

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 633 969**

51 Int. Cl.:

**C07D 401/14** (2006.01) **C07D 249/06** (2006.01)  
**C07D 413/14** (2006.01) **C07D 249/08** (2006.01)  
**C07D 231/12** (2006.01) **C07D 471/04** (2006.01)  
**C07D 231/54** (2006.01) **A61K 31/415** (2006.01)  
**C07D 233/60** (2006.01) **A61K 31/4192** (2006.01)  
**C07D 233/61** (2006.01)  
**C07D 233/66** (2006.01)  
**C07D 403/10** (2006.01)  
**C07D 413/10** (2006.01)  
**C07D 417/10** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **11.07.2014 PCT/EP2014/001912**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **05.02.2015 WO15014446**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.07.2014 E 14739685 (7)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.04.2017 EP 3027599**

54 Título: **Derivados de ciclopentano 1,3-disustituidos**

30 Prioridad:

**29.07.2013 EP 13003769**

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

**26.09.2017**

73 Titular/es:

**MERCK PATENT GMBH (100.0%)  
Frankfurter Strasse 250  
64293 Darmstadt, DE**

72 Inventor/es:

**TSAKLAKIDIS, CHRISTOS;  
STAEHLE, WOLFGANG;  
LEUTHNER, BIRGITTA y  
FUCHSS, THOMAS**

74 Agente/Representante:

**CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel**

ES 2 633 969 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

Derivados de ciclopentano 1,3-disustituídos

Campo técnico de la invención

5 La presente invención se refiere a derivados novedosos de ciclopentano 1,3-disustituídos que inhiben la actividad de la ácido graso sintasa (FASN, también abreviada como FAS), a composiciones farmacéuticas que los comprenden, a procedimientos para su preparación y a los compuestos para uso en terapia para el tratamiento de cánceres.

Antecedentes de la invención

10 La ácido graso sintasa (FAS) es una enzima crítica para la lipogénesis endógena y juega un papel importante en la modulación de los intermediarios clave del metabolismo celular de los lípidos y los carbohidratos. La FAS se expresa altamente en los tejidos con alta actividad metabólica (por ejemplo, hígado, tejido adiposo y cerebro) y existen buenas razones para creer que un inhibidor de FAS podría causar efectos metabólicos beneficiosos en los tejidos periféricos. Además, la inhibición de la FAS en el hipotálamo puede resultar en una reducción de la ingesta de alimentos. Los inhibidores irreversibles inespecíficos de FAS cerulenina y C-75 han sido reportados en la literatura para disminuir los niveles cerebrales de neuropéptidos orexigénicos y para disminuir la ingesta de alimentos.

15 La FAS también se expresa altamente en los sebocitos humanos, las células productoras de lípidos de las glándulas sebáceas. El acné es el desorden más común que implica la glándula sebácea. La patogénesis del acné implica la (sobre)producción de lípidos por la glándula sebácea y se ha informado de que los inhibidores de FAS de mamíferos inhiben la producción de sebo en los sebocitos (US 2005/0053631). El acné no puede ocurrir sin lípidos de sebo. Hay una necesidad médica no satisfecha en el tratamiento del acné para los agentes que reducen la producción de sebo.

20 Dado que la síntesis de ácidos grasos en bacterias es esencial para la supervivencia celular, la FAS bacteriana (tipo II sintasa) ha surgido como un blanco potencial para la terapia antibacteriana. A diferencia de la mayoría de los otros procariontes, la actividad de los ácidos grasos sintasa en las micobacterias se lleva a cabo mediante una única cadena peptídica multifuncional de alto peso molecular (tipo I sintasa) relacionada con FAS de mamífero. La FAS de tipo I de micobacterias ha sido descrita como un objetivo potencial para la terapia antimicobacteriana, por ejemplo el tratamiento de la tuberculosis. Con un tercio de la población mundial infectada con el bacilo de la tuberculosis y las cepas multirresistentes de *Mycobacterium tuberculosis* en desarrollo, existe una alta necesidad médica de nuevas terapias contra la tuberculosis. (Silvana C. Ngo, et al.: Inhibition of isolated Mycobacterium tuberculosis Fatty Acid Synthase I by Pyrazinamide Analogs; Antimicrobial agents and Chemotherapy 51,7 (2007) 2430-2435).

30 Recientemente, se ha considerado que microdominios de membranas de organelos ricos en esfingomielina y colesterol (denominados "balsas lipídicas") actúan como un almacén para el complejo de replicación del virus de la hepatitis C (VHC) (F. Amemiya, et al.: Targeting Lipid Metabolism in the Treatment of Hepatitis C Virus Infection. The Journal of Infectious Diseases 197 (2008) 361-70). En consecuencia, las alteraciones de la composición y/o distribución de lípidos de la membrana pueden influir en la replicación viral. De hecho, se ha demostrado que agentes relacionados con el metabolismo de los lípidos como los ácidos grasos poliinsaturados o los inhibidores de la HMG-CoA reductasa (estatinas) afectan la replicación del VHC del genotipo 1 (dto). Estos agentes pueden atenuar la replicación del VHC mediante la destrucción de balsas lipídicas, de acuerdo con sus acciones farmacológicas. Un mecanismo molecular alternativo posiblemente responsable de la inhibición de la replicación del VHC es a través de la alteración de la localización de proteínas del huésped a través de alteraciones en el anclaje de lípidos (S.M. Sagan, et al.: The influence of cholesterol and lipid metabolism on host cell structure and hepatitis C virus replication. Biochem. Cell Biol. 84 (2006) 67-79). A diferencia de los ácidos grasos poliinsaturados, la adición de ácidos grasos saturados o ácido oleico a las células Sf11 cultivadas promovió la replicación del ARN del VHC (S.B. Kapadia, F.V. Chisari: Hepatitis C virus RNA replication is regulated by host geranylgeranylation and fatty acids. PNAS 102 (2005) 2561-66). En consonancia con esto, se ha informado de que la expresión de ácido graso sintasa se incrementó en una línea celular de hepatoma humano tras la infección por VHC (W. Yang, et al.: Fatty acid synthase is up-regulated during hepatitis C virus infection and regulates hepatitis C virus entry. Hepatology 48,5 (2008) 1396-1403). Además, la inhibición de la biosíntesis de ácidos grasos por TOFA (un inhibidor de acetil-CoA carboxilasa) o inhibidores de ácido graso sintasa (cerulenina, C75), condujo a una disminución de la producción de HCV (dto).

50 El efecto de la actividad de la ácido graso sintasa (FAS) sobre la replicación o infección vírica parece no estar restringido al VHC, sino que también ha sido reportado para el VIH (D.H. Nguyen, D.D. Taub: Targeting Lipids to Prevent HIV infection. Molecular Interventions 4,6 (2004) 318-320), Poliovirus (R. Guinea, L. Carrasco: Effects of Fatty Acids on Lipid Synthesis and Viral RNA Replication in Poliovirus-Infected Cells, Virology 185 (1991) 473-476), Virus de Epstein-Barr (Y. Li., et al.: Fatty acid synthase expression is induced by the Epstein-Barr virus immediate-early protein BRLF1 and is required for lytic viral gene expression. Journal of Virology 78,8 (2004) 4197-4206), virus del papiloma humano (L. Louw, et al.: HPV-induced recurrent laryngeal papillomatosis: fatty acid role- players. Asia Pac J Clin Nutr 17 (S1) (2008) (208-211), enfermedades inducidas por el virus Cocksackie B3 (A. Rassmann, et al.: The human fatty acid synthase: A new therapeutic target for coxsackievirus B3-induced diseases, Antiviral Research 76 (2007) 150-158), virus del sarcoma de Rous, (H. Goldfine, et al.: Effects of inhibitors of lipid synthesis on the replication of Rous Sarcoma Virus. A specific effect of cerulenin on the processing of major nonglycosylated viral structural

proteins. *Biochimica et Biophysica Acta* 512 (1978) 229-240), así como el citomegalovirus humano (HCMV) y el virus de la influenza A (J. Munger, et al.: Systems-level metabolic flux profiling identifies fatty acid synthesis as a target for antiviral therapy. *Nature Biotechnology* 26 (2008) 1 179-1 186).

5 En conjunto, cada vez hay más pruebas de que la actividad de la FAS del huésped juega un papel importante en la infección viral y la replicación viral, lo que sugiere que la FAS es un objetivo para la terapia antiviral. La expresión de FAS está fuertemente aumentada en muchos cánceres y hay pruebas de que la síntesis eficiente de ácidos grasos es necesaria para la supervivencia de las células tumorales. Por lo tanto, se ha sugerido la inhibición de la FAS como una nueva dirección para la oncología (Expert Opin. Investig. Drugs 16,1 (2007) 1817-1829).

10 Los ácidos grasos tienen un papel esencial en una variedad de procesos celulares incluyendo bloques de construcción para membranas, anclajes para dirigir proteínas de membrana, precursores en la síntesis de segundos mensajeros de lípidos y como medio para almacenar energía, Menendez JS y Lupu R, Fatty acid synthase and the lipogenic phenotype in cancer pathogenesis, *Nature Reviews Cancer*, 7: 763-777 (2007). Los ácidos grasos pueden obtenerse de la dieta o pueden sintetizarse de novo a partir de precursores de carbohidratos. La biosíntesis de estos últimos es catalizada por la FAS homodimérico multifuncional. La FAS sintetiza ácidos grasos de cadena larga usando acetyl-CoA como cebador y Malonil Co-A como donador de carbono 2, y NADPH como equivalentes reductores (Wakil SJ, Lipids, Structure and function of animal fatty acid synthase, 39: 1045-1053 (2004), Asturias FJ et al., Structure and molecular organization of mammalian fatty acid synthase, *Nature Struct. Mol. Biol.* 12: 225-232 (2005), Maier T, et al., Architecture of Fatty Acid Synthase a 4.5 Å Resolution, *Science* 31: 1258-1262 (2006).

20 La síntesis de ácidos grasos de novo es activa durante la embriogénesis y en los pulmones fetales donde se utilizan ácidos grasos para la producción de tensioactivo pulmonar. En los adultos, la mayoría de los tejidos humanos normales adquieren Preferiblemente ácidos grasos de la dieta. Por lo tanto, el nivel de lipogenia de novo y la expresión de las enzimas lipógenas es bajo, Weiss L, et al, Fatty-acid biosynthesis in man, a pathway of minor importance. Purification, optimal assay conditions, and organ distribution of fatty-acid synthase. *Biological Chemistry Hoppe-Seyler* 367 (9): 905-912 (1986). En contraste, muchos tumores tienen altas tasas de síntesis de novo de ácidos grasos Medes G, et al, Metabolism of Neoplastic Tissue. IV. A Study of Lipid Synthesis in Neoplastic Tissue Slices in Vitro, *Can Res*, 13: 27-29, (1953). Se ha demostrado que la FAS es sobreexpresada en numerosos tipos de cáncer incluyendo próstata, ovario, colon, endometrio, pulmón, vejiga, estómago y riñón Kuhajda FP, Fatty-acid sintasa y cáncer humano: nuevas perspectivas sobre su papel en la biología tumoral, *Nutrition*; 16: 202-208 (2000). Esta expresión diferencial y función de FAS en tumores y células normales proporcionan un enfoque para la terapia del cáncer con el potencial de una ventana terapéutica sustancial.

25 La inhibición farmacológica y de interferencia mediada por ARN de interferencia de FAS ha demostrado una inhibición preferente de la proliferación de células cancerígenas. Además, estos inhibidores inducen apoptosis en células de cáncer *in vitro* y retardan el crecimiento en tumores humanos en modelos de xenoinjertos murinos *in vivo*, Menendez JS y Lupu R, *Nature Reviews Cancer*, 7: 763-777 (2007). Sobre la base de estos hallazgos, la FAS se considera un importante objetivo potencial de la intervención antineoplásica.

30 La invención tenía el objeto de encontrar nuevos compuestos que tengan propiedades valiosas, en particular las que se pueden usar para la preparación de medicamentos.

Se ha encontrado que los compuestos de acuerdo con la invención y sus sales tienen propiedades farmacológicas muy valiosas a la vez que son bien toleradas.

40 La presente invención se refiere específicamente a compuestos de la fórmula I que inhiben FASN, a composiciones que comprenden estos compuestos y a compuestos para uso para el tratamiento de enfermedades y afecciones inducidas por FASN.

45 Los compuestos de la fórmula I se pueden utilizar además para el aislamiento e investigación de la actividad o expresión de FASN. Además, son particularmente adecuados para su uso en métodos de diagnóstico para enfermedades relacionadas con la actividad de FASN no regulada o perturbada.

El huésped o paciente puede pertenecer a cualquier especie de mamífero, por ejemplo una especie de primate, particularmente humanos; roedores, incluyendo ratones, ratas y hámsteres; conejos; caballos, vacas, perros, gatos, etc. Los modelos animales son de interés para las investigaciones experimentales, proporcionando un modelo para el tratamiento de enfermedades humanas.

50 La susceptibilidad de una célula particular al tratamiento con los compuestos de acuerdo con la invención se puede determinar por ensayos *in vitro*. Típicamente, un cultivo de la célula se combina con un compuesto de acuerdo con la invención a diversas concentraciones durante un período de tiempo que es suficiente para permitir que agentes activos tales como anti-IgM induzcan una respuesta celular tal como la expresión de un marcador de superficie, usualmente entre aproximadamente una hora y una semana. Las pruebas *in vitro* pueden realizarse utilizando células cultivadas de sangre o de una muestra de biopsia. La cantidad de marcador de superficie expresada se evalúa mediante citometría de flujo utilizando anticuerpos específicos que reconocen el marcador.

55 La dosis varía dependiendo del compuesto específico utilizado, de la enfermedad específica, del estado del paciente,

etc. Una dosis terapéutica es típicamente suficiente considerablemente para reducir la población celular no deseada en el tejido diana mientras se mantiene la viabilidad del paciente. El tratamiento se continúa generalmente hasta que se haya producido una reducción considerable, por ejemplo una reducción de al menos aproximadamente un 50% en la carga celular, y puede continuar hasta que esencialmente no se detecten más células no deseadas en el cuerpo.

5 Técnica previa

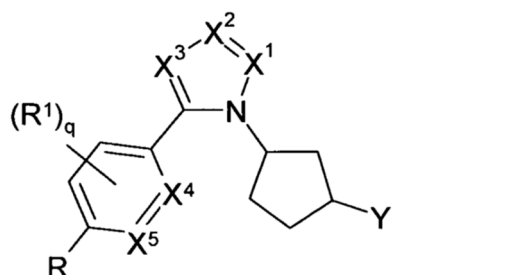
En el documento WO 2011/048018 A1 se describen derivados de ciclopentanocarboxamida como inhibidores de FAS para el tratamiento de obesidad y diabetes.

Otros derivados de carboxamida se describen como inhibidores de FAS en WO 2013/028445.

Otros derivados heterocíclicos se describen en el documento WO2012/037298.

10 Resumen de la invención

La invención se refiere a compuestos de la fórmula I



en la cual

R denota Ar o Het,

15 Y denota -CO-W o -N(R<sup>4</sup>)CO-W<sup>1</sup>,

W denota NR<sup>2</sup>R<sup>2'</sup>, Het<sup>1</sup>, CH<sub>2</sub>Het<sup>1</sup>, A, Cyc, Ar o CH<sub>2</sub>Ar, -CONR<sup>2</sup>R<sup>2'</sup> o Het<sup>1</sup>,

W<sup>1</sup> denota NR<sup>2</sup>R<sup>2'</sup>, Het<sup>1</sup>, CH<sub>2</sub>Het<sup>1</sup>, A, Cyc, Ar, CH<sub>2</sub>Ar, CH<sub>2</sub>Cyc o CH(OH)CH<sub>2</sub>OH,

R<sup>1</sup> denota H, F, Cl, Br, OH, CN, NO<sub>2</sub>, A', OA', SA', SO<sub>2</sub>Me, COA', CONH<sub>2</sub>, CONHA' o CONA'<sub>2</sub>,

R<sup>2</sup>, R<sup>2'</sup> cada uno, independientemente uno de otro, denotan H, A o [C(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>Cyc,

20 X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup> cada uno, independientemente uno de otro, denotan CR<sup>8</sup> o N,

X<sup>4</sup> denota CR<sup>8</sup> o N,

X<sup>5</sup> denota CR<sup>8</sup> o N,

R<sup>4</sup> denota H o A',

25 A denota alquilo no ramificado o ramificado con 1-10 átomos de C, en el que dos átomos de C adyacentes pueden formar un doble enlace y/o uno o dos grupos CH y/o CH<sub>2</sub> no adyacentes pueden sustituirse por N-, O- y/o S y en donde 1-7 átomos de H pueden ser reemplazados por R<sup>5</sup>,

Cyc denota cicloalquilo con 3-7 átomos de C, que está no sustituido o monosustituido por OH, Hal o A,

A' denota alquilo no ramificado o ramificado con 1-6 átomos de C, en el que 1-5 átomos de H pueden ser reemplazados por F,

30 R<sup>5</sup> denota F, Cl u OH,

Ar denota fenilo, que es no sustituido o mono-, di-, tri-, tetra- o pentasustituido por Hal, A, O[C(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>Het<sup>1</sup>, Ar<sup>1</sup>, [C(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>]<sub>p</sub>OR<sup>3</sup>, [C(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>]<sub>p</sub>N(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, [C(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>]<sub>p</sub>COOR<sup>3</sup>, CON(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>, Het<sup>1</sup>, OCH<sub>2</sub>Cyc, [C(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>]<sub>p</sub>N(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>, N(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>COA, NR<sup>3</sup>SO<sub>2</sub>A, [C(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>]<sub>p</sub>SO<sub>2</sub>N(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>, S(O)<sub>n</sub>A, O[C(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>]<sub>m</sub>N(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>, NHCOOA, NHCON(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub> y/o COA,

35 Ar<sup>1</sup> denota fenilo o naftilo, que está no sustituido o mono-, di-, tri-, tetra- o pentasustituido por Hal, A, [C(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>]<sub>p</sub>OR<sup>3</sup>, [C(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>]<sub>p</sub>N(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, [C(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>]<sub>p</sub>COOR<sup>3</sup>, [C(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>]<sub>p</sub>N(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>, N(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>COA, NR<sup>3</sup>SO<sub>2</sub>A, [C(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>]<sub>p</sub>SO<sub>2</sub>N(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>, S(O)<sub>n</sub>A, O[C(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>]<sub>m</sub>N(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>, NHCOOA, NHCON(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub> y/o COA,

R<sup>3</sup> denota H o alquilo no ramificado o ramificado con 1-6 átomos de C,

- R<sup>8</sup> denota H o A',
- Het denota un heterociclo mono- o bicíclico saturado, insaturado o aromático que tiene 1 a 4 átomos de N, O y/o S, que es no sustituido o mono-, di-, tri-, tetra- o pentasustituido por Hal, A, [C(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>OA', [C(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>N(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>, SR<sup>3</sup>, NO<sub>2</sub>, CN, COOR<sup>3</sup>, CON(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>, COHet<sup>1</sup>, NR<sup>3</sup>COA, NR<sup>3</sup>SO<sub>2</sub>A, SO<sub>2</sub>N(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>, S(O)<sub>n</sub>A, O[C(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>]<sub>m</sub>N(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>, NHCOOA, NHCON(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>, CHO, COA, =S, =NH, =NA y/o =O (oxígeno de carbonilo)
- 5 Het<sup>1</sup> denota un heterociclo mono- o bicíclico saturado, insaturado o aromático que tiene 1 a 4 átomos de N, O y/o S, que es no sustituido o mono-, di-, tri-, tetra- o pentasustituido por Hal, A, [C(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>OR<sup>3</sup>, [C(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>N(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>, SR<sup>3</sup>, NO<sub>2</sub>, CN, COOR<sup>3</sup>, CON(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>, NR<sup>3</sup>COA, NR<sup>3</sup>SO<sub>2</sub>A, SO<sub>2</sub>N(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>, S(O)<sub>n</sub>A, O[C(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>]<sub>m</sub>N(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>, NHCOOA, NHCON(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>, CHO, COA, =S, =NH, =NA y/o =O (oxígeno de carbonilo)
- 10 Hal denota F, Cl, Br o I,
- m denota 1, 2 o 3,
- n denota 0, 1 o 2,
- p denota 0, 1, 2, 3 o 4,
- q denota 0, 1, 2 o 3,
- 15 y sus sales, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones.
- La invención se refiere también a las formas ópticamente activas (estereoisómeros), a los enantiómeros, a los racematos, a los diastereoisómeros y a los hidratos y solvatos de estos compuestos.
- Además, la invención se refiere a derivados farmacéuticamente aceptables de compuestos de fórmula I.
- 20 El término solvatos de los compuestos se entiende como aducción de moléculas de disolvente inerte sobre los compuestos que se forman debido a su fuerza de atracción mutua. Los solvatos son, por ejemplo, mono- o dihidratos o alcóxidos.
- Se entiende que la invención se refiere también a los solvatos de las sales.
- 25 El término derivados farmacéuticamente aceptables se entiende, por ejemplo, como las sales de los compuestos según la invención.
- 30 Como se usa aquí y salvo que se indique lo contrario, el término "profármaco" denota un derivado de un compuesto de fórmula I que se puede hidrolizar, oxidar o reaccionar de otro modo bajo condiciones biológicas (*in vitro* o *in vivo*) para proporcionar un compuesto activo, particularmente un compuesto de fórmula I. Ejemplos de profármacos incluyen, pero no se limitan a, derivados y metabolitos de un compuesto de fórmula I que incluyen unidades estructurales biohidrolizables tales como amidas biohidrolizables, ésteres biohidrolizables, carbamatos biohidrolizables, carbonatos biohidrolizables, ureidos biohidrolizables y análogos de fosfato biohidrolizables. En ciertas realizaciones, los profármacos de compuestos con grupos funcionales carboxilo son los ésteres alquílicos inferiores del ácido carboxílico. Los ésteres de carboxilato se forman convenientemente esterificando cualquiera de los unidades estructurales de ácido carboxílico presentes en la molécula. Los profármacos se pueden preparar típicamente utilizando métodos bien conocidos, tales como los descritos por Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery 6th ed. (Donald J. Abraham ed., 2001, Wiley) y Design and Application of Prodrugs (H.Bundgaard ed., 1985, Harwood Academic Publishers Gmfh).
- 35 La expresión "cantidad efectiva" denota la cantidad de un medicamento o de un ingrediente activo farmacéutico que provoca en un tejido, sistema, animal o humano una respuesta biológica o médica que se busca o desea, por ejemplo, por un investigador o médico.
- 40 Además, la expresión "cantidad terapéuticamente efectiva" denota una cantidad que, comparada con un sujeto correspondiente que no ha recibido esta cantidad, tiene la siguiente consecuencia:
- tratamiento mejorado, curación, prevención o eliminación de una enfermedad, síndrome, condición, afección, desorden o efectos secundarios o también la reducción en el avance de una enfermedad, afección o trastorno.
- 45 La expresión "cantidad terapéuticamente efectiva" también abarca las cantidades que son eficaces para aumentar la función fisiológica normal.
- La invención se refiere también al uso de mezclas de los compuestos de la fórmula I, por ejemplo mezclas de dos diastereoisómeros, por ejemplo en la relación 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 1:5, 1:10, 1:100 o 1:1000.
- Estas son preferiblemente de manera particular mezclas de compuestos estereoisoméricos.

"Tautómeros" se refiere a formas isoméricas de un compuesto que están en equilibrio entre sí. Las concentraciones de las formas isoméricas dependerán del ambiente en el que se encuentre el compuesto y pueden ser diferentes dependiendo, por ejemplo, de si el compuesto es un sólido o está en una solución orgánica o acuosa.

5 La invención se refiere a los compuestos de fórmula I y sus sales y a un procedimiento para la preparación de compuestos de fórmula I y sus sales, solvatos, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables, caracterizados porque

un compuesto de fórmula I, en la que R denota Br,

se hace reaccionar con un compuesto de fórmula II



10 en la que R tiene los significados indicados en la reivindicación 1,

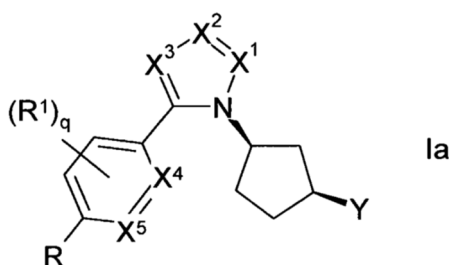
y Z denota H,

o Z denota un ácido borónico o un grupo éster de ácido borónico, en un acoplamiento de tipo Suzuki,

y/o

una base o ácido de la fórmula I se convierte en una de sus sales.

15 Preferiblemente, los compuestos de fórmula (I) están configurados en cis, tal como en la siguiente fórmula (Ia)



Esto significa que el ciclopentano preferiblemente es 1,3-cis-disustituido.

Por arriba y por abajo, los radicales R, Y, R<sup>1</sup>, X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup>, X<sup>4</sup>, X<sup>5</sup> y q tienen los significados indicados para la fórmula I, a menos que se indique expresamente lo contrario.

20 Preferiblemente, solo uno o dos de X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup> denotan N.

Además, preferiblemente X<sup>4</sup> y X<sup>5</sup> denotan CR<sup>8</sup>.

A denota alquilo, que es no ramificado (lineal) o ramificado, y tiene 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 átomos de C. A denota preferiblemente metilo, además etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo o tert-butilo, además también pentilo, 1-, 2- o 3-metilbutilo, 1,1-, 1,2- o 2,2-dimetilpropilo, 1-etilpropilo, hexilo, 1-, 2-, 3- o 4-metilpentilo, 1,1-, 1,2-, 1,3-, 2,2-, 2,3- o 3, 3-dimetilbutilo, 1- o 2-etilbutilo, 1-etil-1-metilpropilo, 1-etil-2-metilpropilo, 1,1,2- o 1,2,2-trimetilpropilo, además preferiblemente, por ejemplo, trifluorometilo.

25

A denota preferiblemente alquilo no ramificado o ramificado con 1-10 átomos de C, en el que uno o dos grupos CH- y/o CH<sub>2</sub> no adyacentes pueden estar sustituidos por átomos de N- y/o O- y en donde 1-7 átomos de H pueden estar sustituidos por R<sup>5</sup> en el que los 1-7 átomos de H se pueden sustituir por R<sup>5</sup>.

30 A denota de forma muy particular preferiblemente alquilo que tiene 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de C, preferiblemente metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, tert-butilo, pentilo, hexilo, trifluorometilo, pentafluoroetilo o 1,1,1-trifluoroetilo. Además, A denota preferiblemente CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH o CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>. Cyc denota ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo, preferiblemente no sustituido o monosustituido por A.

35 A' denota alquilo, éste es no ramificado (lineal) o ramificado, y tiene 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de C. A' denota preferiblemente metilo, además etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo o tert-butilo, además también pentilo, 1, 2 o 3-metilbutilo, 1,1-, 1,2- o 2,2-dimetilpropilo, 1-etilpropilo, hexilo, 1-, 2-, 3- o 4-metilpentilo, 1,1-, 1,2-, 1,3-, 2,2-, 2,3- o 3,3-dimetilbutilo, 1- o 2-etilbutilo, 1-etil-1-metilpropilo, 1-etil-2-metilpropilo, 1,1,2- o 1,2,2-trimetilpropilo, además preferiblemente, por ejemplo, trifluorometilo.

A' denota muy de manera particular preferiblemente un alquilo que tiene 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de C.

40 R<sup>1</sup> denota preferiblemente H o F.

R<sup>2</sup> preferiblemente denota H.

R<sup>2</sup> denota preferiblemente A o [C(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>Cyc.

R<sup>3</sup> denota preferiblemente H, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, pentilo o hexilo, de manera particular preferiblemente H o metilo.

5 R<sup>4</sup> denota preferiblemente H.

R<sup>5</sup> denota Preferiblemente F o Cl.

R<sup>8</sup> denota preferiblemente H, metilo, etilo, propilo o butilo, de manera particular preferiblemente H o metilo.

Ar denota preferiblemente o-, m- o p-tolilo, o-, m- o p-etilfenilo, o-, m- o p-propilfenilo, o-, m- o p-isopropilfenilo, o-, m- o p-tert-butilfenilo, o-, m- o p-hidroxifenilo, o-, m- o p-nitrofenilo, o-, m- o p-aminofenilo, o-, m- o p-(N-metilamino)fenilo, o-, m- o p-(N-metilaminocarbonil)fenilo, o-, m- o p-metoxifenilo, o-, m- o p-etoxifenilo, o-, m- o p-etoxicarbonil-fenilo, o-, m- o p-(N,N-dimetilamino)fenilo, o-, m- o p-(N,N-dimetilaminocarbonil)fenilo, o-, m- o p-(N-etilamino)fenilo, o-, m- o p-(N,N-dietilamino)fenilo, o-, m- o p-fluorofenilo, o-, m- o p-bromofenilo, o-, m- o p-clorofenilo, o-, m- o p-metilsulfonamido)fenilo, o-, m- o p (metilsulfonil)fenilo, o-, m- o p-cianofenilo, o-, m- o p-carboxifenilo, o-, m- o p-metoxicarbonilfenilo, o-, m- o p-acetilfenilo, o-, m- o p-amino-sulfonilfenilo, o-, m- o p-[2-(morfolin-4-il)etoxi]fenilo, o-, m- o p-[3-(N,N-dietilamino)propoxi]fenilo, además preferiblemente 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- o 3,5-difluorofenilo, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- o 3,5-dibromofenilo, 2,4- o 2,5-dinitrofenilo, 2,5- o 3,4-dimetoxifenilo, 3-nitro-4-clorofenilo, 3-amino-4-cloro, 2-amino-3-cloro, 2-amino-4-cloro, 2-amino-5-cloro o 2-amino-6-clorofenilo, 2-nitro-4-N,N-dimetilamino- o 3-nitro-4-N,N-dimetilaminofenilo, 2,3-diaminofenilo, 2,3,4-, 2,3,5-, 2,3,6-, 2,4,6- o 3,4,5-triclorofenilo, 2,4,6-trimetoxifenilo, 2-hidroxi-3,5-diclorofenilo, p-yodofenilo, 3,6-dicloro-4-aminofenilo, 4-fluoro-3-clorofenilo, 2-fluoro-4-bromofenilo, 2,5-difluoro-4-bromofenilo, 3-bromo-6-metoxifenilo, 3-cloro-6-metoxifenilo, 3-cloro-4-acetamidofenilo, 3-fluoro-4-metoxifenilo, 3-amino-6-metilfenilo, 3-cloro-4-acetamidofenilo o 2,5-dimetil-4-clorofenilo.

Ar denota además preferiblemente fenilo, que está no sustituido o mono-, di- o trisustituido por Hal, A, Het<sup>1</sup>, [C(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>]<sub>p</sub>OR<sup>3</sup>, [C(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>]<sub>p</sub>COOR<sup>3</sup>, OCH<sub>2</sub>Cyc, CON(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub> y/o CN.

25 Ar<sup>1</sup> denota preferiblemente fenilo o naftilo.

Independientemente de otras sustituciones, Het denota, por ejemplo, 2- o 3-furilo, 2- o 3-tienilo, 1-, 2- o 3-pirrolilo, 1-, 2-, 4- o 5-imidazolilo, 1-, 3-, 4- o 5-pirazolilo, 2-, 4- o 5-oxazolilo, 3-, 4- o 5-isoxazolilo, 2-, 4- o 5-tiazolilo, 3-, 4- o 5-isotiazolilo, 2-, 3- o 4-piridilo, 2-, 4-, 5- o 6-pirimidinilo, además preferiblemente 1,2,3-triazol-1-, -4- o -5-ilo, 1,2,4-triazol-1-, -3- o 5-ilo, 1- o 5-tetrazolilo, 1,2,3-oxadiazol-4- o -5-ilo, 1,2,4-oxadiazol-3- o 5-ilo, 1,3,4-tiadiazol-2- o 5-ilo, 1,2,4-tiadiazol-3- o 5-ilo, 1,2,3-tiadiazol-4- o 5-ilo, 3- o 4-piridazinilo, pirazinilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- o 7-indolilo, 4- o 5-isoindolilo, indazolilo, 1-, 2-, 4- o 5-bencimidazolilo, 1-, 3-, 4-, 5-, 6- o 7-benzopirazolilo, 2-, 4-, 5-, 6- o 7-benzoxazolilo, 3-, 4-, 5-, 6- o 7-benzisoxazolilo, 2-, 4-, 5-, 6- o 7-benzotiazolilo, 2-, 4-, 5-, 6- o 7-bencisotiazolilo, 4-, 5-, 6- o 7-benz-2,1,3-oxadiazolilo, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- u 8-quinolilo, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- u 8-iso-quinolilo, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- u 8-cinolinilo, 2-, 4-, 5-, 6-, 7- u 8-quinazolinilo, 5- o 6-quinoxalino, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- u 8-2H-benzo-1,4-oxazinilo, preferiblemente 1,3-benzodioxol-5-ilo, 1,4-benzodioxan-6-ilo, 2,1,3-benzotiadiazol-4-, 5-ilo o 2,1,3-benzoxadiazol-5-ilo, azabiciclo[3.2.1]octilo o dibenzofuranilo.

Los radicales heterocíclicos también pueden estar parcial o totalmente hidrogenados. Con independencia de otras sustituciones, Het puede así también denotar, por ejemplo, 2,3-dihidro-2-, -3-, -4- o -5-furilo, 2,5-dihidro-2-, -3-, -4- o 5-furilo, tetrahidro-2- o -3-furilo, 1,3-dioxolan-4-ilo, tetrahidro-2- o -3-tienilo, 2,3-dihidro-1-, -2-, -3-, -4- o -5-pirrolilo, 2,5-dihidro-1-, -2-, -3-, -4- o -5-pirrolilo, 1-, 2- o 3-pirrolidinilo, tetrahidro-1-, -2- o -4-imidazolilo, 2,3-dihidro-1-, -2-, -3-, -4- o -5-pirazolilo, tetrahidro-1-, -3- o -4-pirazolilo, 1,4-dihidro-1-, -2-, -3- o -4-piridilo, 1,2,3,4-tetrahidro-1-, -2-, -3-, -4-, 5- o -6-piridilo, 1-, 2-, 3- o 4-piperidinilo, 2-, 3- o 4-morfolinilo, tetrahidro-2-, -3- o -4-pirano, 1,4-dioxano, 1,3-dioxan-2-, -4- o -5-ilo, hexahidro-1-, -3- o -4-piridazinilo, hexahidro-1-, -2-, -4- o -5-pirimidinilo, 1-, 2- o 3-piperazinilo, 1,2,3,4-tetrahidro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- u -8-quinolilo, 1,2,3,4-tetrahidro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- u -8-isoquinolilo, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- u 8- 3,4-dihidro-2H-benzo-1,4-oxazinilo, además preferiblemente 2,3-metilendioxfenilo, 3,4-metilendioxfenilo, 2,3-etilendioxfenilo, 3,4-etilendioxfenilo, 3,4-(difluorometilendioxi)fenilo, 2,3-dihidrobenzofuran-5- o 6-ilo, 2,3-(2-oxometilendioxi)fenilo o también 3,4-dihidro-2H-1,5-benzodioxepin-6- o -7-ilo, además preferiblemente 2,3-dihidrobenzofuranilo, 2,3-dihidro-2-oxofuranilo, 3,4-dihidro-2-oxo-1H-quinazolinilo, 2,3-dihidrobenzoxazolilo, 2-oxo-2,3-di-hidrobenzoxazolilo, 2,3-dihidrobencimidazolilo, 1,3-dihidroindol, 2-oxo-1,3-dihidroindol o 2-oxo-2,3-dihidrobencimidazolilo.

Het denota preferiblemente un heterociclo aromático mono- o bicíclico que tiene 1 a 4 átomos de N, O y/o S, que está no sustituido o mono- o disustituido por Hal. Además, preferiblemente denota furilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, piridilo, pirimidinilo, triazolilo, tetrazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, piridazinilo, pirazinilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, bencimidazolilo, benzotriazolilo, indolilo, benzo-1,3-dioxolilo, benzodioxanilo, benzotiadiazolilo, indazolilo, benzofuranilo, quinolilo, isoquinolilo, pirrolo[2,3-b]piridinilo, oxazolilo[5,4-b]piridilo, imidazo[1,2-a]pirimidinilo u oxazolilo[5,4-c]piridilo, cada uno de los cuales está no sustituido o mono- o disustituido por Hal.

Het además preferiblemente denota furilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, piridilo, pirimidinilo, pirrolo[2,3-b]piridinilo, imidazo[1,2-a]pirimidinilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo o bencimidazolilo, cada uno de los cuales está no sustituido o mono- o disustituido por Hal.

5 Het además preferiblemente denota furilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, piridilo, pirimidinilo, triazolilo, tetrazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, piridazinilo, pirazinilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, bencimidazolilo, benzotriazolilo, indolilo, benzo-1,3-dioxolilo, benzodioxanilo, benzotiadiazolilo, indazolilo, benzofuranilo, quinolilo, isoquinolilo, pirrolo[2,3-b]piridilo, oxazolo[5,4-b]piridilo, imidazo[1,2-a]pirimidinilo, 2,3-dihidro-indolilo, 2,3-dihidro-bencimidazolilo, imidazo[1,2-a]piridilo, pirrolo[3,2-b]piridilo u oxazolo[5,4-c]piridilo, cada uno de los cuales es no sustituido o mono- o disustituido por Hal, A y/o =O.

10 Het además preferiblemente denota un heterociclo aromático mono- o bicíclico que tiene 1 a 4 átomos de N, O y/o S, que es no sustituido o mono- o disustituido por Hal, A y/o =O.

15 Independientemente de otras sustituciones, Het<sup>1</sup> denota, por ejemplo, 2- o 3-furilo, 2- o 3-tienilo, 1-, 2- o 3-pirrolilo, 1-, 2, 4- o 5-imidazolilo, 1-, 3-, 4- o 5-pirazolilo, 2-, 4- o 5-oxazolilo, 3-, 4- o 5-isoxazolilo, 2-, 4- o 5-tiazolilo, 3-, 4- o 5-isotiazolilo, 2-, 3- o 4-piridilo, 2-, 4-, 5- o 6-pirimidinilo, además preferiblemente 1,2,3-triazol-1-, -4- o -5-ilo, 2,4-triazol-1-, -3- o 5-ilo, 1- o 5-tetrazolilo, 1,2,3-oxadiazol-4- o -5-ilo, 1,2,4-oxadiazol-3- 1,3-tiadiazol-2- o 5-ilo, 1,2,4-tiadiazol-3- o -5-ilo, 1,2,3-tiadiazol-4- o -5-ilo, 3- o 4-piridazinilo, pirazinilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- o 7-indolilo, 4- o 5-isoindolilo, indazolilo, 1-, 2-, 4-, 5-benzimidazolilo, 1-, 3-, 4-, 5-, 6- o 7-benzopirazolilo, 2-, 4-, 5-, 6- o 7-benzoxazolilo, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-benzisoxazolilo, 2-, 4-, 5-, 6- o 7-benzotiazolilo, 2-, 4-, 5-, 6- o 7-bencisotiazolilo, 4-, 5-, 6- o 7-benz-2,1,3-oxadiazolilo, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- o 8- quinolilo, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- u 8-iso-quinolilo, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- u 8-cinolinilo, 2-, 4-, 5-, 6-, 7- o 8-quinazolinilo, 5- o 6-quinoxalinilo, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- o 8-2H-benzo-1,4-oxazinilo, más preferiblemente 1,3-benzodioxol-5-ilo, 1,4-benzodioxan-6-ilo, 2,1,3-benzotiadiazol-4-, -5-ilo o 2,1,3-benzoxadiazol-5-ilo, azabiciclo[3.2.1]octilo o dibenzofuranilo.

25 Los radicales heterocíclicos también pueden estar parcial o totalmente hidrogenados. Con independencia de otras sustituciones, Het puede así también denotar, por ejemplo, 2,3-dihidro-2-, -3-, -4- o -5-furilo, 2,5-dihidro-2-, -3-, -4- o 5-furilo, tetrahidro-2- o -3-furilo, 1,3-dioxolan-4-ilo, tetrahidro-2- o -3-tienilo, 2,3-dihidro-1-, -2-, -3-, -4- o -5-pirrolilo, 2,5-dihidro-1-, -2-, -3-, -4- o -5-pirrolilo, 1-, 2- o 3-pirrolidinilo, tetrahidro-1-, -2- o -4-imidazolilo, 2,3-dihidro-1-, -2-, -3-, -4- o -5-pirazolilo, tetrahidro-1-, -3- o -4-pirazolilo, 1,4-dihidro-1-, -2-, -3- o -4-piridilo, 1,2,3,4-tetrahidro-1-, -2-, -3-, -4--5- o 6-piridilo, 1-, 2-, 3- o 4-piperidinilo, 2-, 3- o 4-morfolinilo, tetrahidro-2-, -3- o -4-piranilo, 1,4- dioxanilo, 1,3-dioxan-2-, -4- o -5-ilo, hexahidro-1-, -3- o -4-piridazinilo, hexahidro-1-, -2-, -4- o -5- pirimidinilo, 1-, 2- o 3-piperazinilo, 1,2,3,4-tetrahidro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- u -8-quinolilo, 1,2,3,4-tetrahidro -1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- u -8- isoquinolilo, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- u 8- 3,4-dihidro-2H-benzo-1,4-oxazinilo, además preferiblemente 2,3-metilendioxfenilo, 3,4-metilendioxfenilo, 2,3-etilendioxfenilo, 3,4-etilendioxfenilo, 3,4-(difluorometilendioxi)fenilo, 2,3-dihidrobenzofuran-5- o 6-ilo, 2,3-(2-oxometilendioxi)fenilo o también 3,4-dihidro-2H-1,5-benzodioxepin-6- o -7-ilo, además preferiblemente 2,3-dihidrobenzofuranilo, 2,3-dihidro-2-oxofuranilo, 3,4-dihidro-2-oxo-1H-quinazolinilo, 2,3-dihidrobenzoxazolilo, 2-oxo-2,3-di-hidrobenzoxazolilo, 2,3-dihidrobencimidazolilo, 1,3-dihidroindol, 2-oxo-1,3-dihidroindol o 2-oxo-2,3-dihidrobencimidazolilo.

Het<sup>1</sup> denota preferiblemente un heterociclo aromático monocíclico que tiene 1 a 4 átomos de N, O y/o S, que está no sustituido o mono- o disustituido por Hal y/o A.

40 Het<sup>1</sup> denota además furilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, piridilo, pirimidinilo, triazolilo, tetrazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, piridazinilo, pirazinilo, cada uno de ellos no sustituido o mono- o disustituido por Hal y/o A.

45 Het<sup>1</sup> denota además furilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, piridilo, pirimidinilo, triazolilo, tetrazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, piridazinilo, pirazinilo, tetrahidrofuranilo, [1,3]dioxolanilo, pirrolidinilo, piperidinilo o morfolinilo, cada uno de los cuales está no sustituido o mono- o disustituido por Hal, A y/o =O.

Preferiblemente Het<sup>1</sup> denota piridilo, pirazolilo, tetrahidrofuranilo o [1,3]dioxolanilo, cada uno de los cuales está no sustituido o mono- o disustituido por A.

Hal denota preferiblemente F, Cl o Br, pero también I, de manera particular preferiblemente F o Cl.

50 A lo largo de la invención, todos los radicales que se presentan más de una vez pueden ser idénticos o diferentes, es decir, son independientes uno de otro.

Los compuestos de fórmula I pueden tener uno o más centros quirales y por lo tanto pueden presentarse en diversas formas estereoisoméricas. La fórmula I abarca todas estas formas.

55 En consecuencia, la invención se refiere, en particular, a los compuestos de fórmula I en los que al menos uno de dichos radicales tiene uno de los significados preferidos indicados anteriormente. Algunos grupos preferidos de compuestos se pueden expresar por las siguientes subfórmulas la a ln, que se ajustan a la fórmula I y en la que los radicales no denotados con mayor detalle tienen el significado indicado para la fórmula I, pero en la que



- en la  $X^1$  denota  $CR^8$  o N,  
 $X^2$  denota N,  
 $X^3$  denota  $CR^8$ ;
- en lb  $R^1$  denota H o F;
- 5 en lc  $R^2$  denota H;
- en ld  $R^{2'}$  denota A o  $[C(R^3)_2]_n$ Cyc;
- en le  $R^4$  denota H;
- en lf  $R^3$  denota H o metilo;
- en lg A denota alquilo no ramificado o ramificado con 1-6 átomos de C;
- 10 En lh Ar denota fenilo, que está no sustituido o mono-, di- o trisustituido por Hal, A, Het<sup>1</sup>,  $[C(R^3)_2]_p$ OR<sup>3</sup>,  $[C(R^3)_2]_p$ COOR<sup>3</sup>, OCH<sub>2</sub>Cyc, CON(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub> y/o CN;
- En li Het denota un heterociclo aromático mono- o bicíclico que tiene 1 a 4 átomos de N, O y/o S, que está no sustituido o mono- o disustituido por Hal, A y/o =O;
- 15 En lj Het denota furilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, piridilo, pirimidinilo, triazolilo, tetrazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, piridazinilo, pirazinilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, bencimidazolilo, benzotriazolilo, indolilo, benzo-1,3-dioxolilo, benzodioxanilo, benzotiadiazolilo, indazolilo, benzofuranilo, quinolilo, isoquinolilo, pirrolo[2,3-b]piridilo, oxazolo[5,4-b]piridilo, imidazo[1,2-a]pirimidinilo, 2,3-dihidro-indolilo, 2,3-dihidro-bencimidazolilo, imidazo[1,2-a]piridilo, pirrolo[3,2-b]piridilo u oxazolo[5,4-c]piridilo, cada uno de los cuales es no sustituido o mono- o disustituido por Hal, A y/o =O;
- 20 En lk Het<sup>1</sup> denota un heterociclo aromático monocíclico que tiene 1 a 4 átomos de N, O y/o S, que está no sustituido o mono- o disustituido por Hal y/o A;
- En ll Het<sup>1</sup> denota furilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, piridilo, pirimidinilo, triazolilo, tetrazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, piridazinilo, pirazinilo, tetrahidrofurano, [1,3]dioxolanilo, pirrolidinilo, piperidinilo o morfolinilo, cada uno de los cuales es
- 25 en lm  $R^1$  no sustituido o mono- o disustituido por Hal, A y/o =O; denota Ar o Het,  
Y denota -CO-W o -N(R<sup>4</sup>)CO-W<sup>1</sup>,  
W denota NR<sup>2</sup>R<sup>2'</sup>,  
W<sup>1</sup> denota A, Cyc, Het<sup>1</sup>, CH<sub>2</sub>Cyc o CH(OH)CH<sub>2</sub>OH  
 $R^1$  denota H o F,
- 30  $R^2$ ,  $R^{2'}$  cada uno, independientemente uno de otro, denotan H, A o  $[C(R^3)_2]_n$ Cyc,  
 $X^1$ ,  $X^2$ ,  $X^3$  cada uno, independientemente uno de otro, denotan  $CR^8$  o N,  
 $X^4$  denota  $CR^8$  o N,  
 $X^5$  denota  $CR^8$  o N,  
 $R^4$  denota H,
- 35 A denota alquilo no ramificado o ramificado con 1-6 átomos de C,  
Cyc denota cicloalquilo con 3-7 átomos de C, que está no sustituido o monosustituido por A,  
A' denota alquilo lineal o ramificado con 1-6 átomos de C,  
Ar denota fenilo, que está no sustituido o mono-, di- o trisustituido por Hal, A, Het<sup>1</sup>,  $[C(R^3)_2]_p$ OR<sup>3</sup>,  $[C(R^3)_2]_p$ COOR<sup>3</sup>, OCH<sub>2</sub>Cyc, CON(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub> y/o CN,
- 40  $R^3$  denota H o alquilo no ramificado o ramificado con 1-6 átomos de C,  
 $R^8$  denota H o A',

Het denota un heterociclo aromático mono- o bicíclico que tiene 1 a 4 átomos de N, O y/o S, que está no sustituido o mono- o disustituido por Hal, A y/o =O,

5 Het<sup>1</sup> denota furilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, piridilo, pirimidinilo, triazolilo, tetrazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, piridazinilo, pirazinilo, tetrahidrofuranilo, [1,3]dioxolanilo, pirrolidinilo, piperidinilo o morfolinilo, cada uno de los cuales está no sustituido o mono o disustituido por Hal, A y/o =O,

Hal denota F, Cl, Br o I,

n denota 0, 1 o 2,

p denota 0, 1, 2, 3 o 4,

q denota 1;

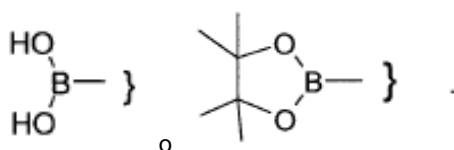
10 y sus sales, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones.

15 Los compuestos de la fórmula I y también los materiales de partida para su preparación se preparan, además, por métodos conocidos *per se*, tal como se describe en la literatura (por ejemplo en los trabajos estándar, tales como Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie [Methods of Organic Chemistry], Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart), más precisamente en condiciones de reacción conocidas y adecuadas para dichas reacciones. También se puede hacer uso aquí de variantes conocidas *per se* que no se mencionan aquí con mayor detalle.

Los compuestos de partida para la preparación de compuestos de fórmula I son conocidos en general. Sin embargo, si son nuevos, pueden prepararse por métodos conocidos *per se*.

20 Los compuestos de la fórmula I se pueden obtener preferiblemente haciendo reaccionar un compuesto de fórmula I, en la que R denota Br con un compuesto de la fórmula II.

En los compuestos de la fórmula III, Z denota preferiblemente H o



La reacción se lleva a cabo generalmente en condiciones de un acoplamiento de tipo Suzuki.

25 Dependiendo de las condiciones utilizadas, el tiempo de reacción está entre unos pocos minutos y 14 días, la temperatura de reacción está entre aproximadamente -30° y 140°, normalmente entre 0° y 100°, en particular entre aproximadamente 60° y aproximadamente 90°.

30 Ejemplos de disolventes inertes adecuados son hidrocarburos, tales como hexano, éter de petróleo, benceno, tolueno o xileno; hidrocarburos clorados, tales como tricloroetileno, 1,2-dicloroetano, tetracloruro de carbono, cloroformo o diclorometano; alcoholes tales como metanol, etanol, isopropanol, n-propanol, n-butanol o tert-butanol; éteres, tales como éter dietílico, éter diisopropílico, tetrahidrofurano (THF) o dioxano; éteres de glicol, tales como etilenglicol monometil o monoetil éter, etilenglicol dimetil éter (diglima); cetonas, tales como acetona o butanona; amidas, tales como acetamida, dimetilacetamida o dimetilformamida (DMF); nitrilos, tales como acetonitrilo; sulfóxidos, tales como dimetilsulfóxido (DMSO); disulfuro de carbono; ácidos carboxílicos, tales como ácido fórmico o ácido acético;

35 compuestos nitro, tales como nitrometano o nitrobenceno; ésteres, tales como acetato de etilo, o mezclas de dichos disolventes.

Se prefieren especialmente etanol, tolueno, dimetoxietano, 1,4-dioxano y/o agua.

Sales farmacéuticas y otras formas

40 Los compuestos de acuerdo con la invención se pueden usar en su forma final no salina. Por otra parte, la presente invención también abarca el uso de estos compuestos en forma de sus sales farmacéuticamente aceptables, que pueden derivarse de diversos ácidos y bases orgánicos e inorgánicos por procedimientos conocidos en la técnica. Las formas de sal farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la fórmula I se preparan en su mayor parte mediante métodos convencionales. Si el compuesto de la fórmula I contiene un grupo carboxilo, puede formarse una de sus sales adecuadas haciendo reaccionar el compuesto con una base adecuada para dar la correspondiente sal de adición básica. Tales bases son, por ejemplo, hidróxidos de metales alcalinos, incluyendo hidróxido de potasio,

45 hidróxido de sodio e hidróxido de litio; hidróxidos de metales alcalinotérreos, tales como hidróxido de bario e hidróxido de calcio; alcóxidos de metales alcalinos, por ejemplo etóxido de potasio y propóxido de sodio; y diversas bases

orgánicas, tales como piperidina, dietanolamina y N-metilglutamina. También se incluyen las sales de aluminio de los compuestos de fórmula I. En el caso de ciertos compuestos de la fórmula I, pueden formarse sales de adición ácida tratando estos compuestos con ácidos orgánicos e inorgánicos farmacéuticamente aceptables, por ejemplo haluros de hidrógeno, tales como cloruro de hidrógeno, bromuro de hidrógeno o yoduro de hidrógeno, otros ácidos minerales y sus sales correspondientes, tales como sulfato, nitrato o fosfato y similares, y alquil- y monoarilsulfonatos, tales como etanosulfonato, toluenosulfonato y bencenosulfonato, y otros ácidos orgánicos y sales correspondientes de los mismos, tales como acetato, trifluoroacetato, tartrato, maleato, succinato, citrato, benzoato, salicilato, ascorbato. Por consiguiente, las sales de adición ácida farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula I incluyen los siguientes: acetato, adipato, alginato, arginato, aspartato, benzoato, bencenosulfonato (besilato), bisulfato, bisulfito, bromuro, butirato, canforato, canforsulfonato, caprilato, cloruro, clorobenzoato, citrato, ciclopentanopropionato, digluconato, dihidrogenofosfato, dinitrobenzoato, dodecilsulfato, etanosulfonato, fumarato, formiato, galactato (de ácido múcico), galacturonato, glucoheptanoato, gluconato, glutamato, glicerofosfato, hemisuccinato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, hipurato, clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, 2-hidroxietanosulfonato, yoduro, isetionato, isobutirato, lactato, lactobionato, malato, maleato, malonato, mandelato, metafosfato, metanosulfonato, metilbenzoato, monohidrogenofosfato, 2-naftalenosulfonato, nicotinato, nitrato, oxalato, oleato, palmoato, pectinato, persulfato, fenilacetato, 3-fenilpropionato, fosfato, fosfonato, ftalato.

Además, las sales de base de los compuestos según la invención incluyen sales de aluminio, amonio, calcio, cobre, hierro(III), hierro(II), litio, magnesio, manganeso(III), manganeso(II), potasio, sodio y zinc. De las sales anteriormente mencionadas, se da preferencia al amonio; las sales de los metales alcalinos sodio y potasio, y las sales de los metales alcalinotérreos calcio y magnesio. Las sales de los compuestos de la fórmula I que se derivan de bases no tóxicas orgánicas farmacéuticamente aceptables incluyen sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas, incluyendo también aminas sustituidas de origen natural, aminas cíclicas y resinas básicas intercambiadoras de iones, por ejemplo N-N'-dibenciletildiamina (benzatina), dicitclohexilamina, dietanolamina, dietilamina, 2-dietilaminoetanol, 2-dimetilaminoetanol, etanolamina, etilendiamina, N-etilmorfolina, N-etilpiperidina, glucamina, glucosamina, histidina, hidrabamina, isopropilamina, lidocaína, lisina, meglumina, N-metil-D-glucamina, morfolina, piperazina, piperidina, resinas de poliamina, procaína, purinas, teobromina, trietanolamina, trietilamina, trimetilamina, tripropilamina y tris(hidroximetil)metilamina (trometamina)..

Los compuestos de la presente invención que contienen grupos que contienen nitrógeno básico pueden ser cuaternizados usando agentes tales como haluros de alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), por ejemplo cloruro, bromuro y yoduro de metilo, etilo, isopropilo y tert-butilo; di(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) sulfatos, por ejemplo sulfato de dimetilo, dietilo y diamilo; haluros de alquilo (C<sub>10</sub>-C<sub>18</sub>), por ejemplo cloruro, bromuro y yoduro de decilo, dodecilo, laurilo, miristilo y estearilo; y arilalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), por ejemplo, cloruro de bencilo y bromuro de fenetilo. Los compuestos solubles en agua y aceite según la invención se pueden preparar usando tales sales.

Las sales farmacéuticas antes mencionadas que se prefieren incluyen acetato, trifluoroacetato, besilato, citrato, fumarato, gluconato, hemisuccinato, hipurato, clorhidrato, bromhidrato, isetionato, mandelato, meglumina, nitrato, oleato, fosfonato, pivalato, fosfato de sodio, estearato, sulfato, sulfosalicilato, tartrato, tiomalato, tosilato y trometamina.

Se prefieren especialmente clorhidrato, diclorhidrato, bromhidrato, maleato, mesilato, fosfato, sulfato y succinato.

Las sales de adición ácida de compuestos básicos de fórmula I se preparan poniendo la forma de base libre en contacto con una cantidad suficiente del ácido deseado, provocando la formación de la sal de una manera convencional. La base libre puede regenerarse poniendo la forma de sal en contacto con una base y aislando la base libre de una manera convencional. Las formas de base libre difieren en cierto aspecto de las correspondientes formas salinas con respecto a ciertas propiedades físicas, tales como solubilidad en disolventes polares; para los propósitos de la invención, sin embargo, las sales corresponden de otra manera a las respectivas formas de base libre de las mismas.

Como se ha mencionado, las sales de adición básica farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la fórmula I se forman con metales o aminas, tales como metales alcalinos y metales alcalinotérreos o aminas orgánicas. Los metales preferidos son sodio, potasio, magnesio y calcio. Las aminas orgánicas preferidas son N,N'-dibenciletildiamina, cloroprocaína, colina, dietanolamina, etilendiamina, N-metil-D-glucamina y procaína.

Las sales de adición básica de compuestos ácidos de acuerdo con la invención se preparan poniendo la forma de ácido libre en contacto con una cantidad suficiente de la base deseada, provocando la formación de la sal de una manera convencional. El ácido libre puede regenerarse poniendo la forma de sal en contacto con un ácido y aislando el ácido libre de una manera convencional. Las formas de ácido libre difieren en cierto aspecto de las formas de sal correspondientes de las mismas con respecto a ciertas propiedades físicas, tales como la solubilidad en disolventes polares; para los propósitos de la invención, sin embargo, las sales corresponden a las respectivas formas de ácido libre de las mismas.

Si un compuesto de acuerdo con la invención contiene más de un grupo que es capaz de formar sales farmacéuticamente aceptables de este tipo, la invención también abarca sales múltiples. Las formas de sal múltiples típicas incluyen, por ejemplo, bitartrato, diacetato, difumarato, dimeglumina, difosfato, disodio y triclorhidrato.

Con respecto a lo expuesto anteriormente, se puede ver que la expresión "sal farmacéuticamente aceptable" en la presente conexión se refiere a un ingrediente activo que comprende un compuesto de la fórmula I en forma de una de sus sales, en particular si esta forma de sal imparte propiedades farmacocinéticas mejoradas al ingrediente activo en comparación con la forma libre del ingrediente activo o cualquier otra forma de sal del ingrediente activo usado anteriormente. La forma de sal farmacéuticamente aceptable del ingrediente activo puede proporcionar también este ingrediente activo por primera vez con una propiedad farmacocinética deseada que no tuvo antes e incluso puede tener una influencia positiva en la farmacodinámica de este ingrediente activo con respecto a su eficacia terapéutica en el cuerpo.

#### Isotopos

Además, se pretende que un compuesto de la fórmula I incluya formas marcadas con isótopos del mismo. Una forma marcada con isótopos de un compuesto de la fórmula I es idéntica a este compuesto aparte del hecho de que uno o más átomos del compuesto han sido reemplazados por un átomo o átomos que tienen una masa atómica o un número de masa que difiere de la masa atómica o número de masa del átomo que habitualmente se presenta de forma natural. Ejemplos de isótopos que están fácilmente disponibles comercialmente y que se pueden incorporar en un compuesto de fórmula I por métodos bien conocidos incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor y cloro, por ejemplo  $^2\text{H}$ ,  $^3\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{15}\text{N}$ ,  $^{18}\text{O}$ ,  $^{17}\text{O}$ ,  $^{31}\text{P}$ ,  $^{32}\text{P}$ ,  $^{35}\text{S}$ ,  $^{18}\text{F}$  y  $^{36}\text{Cl}$ , respectivamente. Se pretende que un compuesto de la fórmula I, un profármaco del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los cuales contenga uno o más de los isótopos antes mencionados y/u otros isótopos de otros átomos, sean parte de la presente invención. Un compuesto marcado con isótopos de la fórmula I puede usarse en una serie de formas beneficiosas. Por ejemplo, un compuesto isotópico de la fórmula I en el que, por ejemplo, un radioisótopo, tal como  $^3\text{H}$  o  $^{14}\text{C}$ , ha sido incorporado, es adecuado para ensayos de distribución en tejidos de medicamentos y/o sustratos. Estos radioisótopos, es decir, tritio ( $^3\text{H}$ ) y carbono 14 ( $^{14}\text{C}$ ), son particularmente preferidos debido a una preparación sencilla y una detectabilidad excelente. La incorporación de isótopos más pesados, por ejemplo deuterio ( $^2\text{H}$ ), en un compuesto de la fórmula I tiene ventajas terapéuticas debido a la mayor estabilidad metabólica de este compuesto marcado con isótopos. Una mayor estabilidad metabólica se traduce directamente en una vida media *in vivo* aumentada o dosis menores, lo que en la mayoría de las circunstancias representaría una realización preferida de la presente invención. Un compuesto marcado con isótopos de la fórmula I puede prepararse usualmente llevando a cabo los procedimientos descritos en los esquemas de síntesis y la descripción relacionada, en la parte de ejemplos y en la parte de preparación en el presente texto, reemplazando un reactivo marcado no isotópico por un reactivo marcado con isótopos fácilmente disponible.

El deuterio ( $^2\text{H}$ ) también se puede incorporar en un compuesto de la fórmula I con el fin de manipular el metabolismo oxidativo del compuesto por medio del efecto isotópico cinético primario. El efecto del isótopo cinético primario es un cambio de la velocidad de una reacción química que resulta del intercambio de núcleos isotópicos, que a su vez es causado por el cambio en las energías del estado fundamental necesarias para la formación del enlace covalente después de este intercambio isotópico. El intercambio de un isótopo más pesado generalmente da lugar a una disminución de la energía del estado fundamental para un enlace químico y, por tanto, provoca una reducción en la velocidad de rotura del enlace que limita la velocidad. Si la rotura del enlace se produce en o cerca de una región de punto de equilibrio a lo largo de la coordenada de una reacción de productos múltiples, las relaciones de distribución del producto pueden alterarse sustancialmente. A manera de explicación: si el deuterio está unido a un átomo de carbono en una posición no intercambiable, las diferencias de velocidad de  $k_M/k_D = 2-7$  son típicas. Si esta diferencia de velocidad se aplica con éxito a un compuesto de fórmula I que es susceptible de oxidación, el perfil de este compuesto *in vivo* puede ser modificado drásticamente y resultar en propiedades farmacocinéticas mejoradas.

Al descubrir y desarrollar agentes terapéuticos, el experto en la técnica intenta optimizar los parámetros farmacocinéticos conservando al mismo tiempo las propiedades *in vitro* deseables. Es razonable suponer que muchos compuestos con perfiles farmacocinéticos deficientes son susceptibles al metabolismo oxidativo. Los ensayos *in vitro* de microsomas hepáticos actualmente disponibles proporcionan información valiosa sobre el curso del metabolismo oxidativo de este tipo, lo que a su vez permite el diseño racional de compuestos deuterados de fórmula I con una estabilidad mejorada a través de la resistencia a dicho metabolismo oxidativo. Se obtienen así mejoras significativas en los perfiles farmacocinéticos de los compuestos de la fórmula I y se pueden expresar cuantitativamente en términos de aumentos en la vida media *in vivo* ( $t/2$ ), concentración en el efecto terapéutico máximo ( $C_{max}$ ), área bajo la curva de respuesta a la dosis (AUC), y F; y en términos de costes reducidos de eliminación, dosis y materiales.

A continuación se pretende ilustrar lo anterior: se prepara un compuesto de la fórmula I que tiene múltiples sitios potenciales de ataque para el metabolismo oxidativo, por ejemplo, átomos de hidrógeno bencílico y átomos de hidrógeno unidos a un átomo de nitrógeno, como una serie de análogos en el que varias combinaciones de átomos de hidrógeno se reemplazan por átomos de deuterio, de modo que algunos, la mayoría o la totalidad de estos átomos de hidrógeno han sido reemplazados por átomos de deuterio. Las determinaciones de la vida media permiten una determinación favorable y precisa de la medida en que la mejora de la resistencia al metabolismo oxidativo ha mejorado. De esta manera, se determina que la vida media del compuesto parental se puede extender hasta un 100% como resultado del intercambio deuterio-hidrógeno de este tipo.

El intercambio de deuterio-hidrógeno en un compuesto de la fórmula I también puede usarse para lograr una modificación favorable del espectro de metabolitos del compuesto de partida con el fin de disminuir o eliminar

metabolitos tóxicos no deseados. Por ejemplo, si un metabolito tóxico surge a través de la escisión oxidativa del enlace carbono-hidrógeno (C-H), se puede suponer razonablemente que el análogo deuterado disminuirá o eliminará en gran medida la producción del metabolito no deseado, incluso si la oxidación particular no es una etapa determinante de la velocidad. Puede encontrarse información adicional sobre el estado de la técnica con respecto al intercambio deuterio-hidrógeno, por ejemplo en Hanzlik et al., J. Org. Chem. 55, 3992-3997, 1990, Reider et al., J. Org. Chem. 52, 3326-3334, 1987, Foster, Adv. Drug Res. 14, 1-40, 1985, Gillette et al, Biochemistry 33 (10) 2927-2937, 1994, y Jarman et al. Carcinogenesis 16(4), 683-688, 1993.

La invención se refiere además a medicamentos que comprenden al menos un compuesto de fórmula I y/o sales, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables del mismo, incluyendo mezclas de los mismos en todas las proporciones, y opcionalmente excipientes y/o adyuvantes.

Las formulaciones farmacéuticas se pueden administrar en forma de unidades de dosificación que comprenden una cantidad predeterminada de ingrediente activo por unidad de dosificación. Dicha unidad puede comprender, por ejemplo, de 0.5 mg a 1 g, preferiblemente de 1 mg a 700 mg, particularmente preferente de 5 mg a 100 mg, de un compuesto según la invención, dependiendo de la condición tratada, del método de administración y de la edad, peso y estado del paciente, o las formulaciones farmacéuticas pueden administrarse en forma de unidades de dosificación que comprenden una cantidad predeterminada de ingrediente activo por unidad de dosificación. Las formulaciones de unidad de dosificación preferidas son aquellas que comprenden una dosis diaria o dosis parcial, como se ha indicado anteriormente, o una fracción correspondiente de la misma de un ingrediente activo. Además, las formulaciones farmacéuticas de este tipo pueden prepararse usando un procedimiento que es generalmente conocido en la técnica farmacéutica.

Las formulaciones farmacéuticas pueden adaptarse para su administración mediante cualquier método adecuado deseado, por ejemplo por vía oral (incluyendo bucal o sublingual), rectal, nasal, tópica (incluyendo bucal, sublingual o transdérmica), vaginal o parenteral (incluyendo subcutánea, intramuscular, intravenosa o intradérmica). Tales formulaciones se pueden preparar usando todos los procedimientos conocidos en la técnica farmacéutica, por ejemplo, combinando el ingrediente activo con los excipientes o adyuvantes.

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para administración oral pueden administrarse como unidades separadas, tales como, por ejemplo, cápsulas o comprimidos; polvos o gránulos; soluciones o suspensiones en líquidos acuosos o no acuosos; espumas comestibles o alimentos espumosos; o emulsiones líquidas de aceite en agua o emulsiones líquidas de agua en aceite.

Así, por ejemplo, en el caso de administración oral en forma de comprimido o cápsula, el componente de ingrediente activo puede combinarse con un excipiente inerte oral, no tóxico y farmacéuticamente aceptable, tal como, por ejemplo, etanol, glicerol, agua y similares. Los polvos se preparan triturando el compuesto hasta un tamaño fino adecuado y mezclándolo con un excipiente farmacéutico triturado de una manera similar, tal como, por ejemplo, un carbohidrato comestible, tal como, por ejemplo, almidón o manitol. También puede estar presente un sabor, conservante, dispersante y colorante.

Las cápsulas se producen preparando una mezcla en polvo como se ha descrito anteriormente y llenando cubiertas de gelatina conformadas con la misma. A la mezcla en polvo se pueden añadir deslizantes y lubricantes, tales como, por ejemplo, ácido silícico altamente disperso, talco, estearato de magnesio, estearato de calcio o polietilenglicol en forma sólida, antes de la operación de llenado. Igualmente se puede añadir un desintegrante o solubilizante, tal como, por ejemplo, agar-agar, carbonato de calcio o carbonato de sodio, con el fin de mejorar la disponibilidad del medicamento después de haberse tomado la cápsula.

Además, si se desea o es necesario, también se pueden incorporar en la mezcla aglutinantes, lubricantes y desintegrantes adecuados, así como colorantes. Los aglutinantes adecuados incluyen almidón, gelatina, azúcares naturales, tales como, por ejemplo, glucosa o betalactosa, edulcorantes hechos de maíz, caucho natural y sintético, tales como, por ejemplo, acacia, tragacanto o alginato de sodio, carboximetilcelulosa, polietilenglicol, ceras. Los lubricantes usados en estas formas de dosificación incluyen oleato de sodio, estearato de sodio, estearato de magnesio, benzoato de sodio, acetato de sodio, cloruro de sodio. Los desintegrantes incluyen almidón, metilcelulosa, agar, bentonita, goma de xantano y similares. Los comprimidos se formulan, por ejemplo, preparando una mezcla en polvo, granulando o prensando en seco la mezcla, añadiendo un lubricante y un desintegrante y presionando toda la mezcla para dar comprimidos. Se prepara una mezcla en polvo mezclando el compuesto triturado de una manera adecuada con un diluyente o una base, como se ha descrito anteriormente, y opcionalmente con un aglutinante, tal como, por ejemplo, carboximetilcelulosa, un alginato, gelatina o polivinilpirrolidona, un retardante de disolución, tales como, por ejemplo, parafina, un acelerador de absorción, tal como, por ejemplo, una sal cuaternaria, y/o un absorbente, tal como, por ejemplo, bentonita, caolín o fosfato dicálcico. La mezcla en polvo puede granularse mojándola con un aglutinante, tal como, por ejemplo, jarabe, pasta de almidón, mucílago de acacia o soluciones de materiales de celulosa o polímero y presionándolo a través de un tamiz. Como alternativa a la granulación, la mezcla en polvo se puede pasar a través de una máquina de formación de comprimidos, dando grumos de forma no uniforme, que se rompen para formar gránulos. Los gránulos pueden lubricarse por adición de ácido esteárico, una sal de estearato, talco o aceite mineral con el fin de evitar la adhesión a los moldes de conformación de tabletas. La mezcla lubricada se prensa a continuación para dar comprimidos. Los compuestos de acuerdo con la invención también se pueden

combinar con un excipiente inerte de flujo libre y luego prensarse directamente para dar comprimidos sin llevar a cabo las etapas de granulación o prensado en seco. Puede estar presente una capa protectora transparente u opaca que consiste en una capa de sellado de goma laca, una capa de azúcar o material polimérico y una capa de brillo de cera. Se pueden añadir colorantes a estos revestimientos para poder diferenciar entre diferentes unidades de dosificación.

- 5 Los líquidos orales, tales como, por ejemplo, solución, jarabes y elixires, se pueden preparar en forma de unidades de dosificación de manera que una cantidad dada comprenda una cantidad preespecificada del compuesto. Los jarabes se pueden preparar disolviendo el compuesto en una solución acuosa con un sabor adecuado, mientras que los elixires se preparan usando un vehículo alcohólico no tóxico. Las suspensiones se pueden formular por dispersión del compuesto en un vehículo no tóxico. También se pueden añadir solubilizantes y emulsionantes, tales como, por ejemplo, alcoholes isoestearílicos etoxilados y éteres de polioxietileno sorbitol, conservantes, aditivos aromatizantes, tales como, por ejemplo, aceite de menta o endulzantes naturales o sacarina, u otros endulzantes artificiales.

Las formulaciones unitarias de dosificación para administración oral pueden, si se desea, encapsularse en microcápsulas. La formulación también se puede preparar de tal manera que la liberación se extienda o se retrase, tal como, por ejemplo, mediante revestimiento o incrustación de material en partículas en polímeros, cera.

- 15 Los compuestos de fórmula I y sus sales, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables también se pueden administrar en forma de sistemas de liberación de liposomas, tales como, por ejemplo, pequeñas vesículas unilamelares, vesículas unilamelares grandes y vesículas multilamelares. Los liposomas pueden formarse a partir de diversos fosfolípidos, tales como, por ejemplo, colesterol, estearilamina o fosfatidilcolinas.

- 20 Los compuestos de la fórmula I y las sales, tautómeros y derivados fisiológicamente funcionales farmacéuticamente aceptables de los mismos también pueden suministrarse utilizando anticuerpos monoclonales como vehículos individuales a los que se acoplan las moléculas del compuesto. Los compuestos también se pueden acoplar a polímeros solubles como portadores de medicamentos dirigidos. Tales polímeros pueden abarcar polivinilpirrolidona, copolímero de pirano, polihidroxipropilmetacrilamidofenol, polihidroxietilaspirtamidofenol o de óxido de polietileno polilisina, sustituidos por radicales palmitoilo. Los compuestos pueden estar además acoplados a una clase de polímeros biodegradables que son adecuados para conseguir la liberación controlada de un medicamento, por ejemplo ácido poliláctico, poli-épsilon-caprolactona, ácido polihidroxibutírico, poliortoésteres, poliacetales, polidihidroxipiranos, policianoacrilatos y copolímeros de bloques reticulados o anfipáticos de hidrogeles.

- 25 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para administración transdérmica pueden administrarse como apósitos independientes para un contacto prolongado y estrecho con la epidermis del receptor. Así, por ejemplo, el ingrediente activo puede liberarse del apósito por iontoforesis, como se describe en términos generales en Pharmaceutical Research, 3(6), 318 (1986).

Los compuestos farmacéuticos adaptados para administración tópica pueden formularse como ungüentos, cremas, suspensiones, lociones, polvos, soluciones, pastas, geles, aspersiones, aerosoles o aceites.

- 35 Para el tratamiento del ojo u otro tejido externo, por ejemplo boca y piel, las formulaciones se aplican preferiblemente como pomada tópica o crema. En el caso de la formulación para dar un ungüento, el ingrediente activo se puede emplear bien con una base de crema parafínica o miscible en agua. Alternativamente, el ingrediente activo puede formularse para dar una crema con una base de crema de aceite en agua o una base de agua en aceite.

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para aplicación tópica al ojo incluyen gotas oculares, en las que el ingrediente activo se disuelve o suspende en un vehículo adecuado, en particular un disolvente acuoso.

- 40 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para aplicación tópica en la boca incluyen pastillas bucales, pastillas y enjuagues bucales.

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para administración rectal pueden administrarse en forma de supositorios o enemas.

- 45 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para administración nasal en las que la sustancia portadora es un sólido comprenden un polvo grueso que tiene un tamaño de partícula, por ejemplo, en el intervalo de 20-500 micras, que se administra de la manera en que se toma el rapé, es decir por inhalación rápida a través de los conductos nasales de un recipiente que contiene el polvo mantenido cerca de la nariz. Las formulaciones adecuadas para la administración como pulverización nasal o gotas nasales con un líquido como sustancia portadora abarcan soluciones de ingrediente activo en agua o aceite.

- 50 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para la administración por inhalación abarcan polvos o nebulizados en partículas finas, que pueden ser generadas por diversos tipos de dispensadores presurizados con aerosoles, nebulizadores o insufladores.

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para administración vaginal pueden administrarse como pesarios, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o formulaciones en aerosol.

- Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para administración parenteral incluyen soluciones inyectables estériles acuosas y no acuosas que comprenden antioxidantes, tampones, bacteriostáticos y solutos, por medio de los cuales la formulación se vuelve isotónica con la sangre del receptor que se va a tratar; y suspensiones estériles acuosas y no acuosas, que pueden comprender medios de suspensión y espesantes. Las formulaciones se pueden administrar en recipientes de dosis única o multidosis, por ejemplo ampollas selladas y viales, y se almacenan en estado de congelación por vacío (liofilizado), de manera que solamente es necesaria la adición del líquido portador estéril, por ejemplo agua para inyección, inmediatamente antes del uso. Las soluciones las suspensiones para inyección y preparadas de acuerdo con la receta pueden prepararse a partir de polvos, gránulos y comprimidos estériles.
- Sobra decir que, además de los constituyentes mencionados anteriormente, las formulaciones pueden comprender también otros agentes habituales en la técnica con respecto al tipo particular de formulación; por lo tanto, por ejemplo, las formulaciones que son adecuadas para la administración oral pueden comprender sabores.
- Una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula I depende de una serie de factores, incluyendo, por ejemplo, la edad y el peso del animal, la condición precisa que requiere tratamiento y su gravedad, la naturaleza de la formulación y el método de administración, y finalmente es determinado por el médico o veterinario tratante. Sin embargo, una cantidad efectiva de un compuesto de acuerdo con la invención está generalmente en el intervalo de 0.1 a 100 mg/kg de peso corporal del receptor (mamífero) por día y particularmente típicamente en el intervalo de 1 a 10 mg/kg de peso corporal por día. Por lo tanto, la cantidad real diaria para un mamífero adulto que pesa 70 kg está comprendida normalmente entre 70 y 700 mg, en donde esta cantidad se puede administrar como una dosis única al día o usualmente en una serie de dosis parciales (tales como, por ejemplo, dos, tres, cuatro, cinco o seis) por día, de manera que la dosis diaria total es la misma. Una cantidad efectiva de una sal o solvato o de un derivado fisiológicamente funcional de la misma se puede determinar como la fracción de la cantidad efectiva del compuesto de acuerdo con la invención *per se*. Se puede suponer que dosis similares son adecuadas para las otras condiciones mencionadas anteriormente.
- Se puede conseguir un tratamiento combinado de este tipo con la ayuda de dispensación simultánea, consecutiva o separada de los componentes individuales del tratamiento. Los productos de combinación de este tipo emplean los compuestos según la invención.
- La invención se refiere además a medicamentos que comprenden al menos un compuesto de fórmula I y/o sales, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos, incluyendo mezclas de los mismos en todas las proporciones y al menos un ingrediente activo de medicamento adicional.
- La invención se refiere también a un conjunto (kit) que consiste en paquetes separados de
- (a) una cantidad efectiva de un compuesto de la fórmula I y/o sus sales, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones, y
  - (b) una cantidad efectiva de un ingrediente activo de medicamento adicional.
- El conjunto comprende recipientes adecuados, tales como cajas, botellas individuales, bolsas o ampollas. El conjunto puede comprender, por ejemplo, ampollas separadas, conteniendo, cada una, una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula I y/o sales, solvatos y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos, incluyendo mezclas de los mismos en todas las proporciones, y una cantidad efectiva de un ingrediente activo medicamento adicional en forma disuelta o liofilizada.
- "Tratamiento" tal como se utiliza en la presente memoria, significa un alivio, total o parcial, de síntomas asociados con un trastorno o enfermedad, o retardar o detener la progresión o empeoramiento ulterior de esos síntomas, o la prevención o profilaxis de la enfermedad o trastorno en un sujeto en riesgo de desarrollar la enfermedad o trastorno.
- El término "cantidad efectiva" en relación con un compuesto de fórmula (I) puede denotar una cantidad capaz de aliviar, total o parcialmente, síntomas asociados con un trastorno o enfermedad, o retardar o detener una progresión o empeoramiento adicional de aquellos síntomas o prevenir o proporcionar profilaxis para la enfermedad o trastorno en un sujeto que tiene o está en riesgo de desarrollar una enfermedad descrita en la presente, tales como estados inflamatorios, condiciones inmunológicas, cáncer o condiciones metabólicas.
- En una realización, una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula (I) es una cantidad que inhibe una tankirasa en una célula, tal como, por ejemplo, *in vitro* o *in vivo*. En algunas formas de realización, la cantidad efectiva del compuesto de fórmula (I) inhibe la tankirasa en una célula en un 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% o 99%, en comparación con la actividad de la tankirasa en una célula no tratada. La cantidad efectiva del compuesto de fórmula (I), por ejemplo en una composición farmacéutica, puede estar en un nivel que ejercerá el efecto deseado; por ejemplo, aproximadamente 0.005 mg/kg de peso corporal de un sujeto a aproximadamente 10 mg/kg de peso corporal de un sujeto en dosis unitaria para administración oral y parenteral.
- Usos
- Los presentes compuestos de fórmula I son útiles para tratar o prevenir trastornos y/ o afecciones cardiovasculares.

- Se espera que el tratamiento con los presentes compuestos reduzca la morbilidad y mortalidad cardiovascular asociadas con la aterosclerosis debido a sus propiedades antidislipídicas, así como antiinflamatorias. Las enfermedades cardiovasculares incluyen macroangiopatías de diversos órganos internos que causan infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca congestiva, enfermedad cerebrovascular e insuficiencia arterial periférica de las extremidades inferiores. Debido a su efecto sensibilizante a la insulina, se espera también que los compuestos de fórmula I prevengan o retrasen el desarrollo de la diabetes tipo 2 a partir del síndrome metabólico y la diabetes del embarazo. Por lo tanto, se espera que se retrasen el desarrollo de complicaciones a largo plazo asociadas con la hiperglucemia crónica en la diabetes mellitus, como las microangiopatías que causan enfermedad renal, daño de la retina y enfermedad vascular periférica de los miembros inferiores.
- Además, los presentes compuestos de fórmula I son útiles para tratar o prevenir trastornos y/o estados inflamatorios y/o neurodegenerativos. Ejemplos de tales trastornos o afecciones son síndrome de ovario poliquístico y estados de enfermedad inflamatoria incluyendo trastornos neurodegenerativos tales como deterioro cognitivo leve, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson y esclerosis múltiple.
- Los compuestos de la presente invención también pueden ser útiles para disminuir la producción de sebo en las glándulas sebáceas de la piel después de la aplicación sistémica o tópica. Las enfermedades de la glándula sebácea son acné, seborrea, sebaceoma y carcinoma sebáceo. La patogénesis del acné implica la (sobre) producción de lípidos por la glándula sebácea y por lo tanto el compuesto de la presente invención puede ser particularmente útil en el tratamiento del acné. Además, los compuestos de fórmula I pueden ser útiles como agentes antimicrobianos en el tratamiento de infecciones micobacterianas, tales como, por ejemplo, tuberculosis. Los compuestos de la invención pueden ser útiles para tratar afecciones asociadas con infecciones víricas como, por ejemplo, hepatitis C, SIDA, polio, influenza, verrugas.
- Ejemplos de enfermedades inflamatorias incluyen artritis reumatoide, psoriasis, dermatitis de contacto, reacción de hipersensibilidad retardada y similares.
- También se incluyen los compuestos de la fórmula I y/o sus sales, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables para uso en el tratamiento o prevención de una enfermedad inducida por FASN o de una afección inducida por FASN en un mamífero, en el que a este se administra una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de acuerdo con la invención a un mamífero enfermo que necesita dicho tratamiento. La cantidad terapéutica varía de acuerdo con la enfermedad específica y puede ser determinada por el experto en la técnica sin esfuerzo indebido.
- La expresión "enfermedades o afecciones inducidas por FASN" se refiere a estados patológicos que dependen de la actividad de FASN. Las enfermedades asociadas con la actividad de FASN incluyen cáncer, esclerosis múltiple, enfermedades cardiovasculares, lesión del sistema nervioso central y diferentes formas de inflamación.
- La presente invención se refiere específicamente a compuestos de fórmula I y sales, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos, incluyendo mezclas de los mismos en todas las proporciones, para el uso para el tratamiento de enfermedades en las que desempeña un papel la inhibición, la regulación y/o la inhibición de la modulación de FASN.
- La presente invención se refiere específicamente a compuestos de la fórmula I y sales, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos, incluyendo mezclas de los mismos en todas las proporciones, para el uso para la inhibición de FASN.
- La presente invención se refiere específicamente a compuestos de fórmula I y sales, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos, incluyendo mezclas de los mismos en todas las proporciones, para el uso para el tratamiento de cáncer, esclerosis múltiple, enfermedades cardiovasculares, lesión del sistema nervioso central y diferentes formas de inflamación.
- Los cánceres representativos para cuyo tratamiento o prevención son útiles los compuestos de fórmula I incluyen, pero no se limitan a, cáncer de cabeza, cuello, ojo, boca, garganta, esófago, bronquios, laringe, faringe, pecho, hueso, pulmón, colon, recto, estómago, próstata, vejiga urinaria, útero, cuello uterino, mama, ovarios, testículos u otros órganos reproductores, piel, tiroides, sangre, ganglios linfáticos, riñón, hígado, páncreas, cerebro, sistema nervioso central, tumores sólidos y tumores sanguíneos.
- Además, los cánceres representativos para cuyo tratamiento o prevención son útiles los compuestos de fórmula I incluyen cáncer de cerebro (gliomas), glioblastomas, leucemias, síndrome de Bannayan-Zonana, enfermedad de Cowden, enfermedad de Lhermitte-Duclos, mama, cáncer de mama inflamatorio, tumores de Wilm, sarcoma de Ewing, rhabdomyosarcoma, ependimoma, meduloblastoma, colon, cabeza y cuello, riñón, pulmón, hígado, melanoma, ovario, páncreas, próstata, sarcoma, osteosarcoma, tumor de células gigantes de hueso y tiroides.
- Las enfermedades cardiovasculares representativas para cuyo tratamiento o prevención son útiles los compuestos de fórmula I incluyen, pero no se limitan a, restenosis, aterosclerosis y sus consecuencias como accidente cerebrovascular, infarto de miocardio, daño isquémico al corazón, pulmón, intestino, riñón, hígado, páncreas, bazo o cerebro.



Los compuestos descritos de la fórmula I se pueden administrar en combinación con otros agentes terapéuticos conocidos, incluyendo agentes anticancerosos. Tal como se utiliza aquí, el término "agente anticanceroso" se refiere a cualquier agente que se administre a un paciente con cáncer con el fin de tratar el cáncer.

- 5 El tratamiento anticanceroso definido anteriormente se puede aplicar como una monoterapia o puede implicar, además de los compuestos de fórmula I descritos en la presente invención, cirugía convencional o radioterapia o terapia medicinal. Dicha terapia medicinal, por ejemplo una quimioterapia o una terapia dirigida, puede incluir uno o más, pero preferiblemente uno, de los siguientes agentes antitumorales:

Agentes alquilantes

- 10 tales como alretamina, bendamustina, busulfano, carmustina, clorambucilo, clormetina, ciclofosfamida, dacarbazina, ifosfamida, improsulfano, tosilato, lomustina, melfalan, mitobronitol, mitolactol, nimustina, ranimustina, temozolomida, tiotepa, treosulfan, mecloretamina, carboquona; apaziquona, fotemustina, glufosfamida, palifosfamida, pipobromano, trofosfamida, uramustina, TH-302<sup>4</sup>, VAL-083<sup>4</sup>;

Compuestos de Platino

- 15 tales como carboplatino, cisplatino, eptaplatino, hidrato de miriplatino, oxaliplatino, lobaplatino, nedaplatino, picoplatino, satraplatino; lobaplatino, nedaplatino, picoplatino, satraplatino;

Agentes alteradores del ADN

tales como amrubicina, bisantreno, decitabina, mitoxantrona, procarbazona, trabectedina, clofarabina; amsacrina, brostallicina, pixantrona, laromustina<sup>1,3</sup>;

Inhibidores de topoisomerasa

- 20 tales como etopósido, irinotecán, razoxano, sobuzoxano, tenipósido, topotecán; amonafida, belotecán, acetato de eliptino, voreloxina;

Modificadores de microtúbulos

tales como cabazitaxel, docetaxel, eribulina, ixabepilona, paclitaxel, vinblastina, vincristina, vinorelbina, vindesina, vinflunina;

- 25 fosbretabulina, tesetaxel;

Antimetabolitos

tales como asparaginasa<sup>3</sup>, azacitidina, levofolinato de calcio, capecitabina, cladribina, citarabina, encitabina, floxuridina, fludarabina, fluorouracilo, gemcitabina, mercaptopurina, metotrexato, nelarabina, pemetrexed, pralatrexato, azatioprina, tioguanina, carmofur;

- 30 doxifluridina, elacitarabina, raltitrexed, sapacitabina, tegafur<sup>2,3</sup>, trimetrexato;

Antibióticos anticancerosos

tales como bleomicina, dactinomicina, doxorubicina, epirubicina, idarrubicina, levamisol, miltefosina, mitomicina C, romidepsina, estreptozocina, valrubicina, zinostatina, zorrubicina, daunorubicina, plicamicina;

aclarrubicina, peplomicina, pirarrubicina;

- 35 Hormonas/Antagonistas

tales como abarelix, abiraterona, bicalutamida, buserelina, calusterona, clortrianiseno, degarelix, dexametasona, estradiol, fluocortolona, flouximesterona, flutamida, fulvestrante, goserelina, histrelina, leuprorelina, megestrol, mitotano, nafarelina, nandrolona, nilutamida, octreotide, prednisolona, raloxifeno, tamoxifeno, tiotropina alfa, toremifeno, trilostano, triptorelina, dietilestilbestrol;

- 40 acolbifeno, danazol, deslorelina, epitioestanol, orteronel, enzalutamida<sup>1,3</sup>;

Inhibidores de la aromatasa

tales como aminoglutetimida, anastrozol, exemestano, fadrozol, letrozol, testolactona;

formestano;

Inhibidores de la quinasa de moléculas pequeñas

- 45 tales como crizotinib, dasatinib, erlotinib, imatinib, lapatinib, nilotinib, pazopanib, regorafenib, ruxolitinib, sorafenib,

sunitinib, vandetanib, vemurafenib, bosutinib, gefitinib, axitinib;

afatinib, alisertib, dabofenib, dacomitinib, dinaciclib, dovitinib, enzastaurina, nintedanib, lenvatinib, linifanib, linsitinib, masitinib, midostaurina, motesanib, neratinib, orantinib, perifosina, ponatinib, radotinib, rigosertib, tipifarnib, tivantinib, tivozanib, trametinib, pimasertib, alaninato de brivanib, cediranib, apatinib<sup>4</sup>, cabozantinib S-malato<sup>1,3</sup>, ibrutinib<sup>1,3</sup>, icotinib<sup>4</sup>, buparlisib<sup>2</sup>, cipatinib<sup>4</sup>, cobimetinib<sup>1,3</sup>, idelalisib<sup>1,3</sup>, fedratinib<sup>1</sup>, XL-6474;

5

Fotosensibilizadores

tales como metoxsalen<sup>3</sup>;

porfímero de sodio, talaporfina, temoporfina;

Anticuerpos

10 tales como alemtuzumab, besilesomab, brentuximab vedotin, cetuximab, denosumab, ipilimumab, ofatumumab, panitumumab, rituximab, tositumomab, trastuzumab, bevacizumab, pertuzumab<sup>2,3</sup>;

catumaxomab, elotuzumab, epratuzumab, farletuzumab, mogamulizumab, necitumumab, nimotuzumab, obinutuzumab, ocaratuzumab, oregovomab, ramucirumab, rilotumumab, siltuximab, toclizumab, zalutumumab, zanolimumab, matuzumab, dalotuzumab<sup>1,2,3</sup>, onartuzumab<sup>1,3</sup>, racotumomab<sup>1</sup>, tabalumab<sup>1,3</sup>, EMD-525797<sup>4</sup>, nivolumab<sup>1,3</sup>;

15

Citoquinas

tales como aldesleucina, interferón alfa<sup>2</sup>, interferón alfa2a<sup>3</sup>, interferón alfa2b<sup>2,3</sup>; celmoleucina, tasonermina, teceleucina, oprelvekin<sup>1,3</sup>, interferón beta-1a<sup>4</sup> recombinante;

Conjugados de fármacos

20 tales como denileucina diftotox, ibritumomab tiuxetan, iobenguane 1123, prednimustina, trastuzumab emtansina, estramustina, gemtuzumab, ozogamicina, aflibercept;

cintredekin besudotox, edotreotide, inotuzumab ozogamicina, naptumomab estafenatox, oportuzumab monatox, tecnecio (99mTc) arcitumomab<sup>1,3</sup>, vintafolida<sup>1,3</sup>;

Vacunas

25 tales como sipuleucel<sup>3</sup>, Vitespen<sup>3</sup>, emepepimut-S<sup>3</sup>, oncoVAX<sup>4</sup>, rindopepimut<sup>3</sup>, troVax<sup>4</sup>, MGN-1601<sup>4</sup>, MGN-1703<sup>4</sup>;

Diversos

alitreinoína, bexaroteno, bortezomib, everolimus, ácido ibandrónico, imiquimod, lenalidomida, lentinan, metirosina, mifamurtida, ácido pamidrónico, pegaspargasa, pentostatina, sipuleucel<sup>3</sup>, sizofirán, tamibaroteno, temsirolimus, talidomida, tretinoína, vismodegib, ácido zoledrónico, vorinostat;

30 celecoxib, cilengitide, entinostat, etanidazol, ganetespib, idronoxil, iniparib, ixazomib, ionidamina, nimorazol, panobinostat, peretinoina, plitidepsin, pomalidomida, procodazol, ridaforlimus, tasquinimod, telotristat, timalfasina, tirapazamina, tosedostat, trabedersen, ubenimex, valsopodar, gencicina<sup>4</sup>, picibanil<sup>4</sup>, reolisina<sup>4</sup>, clorhidrato de retaspimicina<sup>1,3</sup>, trebananib<sup>2,3</sup>, virulizina<sup>4</sup>, carfilzomib<sup>1,3</sup>, endostatina<sup>4</sup>, immucothel<sup>4</sup>, belinostat<sup>3</sup>, MGN-1703<sup>4</sup>;

<sup>1</sup> Prop. INN (Propuesta de denominación común internacional)

35 <sup>2</sup> Rec. INN (Nombres comunes internacionales recomendados)

<sup>3</sup> USAN (nombre adoptado por los Estados Unidos)

<sup>4</sup> no INN.

Las siguientes abreviaturas se refieren respectivamente a las siguientes definiciones:

40 aq (acuoso), h (hora), g (gramo), L (litro), mg (miligramo), MHz (Megahertz), min. (minuto), mm (milímetro), mmol (milimol), mM (milimolar), p.f. (punto de fusión), eq (equivalente), mL (mililitro), L (microlitro), ACN (acetónitrilo), AcOH (ácido acético), CDCl<sub>3</sub> (cloroformo deuterado), CD<sub>3</sub>OD (metanol deuterado), CH<sub>3</sub>CN (acetónitrilo) c-hex (ciclohexano), DCC (diciclohexil carbodiimida), DCM (diclorometano), DIC (carbodiimida de diisopropilo), DIEA (diisopropiletilamina), DMF (dimetilformamida), DMSO (dimetilsulfóxido), DMSO-d<sub>6</sub> (dimetilsulfóxido deuterado), EDC (1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida), ESI (ionización por electropulverización), EtOAc (acetato de etilo), Et<sub>2</sub>O (éter dietílico), EtOH (etanol), HATU (dimetilamino-([1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-iloxi)-metileno)-dimetil-amonio hexafluorofosfato), HPLC (cromatografía líquida de alto rendimiento), i-PrOH(2-propanol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (carbonato de potasio) LC (cromatografía líquida), MeOH (metanol), MgSO<sub>4</sub> (sulfato de magnesio), MS (espectrometría de masas),

45

MTBE (metil tert-butil éter), NaHCO<sub>3</sub> (bicarbonato de sodio), NMM (N-metilmorfolina), RMN (nuclear resonancia magnética), PyBOP (benzotriazol-1-il-oxitris-pirrolidino-fosfonio hexafluorofosfato), RT (temperatura ambiente), Rt (tiempo de retención), SPE (extracción en fase sólida), TBTU tetrafluoruro borato de (2-(1-H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio), TEA (triethylamina), TFA (ácido trifluoroacético), THF (tetrahidrofurano), TLC (cromatografía de capa delgada), UV (ultravioleta).

Descripción de los ensayos *in vitro*

Abreviaturas:

GST = Glutación-S-transferasa

FRET = Transferencia de energía de resonancia de fluorescencia

10 HTRF® = (Fluorescencia homogénea resuelta en el tiempo)

HEPES = Regulador de ácido 4-(2-hidroxietil)-1-piperazina etanosulfónico

DTT = Ditioneitol

BSA = Seroalbúmina bovina

CHAPS = detergente;

15 CHAPS = 3-[(3-colamidopropil)dimetilamonio]-1-propanosulfonato

Ensayo de actividad bioquímica de la ácido graso sintasa humana FASN

La ácido graso sintasa FASN es una enzima multifuncional con siete actividades catalíticas sintetizando de este modo ácidos grasos de cadena larga, especialmente palmitoil-CoA en presencia del cofactor NADPH partiendo de los sustratos acetil-CoA y malonil-CoA. La síntesis reductora se realiza mediante la oxidación de NADPH a NADP. Dado que el NADPH tiene un rendimiento cuántico de intensidad de fluorescencia elevado en comparación con NADP con excitación a 340 nm y emisión a 460 nm, la reacción puede monitorizarse a través de la disminución de la intensidad de fluorescencia. El ensayo de la actividad bioquímica de FASN se realizó como un ensayo cinético en formato de 384 pocillos de intensidad de fluorescencia de dos puntos de tiempo en placas de microtitulación Greiner negras de bajo volumen de enlazamiento a medio de 384 pocillos en un volumen total de ensayo de 8 µl y se utilizó para criba de alto rendimiento. En cada pocillo se dispensaron 3 µl de ácido graso sintasa de longitud completa recombinante humana de 40 nM (producido en casa en células SF9) en el siguiente regulador de ensayo: regulador de fosfato de potasio 50 mM pH 7.0, BSA al 0.005% (p/v) 2 mM de glutatión, Tween-20 al 0.02%. A continuación se añadieron 2 µl de NADPH 200 µM en regulador de ensayo, seguido por la adición de los compuestos de ensayo en 10 concentraciones en dilución comenzando con 30 µM (concentración final) para obtener un contenido final de DMSO del 1% (v/v). La mezcla se incubó durante al menos 15 minutos a temperatura ambiente. Después de la preincubación, la reacción enzimática se inició mediante la adición de 2 µl de solución de sustrato (80 µM de acetil-CoA, 240 µM de malonil-CoA). Se realizó una primera medición de la intensidad de fluorescencia (punto de tiempo uno) con un lector multimodo de Envision (Perkin Elmer LAS Alemania GmbH) a una longitud de onda de excitación de 340 nm (modo de lámpara) y una longitud de onda de emisión de 460 nm. La reacción se incubó durante 30 minutos a temperatura ambiente. Después de esto, la intensidad de fluorescencia se midió nuevamente en el Envision usando los mismos parámetros que se describieron anteriormente (segunda medición del punto de tiempo). Los datos se analizaron restando el primer valor de medición del punto de tiempo del segundo valor de medición del punto de tiempo (después de la reacción enzimática). Se determinaron las diferencias de las señales de emisión. Estas reflejan directamente la tasa de conversión de NADPH. El valor completo utilizado fue la reacción libre de inhibidores. Se usó un valor cero farmacológico como GSK837149A (Sigma-Aldrich) en una concentración final de 5-10 µM. Los valores inhibidores (IC50) se determinaron utilizando el programa Symyx Assay Explorer® o Condosseo® de GeneData.

Más arriba y más abajo, todas las temperaturas se indican en °C. En los siguientes ejemplos, "tratamiento convencional" significa: se añade agua si es necesario, el pH se ajusta, si es necesario, a valores entre 2 y 10, dependiendo de la constitución del producto final, la mezcla se extrae con acetato de etilo o diclorometano, se separan las fases, se seca la fase orgánica sobre sulfato de sodio y se evapora, y el residuo se purifica por cromatografía sobre gel de sílice y/o por cristalización. Valores de R<sub>f</sub> en gel de sílice; eluyente: acetato de etilo/metanol al 9:1.

LCMS:

Método A

Método: A-HCOOH al 0.1% en H<sub>2</sub>O, B-HCOOH al 0.1% en ACN: Flujo-2.4 mL/min.

50 Columna: Chromolith SpeedRod RP-18e (50x4.6 mm)

Método B

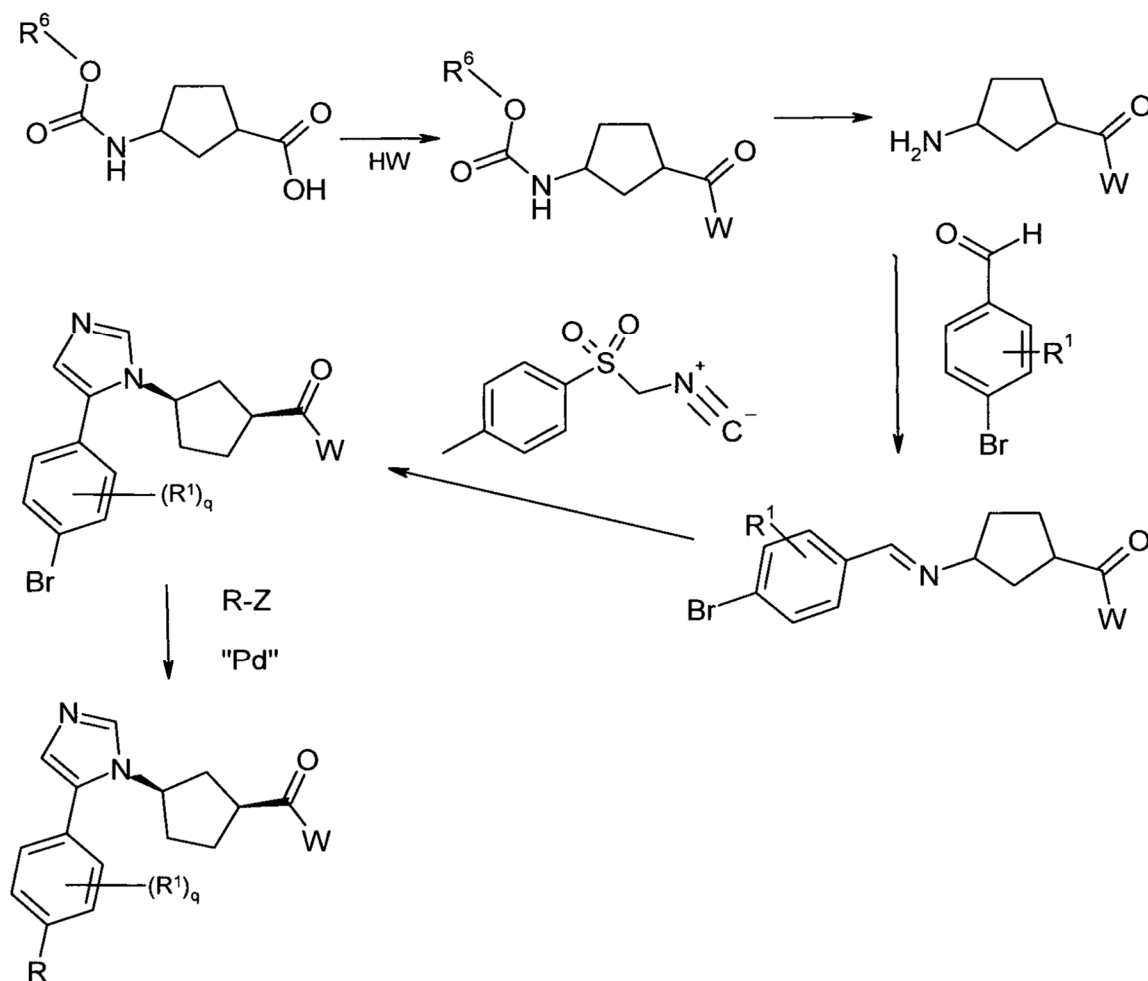
Método: A-TFA al 0.1% en H<sub>2</sub>O, B-TFA al 0.1% en ACN: Flujo-2.4 mL/min.

Columna: Chromolith SpeedRod RP-18e (50x4.6 mm) (50 x 4.6 mm)

5

La <sup>1</sup>H RMN se registró en un espectrómetro Bruker DPX-300, DRX-400 o AVII-400, usando señal residual de disolvente deuterado como referencia interna. Los desplazamientos químicos (δ) se indican en ppm con relación a la señal de disolvente residual (δ = 2.49 ppm para <sup>1</sup>H RMN en DMSO-d<sub>6</sub>). Los datos de RMN <sup>1</sup>H se describen como sigue: desplazamiento químico (multiplicidad, constantes de acoplamiento y número de hidrógenos). La multiplicidad se abrevia como sigue: s (singlete), d (doblete), t (tripleto), q (cuarteto), m (multiplete), br (ancho).

Síntesis General

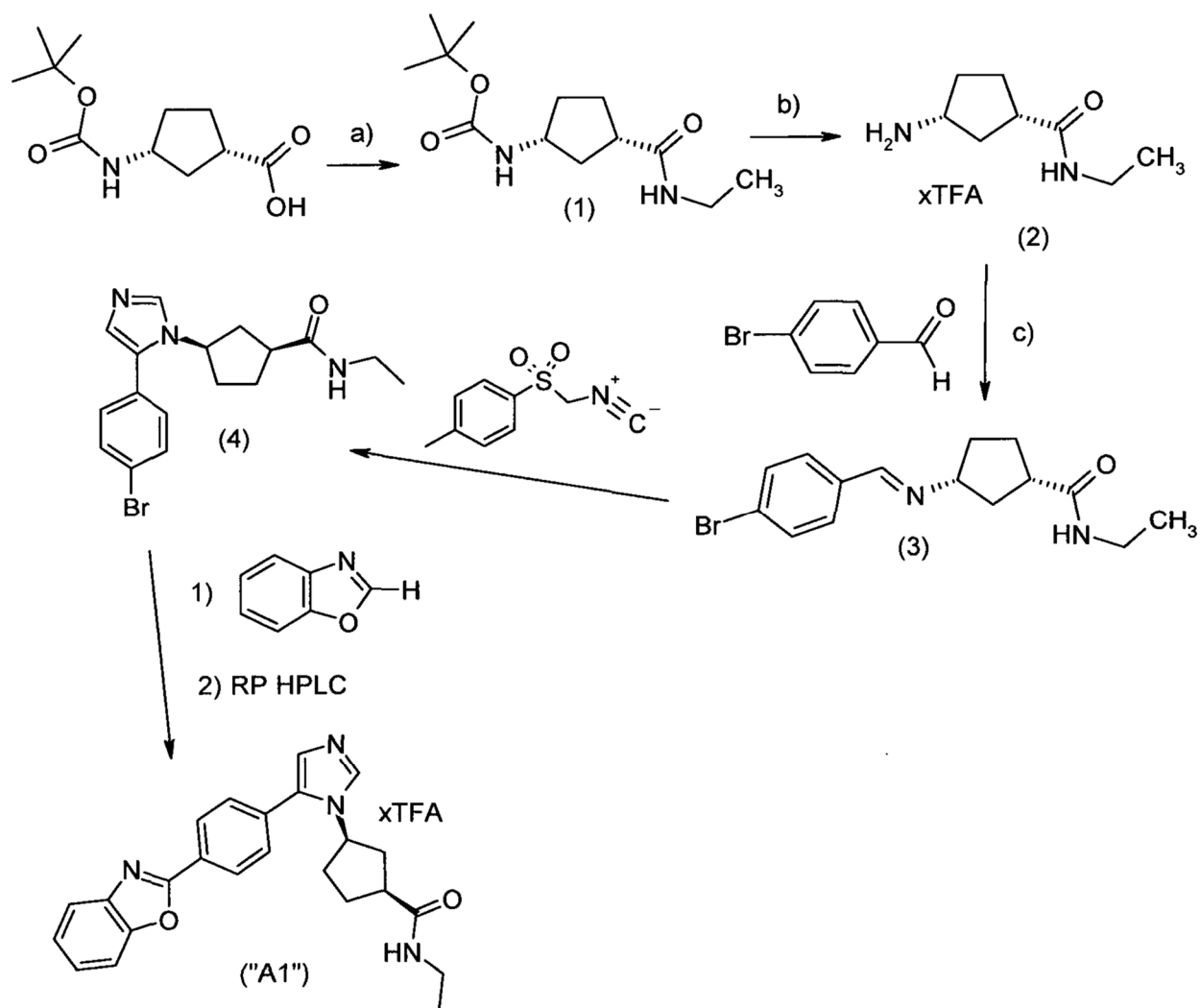


10 R<sup>6</sup>: metilo, tert-butilo, bencilo, alilo

Z: H o derivado de ácido borónico

### Ejemplo 1

4-(1,3-benzoxazol-2-il)-N-[(1R,3S)-3-(etilcarbamoil)ciclopentil]-N-metil-benzamida ("A1")



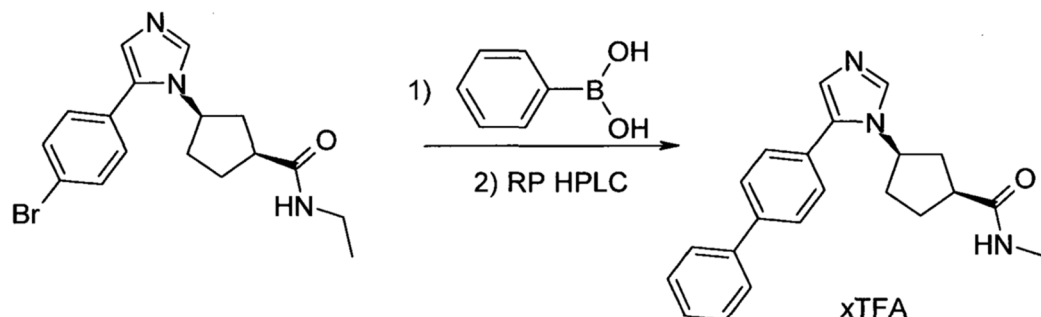
- 5 Se disuelven ácido 1,1 (1S,3R)-3-(tert-butoxicarbonilamino)-ciclopentanocarboxílico (500 mg, 2.18 mmol), etilamina (solución 2.0 M en tetrahydrofurano) (1.09 ml, 2.18 mmol), N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimidclorhidrato (0.63 g, 3.27 mmol) e hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (0.33 g, 2.18 mmol) en 5 ml de N,N-dimetilformamida. Se añade 4-metilmorfolina (0.66 g, 6.54 mmol) y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 14 horas. La solución de reacción se evapora, el residuo se diluye con 10 ml de hidrogenocarbonato de sodio acuoso (5%) y el producto precipitado se filtra y se seca; rendimiento 0.5 g (89.4%) de éster tert-butílico del ácido ((1R,3S)-3-etilcarbamoil-ciclopentil)-carbámico (1); LC/MS: 157 (M+ - tert-butiloxycarbonilo (BOC)).
- 10 1.2 A N-[(1R,3S)-3-(etilcarbamoil)ciclopentil]-N-metilcarbomato de tert-butilo (1) (500 mg; 1.95 mmol) en 15 ml de diclorometano se añade ácido trifluoroacético (3 ml; 38.9 mmol). La solución se agita durante 14 horas a temperatura ambiente y luego se reduce a sequedad bajo vacío para proporcionar 820 mg de la etilamida del ácido (1S,3R)-3-amino-ciclopentanocarboxílico cruda (2) como la sal de TFA; LC/MS: 157 (M+H). Se disuelven 530 mg de la sal de TFA en 20 ml de hidrogenocarbonato de sodio acuoso (10%) y la solución se extrae 3 veces con 10 ml de acetato de etilo y 3 x con 10 ml de n-butanol. Las capas orgánicas combinadas (acetato de etilo y n-butanol) se secan sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtran, se evaporan a sequedad para dar 440 mg de etilamida del ácido (1S,3R)-3-amino-ciclopentanocarboxílico de la base libre etilamida del ácido (1S,3R)-3-amino-ciclopentanocarboxílico (2) como un aceite incoloro.
- 15 1.3 Una solución de 4-bromobenzaldehído (625.3 mg, 3.4 mmol) y etilamida del ácido (1S,3R)-3-amino-ciclopentanocarboxílico (2) (440 mg, 2.8 mmol) en 10 ml de metanol se sometió a reflujo con agitación durante 2 horas y luego se evaporó hasta sequedad. Se usó la imina cruda (1.13 g) etilamida del ácido (1S,3R)-[1-(4-bromo-fenil)-metil-(E)-iliden]-amino)-ciclopentanocarboxílico en la siguiente etapa sin purificación adicional.
- 20 1.4 A una solución de (1.13 g; 3.5 mmol) de etilamida (3) ácido (1S,3R)-3-[[1-(4-bromo-fenil)-metil-(E)-iliden]-amino]-ciclopentanocarboxílico en etanol (5 ml) se añadió isocianuro de tosilo (1.02 g, 5.24 mmol). Después de agitar durante 14 horas a 65°C, la mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de Celite y el filtrado se concentró a
- 25

presión reducida. El residuo se diluyó con carbonato de sodio acuoso al 5% (10 ml) y se extrajo 3 veces con 10 ml de acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtraron, se evaporaron a sequedad y el residuo se purificó por cromatografía instantánea (acetato de etilo:metanol 80:20) para dar 150 mg (12%) de etilamida del ácido (1S,3R)-3-[5-(4-bromo-fenil)-imidazol-1-il]-ciclopentanocarboxílico (4) en forma de un aceite incoloro; LC/MS: 363 (M+H).

1.5 Una mezcla de etilamida (4) del ácido (1S,3R)-3-[5-(4-bromo-fenil)-imidazol-1-il]-ciclo-pentanocarboxílico (50 mg, 0.14 mmol), benzoxazol (16.4 mg, 0.14 mmol), acetato de paladio(II) (0.31 mg, 0.001 mmol), acetato de cobre(II) (5.01 mg, 0.028 mmol), carbonato de potasio (38.15 mg) y trifetilfosfina (18.1 mg, 0.07 mmol) en tolueno (2 ml) se agitó a 170°C durante 4 horas en un horno de microondas. La mezcla se enfrió a continuación a temperatura ambiente, se diluyó con agua (10 ml) y se extrajo 3 x con 10 ml de acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtraron, se evaporaron a sequedad y el residuo se purificó por cromatografía RP para dar 10 mg (13%) de trifluoroacetato de etilamida del ácido (1S,3R)-3-[5-(4-benzoxazol-2-il-fenil)-imidazol-1-il]-ciclopentanocarboxílico ("A1") en forma de una espuma blanca; LC/MS: M+H 401;  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  9.54 (s, 1H), 8.38 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.93 (s, 2H), 7.88 - 7.82 (m, 2H), 7.81 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.51 - 7.42 (m, 2H), 4.88 - 4.73 (m, 1H), 3.11 - 3.05 (m, 2H), 2.82 - 2.67 (m, 1H), 2.42 - 2.31 (m, 1H), 2.18 - 1.96 (m, 3H), 1.95 - 1.82 (m, 2H), 1.01 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H).

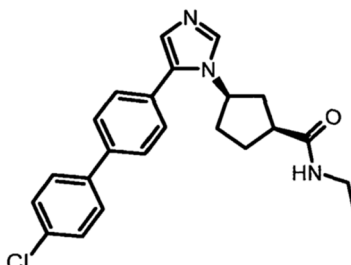
### Ejemplo 2

Etilamida del ácido (1S,3R)-3-(5-bifenil-4-il-imidazol-1-il)-ciclopentanocarboxílico ("A2")



Una mezcla de etilamida del ácido (1S,3R)-3-[5-(4-bromo-fenil)-imidazol-1-il]-ciclopentano-carboxílico (50 mg, 0,14 mmol), ácido bencenoborónico (18.5 mg, 0.15 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (8 mg, 0.007 mmol), carbonato de potasio (108.35 mg) en tetrahidrofurano (1.5 ml), agua (0.5 ml), etanol (0.5 ml) y tolueno (2 ml) se agitó a 100°C durante 1 hora en un horno de microondas. La mezcla se enfrió entonces a temperatura ambiente, se diluyó con agua (5 ml) y se extrajo 3 x con 5 ml de acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtraron, se evaporaron hasta sequedad y el residuo se purificó por cromatografía RP para dar 28 mg (43%) de trifluoroacetato de etilamida del ácido (1S,3R)-3-(5-bifenil-4-il-imidazol-1-il)-ciclopentanocarboxílico ("A2") como una espuma blanca; LC/MS: M+H 360;  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  9.54 (s, 1H), 8.38 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.93 (s, 2H), 7.85 (dd,  $J = 14.1, 7.9$  Hz, 2H), 7.81 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.53 - 7.41 (m, 2H), 4.85 - 4.77 (m, 1H), 4.81 (d,  $J = 28.7$  Hz, 0H), 3.11 - 3.04 (m, 2H), 2.80 - 2.66 (m, 1H), 2.37 (dt,  $J = 13.3, 8.0$  Hz, 1H), 2.18 - 1.96 (m, 3H), 1.95 - 1.83 (m, 2H), 1.01 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H).

Etilamida del ácido (1S,3R)-3-[5-(4'-cloro-bifenil-4-il)-imidazol-1-il]-ciclopentanocarboxílico ("A3")

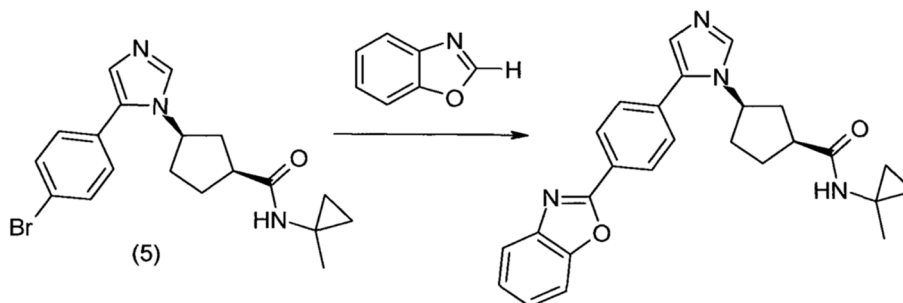


Se sintetizó "A3" de forma análoga al método descrito en el ejemplo 2 a partir del compuesto (4) (ejemplo 1.4) y ácido 4-clorofenilborónico;

LC/MS: M+H 394;  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6 + \text{CF}_3\text{COOD}$ ):  $\delta$  9.70 (d,  $J = 1.5$  Hz, 1H), 7.88 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H), 7.84 (d,  $J = 1.5$  Hz, 1H), 7.78 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 7.66 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.56 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 4.88 - 4.78 (m, 1H), 3.14 (q,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 2.88 - 2.75 (m, 2H), 2.49 - 2.38 (m, 1H), 2.18 (dq,  $J = 3.8, 7.0$  Hz, 2H), 2.11 - 2.01 (m, 1H), 2.01 - 1.89 (m, 2H), 1.06 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H).

### Ejemplo 3

(1-metil-ciclopropil)-amida del ácido (1S,3R)-3-[5-(4-benzoxazol-2-il-fenil)-imidazol-1-il]-ciclopentanocarboxílico ("A4")

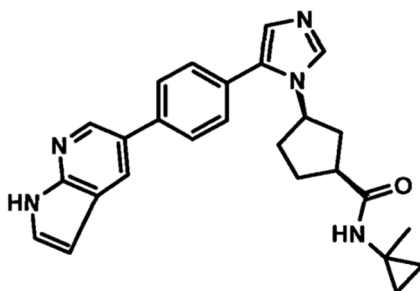


5 Se sintetiza "A4" de forma análoga al método 1.5 (ejemplo 1) a partir de (1-metil-ciclopropil)-amida del ácido (1-metilciclopropil)(1S,3R)-3-[5-(4-bromo-fenil)-imidazol-1-il]-ciclopentanocarboxílico (5) (sintetizado de forma análoga a los métodos 1.1 a 1.4 (ejemplo 1) y benzoxazol;

LC/MS: M+H 427;  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$  +  $\text{CF}_3\text{COOD}$ ):  $\delta$  9.65 (d,  $J$  = 1.4 Hz, 1H), 8.38 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 2H), 7.92 (s, 1H), 7.86 - 7.74 (m, 4H), 7.43 (p,  $J$  = 7.4 Hz, 2H), 4.80 (p,  $J$  = 7.5 Hz, 1H), 2.76 - 2.61 (m, 1H), 2.42 - 2.26 (m, 1H), 2.21 - 1.94 (m, 2H), 1.94 - 1.78 (m, 2H), 1.25 (s, 3H), 0.65 - 0.44 (m, 4H).

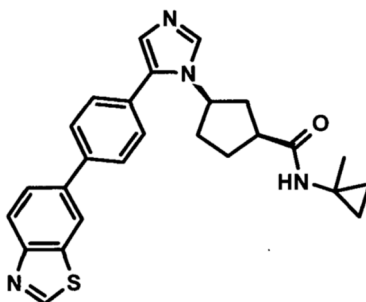
10 Los siguientes compuestos se sintetizan de forma análoga al método descrito en el ejemplo 2 a partir de la (1-metil-ciclopropil)-amida del ácido (1-metil-ciclopropil)-3-[5-(4-bromo-fenil)-imidazol-1-il]-ciclopentanocarboxílico (5) y un derivado de ácido arilborónico apropiado:

(1-metil-ciclopropil)-amida del ácido (1S,3R)-3-[5-[4-(1H-pirrolol[2,3-b]piridin-5-il)-fenil]-imidazol-1-il]-ciclopentanocarboxílico ("A5")



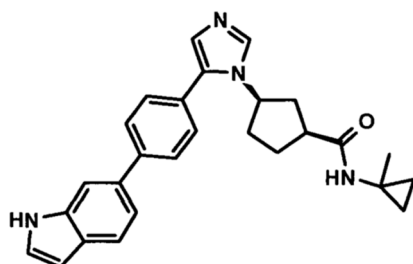
15 LC/MS: M+H 426;  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  8.58 (d,  $J$  = 2.1 Hz, 1 H), 8.27 (s, 2H), 8.05 (s, 2H), 7.82 (d,  $J$  = 8.2 Hz, 2H), 7.56 - 7.47 (m, 3H), 7.01 (s, 1 H), 6.53 (s, 1 H), 4.59 (p,  $J$  = 7.7 Hz, 1 H), 2.61 (p,  $J$  = 8.5 Hz, 1 H), 2.31 (dt,  $J$  = 12.8, 7.8 Hz, 1 H), 2.18 - 1.74 (m, 5H), 1.28 (s, 3H), 0.66 - 0.43 (m, 4H);

(1-metil-ciclopropil)-amida de ácido (1S,3R)-3-[5-(4-benzotiazol-6-il-fenil)-imidazol-1-il]-ciclopentanocarboxílico ("A6")



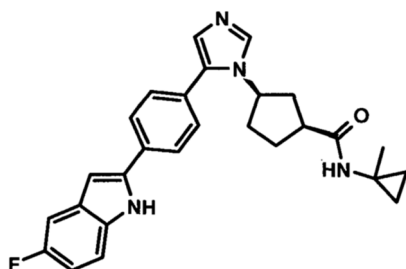
20 LC/MS: M+H 443;  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  9.42 (s, 1 H), 8.54 (s, 1 H), 8.18 (d,  $J$  = 8.5 Hz, 1 H), 8.04 (d,  $J$  = 9.7 Hz, 2H), 7.90 (dd,  $J$  = 8.5, 1.9 Hz, 1 H), 7.87 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 2H), 7.54 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 2H), 7.01 (s, 1 H), 4.58 (p,  $J$  = 7.7 Hz, 1 H), 2.60 (p,  $J$  = 8.6 Hz, 1 H), 2.29 (dt,  $J$  = 12.9, 7.8 Hz, 1 H), 2.14 - 1.72 (m, 5H), 1.27 (s, 3H), 0.63 - 0.44 (m, 4H);

(1-metil-ciclopropil)-amida del ácido (1S,3R)-3-[5-[4-(1H-indol-6-il)-fenil]-imidazol-1-il]-ciclopentanocarboxílico ("A7")



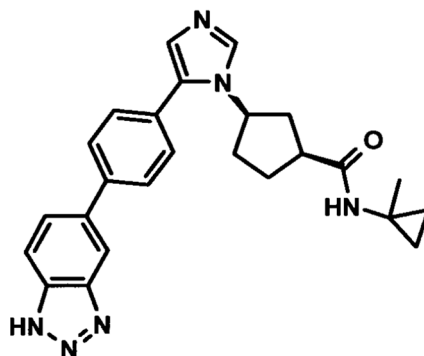
5 LC/MS: M+H 425; <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  11.21 (s, 1 H), 8.04 (s, 2H), 7.78 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.70 (s, 1 H), 7.65 (d, *J* = 8.2 Hz, 1 H), 7.49 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.43 - 7.39 (m, 1 H), 7.37 (d, *J* = 8.2 Hz, 1 H), 7.00 (s, 1 H), 4.59 (p, *J* = 7.7 Hz, 1H), 2.61 (q, *J* = 8.5, 8.0 Hz, 1 H), 2.31 (dt, *J* = 12.9, 7.8 Hz, 1 H), 2.18 - 1.73 (m, 5H), 1.28 (s, 3H), 0.61 - 0.44 (m, 4H);

(1-metil-ciclopropil)-amida del ácido (1S,3R)-3-{5-[4-(5-fluoro-1H-indol-2-yl)-fenil]-imidazol-1-il}-ciclopentanocarboxílico ("A8")



10 LC/MS: M+H 443; <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  11.67 (s, 1 H), 8.03 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.93 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.50 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.39 (dd, *J* = 8.8, 4.5 Hz, 1 H), 7.29 (dd, *J* = 9.9, 2.5 Hz, 1 H), 7.01 (s, 1 H), 6.98 - 6.88 (m, 2H), 4.57 (p, *J* = 7.7 Hz, 1 H), 2.59 (p, *J* = 8.6 Hz, 1 H), 2.34 - 2.23 (m, 1 H), 2.14 - 1.73 (m, 5H), 1.26 (s, 3H), 0.62 - 0.44 (m, 4H);

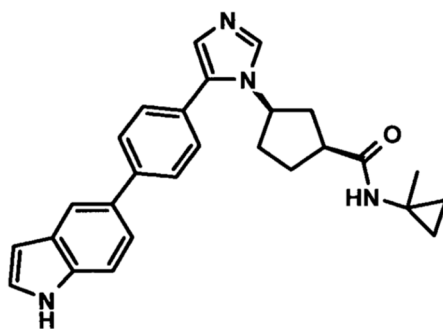
(1-metil-ciclopropil)-amida del ácido (1S,3R)-3-{5-[4-(1H-benzotriazol-5-yl)-fenil]-imidazol-1-il}-ciclopentanocarboxílico ("A9")



15 LC/MS: M+H 427; <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  15.81 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.06 (s, 1 H), 7.90 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.80 (s, 1 H), 7.57 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.22 (s, 1 H), 4.63 (p, *J* = 7.7 Hz, 1 H), 2.62 (p, *J* = 8.4 Hz, 1 H), 2.31 (dt, *J* = 15.6, 7.9 Hz, 1H), 2.16 - 1.74 (m, 5H), 1.27 (s, 3H), 0.61 - 0.44 (m, 4H);

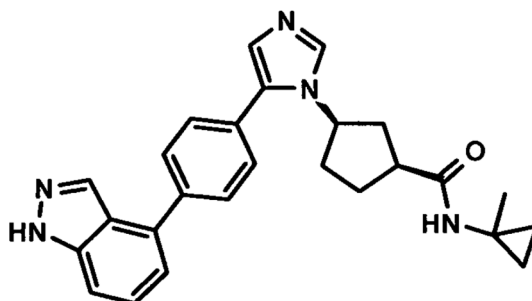
(1-metil-ciclopropil)-amida del ácido (1S,3R)-3-{5-[4-(1H-indol-5-yl)-fenil]-imidazol-1-il}-ciclopentanocarboxílico ("A10")





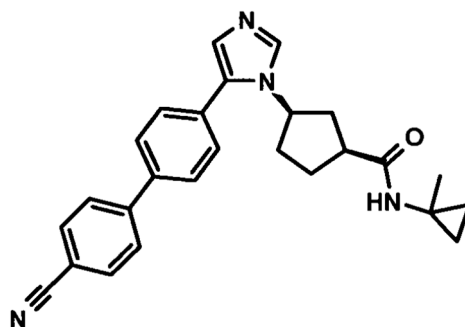
LC/MS: M+H 425;  $^1\text{H RMN}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  11.15 (s, 1 H), 8.04 (d,  $J = 8.9$  Hz, 2H), 7.87 (s, 1 H), 7.76 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 7.53 - 7.41 (m, 4H), 7.39 - 7.35 (m, 1 H), 6.98 (s, 1 H), 6.50 (s, 1 H), 4.57 (p,  $J = 7.7$  Hz, 1 H), 2.66 - 2.55 (m, 1 H), 2.29 (dt,  $J = 12.7, 7.8$  Hz, 1 H), 2.13 - 1.72 (m, 5H), 1.27 (s, 3H), 0.62 - 0.47 (m, 4H);

- 5 (1-metil-ciclopropil)-amida del ácido (1S,3R)-3-{5-[4-(1H-indazol-4-il)-fenil]-imidazol-1-il}-ciclopentanocarboxílico ("A11")



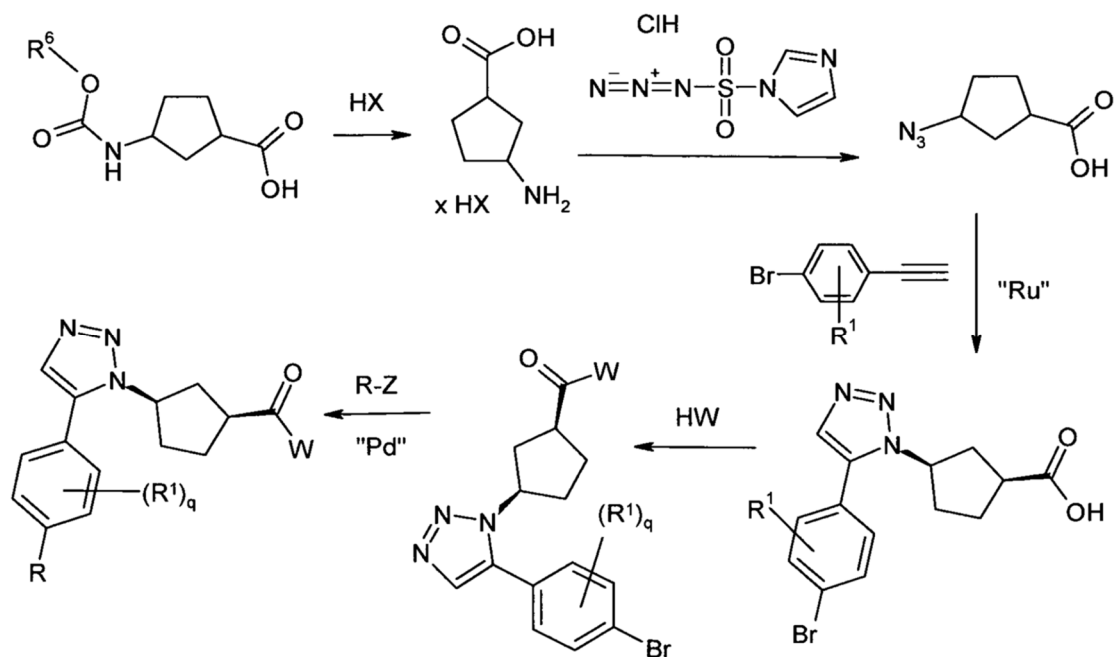
LC/MS: M+H 426;  $^1\text{H RMN}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  13.25 (s, 1 H), 8.23 (s, 1H), 8.05 (d,  $J = 11.7$  Hz, 2H), 7.84 (d,  $J = 8.1$  Hz, 2H), 7.57 (d,  $J = 7.9$  Hz, 3H), 7.46 (t,  $J = 7.7$  Hz, 1 H), 7.29 (d,  $J = 7.0$  Hz, 1 H), 7.03 (s, 1 H), 4.61 (p,  $J = 7.7$  Hz, 1 H), 2.62 (p,  $J = 8.3$  Hz, 1 H), 2.32 (dt,  $J = 13.0, 7.8$  Hz, 1 H), 2.15 - 1.76 (m, 5H), 1.27 (s, 3H), 0.64 - 0.39 (m, 4H);

- 10 (1-metil-ciclopropil)-amida del ácido (1S,3R)-3-[5-(4'-ciano-bifenil-4-il)-imidazol-1-il]-ciclopentanocarboxílico ("A12")



- 15 LC/MS: M+H 411;  $^1\text{H RMN}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  8.04 (d,  $J = 15.2$  Hz, 2H), 7.94 (s, 4H), 7.85 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.55 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.02 (s, 1 H), 4.61 - 4.53 (m, 1 H), 2.59 (qd,  $J = 8.6, 6.9$  Hz, 1 H), 2.28 (dt,  $J = 12.9, 7.9$  Hz, 1 H), 2.14 - 1.72 (m, 5H), 1.26 (s, 3H), 0.60 - 0.43 (m, 4H).

Síntesis General 2



R<sub>6</sub>: metilo, tert-butilo, bencilo, alilo

HX: HCl, CF<sub>3</sub>COOH, Pd/C/H<sub>2</sub>

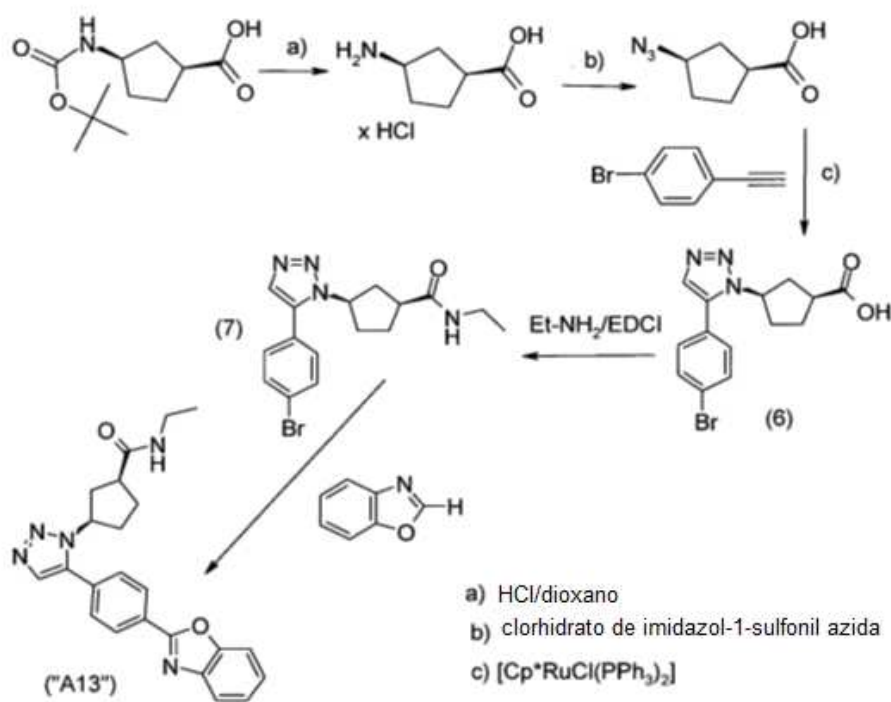
5 Z: H o derivado de ácido borónico

"Pd": Catalizador de Pd

"Ru": Catalizador de Rutenio

### Ejemplo 3

Etilamida del ácido (1S,3R)-3-[5-(4-benzoxazol-2-il-fenil)-[1,2,3]triazol-1-il]-ciclopentanocarboxílico ("A13")



3.1 A una solución de ácido (1S,3R)-3-(tert-butoxicarbonilamino)-ciclopentanocarboxílico (500 mg, 2.18 mmol) en dioxano (5 ml) se le añadió HCl 4N en dioxano (2.73 ml) a temperatura ambiente y la mezcla resultante se agitó durante 18 horas. La solución de reacción se evaporó a sequedad y el clorhidrato de ácido (1S,3R)-3-amino-ciclopentanocarboxílico crudo (365 mg) se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

3.2 A clorhidrato de ácido (1S,3R)-3-amino-ciclopentanocarboxílico (365 mg, 2.2 mmol), sulfato de cobre(II) (7.03 mg, 0.044 mmol) y carbonato de potasio (0.61 g, 4.42 mmol) en 20 ml de metanol se añade bajo nitrógeno clorhidrato de imidazol-1-sulfonil azida (E.D. Goddard-Borger et al., Organic Letters 2007 Vol 9, page 3797-3800) y la mezcla resultante se agita durante 18 horas a temperatura ambiente. Se añaden agua (25 ml) y HCl 2N (10 ml) y la mezcla de reacción se extrae 2 veces con acetato de etilo (75 ml). Las capas orgánicas combinadas se secan sobre  $Na_2SO_4$ , se filtran, se evaporan a sequedad y el residuo se purifica por cromatografía instantánea (diclorometano: metanol 80:20) para dar 440 mg (88.8%) de ácido (1S,3R)-3-azido-ciclopentanocarboxílico como un aceite delgado incoloro;

$^1H$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12.09 (s, 1 H), 4.06 (dtd,  $J = 7.6, 5.9, 4.6$  Hz, 1 H), 2.84 - 2.70 (m, 1 H), 2.17 (ddd,  $J = 13.6, 9.3, 6.6$  Hz, 1 H), 1.93 - 1.73 (m, 4H), 1.71 - 1.57 (m, 1 H).

3.3 Una mezcla de ácido (1S,3R)-3-azido-ciclopentanocarboxílico (435 mg, 1.96 mmol), cloruro de pentametilciclopentadienil-bis(trifenilfosfina)rutenio-(II) (31.25 mg, 0.04 mmol) y 1-bromo-4-etinil-benceno (532.92 mg, 2.94 mmol) se agitó durante 1.5 horas a 110°C, luego se vertió en agua con hielo (100 ml) y una solución saturada de cloruro de sodio (50 ml) y se extrajo 2 veces con acetato de etilo (100 ml). Las capas orgánicas combinadas se secan sobre  $Na_2SO_4$ , se filtran, se evaporan a sequedad y el residuo se purifica por cromatografía instantánea (diclorometano:metanol 80:20) para dar 330 mg (50%) de ácido (1S,3R)-3-[5-(4-bromo-fenil)-[1,2,3]triazol-1-il]-ciclopentanocarboxílico (6) como cristales de color marrón;

$^1H$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12.17 (s, 1 H), 7.87 (s, 1 H), 7.76 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H), 7.47 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H), 4.84 (p,  $J = 7.4$  Hz, 1 H), 2.86 (p,  $J = 8.3$  Hz, 1 H), 2.42 (dt,  $J = 12.9, 7.8$  Hz, 1 H), 2.32 (ddd,  $J = 12.9, 9.6, 8.5$  Hz, 1 H), 2.17 - 2.01 (m, 3H), 2.00 - 1.89 (m, 1 H).

3.4 La reacción del ácido (1S,3R)-3-[5-(4-bromo-fenil)-[1,2,3]triazol-1-il]-ciclopentanocarboxílico (6) con etilamina de forma análoga al método 1.1 (ejemplo 1) produce etilamida del ácido (1S,3R)-3-[5-(4-bromo-fenil)-[1,2,3]triazol-1-il]-ciclopentanocarboxílico (7) en forma de cristales amarillos; LC/MS: 363-365 (M+H).

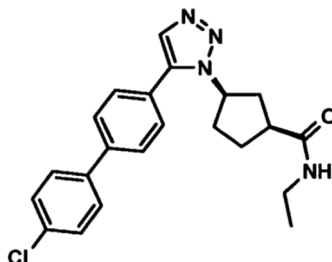
3.5 El compuesto del título ("A13") se sintetiza de forma análoga al método 1.5 (ejemplo 1) a partir de etilamida del ácido (1S,3R)-3-[5-(4-bromofenil)-[1,2,3]triazol-1-il]-ciclopentanocarboxílico (7) y benzoxazol; LC/MS: M+H 402;  $^1H$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  8.35 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.97 (s, 1 H), 7.85 (ddd,  $J = 9.4, 7.1, 1.5$  Hz, 2H), 7.82 - 7.71

(m, 3H), 7.53 - 7.39 (m, 2H), 4.92 (p,  $J = 8.0$  Hz, 1 H), 3.13 - 2.99 (m, 2H), 2.76 - 2.61 (m, 1 H), 2.34 (t,  $J = 9.3$  Hz, 2H), 2.26 - 2.08 (m, 2H), 2.00 (dtd,  $J = 13.3, 9.0, 7.1$  Hz, 1 H), 1.94 - 1.81 (m, 1 H), 1.01 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H).

Los siguientes compuestos se sintetizan de forma análoga al método descrito en el ejemplo 2 a partir de ácido ((1S,3R)-3-[5-(4-bromo-fenil)-[1,2,3]triazol-1-il]-ciclopentanocarboxílico (7) (ejemplo 3.4) y un derivado de ácido arilborónico apropiado:

5

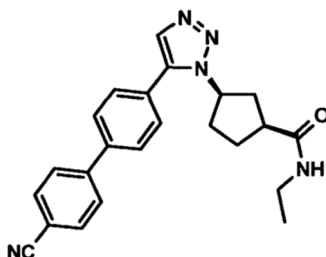
Etilamida del ácido (1S,3R)-3-[5-(4'-cloro-bifenil-4-il)-[1,2,3]triazol-1-il]-ciclopentanocarboxílico ("A14")



LC/MS: M+H 395;  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  7.95 - 7.83 (m, 3H), 7.83 - 7.73 (m, 3H), 7.59 (dd,  $J = 18.2, 7.9$  Hz, 4H), 5.09 - 4.51 (m, 1H), 3.14 - 2.97 (m, 2H), 2.69 (t,  $J = 9.1$  Hz, 1 H), 2.34 (t,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 2.28 - 2.07 (m, 2H), 2.08 - 1.94 (m, 1 H), 1.96 - 1.72 (m, 1 H), 1.12 - 0.94 (m, 3H);

10

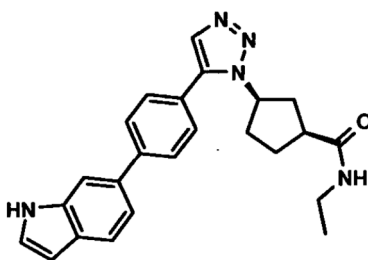
Etilamida del ácido (1S,3R)-3-[5-(4'-ciano-bifenil-4-il)-[1,2,3]triazol-1-il]-ciclopentanocarboxílico ("A15")



LC/MS: M+H 386;  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  7.97 (s, 4H), 7.93 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.89 (s, 1 H), 7.78 (t,  $J = 5.3$  Hz, 1 H; NH), 7.65 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 4.88 (p,  $J = 8.1$  Hz, 1 H), 3.14 - 2.99 (m, 2H), 2.68 (p,  $J = 8.7$  Hz, 1 H), 2.33 (t,  $J = 8.9$  Hz, 2H), 2.25 - 2.07 (m, 2H), 2.06 - 1.92 (m, 1 H), 1.91 - 1.80 (m, 1 H), 1.01 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H);

15

Etilamida del ácido (1S,3R)-3-[5-[4-(1H-indol-6-il)-fenil]-[1,2,3]triazol-1-il]-ciclopentanocarboxílico ("A16")



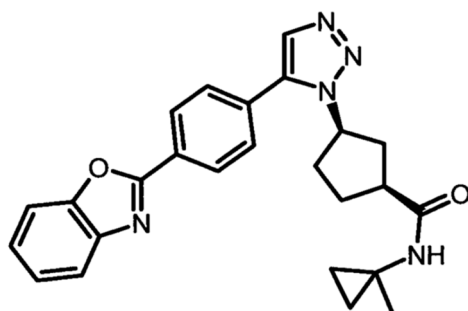
LC/MS: 400 (M+H);  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  11.22 (s, 1 H), 7.90 - 7.82 (m, 3H), 7.79 (t,  $J = 4.9$  Hz, 1 H), 7.72 (s, 1 H), 7.65 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1 H), 7.57 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2H), 7.46 - 7.32 (m, 2H), 6.47 (s, 1 H), 4.90 (p,  $J = 8.2$  Hz, 1 H), 3.08 (p,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 2.70 (p,  $J = 9.1$  Hz, 1 H), 2.34 (t,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 2.26 - 2.08 (m, 2H), 2.08 - 1.94 (m, 1 H), 1.94 - 1.80 (m, 1 H), 1.01 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H).

20

Los siguientes compuestos se sintetizan a partir del ácido (1S,3R)-3-[5-(4-bromo-fenil)-[1,2,3]triazol-1-il]-ciclopentanocarboxílico (6) (ejemplo 3.3) de forma análoga a los métodos descritos en 3.4 - 3.5 (ejemplo 3):

25

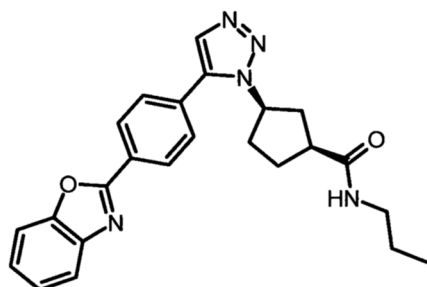
(1-metil-ciclopropil)-amida del ácido (1S,3R)-3-[5-(4-benzoxazol-2-il-fenil)-[1,2,3]triazol-1-il]-ciclopentanocarboxílico ("A17"):



LC/MS: 428 (M+H);

$^1\text{H}$  RMN (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.35 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H), 8.00 (s, 1H; NH), 7.96 (s, 1 H), 7.89 - 7.81 (m, 2H), 7.77 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H), 7.51 - 7.41 (m, 2H), 4.89 (p,  $J = 7.8$  Hz, 1 H), 2.61 (dq,  $J = 10.3, 8.2$  Hz, 1 H), 2.37 - 2.24 (m, 2H), 2.22 - 2.08 (m, 2H), 2.02 - 1.90 (m, 1 H), 1.90 - 1.76 (m, 1 H), 1.25 (s, 2H), 0.62 - 0.53 (m, 2H), 0.53 - 0.42 (m, 2H).

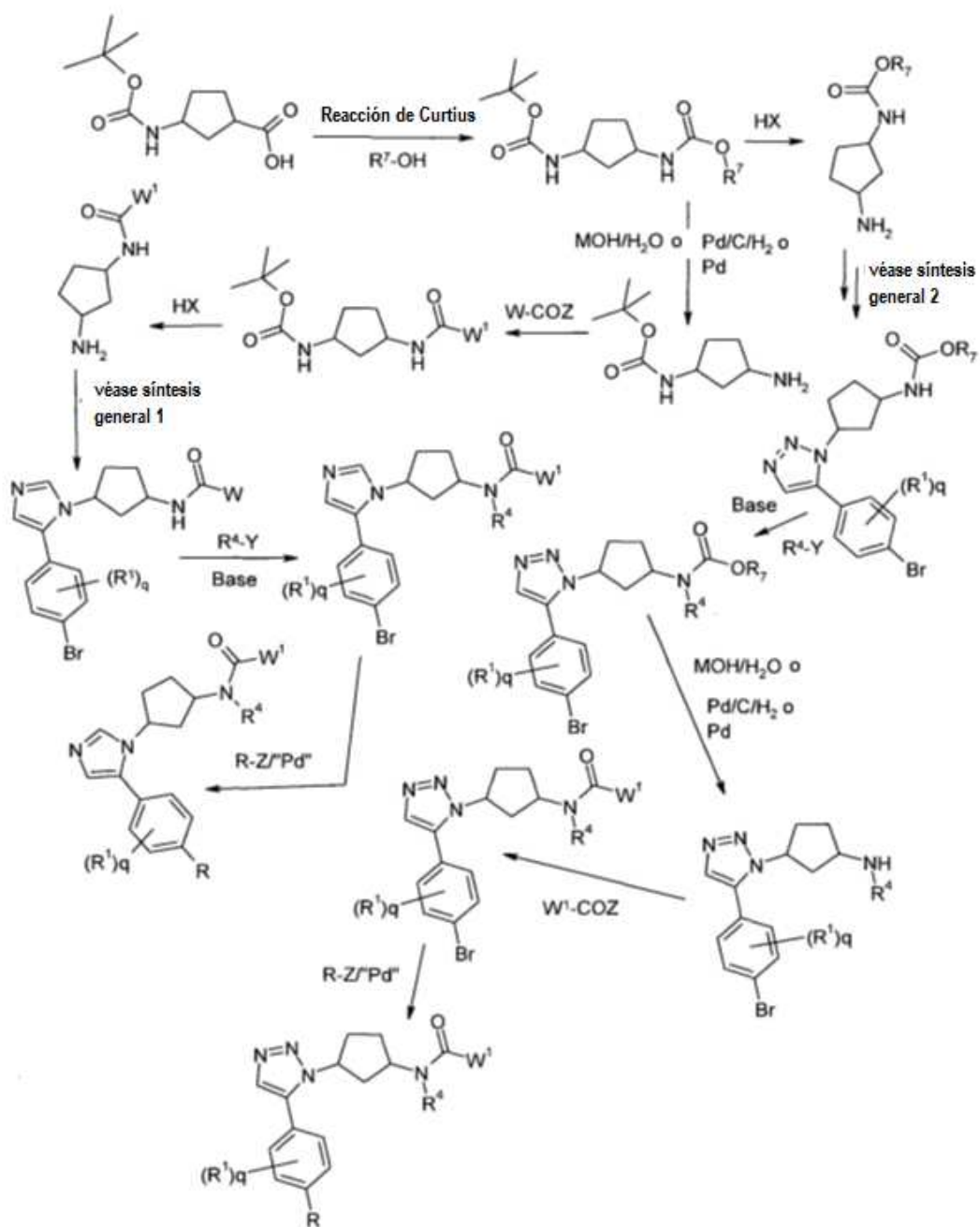
- 5 Propilamida del ácido (1S,3R)-3-[5-(4-benzoxazol-2-il-fenil)-[1,2,3]triazol-1-il]-ciclopentanocarboxílico ("A18"):



LC/MS: 416 (M+H);

$^1\text{H}$  RMN (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.35 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.96 (s, 1H), 7.88 - 7.81 (m, 2H), 7.77 (d,  $J = 8.4$  Hz, 3H; 2H + NH), 7.51 - 7.39 (m, 2H), 4.92 (p,  $J = 8.0$  Hz, 1 H), 3.01 (q,  $J = 6.9$  Hz, 2H), 2.76 - 2.66 (m, 1 H), 2.39 - 2.31 (m, 2H), 2.26 - 2.12 (m, 2H), 2.05 - 1.95 (m, 1 H), 1.93 - 1.82 (m, 1 H), 1.40 (q,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 0.83 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H).

- 10 Síntesis general 3



R<sup>7</sup> = metilo, etilo, bencilo o alilo;

HX: HCl, CF<sub>3</sub>COOH

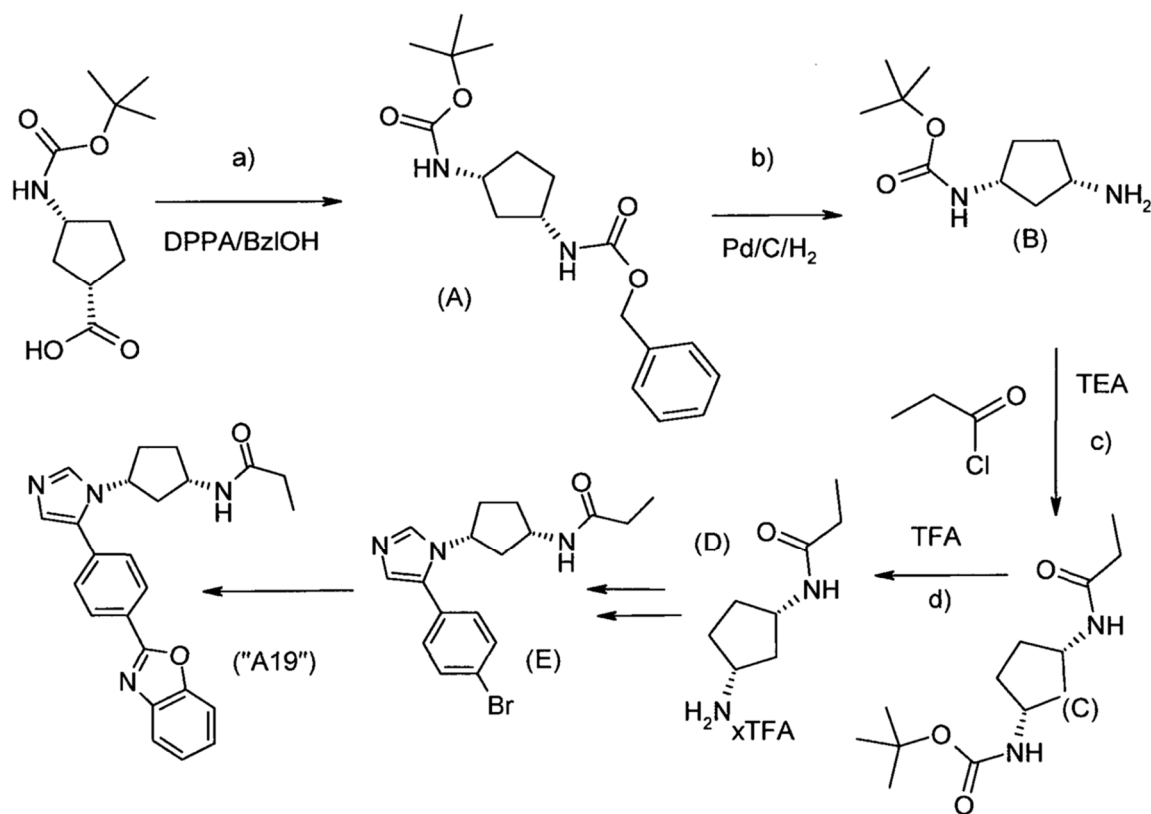
MOH : LiOH, NaOH, KOH

5 Z: H o derivado de ácido borónico

"Pd": Catalizador de Pd

#### Ejemplo 4

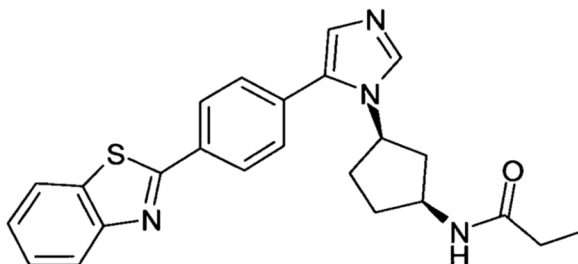
N-((1S,3R)-3-[5-(4-benzoxazol-2-il-fenil)-imidazol-1-il]-ciclopentil)-propionamida ("A19")



- 4.1 Se agitaron ácido (1S,3R)-3-tert-butoxicarbonil-amino-ciclopentanocarboxílico (1.0 g; 4.36 mmol), difenilfosforilazida (DPPA) (1.24 g; 4.36) y trietilamina (0.6 ml; mmol) en 30 ml de tolueno a 80°C durante 1 hora. Se añadió alcohol bencílico (BzIOH) (0.45 ml, 4.36 mmol) a la mezcla, que se agitó a 110°C durante 14 horas. La mezcla se evaporó, el residuo se disolvió en solución acuosa de hidrogenocarbonato de sodio al 10% (10 ml) y se extrajo 3 veces con acetato de etilo (10 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró, se evaporó hasta sequedad y el residuo se purificó por cromatografía instantánea (n-heptano:acetato de etilo=80:20) para dar 0.75 g (48.2%) éster bencílico del ácido ((1S,3R)-3-tert-butoxicarbonil-amino-ciclopentil)-carbámico (A) en forma de un sólido beige; LC/MS: 235 (M+H-BOC).
- 5 4.2 Una mezcla de éster bencílico del ácido [(1S,3R)-3-(tert-butoxicarbonil-metil-amino)-ciclo-pentil]-carbámico (A) (0.75 g, 2.24 mmol) y Pd al 5%/C (200 mg) en tetrahidrofurano (9 mL) se hidrogenó durante 15.5 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y se concentró para dar éster tert-butílico del ácido ((1R,3S)-3-amino-ciclopentil)-carbámico (B) (0.43 g, 95.7%) en forma de un aceite marrón pálido; LC/MS: 145 (M+H-t-Bu).
- 15 4.3 A la solución enfriada (0°C) de éster tert-butílico del ácido ((1R,3S)-3-amino-ciclopentil)-carbámico (B) (0.43 g, 2.15 mmol) y trietilamina (0.56 ml, 4.3 mmol) en diclorometano (40 ml) se añade gota a gota cloruro de propionilo (0.22 g, 2.36 mmol) disuelto en diclorometano (10 ml). La mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente, se lavó con solución de NaHCO<sub>3</sub> al 5% (10 ml) y salmuera (10 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se evaporó hasta sequedad. El residuo se purifica por cromatografía instantánea para dar éster tert-butílico del ácido ((1R,3S)-3-propionil-amino-ciclopentil)-carbámico (C) (0.45 g 81.8%) en forma de un sólido blanco; LC/MS: 157 (M+H-BOC).
- 20 4.4 Al éster tert-butílico del ácido ((1R,3S)-3-propionil-amino-ciclopentil)-carbámico (C) (0.45 g, 1.75 mmol) en 15 ml de diclorometano se añadió ácido trifluoroacético (3 ml, 39 mmol). La solución se agitó 3 horas a temperatura ambiente y luego se redujo a sequedad bajo vacío para proporcionar 0.68 g (100%) de trifluoroacetato de N-((1S,3R)-3-amino-ciclopentil)-propionamida (D) como un polvo de color amarillo pálido; LC/MS: 157 (M+H).
- 25 4.5 Partiendo del trifluoroacetato de N-((1S,3R)-3-amino-ciclopentil)-propionamida (D) y siguiendo la secuencia de reacción 1.3 – 1.4 (ejemplo 1) como se ha descrito anteriormente en el ejemplo (1) conduce a N-((1S,3R)-3-[5-(4-bromo-fenil)-imidazol-1-il]-ciclopentil)-propionamida (E); LC/MS: 362-364 (M+H).
- 30 4.6 El tratamiento de N-((1S,3R)-3-[5-(4-bromo-fenil)-imidazol-1-il]-ciclopentil)-propionamida (E) con benzoxazol de forma análoga al método 1.5 (ejemplo 1) conduce a N-((1S,3R)-3-[5-(4-benzoxazol-2-il-fenil)-imidazol-1-il]-ciclopentil)-propionamida ("A19") como aceite incoloro; LC/MS: 401 (M+H); <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.29 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 8.05 (s, 1H), 7.90 (d, J = 7.2 Hz, 1 H; NH), 7.86 - 7.80 (m, 2H), 7.67 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.44 (pd, J = 7.4, 1.5 Hz, 2H), 7.14 (s, 1H), 4.63 (p, J = 7.9 Hz, 1 H), 4.09 (h, J = 7.3 Hz, 1 H), 2.59 - 2.49 (m, 1 H), 2.16 - 2.02 (m, 3H), 2.01 - 1.84 (m, 2H), 1.78 - 1.61 (m, 2H), 0.99 (t, J = 7.6 Hz, 3H).

**Ejemplo 5**

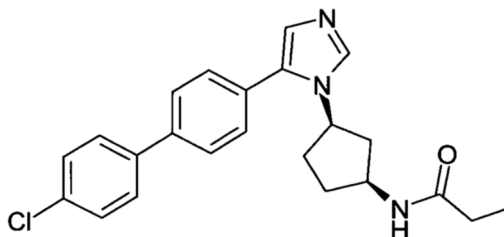
N-((1S,3R)-3-[5-(4-benzotiazol-2-il-fenil)-imidazol-1-il]-ciclopentil)-propionamida ("A20")



- 5 El tratamiento de N-((1S,3R)-3-[5-(4-bromo-fenil)-imidazol-1-il]-ciclopentil)-propionamida (E) con benzotiazol de forma análoga al método 1.5 (ejemplo 1) conduce a N-((1S,3R)-3-[5-(4-benzotiazol-2-il-fenil)-imidazol-1-il]-ciclopentil)-propionamida ("A20"); LC/MS: 417 (M+H); <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  8.21 - 8.14 (m, 3H), 8.09 (d, J = 7.9 Hz, 1 H), 8.04 (s, 1 H), 7.90 (d, J = 7.2 Hz, 1 H; NH), 7.57 (td, J = 8.3, 7.8, 1.2 Hz, 1 H), 7.48 (td, J = 7.8, 1.1 Hz, 1H), 7.12 (s, 1 H), 4.62 (p, J = 7.9 Hz, 1H), 4.09 (h, J = 7.4 Hz, 1 H), 2.56 - 2.50 (m, 1 H), 2.15 - 2.03 (m, 3H), 2.03 - 1.81 (m, 2H), 1.79 - 1.60 (m, 2H), 0.99 (t, J = 7.6 Hz, 3H).

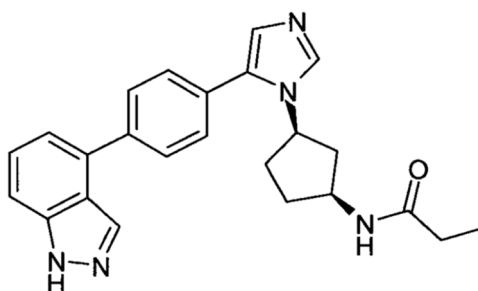
- 10 Los siguientes compuestos se sintetizan de forma análoga al método descrito en el ejemplo 2 a partir de N-((1S,3R)-3-[5-(4-bromo-fenil)-imidazol-1-il]-ciclopentil)-propionamida (E) y un derivado de ácido arilborónico apropiado:

N-((1S,3R)-3-[5-(4'-cloro-bifenil-4-il)-imidazol-1-il]-ciclopentil)-propionamida ("A21")



- 15 LC/MS: 394 (M+H); <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  7.96 (s, 1 H), 7.90 (d, J = 7.2 Hz, 1 H; NH), 7.81 - 7.71 (m, 4H), 7.54 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.50 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.00 (s, 1 H), 4.56 (p, J = 7.9 Hz, 1 H), 4.07 (h, J = 7.4 Hz, 1 H), 2.49 - 2.40 (m, 1 H), 2.07 (q, J = 7.6 Hz, 3H), 2.01 - 1.80 (m, 2H), 1.80 - 1.60 (m, 2H), 0.99 (t, J = 7.6 Hz, 3H);

N-((1S,3R)-3-[5-[4-(1H-indazol-4-il)-fenil]-imidazol-1-il]-ciclopentil)-propionamida ("A22")

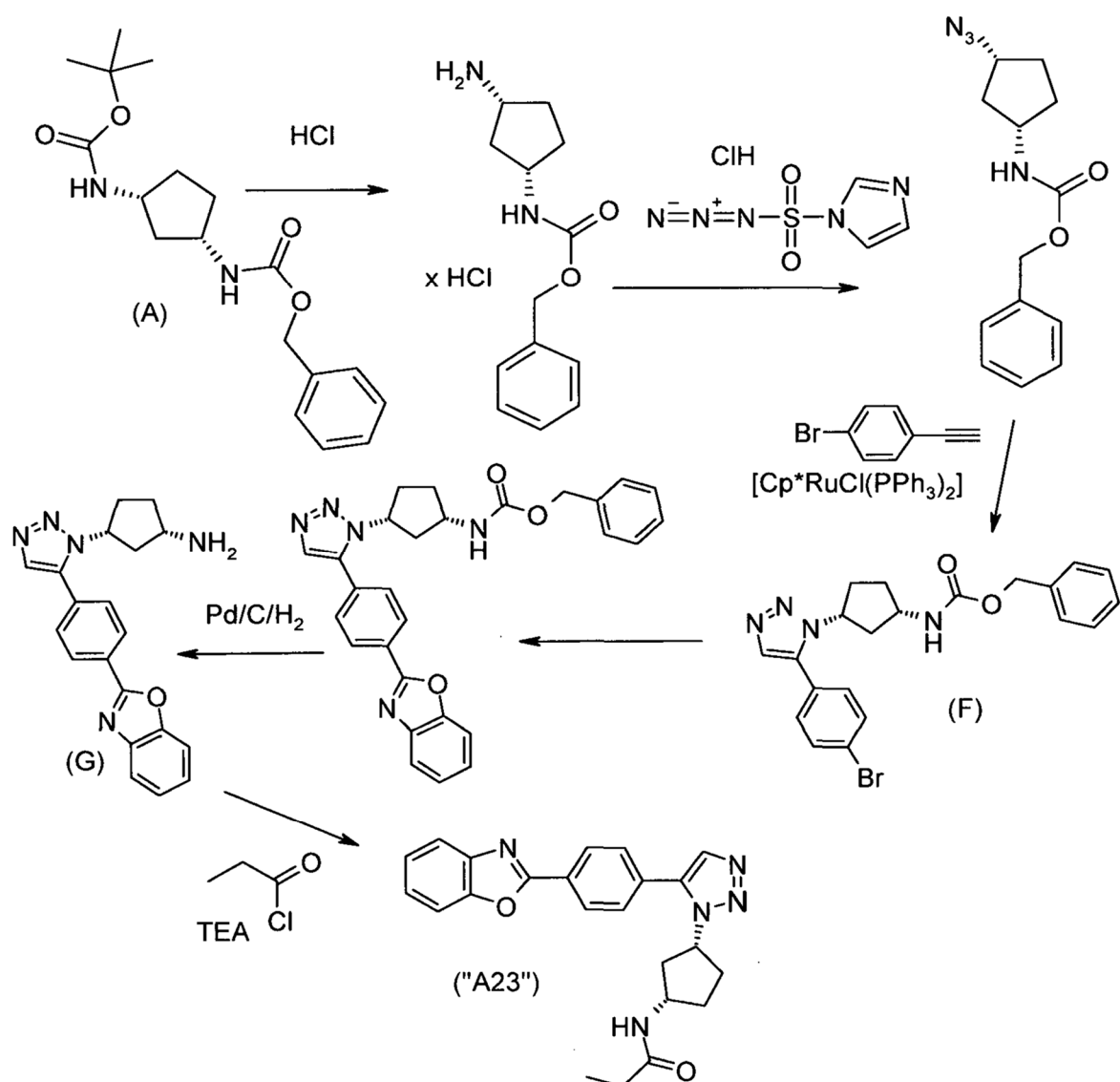


- 20 LC/MS: 400 (M+H); <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  13.24 (s, 1H; NH), 8.23 (s, 1H), 7.98 (s, 1 H), 7.92 (d, J = 7.2 Hz, 1 H; NH), 7.84 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.56 (dd, J = 8.2, 4.7 Hz, 3H), 7.49 - 7.42 (m, 1 H), 7.29 (d, J = 6.8 Hz, 1 H), 7.04 (s, 1 H), 4.62 (p, J = 7.9 Hz, 1 H), 4.09 (h, J = 7.4 Hz, 0H), 2.56 - 2.50 (m, 1 H), 2.19 - 2.10 (m, 1 H), 2.08 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 2.03 - 1.86 (m, 2H), 1.80 - 1.63 (m, 2H), 1.00 (t, J = 7.6 Hz, 3H).

**Ejemplo 6**

N-((1S,3R)-3-[5-(4-benzoxazol-2-il-fenil)-[1,2,3]triazol-1-il]-ciclopentil)-propionamida (A23)





6.1 El tratamiento del éster bencílico del ácido ((1S,3R)-3-tert-butoxicarbonilamino-ciclopentil)-carbámico (A) (ejemplo 4.1) con HCl 4N en dioxano de forma análoga al método 3.1 (ejemplo 3) conduce a ((1S,3R)-3-amino-ciclopentil)-carbámico; LC/MS: 235 (M+H).

5 6.2 El tratamiento del clorhidrato del éster bencílico del ácido ((1S,3R)-3-amino-ciclopentil)-carbámico (ejemplo 6.1) con clorhidrato de imidazol-1-sulfonilazida y sulfato de cobre(II) de forma análoga al método 3.2 (ejemplo 3) conduce a éster bencílico del ácido ((1S,3R)-3-azido-ciclopentil)-carbámico; LC/MS: 233 (M+H-N<sub>2</sub>).

10 6.3 El tratamiento del éster bencílico del ácido ((1S,3R)-3-azido-ciclopentil)-carbámico (ejemplo 6.2) con 1-bromo-4-etinilbenceno y [Cp\**RuCl*(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>] de forma análoga al método 3.3 (ejemplo 3) conduce al éster bencílico del ácido ((1S,3R)-3-[5-(4-bromofenil)-[1,2,3]triazol-1-il]-ciclopentil)-carbámico (F); LC/MS: 441-443 (M+H).

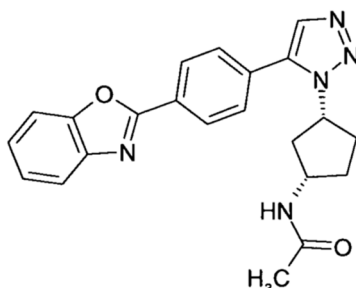
6.4 El tratamiento del éster bencílico del ácido ((1S,3R)-3-[5-(4-bromo-fenil)-[1,2,3]triazol-1-il]-ciclopentil)-carbámico (F) con benzoxazol de forma análoga al método 1.5 (ejemplo 1) conduce a ((1S,3R)-3-[5-(4-benzoxazol-2-il-fenil)-[1,2,3] triazol-1-il]-ciclopentil)-carbámico en forma de cristales de color marrón claro; LC/MS: 480 (M+H).

15 6.5 La hidrogenación del éster bencílico del ácido ((1S,3R)-3-[5-(4-benzoxazol-2-il-fenil)-[1,2,3]triazol-1-il]-ciclopentil)-carbámico de forma análoga al método 4.2 (ejemplo 4) conduce a (1S,3R)-3-[5-(4-benzoxazol-2-il-fenil)-[1,2,3]triazol-1-il]-ciclopentilamina (G); LC/MS: 345 (M+H).

20 6.6 El tratamiento de (G) (ejemplo 6.5) con cloruro de propionilo de forma análoga al método 4.3 (ejemplo 4) conduce a N-((1S,3R)-3-[5-(4-benzoxazol-2-il-fenil)-[1,2,3]triazol-1-il]-ciclopentil)-propionamida (A23) como una espuma blanca; LC/MS: 402 (M+H); <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.36 (d, J = 8.5 Hz, 0H), 7.98 (s, 1 H), 7.96 (d, J = 7.4 Hz, 1 H; NH), 7.88 - 7.81 (m, 2H), 7.76 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.51 - 7.42 (m, 2H), 4.94 (q, J = 7.8 Hz, 1 H), 4.16 (h, J = 7.6 Hz, 1 H), 2.57 - 2.51 (m, 1 H), 2.17 (qd, J = 7.8, 7.2, 2.2 Hz, 2H), 2.10 - 2.01 (m, 3H), 1.96 (dq, J = 13.4, 6.9 Hz, 1 H), 1.78

(dq,  $J = 12.5, 8.3$  Hz, 1 H).

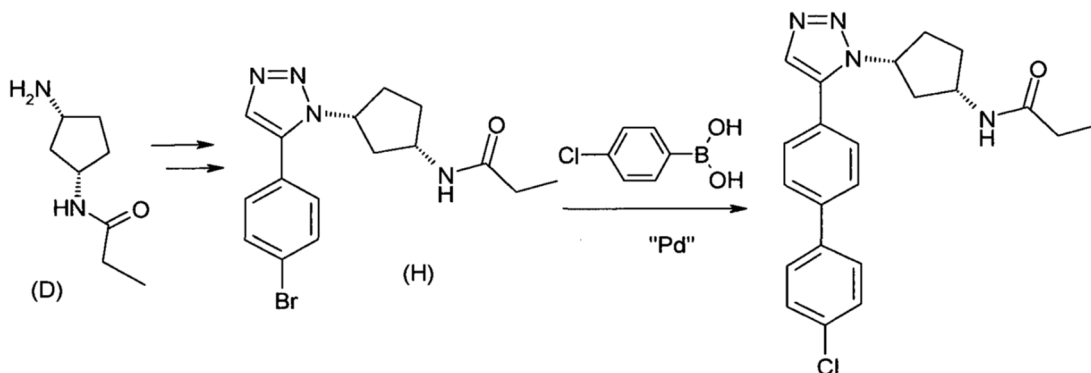
N-(((1S,3R)-3-[5-(4-benzoxazol-2-il-fenil)-[1,2,3]triazol-1-il]-ciclopentil)-acetamida ("A24")



5 El tratamiento de (G) (ejemplo 6.5) con cloruro de acetilo de forma análoga al método 4.3 (ejemplo 4) conduce a N-((1S,3R)-3-[5-(4-benzoxazol-2-il-fenil)-[1,2,3]triazol-1-il]-ciclopentil)-acetamida ("A24") como una espuma blanca; LC/MS: 388 (M+H);  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.36 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H), 8.05 (d,  $J = 7.4$  Hz, 1 H; NH), 7.98 (s, 1 H), 7.88 - 7.81 (m, 2H), 7.76 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H), 7.50 - 7.43 (m, 2H), 4.94 (p,  $J = 7.9$  Hz, 1 H), 4.14 (h,  $J = 7.6$  Hz, 1 H), 2.59 - 2.51 (m, 1 H), 2.21 - 2.11 (m, 2H), 2.06 (dt,  $J = 12.9, 8.8$  Hz, 1 H), 1.96 (dq,  $J = 13.6, 6.8$  Hz, 1 H), 1.80 (s, 3H), 1.79 - 1.73 (m, 1 H).

## 10 Ejemplo 7

N-((1S,3R)-3-[5-(4'-cloro-bifenil-4-il)-[1,2,3]triazol-1-il]-ciclopentil)-propionamida ("A25")



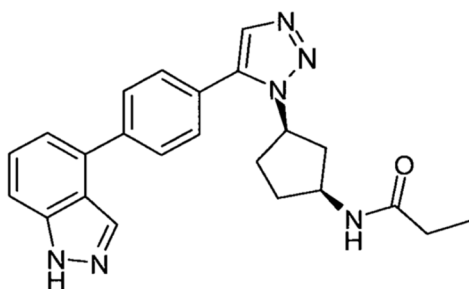
15 7.1 Partiendo del trifluoroacetato de N-((1S,3R)-3-amino-ciclopentil)-propionamida (D) (ejemplo 4.4) y siguiendo la secuencia de reacción 6.2 - 6.3 (ejemplo 6) se obtiene N-((1S,3R)-3-[5-(4-bromo-fenil)-[1,2,3]triazol-1-il]-ciclopentil)-propionamida (H); LC/MS: 364 (M+H).

7.2 La N-((1S,3R)-3-[5-(4'-cloro-bifenil-4-il)-[1,2,3]triazol-1-il]-ciclopentil)-propionamida ("A25") se sintetizó de forma análoga al método descrito en el ejemplo 2 a partir de N-((1S,3R)-3-[5-(4-bromo-fenil)-[1,2,3]triazol-1-il]-ciclopentil)-propionamida (H) (ejemplo 7.1) y ácido 4-clorofenilborónico; LC/MS: 395 (M+H);

20 "A25":  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.97 (d,  $J = 7.4$  Hz, 1 H; NH), 7.89 (s, 1 H), 7.85 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H), 7.78 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 7.60 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H), 7.56 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H), 4.90 (p,  $J = 7.9$  Hz, 1 H), 4.14 (h,  $J = 7.7$  Hz, 1 H), 2.21 - 2.11 (m, 2H), 2.12 - 2.02 (m, 3H), 1.96 (dq,  $J = 13.7, 7.0$  Hz, 1 H), 1.78 (dq,  $J = 12.5, 8.1$  Hz, 1 H), 0.99 (t,  $J = 7.6$  Hz, 3H).

25 Los siguientes compuestos se sintetizan de forma análoga al método descrito en el ejemplo 7.2 a partir de N-((1S,3R)-3-[5-(4-bromo-fenil)-[1,2,3]triazol-1-il]-ciclopentil)-propionamida (H) (ejemplo 7.1) y un derivado de ácido arilborónico apropiado:

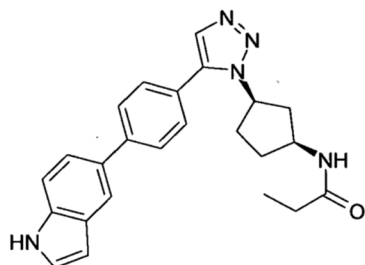
N-((1S,3R)-3-[5-[4-(1H-indazol-4-il)-fenil]-[1,2,3]triazol-1-il]-ciclopentil)-propionamida ("A26")



LC/MS : 401 (M+H);

5  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  13.30 (br. s, 1 H; NH), 8.24 (d,  $J = 1.0$  Hz, 1 H), 7.97 (d,  $J = 7.4$  Hz, 1 H; NH), 7.92 (t,  $J = 4.1$  Hz, 3H), 7.66 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.60 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1 H), 7.48 (dd,  $J = 8.3, 7.1$  Hz, 1 H), 7.32 (d,  $J = 6.4$  Hz, 1 H), 4.96 (p,  $J = 7.7$  Hz, 1 H), 4.17 (h,  $J = 7.0$  Hz, 1 H), 2.60 - 2.51 (m, 1 H), 2.19 (q,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 2.14 - 2.03 (m, 3H), 1.98 (dq,  $J = 13.7, 6.9$  Hz, 1 H), 1.87 - 1.72 (m, 1 H), 0.99 (t,  $J = 7.6$  Hz, 3H);

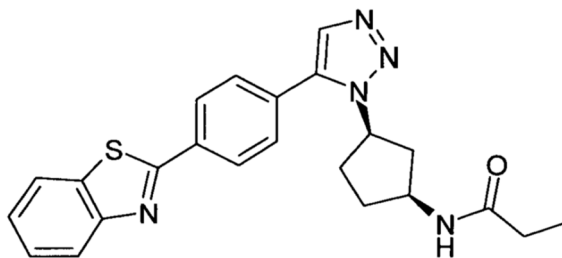
N-((1S,3R)-3-[5-[4-(1H-indol-5-yl)-fenil]-[1,2,3]triazol-1-il]-ciclopentil)-propionamida ("A27")



LC/MS : 400 (M+H);

10  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11.20 (s, 1 H; NH), 7.99 (d,  $J = 7.4$  Hz, 1 H; NH), 7.90 (s, 1 H), 7.87 (s, 1 H), 7.84 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 7.55 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 7.51 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1 H), 7.46 (dd,  $J = 8.5, 1.7$  Hz, 1 H), 7.42 - 7.36 (m, 1H), 6.51 (ddd,  $J = 2.9, 1.8, 0.8$  Hz, 1 H), 4.93 (p,  $J = 7.8$  Hz, 1 H), 4.15 (h,  $J = 7.6$  Hz, 1 H), 2.58 - 2.50 (m, 1 H), 2.22 - 2.11 (m, 2H), 2.11 - 2.02 (m, 3H), 1.96 (dq,  $J = 13.6, 6.9$  Hz, 1 H), 1.79 (dq,  $J = 12.5, 8.3$  Hz, 1 H), 0.99 (t,  $J = 7.6$  Hz, 3H);

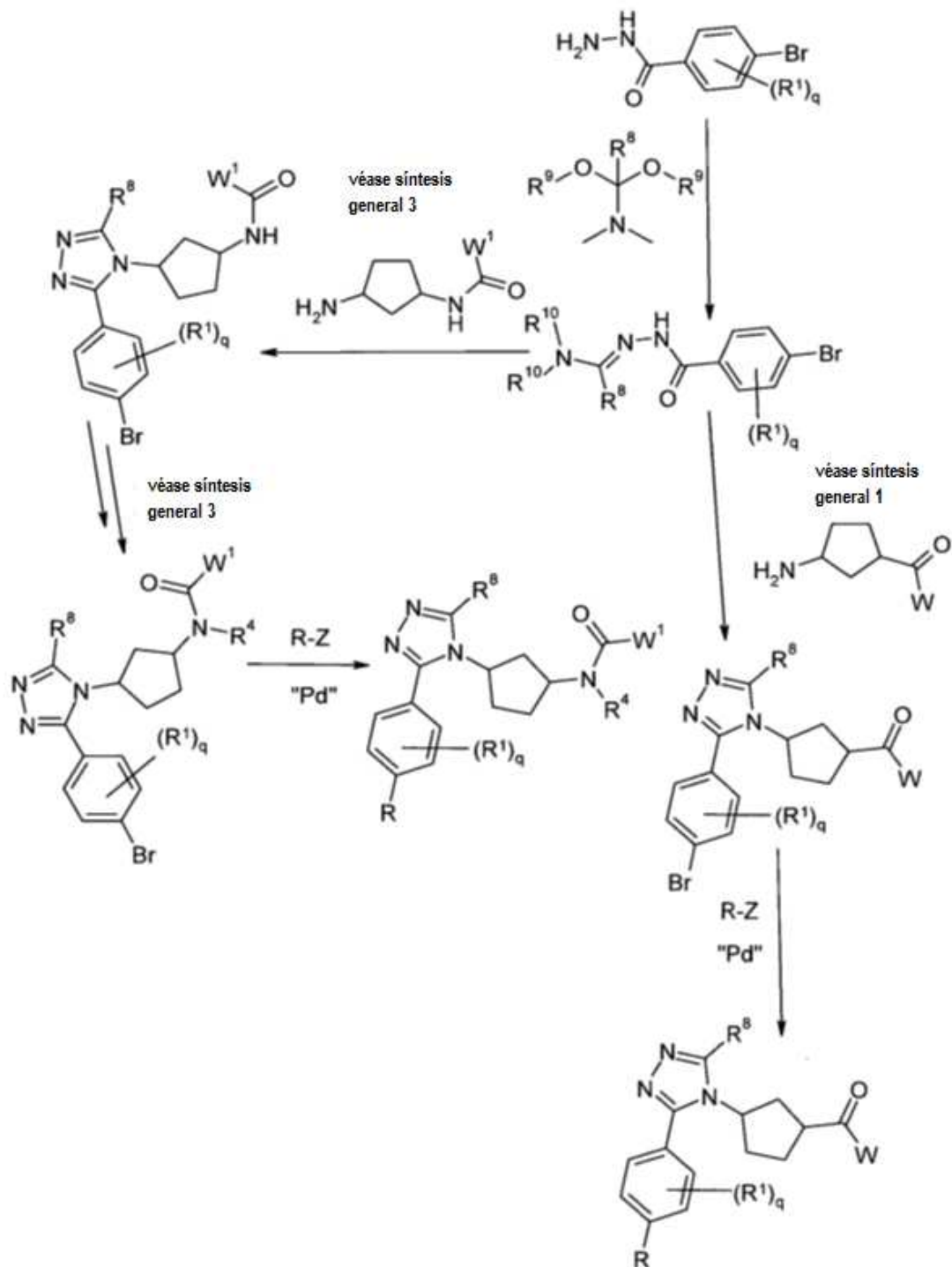
N-((1S,3R)-3-[5-[4-(benzotiazol-2-yl)-fenil]-[1,2,3]triazol-1-il]-ciclopentil)-propionamida ("A28")



15 El tratamiento de N-((1S,3R)-3-[5-(4-bromo-fenil)-[1,2,3]triazol-1-il]-ciclopentil)-propionamida (H) (ejemplo 7.1) con benzotiazol de forma análoga al método 1.5 (ejemplo 1) conduce a N-((1S,3R)-3-[5-(4-benzotiazol-2-yl)-fenil]-[1,2,3]triazol-1-il]-ciclopentil)-propionamida ("A28"); LC/MS: 418 (M+H);

20  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.26 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 8.20 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1 H), 8.12 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1 H), 7.99 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1 H; NH), 7.97 (s, 1 H), 7.72 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 7.59 (t,  $J = 7.7$  Hz, 1 H), 7.51 (t,  $J = 8.0$  Hz, 1 H), 4.94 (p,  $J = 7.8$  Hz, 1 H), 4.15 (h,  $J = 7.6$  Hz, 1 H), 2.57 - 2.51 (m, 1 H), 2.24 - 2.12 (m, 2H), 2.12 - 2.00 (m, 3H), 1.96 (dq,  $J = 13.6, 6.9$  Hz, 1 H), 1.85 - 1.69 (m, 1 H), 0.99 (t,  $J = 7.6$  Hz, 3H).

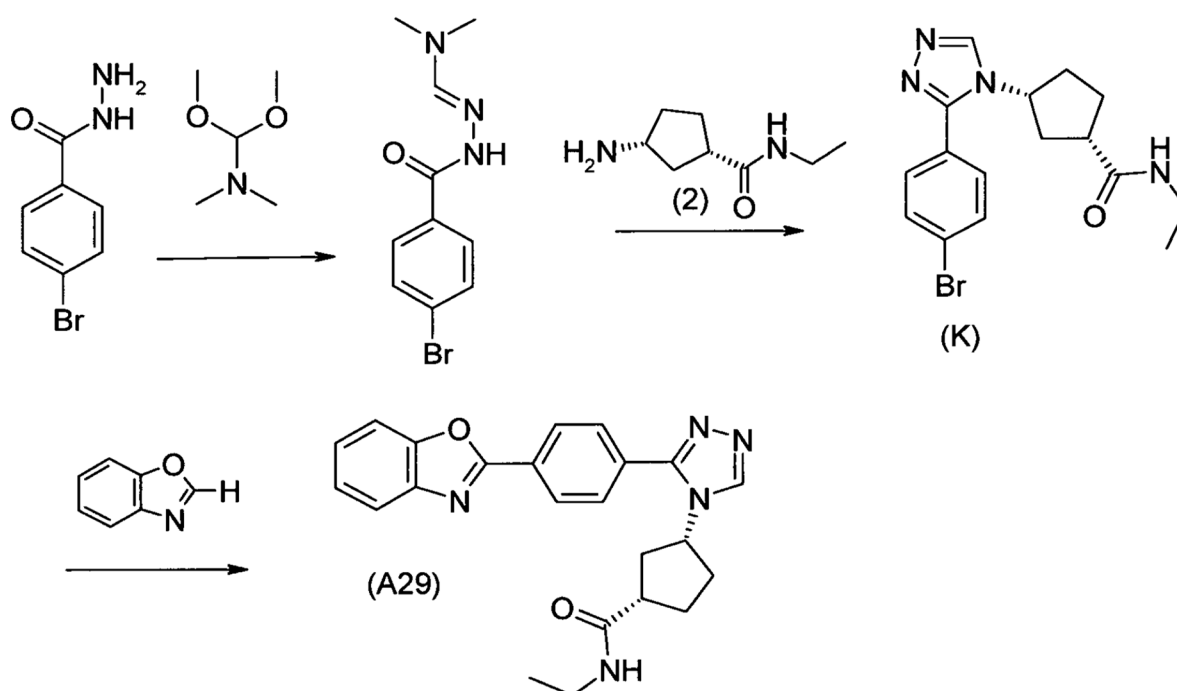
Síntesis general 4: Síntesis de derivados de 1,2,4-triazol



R<sup>9</sup> = metilo, etilo, butilo, isopropilo, fenilo o bencilo

**Ejemplo 8**

Etilamida del ácido (1S,3R)-3-[3-(4-benzoxazol-2-il-fenil)-[1,2,4]triazol-4-il]-ciclopentanocarboxílico ("A29"):



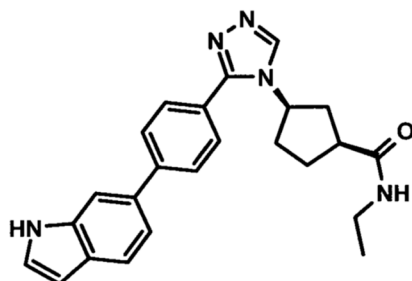
8.1 Se sintetizó la etilamida del ácido (1S,3R)-3-[3-(4-bromo-fenil)-[1,2,4]triazol-4-il]-ciclopentanocarboxílico (K) a partir de hidrazida del ácido 4-bromo-benzoico, dimetoximetil-dimetil-amina y etilamida del ácido (1S,3R)-3-amino-ciclopentanocarboxílico (2) (ejemplo 1.2) de acuerdo con la bibliografía (M.J. Stocks et al., Org. Letters, 2004 Vol 6 (17) 2969- 2971); LC/MS: 364 (M+H).

8.2 El tratamiento de la etilamida del ácido (1S,3R)-3-[3-(4-bromo-fenil)-[1,2,4] triazol-4-il]-ciclopentanocarboxílico (K) con benzoxazol de forma análoga al método 1.5 (ejemplo 1) conduce a la etilamida del ácido (1S,3R)-3-[3-(4-benzoxazol-2-il-fenil)-[1,2,4]triazol-4-il]-ciclopentanocarboxílico ("A29"); LC/MS: 402 (M+H);

$^1\text{H}$  RMN (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.00 (s, 1 H), 8.37 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 2H), 7.89 (d,  $J$  = 8.5 Hz, 2H), 7.88 - 7.79 (m, 3H), 7.53 - 7.38 (m, 2H), 4.68 (p,  $J$  = 7.6 Hz, 1 H), 3.14 - 3.04 (m, 2H), 2.77 - 2.65 (m, 1 H), 2.38 (dt,  $J$  = 13.0, 7.9 Hz, 1 H), 2.20 - 2.07 (m, 1 H), 2.09 - 1.78 (m, 4H), 1.02 (t,  $J$  = 7.2 Hz, 3H).

Los siguientes compuestos se sintetizan de forma análoga al método descrito en el ejemplo 7.2 a partir de etilamida del ácido (1S,3R)-3-[3-(4-bromo-fenil)-[1,2,4]triazol-4-il]-ciclopentanocarboxílico (K) (ejemplo 8.1) y un derivado de ácido arilborónico apropiado:

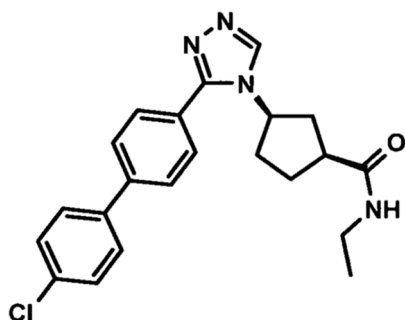
Etilamida del ácido (1S,3R)-3-[3-[4-(1H-indol-6-il)-fenil]-[1,2,4]triazol-4-il]-ciclopentano-carboxílico ("A30"):



LC/MS: 400 (M+H);

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11.22 (s, 1 H; NH), 8.97 (s, 1 H), 7.95 - 7.76 (m, 3H), 7.73 (s, 1 H), 7.70 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 2H), 7.66 (d,  $J$  = 8.2 Hz, 1 H), 7.43 - 7.36 (m, 2H), 6.47 (ddd,  $J$  = 2.9, 1.9, 0.9 Hz, 1 H), 4.72 - 4.61 (m, 1 H), 3.09 (qd,  $J$  = 7.2, 5.4 Hz, 2H), 2.78 - 2.64 (m, 1 H), 2.44 - 2.30 (m, 1 H), 2.21 - 2.08 (m, 1 H), 2.08 - 1.80 (m, 4H), 1.02 (t,  $J$  = 7.2 Hz, 3H);

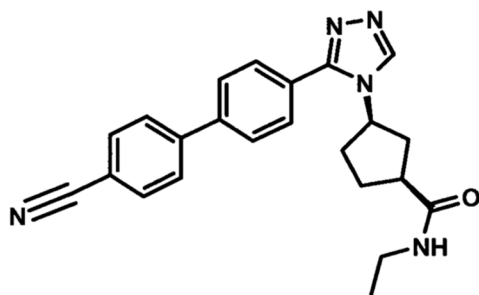
Etilamida del ácido (1S,3R)-3-[3-(4'-cloro-bifenil-4-il)-[1,2,4]triazol-4-il]-ciclopentanocarboxílico ("A31"):



LC/MS: 395 (M+H);

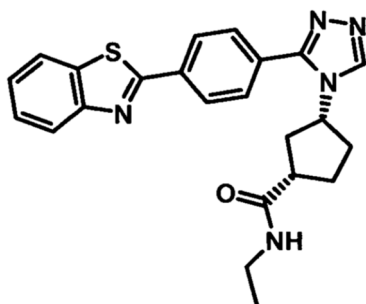
$^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.95 (s, 1H), 7.86 (d,  $J$  = 8.5 Hz, 2H), 7.84 (d,  $J$  = 5.7 Hz, 1H; NH), 7.79 (d,  $J$  = 8.6 Hz, 2H), 7.72 (d,  $J$  = 8.5 Hz, 2H), 7.56 (d,  $J$  = 8.6 Hz, 2H), 4.63 (p,  $J$  = 7.7 Hz, 1 H), 3.09 (qd,  $J$  = 7.2, 5.4 Hz, 2H), 2.77 - 2.62 (m, 1 H), 2.43 - 2.28 (m, 1 H), 2.19 - 2.06 (m, 1 H), 2.06 - 1.75 (m, 4H), 1.02 (t,  $J$  = 7.2 Hz, 3H);

5 Etilamida del ácido (1S,3R)-3-[3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-[1,2,4]triazol-4-il]-ciclopentanocarboxílico ("A32"):



LC/MS: 386 (M+H);

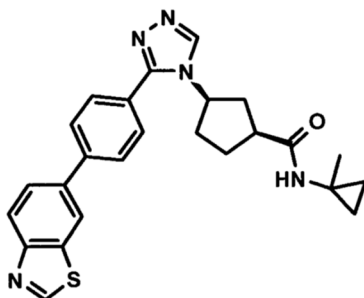
Etilamida del ácido (1S,3R)-3-[3-(4-benzotiazol-2-il-fenil)-[1,2,4]triazol-4-il]-ciclopentanocarboxílico ("A33"):



LC/MS: 418 (M+H);

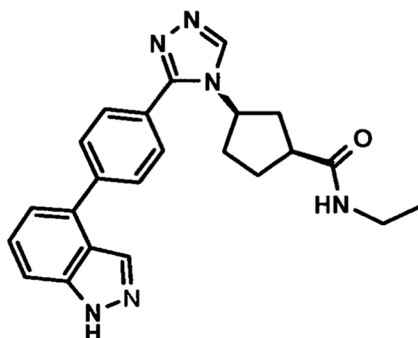
10  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.01 (s, 1 H), 8.27 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 2H), 8.21 (d,  $J$  = 7.9 Hz, 1 H), 8.12 (d,  $J$  = 7.9 Hz, 1 H), 7.88 (t,  $J$  = 5.5 Hz, 1 H; NH), 7.85 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 2H), 7.59 (ddd,  $J$  = 8.3, 7.2, 1.3 Hz, 1 H), 7.51 (ddd,  $J$  = 8.2, 7.2, 1.2 Hz, 1 H), 4.67 (p,  $J$  = 7.6 Hz, 1 H), 3.09 (qd,  $J$  = 7.2, 5.4 Hz, 2H), 2.77 - 2.65 (m, 1 H), 2.44 - 2.31 (m, 1 H), 2.24 - 2.07 (m, 1 H), 2.08 - 1.80 (m, 4H), 1.02 (t,  $J$  = 7.2 Hz, 3H);

(1-metil-ciclopropil)-amida del ácido (1S,3R)-3-[3-(4-benzotiazol-6-il-fenil)-[1,2,4]triazol-4-il]-ciclopentanocarboxílico ("A34"):



LC/MS: 444 (M+H);

15 Etilamida del ácido (1S,3R)-3-[3-[4-(1H-indazol-4-il)-fenil]-[1,2,4]triazol-4-il]-ciclopentano-carboxílico ("A35"):

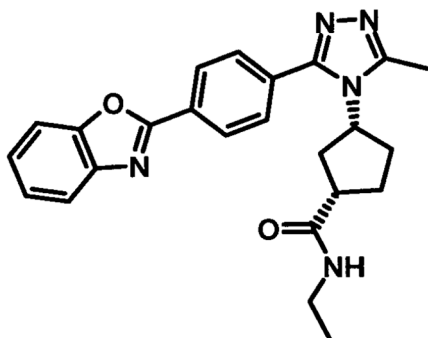


LC/MS: 401 (M+H);

$^1\text{H}$  RMN (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  13.29 (s, 1 H; NH), 8.99 (s, 1 H), 8.25 (s, 1 H), 7.93 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 7.89 (t,  $J = 5.4$  Hz, 1 H; NH), 7.78 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 7.60 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1 H), 7.51 - 7.44 (m, 1 H), 7.33 (d,  $J = 6.9$  Hz, 1 H), 4.69 (p,  $J = 7.6$  Hz, 1 H), 3.09 (qd,  $J = 7.2, 5.4$  Hz, 2H), 2.73 (qd,  $J = 8.5, 7.0$  Hz, 1 H), 2.46 - 2.34 (m, 1 H), 2.19 - 2.11 (m, 1 H), 2.11 - 1.79 (m, 4H), 1.02 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H);

5

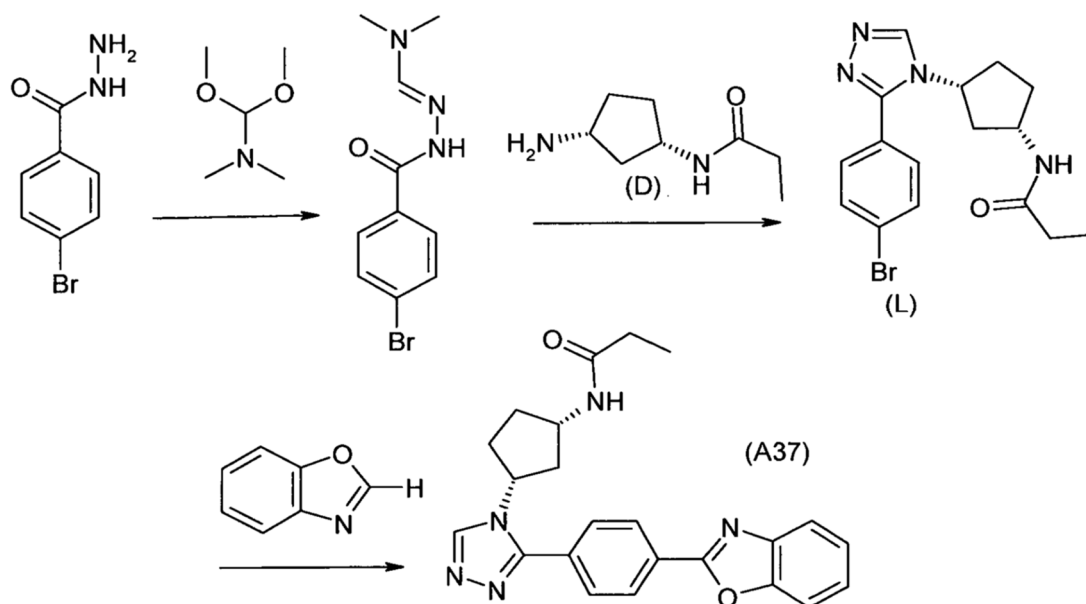
Etilamida del ácido (1S,3R)-3-[3-(4-benzoxazol-2-il-fenil)-5-metil-[1,2,4]triazol-4-il]-ciclopentanocarboxílico ("A36"):



LC/MS: 416 (M+H).

**Ejemplo 9**

N-((1S,3R)-3-[3-(4-bromo-fenil)-[1,2,4]triazol-4-il]-ciclopentil)-propionamida ("A37")



10

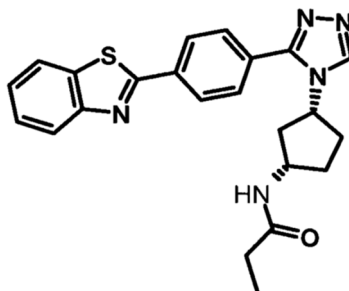
9.1 Se sintetizó N-((1S,3R)-3-[3-(4-bromo-fenil)-[1,2,4]triazol-4-il]-ciclopentil)-propionamida (L) a partir de ácido 4-bromo-benzoico hidrazida, dimetoximetil-dimetil-amina y etilamida del ácido (1S,3R)-3-amino-ciclopentano-carboxílico (2) (ejemplo 1.2) de acuerdo con la bibliografía (M.J. Stocks et al., Org. Letters, 2004 Vol. 6 (17) 2969-2997); LC/MS: 364 (M+H).

9.2 El tratamiento de N-((1S,3R)-3-[3-(4-bromo-fenil)-[1,2,4]triazol-4-il]-ciclopentil)-propionamida (L) con benzoxazol de forma análoga al método 1.5 (ejemplo 1) conduce a N-((1S,3R)-3-[3-(4-benzoxazol-2-il-fenil)-[1,2,4]triazol-4-il]-ciclopentil)-propionamida ("A37"); LC/MS: 402 (M+H); <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.88 (s, 1 H), 8.37 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.92 (d, J = 7.2 Hz, 1 H; NH), 7.90 - 7.85 (m, 3H), 7.85 - 7.82 (m, 1 H), 4.67 (p, J = 7.9 Hz, 1 H), 4.09 (h, J = 7.4 Hz, 1 H), 2.55 (dt, J = 13.3, 7.7 Hz, 1 H), 2.20 - 2.10 (m, 1 H), 2.07 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 2.02 - 1.85 (m, 2H), 1.75 - 1.63 (m, 2H), 0.99 (t, J = 7.6 Hz, 3H).

5

### Ejemplo 10

N-((1S,3R)-3-[3-(4-benzotiazol-2-il-fenil)-[1,2,4]triazol-4-il]-ciclopentil)-propionamida ("A38"):

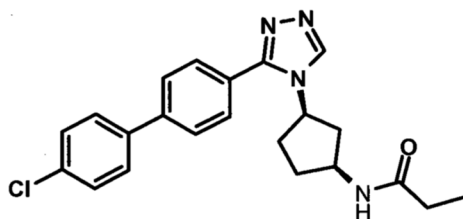


10 El tratamiento de la N-((1S,3R)-3-[3-(4-bromo-fenil)-[1,2,4]triazol-4-il]-ciclopentil)-propionamida (L) (Ejemplo 9.1) con benzotiazol de forma análoga al método 1.5 (ejemplo 1) conduce a N-((1S,3R)-3-[3-(4-benzotiazol-2-il-fenil)-[1,2,4]triazol-4-il]-ciclopentil)-propionamida ("A38"); LC/MS: 418 (M+H).

Los siguientes compuestos se sintetizan de forma análoga al método descrito en el ejemplo 7.2 a partir de N-((1S,3R)-3-[3-(4-bromo-fenil)-[1,2,4]triazol-4-il]-ciclopentil)-propionamida (L) (ejemplo 9.1) y un derivado de ácido arilborónico apropiado:

15

N-((1S,3R)-3-[3-(4'-cloro-bifenil-4-il)-[1,2,4]triazol-4-il]-ciclopentil)-propionamida ("A39"):

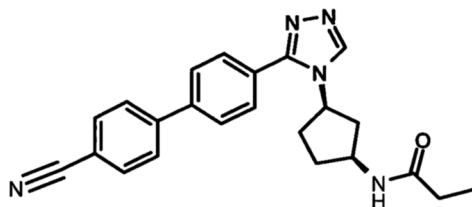


LC/MS: 395 (M+H);

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.93 (s, 1 H), 7.93 - 7.84 (m, 3H), 7.79 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.72 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.57 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 4.64 (p, J = 7.9 Hz, 1 H), 4.07 (h, J = 7.4 Hz, 1 H), 2.57 - 2.51 (m, 1 H), 2.19 - 2.10 (m, 1 H), 2.07 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 2.03 - 1.84 (m, 2H), 1.77 - 1.63 (m, 2H), 0.99 (t, J = 7.6 Hz, 3H);

20

N-((1S,3R)-3-[3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-[1,2,4]triazol-4-il]-ciclopentil)-propionamida ("A40"):



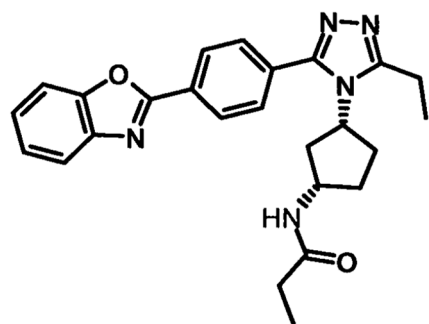
LC/MS: 386 (M+H);

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.84 (s, 1H), 7.97 (s, 4H), 7.94 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.89 (d, J = 7.2 Hz, 1 H; NH), 7.76 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 4.63 (p, J = 7.8 Hz, 1 H), 4.07 (h, J = 7.4 Hz, 1 H), 2.58 - 2.51 (m, 1 H), 2.19 - 2.10 (m, 1 H), 2.07 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 2.03 - 1.82 (m, 2H), 1.70 (dt, J = 13.3, 8.3 Hz, 2H), 0.99 (t, J = 7.6 Hz, 3H);

25

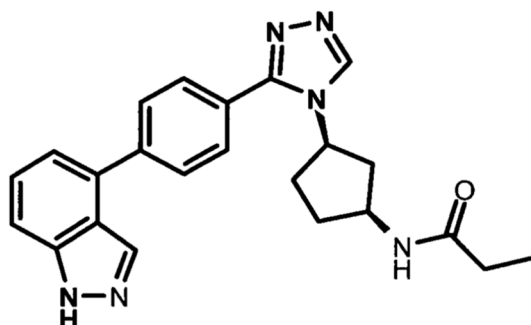
N-((1S,3R)-3-[3-(4-benzoxazol-2-il-fenil)-5-etil-[1,2,4]triazol-4-il]-ciclopentil)-propionamida ("A41"):





LC/MS: 430 (M+H);

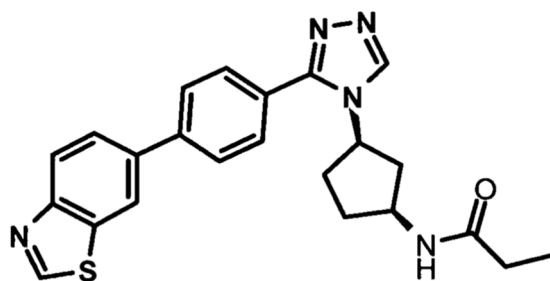
N-((1S,3R)-3-[3-[4-(1H-indazol-4-yl)-fenil]-[1,2,4]triazol-4-il]-ciclopentil)-propionamida ("A42"):



LC/MS: 401(M+H);

- 5  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  13.29 (s, 1 H; NH), 8.86 (s, 1 H), 8.26 (s, 1 H), 7.97 - 7.88 (m, 3H), 7.77 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 2H), 7.60 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 1 H), 7.52 - 7.43 (m, 1 H), 7.33 (d,  $J$  = 6.8 Hz, 1H), 4.68 (p,  $J$  = 8.0 Hz, 1 H), 4.10 (h,  $J$  = 7.4 Hz, 1 H), 2.57 (dt,  $J$  = 13.3, 7.7 Hz, 1 H), 2.17 (dq,  $J$  = 13.6, 7.2 Hz, 1 H), 2.08 (q,  $J$  = 7.6 Hz, 2H), 2.04 - 1.87 (m, 2H), 1.77 - 1.67 (m, 2H), 1.00 (t,  $J$  = 7.6 Hz, 3H);

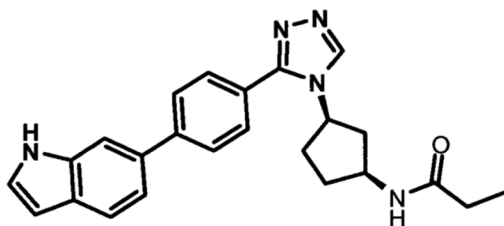
N-((1S,3R)-3-[3-[4-(1H-indazol-6-yl)-fenil]-[1,2,4]triazol-4-il]-ciclopentil)-propionamida ("A43"):



LC/MS: 418 (M+H);

- 10  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.44 (s, 1 H), 8.83 (s, 1 H), 8.59 (d,  $J$  = 1.6 Hz, 1 H), 8.20 (d,  $J$  = 8.5 Hz, 1 H), 7.99 - 7.92 (m, 3H), 7.89 (d,  $J$  = 7.1 Hz, 1 H; NH), 7.74 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 2H), 4.65 (p,  $J$  = 7.9 Hz, 1 H), 4.09 (h,  $J$  = 7.3 Hz, 1 H), 2.61 - 2.51 (m, 1 H), 2.20 - 2.11 (m, 1 H), 2.07 (q,  $J$  = 7.6 Hz, 2H), 2.03 - 1.84 (m, 2H), 1.77 - 1.64 (m, 2H), 0.99 (t,  $J$  = 7.6 Hz, 3H);

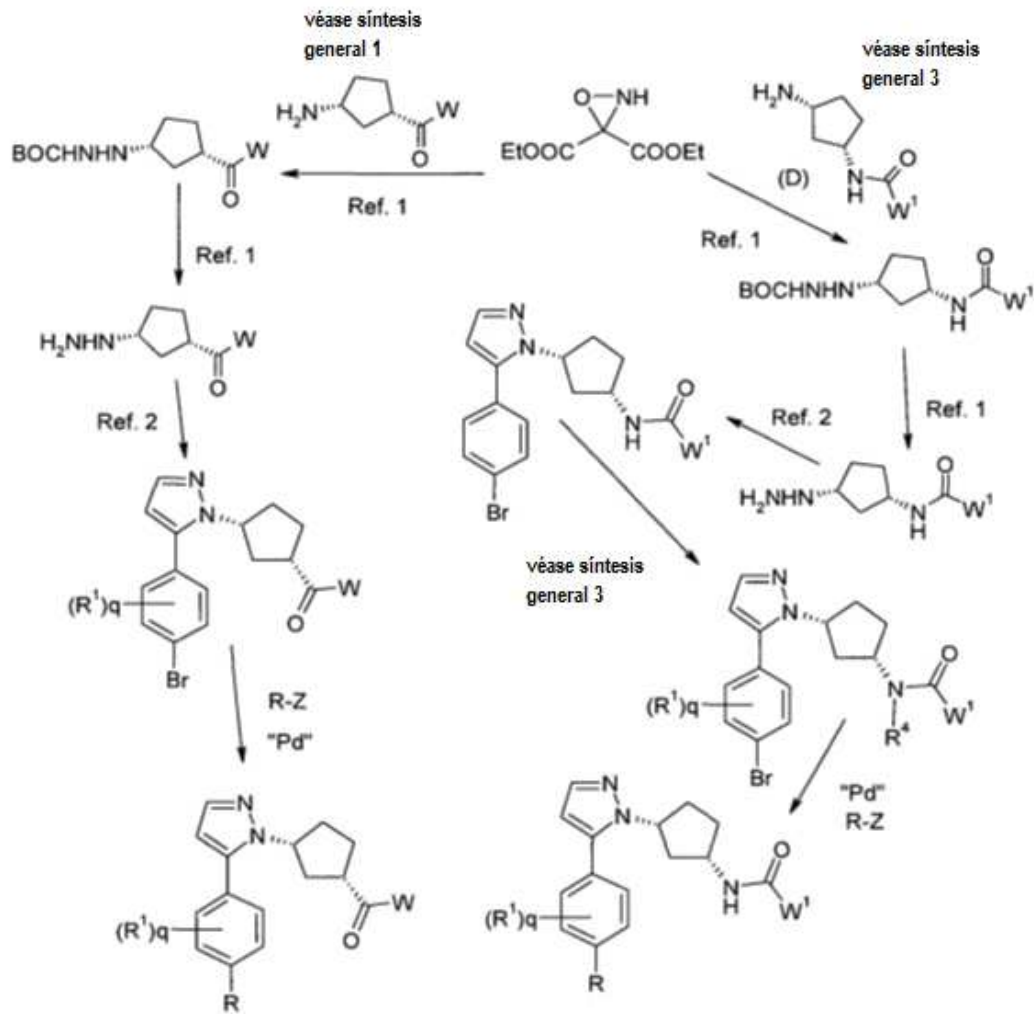
N-((1S,3R)-3-[3-[4-(1H-indol-6-yl)-fenil]-[1,2,4]triazol-4-il]-ciclopentil)-propionamida ("A44"):



LC/MS: 400 (M+H);

- 15  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11.22 (s, 1 H; NH), 8.94 (s, 1 H), 7.91 (d,  $J$  = 7.2 Hz, 1 H; NH), 7.87 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 2H), 7.73 (s, 1 H), 7.70 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 2H), 7.66 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 1 H), 7.43 - 7.38 (m, 2H), 4.67 (p,  $J$  = 7.9 Hz, 1 H), 4.09 (h,  $J$  = 7.6 Hz, 1 H), 2.64 - 2.51 (m, 1 H), 2.21 - 2.11 (m, 1 H), 2.08 (q,  $J$  = 7.6 Hz, 2H), 2.03 - 1.86 (m, 2H), 1.78 - 1.65 (m, 2H), 0.99 (t,  $J$  = 7.6 Hz, 3H).

Síntesis general 5: Síntesis de derivados de pirazol

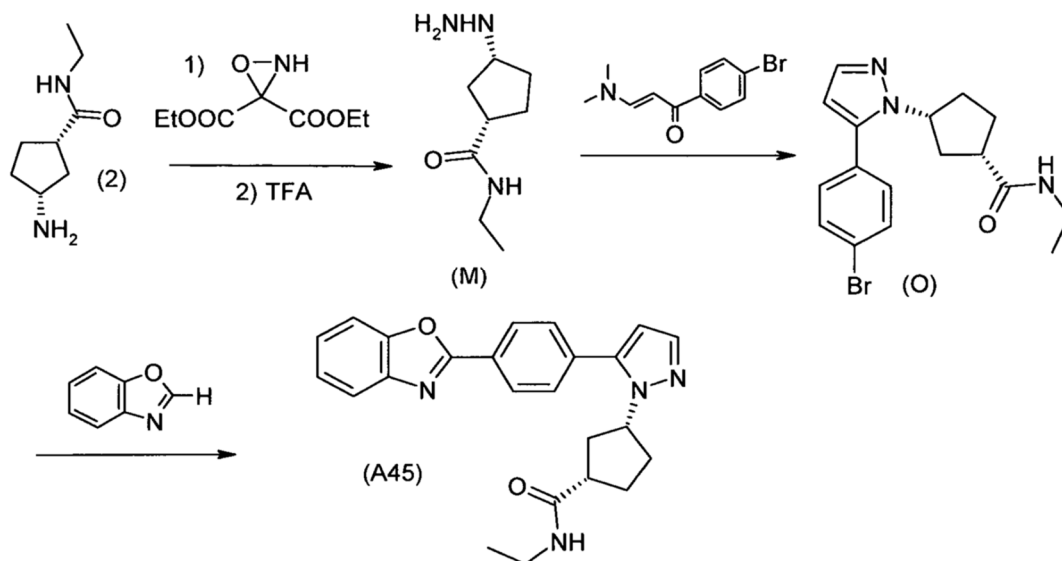


Ref. 1: Alan Armstrong et. al./Organic Letters, 7(4), 713-716, (2005)

Ref. 2: C.P. Frizzo et al./Catalysis Communications 10 (2009) 1967-1970

5 **Ejemplo 11**

Etilamida del ácido (1S,3R)-3-[5-(4-benzoxazol-2-il-fenil)-pirazol-1-il]-ciclopentanocarboxílico ("A45")



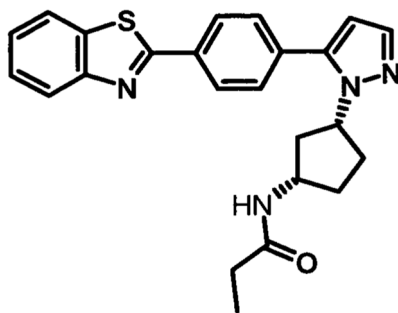
11.1 Se sintetizó etilamida del ácido (1S,3R)-3-hidrazino-ciclopentanocarboxílico (M) a partir de éster dietílico del ácido oxaziridina-3,3-dicarboxílico y etilamida del ácido (1S,3R)-3-amino-ciclopentanocarboxílico (2) (Ejemplo 1.2) de acuerdo con la bibliografía (Alan Armstrong et al., *Organic Letters*, 7(4), 713-716, (2005)); LC/MS: 172 (M+H).

5 11.2 El tratamiento de la etilamida del ácido (1S,3R)-3-hidrazino-ciclopentanocarboxílico (M) con (E)-1-(4-bromo-fenil)-3-dimetilamino-propenona de acuerdo con la bibliografía (C.P. Frizzo et al./*Catalysis Communications* 10 (2009) 1967-1970) conduce a etilamida del ácido (1S,3R)-3-[5-(4-bromo-fenil)-pirazol-1-il]-ciclopentanocarboxílico (O); LC/MS: 363 (M+H).

10 11.3 El tratamiento de la etilamida del ácido (1S,3R)-3-[5-(4-bromo-fenil)-pirazol-1-il]-ciclopentanocarboxílico (O) con benzoxazol de forma análoga al método 1.5 (ejemplo 1) conduce a etilamida del ácido (1S,3R)-3-[5-(4-benzoxazol-2-il-fenil)-pirazol-1-il]-ciclopentanocarboxílico ("A45"); LC/MS: 401 (M+H).

### Ejemplo 12

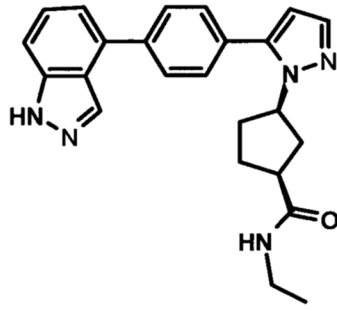
N-((1S,3R)-3-[5-(4-benzotiazol-2-il-fenil)-pirazol-1-il]-ciclopentil)-propionamida ("A46"):



15 El tratamiento de la etilamida del ácido (1S,3R)-3-[5-(4-bromo-fenil)-pirazol-1-il]-ciclopentanocarboxílico (O) (ejemplo 11.2) con benzotiazol de forma análoga al método 1.5 (ejemplo 1) conduce a N-((1S,3R)-3-[5-(4-benzotiazol-2-il-fenil)-pirazol-1-il]-ciclopentil)-propionamida ("A46"); LC/MS: 417 (M+H).

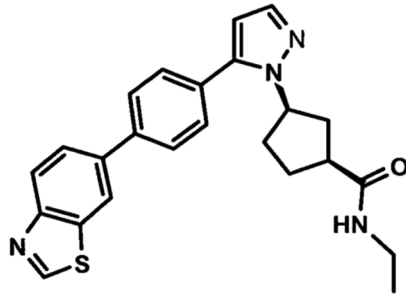
20 Los siguientes compuestos se sintetizan de forma análoga al método descrito en el ejemplo 7.2 a partir de la etilamida del ácido (1S,3R)-3-[5-(4-bromo-fenil)-pirazol-1-il]-ciclopentanocarboxílico (O) (ejemplo 11.2) y un derivado de ácido arilborónico apropiado:

Etilamida del ácido (1S,3R)-3-[5-[4-(1H-indazol-4-il)-fenil]-pirazol-1-il]-ciclopentanocarboxílico ("A47")



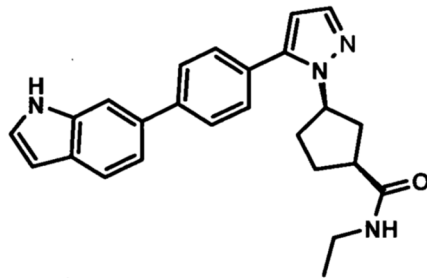
LC/MS: 400 (M+H);

Etilamida del ácido (1S,3R)-3-[5-(4-benzotiazol-6-il-fenil)-pirazol-1-il]-ciclopentanocarboxílico ("A48")



LC/MS: 417 (M+H);

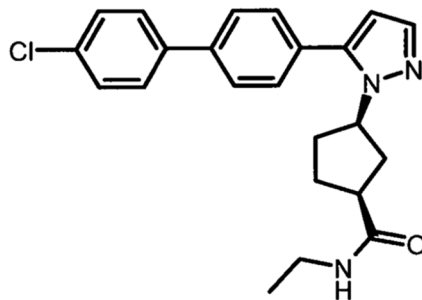
Etilamida del ácido (1S,3R)-3-[5-[4-(1H-indol-6-il)-fenil]-pirazol-1-il]-ciclopentanocarboxílico ("A49")



LC/MS:399 (M+H);

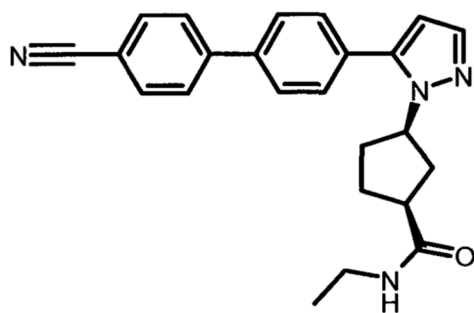
5

Etilamida del ácido (1S,3R)-3-[5-(4'-cloro-bifenil-4-il)-pirazol-1-il]-ciclopentanocarboxílico ("A50")



LC/MS:394 (M+H);

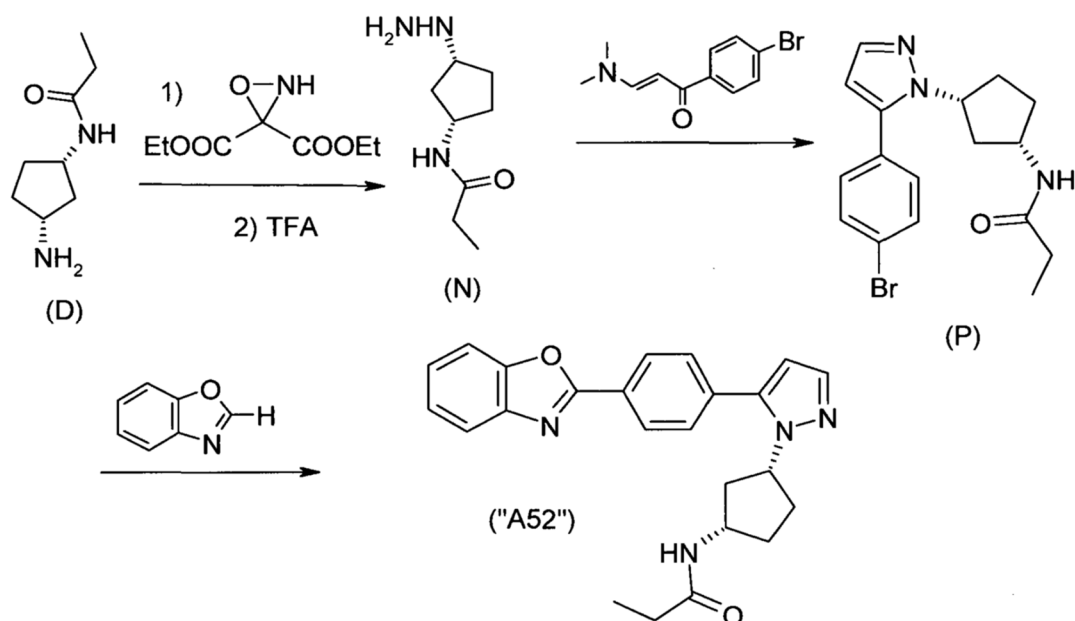
Etilamida del ácido (1S,3R)-3-[5-(4'-ciano-bifenil-4-il)-pirazol-1-il]-ciclopentanocarboxílico ("A51")



LC/MS:385 (M+H).

**Ejemplo 13**

Etilamida del ácido (1S,3R)-3-[5-(4-benzoxazol-2-il-fenil)-pirazol-1-il]-ciclopentanocarboxílico ("A52")



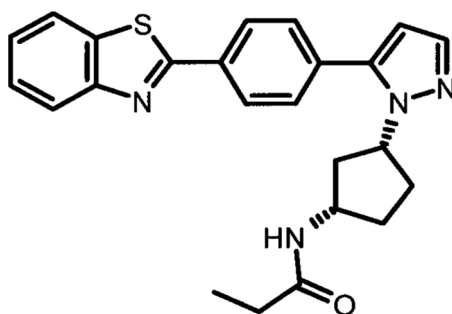
5 13.1 Se sintetizó N-((1S,3R)-3-hidrazino-ciclopentil)-propionamida (N) a partir de éster dietílico del ácido oxaziridina-3,3-dicarboxílico y N-((1S,3R)-3-amino-ciclopentil) (D) (ejemplo 4.4) de acuerdo con la bibliografía (Alan Armstrong et al., Organic Letters, 7(4), 713-716, (2005)); LC/MS: 172 (M+H).

10 13.2 El tratamiento de N-((1S,3R)-3-hidrazino-ciclopentil)-propionamida (N) con (E)-1-(4-bromo-fenil)-3-dimetilamino-prop-1-eno de acuerdo con la bibliografía (C.P. Frizzo et al./Catalysis Communications 10 (2009) 1967-1970) conduce a N-((1S,3R)-3-[5-(4-bromo-fenil)-pirazol-1-il]-ciclopentil)-propionamida (P); LC/MS: 363 (M+H).

13.3 El tratamiento de N-((1S,3R)-3-[5-(4-bromo-fenil)-pirazol-1-il]-ciclopentil)-propionamida (P) con benzoxazol de forma análoga al derivado del método 1.5 (ejemplo 1) conduce a la etilamida del ácido (1S,3R)-3-[5-(4-benzoxazol-2-il-fenil)-pirazol-1-il]-ciclopentanocarboxílico ("A52"); LC/MS: 401 (M+H).

**Ejemplo 14**

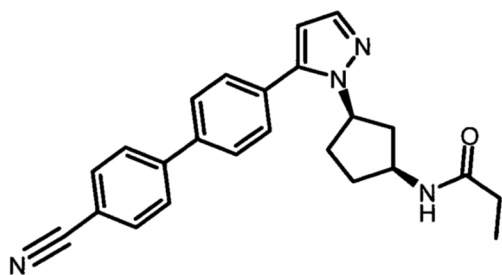
15 N-((1S,3R)-3-[5-(4-benzotiazol-2-il-fenil)-pirazol-1-il]-ciclopentil)-propionamida ("A53"):



El tratamiento de N-((1S,3R)-3-[5-(4-bromo-fenil)-pirazol-1-il]-ciclopentil)-propionamida (P) (ejemplo 13.2) con benzotiazol de forma análoga al método 1.5 (ejemplo 1) conduce a N-((1S,3R)-3-[5-(4-benzotiazol-2-il-fenil)-pirazol-1-il]-ciclopentil)-propionamida ("A53"); LC/MS: 417 (M+H).

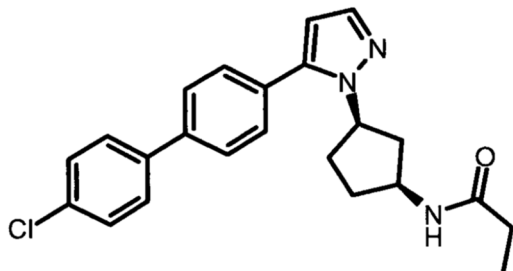
5 Los siguientes compuestos se sintetizan de forma análoga al método descrito en el ejemplo 7.2 a partir de N-((1S,3R)-3-[5-(4-bromo-fenil)-pirazol-1-il]-ciclopentil)-propionamida (P) (ejemplo 13.2) y un derivado de ácido arilborónico apropiado:

N-((1S,3R)-3-[5-(4'-ciano-bifenil-4-il)-pirazol-1-il]-ciclopentil)-propionamida ("A54")



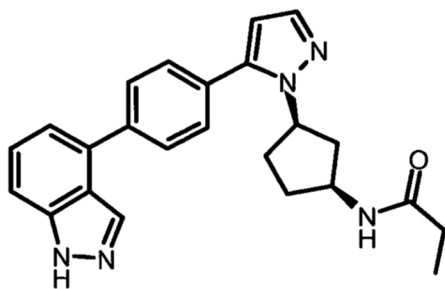
LC/MS : 385 (M+H);

(N-((1S,3R)-3-[5-(4'-cloro-bifenil-4-il)-pirazol-1-il]-ciclopentil)-propionamida ("A55"))



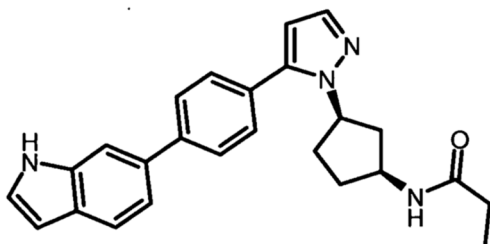
10 LC/MS : 394 (M+H);

N-((1S,3R)-3-[5-[4-(1H-indazol-4-il)-fenil]-pirazol-1-il]-ciclopentil)-propionamida ("A56")



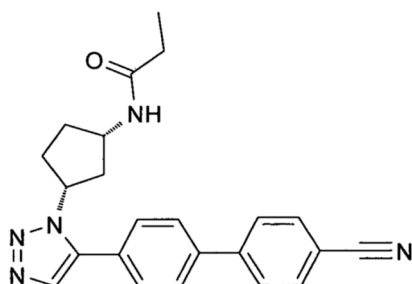
LC/MS : 400 (M+H);

N-((1S,3R)-3-[5-[4-(1H-indol-6-il)-fenil]-pirazol-1-il]-ciclopentil)-propionamida ("A57")



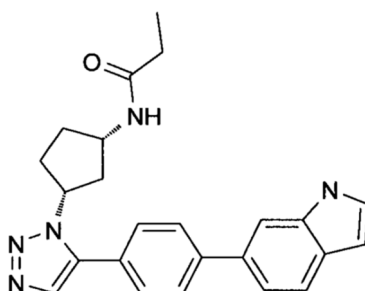
15 LC/MS : 399 (M+H);

N-((1S,3R)-3-[5-(4'-ciano-bifenil-4-il)-[1,2,3]triazol-1-il]-ciclopentil)-propionamida ("A58")



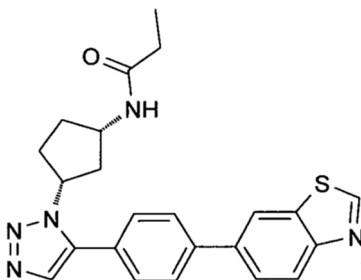
LC/MS: 386 (M+H); <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  7.99 - 7.92 (m, 7H), 7.91 (s, 1 H), 7.64 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 4.91 (p, *J* = 8.0 Hz, 1 H), 4.14 (h, *J* = 7.6 Hz, 1 H), 2.23 - 2.11 (m, 2H), 2.11 - 2.01 (m, 3H), 2.01 - 1.86 (m, 1 H), 1.86 - 1.71 (m, 1 H), 0.99 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H);

5 N-((1S,3R)-3-{5-[4-(1H-indol-6-yl)-fenil]-[1,2,3]triazol-1-il}-ciclopentil)-propionamida ("A59")



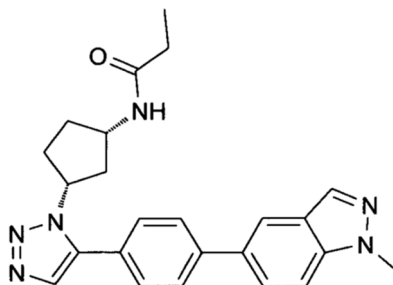
10 LC/MS: 400 (M+H); <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  11.24 (s, 1H; NH), 8.00 (d, *J* = 7.4 Hz, 1 H; NH), 7.89 (s, 1 H), 7.85 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.72 (s, 1 H), 7.65 (d, *J* = 8.2 Hz, 1 H), 7.57 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.43 - 7.40 (m, 1 H), 7.38 (dd, *J* = 8.3, 1.6 Hz, 1 H), 6.47 (s, 1 H), 4.93 (p, *J* = 7.8 Hz, 1 H), 4.16 (h, *J* = 7.6 Hz, 1 H), 2.58 - 2.51 (m, 1H), 2.17 (q, *J* = 8.0 Hz, 2H), 2.11 - 2.03 (m, 3H), 1.97 (dq, *J* = 13.7, 6.9 Hz, 1 H), 1.79 (dq, *J* = 12.5, 8.3 Hz, 1 H), 0.99 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H);

N-((1S,3R)-3-{5-[4-(benzotiazol-6-yl)-fenil]-[1,2,3]triazol-1-il}-ciclopentil)-propionamida ("A60")



15 LC/MS: 418 (M+H); <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  9.44 (s, 1H), 8.58 (dd, *J* = 1.9, 0.6 Hz, 1 H), 8.20 (d, *J* = 8.5 Hz, 1 H), 8.02 - 7.86 (m, 5H), 7.63 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 4.93 (p, *J* = 7.8 Hz, 1 H), 4.15 (h, *J* = 7.7 Hz, 1 H), 2.58 - 2.51 (m, 1 H), 2.22 - 2.12 (m, 2H), 2.12 - 2.01 (m, 3H), 1.97 (dq, *J* = 13.8, 6.9 Hz, 1 H), 1.85 - 1.72 (m, 1 H), 0.99 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H);

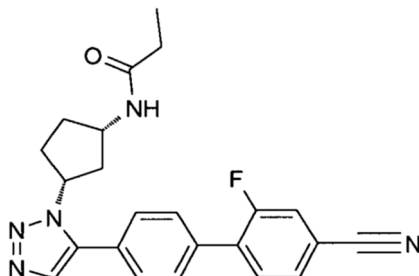
N-((1S,3R)-3-{5-[4-(1-metil-1H-indazol-5-yl)-fenil]-[1,2,3]triazol-1-il}-ciclopentil)-propionamida ("A61")



20 LC/MS: 415 (M+H); <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  8.15 - 8.10 (m, 2H), 7.96 (d, *J* = 7.5 Hz, 1 H; NH), 7.93 - 7.85 (m, 3H), 7.83 - 7.72 (m, 2H), 7.60 (s, 1 H), 7.59 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 4.92 (p, *J* = 8.0 Hz, 1 H), 4.15 (h, *J* = 7.5 Hz, 1 H), 4.09

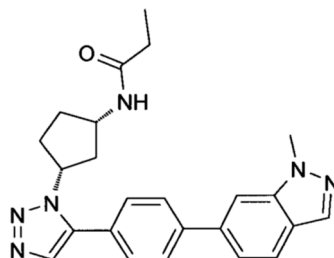
(s, 3H), 2.22 - 2.12 (m, 2H), 2.11 - 2.01 (m, 3H), 1.96 (dq,  $J = 13.6, 6.9$  Hz, 1H), 1.78 (dq,  $J = 12.5, 8.2$  Hz, 1 H), 0.99 (t,  $J = 7.6$  Hz, 3H);

N-((1S,3R)-3-[5-(4'-ciano-2'-fluoro-bifenil-4-il)-[1,2,3]triazol-1-il]-ciclopentil)-propionamida ("A62")



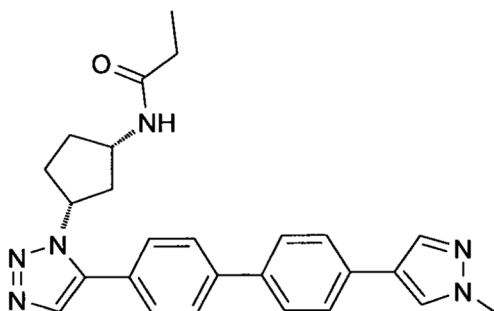
5 LC/MS: 404 (M+H);  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.04 - 7.99 (m, 1H), 7.95 (d,  $J = 7.3$  Hz, 1 H; NH), 7.91 (s, 1 H), 7.85 - 7.82 (m, 2H), 7.81 - 7.76 (m, 2H), 7.66 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H), 4.92 (p,  $J = 7.9$  Hz, 1 H), 4.15 (h,  $J = 7.5$  Hz, 1 H), 2.57 - 2.50 (m, 1H), 2.21 - 2.11 (m, 2H), 2.11 - 2.01 (m, 3H), 1.96 (dq,  $J = 13.7, 6.9$  Hz, 1 H), 1.78 (dq,  $J = 12.5, 8.2$  Hz, 1 H), 0.99 (t,  $J = 7.6$  Hz, 3H);

N-((1S,3R)-3-[5-[4-(1-metil-1H-indazol-6-il)-fenil]-[1,2,3]triazol-1-il]-ciclopentil)-propionamida ("A63")



10 LC/MS: 415 (M+H);  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.08 (d,  $J = 0.9$  Hz, 1 H), 8.01 (s, 1 H), 7.99 - 7.93 (m, 3H), 7.90 (s, 1 H), 7.62 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.52 (dd,  $J = 8.4, 1.4$  Hz, 1 H), 4.93 (p,  $J = 8.0$  Hz, 1 H), 4.21 - 4.13 (m, 1 H), 4.12 (s, 3H), 2.56 - 2.51 (m, 1 H), 2.24 - 2.12 (m, 2H), 2.12 - 2.02 (m, 3H), 1.96 (dq,  $J = 13.6, 7.1$  Hz, 1 H), 1.79 (dq,  $J = 12.5, 8.2$  Hz, 1 H), 0.99 (t,  $J = 7.6$  Hz, 3H);

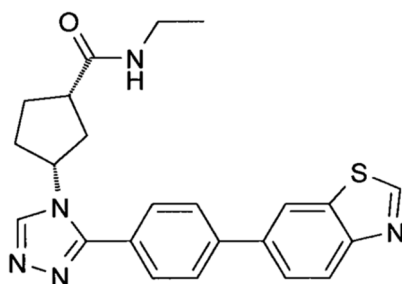
15 N-((1S,3R)-3-[5-[4'-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-bifenil-4-il]-[1,2,3]triazol-1-il]-ciclopentil)-propionamida ("A64")



20 LC/MS: 441 (M+H);  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.19 (s, 1H), 7.95 (d,  $J = 7.3$  Hz, 1 H; NH), 7.91 (s, 1 H), 7.86 (d,  $J = 8.3$  Hz, 3H), 7.74 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H), 7.68 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H), 7.57 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 4.91 (p,  $J = 7.8$  Hz, 1 H), 4.15 (h,  $J = 7.8$  Hz, 1 H), 3.88 (s, 3H), 2.57 - 2.50 (m, 2H), 2.23 - 2.12 (m, 2H), 2.12 - 2.01 (m, 3H), 1.96 (dq,  $J = 13.8, 7.0$  Hz, 1 H), 1.87 - 1.71 (m, 1H), 0.99 (t,  $J = 7.6$  Hz, 3H);

Etilamida del ácido (1S,3R)-3-[3-(4-benzotiazol-6-il-fenil)-[1,2,4]triazol-4-il]-ciclopentanocarboxílico ("A65")

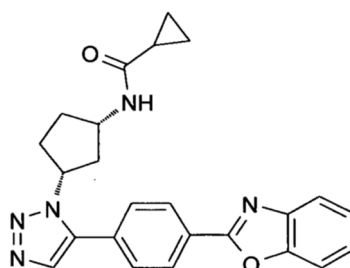




LC/MS: 418 (M+H); <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  9.44 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.60 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.20 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 8.01 - 7.90 (m, 3H), 7.86 (t, *J* = 5.4 Hz, 1H), 7.76 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 4.67 (p, *J* = 7.4 Hz, 1H), 3.09 (qd, *J* = 7.2, 5.5 Hz, 2H), 2.78 - 2.64 (m, 1H), 2.43 - 2.30 (m, 1H), 2.20 - 2.08 (m, 1H), 2.08 - 1.83 (m, 4H), 1.02 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H);

5

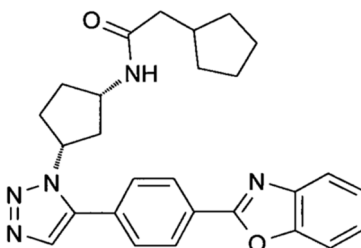
{(1S,3R)-3-[5-(4-benzoxazol-2-il-fenil)-[1,2,3]triazol-1-il]-ciclopentil}-amida del ácido ciclopropanocarboxílico ("A66")



LC/MS: 414 (M+H); <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  8.35 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 8.26 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H; NH), 7.98 (s, 1H), 7.88 - 7.81 (m, 2H), 7.76 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.52 - 7.41 (m, 2H), 4.94 (p, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.18 (h, *J* = 7.6 Hz, 1H), 2.60 - 2.52 (m, 1H), 2.23 - 2.13 (m, 2H), 2.13 - 2.03 (m, 1H), 1.97 (dq, *J* = 13.6, 6.9 Hz, 1H), 1.81 (dq, *J* = 12.5, 8.4 Hz, 1H), 1.59 - 1.49 (m, 1H), 0.70 - 0.58 (m, 4H);

10

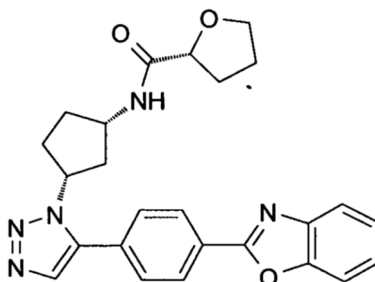
N-((1S,3R)-3-[5-(4-benzoxazol-2-il-fenil)-[1,2,3]triazol-1-il]-ciclopentil)-2-ciclopentil-acetamida ("A67")



LC/MS: 456 (M+H); <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  8.36 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.99 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H; NH), 7.98 (s, 1H), 7.88 - 7.82 (m, 2H), 7.77 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.51 - 7.42 (m, 2H), 4.94 (p, *J* = 7.9 Hz, 1H), 4.15 (h, *J* = 7.6 Hz, 1H), 2.59 - 2.51 (m, 1H), 2.24 - 2.00 (m, 6H), 1.95 (tq, *J* = 12.2, 6.1, 5.3 Hz, 1H), 1.86 - 1.73 (m, 1H), 1.73 - 1.62 (m, 2H), 1.62 - 1.52 (m, 2H), 1.52 - 1.41 (m, 2H), 1.21 - 1.05 (m, 2H);

15

{(1S,3R)-3-[5-(4-benzoxazol-2-il-fenil)-[1,2,3]triazol-1-il]-ciclopentil}-amida del ácido(R)-tetrahidro-furan-2-carboxílico ("A68")

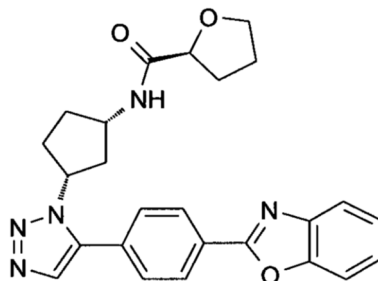


20

LC/MS: 444 (M+H); <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  8.36 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 8.04 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H; NH), 8.00 (s, 1H), 7.90 - 7.81 (m, 2H), 7.78 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.51 - 7.42 (m, 2H), 5.00 (p, *J* = 7.7, 7.3 Hz, 1H), 4.28 (h, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.20 (dd, *J* = 8.3, 5.0 Hz, 1H), 4.01 - 3.93 (m, 1H), 3.81 - 3.73 (m, 1H), 2.49 - 2.44 (m, 1H), 2.27 - 2.16 (m, 2H),

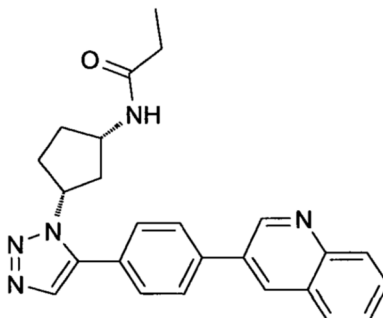
2.16 - 2.05 (m, 2H), 1.96 (dq,  $J = 14.6, 7.3$  Hz, 1 H), 1.90 - 1.72 (m, 4H);

{{(1S,3R)-3-[5-(4-benzooxazol-2-il-fenil)-[1,2,3]triazol-1-il]-ciclopentil}-amida del ácido (S)-tetrahydro-furan-2-carboxílico ("A69")



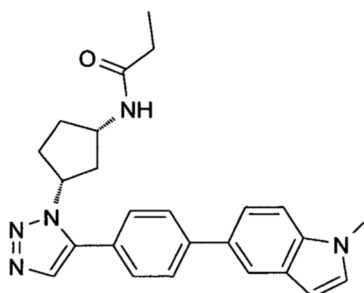
5 LC/MS: 444 (M+H);  $^1\text{H RMN}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\square$  8.36 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H), 8.10 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1 H; NH), 8.00 (s, 1 H), 7.89 - 7.82 (m, 2H), 7.78 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H), 7.52 - 7.42 (m, 2H), 5.00 (p,  $J = 6.8$  Hz, 1 H), 4.25 (dt,  $J = 14.5, 7.1$  Hz, 1 H), 4.20 (dd,  $J = 8.2, 5.0$  Hz, 1 H), 4.01 - 3.93 (m, 1 H), 3.81 - 3.73 (m, 1 H), 2.28 - 2.04 (m, 4H), 1.93 (dq,  $J = 13.1, 7.3$  Hz, 1 H), 1.89 - 1.71 (m, 4H);

N-((1S,3R)-3-[5-(4-quinolin-3-il-fenil)-[1,2,3]triazol-1-il]-ciclopentil)-propionamida ("A70")



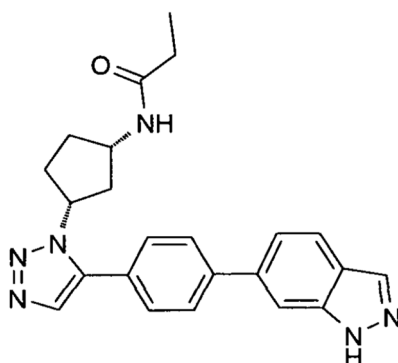
10 LC/MS: 412 (M+H);  $^1\text{H RMN}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\square$  9.34 (s, 1 H), 8.77 (s, 1 H), 8.18 - 8.05 (m, 4H), 8.00 (d,  $J = 6.5$  Hz, 1 H), 7.95 (s, 1 H), 7.82 (t,  $J = 7.1$  Hz, 1 H), 7.77 - 7.63 (m, 3H), 4.95 (p,  $J = 7.8$  Hz, 1 H), 4.16 (h,  $J = 7.8$  Hz, 1 H), 2.30 - 2.03 (m, 5H), 1.98 (dq,  $J = 13.4, 6.7$  Hz, 1 H), 1.86 - 1.69 (m, 1 H), 1.00 (t,  $J = 7.5$  Hz, 3H);

N-((1S,3R)-3-[5-[4-(1-metil-1H-indol-5-il)-fenil]-[1,2,3]triazol-1-il]-ciclopentil)-propionamida ("A71")



15 LC/MS: 414 (M+H);  $^1\text{H RMN}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\square$  7.95 (d,  $J = 7.4$  Hz, 1H; NH), 7.91 (s, 1 H), 7.89 - 7.82 (m, 3H), 7.60 - 7.49 (m, 4H), 7.37 (d,  $J = 3.0$  Hz, 1H), 6.51 (d,  $J = 3.0$  Hz, 1 H), 4.92 (p,  $J = 8.0, 7.4$  Hz, 1 H), 4.15 (h,  $J = 7.5$  Hz, 1 H), 3.83 (s, 3H), 2.59 - 2.51 (m, 1 H), 2.22 - 2.12 (m, 2H), 2.12 - 2.02 (m, 3H), 1.96 (dq,  $J = 13.8, 7.4$  Hz, 1H), 1.85 - 1.71 (m, 1 H), 0.99 (t,  $J = 7.6$  Hz, 3H);

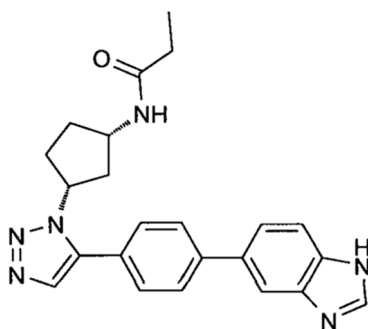
20 N-((1S,3R)-3-[5-[4-(1H-indazol-6-il)-fenil]-[1,2,3]triazol-1-il]-ciclopentil)-propionamida ("A72")



5

LC/MS: 401 (M+H); <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13.20 (s, 1H; NH), 8.12 (s, 1 H), 8.00 (d, *J* = 7.4 Hz, 1 H; NH), 7.92 (d, *J* = 8.3 Hz, 3H), 7.89 (d, *J* = 8.1 Hz, 1 H), 7.82 (s, 1 H), 7.61 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.49 (dd, *J* = 8.4, 1.4 Hz, 1 H), 4.93 (p, *J* = 7.9 Hz, 1 H), 4.15 (h, *J* = 7.6 Hz, 1 H), 2.59 - 2.52 (m, 1 H), 2.22 - 2.12 (m, 2H), 2.12 - 2.02 (m, 3H), 1.97 (dq, *J* = 13.7, 6.9 Hz, 1 H), 1.87 - 1.70 (m, 1 H), 0.99 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H);

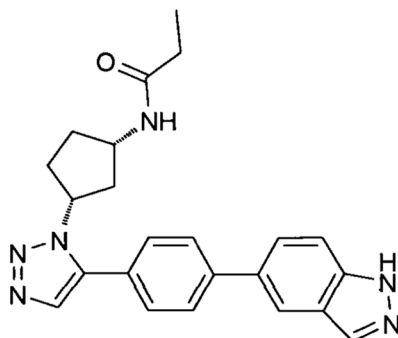
N-((1S,3R)-3-{5-[4-(1H-benzimidazol-5-yl)-fenil]-[1,2,3]triazol-1-il}-ciclopentil)-propionamida ("A73")



10

LC/MS: 401 (M+H); <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12.56 (s, 1H; NH), 8.27 (s, 1 H), 7.99 (d, *J* = 7.4 Hz, 1 H), 7.92 (br. s, 1 H), 7.90 - 7.85 (m, 3H), 7.69 (br. s, 1 H), 7.58 (d, *J* = 8.3 Hz, 3H), 4.93 (p, *J* = 7.9 Hz, 1 H), 4.15 (h, *J* = 7.6 Hz, 1 H), 2.57 - 2.51 (m, 1 H), 2.22 - 2.12 (m, 2H), 2.12 - 2.02 (m, 3H), 1.96 (dq, *J* = 13.7, 6.9 Hz, 1 H), 1.85 - 1.73 (m, 1 H), 0.99 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H);

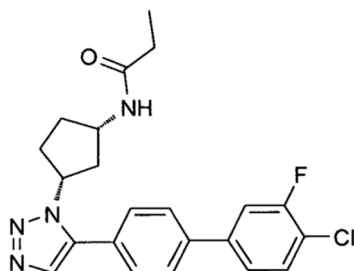
N-((1S,3R)-3-{5-[4-(1H-indazol-5-yl)-fenil]-[1,2,3]triazol-1-il}-ciclopentil)-propionamida ("A74")



15

LC/MS: 401 (M+H); <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13.16 (s, 1H; NH), 8.16 (s, 1H), 8.12 (s, 1 H), 7.99 (d, *J* = 7.4 Hz, 1 H), 7.91 - 7.85 (m, 3H), 7.74 (d, *J* = 8.7 Hz, 1 H), 7.66 (d, *J* = 8.7 Hz, 1 H), 7.59 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 4.93 (p, *J* = 7.9 Hz, 1 H), 4.15 (h, *J* = 7.6 Hz, 1 H), 2.56 - 2.51 (m, 1 H), 2.23 - 2.11 (m, 2H), 2.10 - 2.02 (m, 3H), 1.96 (dq, *J* = 13.7, 6.9 Hz, 1 H), 1.85 - 1.73 (m, 1 H), 0.99 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H);

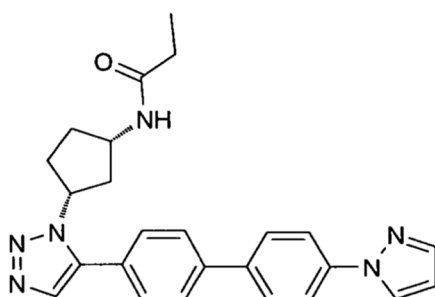
N-((1S,3R)-3-{5-[4-(4-chloro-3-fluorobifenil-4-yl)-[1,2,3]triazol-1-il]-ciclopentil)-propionamida ("A75")



5

LC/MS: 413 (M+H);  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.98 (d,  $J = 7.4$  Hz, 1H; NH), 7.93 - 7.89 (m, 3H), 7.86 (dd,  $J = 10.9, 2.0$  Hz, 1 H), 7.72 (t,  $J = 8.1$  Hz, 1 H), 7.65 (dd,  $J = 8.4, 2.0$  Hz, 1 H), 7.61 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 4.90 (p,  $J = 8.0$  Hz, 1 H), 4.14 (h,  $J = 7.6$  Hz, 1 H), 2.22 - 2.10 (m, 2H), 2.10 - 2.00 (m, 3H), 1.95 (dq,  $J = 13.6, 7.0$  Hz, 1 H), 1.84 - 1.69 (m, 1 H), 0.98 (t,  $J = 7.6$  Hz, 3H);

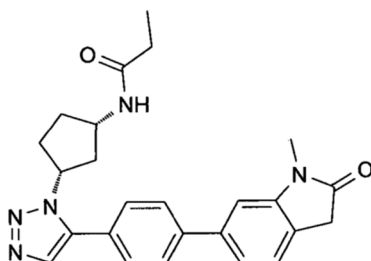
N-((1S,3R)-3-[5-(4'-pirazol-1-il-bifenil-4-il)-[1,2,3]triazol-1-il]-ciclopentil)-propionamida ("A76")



10

LC/MS: 427 (M+H);  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.59 (d,  $J = 2.5$  Hz, 1 H), 7.98 (d,  $J = 8.8$  Hz, 3H), 7.95 - 7.86 (m, 5H), 7.79 (d,  $J = 1.6$  Hz, 1 H), 7.61 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 6.79 - 6.42 (m, 1 H), 4.92 (p,  $J = 8.0$  Hz, 1 H), 4.15 (h,  $J = 7.6$  Hz, 1 H), 2.58 - 2.48 (m, 1 H), 2.22 - 2.11 (m, 2H), 2.12 - 2.02 (m, 3H), 1.96 (dq,  $J = 13.6, 7.0$  Hz, 1 H), 1.85 - 1.71 (m, 1 H), 0.99 (t,  $J = 7.6$  Hz, 3H);

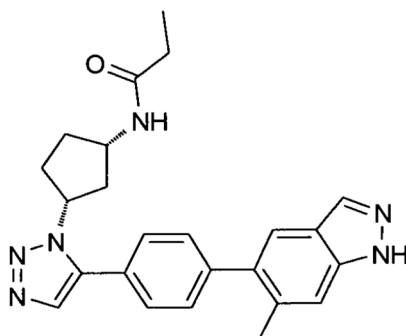
N-((1S,3R)-3-[5-[4-(1-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-6-il)-fenil]-[1,2,3]triazol-1-il]-ciclopentil)-propionamida ("A77")



15

LC/MS: 430 (M+H);  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.99 (d,  $J = 7.4$  Hz, 1 H; NH), 7.92 - 7.87 (m, 3H), 7.59 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 7.40 - 7.32 (m, 3H), 4.91 (p,  $J = 8.1$  Hz, 1 H), 4.13 (dt,  $J = 15.3, 7.7$  Hz, 1 H), 3.61 (s, 2H), 3.21 (s, 3H), 2.23 - 2.11 (m, 2H), 2.11 - 2.01 (m, 3H), 1.96 (dq,  $J = 13.5, 7.1$  Hz, 1 H), 1.83 - 1.72 (m, 1 H), 0.99 (t,  $J = 7.6$  Hz, 3H);

N-((1S,3R)-3-[5-[4-(6-metil-1H-indazol-5-il)-fenil]-[1,2,3]triazol-1-il]-ciclopentil)-propionamida ("A78")

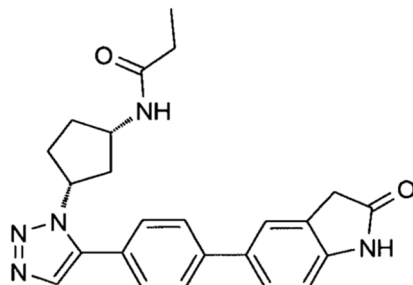


20

LC/MS: 415 (M+H);  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12.99 (s, 1H; NH), 8.04 (s, 1 H), 8.00 (d,  $J = 7.4$  Hz, 1 H; NH), 7.91 (s, 1 H), 7.62 (s, 1 H), 7.59 - 7.51 (m, 4H), 7.47 (s, 1 H), 4.94 (p,  $J = 7.8$  Hz, 1 H), 4.17 (h,  $J = 7.6$  Hz, 1 H), 2.58 -

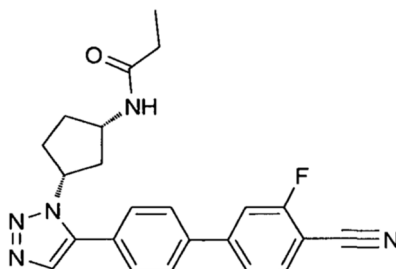
2.51 (m, 1H), 2.18 (q,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 2.07 (p,  $J = 7.6$  Hz, 3H), 1.97 (dq,  $J = 13.6, 6.9$  Hz, 1 H), 1.85 - 1.74 (m, 1 H), 0.99 (t,  $J = 7.6$  Hz, 3H);

N-((1S,3R)-3-[5-[4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-fenil]-[1,2,3]triazol-1-il]-ciclopentil)-propionamida ("A79")



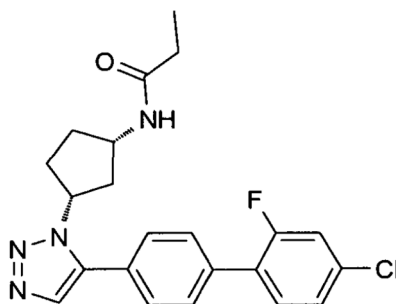
5 LC/MS: 416 (M+H);  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10.47 (s, 1H; NH), 7.95 (d,  $J = 7.4$  Hz, 1 H; NH), 7.86 (s, 1 H), 7.77 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.60 (s, 1 H), 7.55 (t,  $J = 8.3$  Hz, 3H), 6.93 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1 H), 4.90 (p,  $J = 7.8$  Hz, 1 H), 4.22 - 4.06 (m, 10H), 3.55 (s, 2H), 2.15 (qd,  $J = 7.6, 7.0, 3.1$  Hz, 2H), 2.11 - 2.00 (m, 3H), 1.95 (dq,  $J = 13.6, 7.0$  Hz, 1 H), 1.84 - 1.71 (m, 1 H), 0.99 (t,  $J = 7.6$  Hz, 3H);

N-((1S,3R)-3-[5-(4'-ciano-3'-fluoro-bifenil-4-il)-[1,2,3]triazol-1-il]-ciclopentil)-propionamida ("A80")



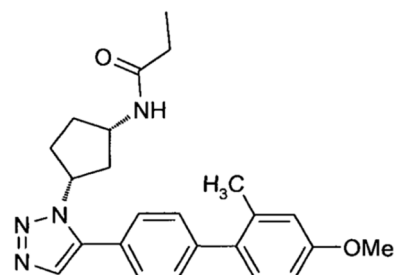
10 LC/MS: 404 (M+H);  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.06 (dd,  $J = 8.1, 7.0$  Hz, 1 H), 8.02 - 7.96 (m, 4H), 7.93 (s, 1 H), 7.85 (dd,  $J = 8.2, 1.7$  Hz, 1 H), 7.66 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 4.91 (qd,  $J = 8.1, 6.5$  Hz, 1 H), 4.14 (h,  $J = 7.6$  Hz, 1 H), 2.22 - 2.10 (m, 2H), 2.10 - 2.01 (m, 3H), 1.95 (dq,  $J = 13.5, 7.1$  Hz, 1 H), 1.84 - 1.72 (m, 1 H), 0.98 (t,  $J = 7.6$  Hz, 3H);

N-((1S,3R)-3-[5-(4'-cloro-2'-fluoro-bifenil-4-il)-[1,2,3]triazol-1-il]-ciclopentil)-propionamida ("A81")



15 LC/MS: 413 (M+H);  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.95 (d,  $J = 7.4$  Hz, 1 H; NH), 7.90 (s, 1 H), 7.73 (dd,  $J = 8.3, 1.5$  Hz, 2H), 7.68 - 7.57 (m, 4H), 7.44 (dd,  $J = 8.4, 1.8$  Hz, 1H), 4.91 (p,  $J = 7.8$  Hz, 1 H), 4.15 (h,  $J = 7.5$  Hz, 1 H), 2.27 - 2.11 (m, 2H), 2.11 - 2.01 (m, 3H), 1.96 (dq,  $J = 13.6, 6.9$  Hz, 1 H), 1.86 - 1.71 (m, 1 H), 0.99 (t,  $J = 7.6$  Hz, 3H);

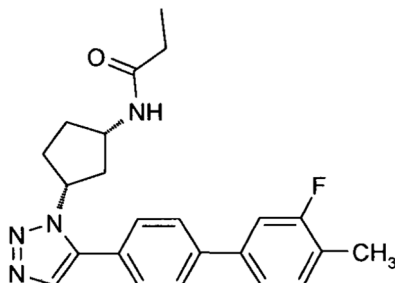
N-((1S,3R)-3-[5-(4'-metoxi-2'-metil-bifenil-4-il)-[1,2,3]triazol-1-il]-ciclopentil)-propionamida ("A82")



20

LC/MS: 405 (M+H); <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.99 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H; NH), 7.88 (s, 1H), 7.53 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.48 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.19 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.91 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 6.86 (dd, *J* = 8.4, 2.7 Hz, 1H), 4.92 (p, *J* = 7.8 Hz, 1 H), 4.15 (h, *J* = 7.6 Hz, 1 H), 3.79 (s, 3H), 2.56 - 2.50 (m, 1H), 2.27 (s, 3H), 2.22 - 2.13 (m, 2H), 2.13 - 2.01 (m, 3H), 1.96 (dq, *J* = 13.6, 6.8 Hz, 1H), 1.85 - 1.72 (m, 1H), 0.99 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H);

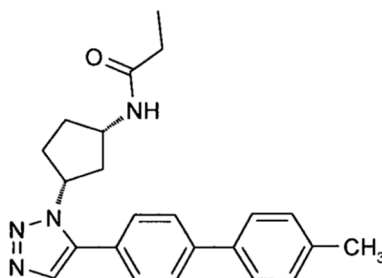
5 N-((1S,3R)-3-[5-(3'-fluoro-4'-metil-bifenil-4-il)-[1,2,3]triazol-1-il]-ciclopentil)-propionamida ("A83")



LC/MS: 393 (M+H); <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.95 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H; NH), 7.88 (s, 1H), 7.86 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.57 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.55 - 7.48 (m, 2H), 7.41 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.90 (p, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.21 - 4.07 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.19 - 2.11 (m, 2H), 2.11 - 2.01 (m, 3H), 1.95 (dq, *J* = 13.1, 6.6 Hz, 1H), 1.83 - 1.72 (m, 1 H), 0.99 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H);

10

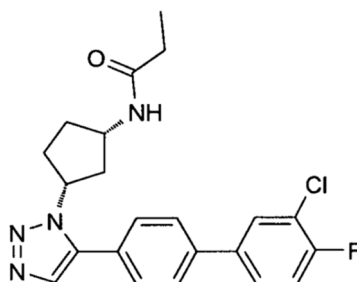
N-((1S,3R)-3-[5-(4'-metil-bifenil-4-il)-[1,2,3]triazol-1-il]-ciclopentil)-propionamida ("A84")



LC/MS: 375 (M+H); <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.97 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H; NH), 7.88 (s, 1 H), 7.83 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.65 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.58 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.33 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 4.92 (p, *J* = 8.0 Hz, 1 H), 4.15 (h, *J* = 7.8 Hz, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.22 - 2.12 (m, 2H), 2.12 - 2.02 (m, 3H), 2.02 - 1.91 (m, 1H), 1.85 - 1.74 (m, 1 H), 1.00 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H);

15

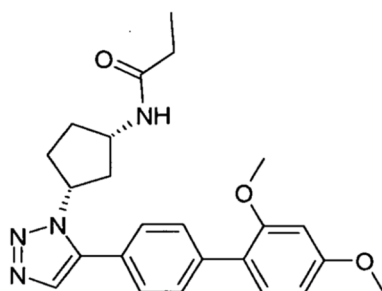
N-((1S,3R)-3-[5-(3'-cloro-4'-fluoro-bifenil-4-il)-[1,2,3]triazol-1-il]-ciclopentil)-propionamida ("A85")



LC/MS: 413 (M+H); <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.00 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.96 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H; NH), 7.91 (s, 1 H), 7.89 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.79 (ddd, *J* = 8.7, 4.7, 2.4 Hz, 1H), 7.61 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.58 - 7.53 (m, 1H), 4.91 (p, *J* = 7.9 Hz, 1H), 4.15 (h, *J* = 7.7 Hz, 1H), 2.24 - 2.11 (m, 2H), 2.12 - 2.01 (m, 3H), 2.02 - 1.91 (m, 1H), 1.79 (dq, *J* = 12.4, 8.3 Hz, 1H), 1.00 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H);

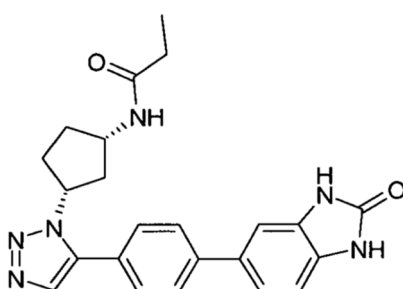
20

N-((1S,3R)-3-[5-(2',4'-dimetoxi-bifenil-4-il)-[1,2,3]triazol-1-il]-ciclopentil)-propionamida ("A86")



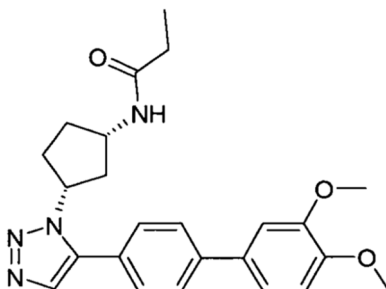
5 LC/MS: 421 (M+H); <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.99 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H; NH), 7.86 (s, 1H), 7.61 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.49 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.29 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.70 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.65 (dd, *J* = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 4.91 (p, *J* = 7.7 Hz, 1H), 4.15 (dp, *J* = 8.9, 7.5 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 2.55 - 2.48 (m, 1H), 2.16 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 2.11 - 2.01 (m, 3H), 2.01 - 1.90 (m, 1H), 1.85 - 1.72 (m, 1H), 0.99 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H);

N-((1S,3R)-3-[5-[4-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-5-yl)-fenil]-[1,2,3]triazol-1-il]-ciclopentil)-propionamida ("A87")



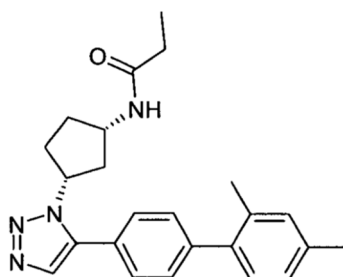
10 LC/MS: 417 (M+H); <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.75 (s, 1H), 10.72 (s, 1H), 7.99 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.77 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.54 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.31 (dd, *J* = 8.1, 1.7 Hz, 1H), 7.23 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 7.03 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 4.91 (p, *J* = 7.9 Hz, 1H), 4.15 (h, *J* = 7.6 Hz, 1H), 2.21 - 2.11 (m, 2H), 2.11 - 2.01 (m, 3H), 2.01 - 1.90 (m, 1H), 1.85 - 1.70 (m, 1H), 0.99 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H);

N-((1S,3R)-3-[5-(3',4'-dimetoksi-bifenil-4-il)-[1,2,3]triazol-1-il]-ciclopentil)-propionamida ("A88")



15 LC/MS: 421 (M+H); <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.98 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H; NH), 7.83 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.54 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.31 - 7.25 (m, 2H), 7.07 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 4.90 (p, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.21 - 4.08 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 2.22 - 2.11 (m, 2H), 2.11 - 2.00 (m, 3H), 1.95 (dq, *J* = 13.5, 7.0 Hz, 1H), 1.84 - 1.72 (m, 1H), 0.99 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H);

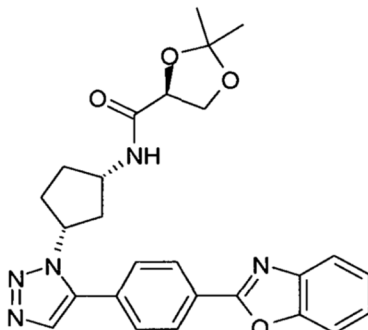
N-((1S,3R)-3-[5-(2',4'-dimetil-bifenil-4-il)-[1,2,3]triazol-1-il]-ciclopentil)-propionamida ("A89")



20 LC/MS: 389 (M+H); <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.96 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H; NH), 7.89 (s, 1H), 7.55 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.49 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.18 - 7.12 (m, 2H), 7.09 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 4.92 (p, *J* = 7.8 Hz, 1H), 4.16 (h, *J* = 7.8 Hz,

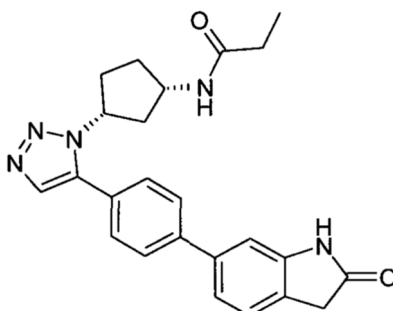
1H), 2.32 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.16 (q,  $J = 7.9$  Hz, 2H), 2.11 - 2.01 (m, 3H), 1.96 (dq,  $J = 13.7, 6.9$  Hz, 1H), 1.85 - 1.73 (m, 1H), 0.99 (t,  $J = 7.6$  Hz, 3H);

{(1S,3R)-3-[5-(4-benzoxazol-2-il-fenil)-[1,2,3]triazol-1-il]-ciclopentil}-amida del ácido (S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolano-4-carboxílico ("A90")



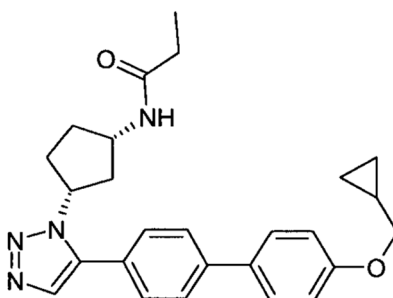
5 LC/MS: 474 (M+H);  $^1\text{H RMN}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.36 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H), 8.18 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 8.01 (s, 1H; NH), 7.85 (dd,  $J = 12.9, 7.3$  Hz, 2H), 7.78 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H), 7.51 - 7.42 (m, 2H), 5.02 (ddd,  $J = 8.2, 5.9, 2.2$  Hz, 1H), 4.44 (dd,  $J = 7.4, 5.3$  Hz, 1H), 4.33 (h,  $J = 6.8$  Hz, 1H), 4.18 (dd,  $J = 8.4, 7.5$  Hz, 1H), 3.92 (dd,  $J = 8.4, 5.3$  Hz, 1H), 2.56 - 2.51 (m, 1H), 2.29 - 2.07 (m, 3H), 1.97 (dq,  $J = 13.2, 7.3$  Hz, 1H), 1.89 - 1.75 (m, 1H), 1.45 (s, 3H), 1.35 (s, 3H);

10 N-((1S,3R)-3-[5-[4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-6-il)-fenil]-[1,2,3]triazol-1-il]-ciclopentil)-propionamida ("A91")



15 LC/MS: 416 (M+H);  $^1\text{H RMN}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10.51 (s, 1H; NH), 7.98 (d,  $J = 7.4$  Hz, 1H), 7.88 (s, 1H; NH), 7.78 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.58 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.36 - 7.26 (m, 2H), 7.09 (d,  $J = 1.2$  Hz, 2H), 4.97 - 4.83 (m, 1H), 4.15 (dp,  $J = 8.9, 7.5$  Hz, 1H), 3.53 (s, 2H), 2.55 - 2.51 (m, 1H), 2.21 - 2.11 (m, 2H), 2.10 - 2.01 (m, 3H), 2.00 - 1.90 (m, 1H), 1.84 - 1.73 (m, 1H), 0.99 (t,  $J = 7.6$  Hz, 3H);

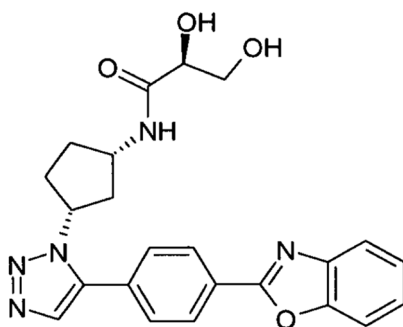
N-((1S,3R)-3-[5-(4'-ciclopropilmetoxi-bifenil-4-il)-[1,2,3]triazol-1-il]-ciclopentil)-propionamida ("A92")



20 LC/MS: 431 (M+H);  $^1\text{H RMN}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.95 (d,  $J = 7.4$  Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.79 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.67 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 7.54 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.04 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 4.90 (p,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 4.14 (h,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 3.88 (d,  $J = 7.0$  Hz, 2H), 2.20 - 2.11 (m, 2H), 2.12 - 2.00 (m, 3H), 1.95 (dq,  $J = 13.7, 6.9$  Hz, 1H), 1.84 - 1.72 (m, 1H), 0.99 (t,  $J = 7.6$  Hz, 3H), 0.63 - 0.55 (m, 2H), 0.38 - 0.31 (m, 2H);

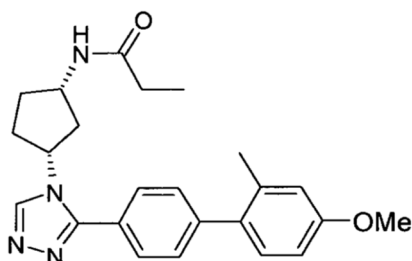
(S)-N-((1S,3R)-3-[5-(4-benzoxazol-2-il-fenil)-[1,2,3]triazol-1-il]-ciclopentil)-2,3-dihidroxi-propionamida ("A93")





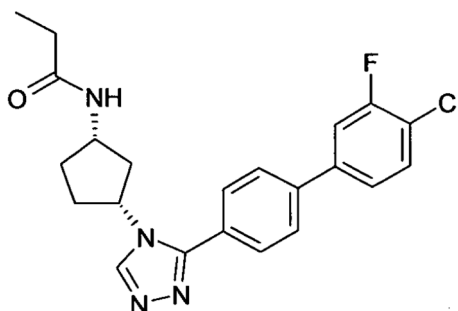
5 LC/MS: 434 (M+H); <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub> + CF<sub>3</sub>COOD)  $\delta$  8.39 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 8.01 (s, 1H), 7.87 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.82 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 7.78 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.47 (pd, *J* = 7.4, 1.3 Hz, 2H), 5.02 (p, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.32 (p, *J* = 7.3 Hz, 1H), 3.91 (dd, *J* = 6.0, 3.5 Hz, 1H), 3.62 (dd, *J* = 11.2, 3.6 Hz, 1H), 3.51 (dd, *J* = 11.2, 6.0 Hz, 1H), 2.62 - 2.55 (m, 1H), 2.29 - 2.12 (m, 3H), 2.06 - 1.93 (m, 1H), 1.96 - 1.79 (m, 1H);

N-((1S,3R)-3-[3-(4'-metoxi-2'-metil-bifenil-4-il)-[1,2,4]triazol-4-il]-ciclopentil)-propionamida ("A94")



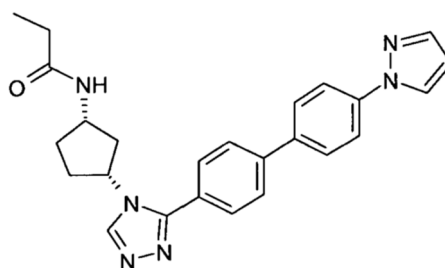
10 LC/MS: 405 (M+H); <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  8.83 (s, 1H), 7.92 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H; NH), 7.65 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.49 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.20 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.91 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 6.87 (dd, *J* = 8.4, 2.7 Hz, 1H), 4.63 (p, *J* = 7.9 Hz, 1H), 4.09 (h, *J* = 7.4 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 2.59 - 2.51 (m, 1H), 2.20 - 2.11 (m, 1H), 2.07 (q, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.02 - 1.85 (m, 2H), 1.77 - 1.63 (m, 2H), 0.99 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H);

N-((1S,3R)-3-[3-(4'-cloro-3'-fluoro-bifenil-4-il)-[1,2,4]triazol-4-il]-ciclopentil)-propionamida ("A95")



15 LC/MS: 413 (M+H); <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  8.84 (s, 1H), 7.95 - 7.89 (m, 3H), 7.87 (dd, *J* = 10.9, 2.1 Hz, 1H), 7.75 - 7.68 (m, 3H), 7.66 (dd, *J* = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 4.62 (p, *J* = 7.9 Hz, 1H), 4.07 (h, *J* = 7.4 Hz, 1H), 2.57 - 2.50 (m, 1H), 2.16 - 2.09 (m, 1H), 2.07 (q, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.01 - 1.82 (m, 2H), 1.76 - 1.59 (m, 2H), 0.99 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H);

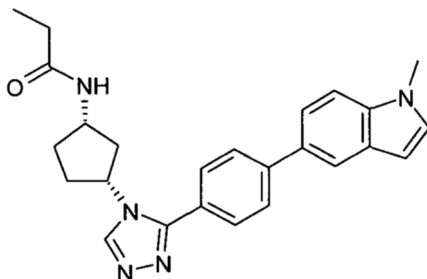
N-((1S,3R)-3-[3-(4'-pirazol-1-il-bifenil-4-il)-[1,2,4]triazol-4-il]-ciclopentil)-propionamida ("A96")



20 LC/MS: 427 (M+H); <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  8.84 (s, 1H), 8.59 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.99 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.95 - 7.87 (m, 5H), 7.79 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.72 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.58 (s, 1 H), 4.63 (p, *J* = 8.0 Hz, 1 H), 4.08 (h, *J*

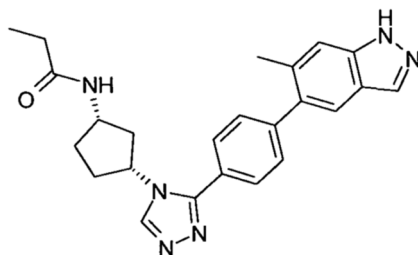
= 7.4 Hz, 1H), 2.59 - 2.51 (m, 1H), 2.20 - 2.10 (m, 1H), 2.07 (q,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 2.02 - 1.84 (m, 2H), 1.76 - 1.62 (m, 2H), 0.99 (t,  $J = 7.6$  Hz, 3H);

N-((1S,3R)-3-{3-[4-(1-metil-1H-indol-5-il)-fenil]-[1,2,4]triazol-4-il}-ciclopentil)-propionamida ("A97")



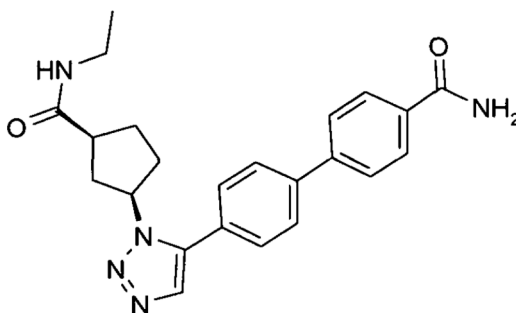
5 LC/MS: 414 (M+H);  $^1\text{H RMN}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\square$  8.83 (s, 1H), 7.97 - 7.89 (m, 2H), 7.86 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.67 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.56 (s, 2H), 7.38 (d,  $J = 3.0$  Hz, 1H), 6.51 (d,  $J = 3.1$  Hz, 3H), 4.64 (p,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 4.09 (h,  $J = 7.4$  Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 2.59 - 2.50 (m, 1H), 2.20 - 2.10 (m, 1H), 2.08 (q,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 2.02 - 1.86 (m, 2H), 1.76 - 1.62 (m, 2H), 0.99 (t,  $J = 7.6$  Hz, 3H);

N-((1S,3R)-3-{3-[4-(6-metil-1H-indazol-5-il)-fenil]-[1,2,4]triazol-4-il}-ciclopentil)-propionamida ("A98")



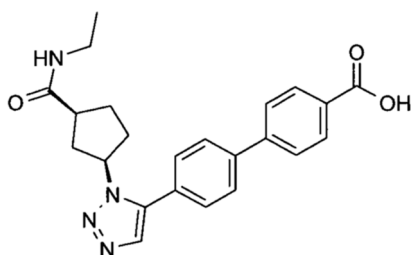
10 LC/MS: 415 (M+H);  $^1\text{H RMN}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\square$  12.99 (s, 1H; NH), 8.84 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.93 (d,  $J = 7.2$  Hz, 1H; NH), 7.68 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2H), 7.63 (s, 1H), 7.55 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 7.47 (s, 1H), 4.66 (p,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 4.10 (h,  $J = 7.4$  Hz, 1H), 2.61 - 2.48 (m, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.17 (dt,  $J = 12.1, 7.2$  Hz, 1H), 2.08 (q,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 2.04 - 1.86 (m, 2H), 1.78 - 1.65 (m, 2H), 1.00 (t,  $J = 7.6$  Hz, 3H);

15 Amida del ácido 4'-[3-((1R,3S)-3-etilcarbamoil-ciclopentil)-3H-[1,2,3]triazol-4-il]-bifenil-4-carboxílico ("A99")



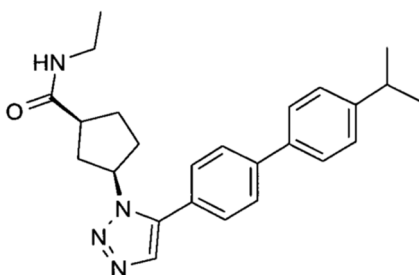
20 LC/MS: 404 (M+H);  $^1\text{H RMN}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\square$  8.05 (s, 1H; NH), 8.00 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.92 (s, 1H), 7.90 (d,  $J = 5.4$  Hz, 2H), 7.84 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H), 7.81 (t,  $J = 5.6$  Hz, 1H; NH), 7.62 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.42 (s, 1H; NH), 4.89 (p,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 3.07 (qd,  $J = 7.2, 5.4$  Hz, 2H), 2.68 (p,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 2.33 (t,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 2.25 - 2.07 (m, 2H), 2.05 - 1.93 (m, 1H), 1.93 - 1.79 (m, 1H), 1.01 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H);

Ácido 4'-[3-((1R,3S)-3-etilcarbamoil-ciclopentil)-3H-[1,2,3]triazol-4-il]-bifenil-4-carboxílico ("A100")



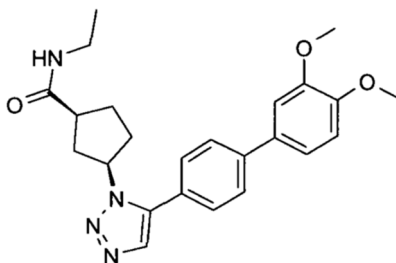
LC/MS: 405 (M+H); <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\square$  13.04 (s, 1H; -COOH), 7.93 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.91 (s, 1H), 7.90 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 4.90 (p, *J* = 8.1 Hz, 1H), 3.08 (qd, *J* = 7.2, 5.4 Hz, 2H), 2.70 (p, *J* = 8.8 Hz, 1H), 2.34 (t, *J* = 8.7 Hz, 2H), 2.24 - 2.08 (m, 2H), 2.07 - 1.92 (m, 1H), 1.93 - 1.78 (m, 1H), 1.02 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H);

5 Etilamida del ácido (1S,3R)-3-[5-(4'-isopropil-bifenil-4-il)-[1,2,3]triazol-1-il]-ciclopentanocarboxílico ("A101")



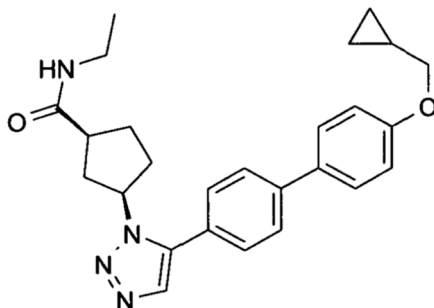
LC/MS: 403 (M+H); <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\square$  7.88 (s, 1 H), 7.85 - 7.78 (m, 3H), 7.67 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.59 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.39 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 4.90 (p, *J* = 8.2 Hz, 1H), 3.09 (qd, *J* = 7.2, 5.4 Hz, 2H), 2.97 (p, *J* = 6.9 Hz, 1H), 2.70 (p, *J* = 8.8 Hz, 1 H), 2.35 (t, *J* = 8.8 Hz, 2H), 2.26 - 2.11 (m, 2H), 2.06 - 1.96 (m, 1H), 1.93 - 1.83 (m, 1H), 1.26 (d, *J* = 6.9 Hz, 6H), 1.02 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H);

10 Etilamida del ácido (1S,3R)-3-[5-(3',4'-dimetoxi-bifenil-4-il)-[1,2,3]triazol-1-il]-ciclopentanocarboxílico ("A102")



LC/MS: 421 (M+H); <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\square$  7.87 (s, 1H), 7.84 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.80 (t, *J* = 5.3 Hz, 1H; NH), 7.57 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.33 - 7.28 (m, 2H), 7.09 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 4.93 - 4.84 (m, 1 H), 3.88 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 3.09 (qd, *J* = 7.2, 5.4 Hz, 2H), 2.69 (dt, *J* = 9.6, 8.4 Hz, 1H), 2.38 - 2.29 (m, 2H), 2.26 - 2.09 (m, 2H), 2.06 - 1.95 (m, 1H), 1.93 - 1.82 (m, 1H), 1.02 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H);

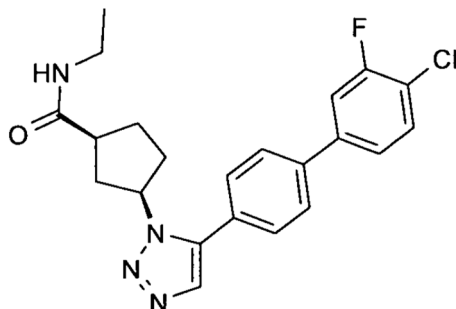
15 Etilamida del ácido (1S,3R)-3-[5-(4'-ciclopropilmetoxi-bifenil-4-il)-[1,2,3]triazol-1-il]-ciclopentanocarboxílico ("A103")



LC/MS: 431 (M+H); <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\square$  7.85 (s, 1H), 7.81 - 7.76 (m, 3H), 7.67 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.55 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.04 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 4.87 (p, *J* = 8.1 Hz, 1H), 3.88 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H), 3.07 (qd, *J* = 7.2, 5.4 Hz, 2H), 2.68 (p, *J* = 8.7 Hz, 1H), 2.36 - 2.26 (m, 2H), 2.24 - 2.08 (m, 2H), 2.05 - 1.94 (m, 1H), 1.92 - 1.81 (m, 1H), 1.30 - 1.22 (m, 1H), 1.01 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 0.63 - 0.54 (m, 2H), 0.39 - 0.28 (m, 2H);

20 Etilamida del ácido (1S,3R)-3-[5-(4'-ciclopropilmetoxi-bifenil-4-il)-[1,2,3]triazol-1-il]-ciclopentanocarboxílico ("A104")

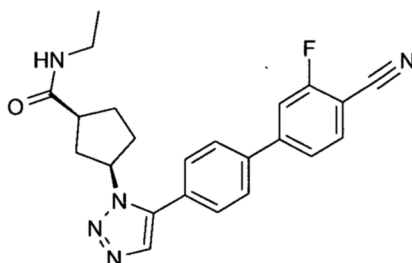
Etilamida del ácido (1S,3R)-3-[5-(4'-cloro-3'-fluoro-bifenil-4-il)-[1,2,3]triazol-1-il]-ciclopentanocarboxílico ("A104")



5

LC/MS: 413 (M+H); <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  7.90 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.88 (s, 1H), 7.85 (dd, *J* = 10.9, 2.0 Hz, 1H), 7.78 (t, *J* = 5.3 Hz, 1H; NH), 7.71 (t, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.65 (dd, *J* = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 7.62 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 4.87 (p, *J* = 8.1 Hz, 1H), 3.07 (qd, *J* = 7.2, 5.5 Hz, 2H), 2.68 (p, *J* = 8.7 Hz, 1H), 2.36 - 2.27 (m, 2H), 2.25 - 2.06 (m, 2H), 2.04 - 1.92 (m, 1H), 1.93 - 1.79 (m, 1H), 1.01 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H);

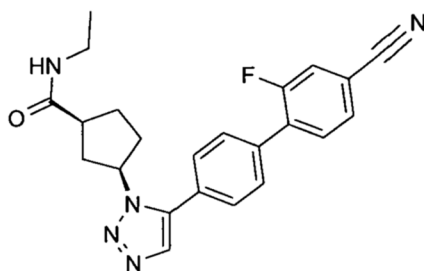
Etilamida del ácido (1S,3R)-3-[5-(4'-ciano-3'-fluoro-bifenil-4-il)-[1,2,3]triazol-1-il]-ciclopentanocarboxílico ("A105")



10

LC/MS: 404 (M+H); <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  8.08 - 8.03 (m, 1H), 8.01 - 7.95 (m, 3H), 7.91 (s, 1H), 7.84 (dd, *J* = 8.2, 1.6 Hz, 1H), 7.78 (t, *J* = 5.3 Hz, 1H; NH), 7.66 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 4.88 (p, *J* = 8.1 Hz, 1H), 3.07 (qd, *J* = 7.2, 5.4 Hz, 2H), 2.67 (h, *J* = 8.8 Hz, 1H), 2.37 - 2.27 (m, 2H), 2.25 - 2.06 (m, 2H), 2.06 - 1.93 (m, 1H), 1.93 - 1.79 (m, 1H), 1.01 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H);

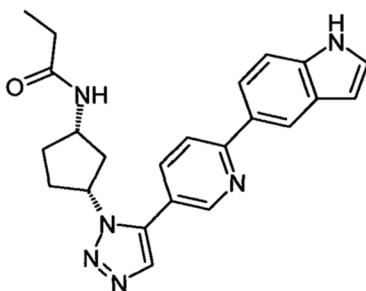
Etilamida del ácido (1S,3R)-3-[5-(4'-ciano-2'-fluoro-bifenil-4-il)-[1,2,3]triazol-1-il]-ciclopentanocarboxílico ("A106")



15

LC/MS: 404 (M+H); <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  8.02 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.86 - 7.81 (m, 2H), 7.80 - 7.75 (m, 3H), 7.67 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 4.89 (p, *J* = 8.1 Hz, 1H), 3.07 (qd, *J* = 7.2, 5.5 Hz, 2H), 2.69 (p, *J* = 8.7 Hz, 1H), 2.34 (t, *J* = 8.7 Hz, 2H), 2.27 - 2.08 (m, 2H), 2.06 - 1.95 (m, 1H), 1.93 - 1.81 (m, 1H), 1.01 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H);

N-((1S,3R)-3-[5-[6-(1H-indol-5-yl)-piridin-3-il]-[1,2,3]triazol-1-il]-ciclopentil)-propionamida ("A107")



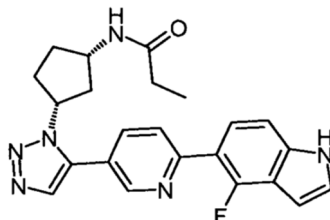
20

LC/MS: 401 (M+H); <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  11.02 (s, 1H), 8.73 (dd, *J* = 2.4, 0.9 Hz, 1H), 8.46 - 8.28 (m, 1H),

ES 2 633 969 T3

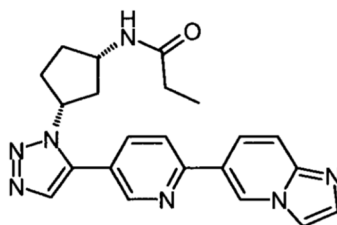
8.08 (dd, J = 8.3, 0.9 Hz, 1H), 8.01 - 7.87 (m, 3H), 7.65 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 7.58 - 7.45 (m, 1H), 7.38 (t, J = 2.8 Hz, 1H), 6.67 - 6.50 (m, 1H), 5.04 - 4.83 (m, 1H), 4.32 - 4.08 (m, 1H), 2.65 - 2.52 (m, 1H), 2.33 - 1.92 (m, 6H), 1.92 - 1.72 (m, 1H), 1.03 (t, J = 7.6 Hz, 3H);

N-((1S,3R)-3-[5-[6-(4-fluoro-1H-indol-5-yl)-piridin-3-il]-[1,2,3]triazol-1-il]-ciclopentil)-propionamida ("A108")



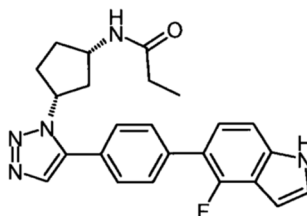
5 LC/MS: 419 (M+H); <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11.34 (s, 1H), 8.80 (t, J = 1.7 Hz, 1H), 8.07 - 7.97 (m, 2H), 7.95 (s, 1H), 7.81 (dd, J = 8.5, 7.4 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 7.41 (t, J = 2.8 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.67 - 6.57 (m, 1H), 5.10 - 4.82 (m, 1H), 4.32 - 4.04 (m, 1H), 2.66 - 2.52 (m, 1H), 2.32 - 1.95 (m, 6H), 1.91 - 1.73 (m, 1H), 1.03 (t, J = 7.6 Hz, 3H);

10 N-((1S,3R)-3-[5-(6-imidazo[1,2-a]piridin-6-il-piridin-3-il)-[1,2,3]triazol-1-il]-ciclopentil)-propionamida ("A109")



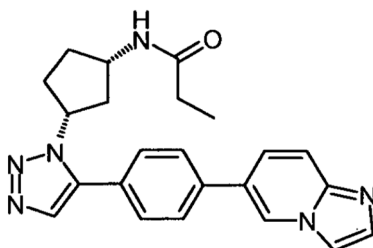
LC/MS: 402 (M+H); <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.43 - 9.32 (m, 1H), 8.86 - 8.70 (m, 1H), 8.13 (dd, J = 8.3, 0.9 Hz, 1H), 8.09 - 8.03 (m, 2H), 8.00 (dd, J = 9.5, 1.9 Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.73 - 7.58 (m, 3H), 5.02 - 4.85 (m, 1H), 4.33 - 4.07 (m, 1H), 2.60 - 2.52 (m, 1H), 2.30 - 2.05 (m, 5H), 2.05 - 1.91 (m, 1H), 1.91 - 1.68 (m, 1H), 1.03 (t, J = 7.6 Hz, 3H);

15 N-((1S,3R)-3-[5-[4-(4-fluoro-1H-indol-5-yl)-fenil]-[1,2,3]triazol-1-il]-ciclopentil)-propionamida ("A110")



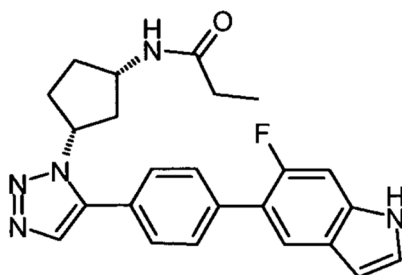
20 LC/MS: 418 (M+H); <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11.27 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.80 - 7.71 (m, 2H), 7.66 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.61 - 7.51 (m, 2H), 7.40 (t, J = 2.8 Hz, 1H), 7.37 (dd, J = 8.4, 0.9 Hz, 1H), 7.27 (dd, J = 8.4, 7.4 Hz, 1H), 6.63 - 6.53 (m, 1H), 5.12 - 4.81 (m, 1H), 4.37 - 4.07 (m, 1H), 2.62 - 2.52 (m, 1H), 2.28 - 1.93 (m, 6H), 1.90 - 1.75 (m, 1H), 1.04 (t, J = 7.6 Hz, 3H);

N-((1S,3R)-3-[5-(4-imidazo[1,2-a]piridin-6-il-fenil)-[1,2,3]triazol-1-il]-ciclopentil)-propionamida ("A111")



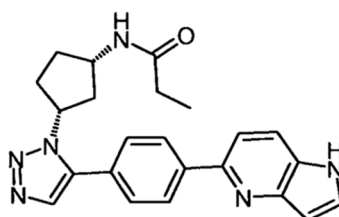
25 LC/MS: 401 (M+H); <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 363K) δ 9.03 - 8.89 (m, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.93 - 7.86 (m, 2H), 7.85 (s, 1H), 7.73 - 7.53 (m, 6H), 5.04 - 4.84 (m, 1H), 4.34 - 4.02 (m, 1H), 2.59 - 2.52 (m, 1H), 2.29 - 2.05 (m, 5H), 2.05 - 1.94 (m, 1H), 1.89 - 1.75 (m, 1H), 1.03 (t, J = 7.6 Hz, 3H);

N-((1S,3R)-3-[5-[4-(6-fluoro-1H-indol-5-yl)-fenil]-[1,2,3]triazol-1-il]-ciclopentil)-propionamida ("A112")



LC/MS: 418 (M+H); <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 363K)  $\square$  9.03 - 8.89 (m, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.93 - 7.86 (m, 2H), 7.85 (s, 1H), 7.73 - 7.53 (m, 6H), 5.04 - 4.84 (m, 1H), 4.34 - 4.02 (m, 1H), 2.59 - 2.52 (m, 1H), 2.29 - 2.05 (m, 5H), 2.05 - 1.94 (m, 1H), 1.89 - 1.75 (m, 1H), 1.03 (t, J = 7.6 Hz, 3H);

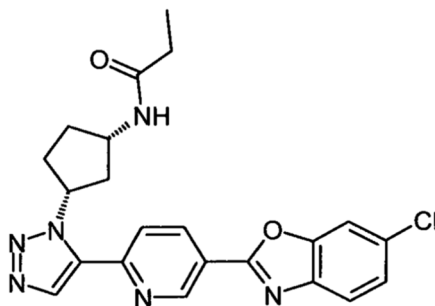
5 N-((1S,3R)-3-{5-[4-(1H-pirrololo[3,2-b]piridin-5-il)-fenil]-[1,2,3]triazol-1-il}-ciclopentil)-propionamida ("A113")



LC/MS: 401 (M+H); <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 363K)  $\square$  11.15 (s, 1H), 8.38 - 8.13 (m, 2H), 7.89 (dd, J=8.5, 0.9, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.75 (d, J=8.5, 1H), 7.70 - 7.61 (m, 2H), 7.61 - 7.53 (m, 2H), 6.74 - 6.52 (m, 1H), 5.08-4.81 (m, 1H), 4.30 - 4.08 (m, 1H), 2.63 - 2.51 (m, 1H), 2.33 - 2.06 (m, 5H), 2.06 - 1.91 (m, 1H), 1.91 - 1.73 (m, 1H), 1.03 (t, J=7.6, 3H);

10

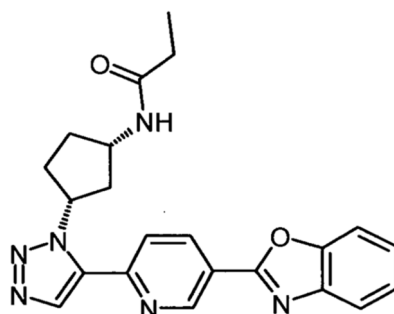
N-((1S,3R)-3-{5-[5-(6-chloro-benzoxazol-2-il)-piridin-2-il]-[1,2,3]triazol-1-il}-ciclopentil)-propionamida ("A114")



LC/MS: 437/439; (Isotopía Cl, relación de intensidad de pico relativo 100:38); <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\square$  9.46 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.65 (dd, J = 8.3, 2.2 Hz, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.12 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.52 (dd, J = 8.5, 2.0 Hz, 1H), 5.90 - 5.70 (m, 1H), 4.27 - 4.11 (m, 1H), 2.64 - 2.54 (m, 1H), 2.31 - 2.14 (m, 2H), 2.14 - 1.94 (m, 4H), 1.87 - 1.69 (m, 1H), 0.99 (t, J = 7.6 Hz, 3H);

15

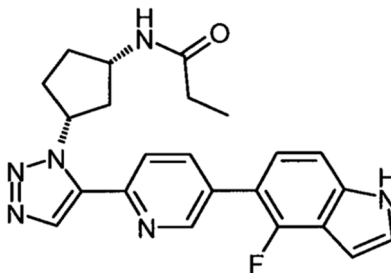
N-((1S,3R)-3-{5-[5-benzoxazol-2-il-piridin-2-il]-[1,2,3]triazol-1-il}-ciclopentil)-propionamida ("A115")



LC/MS: 403 (M+H); <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 363K)  $\square$  9.50 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.67 (dd, J = 8.4, 2.2 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.08 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.93 - 7.76 (m, 2H), 7.64 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.56 - 7.38 (m, 2H), 5.87 - 5.71 (m, 1H), 4.35 - 4.15 (m, 1H), 2.67 - 2.56 (m, 1H), 2.26 (q, 2H), 2.21 - 1.96 (m, 4H), 1.91 - 1.74 (m, 1H), 1.03 (t, J = 7.6 Hz, 3H);

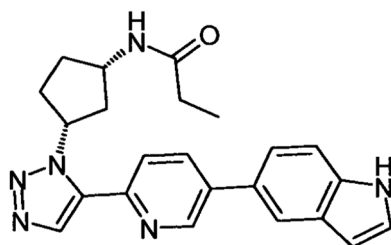
20

N-((1S,3R)-3-{5-[5-(4-fluoro-1H-indol-5-yl)-piridin-2-yl]-[1,2,3]triazol-1-yl}-ciclopentil)-propionamida ("A116")



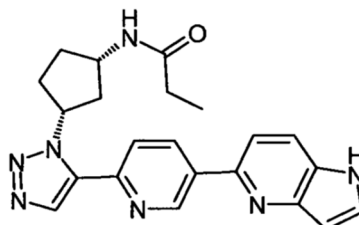
5 LC/MS: 419 (M+H); <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11.56 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.20 - 8.12 (m, 1H), 8.01 - 7.91 (m, 2H), 7.47 (t, J = 2.7 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.37 - 7.28 (m, 1H), 6.65 - 6.56 (m, 1H), 5.89 - 5.73 (m, 1H), 4.30 - 4.09 (m, 1H), 2.64 - 2.54 (m, 1H), 2.31 - 2.14 (m, 2H), 2.14 - 1.94 (m, 4H), 1.87 - 1.72 (m, 1H), 0.99 (t, J = 7.6 Hz, 3H);

N-((1S,3R)-3-{5-[5-(1H-indol-5-yl)-piridin-2-yl]-[1,2,3]triazol-1-yl}-ciclopentil)-propionamida ("A117")



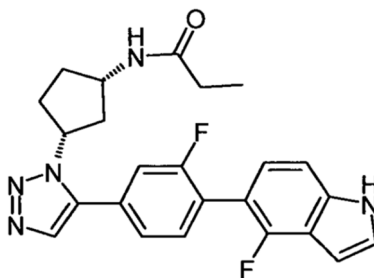
10 LC/MS: 401 (M+H); <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11.25 (s, 1H), 9.08 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.25 (dd, J = 8.3, 2.4 Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.97 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.57 - 7.50 (m, 2H), 7.42 (t, J = 2.7 Hz, 1H), 6.59 - 6.47 (m, 1H), 5.90 - 5.73 (m, 1H), 4.29 - 4.08 (m, 1H), 2.64 - 2.53 (m, 1H), 2.29 - 2.14 (m, 2H), 2.14 - 1.93 (m, 4H), 1.88 - 1.72 (m, 1H), 0.99 (t, J = 7.6 Hz, 3H);

N-((1S,3R)-3-{5-[5-(1H-pirrolo[3,2-b]piridin-5-yl)-piridin-2-yl]-[1,2,3]triazol-1-yl}-ciclopentil)-propionamida ("A118")



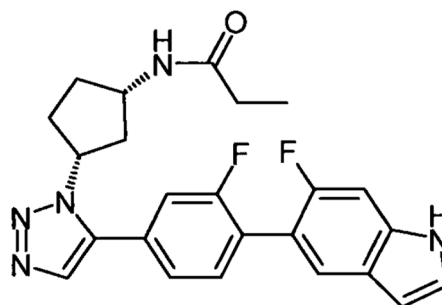
15 LC/MS: 402 (M+H); <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11.46 (s, 1H), 9.52 - 9.38 (m, 1H), 8.63 (dd, J = 8.3, 2.0 Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.02 - 7.83 (m, 4H), 7.73 (t, J = 2.6 Hz, 1H), 6.73 - 6.60 (m, 1H), 5.91 - 5.74 (m, 1H), 4.29 - 4.10 (m, 1H), 2.65 - 2.54 (m, 1H), 2.30 - 2.16 (m, 2H), 2.16 - 1.95 (m, 4H), 1.88 - 1.71 (m, 1H), 0.99 (t, J = 7.6 Hz, 3H);

N-((1S,3R)-3-{5-[3-fluoro-4-(4-fluoro-1H-indol-5-yl)-fenil]-[1,2,3]triazol-1-yl}-ciclopentil)-propionamida ("A119")



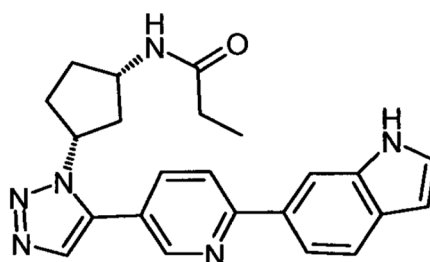
20 LC/MS: 436 (M+H); <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 363K) δ 11.29 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.69 - 7.50 (m, 2H), 7.49 - 7.26 (m, 4H), 7.12 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.60 - 6.47 (m, 1H), 5.17 - 4.73 (m, 1H), 4.40 - 3.96 (m, 1H), 2.58 - 2.48 (m, 1H), 2.25 - 1.92 (m, 6H), 1.89 - 1.71 (m, 1H), 1.01 (t, J = 7.6 Hz, 3H);

N-((1S,3R)-3-{5-[3-fluoro-4-(6-fluoro-1H-indol-5-yl)-fenil]-[1,2,3]triazol-1-yl}-ciclopentil)-propionamida ("A120")



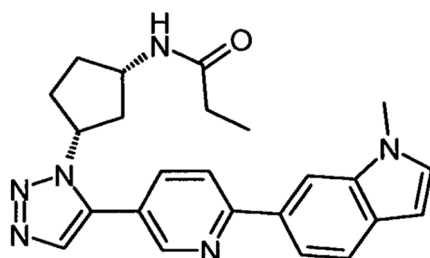
LC/MS: 436 (M+H); <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  11.29 (s, 1H), 8.12 - 7.85 (m, 2H), 7.72 - 7.56 (m, 2H), 7.50 (dd, J = 10.6, 1.7 Hz, 1H), 7.46 - 7.38 (m, 2H), 7.32 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 6.55 - 6.47 (m, 1H), 4.97 (p, J = 7.7 Hz, 1H), 4.30 - 4.06 (m, 1H), 2.61 - 2.51 (m, 1H), 2.25 - 2.13 (m, 2H), 2.12 - 1.91 (m, 4H), 1.87 - 1.69 (m, 1H), 0.99 (t, J = 7.6 Hz, 3H);

5 N-((1S,3R)-3-{5-[6-(1H-indol-6-yl)-piridin-3-il]-[1,2,3]triazol-1-il}-ciclopentil)-propionamida ("A121")



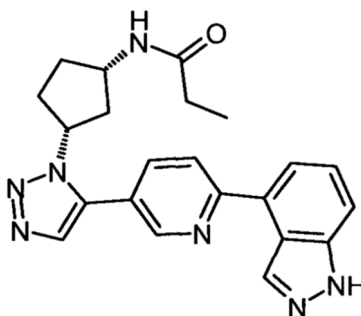
LC/MS: 401 (M+H); <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, T=363K, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  11.07 (s, 1H), 8.75 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.08 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.96 (dd, J = 8.3, 2.4 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.83 (dd, J = 8.4, 1.6 Hz, 1H), 7.74 - 7.58 (m, 2H), 7.43 (t, J = 2.8 Hz, 1H), 6.64 - 6.37 (m, 1H), 5.10 - 4.82 (m, 1H), 4.37 - 4.08 (m, 1H), 2.64 - 2.51 (m, 1H), 2.37 - 1.91 (m, 6H), 1.91 - 1.72 (m, 1H), 1.03 (t, J = 7.6 Hz, 3H);

10 N-((1S,3R)-3-{5-[6-(1-metil-1H-indol-6-yl)-piridin-3-il]-[1,2,3]triazol-1-il}-ciclopentil)-propionamida ("A122")



LC/MS: 415 (M+H); <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, 363K, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  8.76 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.17 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.98 (dd, J = 8.3, 2.4 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.88 (dd, J = 8.4, 1.6 Hz, 1H), 7.76 - 7.57 (m, 2H), 7.41 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 6.53 - 6.44 (m, 1H), 5.07 - 4.85 (m, 1H), 4.33 - 4.11 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 2.63 - 2.52 (m, 1H), 2.36 - 1.92 (m, 6H), 1.92 - 1.72 (m, 1H), 1.03 (t, J = 7.6 Hz, 3H);

15 N-((1S,3R)-3-{5-[6-(1H-indazol-4-yl)-piridin-3-il]-[1,2,3]triazol-1-il}-ciclopentil)-propionamida ("A123")



LC/MS: 402 (M+H); <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, T=363K, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  13.03 (s, 1H), 8.89 (dd, J = 2.4, 0.9 Hz, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.21 (dd, J = 8.3, 0.9 Hz, 1H), 8.07 (dd, J = 8.3, 2.4 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.80 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.75 - 7.58 (m, 2H), 7.51 (dd, J = 8.4, 7.2 Hz, 1H), 5.09 - 4.89 (m, 1H), 4.37 - 4.10 (m, 1H), 2.65 - 2.54 (m, 1H), 2.37 - 1.92 (m, 6H),

20



## ES 2 633 969 T3

1.92 - 1.74 (m, 1H), 1.03 (t, J = 7.6 Hz, 3H).

Datos farmacológicos

Tabla 1. Inhibición de FASN de algunos compuestos representativos de la fórmula I

Compuesto No.	IC <sub>50</sub> FASN (ensayo enzimático)	Compuesto No.	IC <sub>50</sub> FASN (ensayo enzimático)
"A1"	A	"A21"	A
"A2"	A	"A22"	A
"A3"	A		
"A4"	A	"A24"	A
"A5"	Inhibición: -44% a 3 µM	"A25"	A
"A6"	A	"A26"	A
"A7"	A	"A27"	A
"A8"	B	"A28"	A
"A9"	A	"A29"	A
"A10"	A	"A30"	A
"A11"	A	"A31"	A
"A12"	B	"A32"	A
"A13"	A	"A33"	A
"A14"	A		
"A15"	A	"A35"	A
"A16"	A	"A36"	A
		"A37"	A
		"A38"	A
"A19"	A	"A39"	A
"A20"	A	"A40"	A
"A41"			
"A42"	A		
"A43"	A		
"A44"	A		
"A58"	A		
"A59"	A		
"A60"	A		
"A61"	A	"A71"	A
"A62"	A	"A72"	A

ES 2 633 969 T3

"A63"	A	"A73"	A
"A64"	A	"A74"	A
"A65"	A	"A75"	A
"A66"	A	"A76"	A
"A67"	B	"A77"	A
"A68"	B	"A78"	A
"A69"	A	"A79"	A
"A70"	A	"A80"	A
"A81"	A	"A91"	A
"A82"	A	"A92"	A
"A83"	A	"A93"	B
"A84"	A	"A94"	A
"A85"	A	"A95"	A
"A86"	A	"A96"	A
"A87"	A	"A97"	A
"A88"	A	"A98"	A
"A89"	A	"A99"	B
"A90"	A	"A100"	B
	A	"A111"	A
"A102"	A	"A112"	A
"A103"	A	"A113"	A
"A104"	A	"A114"	B
"A105"	A	"A115"	A
"A106"	A	"A116"	A
"A107"	A	"A117"	A
"A108"	A	"A118"	A
"A109"	B	"A119"	A
"A110"	A	"A120"	A
"A121"	A		
"A122"	B		
"A123"	B		
IC <sub>50</sub> : <0.3 µM = A 0.3 - 3 µM = B 3-50 µM = C			

Los compuestos mostrados en la Tabla 1 son compuestos particularmente preferidos según la invención.

Los siguientes ejemplos se refieren a medicamentos:

**Ejemplo A:** Viales de inyección

5 Se ajusta a pH 6,5 utilizando ácido clorhídrico 2N, una solución de 100 g de un ingrediente activo de la fórmula I y 5 g de hidrogenofosfato disodio en 3 l de agua bidestilada, se filtra de forma estéril, se transfiere a viales de inyección, se liofiliza en condiciones estériles y se sella bajo condiciones estériles. Cada vial de inyección contiene 5 mg de ingrediente activo.

**Ejemplo B:** Supositorios

Se funde una mezcla de 20 g de un ingrediente activo de la fórmula I con 100 g de lecitina de soja y 1400 g de manteca de cacao, se vierte en moldes y se deja enfriar. Cada supositorio contiene 20 mg de ingrediente activo.

**Ejemplo C:** Solución

10 Se prepara una solución a partir de 1 g de un ingrediente activo de la fórmula I, 9.38 g de  $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$ , 28.48 g de  $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12 \text{H}_2\text{O}$  y 0.1 g de cloruro de benzalconio en 940 ml de agua bidestilada. El pH se ajusta a 6.8, y la solución se completa hasta 1 l y se esteriliza por irradiación. Esta solución se puede utilizar en forma de gotas para los ojos.

**Ejemplo D:** Ungüento

Se mezclan 500 mg de un ingrediente activo de la fórmula I con 99.5 g de vaselina bajo condiciones asépticas.

15 **Ejemplo E:** Tabletas

Se prensa una mezcla de 1 kg de ingrediente activo de la fórmula I, 4 kg de lactosa, 1.2 kg de almidón de patata, 0.2 kg de talco y 0.1 kg de estearato de magnesio de una manera convencional para dar comprimidos de tal manera que cada comprimido contenga 10 mg de ingrediente activo.

**Ejemplo F:** Grageas

20 Los comprimidos se presionan de forma análoga al Ejemplo E y se recubren posteriormente de una manera convencional con un recubrimiento de sacarosa, almidón de patata, talco, tragacanto y colorante.

**Ejemplo G:** Cápsulas

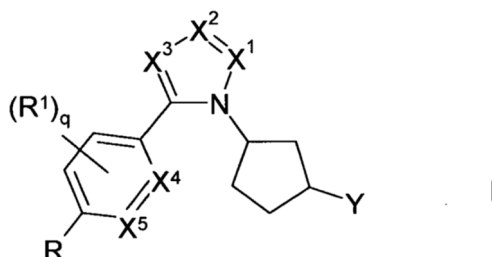
Se introducen 2 kg de ingrediente activo de la fórmula I en cápsulas de gelatina dura de una manera convencional de tal manera que cada cápsula contenga 20 mg del ingrediente activo.

25 **Ejemplo H:** Ampollas

Se filtra en esterilidad una solución de 1 kg de ingrediente activo de la fórmula I en 60 l de agua bidestilada, se transfiere a ampollas, se liofiliza en condiciones estériles y se sella en condiciones estériles. Cada ampolla contiene 10 mg de ingrediente activo.

## REIVINDICACIONES

1. Compuestos de la fórmula I



en la cual

- 5 R denota Ar o Het,  
 Y denota -CO-W o -N(R<sup>4</sup>)CO-W<sup>1</sup>,  
 W denota NR<sup>2</sup>R<sup>2'</sup>, Het<sup>1</sup>, CH<sub>2</sub>Het<sup>1</sup>, A, Cyc, Ar o CH<sub>2</sub>Ar, -CONR<sup>2</sup>R<sup>2'</sup> o Het<sup>1</sup>,  
 W<sup>1</sup> denota NR<sup>2</sup>R<sup>2'</sup>, Het<sup>1</sup>, CH<sub>2</sub>Het<sup>1</sup>, A, Cyc, Ar, CH<sub>2</sub>Ar, CH<sub>2</sub>Cyc o CH(OH)CH<sub>2</sub>OH,  
 R<sup>1</sup> denota H, F, Cl, Br, OH, CN, NO<sub>2</sub>, A', OA', SA', SO<sub>2</sub>Me, COA', CONH<sub>2</sub>, CONHA' o CONA'<sup>2</sup>,
- 10 R<sup>2</sup>, R<sup>2'</sup> cada uno, independientemente uno de otro, denotan H, A o [C(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>Cyc,  
 X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup> cada uno, independientemente uno de otro, denotan CR<sup>8</sup> o N,  
 X<sup>4</sup> denota CR<sup>8</sup> o N,  
 X<sup>5</sup> denota CR<sup>8</sup> o N,  
 R<sup>4</sup> denota H o A',
- 15 A denota alquilo no ramificado o ramificado con 1-10 átomos de C, en el que dos átomos de C adyacentes pueden formar un doble enlace y/o uno o dos grupos CH y/o CH<sub>2</sub> no adyacentes pueden sustituirse por N-, O- y/o átomos de S y en donde 1-7 átomos de H pueden ser reemplazados por R<sup>5</sup>,  
 Cyc denota cicloalquilo con 3-7 átomos de C, que es no sustituido o monosustituido por OH, Hal o A,  
 A' denota alquilo no ramificado o ramificado con 1-6 átomos de C, en el que 1-5 átomos de H pueden ser reemplazados por F,
- 20 R<sup>5</sup> denota F, Cl u OH,  
 Ar denota fenilo, que está no sustituido o mono-, di-, tri-, tetra- o pentasustituido por Hal, A, O[C(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>Het<sup>1</sup>, Ar<sup>1</sup>, [C(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>]<sub>p</sub>OR<sup>3</sup>, [C(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>]<sub>p</sub>N(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, [C(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>]<sub>p</sub>COOR<sup>3</sup>, CON(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>, Het<sup>1</sup>, OCH<sub>2</sub>Cyc, [C(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>]<sub>p</sub>N(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>, N(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>COA, NR<sup>3</sup>SO<sub>2</sub>A, [C(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>]<sub>p</sub>SO<sub>2</sub>N(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>, S(O)<sub>n</sub>A, O[C(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>]<sub>m</sub>N(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>, NHCOOA, NHCON(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub> y/o COA,
- 25 Ar<sup>1</sup> denota fenilo o naftilo, que está no sustituido o mono-, di-, tri-, tetra- o pentasustituido por Hal, A, [C(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>]<sub>p</sub>OR<sup>3</sup>, [C(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>]<sub>p</sub>N(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, [C(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>]<sub>p</sub>COOR<sup>3</sup>, [C(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>]<sub>p</sub>N(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>, N(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>COA, NR<sup>3</sup>SO<sub>2</sub>A, [C(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>]<sub>p</sub>SO<sub>2</sub>N(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>, S(O)<sub>n</sub>A, O[C(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>]<sub>m</sub>N(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>, NHCOOA, NHCON(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub> y/o COA,  
 R<sup>3</sup> denota H o alquilo no ramificado o ramificado con 1-6 átomos de C,  
 R<sup>8</sup> denota H o A',
- 30 Het denota un heterociclo mono- o bicíclico saturado, insaturado o aromático que tiene 1 a 4 átomos de N, O y/o S, que es no sustituido o mono-, di-, tri-, tetra- o pentasustituido por Hal, A, [C(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>OA', [C(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>N(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>, SR<sup>3</sup>, NO<sub>2</sub>, CN, COOR<sup>3</sup>, CON(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>, COHet<sup>1</sup>, NR<sup>3</sup>COA, NR<sup>3</sup>SO<sub>2</sub>A, SO<sub>2</sub>N(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>, S(O)<sub>n</sub>A, O[C(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>]<sub>m</sub>N(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>, NHCOOA, NHCON(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>, CHO, COA, =S, =NH, =NA y/o =O (oxígeno de carbonilo),
- 35 Het<sup>1</sup> denota un heterociclo mono- o bicíclico saturado, insaturado o aromático que tiene 1 a 4 átomos de N, O y/o S, que es no sustituido o mono-, di-, tri-, tetra- o pentasustituido por Hal, A, [C(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>OR<sup>3</sup>, [C(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>N(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>, SR<sup>3</sup>, NO<sub>2</sub>, CN, COOR<sup>3</sup>, CON(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>, NR<sup>3</sup>COA, NR<sup>3</sup>SO<sub>2</sub>A, SO<sub>2</sub>N(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>, S(O)<sub>n</sub>A, O[C(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>]<sub>m</sub>N(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>, NHCOOA, NHCON(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>, CHO, COA, =S, =NH, =NA y/o =O (oxígeno de carbonilo)  
 Hal denota F, Cl, Br o I,

- m denota 1, 2 o 3,  
n denota 0, 1 o 2,  
p denota 0, 1, 2, 3 o 4,  
q denota 0, 1, 2 o 3,
- 5 y sus sales, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones.
2. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 1, en los que  
R<sup>4</sup> denota H,
- 10 y sales, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos, incluyendo mezclas de los mismos en todas las proporciones.
3. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en los cuales  
A denota alquilo no ramificado o ramificado con 1-6 átomos de C,  
y sus sales, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones.
- 15 4. Compuestos de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1-3, en los que  
Ar denota fenilo, que está no sustituido o mono-, di- o trisustituido por Hal, A, Het<sup>1</sup>, [C(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>]<sub>p</sub>OR<sup>3</sup>, [C(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>]<sub>p</sub>COOR<sup>3</sup>, OCH<sub>2</sub>Cyc, CON(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub> y/o CN,  
y sus sales, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables, incluyendo mezclas de los mismos en todas las proporciones.
- 20 5. Compuestos de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1-4, en los que  
Het denota un heterociclo aromático mono- o bicíclico que tiene 1 a 4 átomos de N, O y/o S, que está no sustituido o mono- o disustituido por Hal, A y/o =O,  
y sus sales, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones.
- 25 6. Compuestos de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1-5, en los cuales  
Het denota furilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, piridilo, pirimidinilo, triazolilo, tetrazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, piridazinilo, pirazinilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, bencimidazolilo, benzotriazolilo, indolilo, benzo-1,3-dioxolilo, benzodioxanilo, benzotiadiazolilo, indazolilo, benzofuranilo, quinolilo, isoquinolilo, pirrolo[2,3-b]piridilo, oxazolo[5,4-b]piridilo, imidazo[1,2-a]pirimidinilo, 2,3-dihidro-indolilo, 2,3-dihidro-bencimidazolilo, imidazo[1,2-a]piridilo, pirrolo[3,2-b]piridilo u oxazolo[5,4-c]piridilo, cada uno de los cuales está no sustituido o mono- o disustituido por Hal, A y/o =O,  
y sus sales, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables, incluyendo mezclas de los mismos en todas las proporciones.
- 30 7. Compuestos de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1-6, en los que
- 35 Het<sup>1</sup> denota furilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, piridilo, pirimidinilo, triazolilo, tetrazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, piridazinilo, pirazinilo, tetrahidrofurano, [1,3]dioxolanilo, pirrolidinilo, piperidinilo o morfolinilo, cada uno de los cuales está no sustituido o mono- o disustituido por Hal, A y/o =O,  
y sus sales, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones.
- 40 8. Compuestos de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1-7, en los que  
R denota Ar o Het,  
Y denota -CO-W o -N(R<sup>4</sup>)CO-W<sup>1</sup>,  
W denota NR<sup>2</sup>R<sup>2'</sup>,  
W<sup>1</sup> denota A, Cyc, Het<sup>1</sup>, CH<sub>2</sub>Cyc o CH(OH)CH<sub>2</sub>OH

R<sup>1</sup> denota H o F,

R<sup>2</sup>, R<sup>2'</sup> cada uno, independientemente uno de otro, denotan H, A o [C(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>Cyc,

X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup> cada uno, independientemente uno de otro, denotan CR<sup>8</sup> o N,

X<sup>4</sup> denota CR<sup>8</sup> o N,

5 X<sup>5</sup> denota CR<sup>8</sup> o N,

R<sup>4</sup> denota H,

A denota alquilo no ramificado o ramificado con 1-6 átomos de C,

Cyc denota cicloalquilo con 3-7 átomos de C, que está no sustituido o monosustituido por A,

A' denota alquilo no ramificado o ramificado con 1-6 átomos de C,

10 Ar denota fenilo, que está no sustituido o mono-, di- o trisustituido por Hal, A, Het<sup>1</sup>, [C(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>]<sub>p</sub>OR<sup>3</sup>,  
[C(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>]<sub>p</sub>COOR<sup>3</sup>, OCH<sub>2</sub>Cyc, CON(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub> y/o CN,

R<sup>3</sup> denota H o alquilo no ramificado o ramificado con 1-6 átomos de C,

R<sup>8</sup> denota H o A',

15 Het denota un heterociclo aromático mono- o bicíclico que tiene 1 a 4 átomos de N, O y/o S, que está no sustituido o mono- o disustituido por Hal, A y/o =O,

Het<sup>1</sup> denota furilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, piridilo, pirimidinilo, triazolilo, tetrazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, piridazinilo, pirazinilo, tetrahidrofuranilo, [1,3]dioxolanilo, pirrolidinilo, piperidinilo o morfolinilo, cada uno de los cuales está no sustituido o mono- o disustituido por Hal, A y/o =O,

Hal denota F, Cl, Br o I,

20 n denota 0, 1 o 2,

p denota 0, 1, 2, 3 o 4,

q denota 1,

y sus sales, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones.

25 9. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 1, seleccionados del grupo

No.	Nombre
"A1"	4-(1,3-benzoxazol-2-il)-N-[(1R,3S)-3-(etilcarbamoil)ciclopentil]-N-metil-benzamida
"A2"	Etilamida del ácido (1S,3R)-3-(5-bifenil-4-il-imidazol-1-il)-ciclopentanocarboxílico
"A3"	Etilamida del ácido (1S,3R)-3-[5-(4'-cloro-bifenil-4-il)-imidazol-1-il]-ciclopentanocarboxílico
"A4"	(1-metilciclopropil)-amida del ácido (1S,3R)-3-[5-(4-benzoxazol-2-il-fenil)-imidazol-1-il]-ciclopentanocarboxílico
"A5"	(1-metilciclopropil)-amida del ácido (1S, 3R)-3-[5-[4-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)-fenil]-imidazol-1-il]-ciclopentanocarboxílico
"A6"	(1-metilciclopropil)-amida del ácido (1S,3R)-3-[5-(4-benzotiazol-6-il-fenil)-imidazol-1-il]-ciclopentanocarboxílico
"A7"	(1-metilciclopropil)-amida del ácido (1S,3R)-3-[5-[4-(1H-indol-6-il)-fenil]-imidazol-1-il]-ciclopentanocarboxílico
"A8"	(1-metilciclopropil)-amida del ácido (1S,3R)-3-[5-[4-(5-fluoro-1H-indol-2-il)-fenil]-imidazol-1-il]-ciclopentanocarboxílico

ES 2 633 969 T3

"A9"	(1-metil-ciclopropil)-amida del ácido (1S,3R)-3-[5-[4-(1H-benzotriazol-5-il)-fenil]-imidazol-1-il]-ciclopentanocarboxílico
"A10"	(1-metilciclopropil)-amida del ácido (1S,3R)-3-[5-[4-(1H-indol-5-il)-fenil]-imidazol-1-il]-ciclopentanocarboxílico
"A11"	(1-metilciclopropil)-amida del ácido (1S,3R)-3-[5-[4-(1H-indazol-4-il)-fenil]-imidazol-1-il]-ciclopentanocarboxílico
"A12"	(1-metilciclopropil)-amida del ácido (1S, 3R)-3-[5-(4'-ciano-bifenil-4-il)-imidazol-1-il]-ciclopentanocarboxílico
"A13"	Etilamida del ácido (1S, 3R)-3-[5-(4-benzoxazol-2-il-fenil)-[1,2,3] triazol-1-il]-ciclopentanocarboxílico
"A14"	Etilamida del ácido (1S, 3R)-3-[5-(4'-cloro-bifenil-4-il)-[1,2,3] triazol-1-il]-ciclopentanocarboxílico
"A15"	Etilamida del ácido (1S,3R)-3-[5-(4'-ciano-bifenil-4-il)-[1,2,3]triazol-1-il]-ciclopentanocarboxílico
"A16"	Etilamida del ácido (1S,3R)-3-[5-[4-(1H-indol-6-il)-fenil]-[1,2,3]triazol-1-il]-ciclopentanocarboxílico
"A17"	(1-metil-ciclopropil)-amida del ácido (1S,3R)-3-[5-(4-benzoxazol-2-il-fenil)-[1,2,3]triazol-1-il]-ciclopentanocarboxílico
"A18"	Propilamida del ácido (1S,3R)-3-[5-(4-benzoxazol-2-il-fenil)-[1,2,3]triazol-1-il]-ciclopentanocarboxílico
"A19"	N-((1S,3R)-3-[5-(4-benzoxazol-2-il-fenil)-imidazol-1-il]-ciclopentil)-propionamida
"A20"	N-((1S,3R)-3-[5-(4-benzotiazol-2-il-fenil)-imidazol-1-il]-ciclopentil)-propionamida
"A21"	N-((1S,3R)-3-[5-(4'-cloro-bifenil-4-il)-imidazol-1-il]-ciclopentil)-propionamida
"A22"	N-((1S,3R)-3-[5-[4-(1H-indazol-4-il)-fenil]-imidazol-1-il]-ciclopentil)-propionamida
"A23"	N-((1S,3R)-3-[5-(4-benzoxazol-2-il-fenil)-[1,2,3]triazol-1-il]-ciclopentil)-propionamida
"A24"	N-(((1S,3R)-3-[5-(4-benzoxazol-2-il-fenil)-[1,2,3]triazol-1-il]-ciclopentil)-acetamida
"A25"	N-((1S,3R)-3-[5-(4'-cloro-bifenil-4-il)-[1,2,3]triazol-1-il]-ciclopentil)-propionamida
"A26"	N-((1S,3R)-3-[5-[4-(1H-indazol-4-il)-fenil]-[1,2,3]triazol-1-il]-ciclopentil)-propionamida
"A27"	N-((1S,3R)-3-[5-[4-(1H-indol-5-il)-fenil]-[1,2,3]triazol-1-il]-ciclopentil)-propionamida
"A28"	N-((1S,3R)-3-[5-(4-benzotiazol-2-il-fenil)-[1,2,3]triazol-1-il]-ciclopentil)-propionamida
"A29"	Etilamida del ácido (1S,3R)-3-[3-(4-benzoxazol-2-il-fenil)-[1,2,4]triazol-4-il]-ciclopentanocarboxílico
"A30"	Etilamida del ácido (1S,3R)-3-[3-(4-(1H-indol-6-il)-fenil)-[1,2,4]triazol-4-il]-ciclopentanocarboxílico
"A31"	Etilamida del ácido (1S,3R)-3-[3-(4'-cloro-bifenil-4-il)-[1,2,4]triazol-4-il]-ciclopentanocarboxílico
"A32"	Etilamida del ácido (1S,3R)-3-[3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-[1,2,4]triazol-4-il]-ciclopentanocarboxílico
"A33"	Etilamida del ácido (1S,3R)-3-[3-(4-benzotiazol-2-il-fenil)-[1,2,4]triazol-4-il]-ciclopentanocarboxílico
"A34"	(1-metil-ciclopropil)-amida del ácido (1S,3R)-3-[3-(4-benzotiazol-6-il-fenil)-[1,2,4]triazol-4-il]-ciclopentanocarboxílico
"A35"	Etilamida del ácido (1S,3R)-3-[3-[4-(1H-indazol-4-il)-fenil]-[1,2,4]triazol-4-il]-ciclopentanocarboxílico
"A36"	Etilamida del ácido (1S,3R)-3-[3-(4-benzoxazol-2-il-fenil)-5-metil-[1,2,4]triazol-4-il]-ciclopentanocarboxílico
"A37"	N-((1S,3R)-3-[3-(4-benzoxazol-2-il-fenil)-[1,2,4]triazol-4-il]-ciclopentil)-propionamida
"A38"	N-((1S,3R)-3-[3-(4-benzotiazol-2-il-fenil)-[1,2,4]triazol-4-il]-ciclopentil)-propionamida
"A39"	N-((1S,3R)-3-[3-(4'-cloro-bifenil-4-il)-[1,2,4]triazol-4-il]-ciclopentil)-propionamida

ES 2 633 969 T3

"A40"	N-((1S,3R)-3-[3-(4'-ciano-bifenil-4-il)-[1,2,4]triazol-4-il]-ciclopentil)-propionamida
"A41"	N-((1S,3R)-3-[3-(4-benzoxazol-2-il-fenil)-5-etil-[1,2,4]triazol-4-il]-ciclopentil)-propionamida
"A42"	N-((1S,3R)-3-[3-[4-(1H-indazol-4-il)-fenil]-[1,2,4]triazol-4-il]-ciclopentil)-propionamida
"A43"	N-((1S,3R)-3-[3-(4-benzotiazol-6-il-fenil)-[1,2,4]triazol-4-il]-ciclopentil)-propionamida
"A44"	N-((1S,3R)-3-[3-[4-(1H-indol-6-il)-fenil]-[1,2,4]triazol-4-il]-ciclopentil)-propionamida
"A45"	Etilamida del ácido (1S,3R)-3-[5-(4-benzoxazol-2-il-fenil)-pirazol-1-il]-ciclopentanocarboxílico
"A46"	N-((1S,3R)-3-[5-(4-benzotiazol-2-il-fenil)-pirazol-1-il]-ciclopentil)-propionamida
"A47"	Etilamida del ácido (1S,3R)-3-[5-[4-(1H-indazol-4-il)-fenil]-pirazol-1-il]-ciclopentanocarboxílico
"A48"	Etilamida del ácido (1S,3R)-3-[5-(4-benzotiazol-6-il-fenil)-pirazol-1-il]-ciclopentanocarboxílico
"A49"	Etilamida del ácido (1S,3R)-3-[5-[4-(1H-indol-6-il)-fenil]-pirazol-1-il]-ciclopentanocarboxílico
"A50"	Etilamida del ácido (1S,3R)-3-[5-(4'-cloro-bifenil-4-il)-pirazol-1-il]-ciclopentanocarboxílico
"A51"	Etilamida del ácido (1S,3R)-3-[5-(4'-ciano-bifenil-4-il)-pirazol-1-il]-ciclopentanocarboxílico
"A52"	Etilamida del ácido (1S,3R)-3-[5-(4-benzoxazol-2-il-fenil)-pirazol-1-il]-ciclopentanocarboxílico
"A53"	N-((1S,3R)-3-[5-(4-benzotiazol-2-il-fenil)-pirazol-1-il]-ciclopentil)-propionamida
"A54"	N-((1S,3R)-3-[5-(4'-ciano-bifenil-4-il)-pirazol-1-il]-ciclopentil)-propionamida
"A55"	(N-((1S,3R)-3-[5-(4'-cloro-bifenil-4-il)-pirazol-1-il]-ciclopentil)-propionamida
"A56"	N-((1S,3R)-3-[5-[4-(1H-indazol-4-il)-fenil]-pirazol-1-il]-ciclopentil)-propionamida
"A57"	N-((1S,3R)-3-[5-[4-(1H-indol-6-il)-fenil]-pirazol-1-il]-ciclopentil)-propionamida
"A58"	N-((1S,3R)-3-[5-(4'-ciano-bifenil-4-il)-[1,2,3]triazol-1-il]-ciclopentil)-propionamida
"A59"	N-((1S,3R)-3-[5-[4-(1H-indol-6-il)-fenil]-[1,2,3]triazol-1-il]-ciclopentil)-propionamida
"A60"	N-((1S,3R)-3-[5-(4-benzotiazol-6-il-fenil)-[1,2,3]triazol-1-il]-ciclopentil)-propionamida
"A61"	N-((1S,3R)-3-[5-[4-(1-metil-1H-indazol-5-il)-fenil]-[1,2,3]triazol-1-il]-ciclopentil)-propionamida
"A62"	N-((1S,3R)-3-[5-(4'-ciano-2'-fluoro-bifenil-4-il)-[1,2,3]triazol-1-il]-ciclopentil)-propionamida
"A63"	N-((1S,3R)-3-[5-[4-(1-metil-1H-indazol-6-il)-fenil]-[1,2,3]triazol-1-il]-ciclopentil)-propionamida
"A64"	N-((1S,3R)-3-[5-[4'-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-bifenil-4-il]-[1,2,3]triazol-1-il]-ciclopentil)-propionamida
"A65"	Éster etílico del ácido (1S,3R)-3-[3-(4-benzotiazol-6-il-fenil)-[1,2,4]triazol-4-il]-ciclopentanocarboxílico
"A66"	{{(1S,3R)-3-[5-(4-benzoxazol-2-il-fenil)-[1,2,3]triazol-1-il]-ciclopentil)-amida del ácido ciclopropanocarboxílico
"A67"	N-((1S,3R)-3-[5-(4-benzoxazol-2-il-fenil)-[1,2,3]triazol-1-il]-ciclopentil)-2-ciclopentil-acetamida
"A68"	{{(1S,3R)-3-[5-(4-benzoxazol-2-il-fenil)-[1,2,3]triazol-1-il]-ciclopentil)-amida del ácido (R)-tetrahydrofuran-2-carboxílico
"A69"	{{(1S,3R)-3-[5-(4-benzoxazol-2-il-fenil)-[1,2,3]triazol-1-il]-ciclopentil)-amida del ácido (S)-tetrahydrofuran-2-carboxílico
"A70"	N-((1S,3R)-3-[5-(4-quinolin-3-il-fenil)-[1,2,3]triazol-1-il]-ciclopentil)-propionamida
"A71"	N-((1S,3R)-3-[5-[4-(1-metil-1H-indol-5-il)-fenil]-[1,2,3]triazol-1-il]-ciclopentil)-propionamida
"A72"	N-((1S,3R)-3-[5-[4-(1H-indazol-6-il)-fenil]-[1,2,3]triazol-1-il]-ciclopentil)-propionamida



ES 2 633 969 T3

"A73"	N-((1S,3R)-3-[5-[4-(1H-bencimidazol-5-il)-fenil]-[1,2,3]triazol-1-il]-ciclopentil)-propionamida
"A74"	N-((1S,3R)-3-[5-[4-(1H-indazol-5-il)-fenil]-[1,2,3]triazol-1-il]-ciclopentil)-propionamida
"A75"	N-((1S,3R)-3-[5-(4'-cloro-3'-fluoro-bifenil-4-il)-[1,2,3]triazol-1-il]-ciclopentil)-propionamida
"A76"	N-((1S,3R)-3-[5-(4'-pirazol-1-il-bifenil-4-il)-[1,2,3]triazol-1-il]-ciclopentil)-propionamida
"A77"	N-((1S,3R)-3-[5-[4-(1-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-6-il)-fenil]-[1,2,3]triazol-1-il]-ciclopentil)-propionamida
"A78"	N-((1S,3R)-3-[5-[4-(6-metil-1H-indazol-5-il)-fenil]-[1,2,3]triazol-1-il]-ciclopentil)-propionamida
"A79"	N-((1S,3R)-3-[5-[4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-fenil]-[1,2,3]triazol-1-il]-ciclopentil)-propionamida
"A80"	N-((1S,3R)-3-[5-(4'-ciano-3'-fluoro-bifenil-4-il)-[1,2,3]triazol-1-il]-ciclopentil)-propionamida
"A81"	N-((1S,3R)-3-[5-(4'-cloro-2'-fluoro-bifenil-4-il)-[1,2,3]triazol-1-il]-ciclopentil)-propionamida
"A82"	N-((1S,3R)-3-[5-(4'-metoxi-2'-metil-bifenil-4-il)-[1,2,3]triazol-1-il]-ciclopentil)-propionamida
"A83"	N-((1S,3R)-3-[5-(3'-fluoro-4'-metil-bifenil-4-il)-[1,2,3]triazol-1-il]-ciclopentil)-propionamida
"A84"	N-((1S,3R)-3-[5-(4'-metil-bifenil-4-il)-[1,2,3]triazol-1-il]-ciclopentil)-propionamida
"A85"	N-((1S,3R)-3-[5-(3'-cloro-4'-fluoro-bifenil-4-il)-[1,2,3]triazol-1-il]-ciclopentil)-propionamida
"A86"	N-((1S,3R)-3-[5-(2',4'-dimetoxi-bifenil-4-il)-[1,2,3]triazol-1-il]-ciclopentil)-propionamida
"A87"	N-((1S,3R)-3-[5-[4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-5-il)-fenil]-[1,2,3]triazol-1-il]-ciclopentil)-propionamida
"A88"	N-((1S,3R)-3-[5-(3',4'-dimetoxi-bifenil-4-il)-[1,2,3]triazol-1-il]-ciclopentil)-propionamida
"A89"	N-((1S,3R)-3-[5-(2',4'-dimetil-bifenil-4-il)-[1,2,3]triazol-1-il]-ciclopentil)-propionamida
"A90"	{{(1S,3R)-3-[5-(4-benzoxazol-2-il-fenil)-[1,2,3]triazol-1-il]-ciclopentil)-amida del ácido (S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolano-4-carboxílico
"A91"	N-((1S,3R)-3-[5-[4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-6-il)-fenil]-[1,2,3]triazol-1-il]-ciclopentil)-propionamida
"A92"	N-((1S,3R)-3-[5-(4'-ciclopropilmetoxi-bifenil-4-il)-[1,2,3]triazol-1-il]-ciclopentil)-propionamida
"A93"	(S)-N-((1S,3R)-3-[5-(4-benzoxazol-2-il-fenil)-[1,2,3]triazol-1-il]-ciclopentil)-2,3-dihidroxi-propionamida
"A94"	N-((1S,3R)-3-[3-(4'-metoxi-2'-metil-bifenil-4-il)-[1,2,4]triazol-4-il]-ciclopentil)-propionamida
"A95"	N-((1S,3R)-3-[3-(4'-cloro-3'-fluoro-bifenil-4-il)-[1,2,4]triazol-4-il]-ciclopentil)-propionamida
"A96"	N-((1S,3R)-3-[3-(4'-pirazol-1-il-bifenil-4-il)-[1,2,4]triazol-4-il]-ciclopentil)-propionamida
"A97"	N-((1S,3R)-3-[3-[4-(1-metil-1H-indol-5-il)-fenil]-[1,2,4]triazol-4-il]-ciclopentil)-propionamida
"A98"	N-((1S,3R)-3-[3-[4-(6-metil-1H-indazol-5-il)-fenil]-[1,2,4]triazol-4-il]-ciclopentil)-propionamida
"A99"	Amida del ácido 4'-[3-((1R,3S)-3-etilcarbamoil-ciclopentil)-3H-[1,2,3]triazol-4-il]-bifenil-4-carboxílico
"A100"	Ácido 4'-[3-((1R,3S)-3-etilcarbamoil-ciclopentil)-3H-[1,2,3]triazol-4-il]-bifenil-4-carboxílico
"A101"	Etilamida del ácido (1S,3R)-3-[5-(4'-isopropil-bifenil-4-il)-[1,2,3]triazol-1-il]-ciclopentanocarboxílico
"A102"	Etilamida del ácido (1S,3R)-3-[5-(3',4'-dimetoxi-bifenil-4-il)-[1,2,3]triazol-1-il]-ciclopentanocarboxílico
"A103"	Etilamida del ácido (1S,3R)-3-[5-(4'-ciclopropilmetoxi-bifenil-4-il)-[1,2,3]triazol-1-il]-ciclopentanocarboxílico
"A104"	Etilamida del ácido (1S,3R)-3-[5-(4'-cloro-3'-fluoro-bifenil-4-il)-[1,2,3]triazol-1-il]-ciclopentanocarboxílico
"A105"	Etilamida del ácido (1S,3R)-3-[5-(4'-ciano-3'-fluoro-bifenil-4-il)-[1,2,3]triazol-1-il]-ciclopentanocarboxílico

"A106"	Etilamida del ácido (1S,3R)-3-[5-(4'-ciano-2'-fluoro-bifenil-4-il)-[1,2,3]triazol-1-il]-ciclopentanocarboxílico
"A107"	N-((1S,3R)-3-[5-[6-(1H-indol-5-il)-piridin-3-il]-[1,2,3]triazol-1-il]-ciclopentil)-propionamida
"A108"	N-((1S,3R)-3-[5-[6-(4-fluoro-1H-indol-5-il)-piridin-3-il]-[1,2,3]triazol-1-il]-ciclopentil)-propionamida
"A109"	N-((1S,3R)-3-[5-[6-(imidazo[1,2-a]piridin-6-il-piridin-3-il)-[1,2,3]triazol-1-il]-ciclopentil)-propionamida
"A110"	N-((1S,3R)-3-[5-[4-(4-fluoro-1H-indol-5-il)-fenil]-[1,2,3]triazol-1-il]-ciclopentil)-propionamida
"A111"	N-((1S,3R)-3-[5-[4-(imidazo[1,2-a]piridin-6-il-fenil)-[1,2,3]triazol-1-il]-ciclopentil)-propionamida
"A112"	N-((1S,3R)-3-[5-[4-(6-fluoro-1H-indol-5-il)-fenil]-[1,2,3]triazol-1-il]-ciclopentil)-propionamida
"A113"	N-((1S,3R)-3-[5-[4-(1H-pirrol[3,2-b]piridin-5-il)-fenil]-[1,2,3]triazol-1-il]-ciclopentil)-propionamida
"A114"	N-((1S,3R)-3-[5-[5-(6-cloro-benzoxazol-2-il)-piridin-2-il]-[1,2,3]triazol-1-il]-ciclopentil)-propionamida
"A115"	N-((1S,3R)-3-[5-[5-(5-benzoxazol-2-il-piridin-2-il)-[1,2,3]triazol-1-il]-ciclopentil)-propionamida
"A116"	N-((1S,3R)-3-[5-[5-(4-fluoro-1H-indol-5-il)-piridin-2-il]-[1,2,3]triazol-1-il]-ciclopentil)-propionamida
"A117"	N-((1S,3R)-3-[5-[5-(1H-indol-5-il)-piridin-2-il]-[1,2,3]triazol-1-il]-ciclopentil)-propionamida
"A118"	N-((1S,3R)-3-[5-[5-(1H-pirrol[3,2-b]piridin-5-il)-piridin-2-il]-[1,2,3]triazol-1-il]-ciclopentil)-propionamida
"A119"	N-((1S,3R)-3-[5-[3-fluoro-4-(4-fluoro-1H-indol-5-il)-fenil]-[1,2,3]triazol-1-il]-ciclopentil)-propionamida
"A120"	N-((1S,3R)-3-[5-[3-fluoro-4-(6-fluoro-1H-indol-5-il)-fenil]-[1,2,3]triazol-1-il]-ciclopentil)-propionamida
"A121"	N-((1S,3R)-3-[5-[6-(1H-indol-6-il)-piridin-3-il]-[1,2,3]triazol-1-il]-ciclopentil)-propionamida
"A122"	N-((1S,3R)-3-[5-[6-(1-metil-1H-indol-6-il)-piridin-3-il]-[1,2,3]triazol-1-il]-ciclopentil)-propionamida
"A123"	N-((1S,3R)-3-[5-[6-(1H-indazol-4-il)-piridin-3-il]-[1,2,3]triazol-1-il]-ciclopentil)-propionamida

y sus sales, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones.

- 5 10. Procedimiento para la preparación de compuestos de fórmula I según las reivindicaciones 1-9 y sus sales, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables, caracterizado porque se hace reaccionar un compuesto de fórmula I en la que R denota Br,

con un compuesto de la Fórmula II



en la que R tiene los significados indicados en la reivindicación 1,

- 10 y Z denota H,

o Z denota un ácido borónico o un grupo éster de ácido borónico, en un acoplamiento de tipo Suzuki,

y/o

una base o ácido de la fórmula I se convierte en una de sus sales.

- 15 11. Medicamentos que comprenden al menos un compuesto de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 y/o sus sales, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables, incluyendo mezclas de los mismos en todas las proporciones, y opcionalmente un vehículo, excipiente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

- 20 12. Compuestos de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 y sales, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos, incluyendo mezclas de los mismos en todas las proporciones, para el uso para el tratamiento y/o prevención del cáncer, esclerosis múltiple, enfermedades cardiovasculares, lesiones del sistema nervioso central y diferentes formas de inflamación.

13. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 12 para el uso para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades seleccionadas del grupo de cáncer de cabeza, cuello, ojo, boca, garganta, esófago, bronquios, laringe, faringe, pecho,

hueso, pulmón, colon, recto, estómago, próstata, vejiga urinaria, útero, cuello uterino, mama, ovarios, testículos u otros órganos reproductores, piel, tiroides, sangre, ganglios linfáticos, riñón, hígado, páncreas, cerebro, sistema nervioso central, tumores sólidos y tumores de origen sanguíneo.

5 14. Medicamentos que comprenden al menos un compuesto de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 y/o sus sales, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables, incluyendo mezclas de los mismos en todas las proporciones, y al menos un ingrediente activo medicamentoso adicional.

15. Juego (kit) compuesto de paquetes separados de

(a) una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 y/o sus sales, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones, y

10 (b) una cantidad efectiva de un ingrediente activo medicamentoso adicional.