,05 – 4,44 (m, 3H), 4,58 (brs, 1H), 7,29 (d, 2H), 7,68 (t, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,87 (d, 1H). ^{19}F RMN (376 MHz, MeOD- d_4) δ -73,7, -75,6, -77,2, -116,3, -117,3. MS (ESI) $\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{ClF}_2\text{N}_3\text{O}_2$ requiere: 489, experimental 490 ($\text{M}+\text{H}^+$).
E115		^1H RMN (400 MHz, MeOD- d_4) δ 1,28 (dd, 3H), 1,52 – 2,19 (m, 13H), 2,22 (s, 3H), 2,66 – 3,09 (m, 4H), 3,33 – 3,55 (m, 4H), 3,63 (t, 1H), 3,86 (dd, 2H), 4,04 (dd, 1H), 4,29 (s, 1H), 4,65 (s, 1H), 6,97 (d, 1H), 7,07 (d, 1H). ^{19}F RMN (376 MHz, MeOD- d_4) δ -73,8, -75,6, -77,0, -119,6. MS (ESI) $\text{C}_{25}\text{H}_{36}\text{FN}_3\text{O}_3$ requiere: 445, experimental 446 ($\text{M}+\text{H}^+$).

E116		¹ H RMN (400 MHz, MeOD- <i>d</i> ₄) δ 1,16 – 1,45 (m, 3H), 1,53 – 2,19 (m, 10H), 2,17 – 2,36 (m, 6H), 2,64 – 3,15 (m, 4H), 3,42 – 3,62 (m, 3H), 3,79 – 4,16 (m, 5H), 4,23 – 4,39 (m, 1H), 4,67 (brs, 0,5H), 6,97 (d, 1H), 7,08 (d, 1H). ¹⁹ F RMN (376 MHz, MeOD- <i>d</i> ₄) δ -119,6. MS (ESI) C ₂₄ H ₃₄ FN ₃ O ₃ require: 431, experimental 432 (M+H ⁺).
E117		¹ H RMN (400 MHz, MeOD- <i>d</i> ₄) δ 1,13 – 1,41 (m, 3H), 1,51 – 1,93 (m, 11H), 1,96 – 2,19 (m, 2H), 2,22 (s, 3H), 2,66 – 3,08 (m, 5H), 3,35 – 3,59 (m, 5H), 3,84 (d, 0,5H), 4,02 (d, 2H), 4,18 – 4,38 (m, 1H), 4,66 (brs, 0,5H), 6,98 (d, 1H), 7,05 (d, 1H). ¹⁹ F RMN (376 MHz, MeOD- <i>d</i> ₄) δ -119,6. MS (ESI) C ₂₅ H ₃₆ FN ₃ O ₃ require: 445, experimental 446 (M+H ⁺).
E118		¹ H RMN (400 MHz, MeOD- <i>d</i> ₄) δ 1,16 – 1,48 (m, 3H), 1,51 – 1,94 (m, 8H), 1,94 – 2,28 (m, 2H), 2,32 (s, 3H), 2,50 (s, 3H), 2,68 – 3,11 (m, 4H), 3,35 – 3,61 (m, 2H), 3,84 (d, 0,5H), 4,23 – 4,40 (m, 1H), 4,56 – 4,72 (m, 1H), 7,06 (d, 1H), 7,17 (d, 1H), 7,31 (d, 2H), 7,39 (t, 1H), 7,55 (d, 1H). ¹⁹ F RMN (376 MHz, MeOD- <i>d</i> ₄) δ -120,9. MS (ESI) C ₂₇ H ₃₄ FN ₃ O ₂ require: 451, experimental 452 (M+H ⁺).
E119		¹ H RMN (400 MHz, MeOD- <i>d</i> ₄) δ 1,16 – 1,43 (m, 3H), 1,54 – 1,94 (m, 8H), 1,94 – 2,25 (m, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,67 – 3,09 (m, 4H), 3,33 – 3,57 (m, 3H), 3,84 (d, 1H), 4,24 – 4,39 (m, 1H), 4,57 – 4,73 (m, 2H), 7,08 (t, 2H), 7,54 (d, 2H), 7,96 (d, 2H). ¹⁹ F RMN (376 MHz, MeOD- <i>d</i> ₄) δ -120,9. MS (ESI) C ₂₆ H ₃₁ ClFN ₃ O ₂ require: 471, experimental 472 (M+H ⁺).
E120		¹ H RMN (400 MHz, MeOD- <i>d</i> ₄) δ 1,16 – 1,41 (m, 3H), 1,52 – 1,94 (m, 8H), 1,94 – 2,27 (m, 2H), 2,34 (s, 3H), 2,66 – 3,11 (m, 4H), 3,33 – 3,59 (m, 3H), 3,84 (d, 0,5H), 4,23 – 4,38 (m, 1H), 4,60 (s, 1H), 4,67 (brs, 0,5H), 7,07 (d, 1H), 7,20 (dd, 1H), 7,41 – 7,57 (m, 3H), 7,63 (d, 1H). ¹⁹ F RMN (376 MHz, MeOD- <i>d</i> ₄) δ -119,3. MS (ESI) C ₂₆ H ₃₁ ClFN ₃ O ₂ require: 471, experimental 472 (M+H ⁺).
E121		¹ H RMN (400 MHz, MeOD- <i>d</i> ₄) δ 1,20 – 1,41 (m, 3H), 1,54 – 1,94 (m, 8H), 1,94 – 2,26 (m, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,68 – 3,10 (m, 4H), 3,35 – 3,56 (m, 3H), 3,80 – 3,86 (m, 0,5H), 3,88 (s, 3H), 4,24 – 4,38 (m, 1H), 4,62 (s, 1H), 4,67 (brs, 0,5H), 7,01 – 7,13 (m, 4H), 7,95 (d, 2H). ¹⁹ F RMN (376 MHz, MeOD- <i>d</i> ₄) δ -119,6. MS (ESI) C ₂₇ H ₃₄ FN ₃ O ₃ require: 467, experimental 468 (M+H ⁺).
E122		¹ H RMN (400 MHz, MeOD- <i>d</i> ₄) δ 1,15 – 1,43 (m, 3H), 1,55 – 1,94 (m, 8H), 1,94 – 2,26 (m, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 2,69 – 2,82 (m, 1H), 2,85 (d, 1H), 2,91 – 3,10 (m, 1,5H), 3,33 – 3,45 (m, 0,5H), 3,45 – 3,59 (m, 2H), 3,84 (d, 0,5H), 4,23 – 4,37 (m, 1H), 4,49 (s, 1H), 4,67 (brs, 0,5H), 7,07 (t, 2H), 7,17 (t, 1H), 7,80 – 7,86 (m, 1H), 7,89 (d, 1H). ¹⁹ F RMN (376 MHz, MeOD- <i>d</i> ₄) δ -114,2, -119,5. MS (ESI) C ₂₇ H ₃₃ F ₂ N ₃ O ₂ require: 469, experimental 470 (M+H ⁺).

E123		¹ H RMN (400 MHz, MeOD- <i>d</i> ₄) δ 1,19 – 1,46 (m, 3H), 1,54 – 1,98 (m, 8H), 2,31 (s, 3H), 2,77 (s, 3H), 2,81 – 3,15 (m, 4H), 3,48 (brs, 1H), 4,07 – 4,36 (m, 3H), 4,58 (brs, 1H), 7,21 – 7,32 (m, 2H), 8,32 (s, 1H). ¹⁹ F RMN (376 MHz, MeOD- <i>d</i> ₄) δ -73,9, -75,8, -77,3, -117,2. MS (ESI) C ₂₄ H ₃₁ FN ₄ O ₂ S requiere: 458, experimental 459 (M+H ⁺).
E124		¹ H RMN (400 MHz, MeOD- <i>d</i> ₄) δ 1,16 – 1,51 (m, 3H), 1,51 – 2,00 (m, 8H), 2,32 (s, 3H), 2,43 – 2,94 (m, 2H), 2,98 – 3,29 (m, 3,5H), 3,48 (brs, 1H), 4,02 (brs, 2,5H), 4,49 (brs, 1H), 6,88 (t, 1H), 7,16 – 7,32 (m, 2H), 7,64 – 7,86 (m, 2H), 8,09 – 8,25 (m, 2H). ¹⁹ F RMN (376 MHz, MeOD- <i>d</i> ₄) δ -77,0, -112,6, -118,3. MS (ESI) C ₂₇ H ₃₂ F ₃ N ₃ O ₂ requiere: 487, experimental 488 (M+H ⁺).

Ejemplos 125

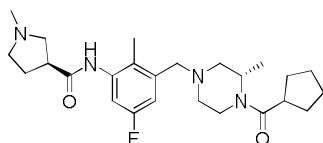
(R)-N-(3-(((S)-4-(ciclopentancarboxil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-5-fluoro-2-metilfenil)-1-metilpirrolidin-2-carboxamida (E125)



5 A una solución de (R)-N-(3-(((S)-4-(ciclopentancarboxil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-5-fluoro-2-metilfenil)pirrolidin-2-carboxamida (129 mg, 0,3 mmol) y formaldehído (48,6 mg, 0,599 mmol) en DCM (30 mL) se añadió AcOH (8,58 µL, 0,15 mmol). Tras agitar a temperatura ambiente durante media hora, el triacetoxiborhidruro de sodio (95 mg, 0,449 mmol) se añadió y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se neutralizó con agua, se lavó con solución sat. de NaHCO₃, la capa orgánica se secó y se evaporó, el residuo se purificó por MDAP para dar el compuesto del título (28 mg) en forma de un sólido blanco. ¹H-RMN (MeOD-*d*₄, 400MHz): 1,22 (d, 2 H), 1,35 (d, 1 H), 1,88 (m, 13 H), 2,16 (dd, 1 H), 2,26 (s, 3 H), 2,33 (m, 1 H), 2,49 (m, 4 H), 2,73 (m, 1 H), 2,82 (d, 1 H), 3,03 (m, 3 H), 3,24 (m, 1 H), 3,46 (m, 2 H), 3,81 (br. s., 0,5 H), 4,29 (br. s., 1 H), 4,66 (br. s., 0,5 H), 6,93 (dd, 1 H), 7,50 (dd, 1 H). δF (MeOD-*d*₄, 376MHz): -118,9. MS (ES): C₂₅H₃₇FN₄O₂ requiere 444; experimental 445(M+H⁺).

15 Ejemplos 126

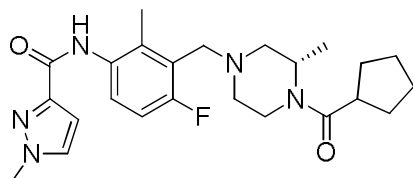
(S)-N-(3-(((S)-4-(ciclopentancarboxil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-5-fluoro-2-metilfenil)-1-metilpirrolidin-3-carboxamida (E126)



20 Ejemplo 126 se preparó usando un procedimiento similar al descrito para E125. ¹H-RMN (MeOD-*d*₄, 400MHz): 1,22 (d, 2 H), 1,31 (m, 1 H), 1,61 (m, 2 H), 1,70 (br. s., 3 H), 2,04 (m, 1 H), 2,16 (m, 2 H), 2,25 (m, 4 H), 2,42 (s, 3 H), 2,73 (m, 5 H), 2,94 (t, 1 H), 3,00 (br. s., 1 H), 3,19 (quin, 1 H), 3,47 (d, 2 H), 3,83 (d, 0,5 H), 4,29 (br. s., 1 H), 4,66 (br. s., 0,5 H), 6,96 (d, 1 H), 7,18 (d, 1 H). δF (MeOD-*d*₄, 376MHz): -119,5. MS (ES): C₂₅H₃₇FN₄O₂ requiere 444; experimental 445(M+H⁺).

Ejemplo 127

25 (S)-N-(3-(((S)-4-(ciclopentancarboxil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-4-fluoro-2-metilfenil)-1-metil-1H-pirazol-3-carboxamida, sal de ácido trifluoroacético (E127)



La mezcla de 1-metil-1H-pirazol-3-carboxílico (30,3 mg, 0,24 mmol), (S)-(4-(3-amino-6-fluoro-2-metilbencil)-2-metilpiperazin-1-il)(ciclopentil)metanona (80 mg, 0,24 mmol), EDC (55,2 mg, 0,288 mmol), HOBT (44,1 mg, 0,288 mmol), en DMF (4 mL) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se purificó por MDAP para dar el compuesto del título (50 mg). $^1\text{H-RMN}$ (MeOD- d_4 , 400MHz): 1,20 (d, 1 H), 1,33 (d, 2 H), 1,63 (m, 9 H), 1,75 (m, 2H), 2,30 (d, 3 H), 2,97(m,2H), 3,15 (s. 1 H), 3,37 (m, 3 H), 3,91 (s, 1 H), 4,08 (s., 1 H), 4,33 (br. s., 2 H), 4,52 (br.s. 1 H), 4,90 (br. s., 0,5 H), 6,71 (d, 2 H), 7,09 (d, 3 H), 7,49 (d, 4 H), 7,60 (d, 2 H). δF (MeOD- d_4 , 376MHz): -77,1, -114,6. MS (ES): $\text{C}_{24}\text{H}_{32}\text{FN}_5\text{O}_2$ requiere 441; experimental 442(M+H $^+$).

Ejemplos 128-137

Los Ejemplos 128-137 se prepararon usando un procedimiento similar al descrito para Ejemplo 127.

10 E128: (S)-N-(3-((4-(ciclopentancarboxil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-4-fluoro-2-metilfenil)-6-metilnicotinamida, sal de ácido trifluoroacético

E129: (S)-N-(3-((4-(ciclopentancarboxil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-4-fluoro-2-metilfenil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida, sal de ácido trifluoroacético

15 E130: (S)-N-(3-((4-(ciclopentancarboxil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-5-fluoro-2-metilfenil)-1-metil-1H-pirazol-3-carboxamida, sal de ácido trifluoroacético

E131: (S)-N-(3-((4-(ciclopentancarboxil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-5-fluoro-2-metilfenil)tiazol-5-carboxamida, sal de ácido trifluoroacético

E132: (S)-N-(3-((4-(ciclopentancarboxil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-5-fluoro-2-metilfenil)-5-metiloxazol-4-carboxamida, sal de ácido trifluoroacético

20 E133: (S)-N-(3-((4-(ciclopentancarboxil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-5-fluoro-2-metilfenil)tiazol-4-carboxamida

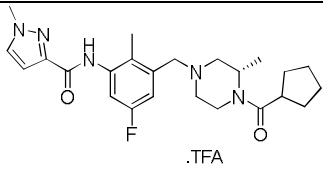
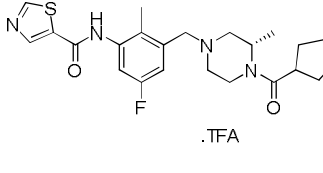
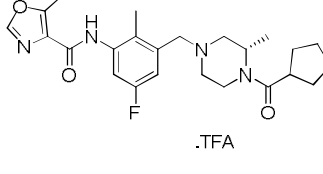
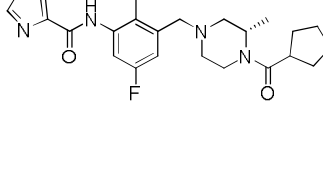
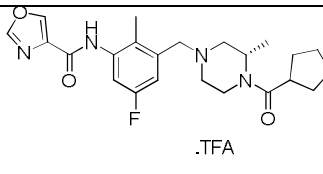
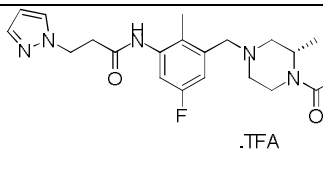
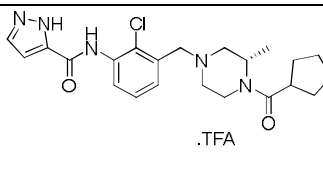
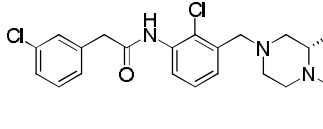
E134: (S)-N-(3-((4-(ciclopentancarboxil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-5-fluoro-2-metilfenil)oxazol-4-carboxamida, sal de ácido trifluoroacético

E135: (S)-N-(3-((4-(ciclopentancarboxil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-5-fluoro-2-metilfenil)-3-(1H-pirazol-1-il)propanamida, sal de ácido trifluoroacético

25 E136: (S)-N-(2-cloro-3-((4-(ciclopentancarboxil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)fenil)-1H-pirazol-5-carboxamida, sal de ácido trifluoroacético

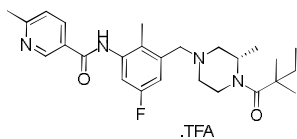
E137: (S)-N-(2-cloro-3-((4-(ciclopentancarboxil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)fenil)-2-(3-clorofenil)acetamida

Ejemplo	Estructura	Caracterización
E128		$^1\text{H-RMN}$ (MeOD- d_4 , 400MHz): 1,17 (d, 2 H), 1,29 (d, 1 H), 1,86 (m, 9 H), 2,04 (d, 1 H), 2,23 (m, 1 H), 2,37 (s, 3 H), 2,61 (s, 3 H), 2,82 (m, 3 H), 2,99 (m, 1 H), 3,55 (m, 2 H), 3,81 (d, 0,5 H), 4,27 (br. s., 1 H), 4,65 (br. s., 0,5 H), 6,93 (t, 1 H), 7,17 (dd, 1 H), 7,41 (d, 1 H), 8,28 (dd, 1 H), 9,01 (d, 1 H). δF (MeOD- d_4 , 376MHz): -78,7, -115,1. MS (ES): $\text{C}_{26}\text{H}_{33}\text{FN}_4\text{O}_2$ requiere 452; experimental 453(M+H $^+$).
E129		$^1\text{H-RMN}$ (MeOD- d_4 , 400MHz): 1,17 (d, 2 H), 1,29 (d, 1 H), 1,77 (m, 11 H), 2,21 (m, 1 H), 2,51 (s, 3 H), 2,76 (m, 3 H), 2,99 (br. s., 1 H), 3,53 (m, 2 H), 3,81 (d, 0,5 H), 4,28 (br. s., 1 H), 4,65 (br. s., 0,5 H), 6,51 (dd, 1 H), 6,93 (t, 1 H), 8,00 (m, 2 H), 8,27 (d, 1 H). δF (MeOD- d_4 , 376MHz): -77,1, -115,9. MS (ES): $\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{FN}_4\text{O}_3$ requiere 454; experimental 455(M+H $^+$).

E130	 .TFA	¹ H-RMN (MeOD- <i>d</i> ₄ , 400MHz): 1,29 (br. s., 2 H), 1,40 (m, 1 H), 1,65 (m, 5 H), 1,89 (m, 4 H), 2,36 (s, 3 H), 3,05 (m, 2 H), 3,13 (m, 1 H), 3,36 (br. s., 1 H), 3,46 (m, 2 H), 4,01 (s, 3 H), 4,18 (br. s., 1 H), 4,35 (m, 2 H), 4,62 (br. s., 1 H), 6,83 (d, 1 H), 7,24 (m, 1 H), 7,61 (dd, 1 H), 7,72 (m, 1 H). δF (MeOD- <i>d</i> ₄ , 376MHz): -77,1, -114,6. MS (ES): C ₂₄ H ₃₂ FN ₅ O ₂ requiere 441; experimental 442(M+H ⁺).
E131	 .TFA	¹ H-RMN (MeOD- <i>d</i> ₄ , 400MHz): 1,29 (br. s., 2 H), 1,42 (br. s., 1 H), 1,65 (br. s., 5 H), 1,84 (br. s., 4 H), 2,33 (s, 3 H), 3,04 (d, 3 H), 3,38 (br. s., 4 H), 4,17 (br. s., 0,5 H), 4,40 (br. s., 2 H), 4,63 (br. s., 0,5 H), 7,33 (m, 2 H), 8,61 (s, 1 H), 9,24 (s, 1 H). δF (MeOD- <i>d</i> ₄ , 376MHz): -78,8, -118,5. MS (ES): C ₂₃ H ₂₉ FN ₄ O ₂ S requiere 444; experimental 445(M+H ⁺).
E132	 .TFA	¹ H-RMN (MeOD- <i>d</i> ₄ , 400MHz): 1,24 (d, 2 H), 1,36 (d, 1 H), 1,70 (br. s., 8 H), 2,04 (m, 1 H), 2,14 (m, 1 H), 2,23 (s, 3 H), 2,48 (s, 3 H), 2,76 (d, 1 H), 2,86 (br. s., 1 H), 3,01 (m, 2 H), 3,46 (m, 3 H), 3,82 (br. s., 0,5 H), 4,30 (br. s., 1 H), 4,66 (br. s., 0,5 H), 6,83 (br. s., 2 H), 8,13 (s, 1 H). δF (MeOD- <i>d</i> ₄ , 376MHz): -77,2, -116,7. MS (ES): C ₂₄ H ₃₁ FN ₄ O ₃ requiere 442; experimental 443(M+H ⁺).
E133	 .TFA	¹ H-RMN (MeOD- <i>d</i> ₄ , 400MHz): 1,40 (m, 2 H), 1,52 (m, 1 H), 1,87 (m, 9 H), 2,18 (m, 1 H), 2,37 (m, 1 H), 2,90 (m, 1 H), 3,00 (d, 1 H), 3,16 (m, 2 H), 3,50 (m, 1 H), 3,65 (d, 2 H), 3,99 (d, 0,5 H), 4,48 (m, 1 H), 4,85 (m, 0,5 H), 4,95 (s, 2 H), 7,12 (d, 1 H), 7,83 (d, 1 H), 8,56 (br. s., 1 H), 9,25 (br. s., 1 H). δF (MeOD- <i>d</i> ₄ , 376MHz): -120,5. MS (ES): C ₂₃ H ₂₉ FN ₄ O ₂ S requiere 444; experimental 445(M+H ⁺).
E134	 .TFA	¹ H-RMN (MeOD- <i>d</i> ₄ , 400MHz): 1,23 (d, 2 H), 1,36 (d, 1 H), 1,62 (d, 3 H), 1,70 (m, 3 H), 1,79 (m, 3 H), 2,04 (d, 1 H), 2,16 (m, 1 H), 2,31 (s, 3 H), 2,73 (d, 1 H), 2,85 (d, 1 H), 3,03 (m, 1 H), 3,37 (br. s., 1 H), 3,48 (m, 2 H), 3,82 (br. s., 0,5 H), 4,30 (br. s., 1 H), 4,67 (br. s., 0,5 H), 6,98 (d, 1 H), 7,37 (br. s., 1 H), 8,29 (s, 1 H), 8,53 (s, 1 H). δF (MeOD- <i>d</i> ₄ , 376MHz): -77,1, -116,6. MS (ES): C ₂₃ H ₂₉ FN ₄ O ₃ requiere 428; experimental 429(M+H ⁺).
E135	 .TFA	¹ H-RMN (MeOD- <i>d</i> ₄ , 400MHz): 1,20 (d, 2 H), 1,33 (d, 1 H), 1,69 (m, 6 H), 1,80 (d, 3 H), 2,04 (m, 1 H), 2,66 (br. s., 1 H), 2,81 (d, 1 H), 2,97 (t, 3 H), 3,43 (s, 2 H), 3,81 (br. s., 0,5 H), 4,28 (br. s., 1 H), 4,53 (m, 2 H), 4,65 (m, 0,5 H), 6,28 (s, 1 H), 6,99 (d, 1 H), 6,94 (d, 1 H), 7,51 (s, 1 H), 7,64 (s, 1 H). δF (MeOD- <i>d</i> ₄ , 376MHz): -78,9, -118,5. MS (ES): C ₂₅ H ₃₄ FN ₅ O ₂ requiere 455; experimental 456(M+H ⁺).
E136	 .TFA	¹ H-RMN (MeOD- <i>d</i> ₄ , 400MHz): 1,25 (m, 2 H), 1,38 (m, 1 H), 1,70 (br. s., 8 H), 2,12 (br. s., 1 H), 2,24 (br. s., 1 H), 2,79 (br. s., 1 H), 2,91 (br. s., 1 H), 3,03 (br. s., 2 H), 3,63 (m, 2 H), 3,86 (br. s., 0,5 H), 4,31 (br. s., 1 H), 4,67 (br. s., 0,5 H), 6,78 (m, 1 H), 7,30 (m, 2 H), 7,61 (m, 1 H), 8,22 (m, 1 H). δF (MeOD- <i>d</i> ₄ , 376MHz): -77,2. MS (ES): C ₂₂ H ₂₈ ClN ₅ O ₂ requiere 429; experimental 430(M+H ⁺).
E137	 .TFA	HRMN (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400MHz): 1,20-1,97 (11H, m), 2,11-3,28 (7H, m), 3,66 (2H, s), 3,77 (2H, s), 4,19-4,22 (1H, m), 7,29-7,60 (7H, m), 9,74 (1H, s). MS (ES): C ₂₆ H ₃₁ Cl ₂ N ₄ O ₃ requiere 487; experimental 488(M+H ⁺).

Ejemplo 138

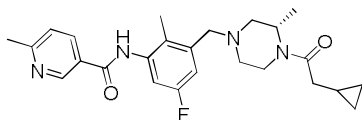
(S)-N-(3-((4-(2,2-dimetilbutanoil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-5-fluoro-2-metilfenil)-6-metilnicotinamida (E138)



5 A una solución de (S)-N-(5-fluoro-2-metil-3-((3-metilpiperazin-1-il)metil)fenil)-6-metilnicotinamida (100 mg, 0,281 mmol) y cloruro de 2,2-dimetilbutanoilo (0,038 mL, 0,281 mmol) en DCM (5 mL) se añadió DIPEA (0,049 mL, 0,281 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 hr. La mezcla se lavó con solución sat. de NaHCO₃ y salmuera, la capa orgánica se secó, se evaporó y se purificó por MDAP para dar el compuesto del título (20 mg). ¹H-RMN (MeOD-*d*₄, 400MHz): 0,89 (t, 3 H), 1,26 (d, 6 H), 1,34 (d, 3 H), 1,68 (m, 2 H), 2,34 (s, 3 H), 2,72 (s, 3 H), 2,97 (br. s., 1 H), 3,10 (br. s., 1 H), 3,42 (d, 2 H), 4,33 (br. s., 2 H), 4,44 (d, 1 H), 4,90 (br. s., 1 H), 7,32 (m, 2 H), 7,67 (d, 1 H), 8,50 (dd, 1 H), 9,09 (d, 1 H). δF (MeOD-*d*₄, 376MHz): -77,4, -117,2. MS (ES): C₂₆H₃₅FN₄O₂ requiere 454; experimental 455(M+H⁺).

Ejemplo 139

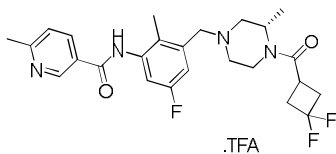
(S)-N-(3-((4-(2-ciclopropilacetil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-5-fluoro-2-metilfenil)-6-metilnicotinamida (E139)



15 La mezcla de (S)-N-(5-fluoro-2-metil-3-((3-metilpiperazin-1-il)metil)fenil)-6-metilnicotinamida (100 mg, 0,281 mmol), ácido 2-ciclopropilacético (30,9 mg, 0,309 mmol), HATU (117 mg, 0,309 mmol) y DIPEA (0,098 mL, 0,561 mmol) en DCM (3 mL) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se purificó por MDAP para obtener el compuesto del título (33 mg). ¹H-RMN (MeOD-*d*₄, 400MHz): 0,19 (br. s., 2 H), 0,53 (d, 2 H), 1,00 (d, 1 H), 1,27 (m, 2 H), 1,34 (m, 2 H), 2,07 (m, 1 H), 2,25 (m, 6 H), 2,44 (dd, 1 H), 2,63 (s, 3 H), 2,75 (d, 1 H), 2,84 (br. s., 1 H), 2,99 (m, 1 H), 3,40 (t, 1 H), 3,51 (m, 2 H), 3,72 (d, 0,5 H), 4,15 (br. s., 0,5 H), 4,33 (br. s., 0,5 H), 4,69 (br. s., 0,5 H), 7,12 (d, 1 H), 7,08 (d, 1 H), 7,47 (d, 1 H), 8,27 (d, 1 H), 9,00 (s, 1 H). δF (MeOD-*d*₄, 376MHz): -119,4. MS (ES): C₂₅H₃₁FN₄O₂ requiere 438; experimental 439(M+H⁺).

Ejemplo 140

25 (S)-N-(3-((4-(3,3-difluorociclobutancarboxil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-5-fluoro-2-metilfenil)-6-metilnicotinamida, sal de ácido trifluoroacético (E140)



30 La mezcla de (S)-N-(5-fluoro-2-metil-3-((3-metilpiperazin-1-il)metil)fenil)-6-metilnicotinamida (100 mg, 0,281 mmol), ácido 3,3-difluorociclobutancarboxílico (42,0 mg, 0,309 mmol), HATU (117 mg, 0,309 mmol) y DIPEA (0,098 mL, 0,561 mmol) en DCM (3 mL) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se purificó por MDAP para obtener el compuesto del título (73 mg). ¹H-RMN (MeOD-*d*₄, 400MHz): 1,32 (br. s., 3 H), 2,34 (s, 3 H), 2,87 (m, 7 H), 3,19 (br. s., 2 H), 3,27 (d, 1 H), 3,39 (d, 1 H), 3,47 (d, 1 H), 3,57 (br. s., 1 H), 3,91 (br. s., 0,5 H), 4,40 (br. s., 2 H), 4,59 (br. s., 0,5 H), 7,35 (m, 2 H), 7,81 (d, 1 H), 8,66 (d, 1 H), 9,15 (s, 1 H). δF (MeOD-*d*₄, 376MHz): -77,2, -84,2, -84,7, -97,5, -98,1, -116,9. MS (ES): C₂₅H₂₉F₃N₄O₂ requiere 474; experimental 475(M+H⁺).

Ejemplos 141-162

35 Los Ejemplos 141-162 se prepararon usando un procedimiento similar al descrito para Ejemplo 140.

E141: (S)-N-(5-fluoro-2-metil-3-((3-metil-4-(4,4,4-trifluorobutanoil)piperazin-1-il)metil)fenil)-6-metilnicotinamida

E142: (S)-N-(3-((4-(ciclohexancarboxil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-5-fluoro-2-metilfenil)-6-metilnicotinamida, sal de ácido trifluoroacético

40 E143: (S)-N-(3-((4-(3,3-dimetilbutanoil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-5-fluoro-2-metilfenil)-6-metilnicotinamida, sal de ácido trifluoroacético

E144: (S)-N-(5-fluoro-2-metil-3-((3-metil-4-(3,3,3-trifluoropropanoil)piperazin-1-il)metil)fenil)-6-metilnicotinamida, sal de ácido trifluoroacético

E145: (S)-N-(5-fluoro-2-metil-3-((3-metil-4-(spiro[3,3]heptan-2-carbonil)piperazin-1-il)metil)fenil)-6-metilnicotinamida

E146: (S)-N-(3-((4-butiril-3-metilpiperazin-1-il)metil)-5-fluoro-2-metilfenil)-6-metilnicotinamida

5 E147: N-(5-fluoro-2-metil-3-(((3S)-3-metil-4-(2-metilbutanoil)piperazin-1-il)metil)fenil)-6-metilnicotinamida

E148: (S)-N-(3-((4-(2-etilbutanoil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-5-fluoro-2-metilfenil)-6-metilnicotinamida

E149: (S)-N-(3-((4-(ciclobutancarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-5-fluoro-2-metilfenil)-6-metilnicotinamida

E150: (S)-N-(5-fluoro-2-metil-3-((3-metil-4-pivaloilpiperazin-1-il)metil)fenil)-6-metilnicotinamida

10 E151: N-(3-(((3S)-4-((1S,4R)-biciclo[2,2,1]heptan-2-carbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-5-fluoro-2-metilfenil)-6-metilnicotinamida

E152: formiato de (S)-N-(5-fluoro-3-((4-(3-fluorociclobutancarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-2-metilfenil)-6-metilnicotinamida

E153: (S)-N-(3-((4-benzoil-3-metilpiperazin-1-il)metil)-5-fluoro-2-metilfenil)-6-metilnicotinamida

(Ejemplo de referencia)

15 E154: (S)-N-(5-fluoro-3-((4-(3-metoxiciclobutancarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-2-metilfenil)-6-metilnicotinamida

E155: (S)-N-(5-fluoro-3-((4-(3-(fluorometil)ciclobutancarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-2-metilfenil)-6-metilnicotinamida

E156: N-(5-fluoro-3-(((3S)-4-(2-metoxipropanoil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-2-metilfenil)-6-metilnicotinamida

E157: (S)-N-(5-fluoro-2-metil-3-((3-metil-4-(1-metil-1H-pirrole-2-carbonil)piperazin-1-il)metil)fenil)-6-metilnicotinamida

20 E158: (S)-N-(5-fluoro-2-metil-3-((3-metil-4-(tiazol-2-carbonil)piperazin-1-il)metil)fenil)-6-metilnicotinamida

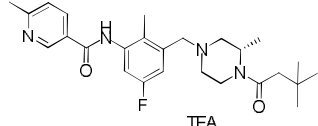
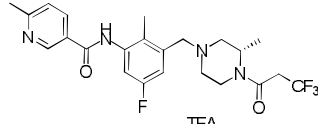
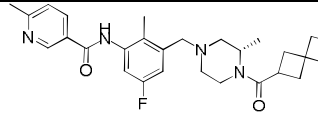
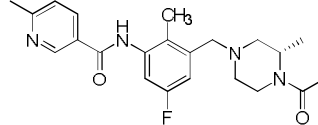
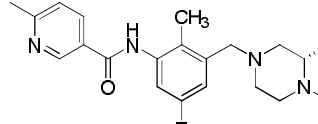
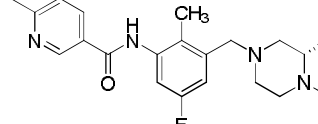
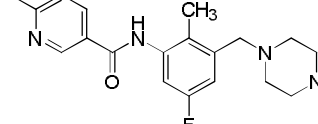
E159: (S)-N-(5-fluoro-2-metil-3-((3-metil-4-(tiazol-5-carbonil)piperazin-1-il)metil)fenil)-6-metilnicotinamida

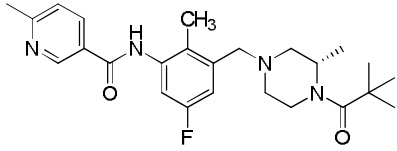
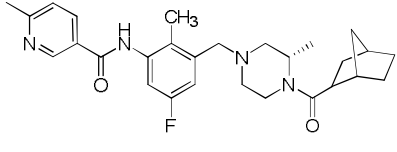
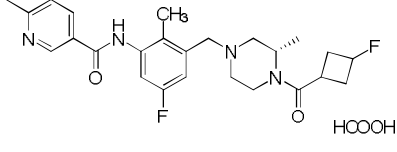
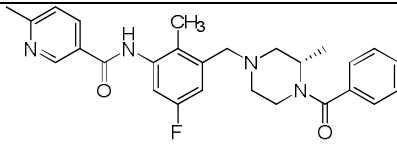
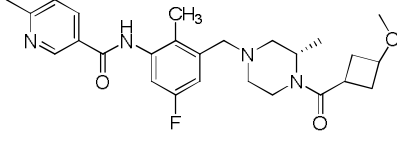
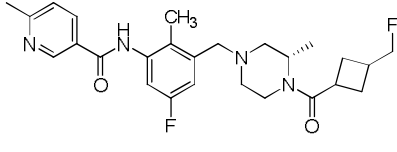
E160: (S)-N-(5-fluoro-3-((4-(furan-2-carbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-2-metilfenil)-6-metilnicotinamida

E161: (S)-N-(5-fluoro-2-metil-3-((3-metil-4-(oxazol-5-carbonil)piperazin-1-il)metil)fenil)-6-metilnicotinamida

E162: (S)-N-(5-fluoro-2-metil-3-((3-metil-4-(1-metil-1H-pirrole-3-carbonil)piperazin-1-il)metil)fenil)-6-metilnicotinamida

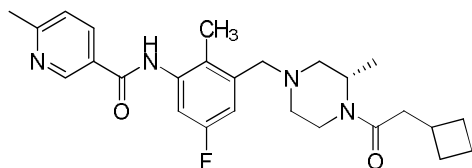
Ejemplo	Estructura	Caracterización
E141		¹ H-RMN (MeOD- <i>d</i> ₄ , 400MHz): 1,26 (m, 2 H), 1,36 (d, 1 H), 2,11 (d, 1 H), 2,20 (d, 1 H), 2,28 (m, 4 H), 2,50 (m, 2 H), 2,58 (br. s., 1 H), 2,63 (m, 4 H), 2,73 (m, 2 H), 2,86 (d, 1 H), 2,99 (br. s., 1 H), 3,41 (m, 1 H), 3,52 (m, 2 H), 3,70 (d, 1 H), 4,15 (br. s., 0,5 H), 4,30 (br. s., 0,5 H), 4,65 (br. s., 0,5 H), 7,12 (d, 1 H), 7,08 (d, 1 H), 7,47 (d, 1 H), 8,27 (d, 1 H), 9,00 (s, 1 H). δF (MeOD- <i>d</i> ₄ , 376MHz): -68,1, -119,4. MS (ES): C ₂₄ H ₂₈ F ₄ N ₄ O ₂ requiere 480; experimental 481(M+H ⁺).
E142		¹ H-RMN (MeOD- <i>d</i> ₄ , 400MHz): 1,34 (m, 6 H), 1,50 (d, 1 H), 1,72 (d, 2 H), 1,79 (br. s., 2 H), 2,33 (m, 3 H), 2,62 (m, 1 H), 2,75 (s, 3 H), 3,07 (m, 2 H), 3,39 (d, 1 H), 3,47 (d, 2 H), 4,13 (br. s., 0,5 H), 4,40 (br. s., 2 H), 4,60 (br. s., 0,5 H), 7,35 (d, 2 H), 7,74 (d, 1 H), 8,57 (d, 1 H), 9,12 (s, 1 H). δF (MeOD- <i>d</i> ₄ , 376MHz): -77,2, -116,9. MS (ES): C ₂₇ H ₃₅ FN ₄ O ₂ requiere 466; experimental 467(M+H ⁺).

E143	 <p style="text-align: center;">.TFA</p>	¹ H-RMN (MeOD- <i>d</i> ₄ , 400MHz): 1,06 (s, 9 H), 1,32 (br. s., 3 H), 2,25 (d, 1 H), 2,34 (m, 3 H), 2,45 (d, 1 H), 2,77 (s, 3 H), 3,20 (br. s., 2 H), 3,41 (d, 1 H), 3,49 (d, 1 H), 4,21 (br. s., 0,5 H), 4,43 (br. s., 2 H), 4,61 (br. s., 0,5 H), 7,36 (d, 2 H), 7,79 (d, 1 H), 8,63 (d, 1 H), 9,13 (m, 1 H). δ F (MeOD- <i>d</i> ₄ , 376MHz): -77,2, -116,9. MS (ES): C ₂₆ H ₃₅ FN ₄ O ₂ requiere 454; experimental 455(M+H ⁺).
E144	 <p style="text-align: center;">.TFA</p>	¹ H-RMN (MeOD- <i>d</i> ₄ , 400MHz): 1,33 (br. s., 3 H), 2,34 (s, 3 H), 2,80 (m, 3 H), 3,17 (br. s., 2 H), 3,42 (m, 2 H), 3,55 (br. s., 3 H), 3,98 (br. s., 0,5 H), 4,37 (br. s., 2 H), 4,61 (br. s., 0,5 H), 7,34 (dd, 2 H), 7,83 (d, 1 H), 8,68 (d, 1 H), 9,15 (s, 1 H). δ F (MeOD- <i>d</i> ₄ , 376MHz): -64,2, -77,2, -117,0. MS (ES): C ₂₃ H ₂₆ F ₄ N ₄ O ₂ requiere 466; experimental 467(M+H ⁺).
E145		¹ H-RMN (MeOD- <i>d</i> ₄ , 400MHz): 1,22 (m, 2 H), 1,31 (m, 2 H), 1,82 (d, 2 H), 1,90 (m, 2 H), 2,01 (d, 1 H), 2,08 (br. s., 2 H), 2,21 (m, 5 H), 2,28 (br. s., 3 H), 2,63 (br. s., 3 H), 2,72 (d, 1 H), 2,83 (br. s., 1 H), 3,18 (m, 1 H), 3,51 (m, 2,5 H), 4,12 (m, 1 H), 4,61 (br. s., 0,5 H), 7,11 (d, 1 H), 7,07 (d, 1 H), 7,46 (d, 1 H), 8,26 (d, 1 H), 9,00 (br. s., 1 H). δ F (MeOD- <i>d</i> ₄ , 376MHz): -119,4. MS (ES): C ₂₈ H ₃₅ FN ₄ O ₂ requiere 478; experimental 479(M+H ⁺).
E146		δ H (MeOD- <i>d</i> ₄ , 400MHz): 0,93-0,97 (m, 3H), 1,21-1,23 (m, 2H), 1,32-1,34 (m, 1H), 1,57-1,64 (m, 2H), 1,98-2,06 (m, 1H), 2,09-2,18 (m, 1H), 2,23-2,29 (m, 3H), 2,31-2,35 (m, 1H), 2,38-2,48 (m, 1H), 2,617 (s, 3H), 2,70-2,75 (m, 1H), 2,82-2,85 (m, 1H), 2,91-2,99 (m, 0,5H), 3,36-3,41 (m, 0,5H), 3,49-3,50 (m, 2H), 3,69-3,74 (m, 0,5H), 4,10-4,18 (s, 0,5H), 4,27-4,35 (m, 0,5H), 4,61-4,69 (s, 0,5H), 7,04-7,11 (m, 2H), 7,45 (d, 1H), 8,24-8,26 (m, 1H), 8,98 (d, 1H). δ F (MeOD- <i>d</i> ₄ , 376MHz): -120,223. MS (ES): C ₂₄ H ₃₁ FN ₄ O ₂ requiere 426; experimental 427 (M+H ⁺).
E147		δ H (MeOD- <i>d</i> ₄ , 400MHz): 0,82-0,90 (m, 3H), 1,00-1,10 (m, 3H), 1,21-1,23 (m, 2H), 1,34-1,41 (m, 2H), 1,63-1,66 (m, 1H), 2,04-2,08 (m, 1H), 2,17-2,18 (m, 1H), 2,27 (s, 3H), 2,61 (s, 3H), 2,70-2,75 (m, 2H), 2,84-2,89 (m, 1H), 2,93-2,97 (m, 0,5H), 3,34-3,49 (m, 0,5H), 3,49-3,50 (m, 2H), 3,81-3,88 (m, 0,5H), 4,21-4,29 (s, 0,5H), 4,34-4,41 (m, 0,5H), 4,67-4,76 (s, 0,5H), 7,05-7,11 (m, 2H), 7,45 (d, 1H), 8,24-8,26 (m, 1H), 8,98 (d, 1H). δ F (MeOD- <i>d</i> ₄ , 376MHz): -120,208. MS (ES): C ₂₅ H ₃₃ FN ₄ O ₂ requiere 440; experimental 441 (M+H ⁺).
E148		δ H (MeOD- <i>d</i> ₄ , 400MHz): 0,80-0,85 (m, 3H), 0,85-0,92 (m, 3H), 1,23-1,25 (m, 2H), 1,34-1,36 (m, 1H), 1,43-1,60 (m, 4H), 1,96-2,11 (m, 1H), 2,15-2,23 (m, 1H), 2,27 (s, 3H), 2,65 (s, 3H), 2,66-2,72 (m, 1H), 2,72-2,76 (m, 1H), 2,85-2,88 (m, 1H), 2,93-3,11 (m, 0,5H), 3,34-3,49 (m, 0,5H), 3,49-3,50 (m, 2H), 3,91-3,98 (m, 0,5H), 4,42-4,47 (m, 1H), 4,75-4,83 (s, 0,5H), 7,05-7,11 (m, 2H), 7,45 (d, 1H), 8,24-8,27 (m, 1H), 8,98 (d, 1H). δ F (MeOD- <i>d</i> ₄ , 376MHz): -119,888. MS (ES): C ₂₆ H ₃₅ FN ₄ O ₂ requiere 454; experimental 455 (M+H ⁺).
E149		δ H (MeOD- <i>d</i> ₄ , 400MHz): 1,20-1,31 (m, 3H), 1,80-1,82 (m, 1H), 1,95-2,02 (m, 2H), 2,10-2,19 (m, 4H), 2,20-2,21 (m, 0,5H), 2,23-2,29 (m, 3H), 2,30-2,35 (m, 0,5H), 2,618 (s, 3H), 2,69-2,72 (m, 1H), 2,78-2,81 (m, 1H), 2,91-2,97 (m, 0,5H), 3,44-3,47 (m, 1H), 3,47-3,48 (m, 0,5H), 3,48-3,52 (m, 2H), 3,52-3,55 (m, 0,5H), 3,98-4,05 (m, 0,5H), 4,21-4,29 (m, 0,5H), 4,57-4,68 (m,

		0,5H),7,04-7,11 (m, 2H), 7,45 (d, 1H), 8,24-8,26 (m, 1H), 8,98 (d, 1H). δF (MeOD- d_4 , 376MHz): -119,893 MS (ES): $C_{25}H_{31}FN_4O_2$ requiere 438; experimental 439 ($M+H^+$).
E150		δH (MeOD- d_4 , 400MHz): 1,20-1,30 (m, 13H), 2,03-2,06 (m, 1H), 2,17-2,21 (m, 1H), 2,275 (s, 3H), 2,618 (s, 3H), 2,70-2,73 (m, 1H), 2,81-2,84 (m, 1H), 3,486 (s, 2H), 4,12-4,18 (m, 1H), 4,585-4,587 (m, 1H), 7,04-7,11 (m, 2H), 7,45 (d, 1H), 8,24-8,27 (m, 1H), 8,98 (d, 1H). δF (MeOD- d_4 , 376MHz): -119,904, MS (ES): $C_{25}H_{33}FN_4O_2$ requiere 440; experimental 441 ($M+H^+$).
E151		δH (MeOD- d_4 , 400MHz): 1,18-1,29 (m, 3H), 1,31-1,38 (m, 4H), 1,45-1,54 (m, 3H), 1,61-1,89 (m, 1H), 1,98-2,03 (m, 1H), 2,11-2,16 (m, 1H), 2,22-2,23 (m, 1H), 2,278 (s, 3H), 2,34-2,37 (m, 0,5H), 2,48-2,52 (m, 1H), 2,618 (s, 3H), 2,71-2,76 (m, 1H), 2,77-2,91 (m, 1H), 2,96-3,11 (m, 1H), 3,38-3,41 (m, 0,5H), 3,48-3,49 (m, 2H), 3,76-3,91 (m, 0,5H), 4,23-4,38 (m, 1H), 4,58-4,72 (m, 0,5H), 7,05-7,11 (m, 2H), 7,45 (d, 1H), 8,24-8,26 (m, 1H), 8,982 (s, 1H). δF (MeOD- d_4 , 376MHz): -119,886, MS (ES): $C_{28}H_{35}FN_4O_2$ requiere 478; experimental 479 ($M+H^+$).
E152		δH (MeOD- d_4 , 400MHz): 1,22-1,38 (m, 3H), 2,01-2,11 (m, 1H), 2,18-2,21 (m, 1H), 2,27 (s, 3H), 2,32-2,38 (m, 1H), 2,41-2,59 (m, 3H), 2,62 (s, 3H), 2,71-2,74 (m, 1H), 2,80-2,86 (m, 2H), 2,89-2,98 (m, 0,5H), 3,41-3,47 (m, 0,5H), 3,50-3,54 (m, 2H), 3,57-3,61 (m, 0,5H), 3,97-4,08 (m, 0,5H), 4,27-4,30 (m, 0,5H), 4,61-4,63 (m, 0,5H), 4,96-5,00 (m, 1H), 7,05-7,12 (m, 2H), 7,46 (d, 1H), 8,24-8,27 (m, 1H), 8,98 (s, 1H). δF (MeOD- d_4 , 376MHz): -73,969, -75,848, -119,368. MS (ES): $C_{25}H_{30}F_2N_4O_2$ requiere 456; experimental 457 ($M+H^+$).
E153	 (Ejemplo de referencia)	δH (MeOD- d_4 , 400MHz): 1,26-1,34 (m, 3H), 2,11-2,14 (m, 1H), 2,27-2,30 (m, 4H), 2,620 (s, 3H), 2,69-2,92 (m, 2H), 3,28-3,29 (m, 2H), 3,32-3,34 (m, 0,5H), 3,523 (s, 2H), 4,581 (s, 0,5H), 7,05-7,11 (m, 2H), 7,35-7,39 (m, 2H), 7,43-7,46 (m, 4H), 8,24-8,26 (m, 1H), 8,98 (d, 1H). δF (MeOD- d_4 , 376MHz): -119,372, MS (ES): $C_{27}H_{29}FN_4O_2$ requiere 460; experimental 461 ($M+H^+$).
E154		δH (MeOD- d_4 , 400MHz): 1,21-1,32 (m, 3H), 1,98-2,18 (m, 4H), 2,270 (s, 3H), 2,43-2,49 (m, 2H), 2,618 (s, 3H), 2,70-2,72 (m, 1H), 2,82-2,86 (m, 2H), 2,86-2,90 (m, 0,5H), 3,211 (s, 3H), 3,48-3,58 (m, 2H), 3,59-3,62 (m, 0,5H), 3,80-3,85 (m, 1H), 4,03-4,11 (m, 0,5H), 4,25-4,32 (m, 0,5H), 4,56-4,63 (m, 1H), 7,05-7,11 (m, 2H), 7,46 (d, 1H), 8,24-8,26 (m, 1H), 8,98 (d, 1H). δF (MeOD- d_4 , 376MHz): -119,425, MS (ES): $C_{26}H_{33}FN_4O_3$ requiere 468; experimental 469 ($M+H^+$).
E155		δH (MeOD- d_4 , 400MHz): 1,21-1,37 (m, 3H), 1,62-1,85 (m, 1H), 1,87-2,13 (m, 4H), 2,15-2,25 (m, 2H), 2,278 (s, 3H), 2,619 (s, 3H), 2,71-2,86 (m, 2H), 2,98-3,04 (m, 0,5H), 3,42-3,48 (m, 2H), 3,49-3,50 (m, 2H), 3,81-3,87 (m, 0,5H), 4,29-4,38 (m, 1H), 4,58-4,69 (m, 1H), 5,10-5,24 (m, 1H), 7,05-7,11 (m, 2H), 7,45 (d, 1H), 8,24-8,27 (m, 1H), 8,983 (s, 1H). δF (MeOD- d_4 , 376MHz): -119,396, -224,889, -224,972. MS (ES): $C_{26}H_{32}F_2N_4O_2$ requiere 470; experimental 471 ($M+H^+$).

Ejemplo 163

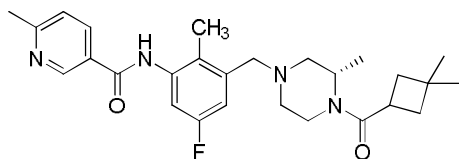
(S)-N-(3-((4-(2-ciclobutilacetil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-5-fluoro-2-metilfenil)-6-metilnicotinamida (E163)



5 A una solución de ácido 2-ciclobutilacético (25,6 mg, 0,224 mmol) en CH_2Cl_2 (2 mL) se añadió HATU (85 mg, 0,224 mmol), N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (87 mg, 0,673 mmol), después de 30 min, se añadió (S)-N-(5-fluoro-2-metil-3-((3-metilpiperazin-1-il)metil)fenil)-6-metilnicotinamida (80 mg, 0,224 mmol). A continuación, la mezcla de reacción se agitó durante 15 hr a temperatura ambiente. A continuación, se añadió agua y la solución se extrajo con CH_2Cl_2 (20 mLx2). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO_4 y se condensaron. La mezcla obtenida se purificó por MDAP para obtener el compuesto del título (24,5 mg) en forma de un sólido blanco. δH (MeOD- d_4 , 400MHz): 1,20-1,33 (m, 3H), 1,69-1,76 (m, 2H), 1,82-1,90 (m, 2H), 1,98-2,01 (m, 0,5H), 2,05-2,16 (m, 3H), 2,19-2,21 (m, 0,5H), 2,272 (s, 3H), 2,41-2,48 (m, 2H), 2,56-2,61 (m, 3H), 2,62-2,65 (m, 1H), 2,68-2,74 (m, 1H), 2,82-2,84 (m, 1H), 2,89-2,92 (m, 0,5H), 3,38-3,41 (m, 0,5H), 3,48-3,49 (m, 2H), 3,65-3,79 (m, 0,5H), 4,12-4,35 (m, 1H), 4,58-4,69 (m, 0,5H), 7,04-7,11 (m, 2H), 7,45 (d, 1H), 8,24-8,26 (m, 1H), 8,98 (d, 1H). δF (MeOD- d_4 , 376MHz): -119,885, MS (ES): $\text{C}_{26}\text{H}_{33}\text{FN}_4\text{O}_2$ requiere 452; experimental 453 ($\text{M}+\text{H}^+$).

15 Ejemplo 164

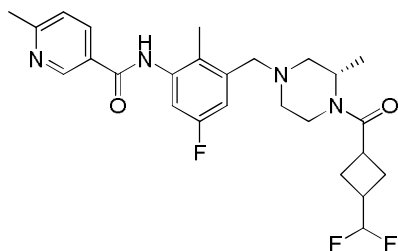
(S)-N-(3-((4-(3,3-dimetilciclobutancarboxil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-5-fluoro-2-metilfenil)-6-metilnicotinamida (E164)



20 A una solución de ácido 3,3-dimetilciclobutancarboxílico (21,58 mg, 0,168 mmol) en CH_2Cl_2 (2 mL) se añadió HATU (64,0 mg, 0,168 mmol), N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (65,3 mg, 0,505 mmol), después de 30 min, se añadió (S)-N-(5-fluoro-2-metil-3-((3-metilpiperazin-1-il)metil)fenil)-6-metilnicotinamida (60 mg, 0,168 mmol). A continuación, la mezcla de reacción se agitó durante 15 hr a temperatura ambiente. A continuación, se añadió agua y la solución se extrajo con CH_2Cl_2 (20 mL x 2). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO_4 y se condensaron. La mezcla obtenida se purificó por MDAP para dar el compuesto del título (20,2 mg) en forma de un sólido blanco. δH (MeOD- d_4 , 400MHz): 1,05-1,07 (m, 3H), 1,14-1,22 (m, 5H), 1,27-1,36 (m, 1H), 1,18-1,97 (m, 2H), 2,00-2,10 (m, 2H), 2,144 (s, 3H), 2,15-2,18 (m, 1H), 2,272 (s, 3H), 2,621 (s, 3H), 2,69-2,72 (m, 1H), 2,79-2,84 (m, 1H), 2,95-2,98 (m, 0,5H), 3,48-3,55 (m, 2H), 3,993 (s, 0,5H), 4,25-4,28 (m, 0,5H), 4,615 (s, 0,5H), 7,05-7,11 (m, 2H), 7,46 (d, 1H), 8,25-8,27 (m, 1H), 8,987 (s, 1H). δF (MeOD- d_4 , 376MHz): -119,415, MS (ES): $\text{C}_{27}\text{H}_{35}\text{FN}_4\text{O}_2$ requiere 466; experimental 467 ($\text{M}+\text{H}^+$).

30 Ejemplo 165

(S)-N-(3-((4-(3-(difluorometil)ciclobutancarboxil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-5-fluoro-2-metilfenil)-6-metilnicotinamida (E165)

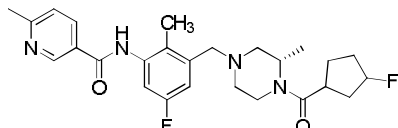


35 A una solución de ácido 3-(difluorometil)ciclobutancarboxílico (21,06 mg, 0,140 mmol) en CH_2Cl_2 (2 mL) se añadió HATU (53,3 mg, 0,140 mmol), N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (54,4 mg, 0,421 mmol), después de 30 min, se añadió (S)-N-(5-fluoro-2-metil-3-((3-metilpiperazin-1-il)metil)fenil)-6-metilnicotinamida (50 mg, 0,140 mmol). A continuación, la mezcla de reacción se agitó durante 15 hr a temperatura ambiente. A continuación, se añadió agua

y la solución se extrajo con CH_2Cl_2 (20 mL x 2). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO_4 y se condensaron. La mezcla obtenida se purificó por MDAP para dar el compuesto del título (8,4 mg) en forma de un sólido blanco. δH (MeOD- d_4 , 400MHz): 1,22-1,25 (m, 2H), 1,27-1,31 (m, 1H), 1,99-2,02 (m, 1H), 2,15-2,21 (m, 2H), 2,26-2,31 (m, 3H), 2,33-2,37 (m, 2H), 2,39-2,48 (m, 1H), 2,617 (s, 3H), 2,70-2,73 (m, 1H), 2,81-2,89 (m, 1H), 2,95-2,98 (m, 0,5H), 3,45-3,48 (m, 0,5H), 3,48-3,49 (m, 1H), 3,49-3,52 (m, 2H), 3,87-3,95 (m, 0,5H), 4,26-4,30 (m, 0,5H), 4,62-4,75 (m, 2H), 5,78-6,16 (m, 1H), 7,04-7,11 (m, 2H), 7,45 (d, $J=8$ Hz, 1H), 8,24-8,26 (m, 1H), 8,979 (s, 1H). δF (MeOD- d_4 , 376MHz): -119,396, 125,983, 126,066. MS (ES): $\text{C}_{26}\text{H}_{31}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_2$ requiere 488; experimental 489 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Ejemplo 166

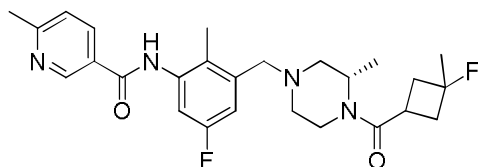
N-(5-fluoro-3-(((3S)-4-(3-fluorociclopentancarboxil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-2-metilfenil)-6-metilnicotinamida (E166)



A una solución de ácido 3-fluorociclopentancarboxílico (29,7 mg, 0,224 mmol) en CH_2Cl_2 (2 mL) se añadió HATU (85 mg, 0,224 mmol), N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (87 mg, 0,673 mmol), después de 30 min, se añadió (S)-N-(5-fluoro-2-metil-3-((3-metilpiperazin-1-il)metil)fenil)-6-metilnicotinamida (80 mg, 0,224 mmol). A continuación, la mezcla de reacción se agitó durante 15 hr a temperatura ambiente. A continuación, se añadió agua y la solución se extrajo con CH_2Cl_2 (20 mL x 2). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO_4 y se condensaron. La mezcla obtenida se purificó por MDAP para dar el compuesto del título (28,2 mg) en forma de un sólido blanco. δH (MeOD- d_4 , 400MHz): 1,22-1,36 (m, 3H), 1,68-1,70 (m, 1H), 1,82-1,85 (m, 1H), 1,86-2,08 (m, 4H), 2,16-2,23 (m, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,621 (s, 3H), 2,71-2,76 (m, 1H), 2,83-2,86 (m, 1H), 2,96-3,04 (m, 0,5H), 3,06-3,08 (m, 1H), 3,36-3,39 (m, 0,5H), 3,49-3,51 (m, 2H), 3,77-3,80 (m, 0,5H), 4,21-4,38 (m, 1H), 4,66-4,67 (m, 0,5H), 5,02-5,16 (m, 1H), 7,05-7,12 (m, 2H), 7,46 (d, $J=8$ Hz, 1H), 8,24-8,27 (m, 1H), 8,98 (d, $J=2$ Hz, 1H). δF (MeOD- d_4 , 376MHz): -119,398, -169,974. MS (ES): $\text{C}_{26}\text{H}_{32}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_2$ requiere 470; experimental 471 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Ejemplo 167

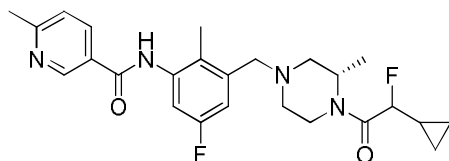
(S)-N-(5-fluoro-3-((4-(3-fluoro-3-metilciclobutancarboxil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-2-metilfenil)-6-metilnicotinamida (E167)



La mezcla de ácido 3-fluoro-3-metilciclobutancarboxílico (20,39 mg, 0,154 mmol), (S)-N-(5-fluoro-2-metil-3-((3-metilpiperazin-1-il)metil)fenil)-6-metilnicotinamida (55 mg, 0,154 mmol), DIEA (0,054 mL, 0,309 mmol) y HATU (58,7 mg, 0,154 mmol) se agitó a 20 °C durante 16 hr. La mezcla de reacción se añadió agua y se extrajo con DCM. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. El residuo se purificó por MDAP para obtener el compuesto del título (10 mg). δH (MeOD- d_4 , 400MHz): 9,02 (d, $J=1,8$ Hz, 1H), 8,29 (dd, $J=2,4, 8,2$ Hz, 1H), 7,49 (d, $J=8,0$ Hz, 1H), 7,18 - 7,06 (m, 2H), 4,70 - 4,55 (m, 1H), 4,37 - 3,94 (m, 1H), 3,58 - 3,40 (m, 3H), 3,06 - 2,70 (m, 3H), 2,68 - 2,35 (m, 7H), 2,31 (s, 3H), 2,24 - 2,17 (m, 1H), 2,10 - 1,98 (m, 1H), 1,48 - 1,38 (m, 3H), 1,36 - 1,24 (m, 3H).

Ejemplo 168

N-(3-(((3S)-4-(2-ciclopropil-2-fluoroacetil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-5-fluoro-2-metilfenil)-6-metilnicotinamida (E168)

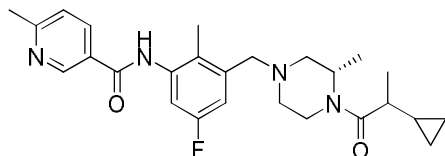


La mezcla de (S)-N-(5-fluoro-2-metil-3-((3-metilpiperazin-1-il)metil)fenil)-6-metilnicotinamida (70 mg, 0,196 mmol), ácido 2-ciclopropil-2-fluoroacético (23,19 mg, 0,196 mmol), HATU (74,7 mg, 0,196 mmol) y N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (0,069 mL, 0,393 mmol) se agitó a 20 °C durante 16 hr. La mezcla de reacción se añadió agua y se extrajo con DCM. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. El residuo se purificó por MDAP para obtener el compuesto del título (10 mg). δH (MeOD- d_4 , 400MHz): 9,02 (s, 1H), 8,29 (dd, $J=2,3, 8,0$ Hz, 1H), 7,49 (d, $J=8,0$ Hz, 1H), 7,13 (ddd, $J=2,8, 9,5, 12,1$ Hz, 2H), 4,71-4,36 (m, 2H), 4,34-4,01 (m, 2H), 3,55 (s, 2H), 3,12-2,70 (m,

3H), 2,65 (s, 3H), 2,39-1,96 (m, 6H), 1,72 (br. s., 1H), 1,48 - 1,14 (m, 4H), 0,90 (br. s., 1H).

Ejemplo 169

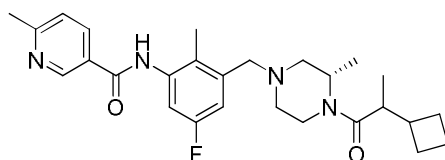
N-(3-(((3S)-4-(2-ciclopropilpropanoil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-5-fluoro-2-metilfenil)-6-metilnicotinamida (E169)



- 5 La mezcla de ácido 2-ciclopropilpropanoico (D33) (17,61 mg, 0,154 mmol), (S)-N-(5-fluoro-2-metil-3-((3-metilpiperazin-1-il)metil)fenil)-6-metilnicotinamida (55 mg, 0,154 mmol), DIEA (0,054 mL, 0,309 mmol) y HATU (58,7 mg, 0,154 mmol) se agitó a 20 °C durante 16 hr. La mezcla de reacción se añadió agua y se extrajo con DCM. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por MDAP para obtener el compuesto del título (12 mg). δ H (MeOD-*d*₄, 400MHz): 9,02 (s, 1H), 8,29 (dd, J=2,1, 7,9 Hz, 1H), 7,49 (d, J=8,0 Hz, 1H), 7,18 - 7,06 (m, 2H), 4,64 - 3,69 (m, 1H), 3,53 (d, J=5,0 Hz, 2H), 3,06 - 2,71 (m, 3H), 2,65 (s, 3H), 2,36 - 1,91 (m, 7H), 1,46 - 1,12 (m, 6H), 1,00 (d, J=14,6 Hz, 1H), 0,61 - 0,36 (m, 2H), 0,17 (d, J=12,0 Hz, 2H).

Ejemplo 170

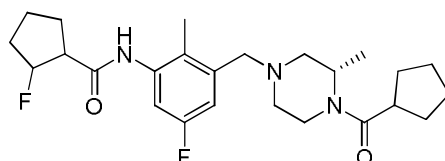
N-(3-(((3S)-4-(2-ciclobutilpropanoil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-5-fluoro-2-metilfenil)-6-metilnicotinamida (E170)



- 15 La mezcla de ácido 2-ciclobutilpropanoico (19,78 mg, 0,154 mmol), (S)-N-(5-fluoro-2-metil-3-((3-metilpiperazin-1-il)metil)fenil)-6-metilnicotinamida (55 mg, 0,154 mmol), DIEA (0,054 mL, 0,309 mmol) y HATU (58,7 mg, 0,154 mmol) se agitó a 20 °C durante 16 hr. La mezcla de reacción se añadió agua y se extrajo con DCM. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por MDAP para obtener el compuesto del título (20 mg). δ H (MeOD-*d*₄, 400MHz): 7,41-7,32 (m, 2H), 7,28-7,20 (m, 3H), 5,31-5,24 (m, 5H), 4,24 (td, J=4,1, 13,9 Hz, 2H), 3,71-3,57 (m, 4H), 3,03 (s, 6H), 2,19-1,91 (m, 5H), 1,31 (d, J=6,5 Hz, 7H).

Ejemplo 171

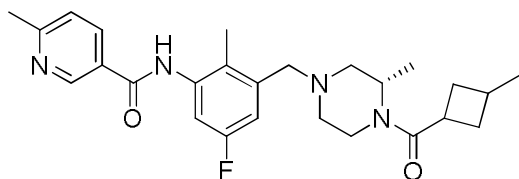
Clorhidrato de N-(3-(((S)-4-(ciclopentancarboxil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-5-fluoro-2-metilfenil)-2-fluorociclopentancarboxamida (E171)



- 25 A una solución de ácido 2-fluorociclopentancarboxílico (39,6 mg, 0,3 mmol) en DCM (2 mL) se añadió HATU (114 mg, 0,3 mmol) y Et₃N (3 eq). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. A esta mezcla se añadió a temperatura ambiente (S)-(4-(3-amino-5-fluoro-2-metilbencil)-2-metilpiperazin-1-il)(ciclopentil)metanona (1 eq). Esta mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 hr. Este producto crudo se purificó por MDAP para obtener el compuesto del título (19 mg) en forma de un sólido blanco. δ H (CDCl₃-*d*₁, 400MHz): 1,26 (m, 2H), 1,42 (m, 1H), 1,75 (m, 8H), 2,02 (m, 2H), 2,26 (s, 3H), 2,56 (m, 2H), 2,67 (m, 2H), 3,30 (m, 2H), 3,50 (m, 4H), 4,25 (m, 1H), 4,47 (m, 2H), 4,65 (m, 1H), 5,00 (m, 1H), 6,78 (m, 1H), 7,27 (m, 2H). δ F (MeOD-*d*₄, 376MHz): -70,5, -111,3. MS (ES): C₂₅H₃₅F₂N₃O₂ requiere 447; experimental 428(M-F⁺).

Ejemplo 172

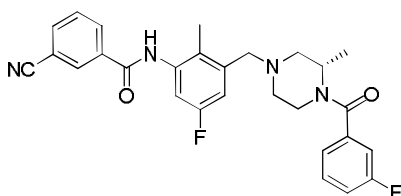
(S)-N-(5-fluoro-2-metil-3-((3-metil-4-(3-metilciclobutancarboxil) piperazin-1-il)metil)fenil)-6-metilnicotinamida (E172)



- 5 A una solución de (S)-N-(5-fluoro-2-metil-3-((3-metilpiperazin-1-il)metil)fenil)-6-metilnicotinamida (100 mg, 0,281 mmol), ácido 3-metilciclobutancarboxílico (32,0 mg, 0,281 mmol) y HATU (107 mg, 0,281 mmol) en DCM (1 mL) agitada bajo nitrógeno a 0 °C se añadió DIEA (0,098 mL, 0,561 mmol), ten la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 hr. El disolvente se eliminó y el residuo se purificó por MDAP para dar el compuesto del título (40 mg) en forma de un aceite blanco. δ H (CDCl₃-d₁, 400MHz): 1,18 (m, 7H), 1,89 (m, 3H), 2,15 (m, 2H), 2,22 (m, 4H), 2,61 (m, 1H), 2,64 (s, 3H), 2,75 (m, 1H), 3,00 (m, 1H), 3,20 (m, 1H), 3,50 (m, 3H), 4,50 (m, 1H), 6,88 (d, 1H), 7,29 (d, 1H), 7,67 (d, 1H), 7,76 (s, 1H), 8,10 (dd, 2 Hz, 1H), 8,98 (d, 1H). δ F (MeOD-d₄, 376MHz): -118 MS (ES): C₂₅H₃₅F₂N₃O₂ requiere 452; experimental 453 (M+1⁺).
- 10

Ejemplo 173 (Ejemplo de referencia)

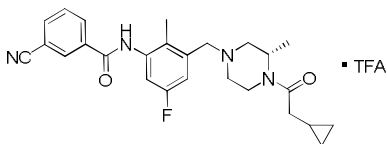
(S)-3-ciano-N-(5-fluoro-3-((4-(3-fluorobenzoyl)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-2-metilfenil)benzamida (E173)



- 15 (S)-3-ciano-N-(5-fluoro-2-metil-3-((3-metilpiperazin-1-il)metil)fenil)benzamida (200 mg, 0,546 mmol) se añadió a una solución de ácido 3-fluorobenzoico (76 mg, 0,546 mmol). HATU (311 mg, 0,819 mmol) y DIPEA (0,286 mL, 1,637 mmol) en DMF (8 mL) a temperatura ambiente. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Después de controlar con LCMS, la reacción se completó. La mezcla se concentró y el residuo se sometió a MDAP para dar el compuesto del título (47 mg, 0,091 mmol, 16,75 % de rendimiento) en forma de un sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, MeOD-d₄) δ 1,37 (d, 3H), 2,07 – 2,21 (m, 1H), 2,29 (s, 3H), 2,32 (s, 0,5H), 2,66 – 2,93 (m, 2H), 3,54 (s, 2H), 4,49 (s, 0,5H), 7,05 – 7,17 (m, 3H), 7,17 – 7,25 (m, 2H), 7,44 – 7,53 (m, 1H), 7,72 (t, 1H), 7,96 (d, 1H), 8,25 (d, 1H), 8,32 (s, 1H). ¹⁹F RMN (376 MHz, MeOD-d₄) δ -113,7, -119,3. MS (ESI) C₂₈H₂₆F₂N₄O₂ requiere: 488, experimental 489 (M+H⁺).
- 20

Ejemplos 174

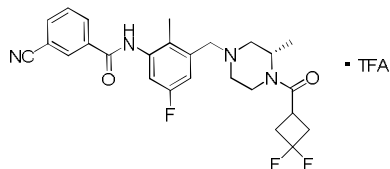
- 25 (S)-3-ciano-N-(3-((4-(2-ciclopropilacetil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-5-fluoro-2-metilfenil)benzamida, sal de ácido trifluoroacético (E174)



- El Ejemplo 174 se preparó usando un procedimiento similar al descrito para Ejemplo 173. ¹H RMN (400 MHz, MeOD-d₄) δ 0,13-0,25 (m, 2H), 0,50-0,63 (m, 2H), 1,01 (tq, 1H), 1,35 (brs, 3H), 2,26-2,50 (m, 5H), 2,89-3,27 (m, 3H), 3,35-3,69 (m, 3H), 4,04 (brs, 0,5H), 4,38 (s, 2H), 4,44-4,70 (m, 1H), 4,89-5,07 (m, 0,5H), 7,33 (d, 2H), 7,75 (t, 1H), 7,98 (d, 1H), 8,27 (d, 1H), 8,33 (s, 1H). ¹⁹F RMN (376 MHz, MeOD-d₄) δ -73,5, -75,4, -77,3, -117,0. MS (ESI) C₂₆H₂₉FN₄O₂ requiere: 448, experimental 449 (M+H⁺).
- 30

Ejemplo 175

(S)-3-ciano-N-(3-((4-(3,3-difluorociclobutancarboxil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-5-fluoro-2-metilfenil)benzamida, sal de ácido trifluoroacético (E175)



- 5 HATU (311 mg, 0,819 mmol) se añadió a una mezcla de ácido 3,3-difluorociclobutancarboxílico (74,3 mg, 0,546 mmol), (S)-3-ciano-N-(5-fluoro-2-metil-3-((3-metilpiperazin-1-il)metil)fenil)benzamida (200 mg, 0,546 mmol) y DIPEA (212 mg, 1,637 mmol) en N,N-dimetilformamida (DMF) (5 mL) a temperatura ambiente. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se sometió a MDAP para obtener el compuesto del título en forma de un sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, MeOD-*d*₄) δ 1,24-1,45 (m, 3H), 2,32 (s, 3H), 2,67-3,18 (m, 7H), 3,37 (s, 1H), 3,20-3,41 (m, 1H), 3,86 (brs, 1H), 4,13-4,42 (m, 3H), 4,55 (brs, 1H), 7,24-7,35 (m, 2H), 7,74 (t, 1H), 7,98 (d, 1H), 8,27 (d, 1H), 8,33 (s, 1H). ¹⁹F RMN (376 MHz, MeOD-*d*₄) δ -73,8, -75,7, -77,0, -84,24 (dd), -98,34 (dd), -121,1. MS (ESI) C₂₆H₂₇F₃N₄O₂ requiere: 484, experimental 485 (M+H⁺).

Ejemplos 176-178

Los Ejemplos 176-178 se prepararon usando un procedimiento similar al descrito para Ejemplo 175.

- 15 E176: 3-ciano-N-(5-fluoro-3-(((3S)-4-(3-fluorociclopentancarboxil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-2-metilfenil)benzamida, sal de ácido trifluoroacético

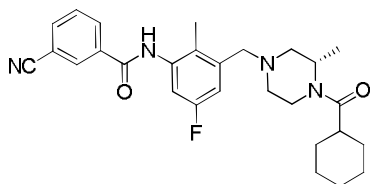
E177: (S)-N-(3-((4-benzoil-3-metilpiperazin-1-il)metil)-5-fluoro-2-metilfenil)-3-cianobenzamida (Ejemplo de referencia)

E178: (S)-3-ciano-N-(3-((4-(2-ciclobutilacetil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-5-fluoro-2-metilfenil)benzamida, sal de ácido trifluoroacético

Ejemplo	Estructura	Caracterización
E176	 (Ejemplo de referencia)	¹ H RMN (400 MHz, MeOD- <i>d</i> ₄) δ 1,16 – 1,44 (m, 3H), 1,65 – 2,41 (m, 11H), 2,70 – 3,16 (m, 3,5H), 3,35 – 3,46 (m, 0,5H), 3,53 (s, 2H), 3,80 (d, 0,5H), 4,16 – 4,40 (m, 1H), 5,01 – 5,07 (m, 0,5H), 5,14 – 5,22 (m, 0,5H), 7,04 – 7,16 (m, 2H), 7,72 (t, 1H), 7,95 (d, 1H), 8,26 (d, 1H), 8,32 (s, 1H). ¹⁹ F RMN (376 MHz, MeOD- <i>d</i> ₄) δ -76,9, -119,2, -170,0 – -170,4 (m). MS (ESI) C ₂₇ H ₃₀ F ₂ N ₄ O ₂ requiere: 480, experimental 481 (M+H ⁺).
E177	 (Ejemplo de referencia)	¹ H RMN (400 MHz, MeOD- <i>d</i> ₄) δ 1,36 (d, 3H), 2,07 – 2,20 (m, 1H), 2,29 (s, 3H), 2,31 (s, 1H), 2,78 (d, 2H), 3,53 (s, 2H), 4,50 (brs, 1H), 7,09 (t, 2H), 7,32 – 7,53 (m, 5H), 7,72 (t, 1H), 7,95 (d, 1H), 8,25 (d, 1H), 8,32 (s, 1H). ¹⁹ F RMN (376 MHz, MeOD- <i>d</i> ₄) δ -119,3. MS (ESI) C ₂₈ H ₂₇ FN ₄ O ₂ requiere: 470, experimental 471 (M+H ⁺).
E178	 (Ejemplo de referencia)	¹ H RMN (400 MHz, MeOD- <i>d</i> ₄) δ 1,21 – 1,49 (m, 3H), 1,65 – 1,99 (m, 4H), 2,06 – 2,22 (m, 2H), 2,34 (s, 3H), 2,45 – 2,75 (m, 3H), 2,86 (s, 1H), 2,99 (s, 1H), 3,03 – 3,29 (m, 2H), 3,37 – 3,68 (m, 2,5H), 4,12 (brs, 0,5H), 4,40 – 4,53 (m, 2H), 7,35 (d, 2H), 7,75 (t, 1H), 7,98 (d, 1H), 8,27 (d, 1H), 8,33 (s, 1H). ¹⁹ F RMN (376 MHz, MeOD- <i>d</i> ₄) δ -73,3, -75,2, -77,4, -116,8. MS (ESI) C ₂₇ H ₃₁ FN ₄ O ₂ requiere: 462, experimental 463 (M+H ⁺).

Ejemplo 179

(S)-3-ciano-N-3-((4-(ciclohexancarboxil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-5-fluoro-2-metilfenil)benzamida (E179)

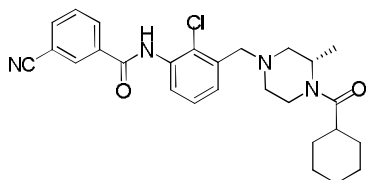


5 Cloruro de ciclohexancarboxilato (84 mg, 0,573 mmol) se añadió a una mezcla de (S)-3-ciano-N-(5-fluoro-2-metil-3-((3-metilpiperazin-1-il)metil)fenil)benzamida (150 mg, 0,409 mmol) en piridina (4 mL) a temperatura ambiente. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Después de controlar con LCMS, la reacción se completó. La mezcla se sometió a MDAP para obtener el compuesto del título (14 mg, 0,028 mmol, 6,82 % de rendimiento) en forma de un sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, MeOD-*d*₄) δ 1,13-1,60 (m, 8H), 1,60-1,86 (m, 5H), 1,92-2,26 (m, 2H), 2,29 (s, 3H), 2,53-3,02 (m, 3,5H), 3,34-3,45 (m, 0,5H), 3,45-3,58 (m, 2H), 3,79 (d, 0,5H), 4,16-4,37 (m, 1H), 4,67 (brs, 0,5H), 7,10 (ddd, 2H), 7,72 (t, 1H), 7,95 (d, 1H), 8,25 (d, 1H), 8,32 (s, 1H). ¹⁹F RMN (376 MHz, MeOD-*d*₄) δ -119,2. MS (ESI) C₂₈H₃₃FN₄O₂ requiere: 476, experimental 477 (M+H⁺).

10

Ejemplo 180

(S)-N-(2-cloro-3-((4-(ciclohexancarboxil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)fenil)-3-cianobenzamida (E180)



15 Ácido ciclohexancarboxílico (31,3 mg, 0,244 mmol) se añadió a una mezcla de (S)-N-(2-cloro-3-((3-metilpiperazin-1-il)metil)fenil)-3-cianobenzamida (90 mg, 0,244 mmol), HATU (139 mg, 0,366 mmol) y DIPEA (0,128 mL, 0,732 mmol) en DMF (6 mL) a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. Después de controlar con LCMS, la reacción se completó. La mezcla se concentró y el residuo se sometió a MDAP para obtener el compuesto del título (29 mg, 0,058 mmol, 23,57% de rendimiento) en forma de un sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, MeOD-*d*₄) δ 1,16-1,61 (m, 9H), 1,61-1,86 (m, 5H), 1,99-2,39 (m, 2H), 2,53-3,05 (m, 3,5H), 3,36-3,48 (m, 0,5H), 3,60-3,72 (m, 2H), 3,81 (d, 0,5H), 4,23 (brs, 0,5H), 4,32 (d, 0,5H), 4,67 (brs, 0,5H), 7,37 (t, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,74 (t, 1H), 7,97 (d, 1H), 8,27 (d, 1H), 8,33 (s, 1H). MS (ESI) C₂₇H₃₁ClN₄O₂ requiere: 478, experimental 479 (M+H⁺).

20

Ejemplos 181-183

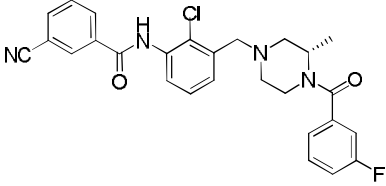
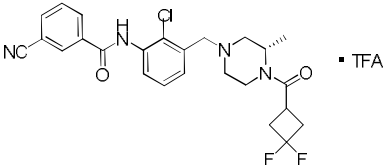
Los Ejemplos 181-183 se prepararon usando un procedimiento similar al descrito para Ejemplo 180.

25 E181: (S)-N-(3-((4-benzoil-3-metilpiperazin-1-il)metil)-2-clorofenil)-3-cianobenzamida (Ejemplo de referencia)

E182: (S)-N-(2-cloro-3-((4-(3-fluorobenzoyl)-3-metilpiperazin-1-il)metil)fenil)-3-cianobenzamida (Ejemplo de referencia)

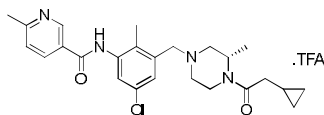
E183: (S)-N-(2-cloro-3-((4-(3,3-difluorociclobutanocarboxil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)fenil)-3-cianobenzamida, sal de ácido trifluoroacético

Ejemplo	Estructura	Caracterización
E181	<p>(Ejemplo de referencia)</p>	¹ H RMN (400 MHz, MeOD- <i>d</i> ₄) δ 1,39 (s, 3H), 2,09 – 2,28 (m, 1H), 2,28 – 2,42 (m, 1H), 2,56 – 3,06 (m, 2H), 3,36 – 3,58 (m, 1H), 3,67 (s, 2H), 3,79 – 4,70 (m, 2H), 7,31 – 7,43 (m, 3H), 7,43 – 7,54 (m, 4H), 7,63 (d, 1H), 7,72 (t, 1H), 7,96 (d, 1H), 8,25 (d, 1H), 8,32 (s, 1H). MS (ESI) C ₂₇ H ₂₅ ClN ₄ O ₂ requiere: 472, experimental 473 (M+H ⁺).

E182	 <p>(Ejemplo de referencia)</p>	^1H RMN (400 MHz, MeOD- d_4) δ 1,39 (d, 3H), 2,12 – 2,27 (m, 1H), 2,37 (d, 1H), 2,83 (d, 2H), 3,35 – 3,60 (m, 1H), 3,61 – 3,77 (m, 2H), 3,77 – 4,72 (m, 2H), 7,12 – 7,25 (m, 3H), 7,37 (t, 1H), 7,45 – 7,53 (m, 2H), 7,64 (d, 1H), 7,73 (t, 1H), 7,97 (d, 1H), 8,26 (d, 1H), 8,33 (s, 1H). ^{19}F RMN (376 MHz, MeOD- d_4) δ -113,6. MS (ESI) $\text{C}_{27}\text{H}_{24}\text{ClFN}_4\text{O}_2$ requiere: 490, experimental 491 ($\text{M}+\text{H}^+$).
E183	 <p>• TFA</p>	^1H RMN (400 MHz, MeOD- d_4) δ 1,13 – 1,41 (m, 3H), 2,58 – 3,18 (m, 7H), 3,23 – 3,55 (m, 3H), 3,82 (d, 1H), 4,20 – 4,59 (m, 3H), 7,44 (t, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,63 – 7,73 (m, 2H), 7,90 (d, 1H), 8,18 (d, 1H), 8,24 (s, 1H). ^{19}F RMN (376 MHz, MeOD- d_4) δ -77,0, -84,2 (dd), -98,4 (dd). MS (ESI) $\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{ClF}_2\text{N}_4\text{O}_2$ requiere: 486, experimental 487 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Ejemplo 184

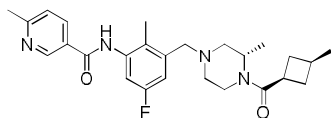
(S)-N-(5-cloro-3-((4-(2-ciclopropilacetil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-2-metilfenil)-6-metilnicotinamida, sal de ácido trifluoroacético (E184)



5
 DIPEA (0,211 mL, 1,207 mmol) se añadió a una mezcla de ácido 2-ciclopropilacético (40,3 mg, 0,402 mmol), (S)-N-(5-cloro-2-metil-3-((3-metilpiperazin-1-il)metil)fenil)-6-metilnicotinamida (150 mg, 0,402 mmol) y HATU (214 mg, 0,563 mmol) en DMF (6 mL) a temperatura ambiente. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Tras completar la reacción, la mezcla se sometió a MDAP para dar el compuesto del título (115 mg) en forma de un sólido blanco. ^1H RMN (400 MHz, MeOD- d_4) δ 0,0 (m, 2 H), 0,4 (m, 2 H), 0,8 (m, 1 H), 1,2 (m, 3 H), 2,2 (m, 5 H), 2,6 (s, 3 H), 2,7 (m, 1 H), 2,8 (m, 1 H), 2,9 (m, 1,5 H), 3,3 (m, 2,5 H), 3,9 (m, 0,5 H), 4,3 (s, 2 H), 4,5 (m, 0,5 H), 7,4 (dd, 2 H), 7,7 (d, 1 H), 8,6 (dd, 1 H), 9,0 (d, 1 H). ^{19}F RMN (376 MHz, MeOD- d_4) δ -77,2. MS (ESI) $\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{ClN}_4\text{O}_2$ requiere: 454, experimental 455 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Ejemplo 185

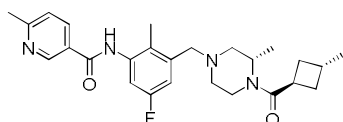
15 N-(5-fluoro-2-metil-3-(((S)-3-metil-4-((cis)-3-metilciclobutancarboxil) piperazin-1-il)metil)fenil)-6-metilnicotinamida (E185)



20
 A una solución de (S)-N-(5-fluoro-2-metil-3-((3-metilpiperazin-1-il)metil)fenil)-6-metilnicotinamida (D50) (120 mg, 0,337 mmol), ácido 3-metilciclobutancarboxílico (38,4 mg, 0,337 mmol) y HATU (128 mg, 0,337 mmol) en DCM (2 mL) agitada bajo nitrógeno a 0 °C se añadió DIEA (0,118 mL, 0,673 mmol), luego la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 hr. El disolvente se eliminó y el residuo se purificó por SFC para dar el compuesto del título (100 mg). ^1H RMN (400 MHz, MeOD- d_4) δ ppm 1,03 (d, 3 H), 1,19 - 1,40 (m, 4 H), 1,69 - 1,92 (m, 2 H), 1,94 - 2,07 (m, 1 H), 2,18 (d, 1 H), 2,22 - 2,41 (m, 6 H), 2,63 (s, 3 H), 2,72 (d, 1 H), 2,77 - 2,89 (m, 1 H), 2,96 (t, 0,5 H), 3,07 - 3,24 (m, 1 H), 3,43 - 3,55 (m, 2 H), 3,59 (d, 0,5 H), 4,05 (brs, 0,5 H), 4,27 (d, 0,5 H), 4,62 (brs, 0,5 H), 7,09 (dd, 2 H), 7,46 (d, 1 H), 8,26 (d, 1 H), 9,00 (s, 1 H). ^{19}F RMN (376 MHz, MeOD- d_4) δ ppm -119,5. MS (ESI): $\text{C}_{26}\text{H}_{33}\text{FN}_4\text{O}_2$ requiere: 452, experimental 453 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Ejemplo 186

N-(5-fluoro-2-metil-3-(((S)-3-metil-4-((trans)-3-metilciclobutancarboxil) piperazin-1-il)metil)fenil)-6-metilnicotinamida (E186)

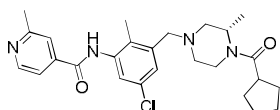


30

A una solución de (S)-N-(5-fluoro-2-metil-3-((3-metilpiperazin-1-il)metil)fenil)-6- metilnicotinamida (D50) (120 mg, 0,337 mmol), ácido 3-metilciclobutancarboxílico (38,4 mg, 0,337 mmol) y HATU (128 mg, 0,337 mmol) en DCM (2 mL) agitada bajo nitrógeno a 0 °C se añadió DIEA (0,118 mL, 0,673 mmol), luego la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 hr. Removed el disolvente y el residuo se purificó por SFC para dar el compuesto del título (89 mg). ¹H RMN (400 MHz, MeOD-d₄) δ ppm 1,11-1,20 (m, 3 H), 1,24 (d, 2 H), 1,32 (d, 2 H), 1,73-1,94 (m, 2 H), 1,96-2,09 (m, 1 H), 2,19 (dd, 1 H), 2,29 (s, 3 H), 2,31-2,52 (m, 3 H), 2,63 (s, 3 H), 2,72 (d, 1 H), 2,77-2,89 (m, 1 H), 2,97 (t, 0,5 H), 3,33 - 3,43 (m, 0,5 H), 3,44-3,57 (m, 2,5 H), 3,94 (brs, 0,5 H), 4,30 (d, 0,5 H), 4,65 (brs, 0,5 H), 7,09 (dd, 2 H), 7,46 (d, 1 H), 8,26 (d, 1 H), 9,00 (s, 1 H). ¹⁹F RMN (376 MHz, MeOD-d₄) δ ppm -119,5. MS (ESI): C₂₆H₃₃FN₄O₂ requiere: 452, experimental 453 (M+H⁺).

10 Ejemplo 187

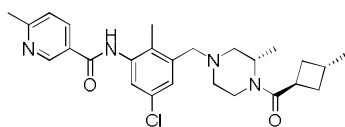
(S)-N-(5-cloro-3-((4-(ciclopentancarboxil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-2-metilfenil)-2-metilisonicotinamida (E187)



Cloruro de oxalilo (0,080 mL, 0,915 mmol) se añadió a una solución de ácido 2-metilisonicotínico (86 mg, 0,629 mmol) y cat. DMF en DCM (15 mL) a 0 °C. Después de agitar la reacción a esta temperatura durante 1 hr, la mezcla se concentró (baño de agua a temperatura ambiente) para dar el cloruro de acilo. A continuación, el cloruro de acilo se añadió a una solución de (S)-4-(3-amino-5-cloro-2-metilbencil)-2-metilpiperazin-1-il(ciclopentil)metanona (200 mg, 0,572 mmol) (D27) en piridina (6 mL). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Tras completar la reacción, la mezcla se concentró y el residuo se sometió a MDAP para dar el compuesto del título (88 mg) en forma de un sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, MeOD-d₄) δ 1,2 (m, 3 H), 1,4-1,8 (m, 8 H), 1,8-2,0 (m, 1 H), 2,0-2,2 (m, 1 H), 2,2 (s, 3 H), 2,5 (s, 3 H), 2,6 (m, 1 H), 2,9 (m, 1,5 H), 3,0 (m, 2H), 3,3 (m, 0,5 H), 3,4 (m, 2 H), 3,7 (m, 0,5 H), 4,2 (m, 1 H), 4,6 (m, 0,5 H), 7,2 (dd, 2 H), 7,6 (d, 1 H), 7,7 (s, 1 H), 8,5 (d, 1 H). MS (ESI) C₂₆H₃₃CIN₄O₂ requiere: 468, experimental 469 (M+H⁺).

Ejemplo 188

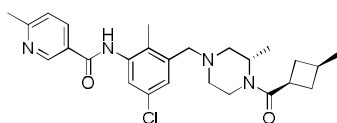
25 N-(5-cloro-2-metil-3-(((S)-3-metil-4-((trans)-3-metilciclobutancarboxil)piperazin-1-il)metil)fenil)-6-metilnicotinamida (E188)



A una solución de ácido (1R,3R)-3-metilciclobutancarboxílico (40,3 mg, 0,353 mmol) en DCM (5 mL), se añadió solución de dicloruro de oxalilo (52,1 mg, 0,41 mmol) en DCM (1 mL), la mezcla de reacción se agitó durante 1,5 hr bajo N₂. El disolvente se eliminó y luego se redisolvió con DCM (5 mL), se añadió a una solución de (S)-N-(5-cloro-2-metil-3-((3-metilpiperazin-1-il)metil)fenil)-6-metilnicotinamida (D106) (85 mg, 0,228 mmol) y Et₃N (0,127 mL, 0,912 mmol) en DCM (5 mL), la mezcla de reacción se agitó durante la noche. El disolvente se eliminó y el residuo se purificó por con MDAP para dar el compuesto del título (35,3 mg) en forma de un sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, MeOD-d₄) δ ppm 1,16 (t, 3 H), 1,23 (d, 2 H), 1,27-1,39 (m, 3 H), 1,73-1,93 (m, 2 H), 1,95-2,09 (m, 1 H), 2,18 (dd, 1 H), 2,30 (s, 3 H), 2,33- 2,53 (m, 3 H), 2,64 (s, 3 H), 2,68-2,75 (m, 1 H), 2,76-2,88 (m, 1 H), 2,97 (t, 0,5 H), 3,44-3,56 (m, 2 H), 3,94 (brs, 0,5 H), 4,31 (d, 0,5 H), 4,65 (brs, 0,5 H), 7,30 (s, 1 H), 7,35 (d, 1 H), 7,48 (d, 1 H), 8,27 (dd, 1 H), 9,00 (s, 1 H). MS (ESI): C₂₆H₃₃CIN₄O₂ requiere: 468, experimental 469 (M+H⁺).

Ejemplo 189

N-(5-cloro-2-metil-3-(((S)-3-metil-4-((cis)-3-metilciclobutancarboxil)piperazin-1-il)metil)fenil)-6-metilnicotinamida (E189)

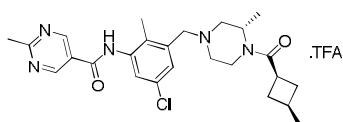


A una solución de ácido (1s,3s)-3-metilciclobutancarboxílico (40,3 mg, 0,353 mmol) en DCM (5 mL), se añadió solución de cloruro de oxalilo (0,036 mL, 0,41 mmol) en DCM (1 mL), la mezcla de reacción se agitó durante 1,5 hr bajo N₂. El disolvente se eliminó y luego se redisolvió con DCM (5 mL), se añadió a una solución de (S)-N-(5-cloro-2-metil-3-((3-metilpiperazin-1-il)metil)fenil)-6-metilnicotinamida (D106) (85 mg, 0,228 mmol) y Et₃N (0,127 mL, 0,912 mmol) en DCM (5 mL), la mezcla de reacción se agitó durante la noche. El disolvente se eliminó y el residuo se purificó por con MDAP para dar el compuesto del título (37,1 mg) en forma de un sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz,

MeOD-*d*₄) δ ppm 1,03 (d, 3 H), 1,22 (d, 2 H), 1,31 (d, 2 H), 1,66-1,91 (m, 2 H), 1,93-2,08 (m, 1 H), 2,17 (d, 1 H), 2,21-2,42 (m, 6 H), 2,63 (s, 3 H), 2,71 (d, 1 H), 2,82 (t, 1 H), 2,89-3,03 (m, 0,5 H), 3,08-3,25 (m, 1 H), 3,42-3,56 (m, 2 H), 3,59 (d, 0,5 H), 4,05 (brs, 0,5 H), 4,27 (d, 0,5 H), 4,62 (brs, 0,5 H), 7,30 (s, 1 H), 7,35 (d, 1 H), 7,47 (d, 1 H), 8,27 (dd, 1 H), 9,00 (s, 1 H). MS (ESI): C₂₆H₃₃ClN₄O₂ requiere: 468, experimental 469 (M+H⁺).

5 Ejemplo 190

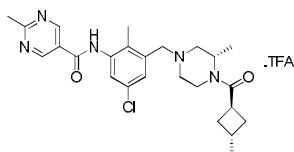
N-(5-cloro-2-metil-3-(((S)-3-metil-4-((cis)-3-metilciclobutancarboxil)piperazin-1-il)metil)fenil)-2-metilpirimidin-5-carboxamida, sal de ácido trifluoroacético (E190)



DIPEA (0,187 mL, 1,070 mmol) se añadió a una solución de (S)-N-(5-cloro-2-metil-3-((3-metilpiperazin-1-il)metil)fenil)-2-metilpirimidin-5-carboxamida (D108) (200 mg, 0,535 mmol), ácido (1s,3s)-3-metilciclobutancarboxílico (0,043 mL, 0,562 mmol) y HATU (285 mg, 0,749 mmol) en DMF (6 mL) a temperatura ambiente y luego la reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Tras completar la reacción, la mezcla se sometió a MDAP para dar el compuesto del título (112 mg) en forma de un sólido blanco. 1H RMN (400 MHz, MeOD-*d*₄) δ 1,8 (m, 3 H), 2,0 (m, 3 H), 2,6 (m, 2 H), 2,9-3,2 (m, 6 H), 3,5 (s, 3 H), 3,6-4,2 (m, 5,5 H), 4,5 (m, 0,5 H), 4,8-5,5 (m, 4 H), 8,4 (s, 2 H), 10,0 (s, 2 H), 11,1 (s, 1 H). 19F RMN (376 MHz, MeOD-*d*₄) δ -73. MS (ESI) C₂₅H₃₂ClN₅O₂ requiere: 469, experimental 470 (M+H⁺).

Ejemplo 191

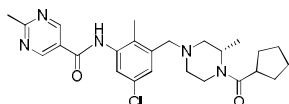
N-(5-cloro-2-metil-3-(((S)-3-metil-4-((trans)-3-metilciclobutancarboxil)piperazin-1-il)metil)fenil)-2-metilpirimidin-5-carboxamida, sal de ácido trifluoroacético (E191)



DIPEA (0,280 mL, 1,605 mmol) se añadió a una solución de (S)-N-(5-cloro-2-metil-3-((3-metilpiperazin-1-il)metil)fenil)-2-metilpirimidin-5-carboxamida (D108) (300 mg, 0,802 mmol), ácido (1r,3r)-3-metilciclobutancarboxílico (96 mg, 0,843 mmol) y HATU (427 mg, 1,123 mmol) en DMF (6 mL) a temperatura ambiente y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Tras completar la reacción, la mezcla se sometió a MDAP para dar el compuesto del título (107 mg) en forma de un sólido blanco. 1H RMN (400 MHz, MeOD-*d*₄) δ 1,9 (m, 3 H), 2,1 (m, 3 H), 2,6 (m, 2 H), 2,9-3,2 (m, 6 H), 3,5 (s, 3 H), 3,6-4,3 (m, 5,5 H), 4,5 (m, 0,5 H), 4,8-5,4 (m, 3 H), 5,6 (m, 1 H), 8,4 (s, 2 H), 10,0 (s, 2 H), 11,1 (s, 1 H). 19F RMN (376 MHz, MeOD-*d*₄) δ -74. MS (ESI) C₂₅H₃₂ClN₅O₂ requiere: 469, experimental 470 (M+H⁺).

Ejemplo 192

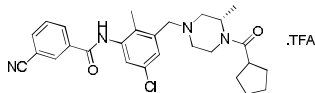
30 (S)-N-(5-cloro-3-((4-(ciclopentancarboxil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-2-metilfenil)-2-metilpirimidin-5-carboxamida (E192)



A una solución de (S)-N-(5-cloro-2-metil-3-((3-metilpiperazin-1-il)metil)fenil)-2-metilpirimidin-5-carboxamida (D108) (5 g, 13,37 mmol) y Et₃N (7,46 mL, 53,5 mmol) en DCM (100 mL) se añadió gota a gota cloruro de ciclopentancarboxil (2,128 g, 16,05 mmol). Después de añadir la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 10 min hasta que la LCMS mostró que la reacción se había completado. Se añadieron 150 mL de agua, la fase orgánica se separó, se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó para dar el producto crudo, que se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 200-300, PE:EA = 1:2) para obtener el compuesto del título (3,5 g) en forma de un sólido blanco. LCMS: [M+H⁺] = 470,0 HRMN (DMSO-*d*₆, 400MHz): 10,26 (1H, s); 9,17 (2H, s); 7,41 (1H, d); 7,27 (1H, d); 4,55 (0,5H, br); 4,19-4,22 (1H, m); 3,74-3,77 (0,5H, m); 3,41-3,49 (2H, m); 3,14-3,18 (0,5H, m), 2,89-2,93 (1H, m); 2,52-2,80 (5H, m), 2,23 (3H, s); 1,45-2,14 (10H, m); 1,10-1,35 (3H, m).

Ejemplo 193

(S)-N-(5-cloro-3-((4-(ciclopentancarboxil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-2-metilfenil)-3-cianobenzamida, sal de ácido trifluoroacético (E193)



- 5 Cloruro de oxalilo (0,068 mL, 0,772 mmol) se añadió gota a gota a una solución de ácido 3-cianobenzoico (101 mg, 0,686 mmol) en DCM (10 mL) y la mezcla de reacción se agitó a 40 °C durante 2 hr. La mezcla se concentró para dar el cloruro de acilo que se añadió a una solución de (S)-(4-(3-amino-5-cloro-2-metilbencil)-2-metilpiperazin-1-il)(ciclopentil)metanona (150 mg, 0,429 mmol) (D27) en piridina (2 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por MDAP para dar el compuesto del título (88 mg) en forma de un sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, MeOD-d₄) δ 1,27-1,53 (m, 3 H) 1,56-2,00 (m, 9 H) 2,37 (s, 3 H) 2,97-3,30 (m, 3 H) 3,42-3,72 (m, 3 H) 4,24 (d, J=12,35 Hz, 0,5 H) 4,45-4,57 (m, 2 H) 4,69 (br. s., 0,5 H) 7,57-7,61 (m, 1 H) 7,64 (d, J=2,08 Hz, 1 H) 7,77 (t, J=7,83 Hz, 1 H) 8,01 (d, J=7,70 Hz, 1 H) 8,30 (d, J=7,95 Hz, 1 H) 8,36 (s, 1 H). MS (ESI) C₂₇H₃₁ClN₄O₂ requiere: 478, experimental 479 (M+H⁺).

15 Datos biológicos

Como se indicó anteriormente, los compuestos de acuerdo con la fórmula I son moduladores ROR γ , y son útiles en el tratamiento de las enfermedades mediadas por ROR γ . Las actividades biológicas de los compuestos de acuerdo con la fórmula I se pueden determinar usando cualquier ensayo adecuado para determinar la actividad de un compuesto candidato como un modulador ROR γ , tanto en el tejido como en modelos in vivo.

20 Ensayo de transferencia de energía de fluorescencia dual (FRET)

- Este ensayo se basa en el conocimiento de que los receptores nucleares interactúan con cofactores (factores de transcripción) en una forma dependiente de ligando. ROR γ es un receptor nuclear típico ya que tiene un dominio AF2 en el dominio de unión al ligando (LBD) que interactúa con los coactivadores. Los sitios de interacción se ha mapeado en los motivos LXXLL de las secuencias del coactivador SRC1(2). Las secuencias cortas de péptidos que contienen el motivo LXXLL imitan el comportamiento del coactivador de longitud completa.

- 25 El ensayo mide la interacción mediada por ligando del péptido coactivador con el dominio de unión del ligando ROR γ expresada en bacterias purificado (ROR γ -LBD) para evaluar indirectamente la unión del ligando. ROR γ tiene un nivel basal de la interacción con el coactivador SRC1(2) en ausencia de ligando, por lo que es posible encontrar ligandos que inhiban o mejoren la interacción ROR γ /SRC1 (2).

30 Materiales

Generación del plásmido de expresión bacteriana ROR γ -LBD

- El dominio de unión del ligando ROR γ (ROR γ -LBD) se expresó en *E. coli* cepa BL21 (DE3) como una proteína de fusión marcada con polihistidina amino-terminal. El ADN que codifica esta proteína recombinante se subclonó en un vector de expresión pET21a modificado (Novagen). Una marca de polihistidina modificada (MKKHHHHHHLVPRGS) se fusionó en marco a los residuos 263-518 de la secuencia ROR γ humana.

Purificación de proteínas

- 35 Aproximadamente 50 g de sedimento celular de *E. coli* se resuspendió en 300 ml de buffer de lisis (imidazol 30 mM, pH 7,0 y NaCl 150 mM). Las células se lisaron por sonicación y los restos celulares se eliminaron por centrifugación durante 30 minutos a 20.000 g a 4 ° C. El sobrenadante clarificado se filtró a través de un filtro de membrana de acetato de celulosa 0,45 μ m. El lisado clarificado se cargó en una columna (XK-26) empaquetada con resina quelante de níquel ProBond (Invitrogen), pre-equilibrada con 30 mM de imidazol pH 7,0 y NaCl 150 mM. Después de lavar para la absorbancia basal con el buffer de equilibrado, la columna se desarrolló con un gradiente de 30 a 500 mM de imidazol pH 7,0. Las fracciones de la columna que contienen la proteína ROR γ -LBD se mezclaron y se concentraron hasta un volumen de 5 ml. La proteína concentrada se cargó en una columna Superdex 200 pre-equilibrada con 20 mM de Tris-Cl, pH 7,2 y NaCl 200 mM. Las fracciones que contienen la proteína ROR γ -LBD deseado se mezclaron entre sí.

Biotinilación de proteínas

- 45 ROR γ -LBD purificada se intercambió con el buffer por diálisis exhaustiva [3 cambios de al menos 20 volúmenes (> 8000X)] frente a PBS [fosfato Na 100 mM, pH 8 y NaCl 150 mM]. La concentración de ROR γ -LBD fue de aproximadamente 30 μ m en PBS. Se añadieron cinco veces de exceso molar de NHS-LC-Biotina (Pierce) en un volumen mínimo de PBS. Esta solución se incubó con un mezclado suave ocasional durante 60 minutos a RT. El ROR γ -LBD modificado se dializó contra 2 cambios de buffer-TBS pH 8,0, que contiene DTT 5 mM, EDTA 2 mM y sacarosa 2%-cada

uno al menos 20 veces del volumen. La proteína modificada se distribuyó en alícuotas, se congeló en hielo seco y se almacenó a -80 °C. El ROR γ -LBD biotinilado se sometió a análisis de espectrometría de masas para revelar el grado de modificación por el reactivo de biotinilación. En general, aproximadamente el 95% de la proteína tenía al menos un único sitio de biotinilación y la el grado de biotinilación total siguió una distribución normal de múltiples sitios que varía de uno a cinco. Un péptido biotinilado correspondiente a los aminoácidos 676-700 (CPSSHSLTERHKILHRLQLQEGSPS) de coactivador del receptor de esteroides SRC1 (2) se generó usando un método similar.

Ensayo

Preparación del péptido SRC1 (2) marcado con europio: la solución de SRC1 (2) biotinilado se preparó mediante la adición de una cantidad apropiada de SRC1 (2) biotinilado a partir de la solución madre 100 μ M a un buffer que contiene 10 mM de DTT recién añadido del sólido para dar una concentración final de 40 nM. Una cantidad apropiada de estreptavidina marcada con Europio luego se añadió a la solución de SRC1(2) biotinilado en un tubo para dar una concentración final de 10 nM. El tubo se invirtió suavemente y se incubó durante 15 minutos a temperatura ambiente. Se añadió veinte veces el exceso de biotina a partir de la solución madre 10 mM y el tubo se invirtió suavemente y se incubó durante 10 minutos a temperatura ambiente.

Preparación de ROR γ -LBD marcado con APC: la solución ROR γ -LBD biotinilada se preparó mediante la adición de una cantidad apropiada de ROR γ -LBD biotinilado de la solución madre a un buffer que contiene 10 mM de DTT recién añadido de sólido para dar una concentración final de 40 nM. Una cantidad apropiada de estreptavidina marcada con APC después se añadió a la solución ROR γ -LBD biotinilada en un tubo para dar una concentración final de 20 nM. El tubo se invirtió suavemente y se incubó durante 15 minutos a temperatura ambiente. A continuación se añadió veinte veces el exceso de biotina a partir de la solución madre 10 mM y el tubo se invirtió suavemente y se incubó durante 10 minutos a temperatura ambiente.

Volúmenes iguales del péptido SRC1(2) marcado con europio anteriormente descrito (2) y ROR γ -LBD marcado con APC se mezclaron suavemente entre sí para dar 20 nM de ROR γ -LBD, 10 nM de APC-estreptavidina, 20 nM de SRC1 (2) y 5 nM de europio-estreptavidina. Las mezclas de reacción se incubaron durante 5 minutos. Mediante el uso de una unidad Uso de una unidad apiladora Thermo Combi Multidrop 384, 25 μ l de las mezclas de reacción por pocillo se añadieron a las placas de ensayo de 384 pocillos que contienen 1 μ l de compuesto de ensayo por pocillo en DMSO 100%. Las placas se incubaron durante 1 hora y luego se leen en Viewlux en el modo Lance para EU/APC.

Ensayo de luciferasa en células Jurkat

Se sabe que ROR γ se une a un elemento potenciador del CNS (secuencias no codificadoras conservadas) en el promotor de IL17. En este ensayo, la actividad de ROR γ se evaluó indirectamente utilizando un constructo indicador de luciferasa que contiene el promotor de IL17 humano que tiene el elemento potenciador de CNS específico de ROR γ . La inhibición de la actividad ROR γ por un compuesto que producirá una disminución de la actividad luciferasa de las células Jurkat transfectadas con el constructo indicador.

Materiales

Línea celular Jurkat

Para el plásmido indicador de luciferasa, el promotor de IL17 humano de 3 kb que contiene el elemento potenciador de CNS específico de ROR γ se amplificó por PCR a partir de ADN genómico humano y se clonó en un plásmido indicador pGL4-Luc2/higro secuencialmente como fragmentos XhoI-HindIII (1,1 Kb) y KpnI-XhoI (1,9 Kb). Para el fragmento de 1,1 Kb, se usó PCR para amplificar la región promotora proximal IL17 humana a partir de ADN genómico de células 293T usando los cebadores de la siguiente manera: cebador delantero, 5'-CTCGAGTAGAGCAGGACAGGGAGGAA-3' (el sitio XhoI está subrayado) y cebador inverso, 5'-AAGCTTGGATGGATGAGTTTGTGCCT-3' (sitio HindIII está subrayado). Las bandas de ADN 1,1 kb se escindieron, purificaron, e insertaron en vector pMD19-T simple (Takara). Después de la confirmación de secuenciación de ADN, el ADN de 1,1 kb se digirió con XhoI y HindIII y se insertó en los sitios XhoI/HindIII de pGL4.31 [Luc2P/GAL4UAS/Hygro] (Promega) para generar el constructo indicador pIL17-1kb-luc. Para el fragmento de 1,9 Kb, se usó PCR para amplificar la región promotora IL17 humana a partir de ADN genómico usando los cebadores de la siguiente manera: cebador delantero, 5'-GGTACCTGCCCTGCTCTATCCTGAGT-3' (sitio KpnI está subrayado) y cebador inverso 5'-CTCGAGTGGTGAGTGCTGAGAGATGG-3' (sitio Soy está subrayado). Las bandas de ADN de 1,9 kb resultantes se escindieron, se purificaron en gel, y se clonaron en un vector pMD19-T simple (Takara). El análisis de secuenciación del ADN reveló que había tres mutaciones puntuales, pero ninguna de las cuales afectó la unión de ROR γ . El fragmento de ADN de 1,9 kb fue liberado por digestión doble con KpnI y XhoI y se insertó en pIL17-1kb-luc para generar el plásmido indicador de luciferasa "pIL17-3kb-CNS-luc". Para sobreexpresar ROR γ , el ADNc de longitud completa de ROR γ humano idéntica a la secuencia publicada NM_001001523 fue clonado en pcDNA3.1 en los sitios de clonación KpnI-NotI para generar el plásmido de sobreexpresión ROR γ "CDNA3.1DhROR γ 49-8".

El plásmido indicador de luciferasa y el plásmido de sobreexpresión ROR γ se transfectaron en la línea celular Jurkat

y se identificó un clon estable. El clon estable se cultivó en 10% de SFB dializados en RPMI (1640) con 800 ug/ml de geneticina y 400 ug/ml de higromicina.

Ensayo

5 Los compuestos se disolvieron en DMSO a tres concentraciones, 10 mM, 400 μ M y 16 μ M, y se dispensaron en la placa de ensayo de 384 pocillos en 40 nl, 12,5 nl, 5 nl respectivamente. El volumen se ajustó con DMSO puro para un dar un volumen uniforme final de 40 nl, las células Jurkat descritas anteriormente se contaron y centrifugaron. El medio de cultivo se desechó y las células se resuspendieron con medio de ensayo (RPMI sin rojo fenol) en 1E-6/ml. Se añadieron las células a cada uno de los compuestos en las placas de ensayo. Las células se trataron o no trataron con microperlas CD3 (Miltenyi Biotec) en 1 μ l de perlas por 500.000 células. Las células se cultivaron durante la noche y se realizó el ensayo de luciferasa (Promega). Se recolectaron los datos mediante Viewlux (usando el ajuste de luciferasa greiner 384).

Ensayo de diferenciación celular Th17

ELISA

15 Las células CD4+ de ratón se purificaron usando el Kit de aislamiento II de células T CD4+ de acuerdo con las instrucciones del fabricante (Miltenyi Biotec). Las placas de 96 pocillos se recubrieron previamente con anticuerpos anti-mCD3. Los pocillos no recubiertos se utilizaron como controles. Las células CD4+ se resuspendieron en medio completo RPMI 1640 y se añadieron a las placas de 96 pocillos. Luego se añadieron el cóctel de citoquinas y el compuesto a los pocillos. Los anticuerpos y citoquinas (todos de R & D Systems) utilizados en el ensayo se seleccionaron de los siguientes: anti-mCD3; anti-mCD28; anti-mIFN γ ; anti-mIL4; mIL-6; mIL-23; mIL-1 β ; hTGF- β 1. El cultivo se incubó a 37 ° C durante 3 días y los sobrenadantes se recolectaron para ELISA. Los ELISA de IL-17 se realizaron de acuerdo con las instrucciones del fabricante (R & D Systems). Los resultados se analizaron usando el software Prism con regresión no lineal para determinar pIC50.

Tinción intracelular

25 El cultivo de diferenciación Th17 descrito anteriormente se mantuvo durante 5 días y se analizaron las células por tinción intracelular de IL-17 e IFN- γ de acuerdo con las instrucciones del fabricante (BD Biosciences).

Datos del ensayo

30 Los datos descritos a continuación representan un valor promedio de pIC50 de múltiples resultados de la prueba si la prueba se llevó a cabo más de una vez. Se entiende que los datos ilustrados a continuación pueden tener variación razonable de acuerdo con las condiciones y los procedimientos específicos utilizados por la persona que realiza la prueba.

35 Todos los compuestos ejemplificados excepto los Ejemplos 9, 16, 26, 30, 37, 59, 83-85, 93, 94, 102, 118, 129, 130, 142, 154, 156, 158, 160, 161, 165, y 167-169 se analizaron en el ensayo de FRET dual descrito anteriormente. Se encontró que todos los compuestos analizados tienen un pIC50 entre 5 y 8. Por ejemplo, los compuestos de los Ejemplos 20, 66, 184, 185, 186, 187, 188, 189, 190, 191, 192 y 193 tenían un pIC50 de aproximadamente 7, 7.4, 6.7, 7.1, 7.1, 6.9, 7.2, 7.3, 6.8, 6.6, 6.7 y 7.2, respectivamente.

40 Todos los compuestos ejemplificados excepto los Ejemplos 9, 12, 14, 20-26, 28, 38-62, 64, 68, 69, 82, 83, 106, 107, 111, 115-120, 122-124, 126, 138, 141-145, 152, 157-162, 164, 166-170 y 172-192 se analizaron en el ensayo de luciferasa de células Jurkat descrito anteriormente. Se encontró que todos los compuestos analizados, excepto el Ejemplo 36 tenían un pIC50 entre 5 y 9. Por ejemplo, el Ejemplo 66 y el Ejemplo 193 tenían un pIC50 promedio de aproximadamente 8.3 y 8.6. El Ejemplo 36 se analizó una vez y se encontró que tiene un pIC50 por debajo de 5, el límite de detección del ensayo.

45 Todos los compuestos ejemplificados excepto los Ejemplos 2-4, 7, 8, 11, 12, 14, 15, 26, 28, 48-50, 52-54, 64, 65, 68, 69, 75, 81, 86, 87, 94, 95, 105, 114-117, 122, 126, 132, 134-136, 143, 144, 146, 154, 156, 158-162, 177 y 179 se analizaron en el ensayo de diferenciación de células Th17 descrito anteriormente. Se encontró que todos los compuestos analizados, excepto el Ejemplo 129 tienen un pIC50 mayor que 5. Por ejemplo, los compuestos de los Ejemplos 20, 66, 184, 185, 186, 187, 188, 189, 190, 191, 192 y 193 tuvieron un pIC50 promedio de aproximadamente 7,5, 9,1, 7,08, 7,68, 7,43, 8,5, 8,06, 8,29, 7,89, 7,58, 8,1 y 8,3, respectivamente. El ejemplo 129 se analizó una vez y se encontró que tiene un pIC50 por debajo de 5, el límite de detección del ensayo.

Estudios de EAE

50 La encefalomiелitis autoinmune experimental (EAE) es un modelo animal de esclerosis múltiple. La capacidad de un compuesto de ensayo para mejorar la EAE se midió en los estudios de EAE. Los ratones de tipo salvaje de la cepa C57BL/6 (B6) se obtuvieron del Shanghai Laboratory Animal Resource Center y se mantuvieron en condiciones libres de patógenos. La EAE se indujo mediante inyecciones intravenosas de 100 ng de toxina pertussis (List Biological Laboratories) y la inmunización subcutánea con una emulsión compuesta del péptido MOG₃₅₋₅₅ (300 μ g/

5 ratón) en PBS y un volumen igual de adyuvante completo de Freund que contiene 5 mg/ml Mycobacterium tuberculosis H37Ra muertos por calor (Difco Laboratories) en el día 0, seguido de otras inyecciones intravenosas de 100 ng de toxina pertussis en el día 2 como se describió anteriormente (Wang et al. (2006) *J. Clin. Invest.* 116: 2434-2441). Para el tratamiento de la EAE, cada compuesto o vehículo de PBS se administró por vía oral desde el día 0 a diversas dosis seleccionadas de 3, 10, 30 y 100 mg/kg dos veces al día. Los ratones se calificaron por la gravedad de la enfermedad todos los días con un sistema de puntuación de EAE (Wang et al. (2006) *J. Clin. Invest.* 116: 2434-2441): 0, sin signos manifiestos de enfermedad; 1, cojera o debilidad del miembro trasero, pero no ambos; 2, cojera y paraparesia (debilidad, parálisis incompleta de uno o dos miembros traseros); 3, paraplejía (parálisis completa de dos miembros traseros); 4, paraplejía con debilidad o parálisis del miembro anterior y 5, estado moribundo o muerte. 10 Los datos de la puntuación clínica se pueden expresar como promedios \pm SEM

Resultados

15 Los ejemplos 20, 62, 175, 184 y 190-192 se analizaron en el estudio de EAE en una o más de las siguientes dosis: 3, 10, 30 o 100 mg/kg. Se mostró que los Ejemplos 20, 175, 184 y 192 para retrasar el inicio de EAE y la puntuación clínica inferior a partir de 3, 10 o 30 mg/kg. Se demostró que los Ejemplos 62, 190 y 191 retrasan el inicio de EAE a 30 mg/kg.

Estudios percutáneos in vitro

20 El estudio percutáneo in vitro tiene por objeto predecir el nivel de penetración percutánea obtenido para un compuesto en una formulación tópica para la psoriasis. Este ensayo acoplado con la potencia intrínseca del compuesto se usa para predecir la probabilidad de éxito de un compuesto para acoplarse al blanco. A mayor relación de la penetración percutánea a la potencia intrínseca, mayor relación de la concentración cutánea a la potencia intrínseca y por lo tanto mayor probabilidad de un compuesto para acoplarse a al blanco en una formulación tópica.

Los compuestos se fabrican en una crema acuosa modificada a pH = 6.

Composición de crema acuosa

Ingredientes	% p/p
Alcohol cetosteárico	7,2
Cetomacrogol 1000	1,8
Parafina blanda blanca	15,0
Parafina líquida	6,0
Agua	57,0
Na ₂ HPO ₄	0,6
Ácido cítrico	0,2
Propilenglicol	10,0
Metil parabeno	0,1
Cafeína	0,1
API#1	1,0
API#2	1,0
API#3	1,0

25 El estudio se realizó con la piel humana abdominal dermatomizada procedente de tres donantes de la piel usando 2 cm² células de difusión de Franz. El fluido receptor consistía en albúmina sérica bovina (4% p/v) en 0,1% p/v de azida de sodio en solución salina regulada con fosfato y se calentó a 37 °C con el fin de obtener 32 °C en la superficie de la piel. La formulación de crema se aplicó en el lado donante a una dosis de 10 mg, es decir, 5 mg/cm². 30 Las muestras tomadas en los siguientes puntos de tiempo: t = 0, 3, 6, 9 y 24 h. Las muestras del receptor luego se analizaron usando un método basado en la precipitación de proteínas con acetonitrilo seguido de análisis por LC/MS/MS. El flujo percutáneo (en ng/cm²/hr) se determinó mediante el API individual (en una composición múltiple) que había penetrado en el compartimento receptor durante 24 horas por cm².

Resultados

5 Como se muestra en la siguiente Tabla, los Ejemplos 66, 163 y 164 se analizaron en el estudio percutáneo in vitro y mostraron una penetración percutánea promedio durante las 24 horas superior a 1 ng/cm²/hr. De los tres compuestos analizados, el Ejemplo 66 tuvo la mayor relación de penetración percutánea (Flujo) a potencia intrínseca (IC50 del ensayo de diferenciación de células Th17) y por lo tanto la mejor probabilidad para acoplarse al blanco en una formulación tópica.

Compuesto	Flujo durante 24 horas (ng/cm ² /hr)	Ensayo de diferenciación de células Th17 IC50	Ensayo de diferenciación de células Th17 IC50 (ng/mL)	Flujo (ng/cm ² /hr)/IC50 (ng/mL)
Ejemplo 163	7,73	7,6	11,4	0,68
Ejemplo 164	3,12	7,7	9,3	0,33
Ejemplo 66	3,43	9,1	0,4	9,3

Estudios de CIA

10 La artritis inducida por colágeno (CIA) es un modelo animal de la artritis reumatoide. La CIA se puede inducir ratones DBA/ 1 machos de 8 semanas por medio de una inyección intradérmica (i.d) inicial de la inyección de una emulsión que consiste en colágeno tipo II bovino en CFA. Los ratones son inyectados por vía intraperitoneal (IP) con colágeno tipo II bovino 21 días más tarde para estimular el sistema inmunológico, lo que produce inflamación crónica en las patas traseras y delanteras. Cada compuesto se administra a los ratones a razón de 100 mg/kg dos veces al día a partir del día 20 después de la primera inmunización. Los ratones se examinan para determinar la aparición y la gravedad de la enfermedad en forma cegada. Los síntomas de la artritis se pueden calificar con el siguiente sistema de puntuación: grado 0, aspecto normal, grado 1, leve eritema/edema (1-3 dígitos), grado 2, eritema/edema en más de 3 dígitos o edema leve en la articulación del tobillo/muñeca, grado 3, eritema/edema en toda la pata, grado 4, eritema masivo/edema de toda la pata que se extiende en las articulaciones proximales, anquilosis, pérdida de la función. Cada extremidad se califican, se da una puntuación máxima posible de 16 por ratón. Los datos de la puntuación clínica se pueden expresar como medias ± SEM. El volumen de la pata de los ratones se puede determinar usando un instrumento de medición de volumen de la pata HMJM-7B (Shandong Academy of Medical Science).

Métodos de uso

25 Los compuestos de fórmula (I) son moduladores de ROR γ y pueden ser útiles en el tratamiento de enfermedades mediadas por ROR γ , en particular las enfermedades autoinmunes o inflamatorias. Los ejemplos de las enfermedades inflamatorias o autoinmunes de la invención incluyen esclerosis múltiple, artritis reumatoide, psoriasis, enfermedad de Crohn, enfermedad inflamatoria intestinal, síndrome de Sjorgen, neuritis óptica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, asma, diabetes de tipo I, neuromielitis óptica, miastenia gravis, uveítis, síndrome de Guillain-Barré, artritis psoriásica, enfermedad de Gaves y alergia. Por consiguiente, en otro aspecto, la invención se dirige a métodos de tratamiento de enfermedades autoinmunes e inflamatorias mediadas por ROR γ .

En un aspecto adicional, esta invención también proporciona un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato de este, para usar en terapia.

35 En un aspecto adicional, esta invención también proporciona un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato de este, para usar en el tratamiento de enfermedades inflamatorias y autoinmunes mediadas por ROR γ .

En un aspecto adicional, esta invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable, para usar en el tratamiento de esclerosis múltiple.

40 En un aspecto adicional, esta invención proporciona (S)-N-(5-cloro-3-((4-(2-ciclopropilacetil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-2-metilfenil)-6-metilnicotinamida (E184), o una sal farmacéuticamente aceptable, para usar en el tratamiento de esclerosis múltiple.

En un aspecto adicional, esta invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable, para usar en el tratamiento de psoriasis.

En un aspecto adicional, esta invención proporciona (S)-3-ciano-N-(3-((4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-5-fluoro-2-metilfenil)benzamida (E66), o una sal farmacéuticamente aceptable, para usar en el tratamiento de psoriasis.

5 En un aspecto adicional, esta invención se dirige al uso de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable, en la fabricación de un medicamento para usar en el tratamiento de una enfermedad inflamatoria o autoinmune mediada por ROR γ .

En otro aspecto adicional, esta invención se dirige al uso de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable, en la fabricación de un medicamento para usar en el tratamiento de esclerosis múltiple.

10 En otro aspecto adicional, esta invención se dirige al uso de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable, en la fabricación de un medicamento para usar en el tratamiento de psoriasis.

15 Como se usa en esta, “tratar”, en referencia a una afección significa: (1) mejorar o prevenir la afección o una o más de las manifestaciones biológicas de la afección, (2) interferir en (a) uno o más puntos en la cascada biológica que lleva o es responsable de la afección o (b) una o más de las manifestaciones biológicas de la afección, (3) aliviar uno o más de los síntomas o efectos asociados con la afección, o (4) lentificar la progresión de la afección o una o más de las manifestaciones biológicas de la enfermedad.

20 Como se indicó anteriormente, el “tratamiento” de una afección incluye la prevención de la afección. El profesional experto apreciará que la “prevención” no es un término absoluto. En la medicina, “prevención” se entiende que se refiere a la administración profiláctica de un fármaco para disminuir sustancialmente la probabilidad o gravedad de una afección o manifestación biológica de esta o para retrasar la aparición de tal afección o manifestación biológica de esta.

25 Los compuestos de la invención se pueden administrar por cualquier vía de administración adecuada, que incluye la administración sistémica y administración tópica. La administración sistémica incluye la administración oral, administración parenteral, administración transdérmica, administración rectal, y administración por inhalación. La administración parenteral se refiere a las vías de administración distintas de la administración enteral, transdérmica, o por inhalación, y es típicamente por inyección o infusión. La administración parenteral incluye la administración intravenosa, intramuscular, e inyección o infusión subcutánea. La inhalación refiere a la administración a los pulmones humanos si se inhala a través de la boca o a través de las fosas nasales. La administración tópica incluye la aplicación a la piel, así como la administración intraocular, ótica, intravaginal, e intranasal.

30 Los compuestos de la invención se pueden administrar una vez o de acuerdo con un régimen de dosis en el que un número de dosis se administran a diferentes intervalos de tiempo durante un período de tiempo dado. Por ejemplo, las dosis se pueden administrar una, dos, tres, o cuatro veces por día. Las dosis se puede administrar hasta que el efecto terapéutico deseado se logra o indefinidamente para mantener el efecto terapéutico deseado. Los regímenes de dosis adecuados para un compuesto de la invención dependen de las propiedades farmacocinéticas de ese compuesto, tales como absorción, distribución, y vida media, que pueden ser determinadas por el profesional experto. Además, los regímenes de dosis adecuados, que incluyen la duración en que tales regímenes se administran, que para un compuesto de la invención depende de la afección que se está tratando, la gravedad de la afección para tratar, la edad y condición física del individuo que se está tratando, los antecedentes médicos del individuo por tratar, la naturaleza de la terapia concurrente, el efecto terapéutico deseado, y factores similares dentro del conocimiento y experiencia del profesional experto. Los profesionales expertos entenderán que tales regímenes de dosis adecuados pueden requerir un ajuste dada la respuesta de un individuo para el régimen de dosificación o con el tiempo a medida que cambian las necesidades individuales.

45 Las dosis diarias típicas pueden variar de acuerdo con la vía particular de administración elegida. Las dosis diarias típicas para la administración oral a varían de 0,1 mg a 1000 mg. Las dosis diarias típicas para la administración tópica varían de aproximadamente 0,001% a aproximadamente 10% p/p (por ciento en peso) y con preferencia de aproximadamente 0,01% a aproximadamente 1% p/p.

50 Además, los compuestos de la invención pueden administrarse como profármacos. Como se usa en esta, un “profármaco” de un compuesto de la invención es un derivado funcional del compuesto que, después de la administración a un individuo, finalmente se libera el compuesto de la invención in vivo. La administración de un compuesto de la invención como un profármaco puede permitir que el profesional experto para hacer uno o más de los siguiente: (a) modificar el comienzo del compuesto in vivo; (b) modificar la duración de acción del compuesto in vivo; (c) modificar el transporte o distribución del compuesto in vivo; (d) modificar la solubilidad del compuesto in vivo, y (e) superar o superar un efecto secundario u otra dificultad encontrada con el compuesto. Los derivados funcionales típicos usados para preparar profármacos incluyen modificaciones del compuesto que son química o enzimáticamente escindidos in vivo. Tales modificaciones, que incluyen la preparación de fosfatos, amidas, ésteres, tioésteres, carbonatos, y carbamatos, son bien conocidas para los expertos en la técnica.

55

Composiciones

Los compuestos de la invención normalmente, pero no necesariamente, se formularán en composiciones farmacéuticas antes de la administración a un individuo. Por consiguiente, en otro aspecto, la invención se dirige a composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención y uno o más excipiente farmacéuticamente aceptables.

Las composiciones farmacéuticas de la invención se pueden preparar y envasar en forma a granel, en el que una cantidad segura y efectiva de un compuesto de la invención se puede extraer y luego administrar al individuo tal como en polvos o jarabes. Alternativamente, las composiciones farmacéuticas de la invención se pueden preparar y envasar en forma de dosis unitaria en la que cada unidad físicamente discreta contiene una cantidad segura y efectiva de un compuesto de la invención. Cuando se prepara en forma de dosis unitaria, las composiciones farmacéuticas de la invención contienen típicamente de 0,1 mg a 1000 mg.

Las composiciones farmacéuticas de la invención contienen típicamente un compuesto de la invención. Sin embargo, en ciertas formas de realización, las composiciones farmacéuticas de la invención contienen más de un compuesto de la invención. Por ejemplo, en ciertas formas de realización, las composiciones farmacéuticas de la invención contienen dos compuestos de la invención. Además, las composiciones farmacéuticas de la invención pueden comprender opcionalmente también uno o más compuestos farmacéuticamente activos adicionales.

Como se usa en esta, "excipiente farmacéuticamente aceptable" significa un material, composición o vehículo farmacéuticamente aceptable involucrado en dar forma o consistencia a la composición farmacéutica. Cada excipiente debe ser compatible con los otros ingredientes de la composición farmacéutica cuando se mezclado de manera tal que tal manera que se evitan las interacciones que reducirían sustancialmente la eficacia del compuesto de la invención cuando se administra a un individuo y las interacciones que se pueden producir en las composiciones farmacéuticas que no son farmacéuticamente aceptables. Además, cada excipiente, obviamente, debe ser de pureza suficientemente alta para que sea farmacéuticamente aceptable.

El compuesto de la invención y el excipiente o excipientes farmacéuticamente aceptables se formulará típicamente en una forma de dosis adaptada para la administración al individuo por la vía de administración deseada. Por ejemplo, las formas de dosis incluyen las adaptadas para (1) administración oral, tales como comprimidos, cápsulas, comprimidos oblongos, píldoras, pastillas, polvos, jarabes, elixires, suspensiones, soluciones, emulsiones, sobres y sellos; (2) administración parenteral, tales como soluciones, suspensiones y polvos para la reconstitución estériles; (3) administración transdérmica tal como parches transdérmicos; (4) administración rectal, tales como supositorios; (5) inhalación, tales como polvos secos, aerosoles, suspensiones y soluciones, y (6) administración tópica tales como cremas, ungüentos, lociones, soluciones, pastas, aerosoles, espumas, y geles.

Los excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados variarán de acuerdo con la forma de dosis particular elegida. Además, los excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados se pueden elegir por una función particular, que pueden servir en la composición. Por ejemplo, ciertos excipientes farmacéuticamente aceptables se pueden elegir por su capacidad para facilitar la producción de formas de dosis uniformes. Ciertos excipientes farmacéuticamente aceptables se pueden elegir por su capacidad para facilitar la producción de formas de dosis estables. Ciertos excipientes farmacéuticamente aceptables e pueden elegir por su capacidad para facilitar la carga o el transporte del compuesto o compuestos de la invención una vez administrados al individuo desde un órgano, o porción del cuerpo, a otro órgano, o porción del cuerpo. Ciertos excipientes farmacéuticamente aceptables e pueden elegir por su capacidad para mejorar el cumplimiento.

Los excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados incluyen los siguientes tipos de excipientes: diluyentes, rellenos, aglutinantes, desintegrantes, lubricantes, deslizantes, agentes de granulación, agentes de recubrimiento, agentes humectantes, solventes, cosolventes, agentes de suspensión, emulsionantes, edulcorantes, agentes saborizantes, agentes de enmascaramiento del sabor, agentes colorantes, agentes antiapelmazantes, humectantes, agentes quelantes, plastificantes, agentes que aumentan la viscosidad, antioxidantes, conservantes, estabilizantes tensoactivos, y agentes buffer. El experto en la técnica apreciará que ciertos excipientes farmacéuticamente aceptables pueden cumplir más de una función y pueden cumplir funciones alternativas de acuerdo con cuánto excipiente está presente en la formulación y qué otros ingredientes están presentes en la formulación.

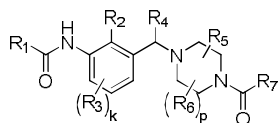
Los profesionales expertos poseen el conocimiento y habilidad en la técnica para permitirles seleccionar excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados en cantidades apropiadas para su uso en la invención. Además, hay numerosos recursos que están disponibles para el profesional experto que describen excipientes farmacéuticamente aceptables y pueden ser útiles en la selección de excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados. Los ejemplos incluyen Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Company), The Handbook of Pharmaceutical Additives (Gower Publishing Limited), y The Handbook of Pharmaceutical Excipients (the American Pharmaceutical Association and the Pharmaceutical Press).

Las composiciones farmacéuticas de la invención se preparan utilizando técnicas y métodos conocidos por los expertos en la técnica. Algunos de los métodos comúnmente usados en la técnica se describen en Remington's Pharmaceutical.

En un aspecto, la invención se dirige a una forma de dosis oral sólida tal como un comprimido o cápsula que comprende una cantidad segura y efectiva de un compuesto de la invención y un diluyente o relleno. Los diluyentes y rellenos adecuados incluyen lactosa, sacarosa, dextrosa, manitol, sorbitol, almidón (por ejemplo almidón de maíz, almidón de papa y almidón pregelatinizado), celulosa y sus derivados (por ejemplo celulosa microcristalina), sulfato de calcio, y fosfato de calcio dibásico. La forma de dosis sólida oral puede comprender además un aglutinante. Los aglutinantes adecuados incluyen almidón (por ejemplo almidón de maíz, almidón de papa, y almidón pregelatinizado), gelatina, acacia, alginato de sodio, ácido alginico, tragacanto, goma guar, povidona y celulosa y sus derivados (por ejemplo celulosa microcristalina). La forma de dosis sólida oral puede comprender además un desintegrante. Los desintegrantes adecuados incluyen crospovidona, glicolato sódico de almidón, croscarmelosa, ácido alginico, y carboximetilcelulosa de sodio. La forma de dosis sólida oral puede comprender además un lubricante. Los lubricantes adecuados incluyen ácido esteárico, estearato de magnesio, estearato de calcio, y talco.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula I o una de sus sales farmacéuticamente aceptables



Fórmula I

5 en donde:

R1 es:

- alquilo C1-C6;
- metilo sustituido con i) cicloalquilo C3-C5; ii) fenoxi; o iii) un fenilo y un segundo sustituyente seleccionado del grupo que consiste en: metilo, halo y metoxi;
- 10 - etilo sustituido con i) fenilo, dicho fenilo está opcionalmente sustituido con halo o metoxi o ii) heteroarilo;
- bencilo, en donde el grupo fenilo de dicho bencilo está opcionalmente sustituido con halo, metoxi o $\text{SO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$;
- alquenilo C2 opcionalmente sustituido con un F y un fenilo;
- cicloalquilo C3-C7, dicho cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en fenilo, metilo y F; o dicho cicloalquilo está opcionalmente fusionado con un anillo fenilo;
- 15 - heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con uno o dos alquilos C1-C3;
- heteroarilo opcionalmente sustituido con uno a dos sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en: alquilo C1-C3, alcoxi C1-C3 y CF_3 ; y
- 20 - fenilo sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en:
 - i) halo;
 - ii) CN;
 - iii) alquilo C1-C3 opcionalmente sustituido con uno a tres F;
 - iv) alcoxi C1-C3;
 - 25 v) $(\text{CH}_2)_n\text{NRaRb}$;
 - vi) $\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$; y
 - vii) CH_2OCH_3 ;

R2 es halo o alquilo C1-C3;

R3 es halo o metilo;

30 R4 es H o metilo;

R5 es alquilo C1-C3;

R6 es alquilo C1-C3;

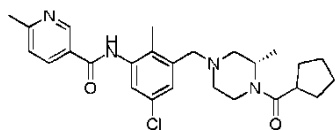
R7 está seleccionado del grupo que consiste en:

- 35 - alquilo C1-C7 opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, cicloalquilo C3-C5 y CF_3 ;
- cicloalquilo C3-C7 opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en F, CH_2F , CHF_2 , metilo y metoxi,

cada k es 0 ó 1; cada p es 0 ó 1; cada n es 0, 1 ó 2;

cada Ra es H o alquilo C1-C3; cada Rb es H o alquilo C1-C3;

2. Un compuesto o sal de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R1 es heteroarilo sustituido con alquilo C1-C3.
- 5 3. Un compuesto o sal de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en donde R1 es piridinilo sustituido con metilo.
4. Un compuesto o sal de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde R2 es metilo.
5. Un compuesto o sal de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde k es 1 y R3 es Cl o F.
6. Un compuesto o sal de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde R4 es H.
- 10 7. Un compuesto o sal de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde R5 es metilo.
8. Un compuesto o sal de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde p es 0.
9. Un compuesto o sal de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en donde R7 es cicloalquilo C3-C6 opcionalmente sustituido con uno o dos F o metilo.
- 15 10. Un compuesto o sal de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en donde R7 es ciclobutilo sustituido con metilo o dos F.
11. Un compuesto o sal de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en donde R7 es ciclopentilo.
12. Un compuesto o sal de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el compuesto está seleccionado de:
 - (S)-N-(3-((4-(ciclopentancarbolil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-5-fluoro-2-metilfenil)-2-metilpirimidin-5-carboxamida;
 - 20 (S)-N-(5-cloro-3-((4-(ciclopentancarbolil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-2-metilfenil)-6-metilnicotinamida;
 - (S)-3-ciano-N-(3-((4-(3,3-difluorociclobutancarbolil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-5-fluoro-2-metilfenil)benzamida;
 - (S)-N-(5-cloro-3-((4-(2-ciclopropilacetil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-2-metilfenil)-6-metilnicotinamida;
 - 25 N-(5-fluoro-2-metil-3-(((S)-3-metil-4-((cis)-3-metilciclobutancarbolil)piperazin-1-il)metil)fenil)-6-metilnicotinamida;
 - N-(5-fluoro-2-metil-3-(((S)-3-metil-4-((trans)-3-metilciclobutancarbolil)piperazin-1-il)metil)fenil)-6-metilnicotinamida;
 - N-(5-cloro-2-metil-3-(((S)-3-metil-4-((trans)-3-metilciclobutancarbolil)piperazin-1-il)metil)fenil)-6-metilnicotinamida;
 - 30 N-(5-cloro-2-metil-3-(((S)-3-metil-4-((cis)-3-metilciclobutancarbolil)piperazin-1-il)metil)fenil)-6-metilnicotinamida;
 - N-(5-cloro-2-metil-3-(((S)-3-metil-4-((cis)-3-metilciclobutancarbolil)piperazin-1-il)metil)fenil)-2-metilpirimidin-5-carboxamida;
 - 35 N-(5-cloro-2-metil-3-(((S)-3-metil-4-((trans)-3-metilciclobutancarbolil)piperazin-1-il)metil)fenil)-2-metilpirimidin-5-carboxamida; y
 - (S)-N-(5-cloro-3-((4-(ciclopentancarbolil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-2-metilfenil)-2-metilpirimidin-5-carboxamida.
13. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es (S)-3-ciano-N-(3-((4-(ciclopentancarbolil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-5-fluoro-2-metilfenil)benzamida; o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.
- 40 14. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es (S)-N-(5-cloro-3-((4-(ciclopentancarbolil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-2-metilfenil)-6-metilnicotinamida; o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.
15. (S)-N-(5-Cloro-3-((4-(ciclopentancarbolil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-2-metilfenil)-6-metilnicotinamida de Fórmula:



16. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es N-(5-cloro-2-metil-3-(((S)-3-metil-4-((cis)-3-metilciclobutanocarbonil)piperazin-1-il)metil)fenil)-6-metilnicotinamida; o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.
- 5 17. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables para uso en terapia.
18. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables para uso en el tratamiento de psoriasis.
- 10 19. (S)-N-(5-Cloro-3-((4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-2-metilfenil)-6-metilnicotinamida para uso en el tratamiento de psoriasis.
20. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de la fórmula I de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable.
- 15 21. Una composición farmacéutica que comprende (S)-N-(5-Cloro-3-((4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-2-metilfenil)-6-metilnicotinamida y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.