

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 641 478**

51 Int. Cl.:

C07D 213/75	(2006.01)	C07D 231/14	(2006.01)
C07D 498/08	(2006.01)	C07D 271/07	(2006.01)
C07D 277/46	(2006.01)	C07D 401/12	(2006.01)
C07D 277/56	(2006.01)	C07D 417/12	(2006.01)
C07D 333/38	(2006.01)	C07D 487/08	(2006.01)
C07D 213/82	(2006.01)	C07D 271/113	(2006.01)
C07D 263/34	(2006.01)	A61K 31/4418	(2006.01)
C07D 207/34	(2006.01)	A61P 35/00	(2006.01)
C07D 285/135	(2006.01)		
C07D 271/06	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **17.03.2014 PCT/EP2014/055300**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **25.09.2014 WO14147021**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.03.2014 E 14712631 (2)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.06.2017 EP 2976327**

54 Título: **Derivados de 3-acetilamino-1-(fenil-heteroaril-aminocarbonil o fenil-heteroaril-carbonilamino)benceno para el tratamiento de trastornos hiperproliferativos**

30 Prioridad:

20.03.2013 US 201361803549 P
29.08.2013 US 201361871369 P
12.02.2014 US 201461938779 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
10.11.2017

73 Titular/es:

BAYER PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT
(100.0%)
Müllerstrasse 178
13353 Berlin, DE

72 Inventor/es:

THEDE, KAI;
BENDER, ECKHARD;
SCOTT, WILLIAM J.;
RICHTER, ANJA;
ZORN, LUDWIG;
LIU, NINGSHU;
MÖNNING, URSULA;
SIEGEL, FRANZISKA;
GOLZ, STEFAN;
HÄGEBARTH, ANDREA;
LIENAU, PHILIP;
PUEHLER, FLORIAN;
BASTING, DANIEL;
SCHNEIDER, DIRK y
MÖWES, MANFRED

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 641 478 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 3-acetilamino-1-(fenil-heteroaril-aminocarbonil o fenil-heteroaril-carbonilamino)benzeno para el tratamiento de trastornos hiperproliferativos

5 La presente invención se refiere a *N*-(fenil-heteroaril)-3-acetilamino-benzamidas y *N*-[3-(acetilamino)fenil]-fenil-heteroaril-carboxamidas de fórmula general (I) tal como se describe y se analiza en el presente documento, a procedimientos para preparar dichos compuestos, a compuestos intermediarios útiles para preparar dichos compuestos, a composiciones farmacéuticas y combinaciones que comprenden dichos compuestos y al uso de dichos compuestos para fabricar una composición farmacéutica para el tratamiento o la profilaxis de una enfermedad, en particular, de un trastorno hiperproliferativo, como agente único o en combinación con otros principios activos.

Antecedentes de la invención

Las vías de señalización de Wnt son un grupo de vías de transducción de señal hechas de proteínas desde fuera de una célula a través de los receptores de superficie celular al interior de la célula.

15 Las proteínas Wnt son glucoproteínas con un peso molecular en el intervalo de 39-46 kD, por lo que se conocen en total 19 miembros diferentes de la familia de la proteína Wnt (McMahon y col., Trends Genet. 8, 1992, 236 -242). Estos son los ligandos de los denominados receptores Frizzled, que constituyen una familia de siete receptores de alcance transmembrana que comprende 10 subtipos distintos. Por lo tanto, un determinado ligando Wnt puede activar varios subtipos diferentes de receptor Frizzled y viceversa, un receptor Frizzled particular se puede activar por diferentes subtipos de proteína Wnt (Huang y col., Genome Biol. 5, 2004, 234,1-234,8).

20 La unión de una Wnt a su receptor puede activar dos cascadas de señalización diferentes, una se denomina la vía no canónica, que implica a CamK II y PKC (Kuhl y col., Trends Genet. 16 (7), 2000, 279 -283). La otra, la denominada vía canónica (Tamai y col., Mol. Cell 13, 2004, 149-156) regula la concentración del factor de transcripción β -catenina.

25 En el caso de la señalización canónica de Wnt no estimulada, la β -catenina se captura mediante un complejo de destrucción que consiste en el gen de la poliposis adenomatosa del colon (APC), la glucógeno sintasa cinasa 3- β (GSK-3 β), Axina-1 o -2 y caseína cinasa 1 α . La β -catenina capturada se fosforila después, se ubiquitina y posteriormente se degrada mediante el proteasoma.

30 Sin embargo, cuando una Wnt canónica activa el complejo de membrana de un receptor Frizzled y su correceptor de lipoproteína 5 o 6 (LRP 5/6), esto lleva al reclutamiento de dishevelled (Dvl) por los receptores y la posterior fosforilación de LRP 5/6, seguido de la unión de Axina-1 o Axina-2 al complejo de membrana también. La privación de axina del complejo de destrucción de la β -catenina lleva al desensamblaje de este último y la β -catenina puede alcanzar el núcleo, donde junto con los factores de transcripción TCF y LEF y otros correguladores transcripcionales como Pygopus, BCL9/Legless, módulo CDK8 de Mediator y TRRAP inicia la transcripción de genes con promotores que contienen elementos de TCF (Najdi, J. Carcinogenesis 2011; 10:5).

35 La cascada de señalización de Wnt puede activarse de manera constitutiva mediante mutaciones en genes implicados en esta vía. Esto está especialmente bien documentando para las mutaciones en los genes de APC y axina, y también para mutaciones de los sitios de fosforilación de β -catenina, todos los cuales son importantes para el desarrollo de carcinomas colorrectales y hepatocelulares (Polakis, EMBO J., 31,2012, 2737-2746).

40 La cascada de señalización de Wnt tiene papeles fisiológicos importantes en el desarrollo embrionario y la homeostasis tisular, esta última especialmente para los folículos pilosos, los huesos y el tubo digestivo. La desregulación de la vía de Wnt puede activar de manera específica en células y tejidos una serie de genes conocidos por ser importantes en la carcinogénesis. Entre ellos están c-myc, ciclina D1, Axina-2 y metaloproteasas (He y col., Science 281,1998,1509-1512).

45 La actividad desregulada de Wnt puede llevar a la formación de cáncer, el aumento de la señalización de Wnt puede, por tanto, ser causada mediante la señalización autocrina de Wnt, tal como se muestra para los diferentes carcinomas de mama, de ovario, de próstata y de pulmón, así como para diversas líneas de células cancerosas (Bafico, Cancer Cell 6, 2004, 497-506; Yee, Mol. Cancer 9, 2010, 162-176; Nguyen, Cell 138, 2009, 51-62).

50 Para las células madre cancerosas (CSC, del inglés *cancer stem cells*) se demostró que tienen una elevada actividad de señalización de Wnt que su inhibición puede reducir la formación de metástasis (Vermeulen y col., Nature Cell Biol. 12 (5), 2010, 468-476; Polakis, EMBO J. 31, 2012, 2737-2746; Reya, Nature, 434, 2005, 843-850).

55 Además, existen varias evidencias que apoyan un papel importante de la señalización de Wnt en las enfermedades cardiovasculares. Un aspecto, por lo tanto, es la insuficiencia cardíaca y la hipertrofia cardíaca en donde la delección de Dapper-1, un activador de β -catenina de la vía canónica de Wnt ha demostrado que reduce el deterioro funcional y la hipertrofia (Hagenmueller, M. y col.: Dapper-1 induces myocardial remodeling through activation of canonical wnt signaling in cardiomyocytes; Hypertension, 61 (6), 2013, 1177-1183).

Un apoyo adicional para un papel de la señalización de Wnt en la insuficiencia cardíaca proviene de modelos de experimentación animal y estudios clínicos con pacientes, en los que se demostró, que el nivel de proteína 3 secretada relacionada con frizzled (sFRP3) se asocia con la progresión de insuficiencia cardíaca (Askevold, E.T. y col.: The cardiokine secreted Frizzled-related protein 3, a modulator of Wnt signaling in clinical and experimental heart failure; *J. Intern Med.*, 2014 (doi: 10.1111/joim.12175)). Para la remodelación cardíaca y la cicatrización del infarto se ha demostrado la expresión de receptores Fzd2 en miofibroblastos que migran a la zona de infarto (Blankesteijn, W.M. y col.: A homologue of *Drosophila* tissue polarity gene frizzled is expressed in migrating myofibroblasts in the infarcted rat heart; *Nat. Med.* 3, 1997, 541-544). Los efectos múltiples de la señalización de Wnt en la insuficiencia cardíaca, la fibrosis y las arritmias se han revisado recientemente por Dawson y col. (Dawson, K. y col.: Role of the Wnt-Frizzled system in cardiac pathophysiology: a rapidly developing, poorly understood area with enormous potential; *J. Physiol.* 591 (6), 2013, 1409-1432).

Para el sistema vascular, también se pueden demostrar los efectos de la señalización de Wnt, principalmente con respecto a laestenosis mediante la potenciación de la proliferación de células de músculo liso vascular (Tsaousi, A. y col.: Wnt4/b-catenin signaling induces VSMC proliferation and is associated with intimal thickening; *Circ. Res.* 108, 2011,427-436).

Además, los efectos en el corazón y la vasculatura, la señalización de Wnt desregulada es también un componente importante en la enfermedad renal crónica como podría demostrarse para la actividad de Wnt regulada positivamente en células inmunitarias de los correspondientes pacientes (Al-Chaqmaqchi, H.A. y col.: Activation of Wnt/b-catenin pathway in monocytes derived from chronic kidney disease patients; *PLoS One*, 8 (7), 2013, DOI: 10.1371) y niveles alterados de inhibidor de Wnt secretado en suero de pacientes (de Oliveira, R.B. y col.: Disturbances of Wnt/b-catenin pathway and energy metabolism in early CKD: effect of phosphate binders; *Nephrol. Dial. Transplant.* (2013) 28 (10): 2510-2517).

En adultos, la mala regulación de la vía de Wnt también lleva a una variedad de anomalías y enfermedades degenerativas. Se ha identificado una mutación en LRP que provoca un aumento en la densidad ósea en áreas concretas tales como la mandíbula y el paladar (Boyden LM y col.: High bone density due to a mutation in LDL-receptor-related protein 5; *N Engl J Med.* 16 de mayo de 2002; 346(20):1513-21, Gong Y, y col.: LDL receptor-related protein 5 (LRP5) affects bone accrual and eye development; *Cell* 2001; 107:513-23). La mutación es una sustitución de un único aminoácido que hace a LRP5 insensible a la inhibición de la vía de Wnt mediada por Dkk, lo que indica que el fenotipo resulta de la señalización hiperactiva de Wnt en el hueso. Los informes recientes han sugerido que la señalización de Wnt es un importante regulador para la adipogénesis o la secreción de insulina y puede estar implicada en la patogenia de la diabetes de tipo 2. Se ha demostrado que la expresión del gen Wnt5B era detectable en varios tejidos, incluyendo el adiposo, el pancreático y el hepático. Los posteriores experimentos in vitro identificaron el hecho de que la expresión del gen Wnt5b había aumentado en una fase temprana de la diferenciación de adipocitos en células 3T3-L1 de ratón. Además, la sobreexpresión del gen Wnt5b en preadipocitos dio como resultado la promoción de adipogénesis y la potenciación de la expresión de genes de adipocitocina. Estos resultados indican que el gen Wnt5B puede contribuir a conferir susceptibilidad a la diabetes de tipo 2 y puede estar implicada en la patogenia de esta enfermedad mediante la regulación de la función de los adipocitos (Kanazawa A, y col.: Association of the gene encoding wingless-type mammary tumor virus integration-site family member 5B (Wnt5B) with type 2 diabetes; *Am J Hum Genet.* Noviembre de 2004; 75(5):832-43)

Por consiguiente, la identificación de los procedimientos y los compuestos que modulan las respuestas celulares dependientes de Wnt pueden ofrecer una vía para regular funciones fisiológicas y el tratamiento terapéutico de enfermedades asociadas con la actividad anómala de las vías.

Los inhibidores de la vía de señalización de Wnt se desvelan, por ejemplo, en los documentos US2008-0075714(A1), US2011-0189097(A1), US2012-0322717(A9), WO2010/014948(A1), WO2012/088712(A1), WO2012/140274(A2,A3) y WO2013/093508(A2).

El documento WO 2005/084368(A2) desvela análogos de arilamida de ácido bifenil-4-carboxílico sustituidos con heteroalquilo y al uso de tales compuestos para el tratamiento de afecciones relacionadas con la activación del receptor de capsaicina, para identificar otros agentes que se unen al receptor de capsaicina, y como sondas para la detección y localización de receptores de capsaicina. El ámbito estructural de los compuestos reivindicados en la reivindicación 1 es grande, mientras que el espacio estructural abarcado por los pocos ejemplos es mucho menor. No hay un ejemplo específico que esté cubierto por la fórmula (I) tal como se describe y se define en el presente documento.

Los documentos WO 2000/55120(A1) y WO 2000/07991 (A1) desvelan derivados de amida y su uso para el tratamiento de enfermedades mediadas por citocinas. Los pocos ejemplos específicos desvelados en los documentos WO 2000/55120(A1) y WO 2000/07991 (A1) no están cubiertos por la fórmula (I) tal como se describe y se define en el presente documento.

El documento WO 1998/28282 (A2) desvela heteroaromáticos que contienen oxígeno o azufre como inhibidores de factor Xa. Los ejemplos específicos desvelados en el documento WO 1998/28282 (A2) no están cubiertos por la fórmula (I) tal como se describe y se define en el presente documento.

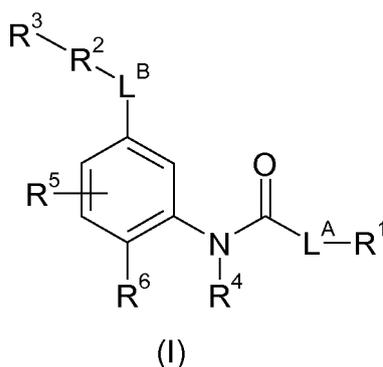
El documento WO 2011/035321 (A1) desvela procedimientos para el tratamiento de enfermedades relacionadas con Wnt/Frizzled, que comprenden la administración de compuestos de niclosamida. De acuerdo con la memoria descriptiva del documento WO 2011/035321 (A1), las bibliotecas de los fármacos aprobados por la FDA se examinaron para su utilidad como moduladores de la interiorización de Frizzled, empleando un ensayo primario de fluorescencia de GFP basado en generación de imágenes que usaba la endocitosis de Frizzled1 como lectura. Se descubrió que la niclosamida antihelmíntica, un fármaco usado para el tratamiento de las tenias, promueve la interiorización de Frizzled1 (endocitosis), regula negativamente la proteína Dishevelled-2, e inhibe la estabilización de β -catenina estimulada por Wnt3A y la actividad comunicadora de LEF/TCF. Los ejemplos específicos desvelados en el documento WO 2011/035321 (A1) no están cubiertos por la fórmula (I) tal como se describe y se define en el presente documento. Adicionalmente, el documento WO 2011/035321 (A1) ni enseña ni sugiere los compuestos de fórmula (I) tal como se describen y se definen en el presente documento. Lo mismo es cierto para la publicación WO 2004/006906 (A2) que desvela un procedimiento para el tratamiento de un paciente que tiene un cáncer u otra neoplasia administrando al paciente una niclosamida.

El documento JP 2010-138079 (A) se refiere a derivados de amida que presentan efectos insecticidas. Los ejemplos específicos desvelados en el documento JP 2010-138079 (A) no están cubiertos por la fórmula (I) tal como se describe y se identifica en el presente documento.

El documento 2004/022536 (A1) se refiere a compuestos heterocíclicos que inhiben fosfodiesterasa de tipo 4 (PDE 4) y su uso para el tratamiento de afecciones inflamatorias, enfermedades del sistema nervioso central y diabetes resistente a la insulina. Los ejemplos específicos desvelados en el documento WO 2004/022536 (A1) no están cubiertos por la fórmula (I) tal como se describe y se define en el presente documento.

Sumario de la invención

La presente invención se refiere a compuestos de fórmula general (I):



en la que:

25 L^A representa un grupo metileno o etileno, estando dicho grupo metileno o etileno opcionalmente sustituido, una o más veces, de manera idéntica o diferente, con un sustituyente seleccionado entre:

hidroxi, ciano, alquilo C_1-C_3 , alcoxi C_1-C_3 , halo-alquilo C_1-C_3 , hidroxi-alquilo C_1-C_3 , halo-alcoxi C_1-C_3 , cicloalquilo C_3-C_7 , heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros;

30 o, cuando dos sustituyentes están presentes en el mismo átomo de carbono, los dos sustituyentes, junto con el átomo de carbono al que están unidos, pueden formar un anillo cicloalquilo C_3-C_6 o heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros; en el que dicho anillo está opcionalmente sustituido una o más veces, de manera idéntica o diferente, con un sustituyente seleccionado entre: halo, hidroxi, ciano, alquilo C_1-C_3 , alcoxi C_1-C_3 ;

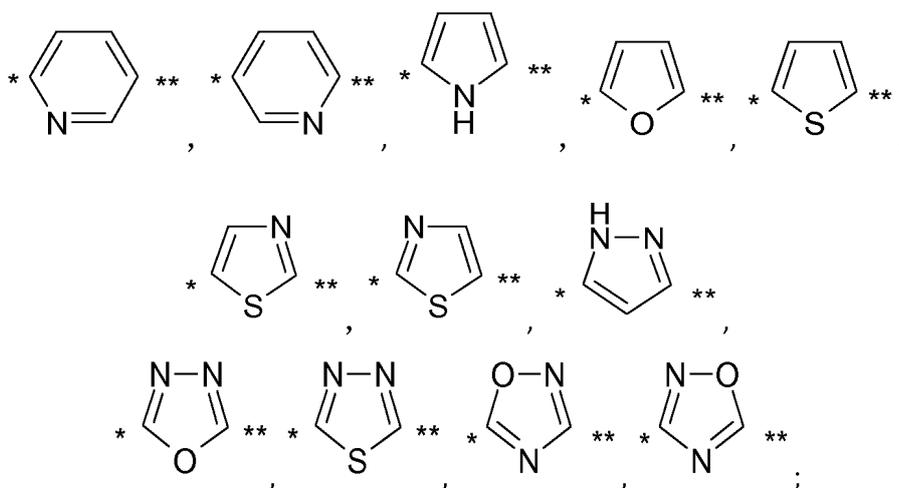
L^B representa $-N(H)-C(=O)-$ o $-C(=O)-N(H)-$;

R^1 representa un grupo seleccionado entre:

35 heterocicloalquilo de 5 a 8 miembros, heterocicloalqueno de 4 a 10 miembros, arilo, heteroarilo y $-N(R^7)-(alquilo C_1-C_6)$;

40 en el que dicho heterocicloalquilo de 5 a 8 miembros, heterocicloalqueno de 4 a 10 miembros, arilo, heteroarilo y grupo $-N(R^7)-(alquilo C_1-C_6)$ está opcionalmente sustituido, una o más veces, de manera idéntica o diferente, con un sustituyente seleccionado entre: halo, hidroxi, ciano, alquilo C_1-C_3 , alcoxi C_1-C_3 , halo-alquilo C_1-C_3 , hidroxi-alquilo C_1-C_3 , halo-alcoxi C_1-C_3 , cicloalquilo C_3-C_7 ;

R^2 representa un grupo seleccionado entre:



en el que "*" indica el punto de unión a R³ y "**" indica el punto de unión a L^B; en el que dicho grupo está opcionalmente sustituido, una o más veces, de manera idéntica o diferente, con un grupo alquilo C₁-C₃;

5
R³ representa un grupo fenilo, estando dicho grupo fenilo opcionalmente sustituido, una o más veces, de manera idéntica o diferente, con un sustituyente seleccionado entre:

10 halo, hidroxilo, -N(R⁹)(R¹⁰), -N(H)C(=O)R⁹, ciano, nitro, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, halo-alquilo C₁-C₃, hidroxilo-alquilo C₁-C₃, amino-alquilo C₁-C₃, halo-alcoxi C₁-C₃;

R⁴ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₃;

R⁵ representa un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno o un grupo seleccionado entre: ciano, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃;

R⁶ representa un grupo seleccionado entre:

15 alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, alcoxi C₁-C₆, cicloalcoxi C₃-C₆, halo, hidroxilo, ciano, arilo, heteroarilo, -N(R⁹)(R¹⁰), -C(=O)-O-alquilo C₁-C₄, -C(=O)-N(R⁹)(R¹⁰), R⁹-S-, R⁹-S(=O)-, R⁹-S(=O)₂-; estando dicho grupo alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, arilo, heteroarilo y alcoxi C₁-C₆ opcionalmente sustituido, una o más veces, de manera idéntica o diferente, con un sustituyente
20 seleccionado entre: halo, ciano, nitro, hidroxilo, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, halo-alcoxi C₁-C₃, hidroxilo-alcoxi C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃-alcoxi C₂-C₃, cicloalquilo C₃-C₇, cicloalqueno C₄-C₇, heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros, heterocicloalqueno de 4 a 10 miembros, arilo, heteroarilo, -C(=O)R⁹, -C(=O)O-(alquilo C₁-C₄), -OC(=O)-R⁹, -N(R¹⁰)C(=O)R⁹, -N(R¹¹)C(=O)NR¹⁰R⁹, -NR¹⁰R⁹, -C(=O)NR¹⁰R⁹, R⁹-S-, R⁹-S(=O)-, R⁹-S(=O)₂-, -N(R¹⁰)S(=O)R⁹, -S(=O)NR¹⁰R⁹, -N(R⁹)S(=O)₂R¹⁰, -S(=O)₂NR¹⁰R⁹, -S(=O)(=NR¹⁰)R⁹, -N=S(=O)(R¹⁰)R⁹;

25 R⁷ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₃ o alcoxi C₁-C₃-alquilo C₁-C₃;

R⁹, R¹⁰, R¹¹ representan, independientemente unos de los otros, un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₃ o alcoxi C₁-C₃-alquilo C₁-C₃;

o

30 R⁹R¹⁰ junto con el átomo o el grupo de átomos al que están unidos, forman un grupo heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros o heterocicloalqueno de 4 a 10 miembros;

o un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato o una sal de los mismos o mezcla de los mismos.

La presente invención también se refiere a una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I), anteriormente citado.

35 La presente invención también se refiere al uso de un compuesto de fórmula (I), anteriormente, para la profilaxis o el tratamiento de una enfermedad.

La presente invención también se refiere al uso de un compuesto de fórmula (I), anteriormente, para la preparación de un medicamento para la profilaxis o el tratamiento de una enfermedad.

Descripción detallada de la invención

Los términos según se mencionan en el presente texto tienen preferentemente los siguientes significados:

La expresión "átomo de halógeno" o "halo" debe entenderse como que significa un átomo de flúor, cloro, bromo o yodo.

5 La expresión "alquilo C₁-C₆" debe entenderse como que significa un grupo hidrocarburo monovalente, saturado, lineal o ramificado, que tiene 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono, por ejemplo un grupo metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, *iso*-propilo, *iso*-butilo, *sec*-butilo, *terc*-butilo, *iso*-pentilo, 2-metilbutilo, 1-metilbutilo, 1-etilpropilo, 1,2-dimetilpropilo, neo-pentilo, 1,1-dimetilpropilo, 4-metilpentilo, 3-metilpentilo, 2-metilpentilo, 1-metilpentilo, 2-etilbutilo, 1-etilbutilo, 3,3-dimetilbutilo, 2,2-dimetilbutilo, 1,1-dimetilbutilo, 2,3-dimetilbutilo, 1,3-dimetilbutilo o 1,2-dimetilbutilo, o un isómero del mismo. Particularmente, dicho grupo tiene 1, 2, 3 o 4 átomos de carbono ("alquilo C₁-C₄"), por ejemplo un grupo metilo, etilo, propilo, butilo, *iso*-propilo, *iso*-butilo, *sec*-butilo, *terc*-butilo, más particularmente 1, 2 o 3 átomos de carbono ("alquilo C₁-C₃"), por ejemplo un grupo metilo, etilo, *n*-propilo o *iso*-propilo.

10 La expresión "halo-alquilo C₁-C₆" debe entenderse como que significa un grupo hidrocarburo monovalente, saturado, lineal o ramificado, en el que la expresión "alquilo C₁-C₆" se ha definido anteriormente y en el que uno o más de los átomos de hidrógeno está reemplazado, de manera idéntica o diferente, por un átomo de halógeno. Particularmente, dicho átomo de halógeno es F. Dicho grupo halo-alquilo C₁-C₆ es, por ejemplo, -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, -CF₂CF₃ o -CH₂CF₃.

15 La expresión "alcoxi C₁-C₆" debe entenderse como que significa un grupo monovalente, saturado, lineal o ramificado, de fórmula -O-(alquilo C₁-C₆), en el que la expresión "alquilo C₁-C₆" se ha definido anteriormente, por ejemplo un grupo metoxi, etoxi, *n*-propoxi, *iso*-propoxi, *n*-butoxi, *iso*-butoxi, *terc*-butoxi, *sec*-butoxi, pentoxi, *iso*-pentoxi o *n*-hexoxi, o un isómero del mismo.

20 La expresión "halo-alcoxi C₁-C₆" debe entenderse como que significa un grupo alcoxi C₁-C₆ monovalente, saturado, lineal o ramificado, como se ha definido anteriormente, en el que uno o más de los átomos de hidrógeno están reemplazados, de manera idéntica o diferente, por un átomo de halógeno. Particularmente, dicho átomo de halógeno es F. Dicho grupo halo-alcoxi C₁-C₆ es, por ejemplo, -OCF₃, -OCHF₂, -OCH₂F, -OCF₂CF₃ o -OCH₂CF₃.

25 La expresión "alcoxi C₁-C₆-alquilo C₁-C₆" debe entenderse como que significa un grupo alcoxi C₁-C₆ monovalente, saturado, lineal o ramificado, como se ha definido anteriormente, en el que uno o más de los átomos de hidrógeno están reemplazados, de manera idéntica o diferente, por un grupo alcoxi C₁-C₆, como se ha definido anteriormente, por ejemplo un grupo metoxialquilo, etoxialquilo, propioxialquilo, *iso*-propoxialquilo, butoxialquilo, *iso*-butoxialquilo, *terc*-butoxialquilo, *sec*-butoxialquilo, pentioxialquilo, *iso*-pentioxialquilo, hexioxialquilo, o un isómero del mismo.

30 La expresión "halo-alcoxi C₁-C₆-alquilo C₁-C₆" debe entenderse como que significa un grupo alcoxi C₁-C₆-alquilo C₁-C₆ monovalente, saturado, lineal o ramificado, como se ha definido anteriormente, en el que uno o más de los átomos de hidrógeno están reemplazados, de manera idéntica o diferente, por un átomo de halógeno. Particularmente, dicho átomo de halógeno es F. Dicho grupo halo-alcoxi C₁-C₆-alquilo C₁-C₆ es, por ejemplo, -CH₂CH₂OCF₃, -CH₂CH₂OCHF₂, -CH₂CH₂OCH₂F, -CH₂CH₂OCF₂CF₃ o -CH₂CH₂OCH₂CF₃.

35 La expresión "alcoxi C₁-C₆-alcoxi C₂-C₆" debe entenderse como que significa un grupo alcoxi C₂-C₆ monovalente, saturado, como se ha definido anteriormente, en el que uno de los átomos de hidrógeno está reemplazado por un grupo alcoxi C₁-C₆, como se ha definido anteriormente, por ejemplo un grupo metoxialcoxi, etoxialcoxi, pentoxialcoxi, hexoxialcoxi o un grupo metoxietoxi, etoxietoxi, *iso*-propoxi-hexoxi, en el que el término "alcoxi" se ha definido anteriormente, o un isómero del mismo.

40 La expresión "alqueno C₂-C₆" debe entenderse como que significa un grupo hidrocarburo monovalente, lineal o ramificado, que contiene uno o más dobles enlaces, y que tiene 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono, particularmente 2 o 3 átomos de carbono ("alqueno C₂-C₃"), entendiéndose de que en caso de que dicho grupo alqueno contenga más de un doble enlace, entonces dichos dobles enlaces pueden aislarse o conjugarse, los unos con los otros. Dicho grupo alqueno es, por ejemplo, un grupo vinilo, alilo, (*E*)-2-metilvinilo, (*Z*)-2-metilvinilo, homoalilo, (*E*)-but-2-enilo, (*Z*)-but-2-enilo, (*E*)-but-1-enilo, (*Z*)-but-1-enilo, pent-4-enilo, (*E*)-pent-3-enilo, (*Z*)-pent-3-enilo, (*E*)-pent-2-enilo, (*Z*)-pent-2-enilo, (*E*)-pent-1-enilo, (*Z*)-pent-1-enilo, hex-5-enilo, (*E*)-hex-4-enilo, (*Z*)-hex-4-enilo, (*E*)-hex-3-enilo, (*Z*)-hex-3-enilo, (*E*)-hex-2-enilo, (*Z*)-hex-2-enilo, (*E*)-hex-1-enilo, (*Z*)-hex-1-enilo, *iso*-propenilo, 2-metilprop-2-enilo, 1-metilprop-2-enilo, 2-metilprop-1-enilo, (*E*)-1-metilprop-1-enilo, (*Z*)-1-metilprop-1-enilo, 3-metilbut-3-enilo, 2-metilbut-3-enilo, 1-metilbut-3-enilo, 3-metilbut-2-enilo, (*E*)-2-metilbut-2-enilo, (*Z*)-2-metilbut-2-enilo, (*E*)-1-metilbut-2-enilo, (*Z*)-1-metilbut-2-enilo, (*E*)-3-metilbut-1-enilo, (*Z*)-3-metilbut-1-enilo, (*E*)-2-metilbut-1-enilo, (*Z*)-2-metilbut-1-enilo, (*E*)-1-metilbut-1-enilo, (*Z*)-1-metilbut-1-enilo, 1,1-dimetilprop-2-enilo, 1-etilprop-1-enilo, 1-propilvinilo, 1-isopropilvinilo, 4-metilpent-4-enilo, 3-metilpent-4-enilo, 2-metilpent-4-enilo, 1-metilpent-4-enilo, 4-metilpent-3-enilo, (*E*)-3-metilpent-3-enilo, (*Z*)-3-metilpent-3-enilo, (*E*)-2-metilpent-3-enilo, (*Z*)-2-metilpent-3-enilo, (*E*)-1-metilpent-3-enilo, (*Z*)-1-metilpent-3-enilo, (*E*)-4-metilpent-2-enilo, (*Z*)-4-metilpent-2-enilo, (*E*)-3-metilpent-2-enilo, (*Z*)-3-metilpent-2-enilo, (*E*)-2-metilpent-2-enilo, (*Z*)-2-metilpent-2-enilo, (*E*)-1-metilpent-2-enilo, (*Z*)-1-metilpent-2-enilo, (*E*)-4-metilpent-1-enilo, (*Z*)-4-metilpent-1-enilo, (*E*)-3-metilpent-1-enilo, (*Z*)-3-metilpent-1-enilo, (*E*)-2-metilpent-1-enilo, (*Z*)-2-metilpent-1-enilo, (*E*)-1-metilpent-1-enilo, (*Z*)-1-metilpent-1-enilo, 3-etilbut-3-enilo, 2-etilbut-3-enilo, 1-etilbut-3-enilo, (*E*)-3-etilbut-2-

enilo, (Z)-3-etilbut-2-enilo, (E)-2-etil-but-2-enilo, (Z)-2-etilbut-2-enilo, (E)-1-etilbut-2-enilo, (Z)-1-etilbut-2-enilo, (E)-3-etilbut-1-enilo, (Z)-3-etilbut-1-enilo, 2-etilbut-1-enilo, (E)-1-etilbut-1-enilo, (Z)-1-etilbut-1-enilo, 2-propilprop-2-enilo, 1-propilprop-2-enilo, 2-isopropilprop-2-enilo, 1-isopropilprop-2-enilo, (E)-2-propilprop-1-enilo, (Z)-2-propilprop-1-enilo, (E)-1-propilprop-1-enilo, (Z)-1-propilprop-1-enilo, (E)-2-isopropilprop-1-enilo, (Z)-2-isopropilprop-1-enilo, (E)-1-isopropilprop-1-enilo, (Z)-1-isopropil-prop-1-enilo, (E)-3,3-dimetilprop-1-enilo, (Z)-3,3-dimetilprop-1-enilo, 1-(1,1-dimetiletil)etenilo, buta-1,3-dienilo, penta-1,4-dienilo, hexa-1,5-dienilo o metilhexadienilo. Particularmente, dicho grupo es vinilo o alilo.

La expresión "alquinilo C₂-C₆" debe entenderse como que significa un grupo hidrocarburo monovalente, lineal o ramificado, que contiene uno o más triples enlaces, y que contiene 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono, particularmente 2 o 3 átomos de carbono ("alquinilo C₂-C₃"). Dicho grupo alquinilo C₂-C₆ es, por ejemplo, un grupo etinilo, prop-1-inilo, prop-2-inilo, but-1-inilo, but-2-inilo, but-3-inilo, pent-1-inilo, pent-2-inilo, pent-3-inilo, pent-4-inilo, hex-1-inilo, hex-2-inilo, hex-3-inilo, hex-4-inilo, hex-5-inilo, 1-metilprop-2-inilo, 2-metilbut-3-inilo, 1-metilbut-2-inilo, 3-metilbut-1-inilo, 1-etil-prop-2-inilo, 3-metilpent-4-inilo, 2-metilpent-4-inilo, 1-metil-pent-4-inilo, 2-metilpent-3-inilo, 1-metilpent-3-inilo, 4-metilpent-2-inilo, 1-metilpent-2-inilo, 4-metilpent-1-inilo, 3-metilpent-1-inilo, 2-etilbut-3-inilo, 1-etilbut-3-inilo, 1-etilbut-2-inilo, 1-propilprop-2-inilo, 1-isopropilprop-2-inilo, 2,2-dimetilbut-3-inilo, 1,1-dimetilbut-3-inilo, 1,1-dimetilbut-2-inilo o 3,3-dimetilbut-1-inilo. Particularmente, dicho grupo alquinilo es etinilo, prop-1-inilo o prop-2-inilo.

La expresión "cicloalquilo C₃-C₇" debe entenderse como que significa un anillo hidrocarburo monocíclico, monovalente, saturado que contiene 3, 4, 5, 6 o 7 átomos de carbono. Dicho grupo cicloalquilo C₃-C₇ es por ejemplo un anillo ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo. Particularmente, dicho anillo contiene 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono ("cicloalquilo C₃-C₆").

La expresión "cicloalquenilo C₄-C₈" debe entenderse como que significa un anillo hidrocarburo, monocíclico, monovalente que contiene 4, 5, 6, 7 u 8 átomos de carbono y uno o dos dobles enlaces, en conjugación o no, según lo permita el tamaño de dicho anillo cicloalquenilo. Particularmente, dicho anillo contiene 4, 5 o 6 átomos de carbono ("cicloalquenilo C₄-C₆"). Dicho grupo cicloalquenilo C₄-C₈ es, por ejemplo, un grupo ciclobutenilo, ciclopentenilo o ciclohexenilo.

La expresión "cicloalcoxi C₃-C₆" debe entenderse como que significa un grupo monocíclico, monovalente, saturado de fórmula -O-(cicloalquilo C₃-C₆), en el que la expresión "cicloalquilo C₃-C₆" se ha definido anteriormente, por ejemplo un grupo ciclopropiloxi, ciclobutiloxi, ciclopentiloxi o ciclohexiloxi.

La expresión "heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros", debe entenderse como que significa un anillo hidrocarburo monovalente, mono o bicíclico, saturado, que contiene 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 o 9 átomos de carbono y uno o más grupos que contienen heteroátomos seleccionados entre C(=O), O, S, S(=O), S(=O)₂, NH; siendo posible para dicho grupo heterocicloalquilo que esté unido al resto de la molécula mediante uno de los átomos de carbono o, si está presente, un átomo de nitrógeno.

Particularmente, dicho heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros puede contener 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono y uno o más de los grupos que contienen heteroátomos mencionados anteriormente (un "heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros"), más particularmente dicho heterocicloalquilo puede contener 4, 5 o 6 átomos de carbono, y uno o más de los grupos que contienen heteroátomos mencionados anteriormente (un "heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros").

Particularmente, sin limitarse a los mismos, dicho heterocicloalquilo puede ser un anillo de 4 miembros, tal como un azetidínilo, oxetanilo, o un anillo de 5 miembros, tal como tetrahidrofuranoílo, dioxolinilo, pirrolidinilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, pirrolinilo, o un anillo de 6 miembros, tal como tetrahidropiranilo, piperidinilo, morfolinilo, ditianilo, tiomorfolinilo, piperazinilo o tritianilo, o un anillo de 7 miembros, tal como un anillo diazepanilo, por ejemplo.

La expresión "heterocicloalquenilo de 4 a 10 miembros", debe entenderse como que significa un anillo hidrocarburo monovalente, mono o bicíclico, insaturado, que contiene 3, 4, 5, 6, 7, 8 o 9 átomos de carbono y uno o más grupos que contienen heteroátomos seleccionados entre C(=O), O, S, S(=O), S(=O)₂, NH; siendo posible para dicho grupo heterocicloalquenilo que esté unido al resto de la molécula mediante uno de los átomos de carbono o, si está presente, un átomo de nitrógeno. Los ejemplos de dicho heterocicloalquenilo pueden contener uno o más dobles enlaces, por ejemplo un grupo 4*H*-piranilo, 2*H*-piranilo, 2,5-dihidro-1*H*-pirrolilo, [1,3]dioxolilo, 4*H*-[1,3,4]tiadiazinilo, 2,5-dihidrofuranilo, 2,3-dihidrofuranilo, 2,5-dihidrotiofenilo, 2,3-dihidrotiofenilo, 4,5-dihidrooxazolilo o 4*H*-[1,4]tiazinilo.

El término "arilo" debe entenderse como que significa un anillo hidrocarburo monovalente, aromático o parcialmente aromático, mono, bi o tricíclico que tiene 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 o 14 átomos de carbono (un grupo "arilo C₆-C₁₄"), particularmente un anillo que tiene 6 átomos de carbono (un grupo "arilo C₆"), por ejemplo un grupo fenilo; o un anillo que tiene 9 átomos de carbono (un grupo "arilo C₉"), por ejemplo un grupo indanilo o indenilo, o un anillo que tiene 10 átomos de carbono (un grupo "arilo C₁₀"), por ejemplo un grupo tetralinilo, dihidronaftilo o naftilo, o un grupo bifenilo (un grupo "arilo C₁₂"), o un anillo que tiene 13 átomos de carbono, (un grupo "arilo C₁₃"), por ejemplo un grupo fluorenilo, o un anillo que tiene 14 átomos de carbono, (un grupo "arilo C₁₄"), por ejemplo un grupo antraceno. Preferentemente, el grupo arilo es un grupo fenilo.

El término "heteroarilo" se entiende como que significa un sistema de anillos monovalente, aromático, monocíclico,

bicíclico o tricíclico que tiene 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 o 14 átomos en el anillo (un grupo "heteroarilo de 5 a 14 miembros"), particularmente 5 o 6 o 9 o 10 átomos, y que contiene al menos un heteroátomo, que pueden ser iguales o diferentes, siendo dicho heteroátomo, por ejemplo oxígeno, nitrógeno o azufre, y además en cada caso puede estar benzocondensado. Particularmente, el heteroarilo se selecciona entre tienilo, furanilo, pirrolilo, oxazolilo, 5 tiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, triazolilo, tiadiazolilo, tia-4H-pirazolilo, *etc.*, y derivados benzo de los mismos, tales como, por ejemplo, benzofuranilo, benzotienilo, benzoxazolilo, benzisoxazolilo, benzoimidazolilo, benzotriazolilo, indazolilo, indolilo, isoindolilo, *etc.*; o piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazinilo, *etc.*, y derivados bezo de los mismos, tales como, por ejemplo, quinolinilo, quinazolinilo, isoquinolinilo, *etc.*; o azocinilo, indolizínilo, purínilo, *etc.*, y derivados bezo de los mismos; o cinolinilo, 10 ftalazinilo, quinazolinilo, quinoxalínilo, naftpiridinilo, pteridinilo, carbazolilo, acridínilo, fenazinilo, fenotiazínilo, fenoxazinilo, xantenilo u oxepínilo, *etc.*

En general, y a menos que se mencione lo contrario, los radicales heteroarílicos o heteroarilénicos incluyen todas las formas isoméricas posibles de los mismos, por ejemplo los isómeros posicionales de los mismos. Por lo tanto, para algún ejemplo no restrictivo ilustrativo, el término piridilo incluye piridin-2-ilo, piridin-3-ilo y piridin-4-ilo; o el término 15 tienilo incluye tien-2-ilo y tien-3-ilo. Preferentemente, el grupo heteroarilo es un grupo piridinilo.

El término "C₁-C₆", como se usa a través de este texto, por ejemplo en el contexto de la definición de "alquilo C₁-C₆", "haloalquilo C₁-C₆", "alcoxi C₁-C₆" o "haloalcoxi C₁-C₆" debe entenderse como que significa un grupo alquilo que tiene un número finito de átomos de carbono de 1 a 6, es decir, 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono. Además, debe entenderse que dicho término "C₁-C₆" se interpreta como cualquier subintervalo comprendido en el mismo, por 20 ejemplo C₁-C₆, C₂-C₅, C₃-C₄, C₁-C₂, C₁-C₃, C₁-C₄, C₁-C₅, C₁-C₆; particularmente C₁-C₂, C₁-C₃, C₁-C₄, C₁-C₅, C₁-C₆; más particularmente C₁-C₄; en el caso de "haloalquilo C₁-C₆" o "haloalcoxi C₁-C₆" incluso más particularmente C₁-C₂.

De manera similar, como se usa en el presente documento, el término "C₂-C₆", como se usa a través de este texto, por ejemplo en el contexto de las definiciones de "alquénilo C₂-C₆" y "alquínilo C₂-C₆", debe entenderse como que significa un grupo alquénilo o un grupo alquínilo que tiene un número finito de átomos de carbono de 2 a 6, es decir 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono. Además, debe entenderse que dicho término "C₂-C₆" se interpreta como cualquier subintervalo comprendido en el mismo, por ejemplo C₂-C₆, C₃-C₅, C₃-C₄, C₂-C₃, C₂-C₄, C₂-C₅, particularmente C₂-C₃. 25

Además, como se usa en el presente documento, el término "C₃-C₇", como se usa a través de este texto, *por ejemplo* en el contexto de la definición de "cicloalquilo C₃-C₇", debe entenderse como que significa un grupo cicloalquilo que tiene un número finito de átomos de carbono de 3 a 7, es decir 3, 4, 5, 6 o 7 átomos de carbono. Debe entenderse adicionalmente que dicho término "C₃-C₇" debe interpretarse como cualquier subintervalo comprendido en el mismo, por ejemplo C₃-C₆, C₄-C₅, C₃-C₅, C₃-C₄, C₄-C₆, C₅-C₇; particularmente C₃-C₆. 30

El término "sustituido" significa que uno o más hidrógenos en el átomo designado están reemplazados con una selección del grupo indicado, con la condición de que no se exceda la valencia normal de los átomos designados en las circunstancias existentes y de que la sustitución de como resultado un compuesto estable. Las combinaciones de 35 sustituyentes y/o variables solo se permiten sin dichas combinaciones dan como resultado compuestos estables.

La expresión "opcionalmente sustituido" significa que el número de sustituyentes puede ser cero. Salvo que se indique otra cosa, los grupos opcionalmente sustituidos pueden estar sustituidos con tantos sustituyentes opcionales como puedan acomodarse reemplazando un átomo de hidrógeno por un sustituyente distinto de hidrógeno en cualquier átomo de carbono o nitrógeno disponible. Comúnmente, el número de sustituyentes opcionales (cuando están presentes) varía de 1 a 3. 40

Sustituyente del sistema de anillos significa un sustituyente unido a un sistema de anillo aromático o no aromático que, por ejemplo, reemplaza un hidrógeno disponible en el sistema de anillos.

Tal como se usa en el presente documento, la expresión "una o más veces", por ejemplo en la definición de los sustituyentes de los compuestos de las fórmulas generales de la presente invención, se entiende como que significa 45 "una, dos, tres, cuatro o cinco veces, particularmente una, dos, tres o cuatro veces, más particularmente una, dos o tres veces, incluso más particularmente una o dos veces".

Tal como se usa en el presente documento, la expresión "grupo saliente" se refiere a un átomo o grupo de átomos que se desplazan en una reacción química como especie estable que lleva consigo los electrones de unión. Preferentemente, un grupo saliente se selecciona entre el grupo que comprende: halo, en particular cloro, bromo o 50 yodo, metanosulfonilo, p-toluenosulfonilo, trifluorometanosulfonilo, nonafluorobutanosulfonilo, (4-bromo-benceno)sulfonilo, (4-nitro-benceno)sulfonilo, (2-nitro-benceno)-sulfonilo, (4-isopropil-benceno)sulfonilo, (2,4,6-tri-isopropil-benceno)-sulfonilo, (2,4,6-trimetil-benceno)sulfonilo, (4-*terc*-butil-benceno)sulfonilo, bencenosulfonilo y (4-metoxi-benceno)sulfonilo.

Cuando la forma plural de las palabras compuestos, sales, polimorfos, hidratos, solvatos y similares, se usa en el presente documento, esto se considera que también se refiere a un solo compuesto, sal, polimorfo, isómero, hidrato, solvato o similar. 55

Los compuestos de la presente invención contienen uno o más centros asimétricos, dependiendo de la localización y

naturaleza de los diversos sustituyentes deseados. Los átomos de carbono asimétricos pueden estar presentes en la configuración (*R*) o (*S*). En ciertos casos, la asimetría también puede estar presente debido a rotación restringida en torno a un enlace dado, por ejemplo, el enlace central que une dos anillos aromáticos sustituidos de los compuestos especificados.

- 5 Los sustituyentes en un anillo también pueden estar presentes en la forma *cis* o *trans*. Se pretende que todas estas configuraciones estén incluidas dentro del ámbito de la presente invención.

Son compuestos preferidos, aquellos que producen la actividad biológica más deseable. También se incluyen dentro del ámbito de la presente invención, isómeros separados, puros o parcialmente purificados y estereoisómeros o mezclas racémicas o diastereoméricas de los compuestos de la presente invención. La purificación y la separación de tales materiales pueden realizarse por técnicas convencionales conocidas en la técnica.

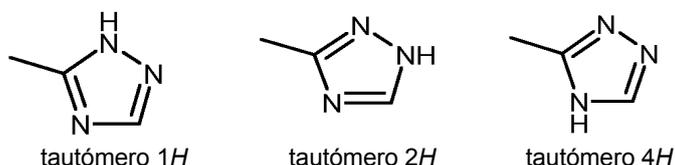
10 Los isómeros ópticos pueden obtenerse mediante resolución de las mezclas racémicas de acuerdo con procedimientos convencionales, por ejemplo, mediante la formación de sales diastereoméricas usando un ácido o base ópticamente activo o formación de diastereómeros covalentes. Son ejemplos de ácidos adecuados, ácido tartárico, diacetiltartárico, ditoluoltartárico y alcanforsulfónico. Pueden separarse mezclas de diastereoisómeros en sus diastereómeros individuales basándose en sus diferencias físicas y/o químicas por procedimientos bien conocidos en la técnica, por ejemplo, por cromatografía o cristalización fraccionada. Después, las bases o ácidos ópticamente activos se liberan de las sales diastereoméricas separadas. Un procedimiento diferente para la separación de isómeros ópticos implica el uso de cromatografía quiral (por ejemplo, columnas de HPLC quiral), con o sin derivatización convencional, seleccionada óptimamente para maximizar la separación de los enantiómeros. Se fabrican columnas de HPLC quiral adecuadas por Diacel, por ejemplo, Chiracel OD y Chiracel OJ entre muchas otras, todas seleccionables habitualmente. También son útiles separaciones enzimáticas, con o sin derivatización. Los compuestos ópticamente activos de la presente invención pueden obtenerse del mismo modo por síntesis quirales, utilizando materiales de partida ópticamente activos.

25 Para limitar los diferentes tipos de isómeros entre sí se hace referencia a las Reglas de la IUPAC, sección E (Pure Appl Chem 45, 11-30, 1976).

La invención también incluye todas las variaciones isotópicas adecuadas de un compuesto de la invención. Una variación isotópica de un compuesto de la invención se define como una en la que al menos un átomo se reemplaza por un átomo que tiene el mismo número atómico pero un número de masa diferente del número de masa normal o predominantemente encontrado en la naturaleza. Los ejemplos de isótopos que pueden incorporarse en un compuesto de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, azufre, flúor, cloro, bromo y yodo, tales como ²H (deuterio), ³H (tritio), ¹¹C, ¹³C, ¹⁴C, ¹⁵N, ¹⁷O, ¹⁸O, ³²P, ³³P, ³³S, ³⁴S, ³⁵S, ³⁶S, ¹⁸F, ³⁶Cl, ⁸²Br, ¹²³I, ¹²⁴I, ¹²⁹I y ¹³¹I, respectivamente. Determinadas variaciones isotópicas de un compuesto de la invención, por ejemplo, en las que se incorporan uno o más isótopos radioactivos, tales como ³H o ¹⁴C, son útiles en estudios de la distribución en tejidos del fármaco y/o sustrato. Se prefieren particularmente isótopos trititados y de carbono-14, es decir, ¹⁴C, por su facilidad de preparación y detectabilidad. Además, la sustitución con isótopos, tales como deuterio, puede proporcionar determinadas ventajas terapéuticas resultantes de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, mayor semivida *in vivo* o menores requisitos de dosificación y, por lo tanto, pueden preferirse en algunas circunstancias. Las variaciones isotópicas de un compuesto de la invención pueden prepararse generalmente por procedimientos convencionales conocidos por una persona experta en la materia, tales como procedimientos ilustrativos o por las preparaciones descritas en los ejemplos a continuación en el presente documento usando variaciones isotópicas apropiadas de reactivos adecuados.

La presente invención incluye todos los estereoisómeros posibles de los compuestos de la presente invención como estereoisómeros individuales o como cualquier mezcla de dichos estereoisómeros, en cualquier proporción. El aislamiento de un estereoisómero individual, por ejemplo un enantiómero individual o un diastereómero individual, de un compuesto de la presente invención puede conseguirse mediante cualquier procedimiento adecuado del estado de la técnica, tal como cromatografía, especialmente cromatografía quiral, por ejemplo.

Además, los compuestos de la presente invención pueden existir en forma de tautómeros. Por ejemplo, cualquier compuesto de la presente invención que contiene un resto de pirazol como un grupo heteroarilo, por ejemplo, puede existir como un tautómero *1H* o un tautómero *2H*, o incluso una mezcla en cualquier cantidad de los dos tautómeros o un resto de triazol, por ejemplo, puede existir como un tautómero *1H*, un tautómero *2H* o un tautómero *4H*, o incluso una mezcla en cualquier cantidad de dichos tautómeros *1H*, *2H* y *4H*, es decir:



La presente invención incluye todos los posibles tautómeros de los compuestos de la presente invención en forma de tautómeros individuales o como cualquier mezcla de dichos tautómeros, en cualquier proporción.

Además, los compuestos de la presente invención pueden existir en forma de N-óxidos, que se definen como que al menos un nitrógeno de los compuestos de la presente invención está oxidado. La presente invención incluye todos estos N-óxidos posibles.

5 La presente invención también se refiere a formas útiles de los compuestos según se desvelan en el presente documento, tales como metabolitos, hidratos, solvatos, profármacos, sales, en particular sales farmacéuticamente aceptables, y coprecipitados.

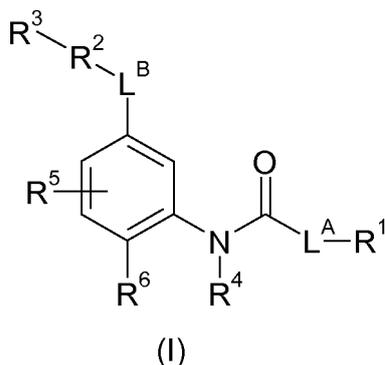
10 Los compuestos de la presente invención pueden existir como un hidrato o como un solvato, en los que los compuestos de la presente invención contienen disolventes polares, en particular agua, metanol o etanol, por ejemplo, como elementos estructurales de la red cristalina de los compuestos. La cantidad de disolventes polares, en particular agua, puede existir en una proporción estequiométrica o no estequiométrica. En el caso de solvatos estequiométricos, por ejemplo un hidrato, son posibles, respectivamente, hemi-, (semi-), mono-, sesqui-, di-, tri-, tetra-, penta-solvatos o hidratos, etc. La presente invención incluye todos estos hidratos o solvatos.

15 Además, los compuestos de la presente invención pueden existir en forma libre, por ejemplo en forma de base libre o en forma de ácido libre o como un zwitterión, o pueden existir en forma de una sal. Dicha sal puede ser cualquier sal, ya sea una sal de adición orgánica o inorgánica, particularmente cualquier sal de adición orgánica o inorgánica farmacéuticamente aceptable, habitualmente usada en farmacia.

La presente invención incluye todas las sales posibles de los compuestos de la presente invención como sales individuales o como mezcla de cualquiera de dichas sales, en cualquier proporción.

20 Además, la presente invención incluye todas las formas cristalinas posibles, o polimorfos, de los compuestos de la presente invención, ya sea como polimorfos individuales o como una mezcla de más de un polimorfo, en cualquier proporción.

De acuerdo con un primer aspecto, la presente invención incluye compuestos de fórmula general (I):



en la que:

25 L^A representa un grupo metileno o etileno, estando dicho grupo metileno o etileno opcionalmente sustituido, una o más veces, de manera idéntica o diferente, con un sustituyente seleccionado entre:

hidroxi, ciano, alquilo C_1-C_3 , alcoxi C_1-C_3 , halo-alquilo C_1-C_3 , hidroxi-alquilo C_1-C_3 , halo-alcoxi C_1-C_3 , cicloalquilo C_3-C_7 , heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros;

30 o, cuando dos sustituyentes están presentes en el mismo átomo de carbono, los dos sustituyentes, junto con el átomo de carbono al que están unidos, pueden formar un anillo cicloalquilo C_3-C_6 o heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros; en el que dicho anillo está opcionalmente sustituido una o más veces, de manera idéntica o diferente, con un sustituyente seleccionado entre: halo, hidroxi, ciano, alquilo C_1-C_3 , alcoxi C_1-C_3 ;

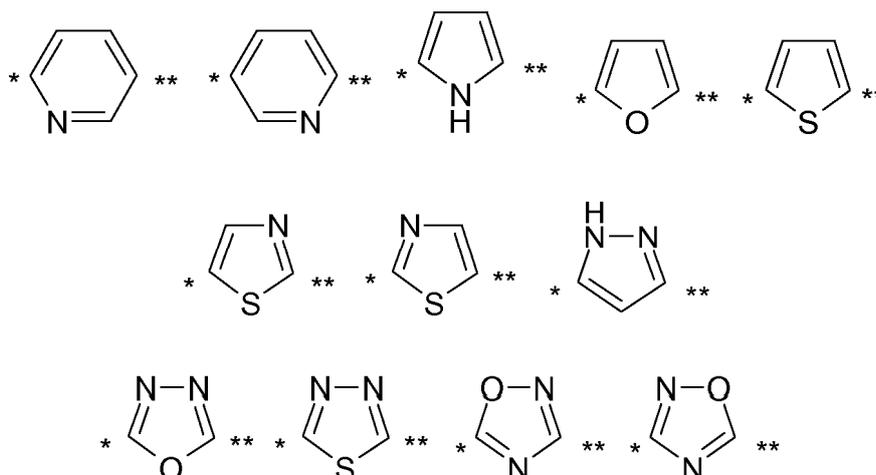
L^B representa $-N(H)-C(=O)-$ o $-C(=O)-N(H)-$;

35 R^1 representa un grupo seleccionado entre:

heterocicloalquilo de 5 a 8 miembros, heterocicloalquenilo de 4 a 10 miembros, arilo, heteroarilo y $-N(R^7)-(alquilo C_1-C_6)$;

40 en el que dicho heterocicloalquilo de 5 a 8 miembros, heterocicloalquenilo de 4 a 10 miembros, arilo, heteroarilo y grupo $-N(R^7)-(alquilo C_1-C_6)$ está opcionalmente sustituido, una o más veces, de manera idéntica o diferente, con un sustituyente seleccionado entre: halo, hidroxi, ciano, alquilo C_1-C_3 , alcoxi C_1-C_3 , halo-alquilo C_1-C_3 , hidroxi-alquilo C_1-C_3 , halo-alcoxi C_1-C_3 , cicloalquilo C_3-C_7 ;

R^2 representa un grupo seleccionado entre:



en el que "*" indica el punto de unión a R³ y "**" indica el punto de unión a L^B;
 en el que dicho grupo está opcionalmente sustituido, una o más veces, de manera idéntica o diferente,
 con un grupo alquilo C₁-C₃;

- 5 R³ representa un grupo fenilo,
 estando dicho grupo fenilo opcionalmente sustituido, una o más veces, de manera idéntica o diferente,
 con un sustituyente seleccionado entre:
- halo, hidroxilo, -N(R⁹)(R¹⁰), -N(H)C(=O)R⁹, ciano, nitro, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, halo-alquilo C₁-C₃,
 hidroxilo-alquilo C₁-C₃, amino-alquilo C₁-C₃, halo-alcoxi C₁-C₃;
- 10 R⁴ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₃;
- R⁵ representa un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno o un grupo seleccionado entre: ciano,
 alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃;
- R⁶ representa un grupo seleccionado entre:
- 15 alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆,
 alcoxi C₁-C₆, cicloalcoxi C₃-C₆, halo, hidroxilo, ciano, arilo, heteroarilo, -N(R⁹)(R¹⁰), -C(=O)-O-alquilo C₁-
 C₄, -C(=O)-N(R⁹)(R¹⁰), R⁹-S-, R⁹-S(=O)-, R⁹-S(=O)₂-;
 estando dicho grupo alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, arilo, heteroarilo y alcoxi C₁-C₆
 opcionalmente sustituido, una o más veces, de manera idéntica o diferente, con un sustituyente
 seleccionado entre: halo, ciano, nitro, hidroxilo, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, halo-alcoxi C₁-C₃, hidroxilo-
 20 alcoxi C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃-alcoxi C₂-C₃,
 cicloalquilo C₃-C₇, cicloalqueno C₄-C₇,
 heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros, heterocicloalqueno de 4 a 10 miembros, arilo, heteroarilo, -
 C(=O)R⁹, -C(=O)O-(alquilo C₁-C₄), -OC(=O)-R⁹, -N(R¹⁰)C(=O)R⁹, -N(R¹¹)C(=O)NR¹⁰R⁹, -NR¹⁰R⁹, -
 25 C(=O)NR¹⁰R⁹, R⁹-S-, R⁹-S(=O)-, R⁹-S(=O)₂-, -N(R¹⁰)S(=O)R⁹, -S(=O)NR¹⁰R⁹, -N(R⁹)S(=O)₂R¹⁰, -
 S(=O)₂NR¹⁰R⁹, -S(=O)(=NR¹⁰)R⁹, -N=S(=O)(R¹⁰)R⁹;
- R⁷ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₃ o alcoxi C₁-C₃-alquilo C₁-C₃;
- R⁹, R¹⁰, R¹¹ representan, independientemente unos de los otros, un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₃ o
 alcoxi C₁-C₃-alquilo C₁-C₃;
- o
- 30 R⁹R¹⁰ junto con el átomo o el grupo de átomos al que están unidos, forman un grupo heterocicloalquilo de 3
 a 10 miembros o heterocicloalqueno de 4 a 10 miembros;

o un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato o una sal de los mismos o mezcla de los mismos.

En una realización, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula general (I), anteriormente, en los que:

- 35 L^A representa un grupo metileno o etileno, estando dicho grupo metileno o etileno opcionalmente sustituido, una
 o más veces, de manera idéntica o diferente, con un sustituyente seleccionado entre:
- hidroxilo, ciano, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, halo-alquilo C₁-C₃, hidroxilo-alquilo C₁-C₃, halo-alcoxi C₁-C₃,
 cicloalquilo C₃-C₇, heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros;

o, cuando dos sustituyentes están presentes en el mismo átomo de carbono, los dos sustituyentes, junto con el átomo de carbono al que están unidos, pueden formar un anillo cicloalquilo C₃-C₆ o heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros; en el que dicho anillo está opcionalmente sustituido una o más veces, de manera idéntica o diferente, con un sustituyente seleccionado entre: halo, hidroxilo, ciano, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃.

5 En otra realización, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula general (I), anteriormente, en los que:

L^A representa un grupo metileno o etileno, estando dicho grupo metileno o etileno opcionalmente sustituido, una o más veces, de manera idéntica o diferente, con un sustituyente seleccionado entre:

hidroxilo, ciano, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, fluoro-alquilo C₁-C₃, hidroxilo-alquilo C₁-C₃, fluoro-alcoxi C₁-C₃, cicloalquilo C₃-C₇, heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros;

10 o, cuando dos sustituyentes están presentes en el mismo átomo de carbono, los dos sustituyentes, junto con el átomo de carbono al que están unidos, pueden formar un anillo cicloalquilo C₃-C₆ o heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros; en el que dicho anillo está opcionalmente sustituido una o más veces, de manera idéntica o diferente, con un sustituyente seleccionado entre: halo, hidroxilo, ciano, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃.

En otra realización, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula general (I), anteriormente, en los que:

15 L^A representa un grupo metileno, estando dicho grupo metileno opcionalmente sustituido, una o más veces, de manera idéntica o diferente, con un sustituyente seleccionado entre:

ciano, hidroxilo, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, fluoro-alquilo C₁-C₃, hidroxilo-alquilo C₁-C₃, cicloalquilo C₃-C₅, heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros;

20 o, cuando dos sustituyentes están presentes en el mismo átomo de carbono, los dos sustituyentes, junto con el átomo de carbono al que están unidos, puede formar un anillo cicloalquilo C₃-C₆ o heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros; en el que dicho anillo está opcionalmente sustituido una o más veces, de manera idéntica o diferente, con un sustituyente seleccionado entre: halo, hidroxilo, ciano, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃.

En otra realización, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula general (I), anteriormente, en los que:

25 L^A representa un grupo metileno, estando dicho grupo metileno opcionalmente sustituido, una o más veces, de manera idéntica o diferente, con un sustituyente seleccionado entre:

hidroxilo, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, hidroxilo-alquilo C₁-C₃ o, cuando dos sustituyentes están presentes en el mismo átomo de carbono, los dos sustituyentes, junto con el átomo de carbono al que están unidos, puede formar un

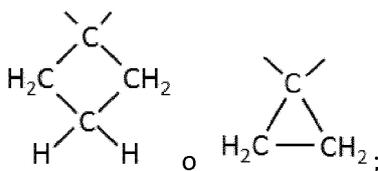
30 anillo cicloalquilo C₃-C₆ o heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros; en el que dicho anillo está opcionalmente sustituido una o más veces, de manera idéntica o diferente, con un sustituyente seleccionado entre: halo, hidroxilo, ciano, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃.

En una realización preferente, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula general (I), anteriormente, en los que:

35 L^A representa metileno, estando dicho grupo metileno opcionalmente sustituido una o más veces, de manera idéntica o diferente, con alquilo C₁-C₃, en el que, si dicho metileno está sustituido con dos grupos alquilo C₁-C₃, estos pueden, junto con el átomo de carbono al que están unidos, formar un anillo cicloalquilo C₃-C₆.

40 En una realización particularmente preferente, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula general (I), anterior, en los que:

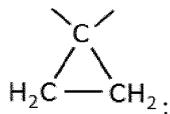
L^A representa -CH₂-, -CH(CH₃)-, -C(CH₃)₂-, -CH(C₂H₅)-



45 en el que el anillo ciclobutilo y el ciclopropilo están opcionalmente sustituidos una o más veces, de manera idéntica o diferente, con un sustituyente seleccionado entre: halo, hidroxilo, ciano, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃.

En una realización particularmente preferente, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula general (I), anterior, en los que:

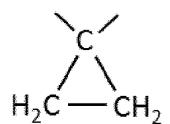
L^A representa -CH₂-, -CH(CH₃)-, -C(CH₃)₂- o



en el que el anillo ciclopropilo está opcionalmente sustituido una o más veces, de manera idéntica o diferente, con un sustituyente seleccionado entre: halo, hidroxilo, ciano, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃.

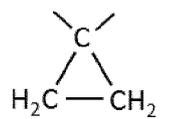
5 En otra realización particularmente preferida, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula general (I), anteriormente, en los que:

L^A representa -CH₂-, -CH(CH₃)-, -C(CH₃)₂- o



10 En otra realización particularmente preferida, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula general (I), anteriormente, en los que:

L^A representa -CH₂-, -CH(CH₃)- o



En otra realización particularmente preferida, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula general (I), anteriormente, en los que:

15 L^A representa -CH₂- o -CH(CH₃)-

En otra realización particularmente preferida, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula general (I), anteriormente, en los que:

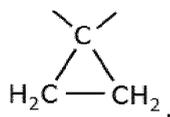
L^A representa -CH₂-.

20 En otra realización particularmente preferida, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula general (I), anteriormente, en los que:

L^A representa -CH(CH₃)-

En otra realización particularmente preferida, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula general (I), anteriormente, en los que:

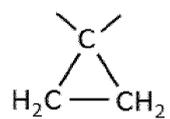
L^A representa



25 en el que el anillo ciclopropilo está opcionalmente sustituido una o más veces, de manera idéntica o diferente, con un sustituyente seleccionado entre: halo, hidroxilo, ciano, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃.

En otra realización particularmente preferida, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula general (I), anteriormente, en los que:

30 L^A representa



En otra realización, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula general (I), anteriormente, en los que:

L^B representa -N(H)-C(=O)- o -C(=O)-N(H)-.

En una realización preferente, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula general (I), anteriormente, en los que:

- 5 L^B representa *N(H)-C(=O)**;
 en el que "*" indica el punto de unión a R² y "**" indica el punto de unión al grupo fenilo.

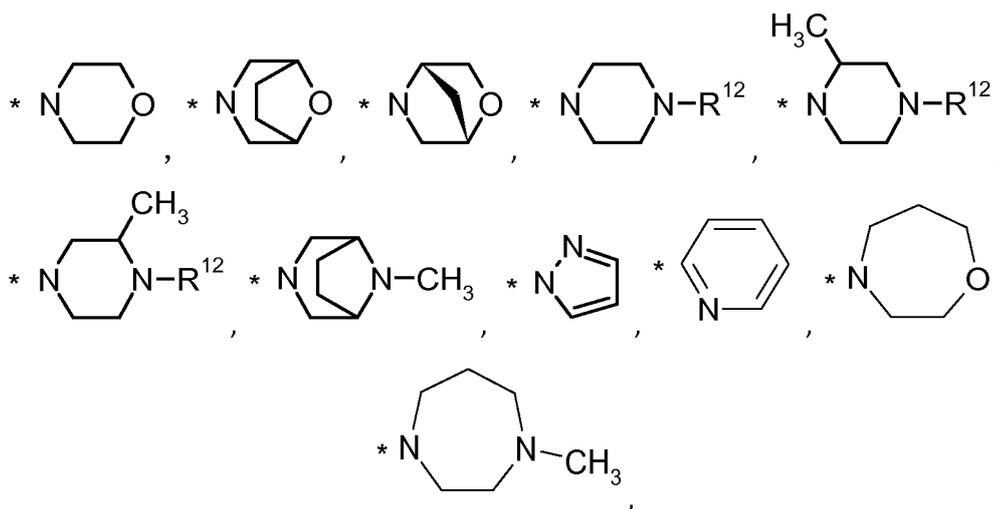
En otra realización, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula general (I), anteriormente, en los que:

R¹ representa un grupo seleccionado entre:

- 10 heterocicloalquilo de 5 a 8 miembros, heterocicloalqueno de 4 a 10 miembros, arilo, heteroarilo y -N(R⁷)-(alquilo C₁-C₆);
 en el que dicho heterocicloalquilo de 5 a 8 miembros, heterocicloalqueno de 4 a 10 miembros, arilo, heteroarilo y grupo -N(R⁷)-(alquilo C₁-C₆) está opcionalmente sustituido, una o más veces, de manera idéntica o diferente, con un sustituyente seleccionado entre: halo, hidroxilo, ciano, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, halo-alquilo C₁-C₃, hidroxilo-alquilo C₁-C₃, halo-alcoxi C₁-C₃, cicloalquilo C₃-C₇.

- 15 En otra realización, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula general (I), anteriormente, en los que:

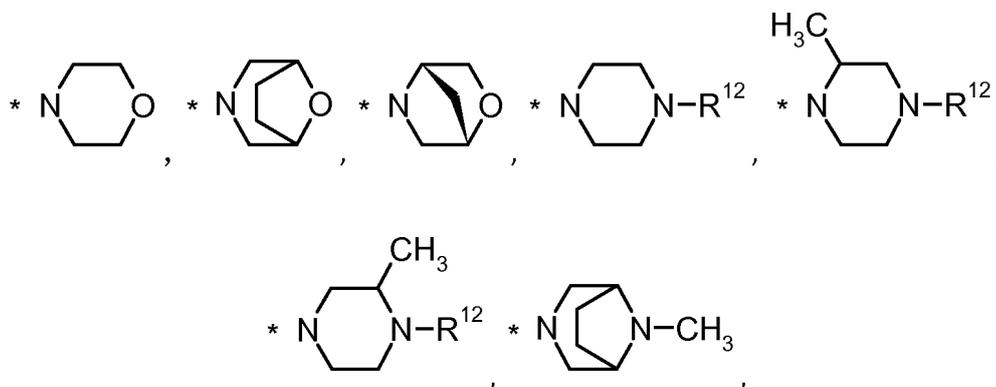
R¹ representa un grupo seleccionado entre:



- 20 -N(CH₃)₂, -N(H)-(CH₂-CH₂-O-CH₃), -N(CH₃)-(CH₂-CH₂-O-CH₃); en el que * indica el punto de unión a L^A; y en el que R¹² representa un grupo metilo, etilo, trifluoroetilo, difluoroetilo o ciclopropilo.

En otra realización, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula general (I), anteriormente, en los que:

R¹ representa un grupo seleccionado entre:



- 25 -N(CH₃)₂, -N(H)-(CH₂-CH₂-O-CH₃), -N(CH₃)-(CH₂-CH₂-O-CH₃); en el que * indica el punto de unión a L^A; y

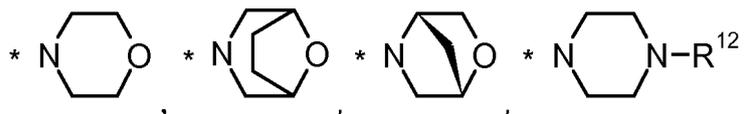
en el que R¹² representa un grupo metilo, etilo, trifluoroetilo, difluoroetilo o ciclopropilo.

En otra realización, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula general (I), anteriormente, en los que:

R¹ representa un grupo heterocicloalquilo de 6 miembros; estando dicho grupo opcionalmente sustituido con un grupo alquilo C₁-C₃, alquilenos C₁-C₂ (lo que significa un grupo puente de metileno o etileno) o cicloalquilo C₃-C₆.

En otra realización, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula general (I), anteriormente, en los que:

R¹ representa un grupo seleccionado entre:



-N(CH₃)₂, -N(H)-(CH₂-CH₂-O-CH₃), -N(CH₃)-(CH₂-CH₂-O-CH₃);
 en el que * indica el punto de unión a L^A; y
 en el que R¹² representa metilo, etilo o ciclopropilo.

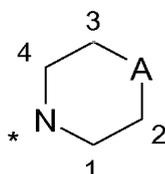
En otra realización, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula general (I), anteriormente, en los que:

R¹ representa un grupo morfolino, que está unido a L^A mediante su átomo de nitrógeno, y que puede estar opcionalmente sustituido una o más veces, de manera idéntica o diferente, con alquilo C₁-C₃, o dos de dichos grupos alquilo C₁-C₃ pueden formar juntos un grupo alquilenos C₁-C₃ (formando un puente entre dos átomos de carbono diferentes en el anillo de dicho grupo morfolino);

o
 R¹ representa un grupo tiomorfolino, 4-ciclopropilpiperazino, 4-metilpiperazino o pirazol-1-ilo, estando dichos grupos unidos a L^A mediante su átomo de nitrógeno.

En otra realización, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula general (I), anteriormente, en los que:

R¹ representa un grupo



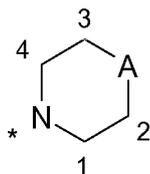
; en el que * indica el punto de unión a L^A; en el que A representa un grupo seleccionado entre:

-O-, -S-, -S(=O)₂-NR¹²-; en el que R¹² representa un átomo de hidrógeno o un grupo seleccionado entre:

alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇; y en el que los átomos de carbono 1 y 4, 1 y 3, 2 y 3 o 2 y 4 están opcionalmente puenteados mediante un grupo de metileno o etileno.

En otra realización, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula general (I), anteriormente, en los que:

R¹ representa un grupo

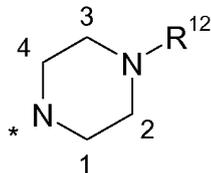


; en el que * indica el punto de unión a L^A; en el que A representa un grupo seleccionado entre:

-O- y -NR¹²-; en el que R¹² representa un grupo seleccionado entre: alquilo C₁-C₃, cicloalquilo C₃-C₆; y en el que los átomos de carbono 2 y 3 o 2 y 4 están opcionalmente puenteados mediante un grupo metileno o etileno;

En una realización particularmente preferente, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula general (I), anteriormente, en los que:

R¹ representa un grupo

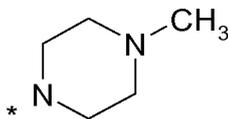


5 ;

en el que * indica el punto de unión a L^A; en el que R¹² representa un grupo metilo, etilo o ciclopropilo; y en el que los átomos de carbono 1 y 4, 1 y 3, 2 y 3 o 2 y 4 están opcionalmente puenteados mediante un grupo de metileno o etileno.

10 En una realización particularmente preferente, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula general (I), anteriormente, en los que:

R¹ representa un grupo

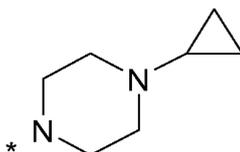


;

en el que * indica el punto de unión a L^A.

15 En una realización particularmente preferente, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula general (I), anteriormente, en los que:

R¹ representa un grupo



;

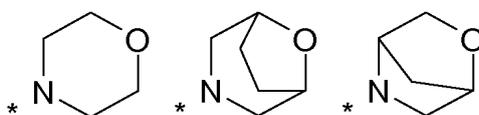
20 en el que * indica el punto de unión a L^A.

En una realización preferente, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula general (I), anteriormente, en los que:

25 R¹ representa un grupo morfolino, que está unido a L^A mediante su átomo de nitrógeno, y que puede estar opcionalmente sustituido una o más veces, de manera idéntica o diferente, con alquilo C₁-C₃, o dos de dichos grupos alquilo C₁-C₃ pueden formar juntos un grupo alquileno C₁-C₃ (formando un puente entre dos átomos de carbono diferentes en el anillo de dicho grupo morfolino).

En una realización particularmente preferente, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula general (I), anteriormente, en los que:

R¹ representa un grupo seleccionado entre:

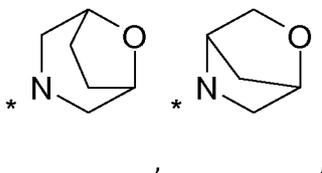


30 , , ,

en el que "*" indica el punto de unión a L^A.

En otra realización particularmente preferida, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula general (I), anteriormente, en los que:

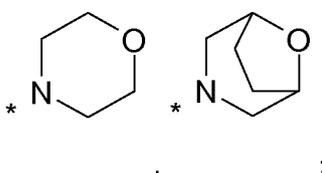
R¹ representa un grupo seleccionado entre:



5 en el que "*" indica el punto de unión a L^A.

En otra realización particularmente preferida, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula general (I), anteriormente, en los que:

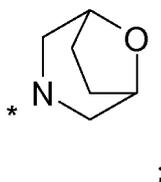
R¹ representa un grupo seleccionado entre:



10 en el que "*" indica el punto de unión a L^A.

En otra realización particularmente preferida, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula general (I), anteriormente, en los que:

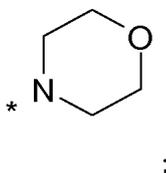
R¹ representa



15 en el que "*" indica el punto de unión a L^A.

En otra realización particularmente preferida, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula general (I), anteriormente, en los que:

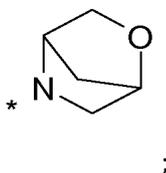
R¹ representa



20 en el que "*" indica el punto de unión a L^A.

En una realización particularmente preferente, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula general (I), anteriormente, en los que:

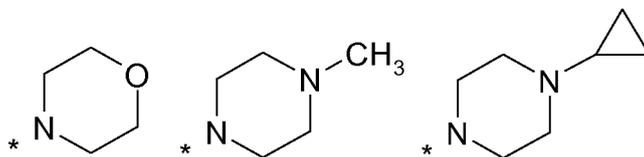
R¹ representa



en el que "*" indica el punto de unión a L^A.

En otra realización particularmente preferida, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula general (I), anteriormente, en los que:

R¹ representa un grupo seleccionado entre:

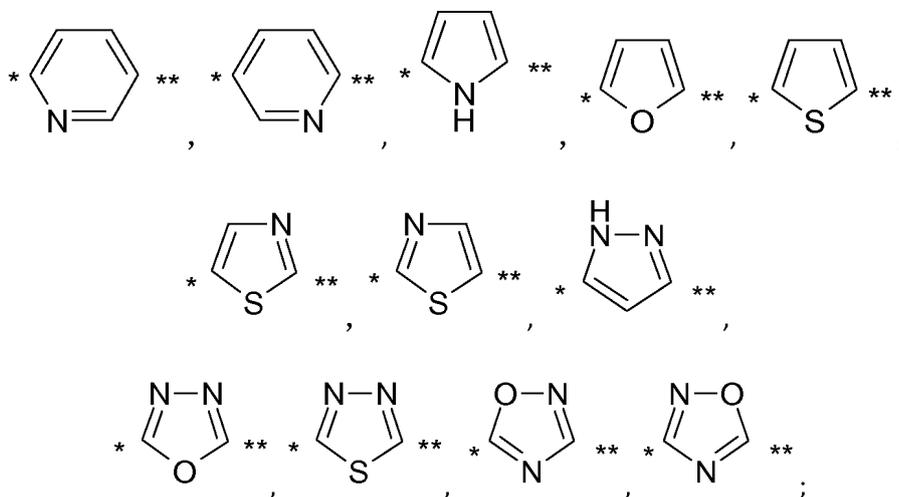


5

en el que "*" indica el punto de unión a L^A.

En otra realización, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula general (I), anteriormente, en los que:

R² representa un grupo seleccionado entre:

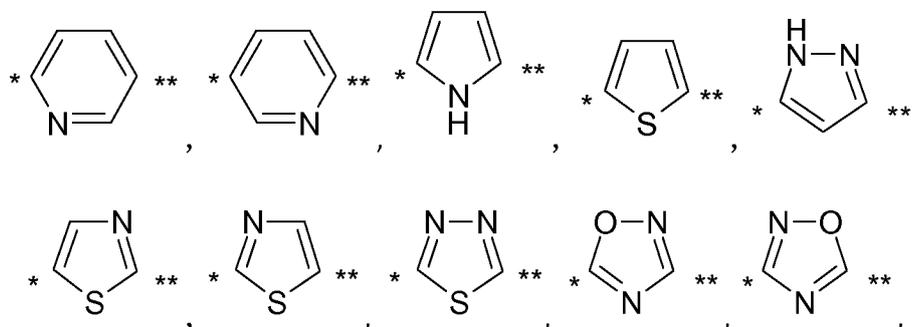


10

en el que "*" indica el punto de unión a R³ y "*" indica el punto de unión a L^B; en el que dicho grupo está opcionalmente sustituido, una o más veces, de manera idéntica o diferente, con un grupo alquilo C₁-C₃.

En otra realización, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula general (I), anteriormente, en los que:

R² representa un grupo seleccionado entre:

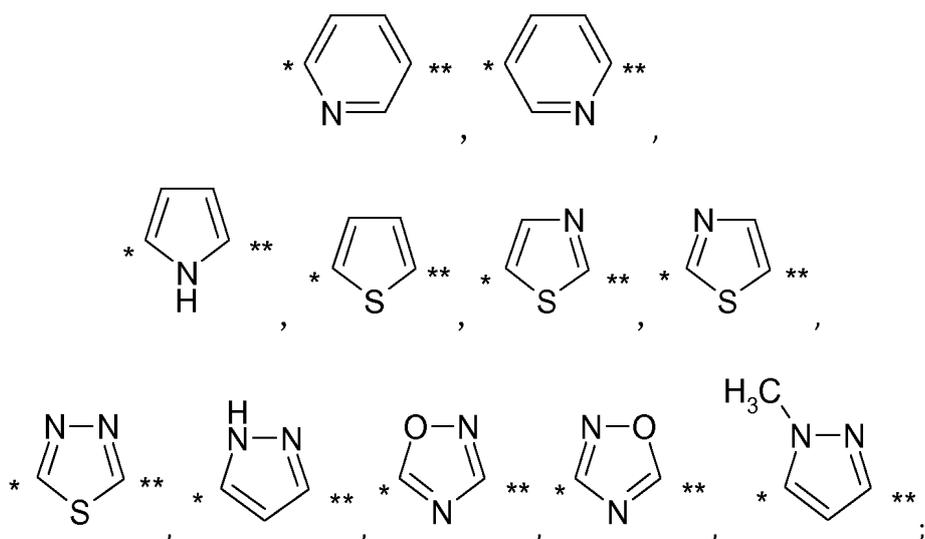


15

en el que "*" indica el punto de unión a R³ y "*" indica el punto de unión a L^B; en el que dicho grupo está opcionalmente sustituido, una o más veces, de manera idéntica o diferente, con un grupo alquilo C₁-C₃.

En otra realización, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula general (I), anteriormente, en los que:

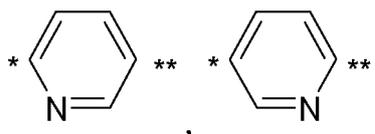
R² representa un grupo seleccionado entre:



en el que "*" indica el punto de unión a R³ y "**" indica el punto de unión a L^B.

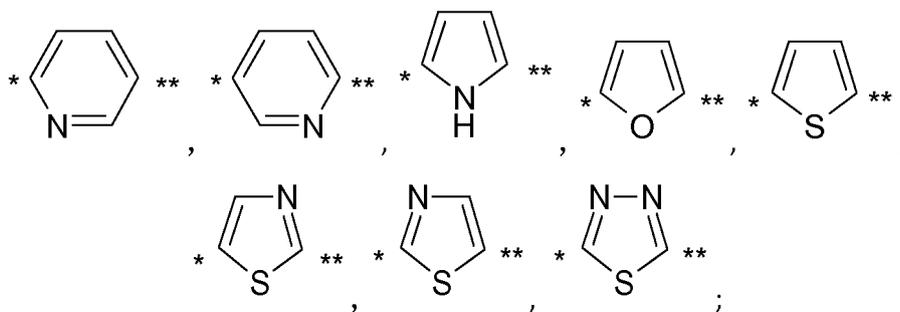
5 En otra realización, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula general (I), anteriormente, en los que:

R² representa un grupo seleccionado entre:



En otra realización, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula general (I), anteriormente, en los que:

R² representa un grupo seleccionado entre:

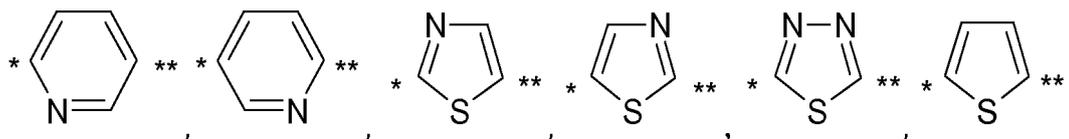


10

en el que "*" indica el punto de unión a R³ y "**" indica el punto de unión a L^B.

En otra realización, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula general (I), anteriormente, en los que:

R² representa un grupo seleccionado entre:

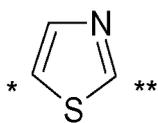


15

en el que "*" indica el punto de unión a R³ y "**" indica el punto de unión a L^B.

En otra realización, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula general (I), anteriormente, en los que:

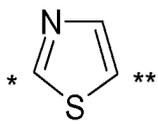
R² representa



en el que " * " indica el punto de unión a R³ y " ** " indica el punto de unión a L^B.

En otra realización, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula general (I), anteriormente, en los que:

R² representa

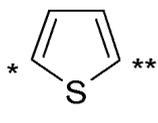


5

en el que " * " indica el punto de unión a R³ y " ** " indica el punto de unión a L^B.

En otra realización, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula general (I), anteriormente, en los que:

R² representa

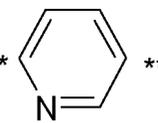


10

en el que " * " indica el punto de unión a R³ y " ** " indica el punto de unión a L^B.

En otra realización preferida, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula general (I), anterior, en los que:

R² representa

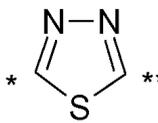


15

en el que " * " indica el punto de unión a R³ y " ** " indica el punto de unión a L^B.

En otra realización particular preferida, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula general (I), anteriormente, en los que:

R² representa



20

en el que " * " indica el punto de unión a R³ y " ** " indica el punto de unión a L^B.

En otra realización, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula general (I), anteriormente, en los que:

R³ representa un grupo fenilo, estando dicho grupo fenilo opcionalmente sustituido, una o más veces, de manera idéntica o diferente, con un sustituyente seleccionado entre:

25 halo, hidroxilo, -N(R⁹)(R¹⁰), -N(H)C(=O)R⁹, ciano, nitro, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, halo-alquilo C₁-C₃, hidroxialquilo C₁-C₃, amino-alquilo C₁-C₃, halo-alcoxi C₁-C₃.

En otra realización, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula general (I), anteriormente, en los que:

R³ representa un grupo fenilo, estando dicho grupo fenilo opcionalmente sustituido, una o más veces, de manera idéntica o diferente, con un

sustituyente seleccionado entre: halo, hidroxilo, -NH₂, ciano, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, fluoro-alquilo C₁-C₃, hidroxilo-alquilo C₁-C₃, fluoro-alcoxi C₁-C₃.

En otra realización, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula general (I), anteriormente, en los que:

5 R³ representa un grupo fenilo, estando dicho grupo fenilo opcionalmente sustituido, una o más veces, de manera idéntica o diferente, con un sustituyente seleccionado entre: halo, hidroxilo, -NH₂, ciano, alquilo C₁-C₂, alcoxi C₁-C₂, fluoro-alquilo C₁-C₂, hidroxilo-alquilo C₁-C₂, fluoro-alcoxi C₁-C₂.

En otra realización, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula general (I), anteriormente, en los que:

10 R³ representa un grupo fenilo, estando dicho grupo fenilo opcionalmente sustituido, una o dos veces, de manera idéntica o diferente, con flúor, cloro, -NH₂ o metoxi.

En otra realización, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula general (I), anteriormente, en los que:

15 R³ representa un grupo fenilo, estando dicho grupo fenilo opcionalmente sustituido, una o más veces, de manera idéntica o diferente, con un sustituyente seleccionado entre: halo, alcoxi C₁-C₃.

En una realización preferente, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula general (I), anteriormente, en los que:

20 R³ representa un grupo fenilo, estando dicho grupo fenilo opcionalmente sustituido una o dos veces, de manera idéntica o diferente, con flúor o metoxi.

En una realización particularmente preferente, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula general (I), anterior, en los que:

R³ representa un grupo fenilo, estando dicho grupo fenilo opcionalmente sustituido, una o dos veces, con flúor.

25 En otra realización particularmente preferida, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula general (I), anteriormente, en los que:

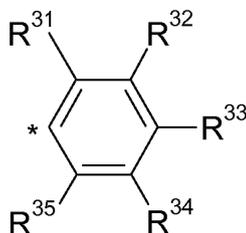
R³ representa un grupo fenilo no sustituido.

En otra realización particularmente preferida, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula general (I), anteriormente, en los que:

30 R³ representa un grupo fenilo que está sustituido en la posición 2, 3, 5 y/o 6 con respecto al punto de unión de dicho grupo fenilo a R² con un sustituyente seleccionado entre: Cl, F, -CH₃, con la condición de que el número de sustituyentes sea 1 o 2.

En otra realización, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula general (I), anteriormente, en los que:

R³ representa:

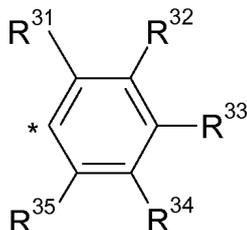


35 en el que " * " representa el punto de unión a R²; R³¹, R³², R³⁴ y R³⁵ representan, independientemente unos de los otros, un átomo de hidrógeno o un grupo seleccionado entre: halo, hidroxilo, -NH₂, ciano, nitro, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, halo-alquilo C₁-C₃, hidroxilo-alquilo C₁-C₃, halo-alcoxi C₁-C₃; y R³³ representa un átomo de hidrógeno o un sustituyente seleccionado entre:

hidroxilo, -CHF₂, -NH₂, -NR¹⁰R⁹, -CH₂NH₂, -N(H)C(=O)CH₃.

En otra realización, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula general (I), anteriormente, en los que:

R³ representa:



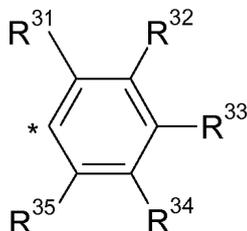
en el que " * " representa el punto de unión a R²;

5 R³¹, R³², R³⁴ y R³⁵ representan, independientemente unos de los otros, un átomo de hidrógeno o un grupo seleccionado entre: halo, hidroxil, -NH₂, nitro, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, halo-alquilo C₁-C₃; y R³³ representa un átomo de hidrógeno o un sustituyente seleccionado entre:

flúor, hidroxil, -CHF₂, -NH₂.

En otra realización, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula general (I), anteriormente, en los que:

R³ representa:

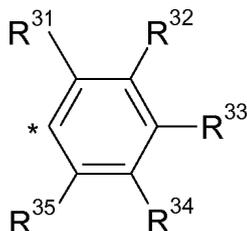


10 en el que " * " representa el punto de unión a R²;
R³¹, R³², R³⁴ y R³⁵ representan, independientemente unos de los otros, un átomo de hidrógeno o un grupo seleccionado entre:

15 flúor, cloro, hidroxil, nitro,
alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, halo-alquilo C₁-C₃, -NH₂;
R³³ representa un átomo de hidrógeno.

En otra realización, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula general (I), anteriormente, en los que:

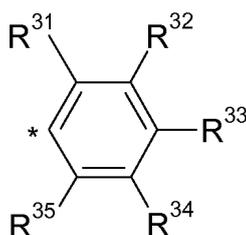
R³ representa:



20 en el que " * " representa el punto de unión a R²;
R³¹, R³², R³⁴ y R³⁵ representan, independientemente unos de los otros, un átomo de hidrógeno o un grupo seleccionado entre: flúor, cloro, metilo, metoxil, trifluorometilo;
R³³ representa un átomo de hidrógeno.

En otra realización, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula general (I), anteriormente, en los que:

25 R³ representa:



en el que " * " representa el punto de unión a R²;

R³¹, R³², R³⁴ y R³⁵ representan, independientemente unos de los otros, un átomo de hidrógeno o un grupo seleccionado entre: flúor, cloro, metilo, metoxi, trifluorometilo; con la condición de que al menos dos de R³¹, R³², R³⁴ y R³⁵ representen un átomo de hidrógeno; y R³³ representa un átomo de hidrógeno.

5

En otra realización particularmente preferida, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula general (I), anteriormente, en los que:

R³ representa un grupo orto-fluorofenilo.

10 En otra realización particularmente preferida, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula general (I), anteriormente, en los que:

R³ representa un grupo *meta*-fluorofenilo.

En otra realización particularmente preferida, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula general (I), anteriormente, en los que:

15 R³ representa un grupo 2,3-difluorofenilo.

En otra realización particularmente preferida, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula general (I), anteriormente, en los que:

R³ representa un grupo 3,5-difluorofenilo.

20 En otra realización particularmente preferida, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula general (I), anteriormente, en los que:

R³ representa un grupo 2,6-difluorofenilo.

En otra realización particularmente preferida, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula general (I), anteriormente, en los que:

R³ representa un grupo 2-metilfenilo.

25 En otra realización, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula general (I), anteriormente, en los que:

R⁴ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₃.

En otra realización, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula general (I), anteriormente, en los que:

R⁴ representa un átomo de hidrógeno o un grupo metilo.

En otra realización, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula general (I), anteriormente, en los que:

30 R⁴ representa metilo.

En una realización preferente, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula general (I), anteriormente, en los que:

R⁴ representa un átomo de hidrógeno.

En otra realización, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula general (I), anteriormente, en los que:

35 R⁵ representa un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno o un grupo seleccionado entre: ciano, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃.

En otra realización, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula general (I), anteriormente, en los que:

R⁵ representa un grupo seleccionado entre: ciano, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃.

En otra realización, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula general (I), anteriormente, en los que:

R⁵ representa un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno.

En otra realización, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula general (I), anteriormente, en los que:

R⁵ representa hidrógeno, flúor o cloro.

5 En otra realización, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula general (I), anteriormente, en los que:

R⁵ representa flúor o cloro.

En otra realización, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula general (I), anteriormente, en los que:

R⁵ representa cloro.

En otra realización, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula general (I), anteriormente, en los que:

10 R⁵ representa flúor.

En una realización preferente, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula general (I), anteriormente, en los que:

R⁵ representa hidrógeno.

En otra realización, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula general (I), anteriormente, en los que:

15 R⁶ representa un grupo seleccionado entre:

alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆,
alcoxi C₁-C₆, cicloalcoxi C₃-C₆, halo, hidroxilo, ciano, arilo,
heteroarilo, -N(R⁹)(R¹⁰), -C(=O)-O-alquilo C₁-C₄, -C(=O)-N(R⁹)(R¹⁰), R⁹-S-, R⁹-S(=O)-, R⁹-S(=O)₂-;
estando dicho grupo alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, arilo, heteroarilo y alcoxi C₁-C₆
20 opcionalmente sustituido, una o más veces, de manera idéntica o diferente, con un sustituyente seleccionado
entre: halo, ciano, nitro, hidroxilo, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, halo-alcoxi C₁-C₃, hidroxilo-alcoxi C₁-C₃, alcoxi C₁-
C₃-alcoxi C₂-C₃,
cicloalquilo C₃-C₇, cicloalqueno C₄-C₇,
25 heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros, heterocicloalqueno de 4 a 10 miembros, arilo, heteroarilo, -C(=O)R⁹, -
C(=O)O-(alquilo C₁-C₄), -OC(=O)-R⁹, -N(H)C(=O)R⁹, -N(R¹⁰)C(=O)R⁹, -N(H)C(=O)NR¹⁰R⁹, -
N(R¹¹)C(=O)NR¹⁰R⁹, -N(H)R⁹, -NR¹⁰R⁹, -C(=O)N(H)R⁹, -C(=O)NR¹⁰R⁹, R⁹-S-, R⁹-S(=O)-, R⁹-S(=O)₂-,
-N(H)S(=O)R⁹, -N(R¹⁰)S(=O)R⁹, -S(=O)N(H)R⁹, -S(=O)NR¹⁰R⁹, -N(H)S(=O)₂R⁹, -N(R⁹)S(=O)₂R¹⁰, -
S(=O)₂N(H)R⁹, -S(=O)₂NR¹⁰R⁹, -S(=O)(=NR¹⁰)R⁹, -N=S(=O)(R¹⁰)R⁹;

En otra realización, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula general (I), anteriormente, en los que:

30 R⁶ representa un grupo seleccionado entre:

alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆-alcoxi C₁-C₆, halo, hidroxilo, halo-alquilo C₁-C₆, halo-alcoxi C₁-C₆,
ciano, arilo, heteroarilo, -N(R⁹)(R¹⁰), -C(=O)-O-alquilo C₁-C₄, -C(=O)-N(R⁹)(R¹⁰);
estando dicho grupo alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, arilo, heteroarilo o alcoxi C₁-C₆
35 opcionalmente sustituido, una o más veces, de manera idéntica o diferente, con halo, ciano, nitro, hidroxilo,
alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, halo-alcoxi C₁-C₃, hidroxilo-alcoxi C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃-alcoxi C₂-C₃,
cicloalquilo C₃-C₇, cicloalqueno C₄-C₇, heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros, heterocicloalqueno de 4 a 10
miembros, arilo, heteroarilo, -C(=O)R⁹, -C(=O)O-(alquilo C₁-C₄), -OC(=O)-R⁹, -N(H)C(=O)R⁹, -N(R¹⁰)C(=O)R⁹,
-N(H)C(=O)NR¹⁰R⁹, -N(R¹¹)C(=O)NR¹⁰R⁹, -N(H)R⁹-NR¹⁰R⁹, -C(=O)N(H)R⁹, -C(=O)NR¹⁰R⁹, R⁹-S-, R⁹-S(=O)-,
40 R⁹-S(=O)₂-, -N(H)S(=O)R⁹, -N(R¹⁰)S(=O)R⁹, -S(=O)N(H)R⁹, -S(=O)NR¹⁰R⁹, -N(H)S(=O)₂R⁹, -N(R⁹)S(=O)₂R¹⁰, -
S(=O)₂N(H)R⁹, -S(=O)₂NR¹⁰R⁹, -S(=O)(=NR¹⁰)R⁹, -N=S(=O)(R¹⁰)R⁹.

En otra realización, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula general (I), anteriormente, en los que:

R⁶ representa un grupo seleccionado entre:

alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, halo, hidroxilo, fluoro-alquilo C₁-C₆, fluoro-alcoxi C₁-C₆, fenilo, heteroarilo de 5 a 6
45 miembros, ciano, -C(=O)-O-alquilo C₁-C₄, -C(=O)-N(R⁹)(R¹⁰);
estando dicho grupo alquilo C₁-C₆ o alcoxi C₁-C₆ opcionalmente sustituido, una o más veces, de manera
idéntica o diferente, con
alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, halo-alcoxi C₁-C₃,
hidroxilo-alcoxi C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃-alcoxi C₂-C₃,
50 cicloalquilo C₃-C₇, heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros, arilo, heteroarilo, -C(=O)R⁹, -C(=O)O-(alquilo C₁-
C₄), -OC(=O)-R⁹, -N(H)C(=O)R⁹, -N(R¹⁰)C(=O)R⁹, -N(H)C(=O)NR¹⁰R⁹, -N(R¹¹)C(=O)NR¹⁰R⁹, -N(H)R⁹, -

alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, halo, hidroxilo, ciano, -N(R⁹)(R¹⁰), -C(=O)-O-alquilo C₁-C₄, -C(=O)-N(R⁹)(R¹⁰); estando dicho grupo alquilo C₁-C₃ y alcoxi C₁-C₃ opcionalmente sustituido, una o más veces, de manera idéntica o diferente, con halo, ciano, alcoxi C₁-C₃, R⁹-S(=O)₂-.

En otra realización, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula general (I), anteriormente, en los que:

- 5 R⁶ representa halo, ciano, alquilo C₁-C₄, fluoro-alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₄ o fluoro-alcoxi C₁-C₃, -C(=O)NR⁹R¹⁰ o un heteroarilo de 5 miembros, en el que dicho grupo alquilo C₁-C₄ y alcoxi C₁-C₄ puede estar opcionalmente sustituido con un grupo fenilo.

En una realización preferente, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula general (I), anteriormente, en los que:

- 10 R⁶ representa halógeno, alquilo C₁-C₄, fluoro-alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₄ o fluoro-alcoxi C₁-C₃.

En una realización preferente, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula general (I), anteriormente, en los que:

R⁶ representa un grupo seleccionado entre:

- 15 metoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, metilo, trifluorometilo, *tert*-butilo, cloro, bromo, ciano, metoximetilo, -C(=O)NH₂, -CH₂-S(=O)₂-CH₃.

En otra realización preferida, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula general (I), *como anteriormente* en los que:

R⁶ representa halógeno.

- 20 En otra realización preferida, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula general (I), *como anteriormente* en los que:

R⁶ representa fluoro-alquilo C₁-C₃.

En otra realización preferida, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula general (I), *como anteriormente* en los que:

R⁶ representa fluoro-alcoxi C₁-C₃.

- 25 En otra realización preferida, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula general (I), anterior, en los que:

R⁶ representa alcoxi C₁-C₄.

En otra realización preferida, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula general (I), anterior, en los que:

- 30 R⁶ representa ciclopropiloxi.

En otra realización preferida, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula general (I), anterior, en los que:

R⁶ representa ciclopropilmetoxi.

- 35 En una realización particularmente preferida, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula general (I), anterior, en los que:

R⁶ representa cloro, alquilo C₁-C₄, metoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, trifluorometilo, -C(=O)-NH₂, -CH₂-O-CH₃ o -CH₂-S(=O)₂-CH₃.

En otra realización particularmente preferida, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula general (I), anteriormente, en los que:

- 40 R⁶ representa difluorometoxi o trifluorometoxi.

En otra realización particularmente preferida, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula general (I), anteriormente, en los que:

R⁶ representa cloro, alquilo C₁-C₄, metoxi, trifluorometoxi o trifluorometilo.

- 45 En otra realización particularmente preferida, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula general (I), anteriormente, en los que:

R⁶ representa cloro.

En otra realización particularmente preferida, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula general (I), anteriormente, en los que:

R⁶ representa alquilo C₁-C₄.

5 En otra realización particularmente preferida, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula general (I), anteriormente, en los que:

R⁶ representa metoxi.

En otra realización particularmente preferida, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula general (I), anteriormente, en los que:

10 R⁶ representa trifluorometilo.

En otra realización particularmente preferida, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula general (I), anteriormente, en los que:

R⁶ representa trifluorometoxi o *terc*-butilo;

15 En otra realización particularmente preferida, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula general (I), anteriormente, en los que:

R⁶ representa *terc*-butilo.

En otra realización particularmente preferida, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula general (I), anteriormente, en los que:

R⁶ representa trifluorometoxi.

20 En una realización particularmente preferida, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula general (I), anterior, en los que:

R⁶ representa difluorometoxi.

En otra realización particularmente preferida, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula general (I), anteriormente, en los que:

25 R⁶ representa -C(=O)-N(R⁹)(R¹⁰).

En una realización particularmente preferida, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula general (I), anterior, en los que:

R⁶ representa -C(=O)-NH₂.

30 En una realización particularmente preferida, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula general (I), anteriormente, en los que:

R⁶ representa -CH₂-O-CH₃.

En una realización particularmente preferida, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula general (I), anteriormente, en los que:

R⁶ representa -CH₂-S(=O)₂-CH₃.

35 En una realización particularmente preferida, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula general (I), anterior, en los que:

R⁶ representa un grupo seleccionado entre: R⁹-S-, R⁹-S(=O)-, R⁹-S(=O)₂-, en el que R⁹ representa un grupo alquilo C₁-C₃, preferentemente un grupo metilo.

En otra realización, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula general (I), anteriormente, en los que:

40 R⁷ representa H, alquilo C₁-C₃ o alcoxi C₁-C₃-alquilo C₁-C₃.

En otra realización, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula general (I), anteriormente, en los que:

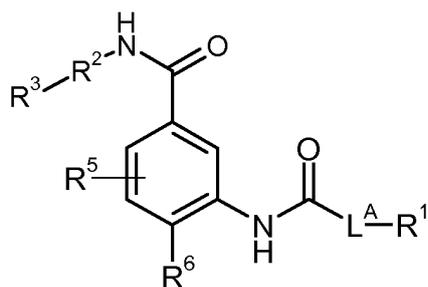
R⁷ representa H o alquilo C₁-C₃.

En otra realización, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula general (I), anteriormente, en los que:
 R^9 representa H o alquilo C_1-C_3 .

En otra realización, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula general (I), anteriormente, en los que:
 R^{10} representa H o alquilo C_1-C_3 .

5 En otra realización, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula general (I), anteriormente, en los que:
 R^{11} representa H o alquilo C_1-C_3 .

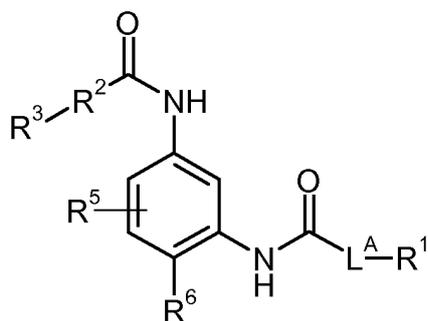
En otra realización, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula general (1a):



(1a)

en la que R^1 , R^2 , R^3 , R^5 , R^6 y L^A son como se han definido para la fórmula general (I), anteriormente citado.

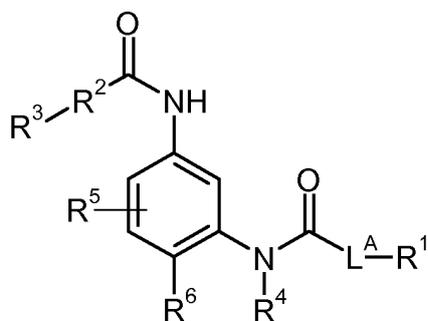
10 En otra realización, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula general (1b):



(1b)

en la que R^1 , R^2 , R^3 , R^5 , R^6 y L^A son como se han definido para la fórmula general (I), anteriormente citado.

En otra realización, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula general (1c):



(1c)

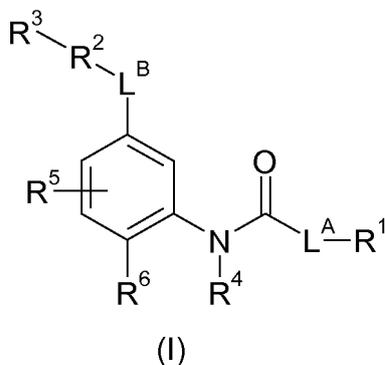
15 en la que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 y L^A son como se han definido para la fórmula general (I), anteriormente citado.

Debe apreciarse que la presente invención también se refiere a cualquier combinación de las realizaciones

preferidas descritas anteriormente.

Más adelante en el presente documento se dan algunos ejemplos de combinaciones. Sin embargo, la invención no se limita a estas combinaciones.

En una realización preferente, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula general (I):



5

en la que:

L^A representa un grupo metileno o etileno, estando dicho grupo metileno o etileno opcionalmente sustituido, una o más veces, de manera idéntica o diferente, con un sustituyente seleccionado entre:

10

hidroxi, ciano, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, halo-alquilo C₁-C₃, hidroxi-alquilo C₁-C₃, halo-alcoxi C₁-C₃, cicloalquilo C₃-C₇, heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros; o, cuando dos sustituyentes están presentes en el mismo átomo de carbono, los dos sustituyentes, junto con el átomo de carbono al que están unidos, puede formar un anillo cicloalquilo C₃-C₆ o heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros; en el que dicho anillo está opcionalmente sustituido una o más veces, de manera idéntica o diferente, con un sustituyente seleccionado entre: halo, hidroxi, ciano, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃,

15

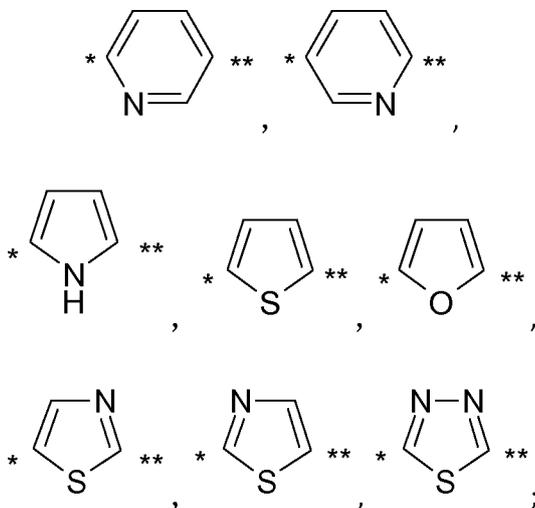
L^B representa -N(H)-C(=O)- o -C(=O)-N(H)-;

R¹ representa un grupo seleccionado entre:

20

heterocicloalquilo de 5 a 8 miembros, heterocicloalqueno de 4 a 10 miembros, arilo, heteroarilo y -N(R⁷)-(alquilo C₁-C₆); en el que dicho heterocicloalquilo de 5 a 8 miembros, heterocicloalqueno de 4 a 10 miembros, arilo, heteroarilo y grupo -N(R⁷)-(alquilo C₁-C₆) está opcionalmente sustituido, una o más veces, de manera idéntica o diferente, con un sustituyente seleccionado entre: halo, hidroxi, ciano, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, halo-alquilo C₁-C₃, hidroxi-alquilo C₁-C₃, halo-alcoxi C₁-C₃, cicloalquilo C₃-C₇;

R² representa un grupo seleccionado entre:



25

en el que "*" indica el punto de unión a R³ y "**" indica el punto de unión a L^B; en el que dicho grupo

está opcionalmente sustituido, una o más veces, de manera idéntica o diferente, con un grupo alquilo C₁-C₃;

R³ representa un grupo fenilo, estando dicho grupo fenilo opcionalmente sustituido, una o más veces, de manera idéntica o diferente, con un sustituyente seleccionado entre:

halo, hidroxilo, -N(R⁹)(R¹⁰), -N(H)C(=O)R⁹, ciano, nitro, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, halo-alquilo C₁-C₃, hidroxilo-alquilo C₁-C₃, amino-alquilo C₁-C₃, halo-alcoxi C₁-C₃;

R⁴ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₃;

R⁵ representa un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno o un grupo seleccionado entre: ciano, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃;

R⁶ representa un grupo seleccionado entre:

alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆-alcoxi C₁-C₆, halo, hidroxilo, ciano, arilo, heteroarilo, -N(R⁹)(R¹⁰), -C(=O)-O-R⁹, -C(=O)-N(R⁹)(R¹⁰); estando dicho grupo alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, arilo, heteroarilo y alcoxi C₁-C₆ opcionalmente sustituido, una o más veces, de manera idéntica o diferente, con halo, ciano, nitro, hidroxilo, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, halo-alcoxi C₁-C₃, hidroxilo-alcoxi C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃-alcoxi C₁-C₃, cicloalquilo C₃-C₇, cicloalqueno C₄-C₇, heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros, heterocicloalqueno de 4 a 10 miembros, arilo, heteroarilo, -C(=O)R⁹, -C(=O)O-R⁹, -OC(=O)-R⁹, -N(H)C(=O)R⁹, -N(R¹⁰)C(=O)R⁹, -N(H)C(=O)NR¹⁰R⁹, -N(R¹¹)C(=O)NR¹⁰R⁹, -N(H)R⁹, -NR¹⁰R⁹, -C(=O)N(H)R⁹, -C(=O)NR¹⁰R⁹, R⁹-S-, R⁹-S(=O)-, R⁹-S(=O)₂-, -N(H)S(=O)R⁹, -N(R¹⁰)S(=O)R⁹, -S(=O)N(H)R⁹, -S(=O)NR¹⁰R⁹, -N(H)S(=O)₂R⁹, -N(R⁹)S(=O)₂R¹⁰, -S(=O)₂N(H)R⁹, -S(=O)₂NR¹⁰R⁹, -S(=O)(=NR¹⁰)R⁹, -S(=O)(=NR¹⁰)R⁹, -N=S(=O)(R¹⁰)R⁹;

R⁷ representa H o alquilo C₁-C₃;

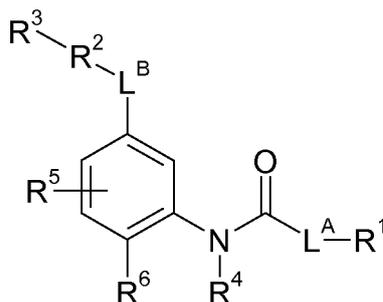
R⁹, R¹⁰, R¹¹ representan, independientemente unos de los otros, H o alquilo C₁-C₃;

o

R⁹R¹⁰ junto con el átomo o el grupo de átomos al que están unidos, forman un grupo heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros o heterocicloalqueno de 4 a 10 miembros;

o un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato o una sal de los mismos o mezcla de los mismos.

En otra realización preferida, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula general (I):



(I)

en la que:

L^A representa un grupo metileno o etileno, estando dicho grupo metileno o etileno opcionalmente sustituido, una o más veces, de manera idéntica o diferente, con un sustituyente seleccionado entre:

hidroxilo, ciano, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, halo-alquilo C₁-C₃, hidroxilo-alquilo C₁-C₃, halo-alcoxi C₁-C₃, cicloalquilo C₃-C₇, heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros;

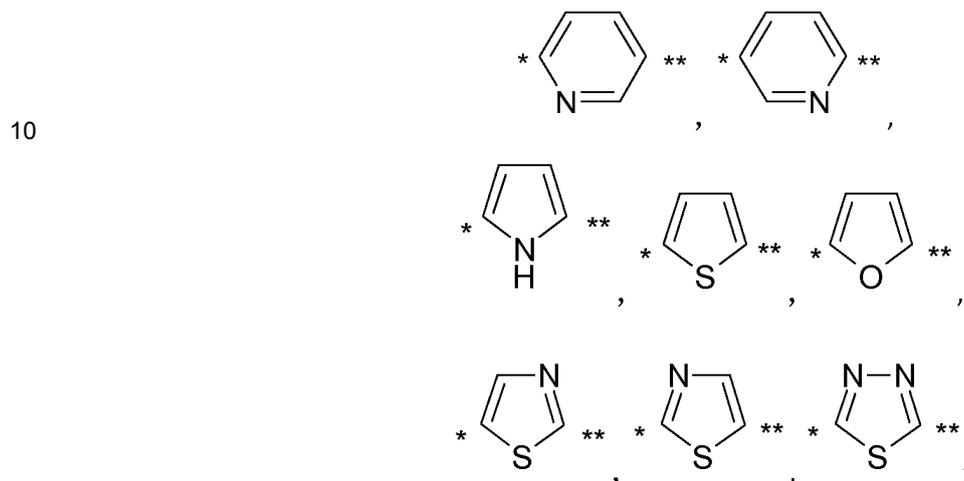
o, cuando dos sustituyentes están presentes en el mismo átomo de carbono, los dos sustituyentes, junto con el átomo de carbono al que están unidos, puede formar un anillo cicloalquilo C₃-C₆ o heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros; en el que dicho anillo está opcionalmente sustituido una o más veces, de manera idéntica o diferente, con un sustituyente seleccionado entre: halo, hidroxilo, ciano, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃;

L^B representa -N(H)-C(=O)- o -C(=O)-N(H)-;

R¹ representa un grupo seleccionado entre:

5 heterocicloalquilo de 5 a 8 miembros, heterocicloalquenilo de 4 a 10 miembros, arilo, heteroarilo y -N(R⁷)-(alquilo C₁-C₆);
 en el que dicho heterocicloalquilo de 5 a 8 miembros, heterocicloalquenilo de 4 a 10 miembros, arilo, heteroarilo y grupo -N(R⁷)-(alquilo C₁-C₆) está opcionalmente sustituido, una o más veces, de manera idéntica o diferente, con un sustituyente seleccionado entre: halo, hidroxilo, ciano, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, halo-alquilo C₁-C₃, hidroxilo-alquilo C₁-C₃, halo-alcoxi C₁-C₃, cicloalquilo C₃-C₇;

R² representa un grupo seleccionado entre:



en el que "*" indica el punto de unión a R³ y "**" indica el punto de unión a L^B; en el que dicho grupo está opcionalmente sustituido, una o más veces, de manera idéntica o diferente, con un grupo alquilo C₁-C₃;

15 R³ representa un grupo fenilo, estando dicho grupo fenilo opcionalmente sustituido, una o más veces, de manera idéntica o diferente, con un sustituyente seleccionado entre:

halo, hidroxilo, -N(R⁹)(R¹⁰), -N(H)C(=O)R⁹, ciano, nitro, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, halo-alquilo C₁-C₃, hidroxilo-alquilo C₁-C₃, amino-alquilo C₁-C₃, halo-alcoxi C₁-C₃;

20 R⁴ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₃;

R⁵ representa un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno o un grupo seleccionado entre: ciano, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃;

R⁶ representa un grupo seleccionado entre:

25 alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinil C₂-C₆-alcoxi C₁-C₆, halo, hidroxilo, ciano, arilo, heteroarilo, -N(R⁹)(R¹⁰), -C(=O)-O-R⁹, -C(=O)-N(R⁹)(R¹⁰);

estando dicho grupo alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, arilo, heteroarilo o alcoxi C₁-C₆ opcionalmente sustituido, una o más veces, de manera idéntica o diferente, con halo, ciano, nitro, hidroxilo, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, halo-alcoxi C₁-C₃, hidroxilo-alcoxi C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃-alcoxi C₂-C₃, cicloalquilo C₃-C₇, cicloalquenilo C₄-C₇,

30 heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros, heterocicloalquenilo de 4 a 10 miembros, arilo, heteroarilo, -C(=O)R⁹, -C(=O)O-(alquilo C₁-C₄), -OC(=O)-R⁹, -N(H)C(=O)R⁹, -N(R¹⁰)C(=O)R⁹, -N(H)C(=O)NR¹⁰R⁹, -N(R¹¹)C(=O)NR¹⁰R⁹, -N(H)R⁹, -NR¹⁰R⁹, -C(=O)N(H)R⁹, -C(=O)NR¹⁰R⁹, R⁹-S-, R⁹-S(=O)-, R⁹-S(=O)₂-, -N(H)S(=O)R⁹, -N(R¹⁰)S(=O)R⁹, -S(=O)N(H)R⁹, -S(=O)NR¹⁰R⁹, -N(H)S(=O)₂R⁹, -N(R⁹)S(=O)₂R¹⁰, -S(=O)₂N(H)R⁹, -S(=O)₂NR¹⁰R⁹, -S(=O)(=NR¹⁰)R⁹, -S(=O)(=NR¹⁰)R⁹, -N=S(=O)(R¹⁰)R⁹;

35 R⁷ representa H o alquilo C₁-C₃;

R⁹, R¹⁰, R¹¹ representan, independientemente unos de los otros, H o alquilo C₁-C₃;

o

R⁹R¹⁰ junto con el átomo o el grupo de átomos al que están unidos, forman un grupo heterocicloalquilo de 3

a 10 miembros o heterocicloalqueno de 4 a 10 miembros;

o un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato o una sal de los mismos o mezcla de los mismos.

En otra realización preferida, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula general (I), anteriormente, en los que:

5 L^A representa un grupo metileno o etileno, estando dicho grupo metileno o etileno opcionalmente sustituido, una o más veces, de manera idéntica o diferente, con un sustituyente seleccionado entre:

hidroxi, ciano, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, fluoro-alquilo C₁-C₃, hidroxi-alquilo C₁-C₃, fluoro-alcoxi C₁-C₃, cicloalquilo C₃-C₇, heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros;

10 o, cuando dos sustituyentes están presentes en el mismo átomo de carbono, los dos sustituyentes, junto con el átomo de carbono al que están unidos, puede formar un anillo cicloalquilo C₃-C₆ o heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros; en el que dicho anillo está opcionalmente sustituido una o más veces, de manera idéntica o diferente, con un sustituyente seleccionado entre: halo, hidroxi, ciano, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃;

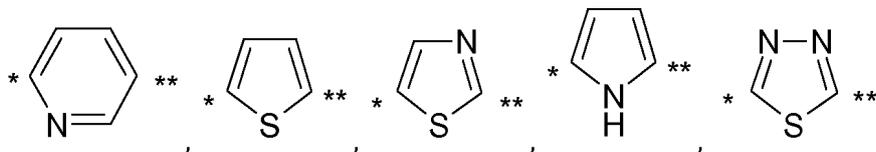
L^B representa -N(H)-C(=O)- o -C(=O)-N(H)-;

15 R¹ representa un grupo seleccionado entre:

heterocicloalquilo de 5 a 8 miembros, heterocicloalqueno de 4 a 10 miembros, arilo, heteroarilo y -N(R⁷)-(alquilo C₁-C₆);

20 en el que dicho heterocicloalquilo de 5 a 8 miembros, heterocicloalqueno de 4 a 10 miembros, arilo, heteroarilo y grupo -N(R⁷)-(alquilo C₁-C₆) está opcionalmente sustituido, una o más veces, de manera idéntica o diferente, con un sustituyente seleccionado entre: halo, hidroxi, ciano, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, halo-alquilo C₁-C₃, hidroxi-alquilo C₁-C₃, halo-alcoxi C₁-C₃, cicloalquilo C₃-C₇;

R² representa un grupo seleccionado entre:



25 en el que "*" indica el punto de unión a R³ y "**" indica el punto de unión a L^B; en el que dicho grupo está opcionalmente sustituido, una o más veces, de manera idéntica o diferente, con un grupo alquilo C₁-C₃;

30 R³ representa un grupo fenilo, estando dicho grupo fenilo opcionalmente sustituido, una o más veces, de manera idéntica o diferente, con un sustituyente seleccionado entre: halo, hidroxi, ciano, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, fluoro-alquilo C₁-C₃, hidroxi-alquilo C₁-C₃, fluoro-alcoxi C₁-C₃;

R⁴ representa un átomo de hidrógeno o un grupo metilo;

R⁵ representa un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno o un grupo seleccionado entre: ciano, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃;

R⁶ representa un grupo seleccionado entre:

35 alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, halo, hidroxi, fluoro-alquilo C₁-C₆, fluoro-alcoxi C₁-C₆, fenilo, heteroarilo de 5 a 6 miembros, ciano, -C(=O)-O-R⁹, -C(=O)-N(R⁹)(R¹⁰);

40 estando dicho grupo alquilo C₁-C₆ o alcoxi C₁-C₆ opcionalmente sustituido, una o más veces, de manera idéntica o diferente, con hidroxi, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, halo-alcoxi C₁-C₃, hidroxi-alcoxi C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃-alcoxi C₂-C₃, cicloalquilo C₃-C₇, heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros, arilo, heteroarilo, -C(=O)R⁹, -C(=O)O-R⁹, -C(=O)O-(alquilo C₁-C₄), -N(H)C(=O)R⁹, -N(R¹⁰)C(=O)R⁹, -N(H)C(=O)NR¹⁰R⁹, -N(R¹¹)C(=O)NR¹⁰R⁹, -N(H)R⁹, -NR¹⁰R⁹, -C(=O)N(H)R⁹, -C(=O)NR¹⁰R⁹;

R⁹, R¹⁰, R¹¹ representan, independientemente unos de los otros, H o alquilo C₁-C₃;

o un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato o una sal de los mismos o mezcla de los mismos.

45 En otra realización preferida, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula general (I), anteriormente, en los que:

- L^A representa un grupo metileno, estando dicho grupo metileno opcionalmente sustituido, una o más veces, de manera idéntica o diferente, con un sustituyente seleccionado entre:
- 5 ciano, hidroxilo, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, fluoro-alquilo C₁-C₃, hidroxilo-alquilo C₁-C₃, cicloalquilo C₃-C₅, heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros;
- o, cuando dos sustituyentes están presentes en el mismo átomo de carbono, los dos sustituyentes, junto con el átomo de carbono al que están unidos, puede formar un anillo cicloalquilo C₃-C₆ o heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros; en el que dicho anillo está opcionalmente sustituido una o más veces, de manera idéntica o diferente, con un sustituyente seleccionado entre: halo, hidroxilo, ciano, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃;
- 10 L^B representa -N(H)-C(=O)- o -C(=O)-N(H)-;
- R¹ representa un grupo seleccionado entre:
- heterocicloalquilo de 5 a 8 miembros, heterocicloalqueno de 4 a 10 miembros, arilo, heteroarilo y -N(R⁷)-(alquilo C₁-C₆);
- 15 en el que dicho heterocicloalquilo de 5 a 8 miembros, heterocicloalqueno de 4 a 10 miembros, arilo, heteroarilo y grupo -N(R⁷)-(alquilo C₁-C₆) está opcionalmente sustituido, una o más veces, de manera idéntica o diferente, con un sustituyente seleccionado entre: halo, hidroxilo, ciano, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, halo-alquilo C₁-C₃, hidroxilo-alquilo C₁-C₃, halo-alcoxi C₁-C₃, cicloalquilo C₃-C₇;
- R² representa un grupo seleccionado entre:
-
- 20 en el que "*" indica el punto de unión a R³ y "**" indica el punto de unión a L^B;
- R³ representa un grupo fenilo,
- estando dicho grupo fenilo opcionalmente sustituido, una o más veces, de manera idéntica o diferente, con un sustituyente seleccionado entre: halo, hidroxilo, -NH₂, ciano, alquilo C₁-C₂, alcoxi C₁-C₂, fluoro-alquilo C₁-C₂, hidroxilo-alquilo C₁-C₂, fluoro-alcoxi C₁-C₂;
- 25 R⁴ representa un átomo de hidrógeno o un grupo metilo;
- R⁵ representa un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno o un grupo seleccionado entre: ciano, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃;
- R⁶ representa un grupo seleccionado entre:
- 30 alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, halo, hidroxilo, fluoro-alquilo C₁-C₆, fluoro-alcoxi C₁-C₆, ciano, -C(=O)-O-R⁹, -C(=O)-N(R⁹)(R¹⁰);
- estando dicho grupo alquilo C₁-C₆ o alcoxi C₁-C₆ opcionalmente sustituido, una o más veces, de manera idéntica o diferente, con
- 35 cicloalquilo C₃-C₇, heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros, arilo, heteroarilo, -C(=O)R⁹, -C(=O)O-R⁹, -OC(=O)-R⁹, -N(H)C(=O)R⁹, -N(R¹⁰)C(=O)R⁹, -N(H)C(=O)NR¹⁰R⁹, -N(R¹¹)C(=O)NR¹⁰R⁹, -N(H)R⁹, -NR¹⁰R⁹, -C(=O)N(H)R⁹, -C(=O)NR¹⁰R⁹;

R⁹, R¹⁰, R¹¹ representan, independientemente unos de los otros, H o alquilo C₁-C₃;

o un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato o una sal de los mismos o mezcla de los mismos.

En otra realización preferida, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula general (I), anteriormente, en los que:

- 40 L^A representa un grupo metileno, estando dicho grupo metileno opcionalmente sustituido, una o más veces, de manera idéntica o diferente, con un sustituyente seleccionado entre:
- hidroxilo, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, hidroxilo-alquilo C₁-C₃;
- 45 o, cuando dos sustituyentes están presentes en el mismo átomo de carbono, los dos sustituyentes, junto con el átomo de carbono al que están unidos, puede formar un anillo cicloalquilo C₃-C₆ o heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros; en el que dicho anillo está opcionalmente sustituido una o más veces, de manera idéntica o diferente, con un sustituyente seleccionado entre: halo, hidroxilo, ciano, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃;

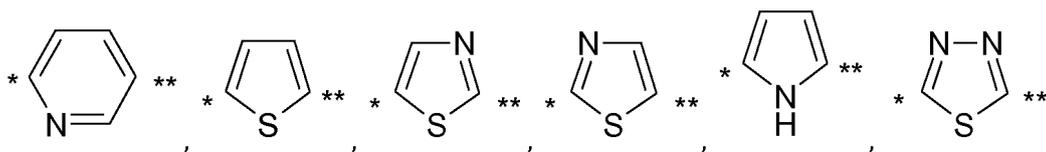
L^B representa -N(H)-C(=O)- o -C(=O)-N(H)-;

R¹ representa un grupo morfolino, que está unido a L^A mediante su átomo de nitrógeno, y que puede estar opcionalmente sustituido una o más veces, de manera idéntica o diferente, con alquilo C₁-C₃, o dos de dichos grupos alquilo C₁-C₃ pueden formar juntos un grupo alquileo C₁-C₃ (formando un puente entre dos átomos de carbono diferentes en el anillo de dicho grupo morfolino);

o

R¹ representa un grupo tiomorfolino, 4-ciclopropilpiperazino, 4-metilpiperazino o pirazol-1-ilo, estando dichos grupos unidos a L^A mediante su átomo de nitrógeno;

R² representa un grupo seleccionado entre:



en el que "*" indica el punto de unión a R³ y "**" indica el punto de unión a L^B;

R³ representa un grupo fenilo, estando dicho grupo fenilo opcionalmente sustituido, una o dos veces, de manera idéntica o diferente, con flúor, cloro, -NH₂ o metoxi;

R⁴ representa un átomo de hidrógeno o un grupo metilo;

R⁵ representa hidrógeno, flúor o cloro;

R⁶ representa halo, ciano, alquilo C₁-C₄, fluoro-alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₄ o fluoro-alcoxi C₁-C₃, -C(=O)NR⁹R¹⁰ o heteroarilo de 5 miembros, en el que dicho grupo alquilo C₁-C₄ y alcoxi C₁-C₄ puede estar opcionalmente sustituido con un grupo fenilo;

o un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato o una sal de los mismos o mezcla de los mismos.

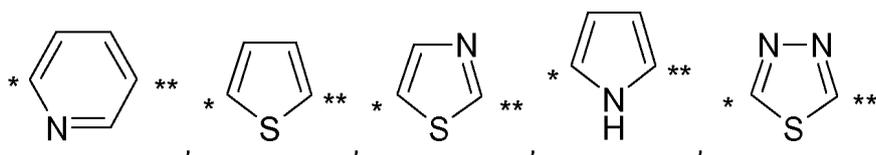
En otra realización preferida, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula general (I), anteriormente, en los que:

L^A representa metileno, estando dicho grupo metileno opcionalmente sustituido una o más veces, de manera idéntica o diferente, con alquilo C₁-C₃, en el que, si dicho metileno está sustituido con dos grupos alquilo C₁-C₃, estos pueden, junto con el átomo de carbono al que están unidos, formar un grupo cicloalquilo C₃-C₆;

L^B representa -N(H)-C(=O)- o -C(=O)-N(H)-;

R¹ representa un grupo morfolino, que está unido a L^A mediante su átomo de nitrógeno, y que puede estar opcionalmente sustituido una o más veces, de manera idéntica o diferente, con alquilo C₁-C₃, o dos de dichos grupos alquilo C₁-C₃ pueden formar juntos un grupo alquileo C₁-C₃ (formando un puente entre dos átomos de carbono diferentes en el anillo de dicho grupo morfolino);

R² representa un grupo seleccionado entre:



en el que "*" indica el punto de unión a R³ y "**" indica el punto de unión a L^B;

R³ representa un grupo fenilo, estando dicho grupo fenilo opcionalmente sustituido una o dos veces, de manera idéntica o diferente, con flúor o metoxi;

R⁴ representa hidrógeno;

R⁵ representa hidrógeno;

R⁶ representa halógeno, alquilo C₁-C₄, fluoro-alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₄ o fluoro-alcoxi C₁-C₃;

o un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato o una sal de los mismos o mezcla de los mismos.

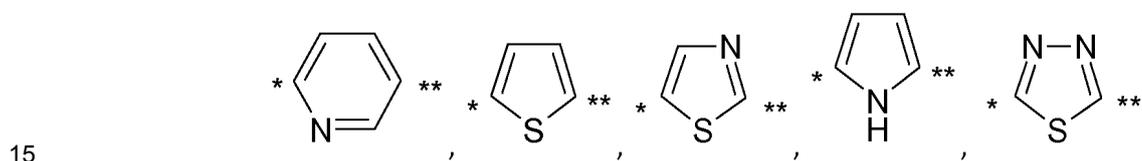
En otra realización preferida, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula general (I), anteriormente, en los que:

5 L^A representa metileno, estando dicho grupo metileno opcionalmente sustituido una o más veces, de manera idéntica o diferente, con alquilo C₁-C₃, en el que, si dicho metileno está sustituido con dos grupos alquilo C₁-C₃, estos pueden, junto con el átomo de carbono al que están unidos, formar un grupo cicloalquilo C₃-C₆;

L^B representa -N(H)-C(=O)- o -C(=O)-N(H)-;

10 R¹ representa un grupo morfolino, que está unido a L^A mediante su átomo de nitrógeno, y que puede estar opcionalmente sustituido una o más veces, de manera idéntica o diferente, con alquilo C₁-C₃, o dos de dichos grupos alquilo C₁-C₃ pueden formar juntos un grupo alquileno C₁-C₃ (formando un puente entre dos átomos de carbono diferentes en el anillo de dicho grupo morfolino);

R² representa un grupo seleccionado entre:



en el que "*" indica el punto de unión a R³ y "**" indica el punto de unión a L^B;

R³ representa un grupo fenilo, estando dicho grupo fenilo opcionalmente sustituido una o dos veces, de manera idéntica o diferente, con flúor o metoxi;

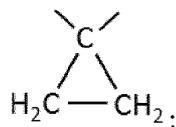
20 R⁴ representa hidrógeno;

R⁵ representa hidrógeno;

o un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato o una sal de los mismos o mezcla de los mismos.

En una realización particularmente preferida, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula general (I), anteriormente, en los que:

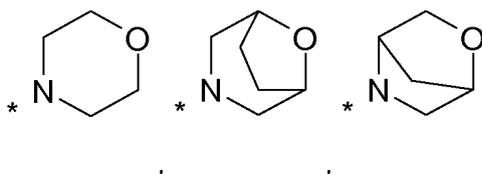
25 L^A representa -CH₂-, -CH(CH₃)-, -C(CH₃)₂- o



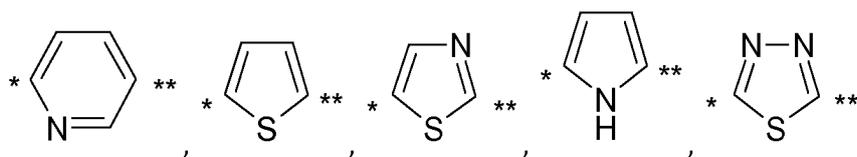
en el que el anillo ciclopropilo está opcionalmente sustituido una o más veces, de manera idéntica o diferente, con un sustituyente seleccionado entre: halo, hidroxilo, ciano, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃.

L^B representa -N(H)-C(=O)- o -C(=O)-N(H)-;

30 R¹ representa un grupo seleccionado entre:



en el que "*" indica el punto de unión a L^A; R² representa un grupo seleccionado entre:



en el que "*" indica el punto de unión a R³ y "**" indica el punto de unión a L^B;

R³ representa un grupo fenilo, estando dicho grupo fenilo opcionalmente sustituido, una o dos veces, con flúor;

5 R⁴ representa hidrógeno;

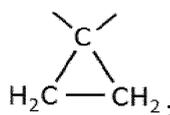
R⁵ representa hidrógeno;

R⁶ representa cloro, alquilo C₁-C₄, metoxi, trifluorometoxi o trifluorometilo;

o un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato o una sal de los mismos o mezcla de los mismos.

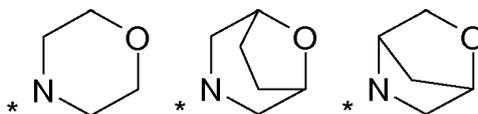
10 En otra realización particularmente preferida, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula general (I), anteriormente, en los que:

L^A representa -CH₂-, -CH(CH₃)-, -C(CH₃)₂- o



L^B representa -N(H)-C(=O)- o -C(=O)-N(H)-;

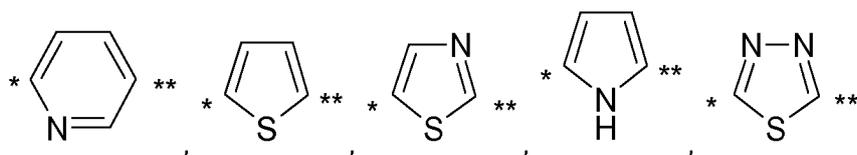
R¹ representa un grupo seleccionado entre:



15

en el que "*" indica el punto de unión a L^A;

R² representa un grupo seleccionado entre:



en el que "*" indica el punto de unión a R³ y "**" indica el punto de unión a L^B;

20

R³ representa un grupo fenilo,

estando dicho grupo fenilo opcionalmente sustituido, una o dos veces, con flúor;

R⁴ representa hidrógeno;

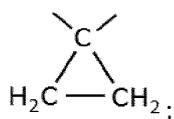
R⁵ representa hidrógeno;

R⁶ representa trifluorometoxi;

25 o un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato o una sal de los mismos o mezcla de los mismos.

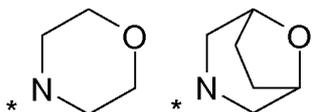
En otra realización particularmente preferida, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula general (I), anteriormente, en los que:

L^A representa -CH₂-, -CH(CH₃)- o



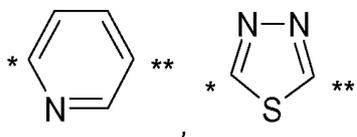
L^B representa -N(H)-C(=O)- o -C(=O)-N(H)-;

R¹ representa un grupo seleccionado entre:



5 en el que "*" indica el punto de unión a L^A;

R² representa un grupo seleccionado entre:



en el que "*" indica el punto de unión a R³ y "*" indica el punto de unión a L^B; R³ representa un grupo fenilo, estando dicho grupo fenilo opcionalmente sustituido, una o dos veces, con flúor;

10 R⁴ representa hidrógeno;

R⁵ representa hidrógeno;

R⁶ representa trifluorometoxi o *terc*-butilo;

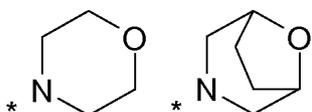
o un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato o una sal de los mismos o mezcla de los mismos.

15 En otra realización particularmente preferida, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula general (I), anteriormente, en los que:

L^A representa -CH₂- o -CH(CH₃)-;

L^B representa -N(H)-C(=O)- o -C(=O)-N(H)-;

R¹ representa un grupo seleccionado entre:



20 en el que "*" indica el punto de unión a L^A;

R² representa un grupo seleccionado entre:



en el que "*" indica el punto de unión a R³ y "*" indica el punto de unión a L^B;

25 R³ representa un grupo fenilo, estando dicho grupo fenilo opcionalmente sustituido, una o dos veces, con flúor;

R⁴ representa hidrógeno;

R⁵ representa hidrógeno;

R⁶ representa trifluorometoxi;

o un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato o una sal de los mismos o mezcla de los mismos.

5 En otra realización particularmente preferida, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula general (I), anteriormente, en los que:

L^A representa un grupo metileno o etileno, estando dicho grupo metileno o etileno opcionalmente sustituido, una o más veces, de manera idéntica o diferente, con un sustituyente seleccionado entre:

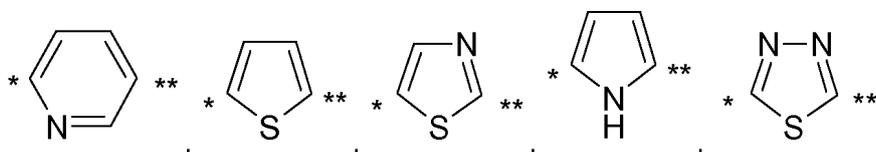
10 halo, hidroxilo, ciano, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, fluoro-alquilo C₁-C₃, hidroxilo-alquilo C₁-C₃, fluoro-alcoxi C₁-C₃, cicloalquilo C₃-C₇, heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros;
o, cuando dos sustituyentes están presentes en el mismo átomo de carbono, los dos sustituyentes, junto con el átomo de carbono al que están unidos, puede formar un anillo cicloalquilo C₃-C₆ o heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros; en el que dicho anillo está opcionalmente sustituido una o más veces, de manera idéntica o diferente, con un sustituyente seleccionado entre: halo, hidroxilo, ciano, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃;

15 L^B representa -N(H)-C(=O)- o -C(=O)-N(H)-;

R¹ representa un grupo seleccionado entre:

20 heterocicloalquilo de 5 a 8 miembros, heterocicloalqueno de 4 a 10 miembros, arilo, heteroarilo y -N(R⁷)-(alquilo C₁-C₆);
en el que dicho heterocicloalquilo de 5 a 8 miembros, heterocicloalqueno de 4 a 10 miembros, arilo, heteroarilo y grupo -N(R⁷)-(alquilo C₁-C₆) está opcionalmente sustituido, una o más veces, de manera idéntica o diferente, con un sustituyente seleccionado entre: halo, hidroxilo, ciano, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, halo-alquilo C₁-C₃, hidroxilo-alquilo C₁-C₃, halo-alcoxi C₁-C₃, cicloalquilo C₃-C₇;

R² representa un grupo seleccionado entre:



25 en el que "*" indica el punto de unión a R³ y "**" indica el punto de unión a L^B; en el que dicho grupo está opcionalmente sustituido, una o más veces, de manera idéntica o diferente, con un grupo alquilo C₁-C₃;

30 R³ representa un grupo fenilo, estando dicho grupo fenilo opcionalmente sustituido, una o más veces, de manera idéntica o diferente, con un sustituyente seleccionado entre: halo, hidroxilo, ciano, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, fluoro-alquilo C₁-C₃, hidroxilo-alquilo C₁-C₃, fluoro-alcoxi C₁-C₃;

R⁴ representa un átomo de hidrógeno o un grupo metilo;

R⁵ representa un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno o un grupo seleccionado entre: ciano, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃;

35 R⁶ representa un grupo seleccionado entre:

40 alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, halo, hidroxilo, fluoro-alquilo C₁-C₆, fluoro-alcoxi C₁-C₆, fenilo, heteroarilo de 5 a 6 miembros, ciano, -C(=O)-O-R⁹, -C(=O)-N(R⁹)(R¹⁰);
estando dicho grupo alquilo C₁-C₆ o alcoxi C₁-C₆ opcionalmente sustituido, una o más veces, de manera idéntica o diferente, con flúor, ciano, nitro, hidroxilo, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, fluoro-alcoxi C₁-C₃, hidroxilo-alcoxi C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃-alcoxi C₂-C₃, cicloalquilo C₃-C₇, heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros, arilo, heteroarilo, -C(=O)R⁹, -C(=O)O-(alquilo C₁-C₄), -OC(=O)-R⁹, -N(H)C(=O)R⁹, -N(R¹⁰)C(=O)R⁹, -N(H)C(=O)NR¹⁰R⁹, -N(R¹¹)C(=O)NR¹⁰R⁹, -N(H)R⁹, -NR¹⁰R⁹, -C(=O)N(H)R⁹, -C(=O)NR¹⁰R⁹, R⁹-S(=O)₂-;

45 R⁷ representa H o alquilo C₁-C₃;

R⁹, R¹⁰, R¹¹ representan, independientemente unos de los otros, H o alquilo C₁-C₃;

o

R⁹R¹⁰ junto con el átomo o el grupo de átomos al que están unidos, forman un grupo heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros o heterocicloalqueno de 4 a 10 miembros;

o un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato o una sal de los mismos o mezcla de los mismos.

5 En otra realización particularmente preferida, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula general (I), anteriormente, en los que:

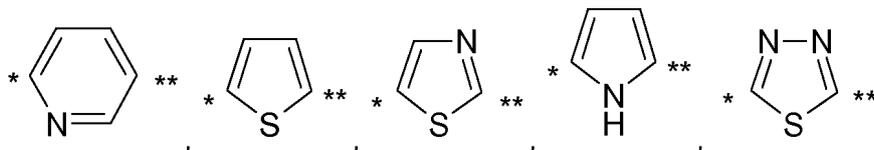
L^A representa un grupo metileno, estando dicho grupo metileno opcionalmente sustituido, una o más veces, de manera idéntica o diferente, con un sustituyente seleccionado entre:

10 ciano, hidroxilo, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, fluoro-alquilo C₁-C₃, hidroxilo-alquilo C₁-C₃, cicloalquilo C₃-C₅, heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros; o, cuando dos sustituyentes están presentes en el mismo átomo de carbono, los dos sustituyentes, junto con el átomo de carbono al que están unidos, puede formar un anillo cicloalquilo C₃-C₆ o heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros; en el que dicho anillo está opcionalmente sustituido una o más veces, de manera idéntica o diferente, con un sustituyente
15 seleccionado entre: halo, hidroxilo, ciano, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃;

R¹ representa un grupo seleccionado entre:

heterocicloalquilo de 5 a 8 miembros o heteroarilo de 5 a 6 miembros, en el que cada grupo está opcionalmente sustituido, una o más veces, de manera idéntica o diferente, con un sustituyente seleccionado entre: halo, hidroxilo, ciano, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, halo-alquilo
20 C₁-C₃, hidroxilo-alquilo C₁-C₃, halo-alcoxi C₁-C₃, cicloalquilo C₃-C₇;

R² representa un grupo seleccionado entre:



25 en el que "*" indica el punto de unión a R³ y "**" indica el punto de unión a L^B; en el que dicho grupo está opcionalmente sustituido, una o más veces, de manera idéntica o diferente, con un grupo alquilo C₁-C₃;

R³ representa un grupo fenilo, estando dicho grupo fenilo opcionalmente sustituido, una o más veces, de manera idéntica o diferente, con un sustituyente seleccionado entre: halo, hidroxilo, ciano, alquilo C₁-C₂, alcoxi C₁-C₂, fluoro-alquilo C₁-C₂, hidroxilo-alquilo C₁-C₂, fluoro-alcoxi C₁-C₂;

30 R⁴ representa un átomo de hidrógeno o un grupo metilo;

R⁵ representa un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno o un grupo seleccionado entre: ciano, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃;

R⁶ representa un grupo seleccionado entre:

35 alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, halo, hidroxilo, fluoro-alquilo C₁-C₆, fluoro-alcoxi C₁-C₆, ciano, -C(=O)-O-R⁹, -C(=O)-N(R⁹)(R¹⁰); estando dicho grupo alquilo C₁-C₆ o alcoxi C₁-C₆ opcionalmente sustituido, una o más veces, de manera idéntica o diferente, con alcoxi C₁-C₃, cicloalquilo C₃-C₇, heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros, arilo, heteroarilo, -C(=O)R⁹, -C(=O)O-(alquilo C₁-C₄), -OC(=O)-R⁹, -N(H)C(=O)R⁹, -N(R¹⁰)C(=O)R⁹, -N(H)C(=O)NR¹⁰R⁹, -N(R¹¹)C(=O)NR¹⁰R⁹, -N(H)R⁹, -NR¹⁰R⁹, -C(=O)N(H)R⁹, -C(=O)NR¹⁰R⁹, R⁹-S(=O)₂;

40 R⁹, R¹⁰, R¹¹ representan, independientemente unos de los otros, H o alquilo C₁-C₃;

o un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato o una sal de los mismos o mezcla de los mismos.

En otra realización particularmente preferida, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula general (I), anteriormente, en los que:

45 L^A representa un grupo metileno, estando dicho grupo metileno opcionalmente sustituido, una o más veces, de manera idéntica o diferente, con un sustituyente seleccionado entre:

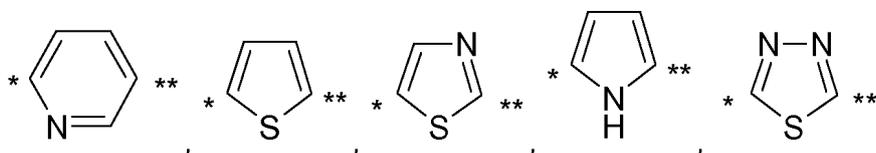
hidroxi, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, hidroxi-alquilo C₁-C₃,
o, cuando dos sustituyentes están presentes en el mismo átomo de carbono, los dos sustituyentes,
junto con el átomo de carbono al que están unidos, puede formar un
anillo cicloalquilo C₃-C₆ o heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros; en el que dicho anillo está
opcionalmente sustituido una o más veces, de manera idéntica o diferente, con un sustituyente
seleccionado entre: halo, hidroxi, ciano, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃;

L^B representa -N(H)-C(=O)- o -C(=O)-N(H)-;

R¹ representa un grupo morfolino, que está unido a L^A mediante su átomo de nitrógeno, y que puede
estar opcionalmente sustituido una o más veces, de manera idéntica o diferente, con alquilo C₁-C₃, o
dos de dichos grupos alquilo C₁-C₃ pueden formar juntos un grupo alquileno C₁-C₃,
o

R¹ representa tiomorfolino, 4-ciclopropilpiperazino, 4-metilpiperazino o un grupo pirazol-1-ilo; estando
dichos grupos unidos a L^A mediante su átomo de nitrógeno;

R² representa un grupo seleccionado entre:



en el que "*" indica el punto de unión a R³ y "*" indica el punto de unión a L^B; en el que dicho grupo
está opcionalmente sustituido, una o más veces, de manera idéntica o diferente, con un grupo alquilo
C₁-C₃;

R³ representa un grupo fenilo,
estando dicho grupo fenilo opcionalmente sustituido, una o dos veces, de manera idéntica o diferente,
con flúor, cloro, -NH₂ o metoxi;

R⁴ representa un átomo de hidrógeno o un grupo metilo;

R⁵ representa un átomo de hidrógeno, flúor o cloro;

R⁶ representa halo, ciano, alquilo C₁-C₄, fluoro-alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₄, fluoro-alcoxi C₁-C₃, -
C(=O)NR⁹R¹⁰, alcoxi C₁-C₃-alquilo C₁-C₃, R⁹-S(=O)₂-alquilo C₁-C₃, heteroarilo de 5 miembros,

R⁹, R¹⁰ representan, independientemente unos de los otros, H o alquilo C₁-C₃;

o un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato o una sal de los mismos o mezcla de los mismos.

En otra realización particularmente preferida, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula general (I),
anteriormente, en los que:

L^A representa metileno, estando dicho grupo metileno opcionalmente sustituido una o más veces, de
manera idéntica o diferente, con alquilo C₁-C₃,
en el que, si dicho metileno está sustituido con dos grupos alquilo C₁-C₃, estos pueden, junto con el
átomo de carbono al que están unidos, formar un grupo cicloalquilo C₃-C₆;

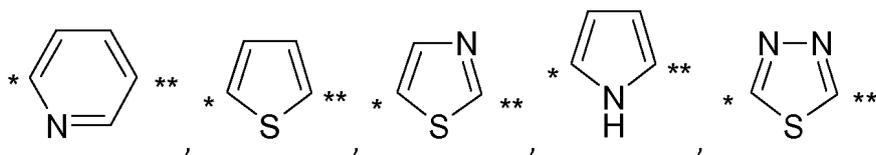
L^B representa -N(H)-C(=O)- o -C(=O)-N(H)-;

R¹ representa un grupo morfolino, que está unido a L^A mediante su átomo de nitrógeno, y que puede
estar opcionalmente sustituido una o más veces, de manera idéntica o diferente, con alquilo C₁-C₃ o
dos de dichos grupos alquilo C₁-C₃ pueden formar juntos un grupo alquileno C₁-C₃;

o

R¹ representa tiomorfolino, 4-ciclopropilpiperazino, 4-metilpiperazino o un grupo pirazol-1-ilo; estando
dichos grupos unidos a L^A mediante su átomo de nitrógeno;

R² representa un grupo seleccionado entre:



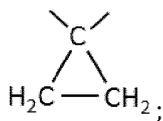
en el que "*" indica el punto de unión a R³ y "**" indica el punto de unión a L^B;

- 5 R³ representa un grupo fenilo, estando dicho grupo fenilo opcionalmente sustituido una o dos veces, de manera idéntica o diferente, con flúor o metoxi;
- R⁴ representa hidrógeno;
- R⁵ representa hidrógeno;
- R⁶ representa halógeno, alquilo C₁-C₄, fluoro-alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₄, fluoro-alcoxi C₁-C₃, -C(=O)NR⁹R¹⁰, alcoxi C₁-C₃-alquilo C₁-C₃, R⁹-S(=O)₂-alquilo C₁-C₃;
- 10 R⁹, R¹⁰ representan, independientemente unos de los otros, H o alquilo C₁-C₃;

o un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato o una sal de los mismos o mezcla de los mismos.

En otra realización particularmente preferida, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula general (I), anteriormente, en los que:

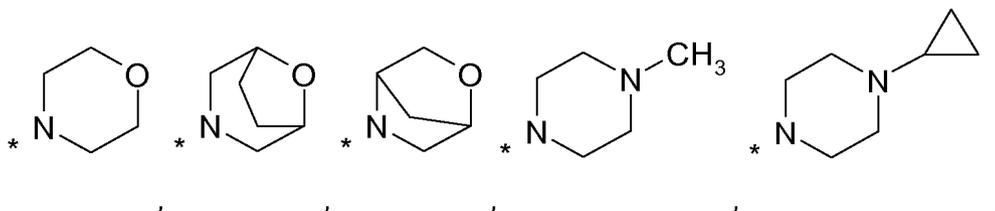
L^A representa un grupo seleccionado entre: -CH₂-, -CH(CH₃)-, -C(CH₃)₂-,



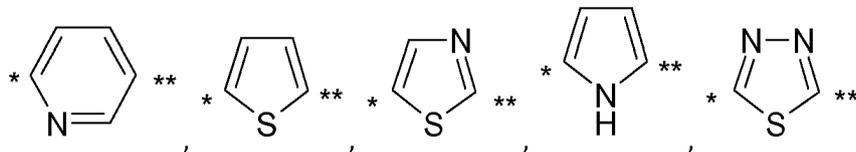
15

L^B representa -N(H)-C(=O)- o -C(=O)-N(H)-;

R¹ representa un grupo seleccionado entre:



en el que "*" indica el punto de unión a L^A; R² representa un grupo seleccionado entre:



20

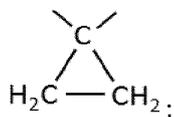
en el que "*" indica el punto de unión a R³ y "**" indica el punto de unión a L^B;

- R³ representa un grupo fenilo, estando dicho grupo fenilo opcionalmente sustituido, una o dos veces, con flúor;
- R⁴ representa hidrógeno;
- 25 R⁵ representa hidrógeno;
- R⁶ representa un grupo seleccionado entre:
metoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, metilo, trifluorometilo, *terc*-butilo, cloro, metoximetilo, -C(=O)-NH₂, -CH₂-S(=O)₂-CH₃;

o un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato o una sal de los mismos o mezcla de los mismos.

En otra realización particularmente preferida, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula general (I), anteriormente, en los que:

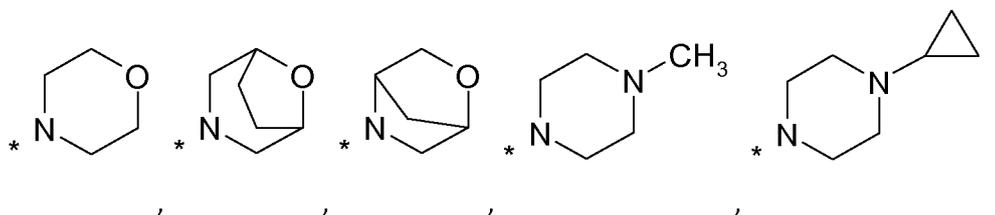
L^A representa un grupo seleccionado entre: -CH₂-, -CH(CH₃)-,



5

L^B representa -N(H)-C(=O)- o -C(=O)-N(H)-;

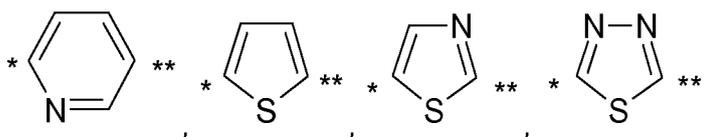
R¹ representa un grupo seleccionado entre:



en el que "*" indica el punto de unión a L^A;

10

R² representa un grupo seleccionado entre:



en el que "*" indica el punto de unión a R³ y "*" indica el punto de unión a L^B;

R³ representa un grupo fenilo, estando dicho grupo fenilo opcionalmente sustituido, una o dos veces, con flúor;

15

R⁴ representa hidrógeno;

R⁵ representa hidrógeno;

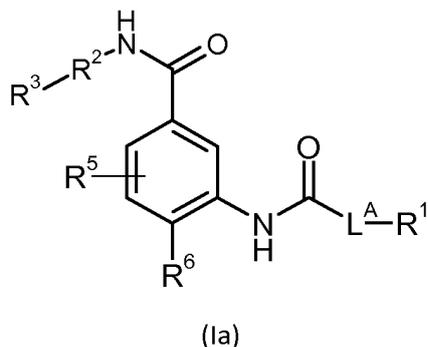
R⁶ representa un grupo seleccionado entre:

metoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, metilo, trifluorometilo, *terc*-butilo, cloro, metoximetilo, -C(=O)-NH₂, -CH₂-S(=O)₂-CH₃;

20

o un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato o una sal de los mismos o mezcla de los mismos.

En una realización preferente, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula general (Ia):



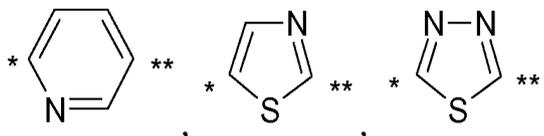
en los que:

L^A representa un grupo metileno, estando dicho grupo metileno opcionalmente sustituido, una o más

veces, de manera idéntica o diferente, con un grupo alquilo C₁-C₃;
o, cuando dos sustituyentes están presentes en el mismo átomo de carbono, los dos sustituyentes, junto con el átomo de carbono al que están unidos, pueden formar un anillo cicloalquilo C₃-C₆;

5 R¹ representa un grupo heterocicloalquilo de 6 miembros; estando dicho grupo opcionalmente sustituido con un grupo alquilo C₁-C₃, alquilenos C₁-C₂ o cicloalquilo C₃-C₆;

R² representa un grupo seleccionado entre:



en el que "*" indica el punto de unión a R³ y "**" indica el punto de unión a L^B;

10 R³ representa un grupo fenilo, estando dicho grupo fenilo opcionalmente sustituido, una o dos veces con flúor;

R⁵ representa un átomo de hidrógeno;

R⁶ representa un grupo seleccionado entre:

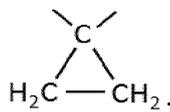
15 alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, -C(=O)-N(R⁹)(R¹⁰);
estando dicho grupo alquilo C₁-C₃ y alcoxi C₁-C₃ opcionalmente sustituido, una o más veces, de manera idéntica o diferente, con flúor, alcoxi C₁-C₃, R⁹-S(=O)₂-;

R⁹, R¹⁰ representan, independientemente unos de los otros, H o alquilo C₁-C₃;

o un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato o una sal de los mismos o mezcla de los mismos.

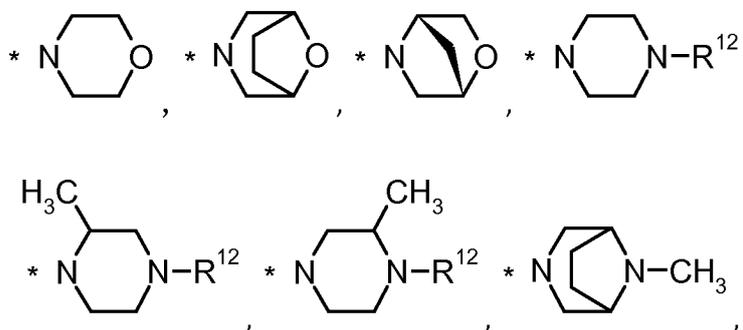
En otra realización particularmente preferida, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula general (I), anteriormente, en los que:

20 L^A representa -CH₂-, -CH(CH₃)-, -C(CH₃)₂- o



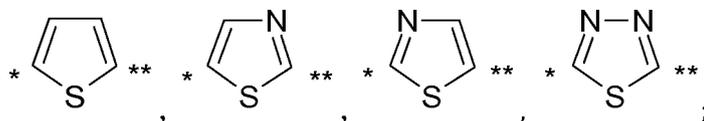
L^B representa -N(H)-C(=O)- o -C(=O)-N(H)-;

R¹ representa un grupo seleccionado entre:



25 -N(CH₃)₂, -N(H)-(CH₂-CH₂-O-CH₃), -N(CH₃)-(CH₂-CH₂-O-CH₃);
en el que * indica el punto de unión a L^A; y
en el que R¹² representa un grupo metilo, etilo, trifluoroetilo, difluoroetilo o ciclopropilo;

R² representa un grupo seleccionado entre:



en el que "*" indica el punto de unión a R³ y "*" indica el punto de unión a L^B;

R³ representa un grupo fenilo, estando dicho grupo fenilo opcionalmente sustituido, una o más veces, de manera idéntica o diferente, con un sustituyente seleccionado entre:

5 halo, hidroxilo, -N(R⁹)(R¹⁰), -N(H)C(=O)R⁹, ciano, nitro, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, halo-alquilo C₁-C₃, hidroxilo-alquilo C₁-C₃, amino-alquilo C₁-C₃, halo-alcoxi C₁-C₃;

R⁴ representa un átomo de hidrógeno;

R⁵ representa un átomo de hidrógeno;

R⁶ representa un grupo seleccionado entre:

10 alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, halo, hidroxilo, ciano, -N(R⁹)(R¹⁰), -C(=O)-O-alquilo C₁-C₄, -C(=O)-N(R⁹)(R¹⁰), ciclopropilo, ciclopropilmetoxi; estando dicho grupo alquilo C₁-C₃ y alcoxi C₁-C₃ opcionalmente sustituido, una o más veces, de manera idéntica o diferente, con halo, ciano, alcoxi C₁-C₃, R⁹-S(=O)₂;

15 R⁹, R¹⁰ representan, independientemente unos de los otros, un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₃ o alcoxi C₁-C₃-alquilo C₁-C₃;

o un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato o una sal de los mismos o mezcla de los mismos.

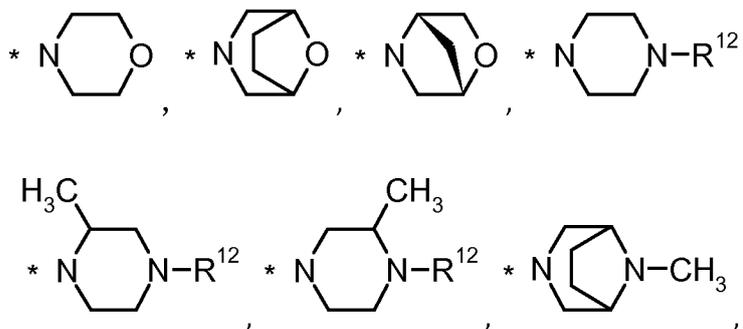
En otra realización particularmente preferida, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula general (I), anteriormente, en los que:

L^A representa -CH₂-, -CH(CH₃)-, -C(CH₃)₂- o



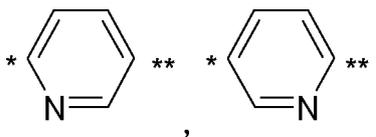
L^B representa -N(H)-C(=O)- o -C(=O)-N(H)-;

R¹ representa un grupo seleccionado entre:



25 -N(CH₃)₂, -N(H)-(CH₂-CH₂-O-CH₃), -N(CH₃)-(CH₂-CH₂-O-CH₃); en el que * indica el punto de unión a L^A; y en el que R¹² representa un grupo metilo, etilo, trifluoroetilo, difluoroetilo o ciclopropilo;

R² representa un grupo seleccionado entre:



30 en el que "*" indica el punto de unión a R³ y "*" indica el punto de unión a L^B; en el que dicho grupo está opcionalmente sustituido, una o más veces, de manera idéntica o diferente, con un grupo alquilo C₁-C₃;

R³ representa un grupo fenilo,

estando dicho grupo fenilo opcionalmente sustituido, una o más veces, de manera idéntica o diferente, con un sustituyente seleccionado entre:

halo, hidroxilo, $-N(R^9)(R^{10})$, $-N(H)C(=O)R^9$, ciano, nitro, alquilo C_1-C_3 , alcoxi C_1-C_3 , halo-alquilo C_1-C_3 , hidroxilo-alquilo C_1-C_3 , amino-alquilo C_1-C_3 , halo-alcoxi C_1-C_3 ;

5 R^4 representa un átomo de hidrógeno;

R^5 representa un átomo de hidrógeno;

R^6 representa un grupo seleccionado entre:

10 alquilo C_1-C_3 , alcoxi C_1-C_3 , halo, hidroxilo, ciano, $-N(R^9)(R^{10})$, $-C(=O)-O$ -alquilo C_1-C_4 , $-C(=O)-N(R^9)(R^{10})$, ciclopropiloxi, ciclopropilmetoxi; estando dicho grupo alquilo C_1-C_3 y alcoxi C_1-C_3 opcionalmente sustituido, una o más veces, de manera idéntica o diferente, con halo, ciano, alcoxi C_1-C_3 , $R^9-S(=O)_2$;

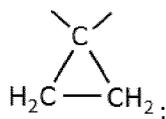
R^9, R^{10} representan, independientemente unos de los otros, un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_1-C_3 o alcoxi C_1-C_3 -alquilo C_1-C_3 ;

o un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato o una sal de los mismos o mezcla de los mismos.

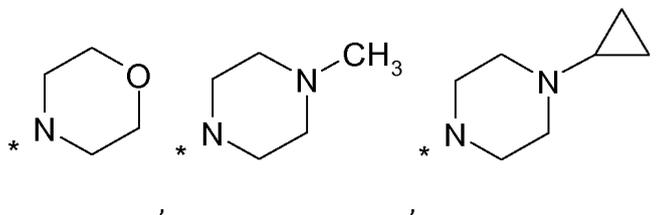
15 En una realización particularmente preferida, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula general (Ia), anteriormente, en los que:

L^A representa un grupo seleccionado entre:

$-CH_2-$, $-C(CH_3)(H)-$,

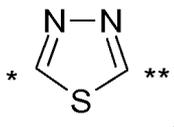


20 R^1 representa un grupo seleccionado entre:



en el que "*" indica el punto de unión a L^A ;

R^2 representa un grupo seleccionado entre:



25 en el que "*" indica el punto de unión a R^3 y "**" indica el punto de unión al nitrógeno;

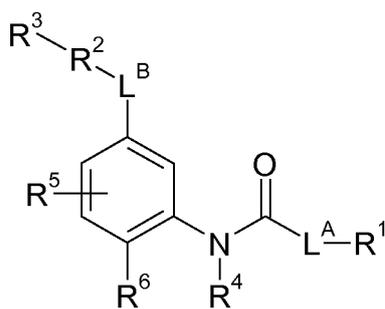
R^3 representa un grupo fenilo;

R^5 representa un átomo de hidrógeno;

R^6 representa un grupo seleccionado entre: trifluorometoxi, difluorometoxi, $-CH_2-O-CH_3$, $-CH_2-S(=O)_2-CH_3$, $-C(=O)-NH_2$;

30 o un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato o una sal de los mismos o mezcla de los mismos.

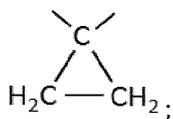
En otra realización preferida, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula general (I):



(I)

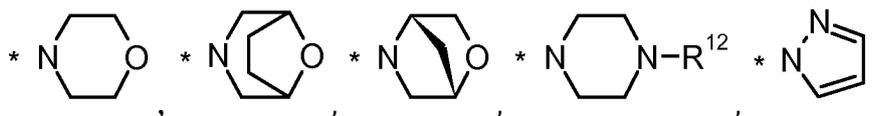
en la que:

L^A representa -CH₂-, -CH(CH₃)-, -C(CH₃)₂- o



5 L^B representa -N(H)-C(=O)- o -C(=O)-N(H)-;

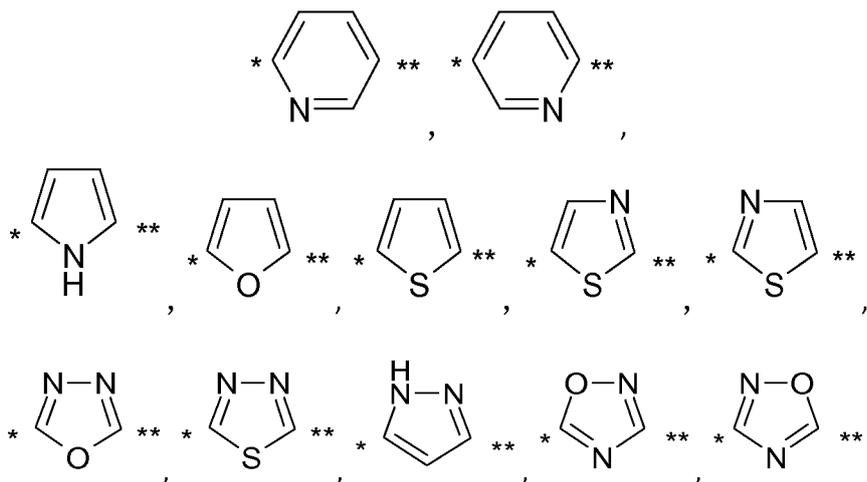
R¹ representa un grupo seleccionado entre:



-N(CH₃)₂, -N(H)-(CH₂-CH₂-O-CH₃), -N(CH₃)-(CH₂-CH₂-O-CH₃);
en el que * indica el punto de unión a L^A;

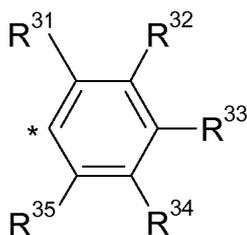
10 R¹² representa un grupo metilo, etilo o ciclopropilo;

R² representa un grupo seleccionado entre:



15 en el que "*" indica el punto de unión a R³ y "*" indica el punto de unión a L^B; en el que dicho grupo está opcionalmente sustituido, una o más veces, de manera idéntica o diferente, con un grupo alquilo C₁-C₃;

R³ representa:



en el que " * " representa el punto de unión a R²;

R³¹, R³², R³⁴ y R³⁵ representan, independientemente unos de los otros, un átomo de hidrógeno o un grupo seleccionado entre: halo, hidroxilo, -NH₂, ciano, nitro, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, halo-alquilo C₁-C₃, hidroxilo-alquilo C₁-C₃, halo-alcoxi C₁-C₃;

R³³ representa un átomo de hidrógeno o un sustituyente seleccionado entre: hidroxilo, -CHF₂, -NH₂, -N(R¹⁰)R⁹, -CH₂NH₂, -N(H)C(=O)CH₃;

R⁴ representa un átomo de hidrógeno o un grupo metilo;

R⁵ representa un átomo de hidrógeno;

R⁶ representa un grupo seleccionado entre:

alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, cicloalcoxi C₃-C₆, halo, hidroxilo, ciano, -C(=O)-O-alquilo C₁-C₄, -C(=O)-N(R⁹)(R¹⁰), R⁹-S-, R⁹-S(=O)-, R⁹-S(=O)₂-; estando dicho grupo alquilo C₁-C₆ y alcoxi C₁-C₆ opcionalmente sustituido, una o más veces, de manera idéntica o diferente, con un sustituyente seleccionado entre: halo, alcoxi C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃-alcoxi C₂-C₃, cicloalquilo C₃-C₇;

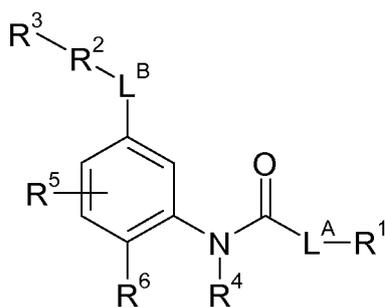
R⁹, R¹⁰ representan, independientemente unos de los otros, un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₃ o alcoxi C₁-C₃-alquilo C₁-C₃;

o

R⁹R¹⁰ junto con el átomo o el grupo de átomos al que están unidos, forman un grupo heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros o heterocicloalqueno de 4 a 10 miembros;

o un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato o una sal de los mismos o mezcla de los mismos.

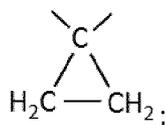
En otra realización preferida, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula general (I):



(I)

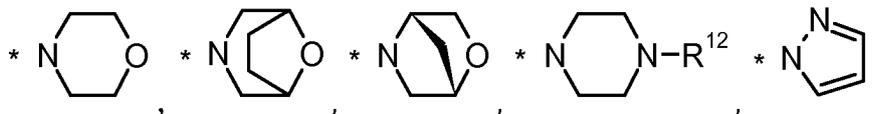
en la que:

L^A representa -CH₂-, -CH(CH₃)-, -C(CH₃)₂- o



L^B representa -N(H)-C(=O)- o -C(=O)-N(H)-;

R¹ representa un grupo seleccionado entre:



-N(CH₃)₂, -N(H)-(CH₂-CH₂-O-CH₃), -N(CH₃)-(CH₂-CH₂-O-CH₃);
en el que * indica el punto de unión a L^A;

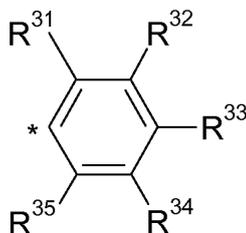
5 R¹² representa un grupo metilo, etilo o ciclopropilo;

R² representa un grupo seleccionado entre:



en el que "*" indica el punto de unión a R³ y "**" indica el punto de unión a L^B;

R³ representa:



10

en el que "*" representa el punto de unión a R²;

R³¹, R³², R³⁴ y R³⁵ representan, independientemente unos de los otros, un átomo de hidrógeno o un grupo seleccionado entre: flúor, cloro, metilo, metoxi; con la condición de que al menos dos de R³¹, R³², R³⁴ y R³⁵ representen un átomo de hidrógeno;

15 R³³ representa un átomo de hidrógeno;

R⁴ representa un átomo de hidrógeno o un grupo metilo;

R⁵ representa un átomo de hidrógeno;

R⁶ representa un grupo seleccionado entre:

20 alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, cicloalcoxi C₃-C₆, halo, hidroxilo, ciano, -C(=O)-O-alquilo C₁-C₄, -C(=O)-N(R⁹)(R¹⁰), R⁹-S-, R⁹-S(=O)-, R⁹-S(=O)₂-; estando dicho grupo alquilo C₁-C₆ y alcoxi C₁-C₆ opcionalmente sustituido, una o más veces, de manera idéntica o diferente, con un sustituyente seleccionado entre: halo, alcoxi C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃-alcoxi C₂-C₃, cicloalquilo C₃-C₇;

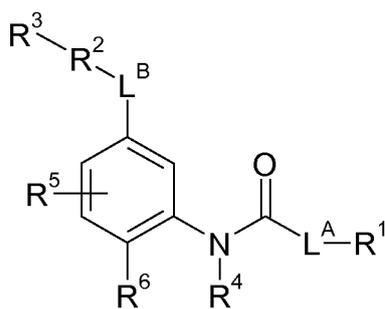
25 R⁹, R¹⁰ representan, independientemente unos de los otros, un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₃ o alcoxi C₁-C₃-alquilo C₁-C₃;

o

R⁹R¹⁰ junto con el átomo o el grupo de átomos al que están unidos, forman un grupo heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros o heterocicloalqueno de 4 a 10 miembros;

o un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato o una sal de los mismos o mezcla de los mismos.

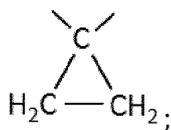
30 En otra realización preferida, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula general (I):



(I)

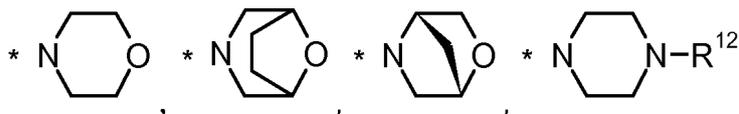
en la que:

L^A representa -CH₂-, -CH(CH₃)-, -C(CH₃)₂- o



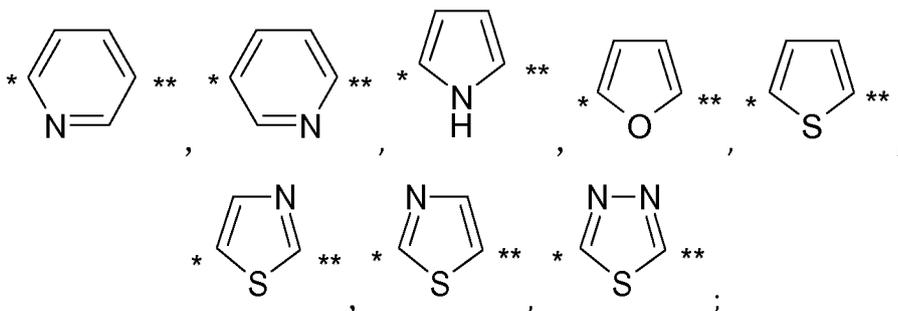
5 L^B representa -N(H)-C(=O)- o -C(=O)-N(H)-;

R¹ representa un grupo seleccionado entre:



en el que * indica el punto de unión a L^A; R¹² representa un grupo metilo, etilo o ciclopropilo;

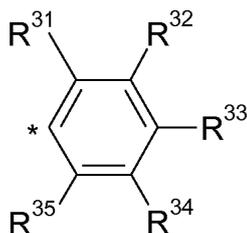
10 R² representa un grupo seleccionado entre:



en el que "*" indica el punto de unión a R³ y "*" "*" indica el punto de unión a L^B; en el que dicho grupo está opcionalmente sustituido, una o más veces, de manera idéntica o diferente, con un grupo alquilo C₁-C₃;

15

R³ representa:



en el que " * " representa el punto de unión a R²;

R³¹, R³², R³⁴ y R³⁵ representan, independientemente unos de los otros, un átomo de hidrógeno o un grupo seleccionado entre: flúor, cloro, metilo, metoxi; con la condición de que al menos dos de R³¹, R³², R³⁴ y R³⁵ representen un átomo de hidrógeno;

R³³ representa un átomo de hidrógeno;

5 R⁴ representa un átomo de hidrógeno;

R⁵ representa un átomo de hidrógeno;

R⁶ representa cloro, alquilo C₁-C₄, metoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, trifluorometilo, -C(=O)-NH₂, -CH₂-O-CH₃ o -CH₂-S(=O)₂-CH₃;

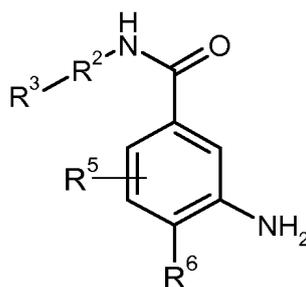
o un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato o una sal de los mismos o mezcla de los mismos.

10 Debe apreciarse que la presente invención también se refiere a cualquier combinación de las realizaciones preferidas descritas anteriormente.

Aún más particularmente, la presente invención cubre compuestos de fórmula general (I) que se desvelan en la sección de Ejemplos del presente texto, más adelante.

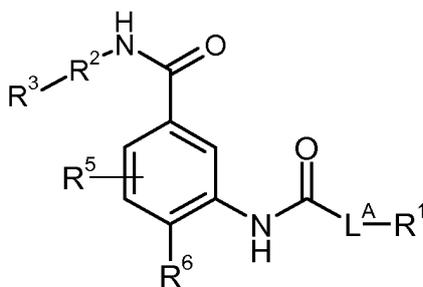
15 De acuerdo con otro aspecto, la presente invención cubre procedimientos de preparación de compuestos de la presente invención, comprendiendo dichos procedimientos las etapas que se describen en la Sección Experimental del presente documento.

En una realización preferente, la presente invención se refiere a un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula general (I), anteriormente, comprendiendo dicho procedimiento la etapa de permitir que un compuesto intermedio de fórmula general (VI):



(VI)

20 en la que R², R³, R⁵ y R⁶ son como se han definido para la fórmula general (I), anteriormente; reaccione con un ácido carboxílico HO₂C-L^A-R¹ o el cloruro de acilo correspondiente Cl-C(=O)-L^A-R¹, en el que L^A y R¹ son como se han definido para los compuestos de fórmula general (I), anteriormente; o como alternativa reaccione con reactivos adecuados, tales como Cl-C(=O)-L^A-LG, en el que L^A es como se ha definido para los compuestos de fórmula general (I), y LG representa un grupo saliente, preferentemente cloro o bromo, y posteriormente con agentes adecuados para la introducción de R¹, ilustrado mediante, pero sin limitación, aminas secundarias cíclicas; dando de este modo, tras desprotección opcional, un compuesto de fórmula general (Ia):

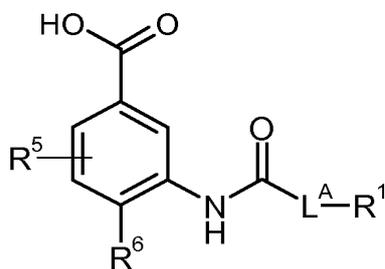


(Ia)

30 en la que L^A, R¹, R², R³, R⁵ y R⁶ son como se han definido para los compuestos de fórmula general (I), anteriormente.

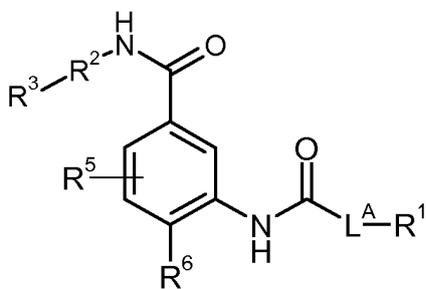
De acuerdo con otra realización, la presente invención también se refiere a un procedimiento para preparar un

compuesto de fórmula general (I), anteriormente, comprendiendo dicho procedimiento la etapa de permitir que un compuesto intermedio de fórmula general (XI):



(XI)

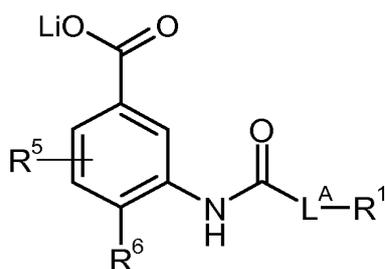
- 5 en la que L^A , R^1 , R^5 y R^6 son como se han definido para la fórmula general (I), anteriormente; reaccione con un compuesto de fórmula general $R^3R^2NH_2$, en la que R^2 y R^3 son como se han definido para los compuestos de fórmula general (I), anteriormente; dando de este modo, tras desprotección opcional, un compuesto de fórmula general (Ia):



(Ia)

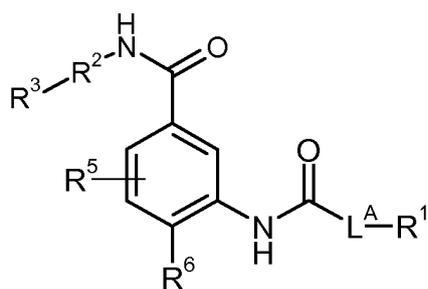
- 10 en la que L^A , R^1 , R^2 , R^3 , R^5 y R^6 son como se han definido para los compuestos de fórmula general (I), anteriormente.

De acuerdo con otra realización, la presente invención también se refiere a un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula general (I), anteriormente, comprendiendo dicho procedimiento la etapa de permitir que un compuesto intermedio de fórmula general (XIa):



(XIa)

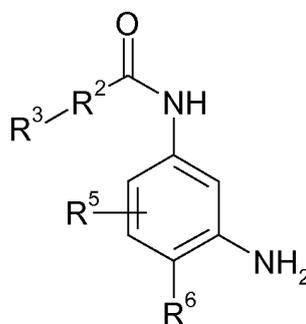
- 15 en la que L^A , R^1 , R^5 y R^6 son como se han definido para la fórmula general (I), anteriormente; reaccione con un compuesto de fórmula general $R^3R^2NH_2$, en la que R^2 y R^3 son como se han definido para los compuestos de fórmula general (I), anteriormente; dando de este modo, tras desprotección opcional, un compuesto de fórmula general (Ia):



(Ia)

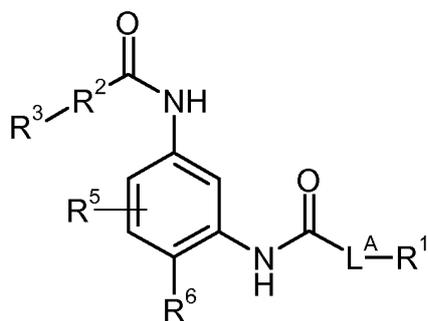
en la que L^A , R^1 , R^2 , R^3 , R^5 y R^6 son como se han definido para los compuestos de fórmula general (I), anteriormente.

- 5 De acuerdo con otra realización, la presente invención también se refiere a un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula general (I), anteriormente, comprendiendo dicho procedimiento la etapa de permitir que un compuesto intermedio de fórmula general (XVII):



(XVII)

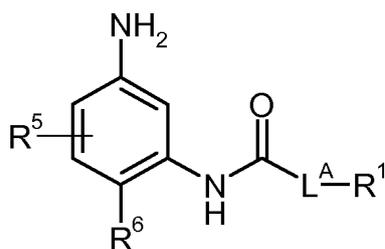
- 10 en la que R^2 , R^3 , R^5 y R^6 son como se han definido para la fórmula general (I), anteriormente; reaccione con un ácido carboxílico $\text{HO}_2\text{C}-L^A-R^1$ o el cloruro de acilo correspondiente $\text{Cl}-\text{C}(=\text{O})-L^A-R^1$, en el que L^A y R^1 son como se han definido para los compuestos de fórmula general (I), anteriormente; o como alternativa reaccione con reactivos adecuados, tales como $\text{Cl}-\text{C}(=\text{O})-L^A-\text{LG}$, en el que L^A es como se ha definido para los compuestos de fórmula general (I), y LG representa un grupo saliente, preferentemente cloro o bromo, y posteriormente con agentes adecuados para la introducción de R^1 , ilustrado mediante, pero sin limitación, aminas secundarias cíclicas; dando de este modo, tras desprotección opcional, un compuesto de fórmula general (Ib):



(Ib)

- 15 en la que L^A , R^1 , R^2 , R^3 , R^5 y R^6 son como se han definido para los compuestos de fórmula general (I), anteriormente.

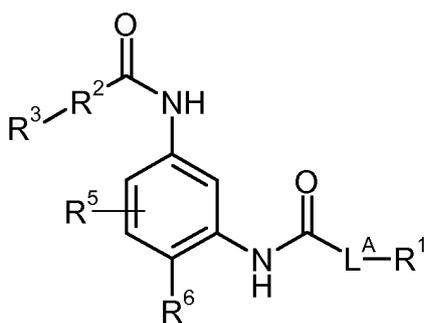
- 20 De acuerdo con otra realización, la presente invención también se refiere a un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula general (I), anteriormente, comprendiendo dicho procedimiento la etapa de permitir que un compuesto intermedio de fórmula general (XXII):



(XXII)

en la que L^A , R^1 , R^5 y R^6 son como se han definido para la fórmula general (I), anteriormente;
 reaccione con un ácido carboxílico $HO_2C-R^2-R^3$, en el que R^2 y R^3 son como se han definido para los compuestos de
 fórmula general (I), anteriormente; o como alternativa

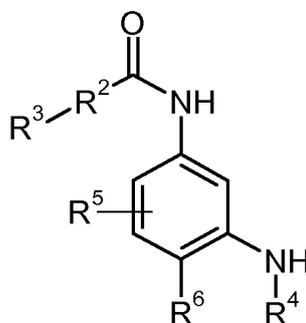
- 5 reaccione con un ácido carboxílico $X-R^2-CO_2H$, en el que R^2 es como se ha definido para los compuestos de fórmula
 general (I), *anteriormente*, y posteriormente se somete a una reacción de acoplamiento catalizada por paladio, tal
 como un acoplamiento de Suzuki, con R^3-X' , en el que R^3 es como se ha definido para los compuestos de fórmula
 general (I), anteriormente. En $X-R^2-CO_2H$ y R^3-X' , ambos grupos X y X' representan que permiten reacciones de
 10 acoplamiento catalizadas por paladio, tales como cloro, bromo, yodo, trifluorometilsulfonilo, nonaflilo o un ácido
 borónico o un éster del mismo, con la condición de que si X representa un éster borónico o un éster del mismo, X'
 represente bromo, yodo, trifluorometilsulfonilo o nonaflilo y similares, o *vice versa*; dando de este modo, tras
 desprotección opcional, un compuesto de fórmula general (Ib):



(Ib)

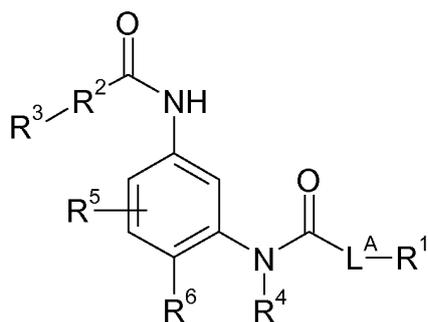
- 15 en la que L^A , R^1 , R^2 , R^3 , R^5 y R^6 son como se han definido para los compuestos de fórmula general (I),
 anteriormente.

De acuerdo con otra realización, la presente invención también se refiere a un procedimiento para preparar un
 compuesto de fórmula general (I), anteriormente, comprendiendo dicho procedimiento la etapa de permitir que un
 compuesto intermedio de fórmula general (XXIV):



(XXIV)

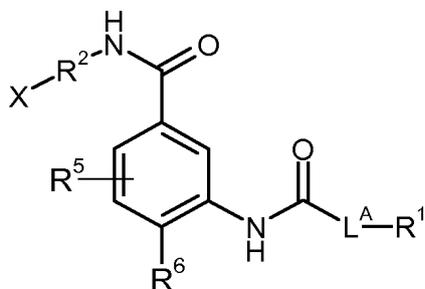
- 20 en la que R^2 , R^3 , R^4 , R^5 y R^6 son como se han definido para la fórmula general (I), anteriormente;
 reaccione con un ácido carboxílico $HO_2C-L^A-R^1$ o el cloruro de acilo correspondiente $Cl-C(=O)-L^A-R^1$, en el que L^A y
 R^1 son como se han definido para los compuestos de fórmula general (I), anteriormente;
 dando de este modo, tras desprotección opcional, un compuesto de fórmula general (Ic):



(Ic)

en la que L^A , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 y R^6 son como se han definido para los compuestos de fórmula general (I), anteriormente.

- 5 De acuerdo con otra realización, la presente invención también se refiere a un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula general (I), anteriormente, comprendiendo dicho procedimiento la etapa de permitir que un compuesto intermedio de fórmula general (XXV):



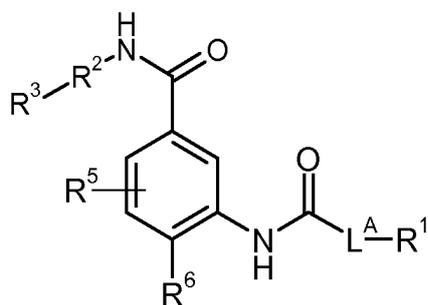
(XXV)

en la que L^A , R^1 , R^2 , R^5 y R^6 son como se han definido para la fórmula general (I), anteriormente;

- 10 reaccione con un compuesto de fórmula general R^3-X' , en la que R^3 es como se ha definido para los compuestos de fórmula general (I), anteriormente;

en el que, X y X' representan grupos que permiten reacciones de acoplamiento catalizadas por paladio, tales como cloro, bromo, yodo, trifluorometilsulfonilo, nonaflilo o un ácido borónico o un éster del mismo, con la condición de que si X representa un éster borónico o un éster del mismo, X' represente cloro, bromo, yodo, trifluorometilsulfonilo o nonaflilo y similares, o *vice versa*.

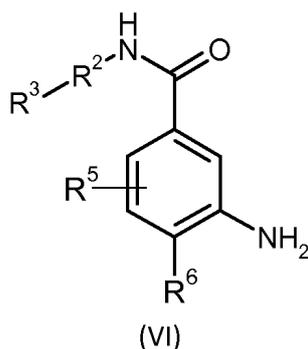
- 15 dando de este modo, tras desprotección opcional, un compuesto de fórmula general (Ia):



(Ia)

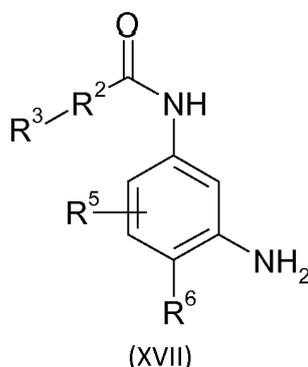
en la que L^A , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 y R^6 son como se han definido para los compuestos de fórmula general (I), anteriormente.

- 20 De acuerdo con otro aspecto más, la presente invención cubre el uso de los compuestos intermedios de fórmula general (VI):



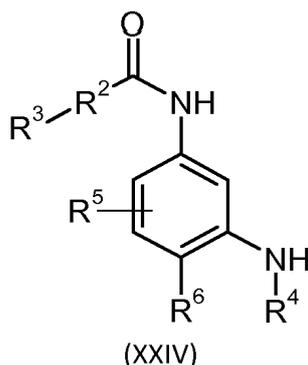
en la que R², R³, R⁵ y R⁶ son como se han definido para la fórmula general (I), anteriormente, para la preparación de un compuesto de fórmula general (I) como se ha definido anteriormente.

5 De acuerdo con otro aspecto más, la presente invención cubre el uso de los compuestos intermedios de fórmula general (XVII):



en la que R², R³, R⁵ y R⁶ son como se han definido para la fórmula general (I), anteriormente, para la preparación de un compuesto de fórmula general (I) como se ha definido anteriormente.

10 De acuerdo con otro aspecto más, la presente invención cubre el uso de los compuestos intermedios de fórmula general (XXIV):

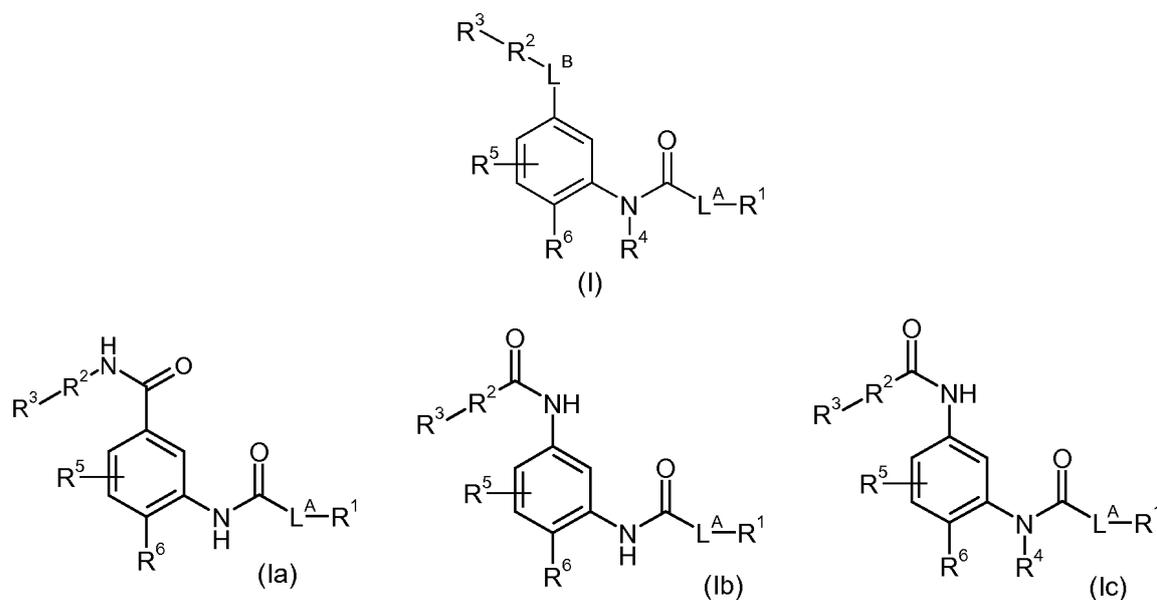


en la que R², R³, R⁴, R⁵ y R⁶ son como se han definido para la fórmula general (I), anteriormente, para la preparación de un compuesto de fórmula general (I) como se ha definido anteriormente.

Síntesis general de los compuestos de la invención

15 Los siguientes párrafos indican una diversidad de enfoques sintéticos adecuados para preparar compuestos de las fórmulas (Ia), (Ib) y (Ic), en la que L^A, R¹, R², R³, R⁵ y R⁶ son como se han definido para los compuestos de fórmula general (I), *anteriormente*. Las fórmulas (Ia) y (Ib), en las que R⁴ representa hidrógeno, constituyen ambas subconjuntos de fórmula (I) en las que presentan orientaciones diferentes del engarce de amida L^B, que representa -NH-C(=O)- en la fórmula (Ia) mientras que representa -C(=O)-NH- en la fórmula (Ib), como se muestra en el Esquema A. En la fórmula (Ic), L^B representa -C(=O)-NH-, parecido a la fórmula (Ib), y R⁴ es como se ha definido para los compuestos de fórmula general (I), anteriormente, pero diferente de hidrógeno.

20



Esquema A: Fórmulas (I), (Ia), (Ib) y (Ic).

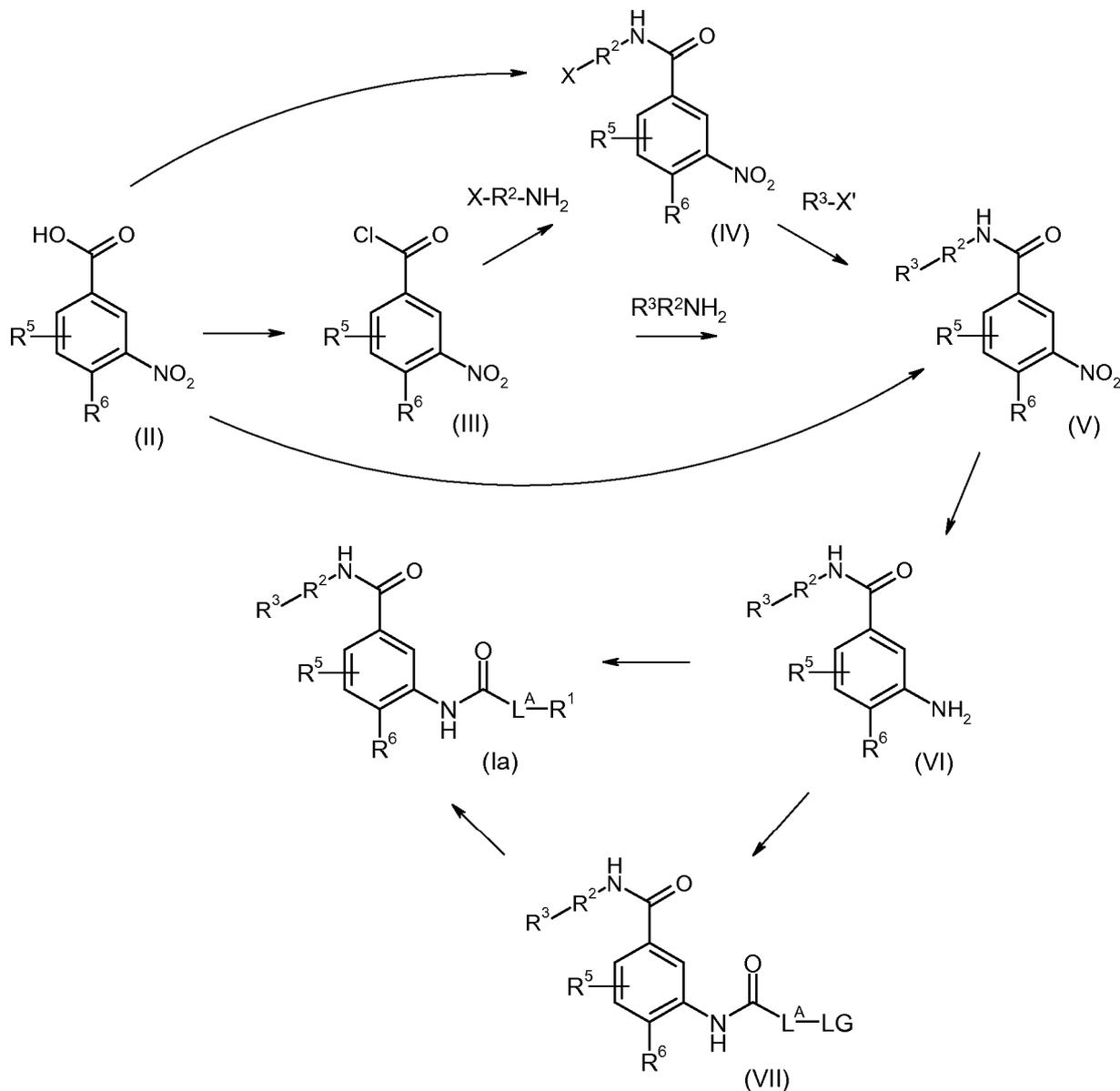
Además de las rutas descritas más adelante, también pueden usarse otras rutas para sintetizar los compuestos diana, de acuerdo con el conocimiento general común de un experto en la técnica de síntesis orgánica. El orden de las transformaciones ilustradas en los siguientes Esquemas por tanto, no está destinado a ser limitante, y pueden combinarse etapas de síntesis de diversos esquemas para formar secuencias de síntesis adicionales. Además, la interconversión de cualquiera de los sustituyentes R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 y/o R^6 , puede conseguirse antes y/o después de las transformaciones ilustradas. Estas modificaciones pueden ser tales como la introducción de grupos protectores, escisión de grupos protectores, reducción u oxidación de grupos funcionales, halogenación, metalación, reacciones de acoplamiento catalizadas por metal, sustitución u otras reacciones conocidas para un experto en la materia. Estas transformaciones incluyen aquellas que introducen una funcionalidad que permite la interconversión adicional de sustituyentes. Los grupos protectores adecuados y su introducción y escisión son bien conocidos para un experto en la materia (véase, por ejemplo T.W. Greene y P.G.M. Wuts en *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3ª edición, Wiley 1999). En los párrafos posteriores se describen ejemplos específicos. Además, es posible que puedan realizarse dos o más etapas sucesivas sin que se realice tratamiento entre dichas etapas, por ejemplo, en una reacción de "un recipiente", como es bien sabido para un experto en la materia.

El Esquema B perfila la preparación de compuestos de fórmula (Ia), en la que L^A , R^1 , R^2 , R^3 , R^5 y R^6 son como se han definido para los compuestos de fórmula general (I), anteriormente, partiendo de derivados de ácido *meta*-nitrobenzoico (II), en la que R^5 y R^6 son como se han definido para los compuestos de fórmula general (I), que pueden convertirse en los cloruros de benzoilo correspondientes (III), por tratamiento con un agente de cloración adecuado, tal como cloruro de oxalilo. Los derivados de ácido benzoico de fórmula (II) son bien conocidos para el experto en la materia y habitualmente están disponibles en el mercado. Dichos cloruros de benzoilo de fórmula (III) pueden posteriormente convertirse en amidas de fórmula general (V), por ejemplo directamente mediante aminólisis con aminas $R^3-R^2-NH_2$, en las que R^2 y R^3 son como se han definido para los compuestos de fórmula general (I). Como alternativa, las amidas de fórmula (V) pueden conseguirse en dos etapas mediante aminólisis de (III) usando una amina $X-R^2-NH_2$, en la que R^2 es como se ha definido para los compuestos de fórmula general (I), dando lugar a las amidas de fórmula (IV). Dichas amidas pueden posteriormente acoplarse con R^3-X' , en el que R^3 es como se ha definido para los compuestos de fórmula general (I), en una reacción de acoplamiento catalizada por paladio, tal como un acoplamiento de Suzuki para formar amidas de fórmula general (V). En $X-R^2-NH_2$ y R^3-X' , ambos grupos X y X' representan que permiten reacciones de acoplamiento catalizadas por paladio, tales como cloro, bromo, yodo, trifluorometilsulfonilo, $-S(=O)_2C_4F_9$ (nonaflilo) o un ácido borónico o un éster del mismo, con la condición de que si X representa un éster borónico o un éster del mismo, X' represente bromo, yodo, trifluorometilsulfonilo o nonaflilo y similares, o *vice versa*.

Después, el grupo nitro presente en dichas amidas (V) se reduce por tratamiento con un agente reductor adecuado, tal como cloruro de titanio (III), o hidrogenación en presencia de un catalizador adecuado, por ejemplo paladio sobre carbón, para dar anilinas de fórmula (VI). Después, dichas anilinas de fórmula (VI) se elaboran en compuestos de fórmula (Ia). Esto puede realizarse directamente haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (VI) con un ácido carboxílico $HO_2C-L^A-R^1$, en el que L^A y R^1 son como se han definido para los compuestos de fórmula general (I), en una reacción de acoplamiento de amida, por ejemplo en presencia de una amina alifática terciaria, tal como *N,N*-diisopropiletilamina y 2,4,6-trióxido de 2,4,6-tripropil-1,3,5,2,4,6-trioxafosfinano (también conocido como T3P), en un disolvente adecuado, tal como *N,N*-dimetilformamida. Como alternativa, la transformación de las anilinas (VI) en compuestos de fórmula (Ia) puede realizarse por reacción de las anilinas (VI) con reactivos adecuados, tales como

Cl-C(=O)-L^A-R¹, o, en una síntesis de dos etapas en primer lugar con Cl-C(=O)-L^A-LG, en el que L^A es como se ha definido para los compuestos de fórmula general (I), y LG representa un grupo saliente, preferentemente cloro o bromo, para dar los compuestos correspondientes de fórmula (VII), que posteriormente se hacen reaccionar con agentes adecuados para la introducción de R¹, ilustrados, pero sin limitación, por aminas secundarias cíclicas, para dar compuestos de fórmula (Ia).

5



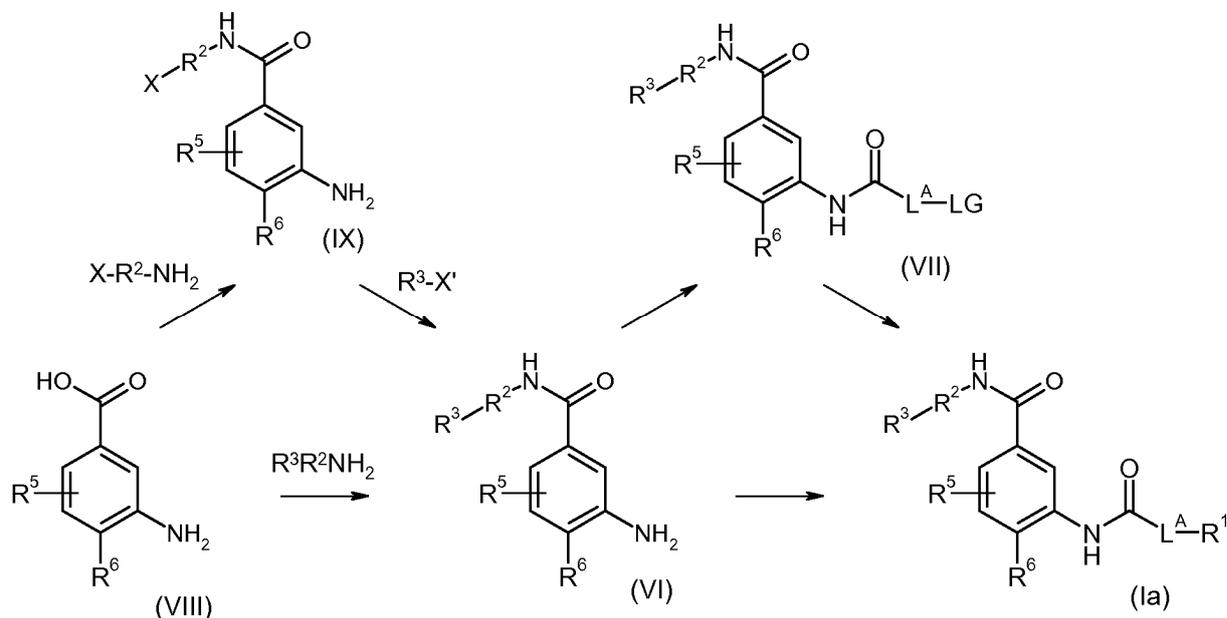
Esquema B: Preparación de compuestos de fórmula (Ia) a partir de derivados de ácido *meta*-nitrobenzoico de fórmula (II)

10 Como alternativa, los compuestos de fórmula (Ia) pueden prepararse partiendo de derivados de ácido *meta*-aminobenzoico de fórmula (VIII), en la que R⁵ y R⁶ son como se han definido para los compuestos de fórmula general (I), anteriormente, como se indica en el Esquema C. Dichos derivados de ácido *meta*-aminobenzoico de fórmula (VIII) son bien conocidos para el experto en la materia y están disponibles en el mercado en muchos casos. Los compuestos de fórmula (VIII) pueden hacerse reaccionar con una amina R³R²NH₂, en la que R² y R³ son como se han definido para los compuestos de fórmula general (I), anteriormente, en una reacción de acoplamiento de amida convencional, para dar derivados de amida de fórmula (VI). Dichos compuestos de fórmula (VI) también pueden obtenerse por acoplamiento de los ácidos mencionados anteriormente de fórmula (VIII) con una amina X-R²-NH₂, en la que R² es como se ha definido para los compuestos de fórmula general (I), anteriormente, dando lugar a amidas de fórmula (IX). Posteriormente, estas se someten a una reacción de acoplamiento catalizada por paladio, tal como un acoplamiento de Suzuki, con R³-X', en el que R³ es como se ha definido para los compuestos de fórmula general (I), para formar amidas de fórmula general (VI), respectivamente. En X-R²-NH₂ y R³-X', ambos grupos X y X' representan que permiten reacciones de acoplamiento catalizadas por paladio, tal como bromo, yodo,

15

20

trifluorometilsulfoniloxi, nonaflilo o un ácido borónico o un éster del mismo, con la condición de que si X representa un éster borónico o un éster del mismo, X' represente bromo, yodo, trifluorometilsulfoniloxi o nonaflilo y similares, o *vice versa*. Posteriormente, las amidas de fórmula (VI) se convierten en compuestos de fórmula (Ia) como se ha descrito anteriormente en contexto con el Esquema B.

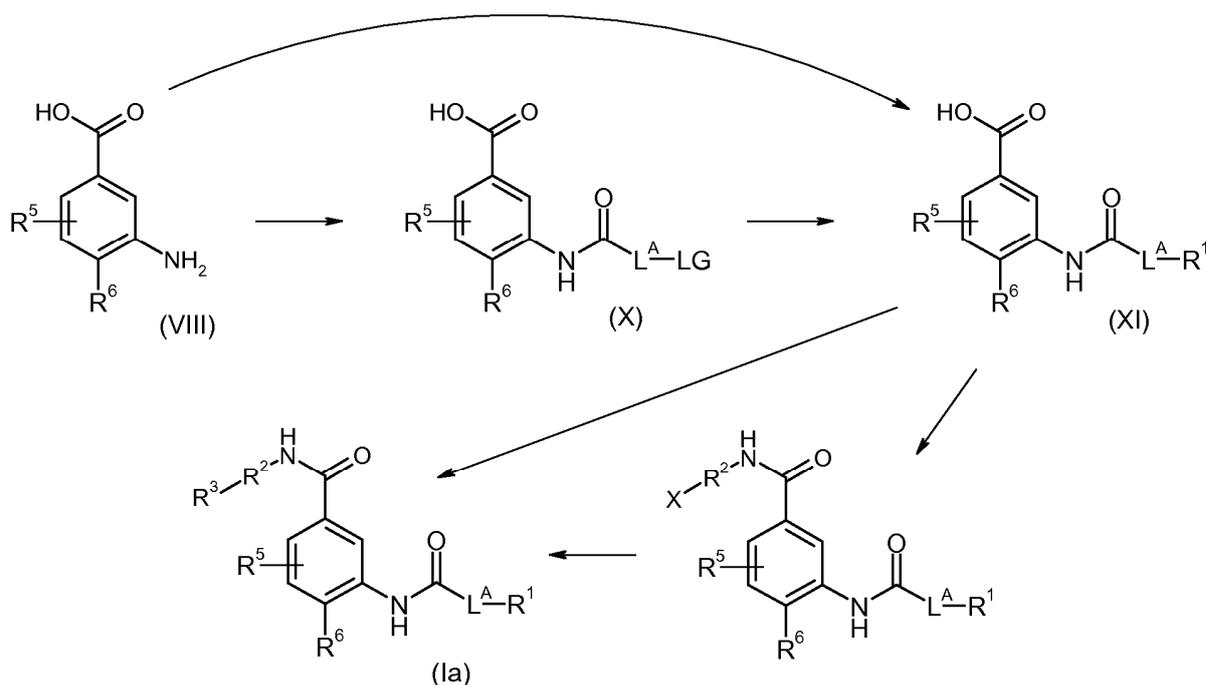


Esquema C: Preparación de compuestos de fórmula (Ia) a partir de derivados de ácido *meta*-aminobenzoico de fórmula (VIII)

La secuencia de etapas sintéticas puede variarse como se indica en el Esquema D, para convertir derivados de ácido *meta*-aminobenzoico de fórmula (VIII), en la que R⁵ y R⁶ son como se han definido para los compuestos de fórmula general (I), en compuestos de fórmula (Ia). Dichos derivados de ácido benzoico de fórmula (VIII) pueden convertirse en compuestos de fórmula (X), en la que LG representa un grupo saliente, preferentemente cloro o bromo, seguido de, por ejemplo, aminólisis de compuestos de fórmula (X) usando reactivos adecuados para la introducción de R¹, ilustrados, pero sin limitación, por aminas secundarias cíclicas adecuadas, para dar compuestos de fórmula (XI). Posteriormente, el grupo carboxi presente en compuestos de fórmula (XI) puede acoplarse con una amina R³R²NH₂, en la que R² y R³ son como se han definido para los compuestos de fórmula general (I), anteriormente, en una reacción de acoplamiento de amida, por ejemplo en presencia de una amina alifática terciaria, tal como *N,N*-diisopropiletilamina y 2,4,6-trióxido de 2,4,6-tripropil-1,3,5,2,4,6-trioxafosfinano (también conocido como T3P), en un disolvente adecuado, tal como *N,N*-dimetilformamida, para proporcionar compuestos de fórmula (Ia).

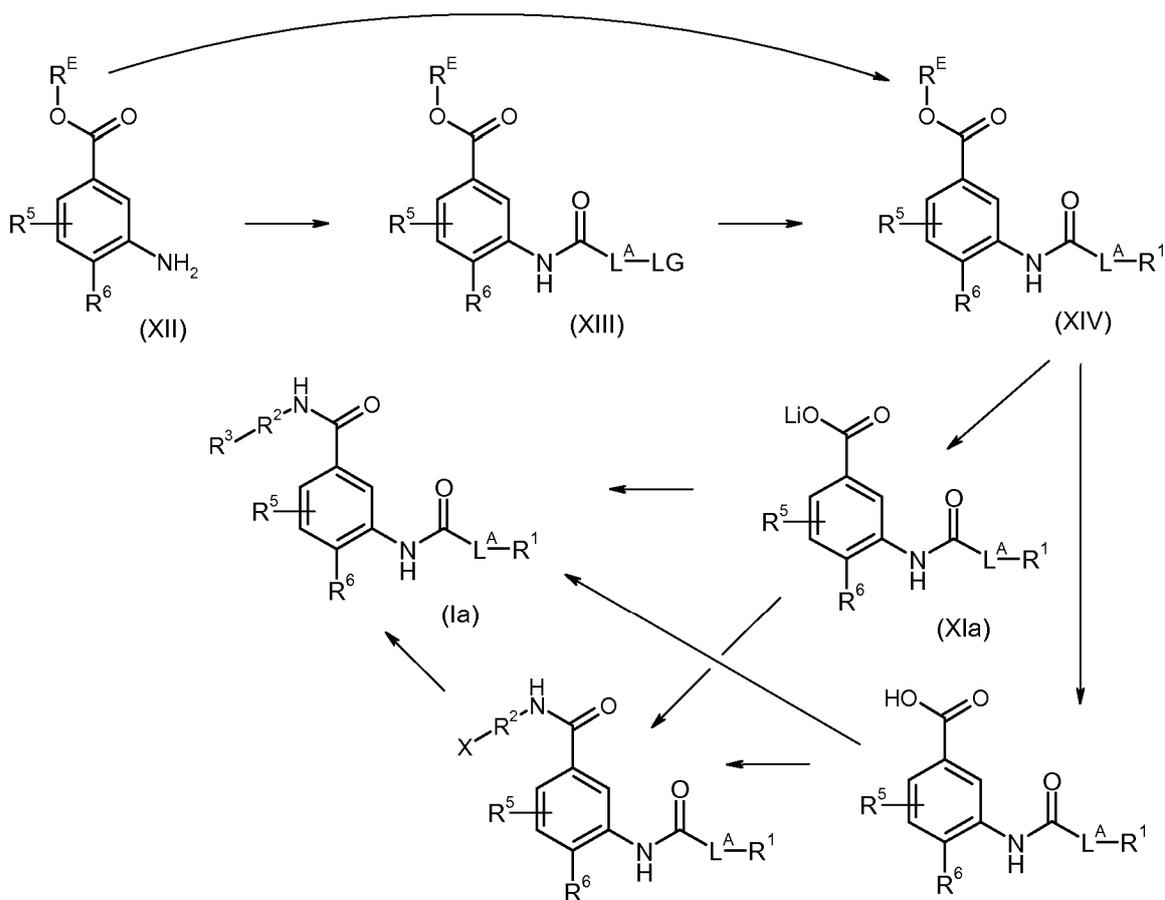
10

15



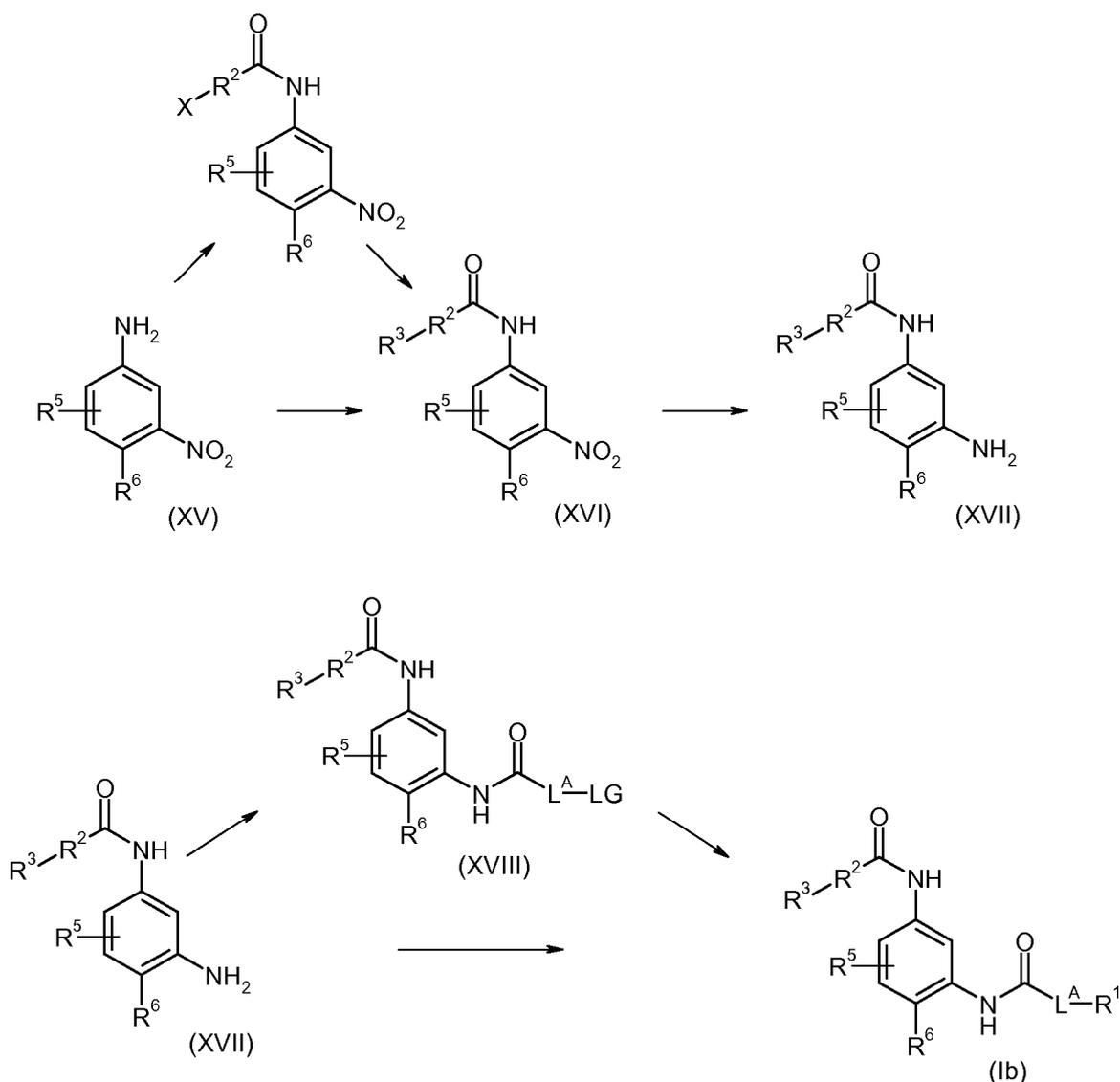
Esquema D: Preparación alternativa de compuestos de fórmula (Ia) a partir de derivados de ácido *meta*-aminobenzoico de fórmula (VIII)

- 5 En lugar de dichos derivados de ácido benzoico de fórmula (VIII), también los análogos de éster correspondientes de fórmula (XII), en la que R^5 y R^6 son como se han definido para los compuestos de fórmula general (I), y en la que R^e representa un grupo alquilo C_1 - C_6 , preferentemente metilo o etilo, pueden emplearse de una manera similar para preparar compuestos de fórmula (Ia), como se indica en el Esquema E. Los ésteres de fórmula (XII) son bien conocidos para el experto en la materia y están disponibles en el mercado en muchos casos. La elaboración de dichos ésteres de ácido benzoico de fórmula (XII) en compuestos de fórmula (XIV), en la que R^1 es como se ha
- 10 definido para los compuestos de fórmula general (I), anteriormente, puede tener lugar mediante compuestos de fórmula (XIII), en la que LG representa un grupo saliente, preferentemente cloro o bromo, y puede realizarse de manera análoga de la descrita en contexto con el Esquema D. Posteriormente, el grupo éster presente en compuestos de fórmula (XIV) puede saponificarse por reacción con, por ejemplo, hidróxido de litio para producir la sal de litio de fórmula (XIa). Después, dicha sal de litio de fórmula (XIa) o el ácido carboxílico correspondiente se
- 15 convierte en compuestos de fórmula (Ia).



Esquema E: Preparación de compuestos de fórmula (Ia) a partir de ésteres de ácido *meta*-aminobenzoico de fórmula (XII)

- 5 Un primer enfoque para compuestos de fórmula (Ib) a partir de derivados de *meta*-nitroanilina de fórmula (XV), en la que R^5 y R^6 son como se han definido para los compuestos de fórmula general (I), anteriormente, se indica en el Esquema F. Dichos derivados de *meta*-nitroanilina de fórmula (XV) son bien conocidos para el experto en la materia y están habitualmente disponibles en el mercado. Estos pueden convertirse en derivados de amida de fórmula (XVI) por ejemplo haciéndolos reaccionar con un cloruro de ácido carboxílico $R^3-R^2-C(=O)Cl$, en la que R^2 y R^3 son como se han definido para los compuestos de fórmula general (I), anteriormente, en presencia de una base adecuada, tal como carbonato potásico, y en un disolvente adecuado, tal como acetonitrilo. Los disolventes básicos, tales como piridina, pueden asumir el papel tanto de una base como de un disolvente, respectivamente. Como alternativa, la conversión de (XV) en (XVI) puede realizarse mediante reacciones de acoplamiento de amida convencionales. El grupo nitro presente en las amidas de fórmula (XVI) puede posteriormente reducirse, por ejemplo por hidrogenación, en presencia de un catalizador adecuado, por ejemplo paladio sobre carbón, para dar los derivados de anilina correspondientes de fórmula (XVII). Después, dichas anilinas de fórmula (XVII) pueden elaborarse en compuestos de fórmula (Ib). Esto puede realizarse directamente haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (XVII) con un ácido carboxílico $HO_2C-L^A-R^1$, en el que L^A y R^1 son como se han definido para los compuestos de fórmula general (I), en una reacción de acoplamiento de amida, por ejemplo en presencia de una amina alifática terciaria, tal como *N,N*-diisopropiletilamina y 2,4,6-trióxido de 2,4,6-tripropil-1,3,5,2,4,6-trioxafosfinano (también conocido como T3P), en un disolvente adecuado, tal como *N,N*-dimetilformamida. Como alternativa, la transformación de anilinas (XVII) en compuestos de fórmula (Ia) puede realizarse por reacción de anilinas (XVII) con reactivos adecuados, tales como $Cl-C(=O)-L^A-LG$, en el que L^A es como se ha definido para los compuestos de fórmula general (I), y LG representa un grupo saliente, preferentemente cloro o bromo, para dar los compuestos correspondientes de fórmula (XVIII), que posteriormente se hacen reaccionar con agentes adecuados para la introducción de R^1 , ilustrados, pero sin limitación, por aminas secundarias cíclicas, para dar compuestos de fórmula (Ib).
- 10
- 15
- 20
- 25

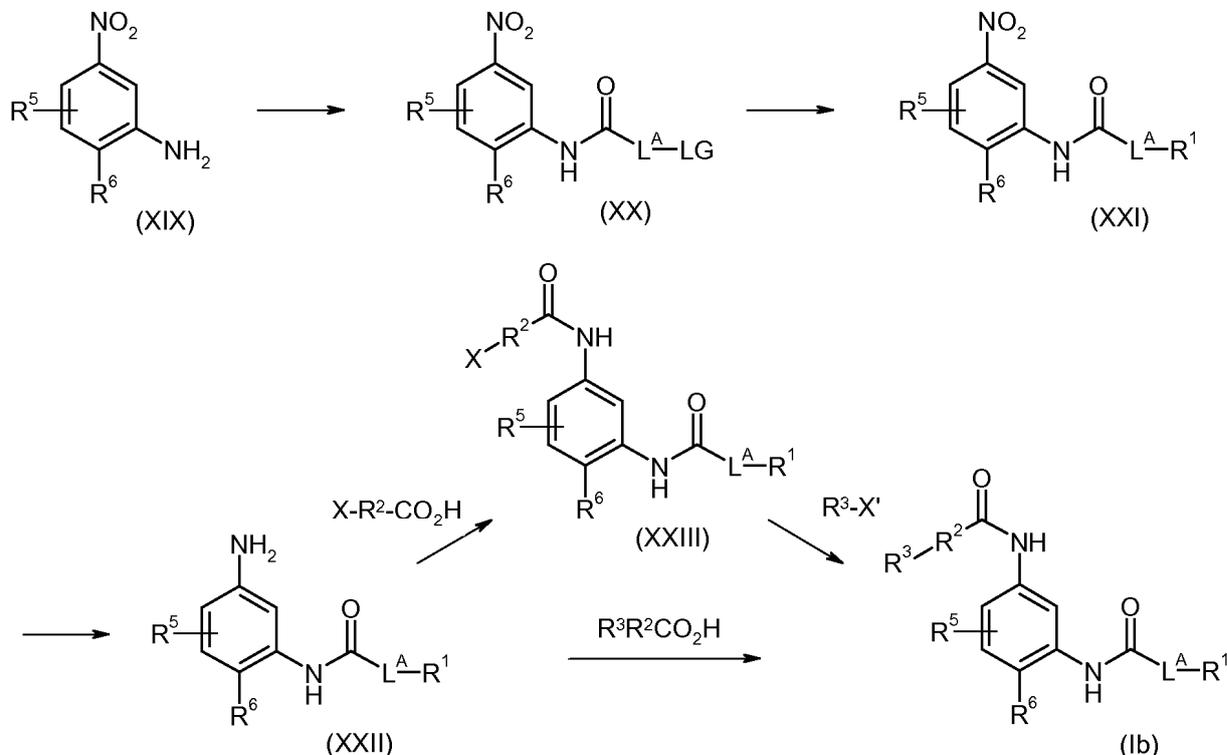


Esquema F: Preparación de compuestos de fórmula (Ib) a partir de derivados de *meta*-nitroanilina de fórmula (XV)

El Esquema G perfila un enfoque complementario al Esquema F como una ruta de síntesis alternativa para compuestos de fórmula (Ib), a partir de derivados de *meta*-nitroanilina de fórmula (XIX), en la que R^5 y R^6 son como se han definido para los compuestos de fórmula general (I), anteriormente, y que se diferencia de los compuestos de fórmula (XV) por la disposición inversa de sus grupos nitro y amino, respectivamente. Dichos derivados de *meta*-nitroanilina de fórmula (XIX) son bien conocidos para el experto en la materia y están habitualmente disponibles en el mercado. Estos pueden convertirse en derivados de amida de fórmula (XX), en la que L^A es como se ha definido para los compuestos de fórmula general (I), anteriormente, y en la que LG representa un grupo saliente, preferentemente cloro o bromo, mediante una reacción con un ácido carboxílico $LG-L^A-CO_2H$, en una reacción de acoplamiento de amida convencional. Posteriormente, dichas amidas de fórmula (XX) pueden convertirse en compuestos de fórmula (XXI), en la que R^1 es como se ha definido para los compuestos de fórmula general (I), anteriormente, usando reactivos adecuados para la introducción de R^1 , ilustrados, pero sin limitación, por aminas secundarias cíclicas. Después, el grupo nitro presente en amidas de fórmula (XXI) se reduce, por ejemplo, por hidrogenación en presencia de un catalizador adecuado, por ejemplo paladio sobre carbón, para dar los derivados de anilina correspondientes de fórmula (XXII). Los compuestos de fórmula (XXII) pueden hacerse reaccionar con un ácido carboxílico $R^3R^2CO_2H$, en el que R^2 y R^3 son como se han definido para los compuestos de fórmula general (I), anteriormente, en una reacción de acoplamiento de amida, por ejemplo en presencia de una amina alifática terciaria, tal como *N,N*-diisopropiletilamina y 2,4,6-trióxido de 2,4,6-tripropil-1,3,5,2,4,6-trioxafosfinano (también conocido como T3P), en un disolvente adecuado, tal como *N,N*-dimetilformamida, para dar compuestos de fórmula (Ib). Los compuestos de fórmula (Ib) también pueden obtenerse por acoplamiento de las anilinas de fórmula (XXII) mencionadas anteriormente con un ácido carboxílico $X-R^2-CO_2H$, en el que R^2 es como se ha definido para los compuestos de fórmula general (I), anteriormente, dando lugar a amidas de fórmula (XXIII). Posteriormente, estas pueden someterse a una reacción de acoplamiento catalizada por paladio, tal como un acoplamiento de Suzuki, con

R³-X', en el que R³ es como se ha definido para los compuestos de fórmula general (I), para formar compuestos de fórmula (Ib), respectivamente. En X-R²-CO₂H y R³-X', ambos grupos X y X' representan que permiten reacciones de acoplamiento catalizadas por paladio, tales como cloro, bromo, yodo, trifluorometilsulfonyloxi, nonaflilo o un ácido borónico o un éster del mismo, con la condición de que si X representa un éster borónico o un éster del mismo, X' represente cloro, bromo, yodo, trifluorometilsulfonyloxi o nonaflilo y similares, o *vice versa*.

5

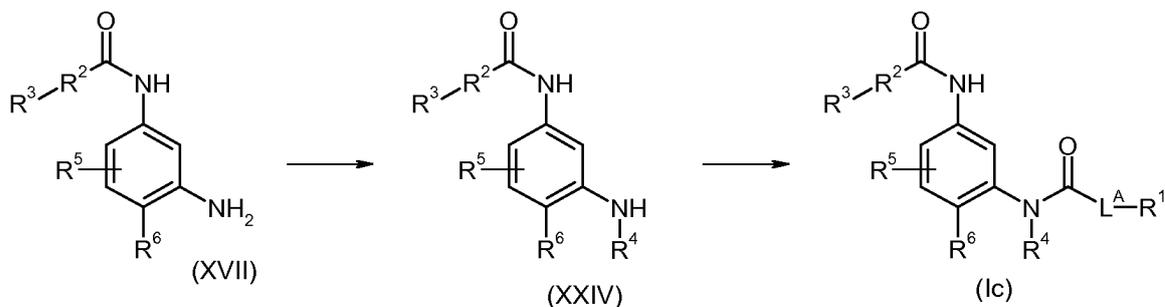


Esquema G: Preparación de compuestos de fórmula (Ib) a partir de derivados de *meta*-nitroanilina de fórmula (XIX)

El Esquema H ilustra la introducción de grupos R⁴ diferentes de hidrógeno. Para poder hacerlo, las anilinas primarias de fórmula (XVII), en la que L^A, R¹, R², R³, R⁵ y R⁶ son como se han definido para los compuestos de fórmula general (I), *anteriormente*, y que pueden prepararse de acuerdo con el Esquema F, pueden convertirse en anilinas secundarias de fórmula (XXIV), en la que R⁴ es como se ha definido para los compuestos de fórmula general (I), *anteriormente*, pero diferente de hidrógeno. Esto puede realizarse por diversos procedimientos conocidos para el experto en la materia, tales como una aminación reductora con un aldehído adecuado para conferir R⁴, por ejemplo benzaldehído para R⁴ = bencilo, en presencia de un reactivo de borohidruro adecuado, tal como triacetoxiborohidruro sódico, y en presencia de un ácido adecuado, tal como ácido acético, en un disolvente adecuado, tal como un hidrocarburo clorado, preferentemente diclorometano. Posteriormente, los compuestos resultantes de fórmula (XXIV) se elaboran en compuestos de fórmula (Ic), en la que L^A, R¹, R², R³, R⁴, R⁵ y R⁶ son como se han definido para los compuestos de fórmula general (I), *anteriormente*, con la condición de que R⁴ sea distinto de hidrógeno.

10

15



20

Esquema H: Preparación de compuestos de fórmula (Ic) a partir de derivados de anilina de fórmula (XVII)

Pueden obtenerse detalles adicionales (condiciones de reacción, disolventes adecuados, etc.) de la sección experimental posterior.

En el presente texto, en particular en la Sección Experimental, para la síntesis de intermedios y de ejemplos de la presente invención, cuando un compuesto se menciona como una forma de sal con la base o ácido correspondiente, la composición estequiométrica exacta de dicha forma de sal, según se obtiene mediante el procedimiento de preparación y/o purificación respectivo, es, en la mayoría de los casos, desconocida.

- 5 A menos que se especifique lo contrario, los sufijos de nombres químicos o fórmulas estructurales tales como "clorhidrato", "trifluoroacetato", "sal sódica" o "x HCl", "x CF₃COOH", "x Na+", por ejemplo, no deben interpretarse como una especificación estequiométrica, sino únicamente como una forma de sal.

- 10 Esto se aplica de manera análoga a casos en los que los intermedios sintéticos o compuestos de ejemplo o sales de los mismos se han obtenido, mediante los procedimientos de preparación y/o purificación descritos, en forma de solvatos, tales como hidratos con una composición estequiométrica desconocida (si se define).

Sección experimental

La siguiente tabla enumera las abreviaturas usadas en este párrafo y en la sección de ejemplos.

Abreviatura	Significado
anh	anhidro
a	señal ancha (en datos de RMN)
d	día (s)
DAD	Detector de matriz de diodos
DCM	diclorometano
DME	1,2-dimetoxietano
DMF	N,N-dimetilformamida
DMSO	dimetilsulfóxido
ELSD	Detector de dispersión de luz evaporativa
IEN	ionización con electronebulización
EtOAc	acetato de etilo
h	hora
HPLC, CL	cromatografía líquida de alto rendimiento
m/z	proporción masa a carga (en espectro de masas)
mc	multiplete centrado
MeOH	metanol
min	Minuto
MPLC	cromatografía líquida de media presión
EM	espectroscopía de masas
neg	negativo
RMN	resonancia magnética nuclear
PE	éter de petróleo
pos	positivo
ppm	desplazamiento químico y en partes por millón
PYBOP	hexafluorofosfato de (1H-benzotriazol-1-iloxi)(tripirrolidin-1-il)fosfonio
Tr	tiempo de retención
ta	temperatura ambiente
THF	tetrahidrofurano
TLC	cromatografía de capa fina

Procedimientos:

Procedimiento 1:

- 15 Instrumento: Waters Acquity UPLC-MS SQD; columna: Acquity UPLC BEH C18, 1,7, 50 x 2,1 mm; Eluyente A: agua + ácido fórmico al 0,05 % vol. (98 %), Eluyente B: acetonitrilo + ácido fórmico al 0,05 % vol. (98 %); gradiente: de 0-1,6 min de B al 1-99 %, de 1,6-2,0 min de B al 99 %; tasa 0,8 ml/min; temperatura: 60 °C; exploración DAD: 210-400

nm; ELSD.

Procedimiento 2:

5 Instrumento: Waters Autopurificationsystem SQD; columna: Waters XBrigde C18, 5 μ , 100 x 30 mm; gradiente de agua + ácido fórmico al 0,1 % vol. (99 %)/acetonitrilo; temperatura: temperatura ambiente; inyección: 2500 μ l; exploración DAD: 210-400 nm.

Procedimiento 3:

Instrumento: Waters Acquity UPLC-MS SQD; columna: Acquity UPLC BEH C18, 1,7, 50 x 2,1 mm; Eluyente A: agua + amoniaco al 0,2 % vol. (32 %), Eluyente B: acetonitrilo; gradiente: de 0-1,6 min de B al 1-99 %, de 1,6-2,0 min de B al 99 %; tasa 0,8 ml/min; temperatura: 60 °C; exploración DAD: 210-400 nm; ELSD.

10 **Procedimiento 4:**

Instrumento: Waters Acquity UPLC-MS SQD; columna: Acquity UPLC BEH C18, 1,7, 50 x 2,1 mm; Eluyente A: agua + ácido fórmico al 0,1 % vol. (99 %), Eluyente B: acetonitrilo; gradiente: de 0-1,6 min de B al 1-99 %, de 1,6-2,0 min de B al 99 %; tasa 0,8 ml/min; temperatura: 60 °C; exploración DAD: 210-400 nm; ELSD.

Procedimiento 5:

15 Instrumento: Waters Autopurificationsystem SQD; columna: Waters XBrigde C18, 5 μ , 100 x 30 mm; gradiente de agua + amoniaco al 0,2 % vol. (32 %)/acetonitrilo; temperatura: temperatura ambiente; inyección: 2500 μ l; exploración DAD: 210-400 nm.

Procedimiento 6:

20 Instrumento: Polarímetro JASCO P2000; longitud de onda 589 nm; temperatura: 20 °C; tiempo de integración 10 s; longitud del recorrido 100 mm.

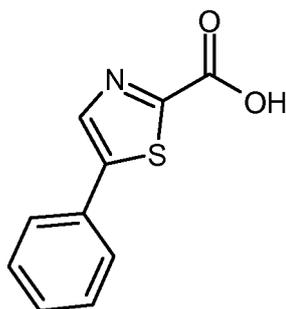
Procedimiento 7:

25 Instrumento: Acquity UPLC de Waters; detector de masas: LCT de Micromass (ahora Waters); columna: Kinetex C18 de Phenomenex, 50 x 2,1 mm, partícula de 2,6 μ m, 60 °C; disolvente: A: agua + ácido fórmico al 0,05 %; B: acetonitrilo + ácido fórmico al 0,05 %; inyección: 0,5 μ l; tasa: 1,3 ml/min; gradiente 99 % de A, 1 % de B hasta 1,9 min, lineal a 1 % de A, 99 % de B; 1,9 -2,10 min sin cambios; hasta 2,20 min vuelta a 99 % de A, 1 % de B.

Intermedios

Intermedio 1

ácido 5-fenil-1,3-tiazol-2-carboxílico

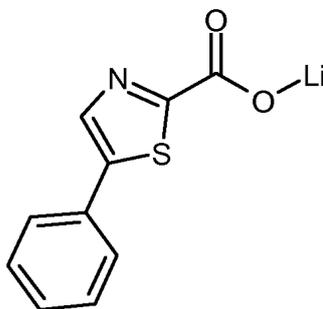


30 Se dispusieron 500 mg (2,14 mmol) de 5-fenil-1,3-tiazol-2-carboxilato de etilo en 4,4 ml de dioxano, se añadió una solución de 103 mg (4,29 mmol) de hidróxido de litio en 2,6 ml de agua a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 5 h a temperatura ambiente. Después, se añadieron agua y una solución acuosa 2 N de cloruro de hidrógeno hasta que se alcanzó un pH ácido de 1,5-2. Tras agitar durante 15 minutos, el precipitado se retiró por filtración, se lavó con agua y se secó. Se obtuvieron 360 mg del compuesto del título en forma de una mezcla del ácido libre y su sal de litio.

35 CL-EM (Procedimiento 4): T_r = 0,85 min; EM (IENpos): m/z = 206 $[M+H]^+$.

Intermedio 2

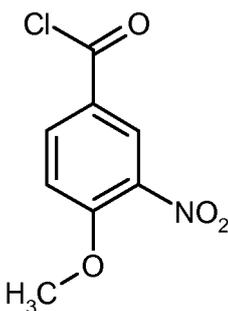
5-fenil-1,3-tiazol-2-carboxilato de litio



5 A una solución de 5-fenil-1,3-tiazol-2-carboxilato de etilo (500 mg, 2,14 mmol) en dioxano (4,4 ml) se le añadió una solución de hidróxido de litio (103 mg, 4,29 mmol, 2,0 equiv.) en agua (2,6 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 4 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró a presión reducida y se lavó con CH_2Cl_2 (10 ml). La fase acuosa resultante se concentró a sequedad a presión reducida para dar 5-fenil-1,3-tiazol-2-carboxilato de litio, que se usó sin purificación adicional.

Intermedio 3

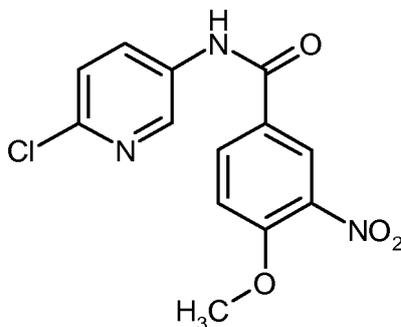
10 cloruro de 4-metoxi-3-nitrobenzoílo



15 Se agitaron 3,00 g (15,2 mmol) de ácido 4-metoxi-3-nitrobenzoico en 20 ml de diclorometano a temperatura ambiente. Se añadieron 59 μl (0,76 mmol) de DMF y 2,66 ml (30,4 mmol) de cloruro de oxalilo y la mezcla se agitó durante 2 h más a 50 °C después de haberse detenido la formación de gas. Se añadieron 1,33 ml (15,2 mmol) de cloruro de oxalilo y la mezcla se agitó durante 6 h a 50 °C. Después, los disolventes se evaporaron y el material restante se dispuso en 20 ml de diclorometano a temperatura ambiente. Se añadieron 59 μl (0,76 mmol) de DMF y 2,66 ml (30,4 mmol) de cloruro de oxalilo y la mezcla se agitó durante 2 h más a 50 °C después de haberse detenido la formación de gas. Después de concentración, se obtuvieron 3,25 g de material de partida, que se usaron sin purificación adicional.

Intermedio 4

N-(6-cloropiridin-3-il)-4-metoxi-3-nitrobenzamida



25 Se agitaron 1,94 g (15,1 mmol) de 6-cloropiridin-3-amina y 3,15 ml (22,6 mmol) de trietilamina en 100 ml de THF a temperatura ambiente. Se añadieron una solución de 3,25 g (15,1 mmol) del compuesto del intermedio 3 en 50 ml de THF y 50 ml de THF y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se vertió en agua y se añadió acetato de etilo. Los disolventes orgánicos se evaporaron y el precipitado en la fase acuosa restante se

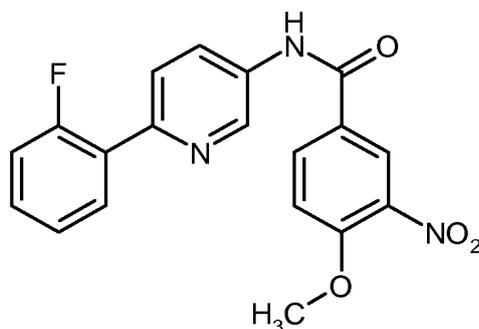
retiró por filtración, se lavó con agua y etanol y se secó. Se obtuvieron 4,30 g (87 % del teórico) del compuesto del título, que se usaron sin purificación adicional.

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 4,03 (s, 3H), 7,55 (dd, 2H), 8,21 -8,33 (m, 2H), 8,55 (d, 1H), 8,77 (d, 1H), 10,68 (s, 1H).

5 CL-EM (Procedimiento 4): T_r = 1,06 min; EM (IENpos): m/z = 308 [M+H]⁺.

Intermedio 5

N-[6-(2-fluorofenil)piridin-3-il]-4-metoxi-3-nitrobenzamida

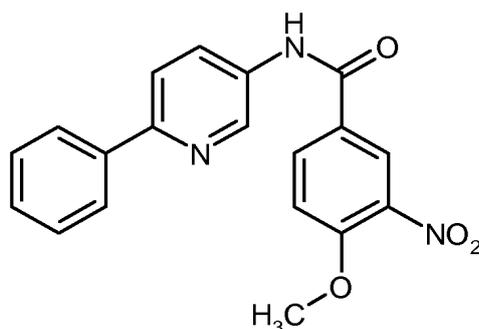


10 Se dispusieron 4,25 g (13,8 mmol) del compuesto del intermedio 4 en 140 ml de THF desgasificado en una atmósfera de argón a temperatura ambiente. Se añadieron 2,90 g (20,7 mmol) de ácido (2-fluorofenil)borónico, 326 mg (0,41 mmol) de cloro(2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-trisisopropil-1,1'-bifenil)[2-(2'-amino-1,1'-bifenil)paladio (II) y 55,2 ml (27,6 mmol) de una solución acuosa desgasificada 0,5 M de fosfato potásico y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se vertió en agua y se añadió diclorometano. Los disolventes orgánicos se evaporaron y el precipitado en la fase acuosa restante se retiró por filtración, se lavó con agua y etanol y se secó. Se obtuvieron 5,07 g (98 % del teórico) del compuesto del título, que se usaron sin purificación adicional.

15 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 4,03 (s, 3H), 7,29 -7,38 (m, 2H), 7,41 -7,52 (m, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,84 (dd, 1H), 7,91 -8,03 (m, 1H), 8,26 -8,37 (m, 2H), 8,58 (d, 1H), 9,06 (d, 1H), 10,69 (s, 1H).
CL-EM (Procedimiento 1): T_r = 1,19 min; EM (IENpos): m/z = 368 [M+H]⁺.

Intermedio 6

20 4-metoxi-3-nitro-N-(6-fenilpiridin-3-il)benzamida

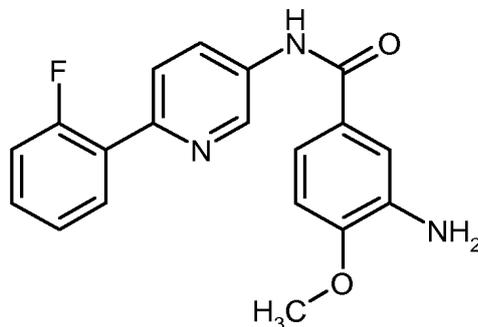


25 Se agitaron 2,55 g (15,0 mmol) de 6-fenilpiridin-3-amina y 3,13 ml (22,5 mmol) de trietilamina en 100 ml de THF a temperatura ambiente. Se añadió una solución de 3,23 g (15,0 mmol) del compuesto del intermedio 3 en 50 ml de THF y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se vertió en agua y se añadió acetato de etilo. Los disolventes orgánicos se evaporaron y el precipitado en la fase acuosa restante se retiró por filtración, se lavó con agua y etanol y se secó. Se obtuvieron 5,08 g (96 % del teórico) del compuesto del título, que se usaron sin purificación adicional.

30 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 4,03 (s, 3H), 7,36 -7,61 (m, 4H), 8,01 (d, 1H), 8,05 -8,12 (m, 2H), 8,24 -8,37 (m, 2H), 8,58 (d, 1H), 9,01 (d, 1H), 10,65 (s, 1H).
CL-EM (Procedimiento 4): T_r = 1,18 min; EM (IENpos): m/z = 350 [M+H]⁺.

Intermedio 7

3-amino-N-[6-(2-fluorofenil)piridin-3-il]-4-metoxibenzamida

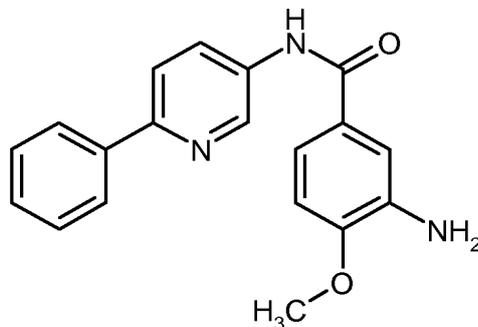


5 Se dispusieron 5,00 g (13,6 mmol) del compuesto del intermedio 5 en 150 ml de THF y se enfriaron a 0 °C. Se añadieron 92,6 ml (109 mmol) de una solución acuosa al 10 % de cloruro de hidrógeno que contenía un 15 % de tricloruro de titanio (III) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se añadieron 200 ml de THF y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 días. Se añadieron 200 ml de THF y 92,6 ml (109 mmol) de una solución acuosa al 10 % de cloruro de hidrógeno que contenía un 15 % de tricloruro de titanio (III) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se añadieron 92,6 ml (109 mmol) de una solución acuosa al 10 % de cloruro de hidrógeno que contenía un 15 % de tricloruro de titanio (III) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se añadió diclorometano, el pH se ajustó a un valor de 10 mediante la adición de una solución acuosa 2 N de hidróxido sódico y la mezcla se agitó durante 2 h. Después de la filtración y la separación de la fase orgánica y acuosa, la fase acuosa se extrajo con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron. Se obtuvieron 4,67 g del compuesto del título y se usaron sin purificación adicional.

10 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 3,85 (s, 3H), 4,96 (s, 2 H), 6,90 -6,95 (m, 1H), 7,26 -7,36 (m, 4H), 7,41 -7,49 (m, 1H), 7,79 (dd, 1H), 7,91 -8,01 (m, 1H), 8,30 (dd, 1H), 9,05 (d, 1H), 10,29 (s, 1H).
 15 CL-EM (Procedimiento 1): T_r = 1,02 min; EM (IENpos): m/z = 338 [M+H]⁺.

Intermedio 8

20 3-amino-4-metoxi-N-(6-fenilpiridin-3-il)benzamida

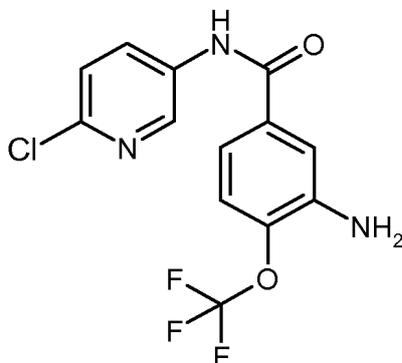


25 Se dispusieron 5,00 g (14,3 mmol) del compuesto del intermedio 6 en 150 ml de THF y se enfriaron a 0 °C. Se añadieron 97,3 ml (115 mmol) de una solución acuosa al 10 % de cloruro de hidrógeno que contenía un 15 % de tricloruro de titanio (III) y después de la evaporación de 200 ml más de THF, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se añadieron 200 ml de THF y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 días. Se añadieron 400 ml de THF y 48,7 ml (57,3 mmol) de una solución acuosa al 10 % de cloruro de hidrógeno que contenía un 15 % de tricloruro de titanio (III) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se neutralizó mediante la adición de bicarbonato sódico sólido, se saturó con cloruro sódico y se agitó con 600 ml de una mezcla 1:1 de THF y acetato de etilo durante 2 h. El precipitado se retiró por filtración. Se añadió diclorometano al precipitado, el pH se ajustó a un valor de 10 mediante la adición de una solución acuosa 2 N de hidróxido sódico y la mezcla se agitó durante 2 h. Después de la filtración y la separación de la fase orgánica y acuosa, la fase acuosa se extrajo con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron. Se obtuvieron 1,90 g del compuesto del título (42 % del teórico) y se usaron sin purificación adicional.

35 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 3,85 (s, 3H), 4,98 (s, 2 H), 6,89 -6,97 (m, 1H), 7,23 -7,31 (m, 2H), 7,35 -7,44 (m, 1H), 7,44 -7,53 (m, 2H), 7,96 (d, 1H), 8,02 -8,12 (m, 2H), 8,29 (dd, 1H), 9,00 (d, 1H), 10,26 (s, 1H).
 CL-EM (Procedimiento 1): T_r = 0,97 min; EM (IENpos): m/z = 320 [M+H]⁺.

Intermedio 9

3-amino-N-(6-cloropiridin-3-il)-4-(trifluorometoxi)benzamida



5 Una mezcla de ácido 3-amino-4-(trifluorometoxi)benzoico (10,2 g, 46,1 mmol), que puede sintetizarse de acuerdo con el procedimiento desvelado en la página 213 del documento WO2008/75064A1, y 6-cloropiridin-3-amina (11,9 g, 92,3 mmol, 2,0 equiv.) en DMF (325 ml) se trató con anhídrido propanofosfónico (50 %, 54 ml, 92,3 mmol, 2,0 equiv.), seguido de diisopropiletilamina (40 ml, 230,6 mmol, 5,0 equiv.). La mezcla resultante se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 24 h. La solución resultante se concentró a presión reducida hasta que comenzó a formarse un precipitado (retirada de aproximadamente 50 ml). La mezcla resultante se trató con agua (100 ml). Los

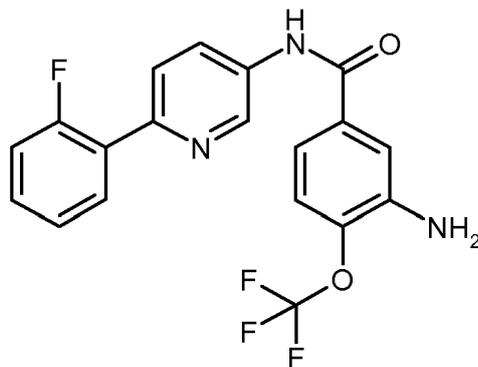
10 sólidos resultantes se separaron, se lavaron con agua y se secaron a 50 °C a presión reducida para dar 3-amino-N-(6-cloropiridin-3-il)-4-(trifluorometoxi)benzamida (10,0 g, 65 %).

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 5,63 (s a, 2H), 7,09 (dd, J = 2,3, 8,5 Hz, 1H), 7,23 (ddm, J = 1,3, 8,5 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 8,18 (dd, J = 2,6, 8,9 Hz, 1H), 8,72 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 10,47 (s, 1H).

15 CL-EM (Procedimiento 3): T_r = 1,11 min; EM (IENpos): m/z = 332 ([M+H]⁺, 100 %); EM (IENneg): m/z = 330 ([M-H]⁻, 100 %).

Intermedio 10

3-amino-N-[6-(2-fluorofenil)piridin-3-il]-4-(trifluorometoxi)benzamida



20 En un matraz se añadió 3-amino-N-(6-cloropiridin-3-il)-4-(trifluorometoxi)benzamida (preparada de manera análoga a la descrita en el intermedio 9, 5,0 g, 15,1 mmol), ácido (2-fluorofenil)borónico (3,2 g, 22,6 mmol, 1,5 equiv.), carbonato potásico (4,2 g, 30,1 mmol, 2,0 equiv.) y una mezcla de DME/agua (3:1, 150 ml). La suspensión resultante se purgó con argón, se trató con complejo de cloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) CH₂Cl₂ (Pd(dppf)Cl₂-CH₂Cl₂, 0,62 g, 0,75 mmol, 5,0 %mol) y se cerró herméticamente. La mezcla resultante se agitó en un

25 matraz cerrado herméticamente a 90 °C durante 12 h, después se enfrió a temperatura ambiente. En paralelo, se ejecutó una segunda reacción con 3-amino-N-(6-cloropiridin-3-il)-4-(trifluorometoxi)benzamida (preparada de manera análoga a la descrita en el intermedio 9, 5,0 g, 15,1 mmol). Las mezclas de reacción combinadas se vertieron sobre agua helada (200 ml) y se extrajeron con acetato de etilo (3 x 100 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución saturada de NaCl (100 ml), se secaron (Na₂SO₄ anh.) y se concentraron a presión reducida. El

30 material resultante se recristalizó en etanol para dar 3-amino-N-[6-(2-fluorofenil)piridin-3-il]-4-(trifluorometoxi)benzamida (3,5 g, 29 %).

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 5,67 (s, 2H), 7,12 (dd, J = 2,1, 8,3 Hz, 1H), 7,21-7,33 (m, 3H), 7,35 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,39-7,47 (m, 1H), 7,78 (dd, J = 1,9, 8,5 Hz, 1H), 7,92 (td, J = 1,7, 8,1 Hz, 1H), 8,25 (dd, J = 2,5, 8,7 Hz, 1H), 9,00 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 10,50 (s, 1H).

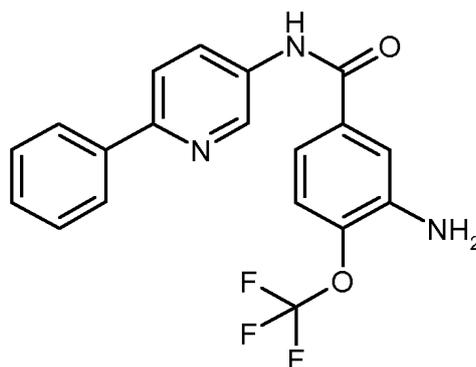
CL-EM (Procedimiento 3): $T_r = 1,23$ min; EM (IENpos): $m/z = 392$ ($[M+H]^+$, 70 %); EM (IENneg): $m/z = 390$ ($[M-H]^-$, 100 %).

Las aguas madre de la cristalización se concentraron a sequedad a presión reducida para dar 3-amino-N-[6-(2-fluorofenil)piridin-3-il]-4-(trifluorometoxi)benzamida adicional (aproximadamente un 92 % pura (HPLC), 8,2 g, 69 %). Este material se usó en reacciones posteriores sin purificación adicional.

5

Intermedio 11

3-amino-N-(6-fenilpiridin-3-il)-4-(trifluorometoxi)benzamida



En un matraz se añadió 3-amino-N-(6-cloropiridin-3-il)-4-(trifluorometoxi)benzamida (preparada de manera análoga a la descrita en el intermedio 9, 2,50 g, 7,5 mmol), ácido fenilborónico (1,38 g, 11,3 mmol, 1,5 equiv.), carbonato potásico (2,1 g, 15,1 mmol, 2,0 equiv.) y una mezcla de DME/agua (3:1, 75 ml). La suspensión resultante se purgó con argón, se trató con complejo de cloruro de [1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno]paladio (II) CH_2Cl_2 (0,15 g, 0,19 mmol, 2,5 %mol) y se cerró herméticamente. La mezcla resultante se agitó en un matraz cerrado herméticamente a 90 °C durante 16 h, después se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió en agua enfriada con hielo (75 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución saturada de NaCl (50 ml), se secaron (Na_2SO_4 anh.) y se concentraron a presión reducida. El material resultante se recrystalizó en metanol para dar 3-amino-N-[6-(2-fluorofenil)piridin-3-il]-4-(trifluorometoxi)benzamida (1,2 g, 41 %).

10

15

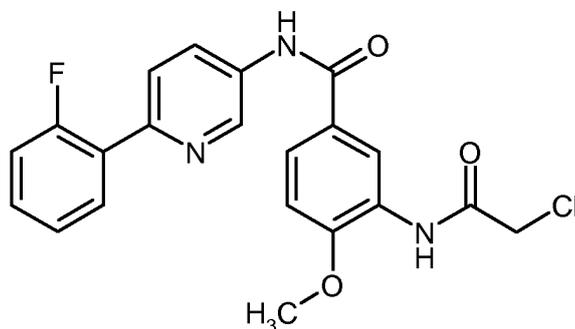
RMN 1H (300 MHz, $DMSO-d_6$): δ [ppm] = 5,71 (s, 2H), 7,15 (dd, 1H), 7,27 (dd, 1H), 7,34 -7,53 (m, 4H), 7,98 (d, 1H), 8,02 -8,11 (m, 2H), 8,28 (dd, 1H), 8,99 (d, 1H), 10,50 (s, 1H).

20

CL-EM (Procedimiento 3): $T_r = 1,25$ min; EM (IENpos): $m/z = 374$ ($[M+H]^+$, 100 %); EM (IENneg): $m/z = 372$ ($[M-H]^-$, 100 %).

Intermedio 12

3-[(cloroacetil)amino]-N-[6-(2-fluorofenil)piridin-3-il]-4-metoxibenzamida



25

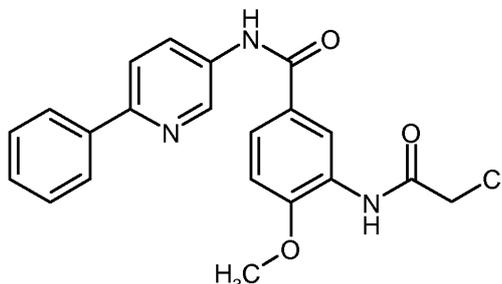
Se dispusieron 500 mg (1,48 mmol) del compuesto del intermedio 7 en 10 ml de tolueno, se añadieron 0,24 ml (2,96 mmol) de cloruro de cloroacetilo y la mezcla se agitó durante 2 h a 100 °C. Después de concentración, se obtuvieron 593 mg de material de partida, que se usaron sin purificación adicional.

CL-EM (Procedimiento 1): $T_r = 1,14$ min; EM (IENpos): $m/z = 414$ $[M+H]^+$.

30

Intermedio 13

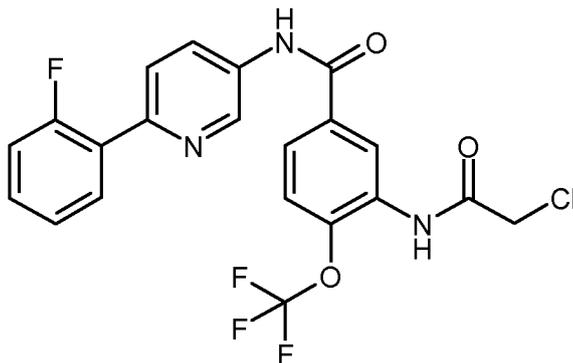
3-[(cloroacetil)amino]-4-metoxi-N-(6-fenilpiridin-3-il)benzamida



5 A una solución de 3-amino-4-metoxi-N-(6-fenilpiridin-3-il)benzamida (preparada de manera análoga a la descrita en el intermedio 8, 0,50 g, 1,57 mmol) y piridina (0,27 ml, 3,29 mmol, 2,1 equiv.) en CH₂Cl₂ (9 ml) a 0 °C se añadió gota a gota cloruro de cloroacetilo (0,13 ml, 1,64 mmol, 1,05 equiv.). La mezcla resultante se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó a esa temperatura durante 5 h. El material resultante se concentró a presión reducida para dar 3-[(cloroacetil)amino]-4-metoxi-N-(6-fenilpiridin-3-il)benzamida impura (0,75 g). Este material se usó en reacciones posteriores sin purificación adicional.

Intermedio 14

3-[(cloroacetil)amino]-N-[6-(2-fluorofenil)piridin-3-il]-4-(trifluorometoxi)benzamida

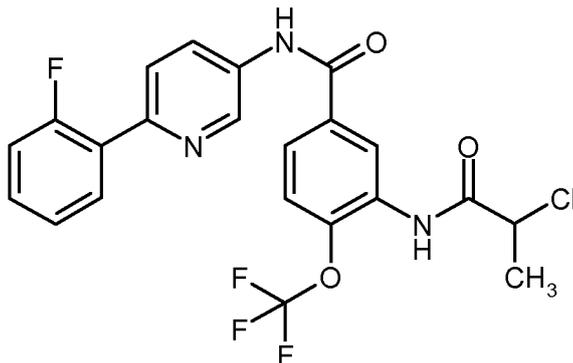


15 A una solución de 3-amino-N-[6-(2-fluorofenil)piridin-3-il]-4-(trifluorometoxi)benzamida (preparada de manera análoga a la descrita en el intermedio 10, 1,08 g, 2,76 mmol) y piridina (0,47 ml, 5,80 mmol, 2,1 equiv.) en CH₂Cl₂ (20 ml) a 0 °C se añadió gota a gota cloruro de cloroacetilo (0,23 ml, 2,90 mmol, 1,05 equiv.). La mezcla resultante se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó a esa temperatura durante 12 h. La mezcla resultante se concentró a presión reducida para dar 3-[(cloroacetil)amino]-N-[6-(2-fluorofenil)piridin-3-il]-4-(trifluorometoxi)benzamida impura (1,75 g). Este material se usó en reacciones posteriores sin purificación adicional.

20 CL-EM (Procedimiento 3): T_r = 1,28 min; EM (IENpos): m/z = 468 ([M+H]⁺, 30 %), 935 ([2M+H]⁺, 10 %); EM (IENneg): m/z = 466 ([M-H]⁻, 100 %).

Intermedio 15

3-[(2-cloropropanoil)amino]-N-[6-(2-fluorofenil)piridin-3-il]-4-(trifluorometoxi)benzamida

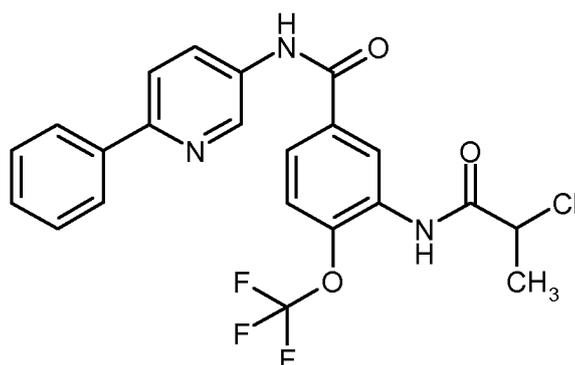


5 A una solución de 3-amino-N-[6-(2-fluorofenil)piridin-3-il]-4-(trifluorometoxi)benzamida (preparada de manera análoga a la descrita en el intermedio 10, 0,50 g, 1,28 mmol) y piridina (0,22 ml, 2,68 mmol, 2,1 equiv.) en CH₂Cl₂ (7,5 ml) a 0 °C se añadió gota a gota cloruro de 2-cloropropanoilo (0,13 ml, 1,34 mmol, 1,05 equiv.). La mezcla resultante se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó a esa temperatura durante 12 h. La mezcla resultante se concentró a presión reducida para dar 3-[(2-cloropropanoil)amino]-N-[6-(2-fluorofenil)piridin-3-il]-4-(trifluorometoxi)benzamida impura (0,62 g). Este material se usó en reacciones posteriores sin purificación adicional.

CL-EM (Procedimiento 3): T_r = 1,34 min; EM (IENpos): m/z = 443 ([M+H]⁺, 20 %); EM (IENneg): m/z = 480 ([M-H]⁻, 100 %).

Intermedio 16

10 3-[(2-cloropropanoil)amino]-N-(6-fenilpiridin-3-il)-4-(trifluorometoxi)benzamida

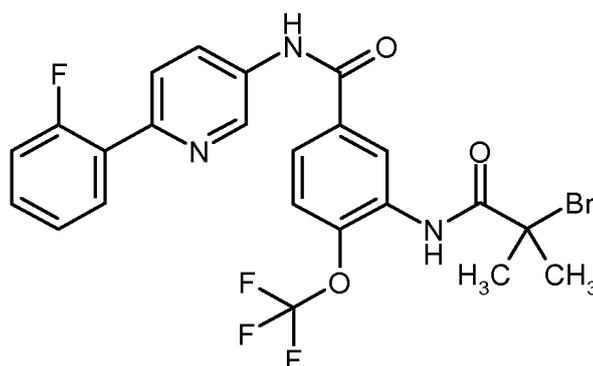


15 A una solución de 3-amino-N-(6-fenilpiridin-3-il)-4-(trifluorometoxi)benzamida (preparada de manera análoga a la descrita en el intermedio 11,535 mg, 1,43 mmol) y piridina (0,24 ml, 3,01 mmol, 2,1 equiv.) en CH₂Cl₂ (8,4 ml) a 0 °C se añadió gota a gota cloruro de 2-cloropropanoilo (0,15 ml, 1,51 mmol, 1,05 equiv.). La mezcla resultante se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó a esa temperatura durante 12 h. La mezcla resultante se concentró a presión reducida para dar 3-[(2-cloropropanoil)amino]-N-(6-fenilpiridin-3-il)-4-(trifluorometoxi)benzamida impura (0,81 g). Este material se usó en reacciones posteriores sin purificación adicional.

CL-EM (Procedimiento 1): T_r = 1,33 min; EM (IENpos): m/z = 464 ([M+H]⁺, 100 %), 927 ([2M+H]⁺, 10 %); EM (IENneg): m/z = 462 ([M-H]⁻, 100 %).

20 **Intermedio 17**

3-[(2-bromo-2-metilpropanoil)amino]-N-[6-(2-fluorofenil)piridin-3-il]-4-(trifluorometoxi)benzamida



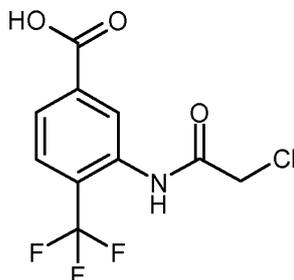
25 Se dispusieron 500 mg (1,28 mmol) del compuesto del intermedio 10 y 114 μl (1,41 mmol) de piridina en 5 ml de diclorometano. Se añadieron 308 mg (1,34 mmol) de bromuro de 2-bromo-2-metilpropanoilo a 0 °C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se añadió agua y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo dos veces con diclorometano y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron. Se obtuvieron 720 mg del compuesto del título, que se usaron sin purificación adicional.

CL-EM (Procedimiento 4): T_r = 1,44 min; EM (IENpos): m/z = 540 [M+H]⁺.

30

Intermedio 18

ácido 3-[(cloroacetil)amino]-4-(trifluorometil)benzoico

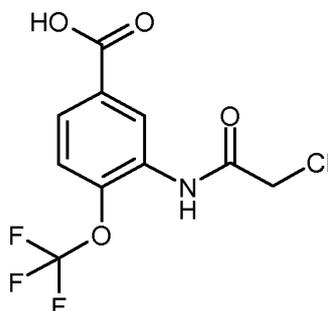


5 A una solución de ácido 3-amino-4-(trifluorometil)benzoico (2,50 g, 12,19 mmol) y piridina (2,07 ml, 25,6 mmol, 2,1 equiv.) en CH₂Cl₂ (50 ml) a 0 °C se añadió gota a gota cloruro de cloroacetilo (1,02 ml, 12,80 mmol, 1,05 equiv.). La mezcla resultante se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó a esa temperatura durante 5 h. La solución resultante se trató con una mezcla de CH₂Cl₂/isopropanol (4:1, 50 ml). La solución resultante se lavó con una solución acuosa 1 N de HCl (50 ml), se secó (MgSO₄ anh.) y se concentró a presión reducida para dar ácido 3-[(cloro-acetil)amino]-4-(trifluorometil)benzoico impuro (3,83 g). Este material se usó en reacciones posteriores sin purificación adicional.

10 CL-EM (Procedimiento 3): T_r = 0,89 min; EM (IENpos): m/z = 282 ([M+H]⁺, 100 %); EM (IENneg): m/z = 280 ([M-H]⁻, 100 %).

Intermedio 19

ácido 3-[(cloroacetil)amino]-4-(trifluorometoxi)benzoico



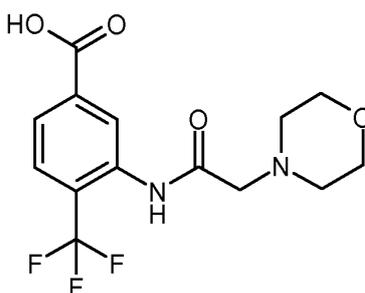
15 A una solución de ácido 3-amino-4-(trifluorometoxi)benzoico (2,50 g, 11,3 mmol) y piridina (1,92 ml, 23,7 mmol, 2,1 equiv.) en CH₂Cl₂ (50 ml) a 0 °C se añadió gota a gota cloruro de cloroacetilo (0,95 ml, 11,9 mmol, 1,05 equiv.). La mezcla resultante se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó a esa temperatura durante 5 h. La solución resultante se trató con una mezcla de CH₂Cl₂/isopropanol (4:1, 50 ml). La solución resultante se lavó con una solución acuosa 1 N de HCl (50 ml), se secó (MgSO₄ anh.) y se concentró a presión reducida para dar ácido 3-[(cloro-acetil)amino]-4-(trifluorometil)benzoico impuro (3,52 g). Este material se usó en reacciones posteriores sin purificación adicional.

20 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 4,35 (s, 2H), 7,52 (ddm, J = 1,5, 8,7 Hz, 1H), 7,80 (dd, J = 2,1, 8,7 Hz, 1H), 8,47 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 10,17 (s, 1H), 13,28 (s a, 1H).

25 CL-EM (Procedimiento 3): T_r = 0,95 min; EM (IENpos): m/z = 298 ([M+H]⁺, 100 %); EM (IENneg): m/z = 296 ([M-H]⁻, 100 %), 593 ([2M-H]⁻, 100 %).

Intermedio 20

ácido 3-[(morfolin-4-ilacetil)amino]-4-(trifluorometil)benzoico

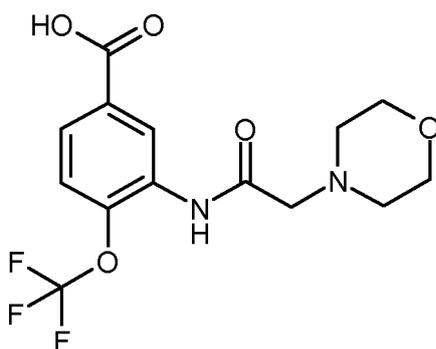


5 A una solución de ácido 3-[(cloroacetil)amino]-4-(trifluorometil)benzoico (preparado de manera análoga a la descrita en el intermedio 18, 3,52 g, 11,0 mmol) en DMF (50 ml) se añadió morfolina (2,0 ml, 23,1 mmol, 2,1 equiv.), trietilamina (3,2 ml, 23,1 mmol, 2,1 equiv.) y yoduro potásico (0,28 g, 1,71 mmol, 0,16 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla resultante se diluyó con agua (75 ml). La solución acuosa se extrajo con una solución de CH₂Cl₂/isopropanol (4:1, 5 x 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada (50 ml), se secaron (Na₂SO₄ anh.) y se concentraron a presión reducida para dar ácido 3-[(morfolin-4-ilacetil)amino]-4-(trifluorometil)benzoico impuro (2,38 g). Este material se usó en reacciones posteriores sin purificación adicional.

10 CL-EM (Procedimiento 3): T_r = 0,55 min; EM (IENpos): m/z = 333 ([M+H]⁺, 100 %); EM (IENneg): m/z = 331 ([M-H]⁻, 100 %).

Intermedio 21

ácido 3-[(morfolin-4-ilacetil)amino]-4-(trifluorometoxi)benzoico



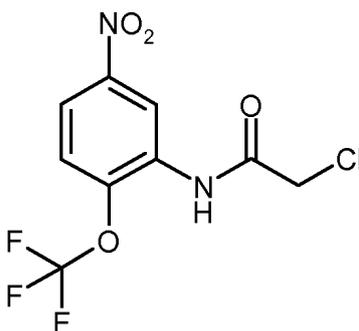
15 A una solución de ácido 3-[(cloroacetil)amino]-4-(trifluorometoxi)benzoico (preparado de manera análoga a la descrita en el intermedio 19, 3,52 g, 11,8 mmol) en DMF (50 ml) se añadió morfolina (2,2 ml, 24,8 mmol, 2,1 equiv.), trietilamina (3,5 ml, 24,8 mmol, 2,1 equiv.) y yoduro potásico (0,30 g, 1,83 mmol, 0,16 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla resultante se diluyó con agua (75 ml). La solución acuosa se extrajo con una solución de CH₂Cl₂/isopropanol (4:1, 5 x 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada (50 ml), se secaron (Na₂SO₄ anh.) y se concentraron a presión reducida para dar ácido 3-[(morfolin-4-ilacetil)amino]-4-(trifluorometoxi)benzoico impuro (2,87 g). Este material se usó en reacciones posteriores sin purificación adicional.

20 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 2,54-2,59 (m, 4H), 3,20 (s, 2 H), 3,61-3,66 (m, 4H), 7,49-7,54 (m, 1H), 7,76 (dd, J = 2,1,8,6 Hz, 1H), 8,80 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 9,81 (s, 1H).

25 CL-EM (Procedimiento 3): T_r = 0,58 min; EM (IENpos): m/z = 349 ([M+H]⁺, 100 %); EM (IENneg): m/z = 347 ([M-H]⁻, 100 %).

Intermedio 22

2-cloro-N-[5-nitro-2-(trifluorometoxi)fenil]acetamida



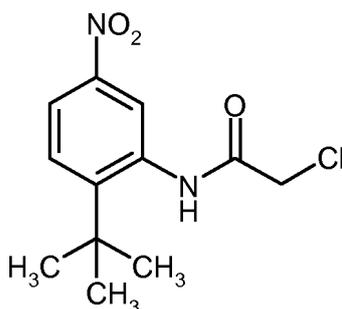
5 A una solución de 5-nitro-2-(trifluorometoxi)anilina (17,3 g, 77,7 mmol) y piridina (6,60 ml, 81,5 mmol, 1,05 equiv.) en CH_2Cl_2 (250 ml) a 0 °C se añadió gota a gota cloruro de cloroacetilo (6,50 ml, 81,5 mmol, 1,05 equiv.). La mezcla resultante se calentó a temperatura ambiente y se agitó a esa temperatura durante 12 h. La mezcla resultante se diluyó con CH_2Cl_2 (250 ml), se lavó con agua (200 ml), seguido de una solución saturada de NaCl (250 ml), se secó (MgSO_4 anh.) y se concentró a presión reducida para dar 2-cloro-N-[5-nitro-2-(trifluorometoxi)fenil]acetamida impura (23,8 g). Este material se usó en reacciones posteriores sin purificación adicional.

RMN ^1H (300 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 4,40 (s, 2H), 7,69 (dd, $J = 1,7, 9,0$ Hz, 1H), 8,09 (dd, $J = 3,0, 9,2$ Hz, 1H), 8,88 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H), 10,41 (s, 1H).

10 CL-EM (Procedimiento 3): $T_r = 1,09$ min; EM (IENneg): $m/z = 297$ ($[\text{M-H}]^-$, 100 %).

Intermedio 23

N-(2-terc-butil-5-nitrofenil)-2-cloroacetamida

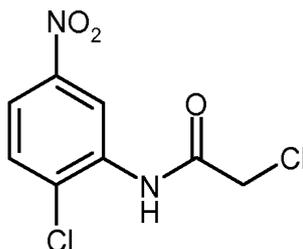


15 A una solución de 2-terc-butil-5-nitroanilina (2,55 g, 13,1 mmol) y piridina (2,20 ml, 27,6 mmol, 2,1 equiv.) en CH_2Cl_2 (55 ml) a 0 °C se añadió gota a gota cloruro de cloroacetilo (1,10 ml, 13,8 mmol, 1,05 equiv.). La mezcla resultante se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó a esa temperatura durante 12 h. La solución resultante se diluyó con CH_2Cl_2 (50 ml), se lavó con agua (50 ml), se secó (Na_2SO_4 anh.) y se concentró a presión reducida para proporcionar N-(2-terc-butil-5-nitrofenil)-2-cloroacetamida impura (3,94 g). Este material se usó en reacciones posteriores sin purificación adicional.

20 CL-EM (Procedimiento 3): $T_r = 1,16$ min; EM (IENpos): $m/z = 271$ ($[\text{M+H}]^+$, 40 %); EM (IENneg): $m/z = 469$ ($[\text{M-H}]^-$, 100 %).

Intermedio 24

2-cloro-N-(2-cloro-5-nitrofenil)acetamida



25 A una solución de 2-cloro-5-nitroanilina (3,00 g, 17,4 mmol) y piridina (1,69 ml, 20,9 mmol, 1,2 equiv.) en CH_2Cl_2 (60 ml) a 0 °C se añadió gota a gota cloruro de cloroacetilo (1,66 ml, 20,9 mmol, 1,2 equiv.). La mezcla resultante se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó a esa temperatura durante 12 h. La solución resultante se diluyó con CH_2Cl_2 (60 ml), se lavó con agua (500 ml), seguido de una solución saturada de NaCl (50 ml), se secó (MgSO_4 anh.)

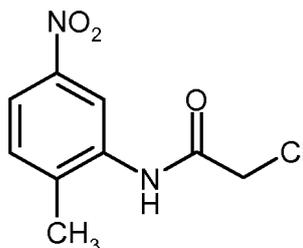
y se concentró a presión reducida para proporcionar 2-cloro-N-(2-cloro-5-nitrofenil)acetamida (4,4 g, 100 %).

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 4,42 (s, 2H), 7,80 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,02 (dd, J = 2,8, 8,8 Hz, 1H), 8,69 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 10,16 (s, 1H).

CL-EM (Procedimiento 3): T_r = 0,97 min; EM (IENneg): m/z = 247 ([M-H]⁻, 100 %).

5 Intermedio 25

2-cloro-N-(2-metil-5-nitrofenil)acetamida



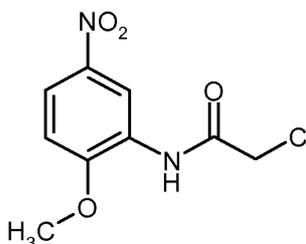
10 A una solución de 2-metil-5-nitroanilina (2,00 g, 13,1 mmol) y piridina (1,28 ml, 15,8 mmol, 1,2 equiv.) en CH₂Cl₂ (30 ml) a 0 °C se añadió gota a gota cloruro de cloroacetilo (1,1 ml, 13,8 mmol, 1,05 equiv.). La mezcla resultante se calentó a temperatura ambiente y se agitó a esa temperatura durante 12 h. La solución resultante se diluyó con CH₂Cl₂ (30 ml), se lavó con agua (25 ml), seguido de una solución saturada de NaCl (25 ml), se secó (MgSO₄ anh.) y se concentró a presión reducida para proporcionar 2-cloro-N-(2-metil-5-nitrofenil)acetamida (2,2 g, 72 %).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 2,32 (s, 3H), 4,35 (s, 2 H), 7,50 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,94 (dd, J = 2,5, 8,3 Hz, 1H), 8,39 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 9,87 (s, 1H).

15 CL-EM (Procedimiento 3): T_r = 1,25 min; EM (IENpos): m/z = 229 ([M+H]⁺, 70 %); EM (IENneg): m/z = 227 ([M-H]⁻, 100 %).

Intermedio 26

2-cloro-N-(2-metoxi-5-nitrofenil)acetamida



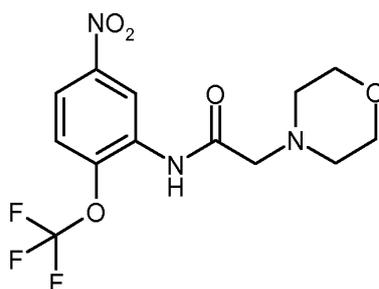
20 A una solución de 2-metoxi-5-nitroanilina (10,00 g, 59,5 mmol) y piridina (5,1 ml, 62,4 mmol, 1,05 equiv.) en CH₂Cl₂ (175 ml) a 0 °C se añadió gota a gota cloruro de cloroacetilo (4,97 ml, 62,4 mmol, 1,05 equiv.). La mezcla resultante se calentó a temperatura ambiente y se agitó a esa temperatura durante 12 h. La solución resultante se concentró a presión reducida. Los sólidos restantes se trituraron con etanol, se filtraron, se lavaron con etanol, seguido de agua, seguido de etanol y se secaron a 50 °C a presión reducida para dar 2-cloro-N-(2-metoxi-5-nitrofenil)acetamida (14,1 g, 97 %).

25 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 3,98 (s, 3H), 4,41 (s, 2 H), 7,27 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 8,04 (dd, J = 2,8, 9,1 Hz, 1H), 8,95 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 9,85 (s, 1H).

CL-EM (Procedimiento 3): T_r = 0,95 min; EM (IENpos): m/z = 245 ([M+H]⁺, 100 %); EM (IENneg): m/z = 243 ([M-H]⁻, 100 %).

30 Intermedio 27

2-(morfolin-4-il)-N-[5-nitro-2-(trifluorometoxi)fenil]acetamida



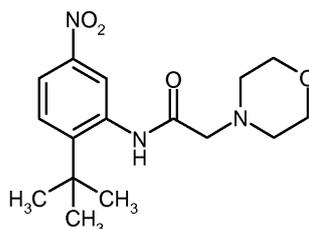
5 A una solución de 2-cloro-N-[5-nitro-2-(trifluorometoxi)fenil]acetamida (preparada de manera análoga a la descrita en el intermedio 22, 20,6 g, 69,0 mmol) en DMF (300 ml) se añadió morfolina (9,0 ml, 103,5 mmol, 1,5 equiv.), trietilamina (14,4 ml, 103,5 mmol, 1,5 equiv.) y yoduro potásico (1,78 g, 10,7 mmol, 0,16 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla resultante se vertió en agua (300 ml). La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución semisaturada de NaCl, se secaron (Na₂SO₄ anh.) y se concentraron a presión reducida para dar 2-(morfolin-4-il)-N-[5-nitro-2-(trifluorometoxi)fenil]acetamida (20,0 g, 83 %).

10 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 2,53-2,56 (m, 4H), 3,22 (s, 2 H), 3,59-3,62 (m, 4H), 7,72 (dc, J = 1,7, 9,1 Hz, 1H), 8,05 (dd, J = 2,8, 9,1 Hz, 1H), 9,11 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 10,05 (s, 1H).

CL-EM (Procedimiento 3): T_r = 1,15 min; EM (IENpos): m/z = 350 ([M+H]⁺, 100 %); EM (IENneg): m/z = 348 ([M-H]⁻, 100 %).

Intermedio 28

N-(2-terc-butil-5-nitrofenil)-2-(morfolin-4-il)acetamida



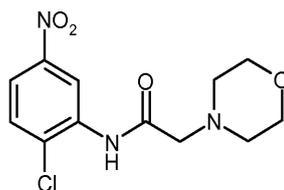
15 A una solución de N-(2-terc-butil-5-nitrofenil)-2-cloroacetamida (preparada de manera análoga a la descrita en el intermedio 23, 3,94 g, 14,6 mmol) en DMF (60 ml) se añadió morfolina (1,90 ml, 21,8 mmol, 1,5 equiv.), trietilamina (3,04 ml, 21,8 mmol, 1,5 equiv.) y yoduro potásico (0,37 g, 2,56 mmol, 0,16 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla resultante se vertió en agua (75 ml). La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄ anh.) y se concentraron a presión reducida para dar N-(2-terc-butil-5-nitrofenil)-2-(morfolin-4-il)acetamida (1,61 g, 34 %).

20 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,42 (s, 9H), 2,57-2,62 (m, 4H), 3,21 (s, 2 H), 3,60-3,65 (m, 4H), 7,63 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,93 (dd, J = 2,6, 8,9 Hz, 1H), 8,82 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 9,69 (s, 1H).

25 CL-EM (Procedimiento 3): T_r = 1,19 min; EM (IENpos): m/z = 322 ([M+H]⁺, 100 %); EM (IENneg): m/z = 320 ([M-H]⁻, 100 %).

Intermedio 29

N-(2-cloro-5-nitrofenil)-2-(morfolin-4-il)acetamida



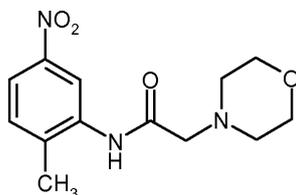
30 A una solución de 2-cloro-N-(2-cloro-5-nitrofenil)acetamida (preparada de manera análoga a la descrita en el intermedio 24, 4,40 g, 17,7 mmol) en DMF (75 ml) se añadió morfolina (2,3 ml, 26,5 mmol, 1,5 equiv.), trietilamina (3,7 ml, 26,5 mmol, 1,5 equiv.) y yoduro potásico (0,45 g, 2,74 mmol, 0,16 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla resultante se vertió en agua (75 ml). El precipitado resultante se retiró por filtración, se lavó con agua seguido de etanol y se secó a 50 °C a presión reducida para dar N-(2-cloro-5-nitrofenil)-2-(morfolin-4-il)acetamida (4,8 g, 90 %).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 2,54-2,58 (m, 4H), 3,22 (s, 2 H), 3,63-3,66 (m, 4H), 7,82 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,96 (dd, J = 2,8, 8,8 Hz, 1H), 9,11 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 10,17 (s, 1H).

CL-EM (Procedimiento 3): T_r = 1,07 min; EM (IENneg): m/z = 298 ([M-H]⁻, 100 %).

Intermedio 30

5 N-(2-metil-5-nitrofenil)-2-(morfolin-4-il)acetamida



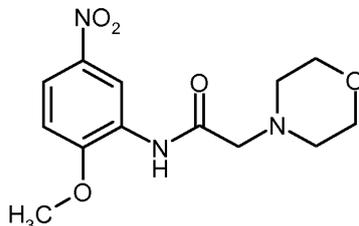
10 A una solución de 2-cloro-N-(2-metil-5-nitrofenil)acetamida (preparada de manera análoga a la descrita en el intermedio 25, 2,16 g, 9,5 mmol) en DMF (35 ml) se añadió morfolina (1,2 ml, 14,2 mmol, 1,5 equiv.), trietilamina (2,0 ml, 14,2 mmol, 1,5 equiv.) y yoduro potásico (0,24 g, 1,46 mmol, 0,16 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla resultante se vertió en agua (35 ml). El precipitado resultante se retiró por filtración, se lavó con agua, seguido de etanol y se secó a 50 °C a presión reducida para dar N-(2-metil-5-nitrofenil)-2-(morfolin-4-il)acetamida (2,1 g, 79 %).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 2,34 (s, 3H), 2,53-2,56 (m, 4H), 3,17 (s, 2 H), 3,61-3,65 (m, 4H), 7,50 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,90 (dd, J = 2,5, 8,3 Hz, 1H), 8,71 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 9,65 (s, 1H).

15 CL-EM (Procedimiento 3): T_r = 0,95 min; EM (IENpos): m/z = 280 ([M+H]⁺, 50 %); EM (IENneg): m/z = 278 ([M-H]⁻, 100 %).

Intermedio 31

N-(2-metoxi-5-nitrofenil)-2-(morfolin-4-il)acetamida



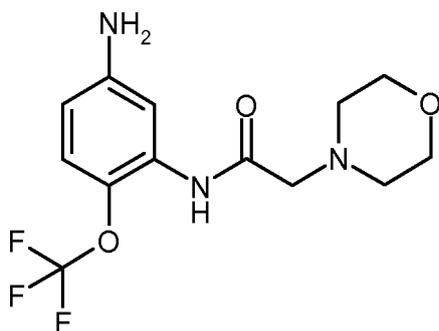
20 A una solución de 2-cloro-N-(2-metoxi-5-nitrofenil)acetamida (preparada de manera análoga a la descrita en el intermedio 26, 14,1 g, 57,6 mmol) en DMF (250 ml) se añadió morfolina (7,5 ml, 66,5 mmol, 1,5 equiv.), trietilamina (12,1 ml, 86,5 mmol, 1,5 equiv.) y yoduro potásico (1,48 g, 8,93 mmol, 0,16 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla resultante se vertió en agua (250 ml). La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución semisaturada de NaCl, se secaron (Na₂SO₄ anh.) y se concentraron a presión reducida. El material resultante se trituró con etanol para dar N-(2-metoxi-5-nitrofenil)-2-(morfolin-4-il)acetamida en forma de un precipitado (15,5 g, 91 %).

25 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 2,51-2,54 (m, 4H), 3,17 (s, 2 H), 3,61-3,64 (m, 4H), 4,02 (s, 3H), 7,26 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 8,00 (dd, J = 2,8, 9,1 Hz, 1H), 9,08 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 9,89 (s, 1H).

30 CL-EM (Procedimiento 3): T_r = 0,96 min; EM (IENpos): m/z = 296 ([M+H]⁺, 70 %); EM (IENneg): m/z = 294 ([M-H]⁻, 100 %).

Intermedio 32

N-[5-amino-2-(trifluorometoxi)fenil]-2-(morfolin-4-il)acetamida



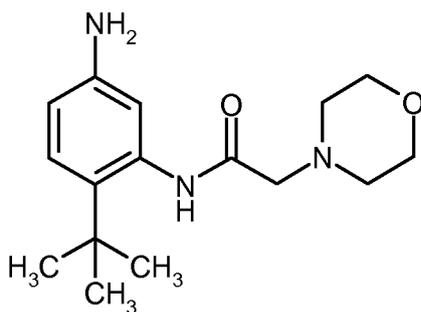
5 A una solución de 2-(morfolin-4-il)-N-[5-nitro-2-(trifluorometoxi)fenil]acetamida (preparada de manera análoga a la descrita en el intermedio 27, 20,0 g, 57,1 mmol) en acetato de etilo (500 ml) se añadió paladio al 10 % sobre carbono (6,1 g, 5,72 mmol Pd, Pd al 10 %mol). La suspensión resultante se agitó en una atmósfera de hidrógeno durante 3,25 h. La suspensión resultante se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar N-[5-amino-2-(trifluorometoxi)fenil]-2-(morfolin-4-il)acetamida (17,8 g, 98 %).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 2,49-2,52 (m, 4H), 3,10 (s, 2 H), 3,57-3,60 (m, 4H), 5,37 (s, 2 H), 6,26 (dd, J = 2,5, 8,8 Hz, 1H), 6,99 (dd, J = 1,3, 8,8 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 9,50 (s, 1H).

10 CL-EM (Procedimiento 4): T_r = 0,99 min; EM (IENpos): m/z = 320 ([M+H]⁺, 90 %); EM (IENneg): m/z = 318 ([M-H]⁻, 100 %).

Intermedio 33

N-(5-amino-2-terc-butilfenil)-2-(morfolin-4-il)acetamida



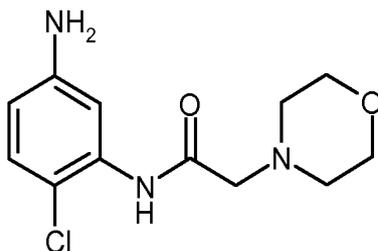
15 A una solución de N-(2-terc-butil-5-nitrofenil)-2-(morfolin-4-il)acetamida (preparada de manera análoga a la descrita en el intermedio 28, 1,61 g, 5,01 mmol) en acetato de etilo (50 ml) se añadió paladio al 10 % sobre carbono (0,53 g, 0,50 mmol Pd, Pd al 10 %mol). La suspensión resultante se agitó en una atmósfera de hidrógeno durante 4 h. La suspensión resultante se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar N-(5-amino-2-terc-butilfenil)-2-(morfolin-4-il)acetamida (0,39 g, 27 %).

20 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,28 (s, 9H), 2,52-2,56 (m, 4H), 3,07 (s, 2 H), 3,58-3,63 (m, 4H), 4,89 (s, 2 H), 6,27 (dd, J = 2,5, 8,5 Hz, 1H), 6,95 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,02 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 9,18 (s, 1H).

CL-EM (Procedimiento 4): T_r = 0,98 min; EM (IENpos): m/z = 292 ([M+H]⁺, 100 %), 583 ([2M+H]⁺, 10 %); EM (IENneg): m/z = 290 ([M-H]⁻, 100 %).

Intermedio 34

N-(5-amino-2-clorofenil)-2-(morfolin-4-il)acetamida



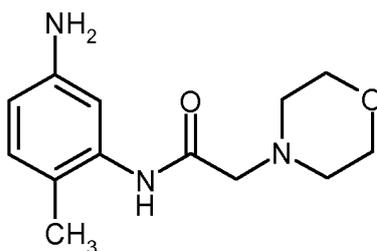
25 A una solución de N-(2-cloro-5-nitrofenil)-2-(morfolin-4-il)acetamida (preparada de manera análoga a la descrita en el intermedio 29, 1,00 g, 3,33 mmol) en metanol (10 ml) a 0 °C se añadió dihidrato de cloruro de estaño (II) (3,76 g, 16,7 mmol, 5,0 equiv.). La mezcla resultante se calentó a la temperatura de reflujo durante 16 h, después se enfrió a

temperatura ambiente. La mezcla resultante se trató con etanol (20 ml). El precipitado resultante se retiró con filtración, se lavó con una solución saturada de Na_2CO_3 , seguido de agua, seguido de etanol, después se secó a 50°C a presión reducida para dar N-(5-amino-2-clorofenil)-2-(morfolin-4-il)acetamida (0,45 g, 50 %).

5 CL-EM (Procedimiento 4): $T_r = 0,87$ min; EM (IENpos): $m/z = 270$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$, 100 %); EM (IENneg): $m/z = 268$ ($[\text{M}-\text{H}]^-$, 60 %).

Intermedio 35

N-(5-amino-2-metilfenil)-2-(morfolin-4-il)acetamida

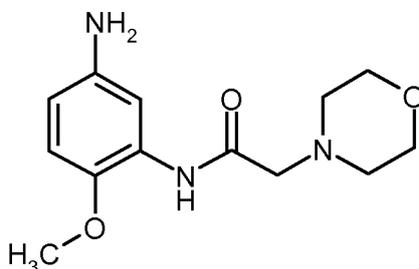


10 A una solución de N-(2-metil-5-nitrofenil)-2-(morfolin-4-il)acetamida (preparada de manera análoga a la descrita en el intermedio 30, 2,09 g, 7,47 mmol) en acetato de etilo (80 ml) se añadió paladio al 10 % sobre carbono (0,80 g, 0,75 mmol Pd, Pd al 10 %mol). La suspensión resultante se agitó en una atmósfera de hidrógeno durante 1,5 h. La suspensión resultante se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar N-(5-amino-2-metilfenil)-2-(morfolin-4-il)acetamida (1,80 g, 97 %).

15 RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ [ppm] = 2,06 (s, 3H), 2,52-2,55 (m, 4H), 3,08 (s, 2 H), 3,62-3,65 (m, 4H), 4,86 (s, 2 H), 6,25 (dd, $J = 2,2, 7,9$ Hz, 1H), 6,82 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,14 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 9,16 (s, 1H).

Intermedio 36

N-(5-amino-2-metoxifenil)-2-(morfolin-4-il)acetamida



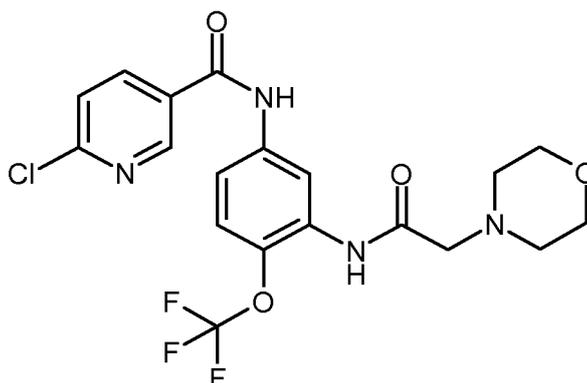
20 A una solución de N-(2-metoxi-5-nitrofenil)-2-(morfolin-4-il)acetamida (preparada de manera análoga a la descrita en el intermedio 31, 15,5 g, 52,5 mmol) en acetato de etilo (500 ml) se añadió paladio al 10 % sobre carbono (5,59 g, 5,25 mmol Pd, Pd al 10 %mol). La suspensión resultante se agitó en una atmósfera de hidrógeno durante 2 h. La suspensión resultante se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar N-(5-amino-2-metoxifenil)-2-(morfolin-4-il)acetamida (12,2 g, 88 %).

25 RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ [ppm] = 3,05 (s, 2H), 3,59-3,63 (m, 4H), 3,70 (s, 3H), 4,68 (s, 2 H), 6,19 (dd, $J = 2,6, 8,7$ Hz, 1H), 6,71 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,54 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H), 9,56 (s, 1H), protones a 2,48-2,50 ppm parcialmente oscurecidos por disolvente.

CL-EM (Procedimiento 4): $T_r = 0,74$ min; EM (IENpos): $m/z = 266$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$, 100 %); EM (IENneg): $m/z = 264$ ($[\text{M}-\text{H}]^-$, 90 %).

Intermedio 37

30 6-cloro-N-{3-[(morfolin-4-ilacetil)amino]-4-(trifluorometoxi)fenil}nicotinamida

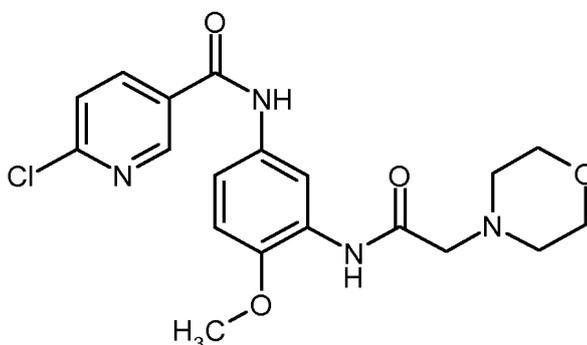


5 A una solución de N-[5-amino-2-(trifluorometoxi)fenil]-2-(morfolin-4-il)acetamida (preparada de manera análoga a la descrita en el intermedio 32, 1,92 g, 6,00 mmol) y ácido 6-cloronicotínico (1,23 g, 7,80 mmol, 1,3 equiv.) en DMF (57,5 ml) se añadió hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tripirrolidinofosfonio (PYBOP, 4,06 g, 7,80 mmol, 1,30 equiv.), seguido de diisopropiletilamina (3,13 ml, 18,0 mmol, 3,00 equiv.). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 24 h, después se trató con agua (50 ml). La mezcla acuosa se extrajo con acetato de etilo (100 ml). La fase orgánica se secó (Na₂SO₄ anh.) y se concentró a presión reducida. El material restante se purificó usando MPLC (hexano/acetato de etilo 1:1) para dar 6-cloro-N-{3-[(morfolin-4-ilacetil)amino]-4-(trifluorometoxi)fenil}nicotinamida impura (1,84 g). Este material se usó en reacciones posteriores sin purificación adicional.

10 CL-EM (Procedimiento 3): T_r = 1,19 min; EM (IENpos): m/z = 459 ([M+H]⁺, 30 %); EM (IENneg): m/z = 457 ([M-H]⁻, 100 %).

Intermedio 38

6-cloro-N-{4-metoxi-3-[(morfolin-4-ilacetil)amino]fenil}nicotinamida



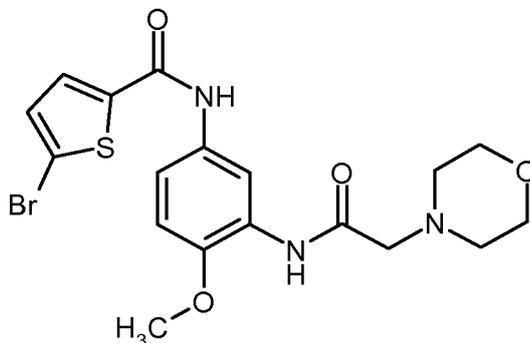
15 A una solución de N-(5-amino-2-metoxifenil)-2-(morfolin-4-il)acetamida (preparada de manera análoga a la descrita en el intermedio 36, 1,00 g, 3,77 mmol) y ácido 6-cloronicotínico (0,77 g, 4,90 mmol, 1,3 equiv.) en DMF (30 ml) se añadió una solución de anhídrido cíclico del ácido propanofosfónico (50 % en acetato de etilo, 2,86 ml, 4,90 mmol, 1,30 equiv.), seguido de diisopropiletilamina (1,97 ml, 11,3 mmol, 3,0 equiv.). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 24 h, después se trató con agua (50 ml). La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (50 ml). La fase orgánica se secó (Na₂SO₄ anh.) y se concentró a presión reducida. El residuo se cristalizó en etanol para dar 6-cloro-N-{4-metoxi-3-[(morfolin-4-ilacetil)amino]fenil}nicotinamida (1,13 g, 74 %).

20 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 2,49-2,54 (m, 4H), 3,12 (s, 2 H), 3,61-3,65 (m, 4H), 3,86 (s, 3H), 7,03 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,55 (dd, J = 2,5, 8,9 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,31 (dd, J = 2,6, 8,3 Hz, 1H), 8,51 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 8,90 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 9,73 (s, 1H), 10,41 (s, 1H).

25 CL-EM (Procedimiento 3): T_r = 0,98 min; EM (IENpos): m/z = 405 ([M+H]⁺, 100 %), 809 ([2M+H]⁺, 40 %); EM (IENneg): m/z = 403 ([M-H]⁻, 100 %), 807 ([2M-H]⁻, 10 %).

Intermedio 39

5-bromo-N-{4-metoxi-3-[(morfolin-4-ilacetil)amino]fenil}tiofeno-2-carboxamida



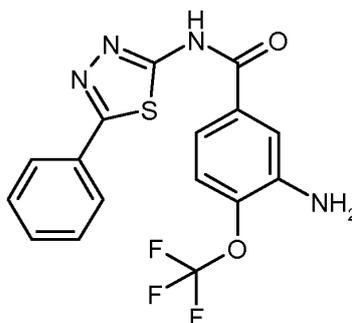
5 A una solución de N-(5-amino-2-metoxifenil)-2-(morfolin-4-il)acetamida (preparada de manera análoga a la descrita en el intermedio 36, 0,75 g, 2,83 mmol) y ácido 5-bromotiofeno-2-carboxílico (0,77 g, 4,90 mmol, 1,3 equiv.) en DMF (30 ml) se añadió una solución de anhídrido cíclico del ácido propanofosfónico (50 % en acetato de etilo, 1,98 ml, 3,39 mmol, 1,2 equiv.), seguido de diisopropilamina (1,48 ml, 8,48 mmol, 3,0 equiv.). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 24 h, después se trató con agua (50 ml). La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (50 ml). La fase orgánica se secó (Na₂SO₄ anh.) y se concentró a presión reducida. El residuo se
10 cristalizó en etanol para dar 5-bromo-N-{4-metoxi-3-[(morfolin-4-ilacetil)amino]fenil}tiofeno-2-carboxamida (0,48 g, 35 %).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 2,50-2,53 (m, 4H), 3,12 (s, 2 H), 3,61-3,65 (m, 4H), 3,85 (s, 3H), 7,01 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,31 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 7,49 (dd, J = 2,8, 8,8 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 8,44 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 9,71 (s, 1H), 10,21 (s, 1H).

15 CL-EM (Procedimiento 3): T_r = 1,16 min; EM (IENpos): m/z = 454 ([M+H]⁺, 90 %); EM (IENneg): m/z = 452 ([M-H]⁻, 70 %).

Intermedio 40

3-amino-N-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-il)-4-(trifluorometoxi)benzamida



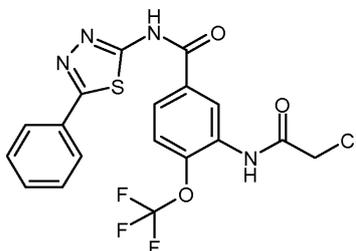
20 A una solución de ácido 3-amino-4-(trifluorometoxi)benzoico (conocido del documento WO2007/31791, 20,0 g, 90,4 mmol) y 5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-amina (20,8 g, 118 mmol, 1,3 equiv.) en DMF (200 ml) se añadió hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tripirrolidinofosfonio (PYBOP, 70,6 g, 136 mmol, 1,5 equiv.) y diisopropilamina (47,3 ml, 271 mmol, 3,0 equiv.). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche, después se trató con hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tripirrolidinofosfonio (PYBOP, 70,6 g,
25 136 mmol, 1,5 equiv.) y diisopropilamina (47,3 ml, 271 mmol, 3,0 equiv.). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla resultante se concentró a presión reducida, después se trituró con diclorometano y se concentró a presión reducida. Después, los sólidos restantes se trituraron con una mezcla de agua (200 ml) y etanol (600 ml) y la mezcla resultante se agitó durante 30 minutos. Los sólidos restantes se retiraron por filtración, se lavaron con etanol y se secaron a 50 °C a presión reducida para dar el compuesto del título (29,4 g,
30 84 %).

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 5,75 (s, 2H), 7,27 (dd, 1H), 7,35 (dd, 1H), 7,50-7,59 (m, 4H), 7,94-8,02 (m, 2H), 13,09 (s, 1H).

CL-EM (Procedimiento 1): T_r = 1,24 min; EM (IENpos): m/z = 381 [M+H]⁺.

Intermedio 41

3-[(cloroacetil)amino]-N-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-il)-4-(trifluorometoxi)benzamida



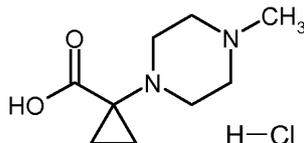
- 5 Se dispusieron 12,9 g (33,9 mmol) del compuesto del intermedio 40 en 430 ml de tolueno, se añadieron 4,05 ml (50,9 mmol) de cloruro de cloroacetilo, se añadieron 100 ml más de tolueno y la mezcla se agitó durante 2 h a 100 °C. Después de concentración, se obtuvieron 15,5 g de material de partida, que se usaron sin purificación adicional.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 4,41 (s, 2H), 7,53 -7,59 (m, 3H), 7,64 (dd, 1H), 7,96 -8,02 (m, 2H), 8,08 (dd, 1H), 8,68 (d, 1H), 10,26 (s, 1H), 13,35 (s, 1H).

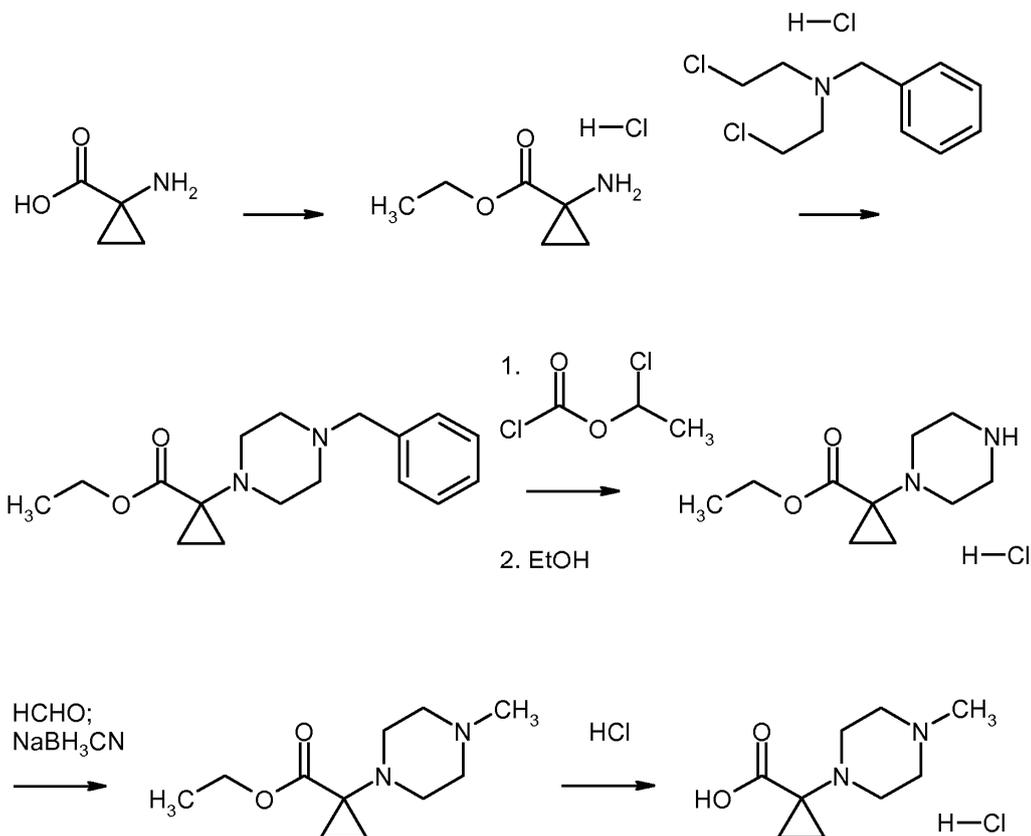
- 10 CL-EM (Procedimiento 4): T_r = 1,26 min; EM (IENpos): m/z = 457 [M+H]⁺.

Intermedio 42

clorhidrato del ácido 1-(4-metilpiperazin-1-il)ciclopropanocarboxílico (1:1)



- 15 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el siguiente esquema mediante procedimientos que son conocidos para el experto en la materia:

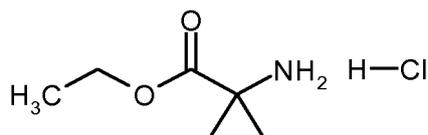


Procedimientos de CL-EM para los intermedios 42 y 43:

5 Tipo de instrumento de EM: Agilent 1956A; tipo de instrumento de HPLC: Agilent 1200 Series; UV DAD; columna: Agilent TC-C18, 2,1 x 50 mm, 5 μ m; fase móvil A: TFA al 0,0375 % en agua, fase móvil B: TFA al 0,0188 % en acetonitrilo; gradiente: 0,0 min 100 % de A -> 1,0 min 100 % de A -> 3,4 min 20 % de A -> 3,9 min 0 % de A -> 3,91 min 100 % de A -> 4,0 min 100 % de A -> 4,5 min 100 % de A; caudal: 0,0 min 0,6 ml/min -> 1,0 min/3,4 min/3,9 min/3,91 min 0,6 ml/min -> 4,0 min/4,5 min 1,0 ml/min; temp. de columna: 40 °C; detección de UV: 220 nm.

Etapa 1:

clorhidrato de 1-aminociclopropanocarboxilato de etilo (1:1)



10 Se añadió lentamente cloruro de tionilo (150 ml, 2,056 mol) por debajo de 0 °C a una suspensión de ácido 1-aminociclopropano-carboxílico (100 g, 0,989 mol) en etanol anhidro (1 l). La mezcla se agitó a 70 °C durante 20 h. La TLC (metanol, F_r = 0,4) mostró que la mayoría del material de partida se había consumido. Después, la solución se concentró para dar 210 g de producto en bruto. El residuo se disolvió en agua y se ajustó a un pH entre 9 y 10 con carbonato potásico. La fase acuosa se extrajo con diclorometano (1 l x 3). Las fases orgánicas combinadas se concentraron a sequedad. El residuo se disolvió en acetato de etilo (300 ml) y se añadió lentamente clorhidrato en acetato de etilo (250 ml, 4 M) a la solución por debajo de -30 °C. Se agitó durante 30 min a 0 °C. Un sólido precipitó y este se filtró en una atmósfera de nitrógeno para dar clorhidrato de 1-aminociclopropanocarboxilato de etilo (132 g, rendimiento del 80,6 %) en forma de un sólido de color blanco.

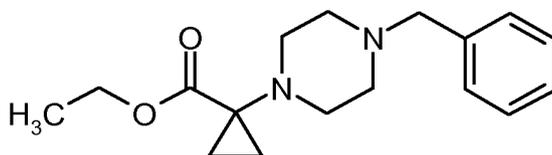
15

La siguiente RMN ^1H es de la amina libre.

20 RMN ^1H (400 MHz, cloroformo- d_1): δ [ppm] = 0,91-1,02 (m, 2H), 1,15-1,30 (m, 5H), 2,17 (s, 2 H), 4,10 (d, 2H).

Etapa 2:

1-(4-bencilpiperazin-1-il)ciclopropanocarboxilato de etilo



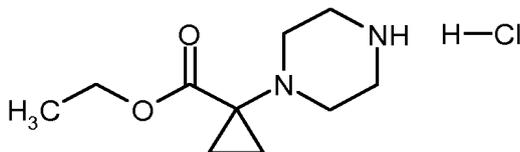
25 Una mezcla de clorhidrato de 1-aminociclopropanocarboxilato de etilo (120 g, 0,725 mol), N,N-diisopropiletilamina (942 g, 7,29 mol), clorhidrato de N-bencil-2-cloro-N-(2-cloroetil)etanamina (213 g, 0,793 mol) en etanol anhidro (1,6 l) se agitó a la temperatura de reflujo durante 16 h. La TLC (PE:EtOAc = 5:1, F_r = 0,4) mostró que la mayoría del material de partida se había consumido. Después, la mezcla se concentró. El residuo se repartió entre diclorometano (1 l) y agua (0,5 l). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con diclorometano (0,5 l x 2). Las fases orgánicas combinadas se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (PE:EtOAc = 20:1 a 10:1) para dar 1-(4-bencilpiperazin-1-il)ciclopropanocarboxilato de etilo (100 g, 47,8 %) en forma de un aceite de color amarillo claro.

30

RMN ^1H (400 MHz, cloroformo- d_1): δ [ppm] = 0,88-0,97 (m, 2H), 1,23-1,36 (m, 5H), 2,37 (a. S, 4H), 2,98 (a. S, 4H), 3,51 (s, 2 H), 4,15 (c, 2H), 7,23-7,36 (m, 5H).

Etapa 3:

35 clorhidrato de 1-(piperazin-1-il)ciclopropanocarboxilato de etilo (1:1)



A una solución de 1-(4-bencilpiperazin-1-il)ciclopropanocarboxilato de etilo (83 g, 0,288 mol) en diclorometano anhidro (700 ml) se le añadió lentamente carbonocloridato de 1-cloroetilo (60,4 g, 0,422 mol) por debajo de 0 °C. Después de la adición, la mezcla se agitó a 18 °C durante 1 h. La TLC (PE:EtOAc = 4:1, F_r = 0,85) mostró que la reacción estaba completa. Después, se concentró a sequedad. El residuo se disolvió en etanol (700 ml). Se agitó a

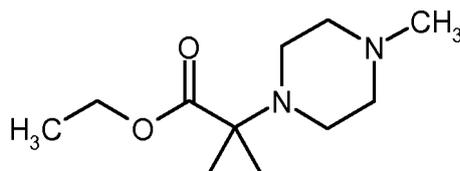
40

la temperatura de reflujo durante 16 h. La TLC (PE:EtOAc = 4:1, $F_r = 0$) mostró que la reacción estaba completa. Después, se concentró a sequedad. El residuo se agitó con etanol:metil-terc-butiléter = 5:1 para dar clorhidrato de 1-(piperazin-1-il)ciclopropanocarboxilato de etilo (1:1) (62 g, 92 %) en forma de un sólido de color blanco.

5 RMN ^1H (400 MHz, metanol- d_4): δ [ppm] = 1,27 (t, 3H), 1,50-1,65 (m, 4H), 3,50 (mc, 4H), 3,65-3,85 (m, 4H), 4,21 (c, 2H).

Etapa 4:

1-(4-metilpiperazin-1-il)ciclopropanocarboxilato de etilo

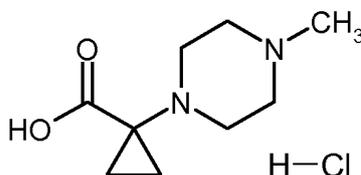


10 A una solución de clorhidrato de 1-(piperazin-1-il)ciclopropanocarboxilato de etilo (25 g, 0,107 mol) en agua (250 ml) se añadió hidrogenocarbonato sódico sólido (10 g, 0,119 mol) de manera que se alcanzó un pH de 7-8. Después, se añadieron formaldehído (13,5 g, 0,166 mol, 37 % en agua) y cianoborohidruro sódico (17,3 g, 0,275 mol) por debajo de 10 °C. La mezcla se agitó 18 h a 18 °C. La TLC (PE:EtOAc = 1:1, $F_r = 0,1$) mostró que la mayoría del material de partida se había consumido. Después, se extrajo con DCM (50 ml x 3). Las fases orgánicas combinadas se concentraron a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (PE:EtOAc = 3:1 a 15 diclorometano:metanol = 15:1) para dar 1-(4-metilpiperazin-1-il)ciclopropanocarboxilato de etilo (12 g, 53 %).

15 RMN ^1H (400 MHz, metanol- d_4): δ [ppm] = 0,98-1,04 (m, 2H), 1,24 (t, 3H), 1,26-1,31 (m, 2 H), 2,70 (s, 3H), 2,97 (mc, 4H), 3,20 (mc, 4H), 4,11 (c, 2H).

Etapa 5:

clorhidrato del ácido 1-(4-metilpiperazin-1-il)ciclopropanocarboxílico (1:1)



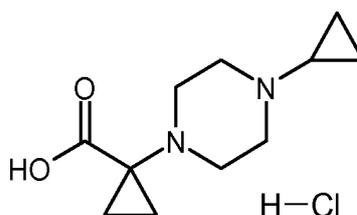
20 En un matraz de fondo redondo que contenía 1-(4-metilpiperazin-1-il)ciclopropanocarboxilato de etilo (14 g, 65,9 mmol) se lentamente añadió ácido clorhídrico acuoso (6 M, 100 ml) por debajo de 20 °C. Después de la adición, la mezcla se agitó a 100-140 °C durante 24 h. La TLC (diclorometano:metanol = 8:1, $F_r = 0,0$) mostró que la reacción estaba completa. Después, la mezcla de reacción se concentró a sequedad. El residuo se agitó en etanol y el sólido se retiró por filtración para dar clorhidrato del ácido 1-(4-metilpiperazin-1-il)ciclopropanocarboxílico (1:1) (6,4 g, 44 %) en forma de un sólido de color blanco.

25 RMN ^1H (400 MHz, agua- d_2): δ [ppm] = 1,27-1,37 (m, 2H), 1,45-1,56 (m, 2 H), 2,88 (d, 3H), 3,08-3,23 (m, 2 H), 3,45-3,53 (m, 2 H), 3,55-3,68 (m, 2 H), 3,72-3,87 (m, 2 H).

ELSD: $m/z = 211,1$ ($M+H^+$).

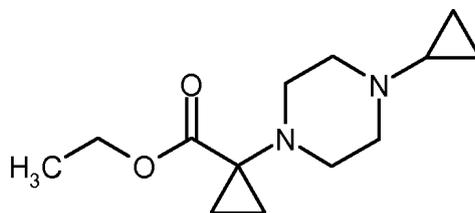
30 **Intermedio 43**

clorhidrato del ácido 1-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)ciclopropanocarboxílico (1:1)



Etapa 1:

1-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)ciclopropanocarboxilato de etilo

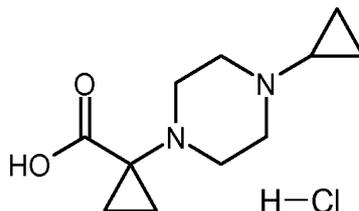


5 A una solución de clorhidrato del ácido 1-(piperazin-1-il)ciclopropanocarboxilato (12,8 g, 54,5 mmol) en una mezcla de THF anhidro (68 ml) y metanol (68 ml) se añadieron (1-etoxiciclopropoxi)trimetilsilano (21,9 ml, 108,9 mmol) y ácido acético (10 ml). Después, se añadió en porciones cianoborohidruro sódico (5,14 g, 81,8 mmol). Después de la adición, la mezcla se agitó a 60 °C durante 16 h. La TLC (diclorometano:metanol = 4:1, R_f = 0,9) mostró que la reacción estaba completa. Se enfrió a 18 °C y se interrumpió con agua (5 ml). Se concentró a sequedad y el residuo se repartió entre diclorometano (100 ml) e hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado (20 ml). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con diclorometano (100 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (15 ml) y se concentraron a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (PE:EtOAc = 20:1 a 8:1) para dar 1-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)ciclopropanocarboxilato de etilo (12 g, 92 %) en forma de un aceite de color amarillo claro.

15 RMN ^1H (400 MHz, metanol- d_4): δ [ppm] = 0,40-0,45 (m, 4H), 0,91-0,97 (m, 2 H), 1,19-1,28 (m, 5H), 1,58-1,66 (m, 1H), 2,40-2,70 (m, 4H), 2,87-3,09 (m, 4H), 4,10 (c, 2H).

Etapa 2:

clorhidrato del ácido 1-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)ciclopropanocarboxílico (1:1)

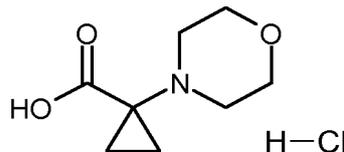


20 En un matraz de fondo redondo que contenía 1-(piperazin-1-il)ciclopropanocarboxilato de etilo (12 g, 50,4 mmol) se añadió ácido clorhídrico acuoso (6 M, 100 ml) por debajo de 0 °C. Después de la adición, la mezcla se agitó a 100 °C durante 16 h. La TLC (diclorometano:metanol = 10:1, R_f = 0,4) mostró que la reacción estaba completa. Después, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se agitó en etanol (40 ml). El sólido se retiró por filtración para dar clorhidrato del ácido 1-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)ciclopropanocarboxílico (1:1) (10,2 g, 82 %) en forma de un sólido de color blanco.

25 RMN ^1H (400 MHz, agua- d_2): δ [ppm] = 0,87-0,98 (m, 4H), 1,25-1,33 (m, 2 H), 1,45-1,53 (m, 2 H), 2,77-2,85 (m, 1H), 3,28-3,78 (m, 8H).

ELSD: m/z = 211,1 ($M+H^+$).**Intermedio 44**

clorhidrato del ácido 1-(morfolin-4-il)ciclopropanocarboxílico (1:1)

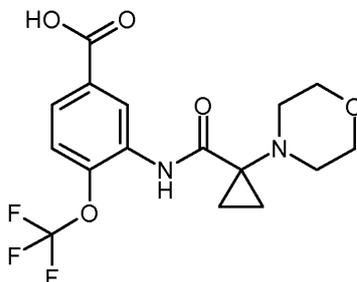


30

El compuesto del título se conoce del documento WO2010/136778. Intermedio 45

Intermedio 45

ácido 3-([1-(morfolin-4-il)ciclopropil]carbonil)amino)-4-(trifluorometoxi)benzoico



5 Se agitaron 1,88 g (9,04 mmol, 2 equiv.) del compuesto del intermedio 44 en 10 ml de diclorometano a temperatura ambiente. Se añadieron 0,7 ml (9,04 mmol, 2 equiv.) de DMF y 0,79 ml (9,04 mmol, 2 equiv.) de cloruro de oxalilo y la mezcla se agitó durante 0,5 h más a temperatura ambiente. Se añadieron 2,49 ml (22,6 mmol, 5 equiv.) de 4-metilmorfolina y 1,00 g (4,52 mmol) de ácido 3-amino-4-(trifluorometoxi)benzoico (conocido del documento WO2007/31791) y la mezcla se agitó durante 36 h más a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió en agua, se acidificó con una solución acuosa 1 M de cloruro de hidrógeno y se extrajo con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4 anh.) y se concentraron a presión reducida. La purificación por HPLC

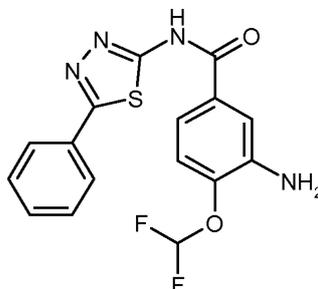
10 (columna: chromatorex C18, 10 μm , 195 x 51 mm, fase móvil: gradiente de acetonitrilo/agua + ácido fórmico al 0,1 %) produjo 186 mg (11 % del teórico) del compuesto del título.

RMN ^1H (300 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1,10 -1,17 (m, 2H), 1,23 -1,31 (m, 2H), 2,41 -2,48 (m, 4H), 3,63 -3,73 (m, 4H), 7,58 (dd, 1H), 7,76 (dd, 1H), 8,97 (d, 1H), 10,54 (s, 1H), 13,28 (s, 1H).

15 CL-EM (Procedimiento 1): T_r = 1,12 min; EM (IENpos): m/z = 375 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Intermedio 46

3-amino-4-(difluorometoxi)-N-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-il)benzamida



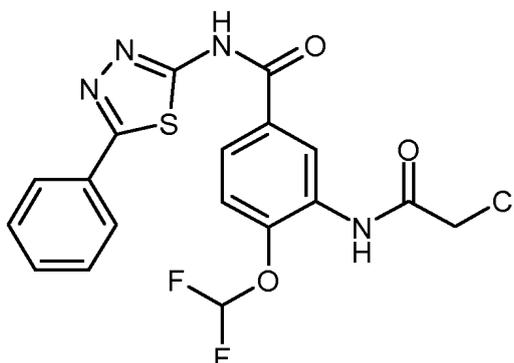
20 El compuesto del título se preparó de manera análoga a la descrita en el intermedio 40 partiendo de 2,00 g (9,85 mmol) de ácido 3-amino-4-(difluorometoxi)benzoico y 2,62 g (14,8 mmol, 1,5 equiv.) de 5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-amina. Se obtuvieron 2,78 g (78 % del teórico) del compuesto del título.

RMN ^1H (300 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 5,42 (s, 2H), 7,13 (d, 1H), 7,21 (t, 1H), 7,39 (dd, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,51 - 7,60 (m, 3H), 7,93 -8,03 (m, 2H), 13,00 (s, 1H).

CL-EM (Procedimiento 4): T_r = 1,14 min; EM (IENpos): m/z = 363 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Intermedio 47

3-[(cloroacetil)amino]-4-(difluorometoxi)-N-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-il)benzamida



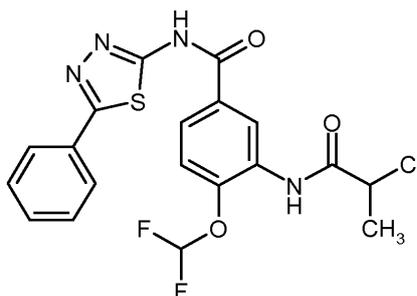
El compuesto del título se preparó de manera análoga a la descrita en el intermedio 41 partiendo de 1,00 g (2,76 mmol) del compuesto del intermedio 46. Se obtuvieron 723 mg (60 % del teórico) del compuesto del título.

5 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 4,43 (s, 2H), 7,38 (t, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,52 -7,60 (m, 3H), 7,95 -8,02 (m, 2H), 8,06 (dd, 1H), 8,71 (d, 1H), 9,99 (s, 1H), 13,24 (s, 1H).

CL-EM (Procedimiento 4): T_r = 1,19 min; EM (IENpos): m/z = 439 [M+H]⁺.

Intermedio 48

3-[(2-cloropropanoilo)amino]-4-(difluorometoxi)-N-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-il)benzamida



10 El compuesto del título se preparó de manera análoga a la descrita en el intermedio 41 partiendo de 1,00 g (2,76 mmol) del compuesto del intermedio 46 y 526 mg (4,14 mmol, 1,5 equiv.) de cloruro de 2-cloropropanoilo.

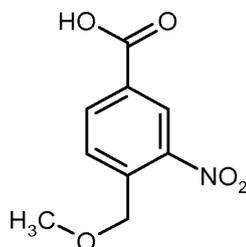
Se obtuvieron 1,08 g (86 % del teórico) del compuesto del título.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,65 (d, 3H), 4,95 (c, 1H), 7,36 (t, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,52 -7,59 (m, 3H), 7,95 -8,02 (m, 2H), 8,06 (dd, 1H), 8,66 (d, 1H), 10,02 (s, 1H), 13,25 (s, 1H).

15 CL-EM (Procedimiento 4): T_r = 1,26 min; EM (IENpos): m/z = 453 [M+H]⁺.

Intermedio 49

ácido 4-(metoximetil)-3-nitrobenzoico



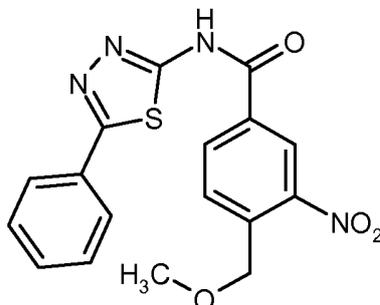
20 A una solución de 10,0 g (38,5 mmol) de ácido 4-(bromometil)-3-nitrobenzoico en 200 ml de metanol se añadieron 231 ml (115 mmol, 3 equiv.) de una solución 0,5 M de metanolato sódico en metanol. La mezcla resultante se agitó a 60 °C durante 1 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vertió en agua y los disolventes orgánicos se evaporaron a presión reducida. Después, se añadió una solución acuosa 1 N de cloruro de hidrógeno hasta que se consiguió un pH ácido. Después de agitar durante 5 minutos, el precipitado se retiró por filtración, se lavó con agua y se secó. Se obtuvieron 5,96 g (73 % del teórico) del compuesto del título.

25 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 3,39 (s, 3H), 4,82 (s, 2H), 7,87 (d, 1H), 8,26 (dd, 1H), 8,48 (d, 1H).

CL-EM (Procedimiento 4): $T_r = 0,87$ min; EM (IENneg): $m/z = 210$ [M-H].

Intermedio 50

4-(metoximetil)-3-nitro-N-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-il)benzamida



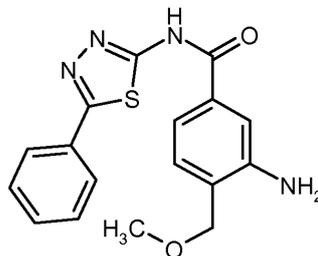
- 5 El compuesto del título se preparó de manera análoga a la descrita en el intermedio 40 partiendo de 5,80 g (27,5 mmol, 2 equiv.) del compuesto del intermedio 49 y 2,43 g (13,7 mmol) de 5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-amina. Se obtuvieron 5,20 g (95 % del teórico) del compuesto del título.

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 3,41 (s, 3H), 4,85 (s, 2 H), 7,53 -7,57 (m, 3H), 7,92 (d, 1H), 7,96 -8,01 (m, 2H), 8,48 (dd, 1H), 8,83 (d, 1H), 13,53 (s, 1H).

- 10 CL-EM (Procedimiento 4): $T_r = 1,25$ min; EM (IENpos): $m/z = 371$ [M+H] $^+$.

Intermedio 51

3-amino-4-(metoximetil)-N-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-il)benzamida



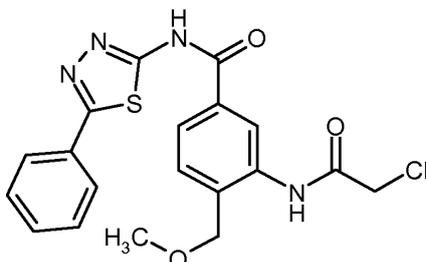
- 15 Se dispusieron 5,20 g (14,0 mmol) del compuesto del intermedio 50 en una mezcla de 60 ml de etanol y 90 ml de THF. Se añadieron 0,80 g de paladio sobre carbón (10 % Pd, 50 % agua) y la mezcla se agitó en una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 0,5 h. Se añadieron 0,80 g de paladio sobre carbón (10 % Pd, 50 % agua) y la mezcla se agitó en una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadieron una mezcla de 300 ml de etanol y 450 ml de THF y 2,00 g de paladio sobre carbón (10 % Pd, 50 % agua) y la mezcla se agitó en una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 5,5 h. Después de la filtración, los disolventes se evaporaron. Se obtuvieron 4,80 g (90 % del teórico) del compuesto del título.

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 3,31 (s, 3H), 4,39 (s, 2 H), 5,25 (s, 2 H), 7,22 (d, 1H), 7,32 -7,37 (m, 2H), 7,52 -7,58 (m, 3H), 7,95 -8,00 (m, 2H), 12,92 (s, 1H).

CL-EM (Procedimiento 4): $T_r = 1,08$ min; EM (IENpos): $m/z = 341$ [M+H] $^+$.

Intermedio 52

- 25 3-[(cloroacetil)amino]-4-(metoximetil)-N-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-il)benzamida



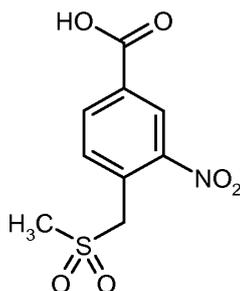
El compuesto del título se preparó de manera análoga a la descrita en el intermedio 41 partiendo de 2,00 g (5,88 mmol) del compuesto del intermedio 51. Se obtuvieron 2,30 g (94 % del teórico) del compuesto del título.

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 3,37 (s, 3H), 4,40 (s, 2 H), 4,52 (s, 2 H), 7,52 -7,62 (m, 4H), 7,95 -8,05 (m, 3H), 8,35 (s, 1H), 9,90 (s, 1H), 13,23 (s, 1H).

5 CL-EM (Procedimiento 4): T_r = 1,17 min; EM (IENpos): m/z = 417 [M+H]⁺.

Intermedio 53

ácido 4-[(metilsulfonyl)metil]-3-nitrobenzoico



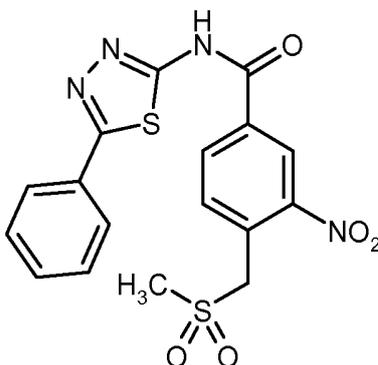
10 A una solución de 10,0 g (38,5 mmol) de ácido 4-(bromometil)-3-nitrobenzoico en 100 ml de DMF se añadieron 19,6 g (192 mmol, 5 equiv.) de metanosulfonato sódico. La mezcla resultante se agitó a 60 °C durante 1 h. Después de enfriar a temperatura ambiente y de concentración, se añadieron agua y una solución acuosa 1 N de cloruro de hidrógeno hasta que se alcanzó un pH ácido. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo y las fases orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄ anh.) y se concentraron a presión reducida. Después, los sólidos restantes se trituraron con 100 ml de etanol y la mezcla resultante se agitó durante 30 minutos. Los sólidos restantes se retiraron por filtración, se lavaron con etanol y se secaron a presión reducida. Después, los sólidos restantes se trituraron con 200 ml de etanol y la mezcla resultante se agitó durante 1 h. Los sólidos restantes se retiraron por filtración, se lavaron con etanol y se secaron a presión reducida para dar 7,72 g del compuesto del título.

15 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 3,03 (s, 3H), 5,07 (s, 2 H), 7,82 (d, 1H), 8,28 (dd, 1H), 8,47 (d, 1H), 13,75 (s, 1H).

20 CL-EM (Procedimiento 4): T_r = 0,61 min; EM (IENneg): m/z = 258 [M-H]⁻.

Intermedio 54

4-[(metilsulfonyl)metil]-3-nitro-N-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-il)benzamida



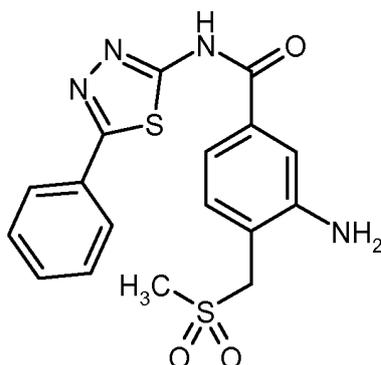
25 El compuesto del título se preparó de manera análoga a la descrita en el intermedio 40 partiendo de 5,00 g (15,4 mmol) del compuesto del intermedio 53 y 3,56 g (20,1 mmol, 1,3 equiv.) de 5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-amina. Se obtuvieron 4,86 g (75 % del teórico) del compuesto del título.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 3,06 (s, 3H), 5,10 (s, 2 H), 7,53 -7,59 (m, 3H), 7,88 (d, 1H), 7,96 -8,03 (m, 2H), 8,48 (dd, 1H), 8,82 (d, 1H), 13,63 (s, 1H).

CL-EM (Procedimiento 4): T_r = 1,08 min; EM (IENpos): m/z = 419 [M+H]⁺.

Intermedio 55

3-amino-4-[(metilsulfonyl)metil]-N-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-il)benzamida



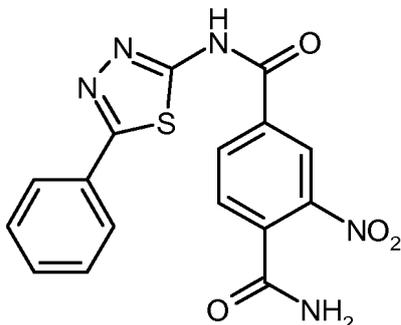
5 El compuesto del título se preparó de manera análoga a la descrita en el intermedio 51 partiendo de 4,83 g (11,5 mmol) del compuesto del intermedio 54. Se usó DMF caliente para extraer el compuesto del título del catalizador. Los disolventes orgánicos se evaporaron a presión reducida y los sólidos restantes se trituraron con 50 ml de etanol. La mezcla resultante se agitó durante 0,5 h. Los sólidos restantes se retiraron por filtración, se lavaron con etanol y se secaron a presión reducida para dar 3,56 g del compuesto del título.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 2,95 (s, 3H), 4,51 (s, 2 H), 5,57 (s, 2 H), 7,27 (d, 1H), 7,35 -7,43 (m, 2H), 7,51 -7,59 (m, 3H), 7,93 -8,02 (m, 2H), 13,00 (s, 1H).

CL-EM (Procedimiento 4): T_r = 0,97 min; EM (IENpos): m/z = 389 [M+H]⁺.

10 **Intermedio 56**

2-nitro-N⁴-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-il)tereftalamida



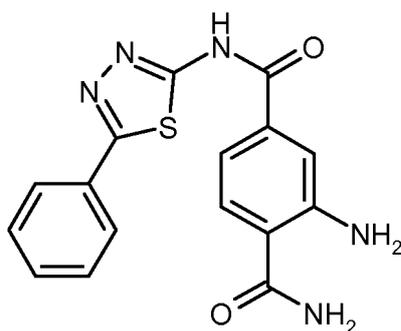
15 A una solución de ácido 4-carbamoil-3-nitrobenzoico (5,00 g, 23,8 mmol) en 30,0 ml de DMF se añadieron 5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-amina (5,06 g, 28,6 mmol), hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tripirrolidinofosfonio (PyBOP, 14,9 g, 28,6 mmol), seguido de N,N-diisopropiletilamina (12,4 ml, 71,4 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se diluyó con 150 ml de agua. El precipitado resultante se recogió por filtración y se lavó con agua. El filtrado se suspendió en 100 ml de metanol y se agitó durante 30 min a 50 °C. Después de la filtración, el sólido se lavó con metanol y se secó para producir la amida deseada 56 (3,08 g, 7,92 mmol, 27 %).

20 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 7,52 -7,60 (m, 3H), 7,79 -7,90 (m, 2H), 7,99 (dd, 2 H), 8,29 (s, 1 H), 8,45 (dd, 1 H), 8,75 (d, 1 H), 13,70 (s a, 1 H).

CL-EM (Procedimiento 4): T_r = 0,95 min; EM (IENpos): m/z = 370 [M+H]⁺.

Intermedio 57

2-amino-N⁴-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-il)tereftalamida



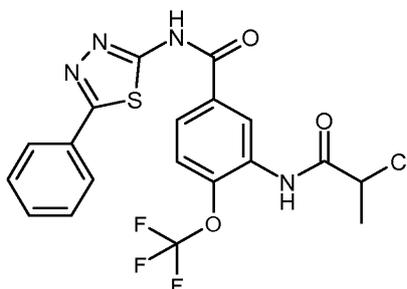
- 5 A una solución del intermedio 56 (3,50 g, 9,48 mmol) en 50,0 ml de 1-metil-2-pirrolidona (NMP) se añadieron paladio al 10 % sobre carbono (605 mg, Pd al 10 %) y 10,0 ml de metanol. La suspensión resultante se agitó durante una noche a 60 °C en una atmósfera de hidrógeno. Se añadieron 300 mg más del catalizador y 5,0 ml de NMP a la mezcla y esta se agitó a 60 °C en una atmósfera de hidrógeno durante 2 h. Después de la adición de 115 mg más del catalizador, la mezcla de reacción se agitó a 60 °C en una atmósfera de hidrógeno hasta que se observó el consumo completo del material de partida (2 días). La mezcla se diluyó con 50,0 ml de DMF y se agitó durante 10 min a 60 °C. La suspensión resultante se filtró sobre una capa de celite, la DMF del filtrado se evaporó. Se añadió agua (100 ml) al filtrado concentrado y el precipitado resultante se recogió por filtración y se lavó con agua; después de esto el precipitado se suspendió en metanol (50,0 ml) y se agitó a reflujo. Después de enfriar a temperatura ambiente, la suspensión se filtró, el sólido resultante se lavó con metanol. Después de secar, se obtuvo el derivado de anilina deseado 57 (3,00 g, 8,57 mmol, 91 %) y se usó sin purificación adicional.

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 6,76 -6,85 (m, 2 H), 7,20 -7,32 (m, 2H), 7,35 -7,43 (m, 1 H), 7,54 (d, 3 H), 7,66 -7,70 (m, 1 H), 7,88 -8,03 (m, 3 H), 12,88 -13,33 (m, 1 H).

- 15 CL-EM (Procedimiento 1): T_r = 0,94 min; EM (IENpos): m/z = 340 [M+H]⁺.

Intermedio 58

3-[(2-cloropropanoil)amino]-N-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-il)-4-(trifluorometoxi)benzamida



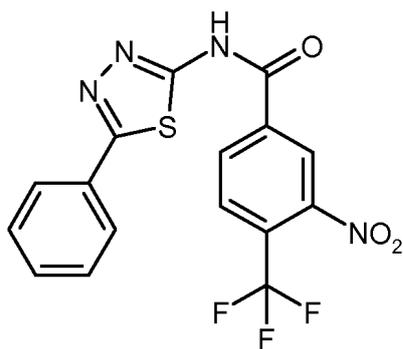
- 20 Una solución del intermedio 40 (500 mg, 1,31 mmol) y cloruro de 2-cloropropionilo (263 μl, 2,63 mmol) en 6,6 ml de tolueno se agitó durante 4 h a 100 °C y durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se recogió a sequedad para proporcionar el producto deseado en bruto (620 mg, 1,31 mmol, cuant.) que se usó sin purificación adicional.

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,65 (d, 3H), 4,91 (d, 1H), 7,60 -7,50 (m, 3H), 7,65 (dd, 1H), 8,03 -7,93 (m, 2H), 8,10 (dd, 1H), 8,62 (d, 1H), 10,31 (s, 1H), 13,55 -13,26 (m, 1H).

- 25 CL-EM (Procedimiento 1): T_r = 1,33 min; EM (IENpos): m/z = 471 [M+H]⁺.

Intermedio 59

3-nitro-N-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-il)-4-(trifluorometil)benzamida



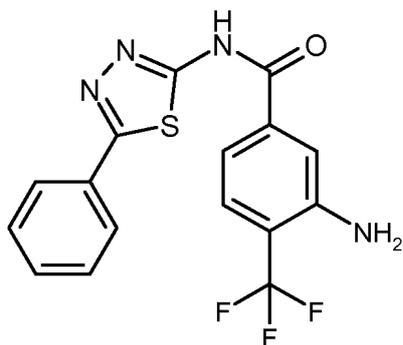
5 A una solución de ácido 3-nitro-4-(trifluorometil)benzoico (10,0 g, 42,5 mmol) y 5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-amina (10,6 g, 59,5 mmol) en 163 ml de DMF se añadieron hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tripirrolidinofosfonio (PyBOP, 33,2 g, 63,8 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (22,2 ml, 128 mmol). La mezcla se agitó durante una noche a temperatura ambiente y se vertió en agua. El precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó a 60 °C al vacío para proporcionar el producto en bruto deseado (13,2 g, 76 % puro, 60 %), que se usó sin purificación adicional.

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 7,40 -7,34 (m, 1H), 7,50-7,41 (m, 1H), 7,59 -7,51 (m, 2H), 7,78 -7,71 (m, 1H), 8,03 -7,97 (m, 1H), 8,29 -8,22 (m, 1H), 8,62 -8,53 (m, 1H), 8,84 -8,78 (m, 1H).

10 CL-EM (Procedimiento 4): T_r = 1,34 min; EM (IENpos): m/z = 395 [M+H]⁺.

Intermedio 60

3-amino-N-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-il)-4-(trifluorometil)benzamida



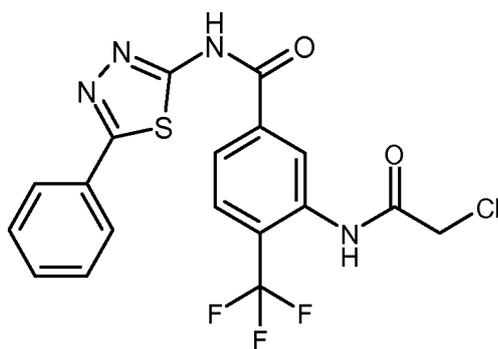
15 A una solución del intermedio 59 (11,7 g, 22,6 mmol) en 169 ml de tetrahidrofurano se añadió gota a gota una solución al 15 % de cloruro de titanio (III) en cloruro de hidrógeno al 10 % (225 ml, 265 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante una noche. El pH de la mezcla se ajustó con agitación con bicarbonato sódico sólido a 7. La suspensión se saturó con cloruro sódico sólido y se agitó con 1 l de tetrahidrofurano/acetato de etilo (1:1) durante 2 h. Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío. El residuo se suspendió en etanol y se agitó a 20 40 °C hasta que se obtuvo una suspensión fina. El precipitado se recogió por filtración y se secó para producir el producto deseado 60 (6,59 g, 17,4 mmol, 77 %).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 5,93 (s, 2H), 8,03 -7,95 (m, 2H), 7,59 -7,47 (m, 5H), 7,33 (d, 1H), 13,30 -13,02 (m, 1H).

CL-EM (Procedimiento 4): T_r = 1,23 min; EM (IENpos): m/z = 365 [M+H]⁺.

Intermedio 61

3-[(cloroacetil)amino]-N-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-il)-4-(trifluorometil)benzamida



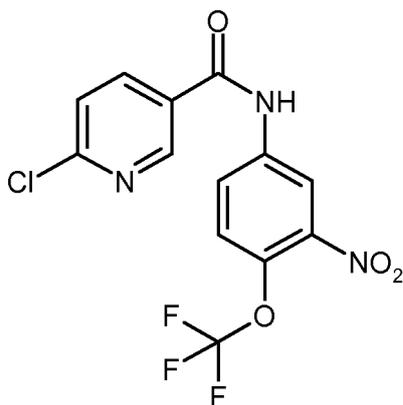
5 Una solución del intermedio 60 (2,00 g, 5,49 mmol) y cloruro de cloroacetilo (892 μ l, 10,98 mmol) en 27,5 ml de tolueno se agitó durante 4 h a 100 °C. Se añadieron dos equivalentes de cloruro de cloroacetilo a la mezcla y esta se agitó a 100 °C hasta que se consumió el material de partida (16 h). La mezcla de reacción se concentró para proporcionar el compuesto deseado 61 (2,37 g, 5,11 mmol, 93 %) en forma de un producto en bruto, que se usó sin purificación adicional.

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 4,38 (s, 2H), 7,61 -7,50 (m, 3H), 8,04 -7,93 (m, 3H), 8,31 -8,19 (m, 2H), 10,14 (s, 1H), 13,73 -13,28 (m, 1H).

CL-EM (Procedimiento 4): T_r = 1,18 min; EM (IENpos): m/z = 441 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

10 **Intermedio 62**

6-cloro-N-[3-nitro-4-(trifluorometoxi)fenil]nicotinamida



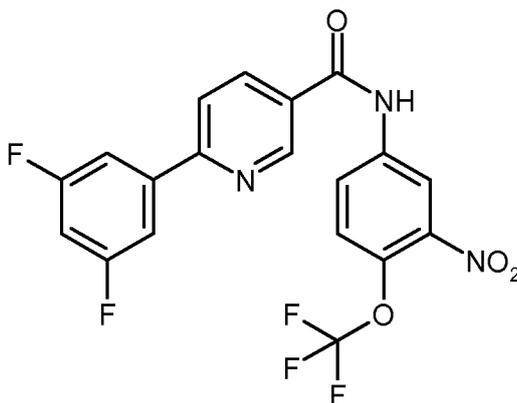
15 Se agitaron 5,00 g (22,5 mmol) de 3-nitro-4-(trifluorometoxi)anilina y 4,7 ml (33,8 mmol) de trietilamina en 250 ml de THF a temperatura ambiente. Se añadieron 4,36 g (24,8 mmol) de cloruro de 6-cloronicotinoilo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de NH_4Cl y con una solución acuosa saturada de NaHCO_3 , se secaron (Na_2SO_4 anh.) y se concentraron a presión reducida. Se obtuvieron 7,99 g (96 % del teórico) del compuesto del título, que se usaron sin purificación adicional.

20 RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 7,74 -7,81 (m, 2H), 8,17 (dd, 1H), 8,38 (dd, 1H), 8,65 (d, 1H), 8,98 (d, 1H), 11,02 (s, 1H).

CL-EM (Procedimiento 1): T_r = 1,25 min; EM (IENpos): m/z = 362 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Intermedio 63

6-(3,5-difluorofenil)-N-[3-nitro-4-(trifluorometoxi)fenil]nicotinamida



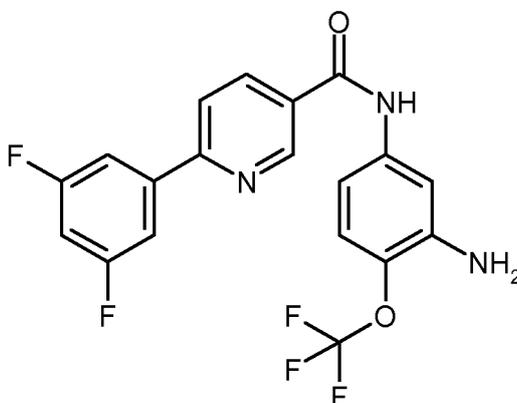
En un recipiente a presión se añadieron 4,00 g (10,8 mmol) del compuesto del intermedio 62, 2,56 g (16,2 mmol, 1,5 equiv.) de ácido (3,5-difluorofenil)borónico, 2,99 g (21,7 mmol, 2,0 equiv.) de carbonato potásico y una mezcla de DME/agua (3:1, 100 ml). La suspensión resultante se purgó con argón, se trató con 442 mg (0,54 mmol, 5,0 %mol) de complejo de cloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) CH_2Cl_2 ($\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2\text{CH}_2\text{Cl}_2$) y se cerró herméticamente. La mezcla resultante se calentó a 90 °C durante una noche, después se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió en agua enfriada con hielo y se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución saturada de NaCl, se secaron (Na_2SO_4 anh.) y se concentraron a presión reducida. Se obtuvieron 4,99 g (94 % del teórico) del compuesto del título, que se usaron sin purificación adicional.

RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 7,36 -7,44 (m, 1H), 7,79 (dd, 1H), 7,89 -7,98 (m, 2H), 8,21 (dd, 1H), 8,31 (d, 1H), 8,47 (dd, 1H), 8,70 (d, 1H), 9,23 (d, 1H), 11,03 (s, 1H).

CL-EM (Procedimiento 1): T_r = 1,44 min; EM (IENpos): m/z = 440 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Intermedio 64

15 N-[3-amino-4-(trifluorometoxi)fenil]-6-(3,5-difluorofenil)nicotinamida



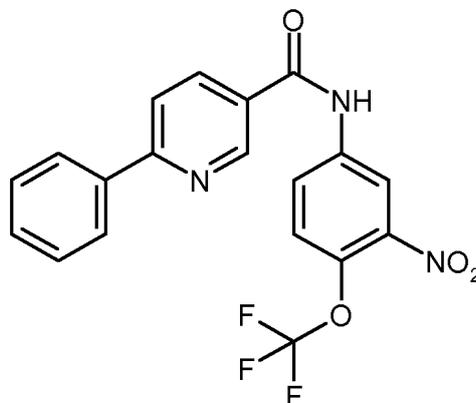
A una solución del compuesto del intermedio 63 (4,99 g, 10,2 mmol) en 170 ml de tetrahidrofurano se le añadió gota a gota una solución al 15 % de cloruro de titanio (III) en cloruro de hidrógeno al 10 % (87 ml, 102 mmol, 10 equiv.) a 0 °C. La mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante una noche. El pH de la mezcla se ajustó con agitación con bicarbonato sódico sólido a 7. La suspensión se saturó con cloruro sódico sólido y se agitó con 200 ml de una mezcla de tetrahidrofurano/acetato de etilo durante 2 h. La suspensión se filtró y el filtrado se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida. Se obtuvieron 4,20 g (100 % del teórico) del compuesto del título, que se usaron sin purificación adicional.

CL-EM (Procedimiento 1): T_r = 1,30 min; EM (IENpos): m/z = 410 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

25

Intermedio 65

N-[3-nitro-4-(trifluorometoxi)fenil]-6-fenilnicotinamida



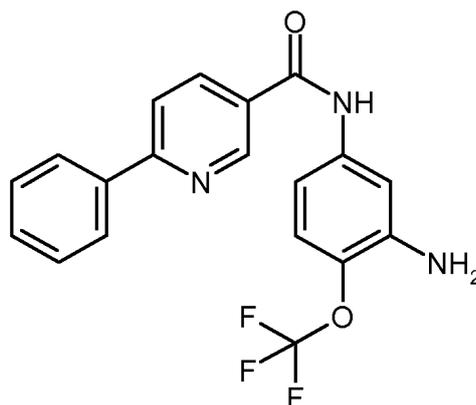
5 En un recipiente a presión se añadieron 3,26 g (8,74 mmol) del compuesto del intermedio 62, 1,60 g (13,1 mmol, 1,5 equiv.) de ácido fenilborónico, 2,42 g (17,5 mmol, 2,0 equiv.) de carbonato potásico y una mezcla de DME/agua (3:1, 100 ml). La suspensión resultante se purgó con argón, se trató con 357 mg (0,44 mmol, 5,0 %mol) de complejo de cloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) CH₂Cl₂ (Pd(dppf)Cl₂CH₂Cl₂) y se cerró herméticamente. La mezcla resultante se calentó a 90 °C durante una noche, después se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió en agua enfriada con hielo y se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución saturada de NaCl, se secaron (Na₂SO₄ anh.) y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó usando MPLC (Biotage Isolera; gel de sílice; gradiente de hexano/EtOAc). Se obtuvieron 3,17 g (90 % del teórico) del compuesto del título.

10 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 7,47 -7,61 (m, 3H), 7,74 -7,84 (m, 1H), 8,15 -8,27 (m, 4H), 8,43 (dd, 1H), 8,71 (d, 1H), 9,23 (d, 1H), 11,01 (s, 1H).

15 CL-EM (Procedimiento 1): T_r = 1,37 min; EM (IENpos): m/z = 404 [M+H]⁺.

Intermedio 66

N-[3-amino-4-(trifluorometoxi)fenil]-6-fenilnicotinamida



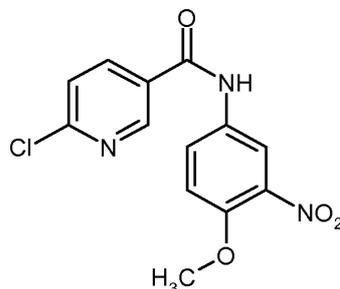
20 A una solución del compuesto del intermedio 65 (2,35 g, 5,83 mmol) en 200 ml de tetrahidrofurano se le añadió gota a gota una solución al 15 % de cloruro de titanio (III) en cloruro de hidrógeno al 10 % (50 ml, 58,3 mmol, 10 equiv.) a 0 °C. La mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante una noche. El pH de la mezcla se ajustó con agitación con bicarbonato sódico sólido a 7. La suspensión se saturó con cloruro sódico sólido y se agitó con 200 ml de una mezcla de tetrahidrofurano/acetato de etilo durante 2 h. La suspensión se filtró y el filtrado se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida. Se obtuvieron 2,07 g (95 % del teórico) del compuesto del título, que se usaron sin purificación adicional.

25 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 5,44 (s, 2H), 6,94 (dd, 1H), 7,08 (dd, 1H), 7,38 (d, 1H), 7,47 -7,59 (m, 3H), 8,11 -8,22 (m, 3H), 8,36 (dd, 1H), 9,16 (d, 1H), 10,32 (s, 1H).

CL-EM (Procedimiento 1): T_r = 1,23 min; EM (IENpos): m/z = 374 [M+H]⁺.

Intermedio 67

6-cloro-N-(4-metoxi-3-nitrofenil)nicotinamida



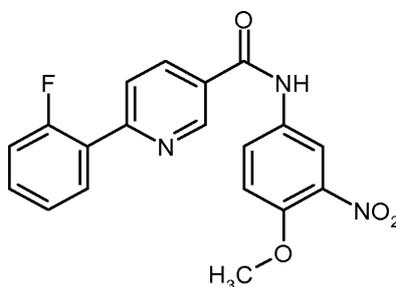
5 Se dispusieron 15,0 g (89,2 mmol) de 4-metoxi-3-nitroanilina, 77,7 ml (446 mmol, 5 equiv.) de N,N-diisopropiletilamina y 28,1 g (178 mmol, 2 equiv.) de ácido 6-cloronicotínico en 300 ml de DMF a temperatura ambiente. Se añadieron 104 ml (178 mmol, 2 equiv.) de una solución al 50 % de 2,4,6-trióxido de 2,4,6-tripropil-1,3,5,2,4,6-trioxatрифосфинано (T3P) en DMF y la mezcla se agitó durante 16 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró a la mitad del volumen original, se vertió en agua y se agitó durante 15 minutos. El precipitado se retiró por filtración, se lavó con agua y se secó. Se obtuvieron 34,1 g del compuesto del título, que se usaron sin purificación adicional.

10 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 3,92 (s, 3H), 7,39 (d, 1H), 7,65 -7,75 (m, 1H), 7,97 (dd, 1H), 8,31 -8,43 (m, 2H), 8,97 (d, 1H), 10,81 (s, 1H).

CL-EM (Procedimiento 1): T_r = 1,02 min; EM (IENpos): m/z = 308 [M+H]⁺.

Intermedio 68

15 6-(2-fluorofenil)-N-(4-metoxi-3-nitrofenil)nicotinamida

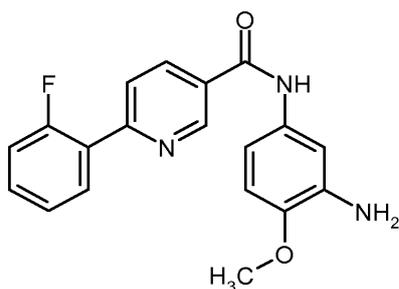


20 En un recipiente a presión se añadieron 11,0 g (35,8 mmol) del compuesto del intermedio 67, 7,50 g (53,6 mmol, 1,5 equiv.) de ácido (2-fluorofenil)borónico, 9,88 g (71,5 mmol, 2,0 equiv.) de carbonato potásico y una mezcla de DME/agua (3:1, 400 ml). La suspensión resultante se purgó con argón, se trató con 1,46 g (1,79 mmol, 5,0 %mol) de complejo de cloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) CH₂Cl₂ (Pd(dppf)Cl₂CH₂Cl₂) y se cerró herméticamente. La mezcla resultante se calentó a 90 °C durante una noche, después se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió en agua enfriada con hielo y se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución saturada de NaCl, se secaron (Na₂SO₄ anh.) y se concentraron a presión reducida. Se obtuvieron 3,82 g (29 % del teórico) del compuesto del título, que se usaron sin purificación adicional.

25 CL-EM (Procedimiento 1): T_r = 1,19 min; EM (IENpos): m/z = 368 [M+H]⁺.

Intermedio 69

N-(3-amino-4-metoxifenil)-6-(2-fluorofenil)nicotinamida



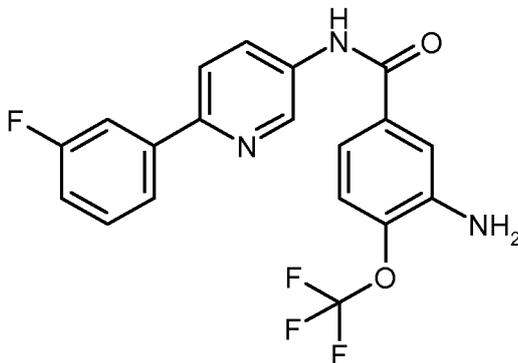
A una solución del compuesto del intermedio 68 (3,82 g, 10,4 mmol) en 300 ml de tetrahidrofurano se le añadió gota a gota una solución al 15 % de cloruro de titanio (III) en cloruro de hidrógeno al 10 % (88 ml, 104 mmol, 10 equiv.) a 0 °C. La mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 3 días. El pH de la mezcla se ajustó con agitación con bicarbonato sódico sólido a 7. La suspensión se saturó con cloruro sódico sólido y se agitó con 300 ml de una mezcla de tetrahidrofurano/acetato de etilo durante 2 h. La suspensión se filtró y el filtrado se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó usando MPLC (Biotage Isolera; gel de sílice; gradiente de hexano/EtOAc). Se obtuvieron 0,6 g (17 % del teórico) del compuesto del título.

- 5
- 10 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 3,75 (s, 3H), 4,82 (s, 2 H), 6,76 (d, 1H), 6,92 (dd, 1H), 7,14 (d, 1H), 7,34 - 7,43 (m, 2H), 7,49 -7,60 (m, 1H), 7,90 -8,04 (m, 2H), 8,37 (dd, 1H), 9,19 (d, 1H), 10,15 (s, 1H).

CL-EM (Procedimiento 1): T_r = 0,99 min; EM (IENpos): m/z = 338 [M+H]⁺.

Intermedio 70

3-amino-N-[6-(3-fluorofenil)piridin-3-il]-4-(trifluorometoxi)benzamida

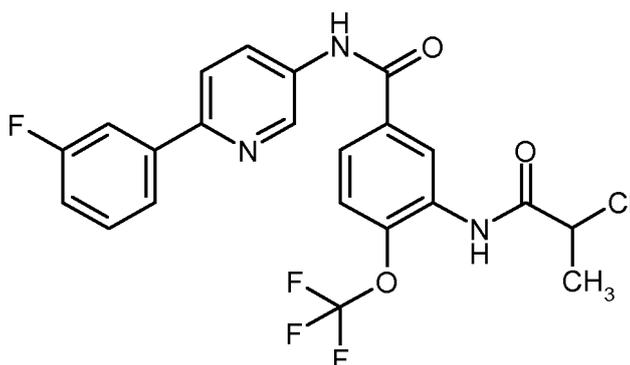


- 15
- En un recipiente a presión se añadieron 2,95 g (8,89 mmol) del compuesto del intermedio 9, 1,87 g (13,3 mmol, 1,5 equiv.) de ácido (3-fluorofenil)borónico, 2,46 g (17,8 mmol, 2,0 equiv.) de carbonato potásico y una mezcla de DME/agua (3:1, 100 ml). La suspensión resultante se purgó con argón, se trató con 363 mg (0,45 mmol, 5,0 %mol) de complejo de cloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) CH₂Cl₂ (Pd(dppf)Cl₂CH₂Cl₂) y se cerró herméticamente. La mezcla resultante se calentó a 90 °C durante una noche, después se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió en agua enfriada con hielo y se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución saturada de NaCl, se secaron (Na₂SO₄ anh.) y se concentraron a presión reducida. Se obtuvieron 3,46 g (99 % del teórico) del compuesto del título, que se usaron sin purificación adicional.

- 25 CL-EM (Procedimiento 1): T_r = 1,25 min; EM (IENpos): m/z = 392 [M+H]⁺.

Intermedio 71

3-[(2-cloropropanoil)amino]-N-[6-(3-fluorofenil)piridin-3-il]-4-(trifluorometoxi)benzamida

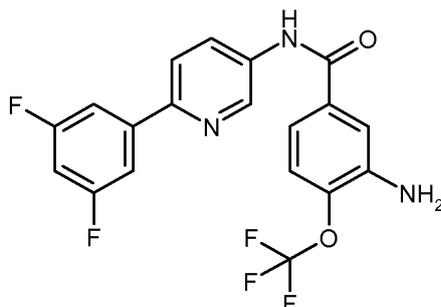


Se dispusieron 3,46 g (8,84 mmol) del compuesto del intermedio 70 en 64 ml de tolueno, se añadieron 1,72 ml (17,7 mmol) de cloruro de 2-cloropropanoilo y la mezcla se agitó durante 1,5 h a 100 °C. Después de concentración, se obtuvieron 4,13 g del compuesto del título, que se usaron sin purificación adicional.

5 CL-EM (Procedimiento 1): $T_r = 1,34$ min; EM (IENpos): $m/z = 482$ $[M+H]^+$.

Intermedio 72

3-amino-N-[6-(3,5-difluorofenil)piridin-3-il]-4-(trifluorometoxi)benzamida



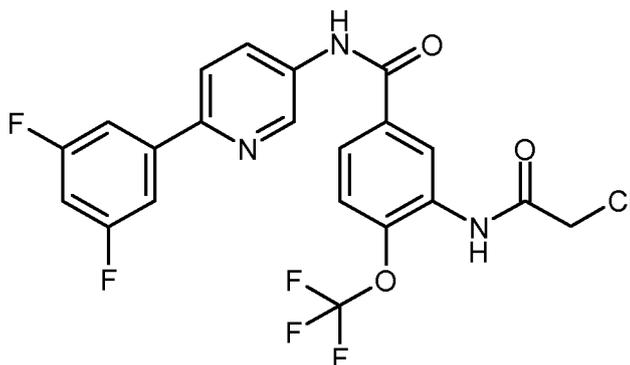
10 En un recipiente a presión se añadieron 3,30 g (8,95 mmol) del compuesto del intermedio 9, 2,12 g (13,4 mmol, 1,5 equiv.) de ácido (3,5-difluorofenil)borónico, 2,48 g (17,9 mmol, 2,0 equiv.) de carbonato potásico y una mezcla de DME/agua (3:1, 100 ml). La suspensión resultante se purgó con argón, se trató con 366 mg (0,45 mmol, 5,0 %mol) de complejo de cloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) CH_2Cl_2 ($Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$) y se cerró herméticamente. La mezcla resultante se calentó a 90 °C durante una noche, después se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió en agua enfriada con hielo y se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución saturada de NaCl, se secaron (Na_2SO_4 anh.) y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó usando MPLC (Biotage Isolera; gel de sílice; gradiente de hexano/EtOAc). Se obtuvieron 3,62 g (92 % del teórico) del compuesto del título.

15 RMN 1H (400 MHz, $DMSO-d_6$): δ [ppm] = 5,69 (s, 2H), 7,15 (dd, 1H), 7,23 -7,30 (m, 2H), 7,38 (d, 1H), 7,75 -7,83 (m, 2H), 8,09 (d, 1H), 8,31 (dd, 1H), 9,01 (d, 1H), 10,55 (s, 1H).

20 CL-EM (Procedimiento 4): $T_r = 1,32$ min; EM (IENpos): $m/z = 410$ $[M+H]^+$.

Intermedio 73

3-[(cloroacetil)amino]-N-[6-(3,5-difluorofenil)piridin-3-il]-4-(trifluorometoxi)benzamida

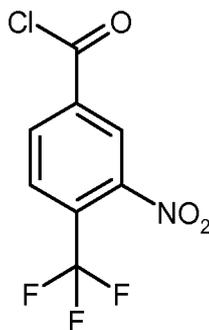


Se dispusieron 600 mg (1,36 mmol) del compuesto del intermedio 72 en 8 ml de tolueno, se añadieron 0,22 ml (2,73 mmol) de cloruro de cloroacetilo y la mezcla se agitó durante 2 h a 100 °C. Después de concentración, Se obtuvieron 650 mg del compuesto del título, que se usaron sin purificación adicional.

CL-EM (Procedimiento 1): $T_r = 1,34$ min; EM (IENpos): $m/z = 486$ $[M+H]^+$.

5 **Intermedio 74**

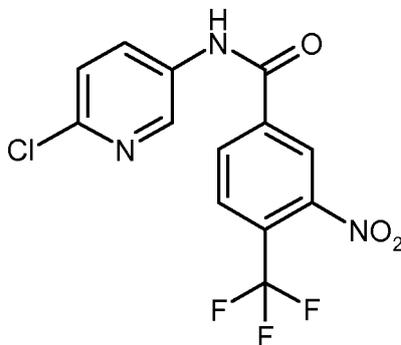
cloruro de 3-nitro-4-(trifluorometil)benzoilo



10 Se agitaron 5,00 g (21,3 mmol) de ácido 3-nitro-4-(trifluorometil)benzoico en 28 ml de diclorometano a temperatura ambiente. Se añadieron 0,08 ml (1,06 mmol) de DMF y 3,7 ml (42,5 mmol) de cloruro de oxalilo y la mezcla se agitó durante 1,5 h más a 50 °C después de haberse detenido la formación de gas. La mezcla se dejó a temperatura ambiente durante una noche. Después de concentración, se obtuvieron 4,58 g de material de partida, que se usaron sin purificación adicional.

Intermedio 75

N-(6-cloropiridin-3-il)-3-nitro-4-(trifluorometil)benzamida



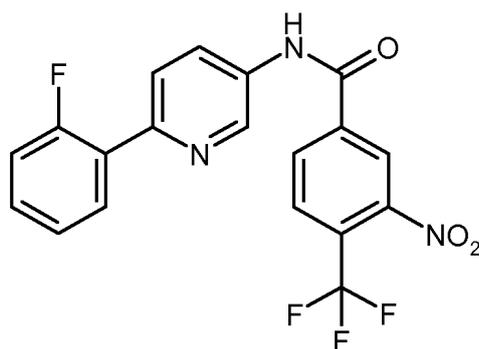
15 Se agitaron 1,78 g (13,8 mmol) de 6-cloropiridin-3-amina y 2,6 ml (18,9 mmol, 1,5 equiv.) de trietilamina en 150 ml de THF a temperatura ambiente. Se añadieron 3,19 g (12,6 mmol) del compuesto del intermedio 74 y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de NH_4Cl y con una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$, se secaron (Na_2SO_4 anh.) y se concentraron a presión reducida. Se obtuvieron 4,04 g (88 % del teórico) del compuesto del título, que se usaron sin purificación adicional.

20 RMN 1H (400 MHz, $DMSO-d_6$): δ [ppm] = 7,57 (d, 1H), 8,23 -8,30 (m, 2H), 8,44 -8,48 (m, 1H), 8,67 -8,70 (m, 1H), 8,78 (d, 1H), 11,02 (s, 1H).

CL-EM (Procedimiento 1): $T_r = 1,21$ min; EM (IENpos): $m/z = 346$ $[M+H]^+$.

25 **Intermedio 76**

N-[6-(2-fluorofenil)piridin-3-il]-3-nitro-4-(trifluorometil)benzamida

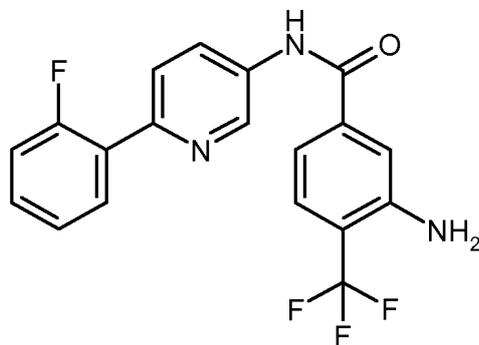


- 5 Se dispusieron 4,04 g (11,1 mmol) del compuesto del intermedio 75 en 120 ml de THF desgasificado en una atmósfera de argón a temperatura ambiente. Se añadieron 2,33 g (16,7 mmol) de ácido (2-fluorofenil)borónico, 262 mg (0,33 mmol) de cloro(2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenil)[2-(2'-amino-1,1'-bifenil)paladio (II) y 44,4 ml (22,2 mmol) de una solución acuosa desgasificada 0,5 M de fosfato potásico y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla se vertió en una mezcla de agua y *tert*-butil metil éter. Después de la separación de las fases, la fase acuosa se extrajo con *tert*-butil metil éter y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron. Se obtuvieron 4,49 g (94 % del teórico) del compuesto del título, que se usaron sin purificación adicional.
- 10 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 7,29 -7,39 (m, 2H), 7,43 -7,53 (m, 1H), 7,87 (dd, 1H), 7,97 (td, 1H), 8,25 -8,36 (m, 2H), 8,49 (d, 1H), 8,72 (s, 1H), 9,07 (d, 1H), 11,02 (s, 1H).

CL-EM (Procedimiento 4): T_r = 1,35 min; EM (IENpos): m/z = 406 [M+H]⁺.

Intermedio 77

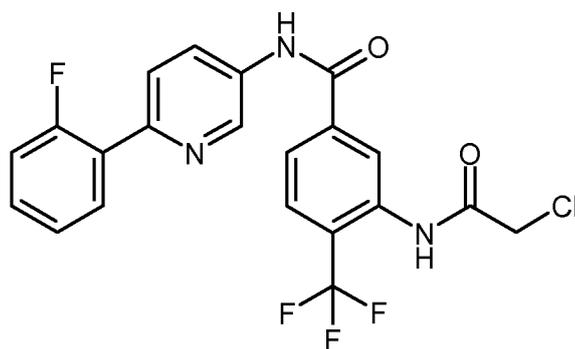
3-amino-N-[6-(2-fluorofenil)piridin-3-il]-4-(trifluorometil)benzamida



- 15 A una solución del compuesto del intermedio 76 (4,49 g, 10,4 mmol) en 100 ml de tetrahidrofurano se le añadió gota a gota una solución al 15 % de cloruro de titanio (III) en cloruro de hidrógeno al 10 % (71 ml, 83,3 mmol, 8 equiv.) a 0 °C. La mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 16 horas. Se añadió gota a gota una solución al 15 % de cloruro de titanio (III) en cloruro de hidrógeno al 10 % (71 ml, 83,3 mmol, 8 equiv.) y la mezcla de reacción se agitó durante 16 horas. El pH de la mezcla se ajustó con agitación con bicarbonato sódico sólido a 7. La suspensión se saturó con cloruro sódico sólido y se agitó con 300 ml de una mezcla de tetrahidrofurano/acetato de etilo durante 2 h. La suspensión se filtró y el filtrado se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó usando MPLC (Biotage Isolera; gel de sílice; gradiente de hexano/EtOAc). Se obtuvieron 3,40 g (87 % del teórico) del compuesto del título.
- 20
- 25 CL-EM (Procedimiento 4): T_r = 1,22 min; EM (IENpos): m/z = 376 [M+H]⁺.

Intermedio 78

3-[(cloroacetil)amino]-N-[6-(2-fluorofenil)piridin-3-il]-4-(trifluorometil)benzamida

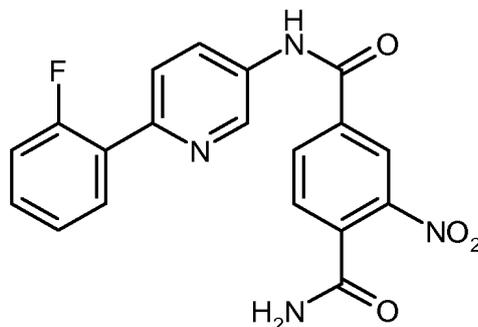


Se dispuso 1,00 g (2,66 mmol) del compuesto del intermedio 77 en 20 ml de tolueno, se añadieron 0,42 ml (5,33 mmol) de cloruro de cloroacetilo y la mezcla se agitó durante 1,5 h a 100 °C. Después de concentración, se obtuvieron 1,10 g del compuesto del título, que se usaron sin purificación adicional.

- 5 CL-EM (Procedimiento 1): $T_r = 1,22$ min; EM (IENpos): $m/z = 452$ $[M+H]^+$.

Intermedio 79

N^4 -[6-(2-fluorofenil)piridin-3-il]-2-nitrotereftalamida



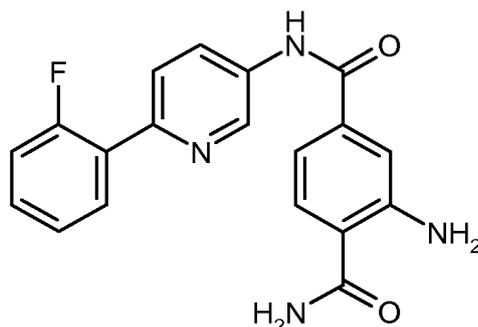
- 10 Se dispusieron 1,79 g (9,52 mmol, 2 equiv.) de 6-(2-fluorofenil)piridin-3-amina, 4,1 ml (23,8 mmol, 5 equiv.) de N,N-diisopropiletilamina y 1,00 g (4,76 mmol) de ácido 4-carbamoil-3-nitrobenzoico en 25 ml de DMF a temperatura ambiente. Se añadieron 5,6 ml (9,52 mmol, 2 equiv.) de una solución al 50 % de 2,4,6-trióxido de 2,4,6-tripropil-1,3,5,2,4,6-trioxatrisfosfinano (T3P) en DMF y la mezcla se agitó durante 16 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró y se añadieron agua y una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico. El precipitado se retiró por filtración, se lavó con agua y se secó. El residuo se purificó usando MPLC (Biotage Isolera; gel de sílice; gradiente de diclorometano/metanol). Se obtuvieron 0,73 g (39 % del teórico) del compuesto del título.
- 15

RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 7,30 -7,38 (m, 2H), 7,44 -7,51 (m, 1H), 7,80 -7,89 (m, 3H), 7,94 -8,00 (m, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,30 -8,40 (m, 2H), 8,61 (d, 1H), 9,08 (d, 1H), 10,90 (s, 1H).

CL-EM (Procedimiento 1): $T_r = 0,99$ min; EM (IENpos): $m/z = 381$ $[M+H]^+$.

Intermedio 80

- 20 2-amino- N^4 -[6-(2-fluorofenil)piridin-3-il]tereftalamida



A una solución del compuesto del intermedio 79 (0,70 g, 1,84 mmol) en 30 ml de tetrahidrofurano se le añadió gota a gota una solución al 15 % de cloruro de titanio (III) en cloruro de hidrógeno al 10 % (15,6 ml, 18,4 mmol, 10 equiv.) a

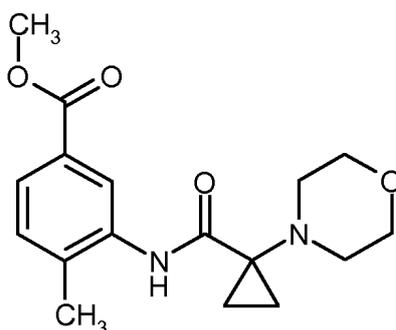
0 °C. La mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante una noche. El pH de la mezcla se ajustó con agitación con bicarbonato sódico sólido a 7. La suspensión se saturó con cloruro sódico sólido y se agitó con 50 ml de una mezcla de tetrahidrofurano/acetato de etilo durante 2 h. La suspensión se filtró y el filtrado se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida. Se obtuvieron 589 mg (82 % del teórico) del compuesto del título, que se usaron sin purificación adicional.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 6,79 (s, 2H), 7,07 (dd, 1H), 7,18 -7,29 (m, 2H), 7,29 -7,37 (m, 2H), 7,43 -7,50 (m, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,82 (dd, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,93 -7,99 (m, 1H), 8,31 (dd, 1H), 9,06 (d, 1H), 10,52 (s, 1H).

CL-EM (Procedimiento 4): T_r = 0,93 min; EM (IENpos): m/z = 351 [M+H]⁺.

Intermedio 81

10 4-metil-3-({1-(morfolin-4-il)ciclopropil}carbonil)amino)benzoato de metilo



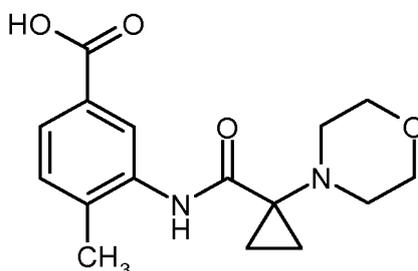
15 A una solución de 3-amino-4-metilbenzoato de metilo (3,00 g, 18,2 mmol) y clorhidrato del ácido 1-(morfolin-4-il)ciclopropano-carboxílico (1:1) (intermedio 44, 7,54 g, 36,3 mmol, 2 equiv.) en DMF (50 ml) se añadió hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tripirrolidinofosfonio (PYBOP, 18,9 g, 36,3 mmol, 2 equiv.) y diisopropiletamina (15,8 ml, 90,8 mmol, 5 equiv.). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche, se concentró a presión reducida, después se disolvió en diclorometano, se lavó con una solución acuosa 1 N de cloruro de hidrógeno y una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico, se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida. Después, los sólidos restantes se trituraron con etanol (30 ml) y la mezcla resultante se agitó durante 30 minutos. Los sólidos restantes se retiraron por filtración, se lavaron con etanol y se secaron a 50 °C a presión reducida para dar el compuesto del título (4,60 g, 80 % del teórico).

20 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,08 -1,16 (m, 2H), 1,17 -1,24 (m, 2H), 2,39 (s, 3H), 2,44 -2,49 (m, 4H), 3,67 -3,74 (m, 4H), 3,83 (s, 3H), 7,39 (d, 1H), 7,63 (dd, 1H), 8,62 (d, 1H), 10,15 (s, 1H).

CL-EM (Procedimiento 4): T_r = 1,09 min; EM (IENpos): m/z = 319 [M+H]⁺.

Intermedio 82

25 ácido 4-metil-3-({1-(morfolin-4-il)ciclopropil}carbonil)amino)benzoico



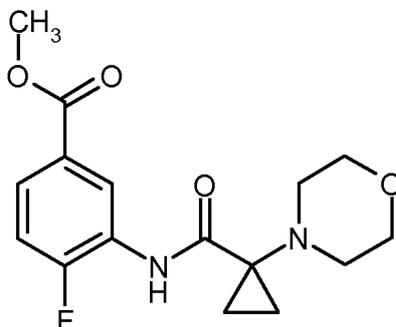
30 Se dispusieron 4,57 g (14,4 mmol) del compuesto del intermedio 81 en 60 ml de dioxano, se añadió una solución de 690 mg (28,7 mmol) de hidróxido de litio en 25 ml de agua a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 5 h a temperatura ambiente. Después, se añadieron agua y una solución acuosa 2 N de cloruro de hidrógeno hasta que se alcanzó un pH ácido de 1,5-2. Después de agitar durante 15 minutos, el precipitado se retiró por filtración, se lavó con agua y se secó. Se obtuvieron 3,92 g (90 % del teórico) del compuesto del título, que se usaron sin purificación adicional.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,08 -1,13 (m, 2H), 1,17 -1,22 (m, 2H), 2,38 (s, 3H), 2,45 -2,49 (m, 4H), 3,68 -3,74 (m, 4H), 7,35 (d, 1H), 7,61 (dd, 1H), 8,56 (d, 1H), 10,10 (s, 1H), 12,82 (s, 1H).

35 CL-EM (Procedimiento 4): T_r = 0,90 min; EM (IENpos): m/z = 305 [M+H]⁺.

Intermedio 83

4-fluoro-3-({[1-(morfolin-4-il)ciclopropil]carbonil}amino)benzoato de metilo



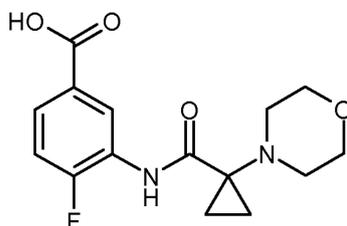
- 5 Se agitaron 4,67 g (22,5 mmol) de clorhidrato del ácido 1-(morfolin-4-il)ciclopropanocarboxílico (1:1) (intermedio 44) en 90 ml de diclorometano a temperatura ambiente. Se añadieron 0,17 ml (2,25 mmol) de DMF y 3,9 ml (45,0 mmol) de cloruro de oxalilo y la mezcla se agitó durante 2 h más a 50 °C después de haberse detenido la formación de gas. Después de concentración, se obtuvieron 4,80 g de material de partida, que se añadieron a una solución de 3,00 g (17,7 mmol) de 3-amino-4-fluorobenzoato de metilo y 12,4 ml (88,7 mmol) de trietilamina en una mezcla de 42 ml de diclorometano y 42 ml de THF. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche, se lavó con agua y una solución acuosa 1 N de cloruro de hidrógeno, se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida. Después, los sólidos restantes se trituraron con etanol y los sólidos restantes se retiraron por filtración y se secaron a 50 °C a presión reducida para dar el compuesto del título (4,55 g, 80 % del teórico).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,10 -1,15 (m, 2H), 1,20 -1,26 (m, 2H), 2,43 -2,48 (m, 4H), 3,65 -3,72 (m, 4H), 3,85 (s, 3H), 7,46 (dd, 1H), 7,75 (ddd, 1H), 8,77 (dd, 1H), 10,35 (s, 1H).

- 15 CL-EM (Procedimiento 4): T_r = 1,13 min; EM (IENpos): m/z = 323 [M+H]⁺.

Intermedio 84

ácido 4-fluoro-3-({[1-(morfolin-4-il)ciclopropil]carbonil}amino)benzoico



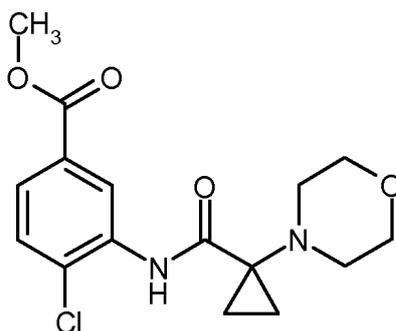
- 20 Se dispusieron 4,55 g (14,1 mmol) del compuesto del intermedio 83 en 60 ml de dioxano, se añadieron 676 mg (28,2 mmol) de hidróxido de litio y 25 ml de agua a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Después, se añadieron agua y una solución acuosa 2 N de cloruro de hidrógeno hasta que se alcanzó un pH ácido de 1,5-2. Después de agitar durante 15 minutos, el precipitado se retiró por filtración, se lavó con agua y se secó. Se obtuvieron 3,02 g (66 % del teórico) del compuesto del título, que se usaron sin purificación adicional.

- 25 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,08 -1,15 (m, 2H), 1,19 -1,25 (m, 2H), 2,43 -2,48 (m, 4H), 3,65 -3,72 (m, 4H), 7,41 (dd, 1H), 7,72 (ddd, 1H), 8,73 (dd, 1H), 10,32 (s, 1H), 13,02 (s, 1H).

CL-EM (Procedimiento 4): T_r = 0,93 min; EM (IENpos): m/z = 309 [M+H]⁺.

Intermedio 85

4-cloro-3-({[1-(morfolin-4-il)ciclopropil]carbonil}amino)benzoato de metilo

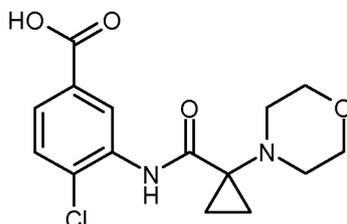


5 A una solución de 3-amino-4-clorobenzoato de metilo (3,00 g, 16,2 mmol) y clorhidrato del ácido 1-(morfolin-4-il)ciclopropano-carboxílico (1:1) (intermedio 44, 6,71 g, 32,3 mmol, 2 equiv.) en DMF (50 ml) se añadió hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tripirrolidinofosfonio (PYBOP, 16,8 g, 32,3 mmol, 2 equiv.) y diisopropiletilamina (14,1 ml, 80,8 mmol, 5 equiv.). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. Se añadieron hexafluorofosfato de (Benzotriazol-1-iloxi)tripirrolidinofosfonio (PYBOP, 16,8 g, 32,3 mmol, 2 equiv.) y diisopropiletilamina (14,1 ml, 80,8 mmol, 5 equiv.) y la mezcla resultante se agitó a 60 °C durante una noche. La mezcla se concentró a presión reducida, después se disolvió en diclorometano, se lavó con una solución acuosa 1 N de cloruro de hidrógeno y una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico, se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida. Después, los sólidos restantes se trituraron con etanol (40 ml) y la mezcla resultante se agitó durante 30 minutos. Los sólidos restantes se retiraron por filtración, se lavaron con etanol y se secaron a 50 °C a presión reducida. Después, los sólidos restantes se trituraron con etanol (70 ml) y la mezcla resultante se agitó a la temperatura de reflujo. Después de enfriar a temperatura ambiente, los sólidos restantes se retiraron por filtración, se lavaron con etanol y se secaron a 50 °C a presión reducida para dar el compuesto del título (3,60 g).

CL-EM (Procedimiento 4): $T_r = 1,23$ min; EM (IENpos): $m/z = 339$ $[M+H]^+$.

Intermedio 86

ácido 4-cloro-3-({[1-(morfolin-4-il)ciclopropil]carbonil}amino)benzoico



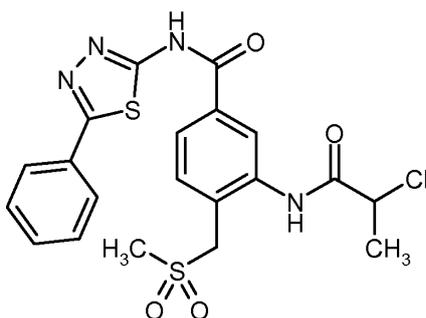
20 Se dispusieron 3,60 g (10,6 mmol) del compuesto del intermedio 85 en 45 ml de dioxano, se añadieron 509 mg (21,3 mmol) de hidróxido de litio y 19 ml de agua a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. Después, se añadieron agua y una solución acuosa 2 N de cloruro de hidrógeno hasta que se alcanzó un pH ácido de 1,5-2. Después de agitar durante 15 minutos, el precipitado se retiró por filtración, se lavó con agua y se secó. Se obtuvieron 2,67 g (77 % del teórico) del compuesto del título, que se usaron sin purificación adicional.

RMN 1H (300 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 1,10 -1,18 (m, 2H), 1,23 -1,31 (m, 2H), 2,43 -2,49 (m, 4H), 3,68 -3,77 (m, 4H), 7,61 -7,70 (m, 2H), 8,97 (s, 1H), 10,75 (s, 1H), 13,17 (s, 1H).

CL-EM (Procedimiento 1): $T_r = 1,01$ min; EM (IENpos): $m/z = 325$ $[M+H]^+$.

Intermedio 87

30 3-[(2-cloropropanoil)amino]-4-[(metilsulfonil)metil]-N-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-il)benzamida

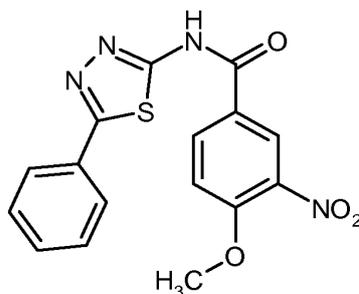


Se dispusieron 1,50 g (3,86 mmol) del compuesto del intermedio 55 en 40 ml de tolueno, se añadieron 0,56 ml (5,79 mmol) de cloruro de 2-cloropropanoilo y la mezcla se agitó durante 2 h a 100 °C. Después de concentración, Se obtuvieron 1,85 g (100 % del teórico) del compuesto del título, que se usaron sin purificación adicional.

- 5 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,67 (d, 3H), 2,95 (s, 3H), 4,65 -4,75 (m, 2H), 4,84 (c, 1H), 7,53 -7,58 (m, 3H), 7,67 (d, 1H), 7,96 -8,02 (m, 2H), 8,06 (dd, 1H), 8,30 -8,33 (m, 1H), 9,96 (s, 1H), 13,28 (s, 1H).

Intermedio 88

4-metoxi-3-nitro-N-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-il)benzamida

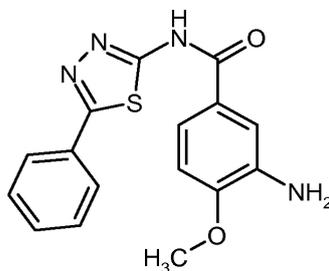


- 10 A una solución de ácido 4-metoxi-3-nitrobenzoico (5,00 g, 25,4 mmol) y 5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-amina (6,29 g, 35,5 mmol) en 110 ml de DMF se añadieron hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tripirrolidinofosfonio (PyBOP, 19,8 g, 38,0 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (13,3 ml, 76,1 mmol). La mezcla se agitó durante una noche a temperatura ambiente. Se añadieron hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tripirrolidinofosfonio (PyBOP, 6,60 g, 12,7 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (4,4 ml, 25,4 mmol), la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2
- 15 horas y se vertió en agua. El precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó al vacío para proporcionar el producto en bruto deseado (8,57 g), que se usó sin purificación adicional.

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 4,04 (s, 3H), 7,51 -7,59 (m, 4H), 7,92 -8,02 (m, 2H), 8,44 (dd, 1H), 8,72 (d, 1H), 13,39 (s, 1H).

Intermedio 89

- 20 3-amino-4-metoxi-N-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-il)benzamida



- Se dispusieron 8,50 g (23,9 mmol) del compuesto del intermedio 88 en una mezcla de 100 ml de etanol y 150 ml de THF. Se añadieron 2,54 g de paladio sobre carbón (10 % Pd, 50 % agua) y la mezcla se agitó en una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 1,5 h. Se añadieron 4,00 g de paladio sobre carbón (10 % Pd, 50 %
- 25 agua) y 75 ml de etanol y 100 ml de THF, y la mezcla se agitó en una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadieron una mezcla de 75 ml de etanol y 100 ml de THF y 4,00 g de paladio sobre carbón (10 % Pd, 50 % agua), y la mezcla se agitó en una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 1,5 h. Se añadieron 3,00 g de paladio sobre carbón (10 % Pd) y la mezcla se agitó en una atmósfera de hidrógeno a

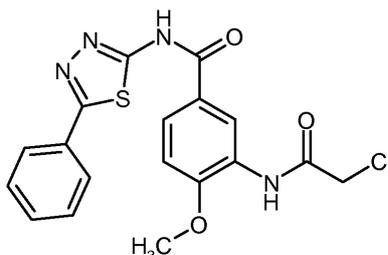
temperatura ambiente durante 5,25 h. Después de la filtración, los disolventes se evaporaron. Se obtuvieron 6,67 g (86 % del teórico) del compuesto del título.

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 3,86 (s, 3H), 5,02 (s, 2 H), 6,93 (d, 1H), 7,38 (d, 1H), 7,47 -7,60 (m, 4H), 7,93 -8,00 (m, 2H), 12,79 (s, 1H).

5 CL-EM (Procedimiento 4): T_r = 1,05 min; EM (IENpos): m/z = 327 [M+H]⁺.

Intermedio 90

3-[(cloroacetil)amino]-4-metoxi-N-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-il)benzamida



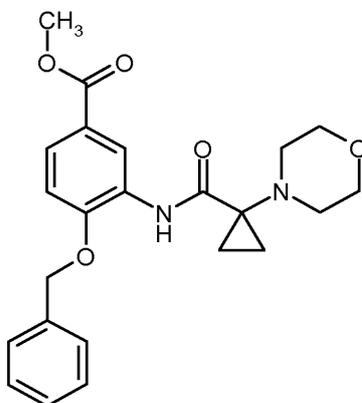
10 Se dispusieron 1,50 g (4,60 mmol) del compuesto del intermedio 89 en 40 ml de tolueno, se añadieron 0,55 ml (6,89 mmol) de cloruro de cloroacetilo y la mezcla se agitó durante 2 h a 100 °C. Después de concentración, se obtuvieron 1,10 g del compuesto del título, que se usaron sin purificación adicional.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 3,97 (s, 3H), 4,43 (s, 2 H), 7,26 (d, 1H), 7,52 -7,59 (m, 3H), 7,96 -8,00 (m, 2H), 8,05 (dd, 1H), 8,74 -8,78 (m, 1H), 9,71 (s, 1H), 13,03 (s, 1H).

CL-EM (Procedimiento 4): T_r = 1,15 min; EM (IENpos): m/z = 403 [M+H]⁺.

15 **Intermedio 91**

4-(benciloxi)-3-({[1-(morfolin-4-il)ciclopropil]carbonil}amino)benzoato de metilo

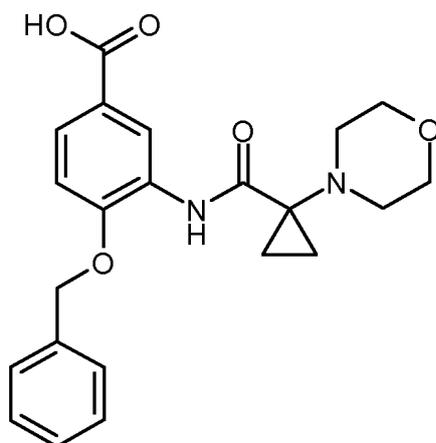


20 A una solución de 3-amino-4-(benciloxi)benzoato de metilo (5,00 g, 19,4 mmol) y clorhidrato del ácido 1-(morfolin-4-il)ciclopropanocarboxílico (1:1) (intermedio 44, 4,84 g, 23,3 mmol) en DMF (50 ml) se añadieron hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tripirrolidinofosfonio (PYBOP, 20,2 g, 38,9 mmol) y diisopropiletilamina (16,9 ml, 97,2 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche, se concentró a presión reducida, después se disolvió en diclorometano, se lavó con una solución acuosa 1 N de cloruro de hidrógeno y una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico, se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida. Después, los sólidos restantes se trituraron con etanol (100 ml) y la mezcla resultante se agitó durante 30 minutos. Los sólidos restantes se retiraron por filtración, se lavaron con etanol y se secaron a 50 °C a presión reducida para dar el compuesto del título (7,98 g, 100 % del teórico).

CL-EM (Procedimiento 4): T_r = 1,32 min; EM (IENpos): m/z = 411 [M+H]⁺.

Intermedio 92

ácido 4-(benciloxi)-3-({[1-(morfolin-4-il)ciclopropil]carbonil}amino)benzoico



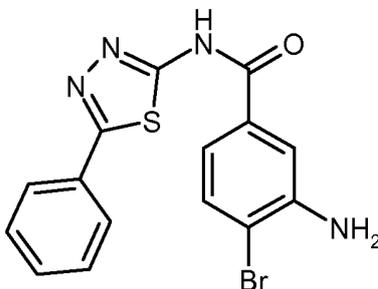
5 Se dispusieron 7,98 g (19,4 mmol) del compuesto del intermedio 91 en 80 ml de dioxano, se añadieron 931 mg (38,9 mmol) de hidróxido de litio y 34 ml de agua a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 22 horas. Después, se añadieron agua y una solución acuosa 2 N de cloruro de hidrógeno hasta que se alcanzó un pH ácido de 1,5-2. Después de agitar durante 15 minutos, el precipitado se retiró por filtración, se lavó con agua y se secó. Se obtuvieron 5,70 g (74 % del teórico) del compuesto del título, que se usaron sin purificación adicional.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,04 -1,09 (m, 2H), 1,10 -1,16 (m, 2H), 2,21 -2,29 (m, 4H), 3,14 -3,23 (m, 4H), 5,25 (s, 2 H), 7,29 (d, 1H), 7,38 -7,47 (m, 3H), 7,54 -7,59 (m, 2H), 7,67 (dd, 1H), 8,92 (d, 1H), 10,37 (s, 1H).

10 CL-EM (Procedimiento 1): T_r = 1,13 min; EM (IENpos): m/z = 397 [M+H]⁺.

Intermedio 93

3-amino-4-bromo-N-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-il)benzamida



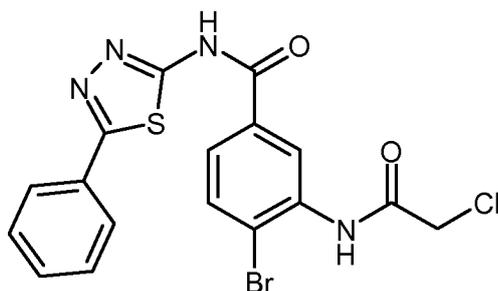
15 A una solución de ácido 3-amino-4-bromobenzoico (10,0 g, 46,3 mmol) y 5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-amina (6,84 g, 38,6 mmol) en DMF (140 ml) se añadió hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tripirrolidinofosfonio (PYBOP, 40,1 g, 77,2 mmol) y diisopropiletilamina (26,9 ml, 154 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se añadieron hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tripirrolidinofosfonio (PYBOP, 40,1 g, 77,2 mmol) y diisopropiletilamina (26,9 ml, 154 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. La mezcla se concentró a presión reducida, después se trituró con diclorometano y se concentró a presión reducida. Después, los sólidos restantes se trituraron con etanol (300 ml) y agua (300 ml) y la mezcla resultante se agitó durante 30 minutos. Los sólidos restantes se retiraron por filtración, se lavaron con etanol y se secaron a 50 °C a presión reducida. Después, los sólidos restantes se trituraron con etanol (500 ml) y la mezcla resultante se agitó a la temperatura de reflujo. Después de enfriar a temperatura ambiente, los sólidos restantes se retiraron por filtración, se lavaron con etanol y se secaron a 50 °C a presión reducida. Después, los sólidos restantes se trituraron con tolueno (300 ml) y la mezcla resultante se agitó a la temperatura de reflujo. Después de enfriar a temperatura ambiente, los sólidos restantes se retiraron por filtración, se lavaron con tolueno y se secaron a 50 °C a presión reducida para dar el compuesto del título (13,7 g).

25 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 5,64 (s, 2H), 7,25 (dd, 1H), 7,47 (d, 1H), 7,50 -7,58 (m, 4H), 7,94 -8,01 (m, 2H), 13,05 (s, 1H).

30 CL-EM (Procedimiento 4): T_r = 1,18 min; EM (IENpos): m/z = 375 [M+H]⁺. Intermedio 94

Intermedio 94

4-bromo-3-[(cloroacetil)amino]-N-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-il)benzamida



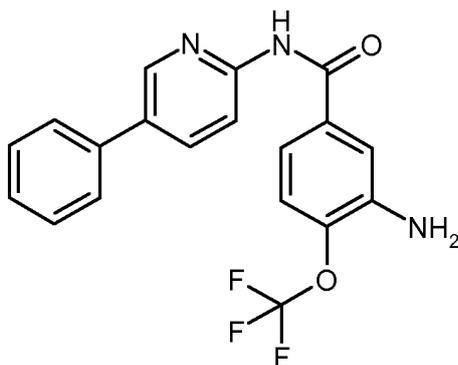
Se dispusieron 4,00 g (10,7 mmol) del compuesto del intermedio 93 en 100 ml de tolueno, se añadieron 1,27 ml (16,0 mmol) de cloruro de cloroacetilo y la mezcla se agitó durante 2 h a 100 °C. Se añadieron 20 ml de tolueno y después de concentración se obtuvieron 4,80 g del compuesto del título, que se usaron sin purificación adicional.

- 5 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 4,42 (s, 2H), 7,51 -7,59 (m, 3H), 7,89 -8,02 (m, 4H), 8,40 (d, 1H), 10,03 (s, 1H), 13,31 (s, 1H).

CL-EM (Procedimiento 4): T_r = 1,21 min; EM (IENpos): m/z = 451 [M+H]⁺.

Intermedio 95

3-amino-N-(5-fenilpiridin-2-il)-4-(trifluorometoxi)benzamida



10

A una solución de ácido 3-amino-4-(trifluorometoxi)benzoico (conocido del documento WO2007/31791, 500 mg, 2,26 mmol) y 5-fenilpiridin-2-amina (654 mg, 3,84 mmol) en DMF (5 ml) se añadieron hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tripirrolidino-fosfonio (PYBOP, 2,35 g, 4,52 mmol) y diisopropiletilamina (2,0 ml, 11,3 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. La mezcla se trituró con agua y se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó usando MPLC (Biotage Isolera; gel de sílice; gradiente de hexano/EtOAc). Se obtuvieron 98,0 mg (11 % del teórico) del compuesto del título.

15

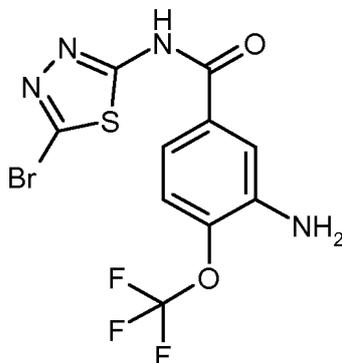
RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 5,65 (s, 2H), 7,17 -7,29 (m, 2H), 7,35 -7,45 (m, 2H), 7,46 -7,55 (m, 2H), 7,69 -7,79 (m, 2H), 8,15 (dd, 1H), 8,25 (d, 1H), 8,71 (d, 1H), 10,76 (s, 1H).

20

CL-EM (Procedimiento 4): T_r = 1,31 min; EM (IENpos): m/z = 374 [M+H]⁺.

Intermedio 96

3-amino-N-(5-bromo-1,3,4-tiadiazol-2-il)-4-(trifluorometoxi)benzamida



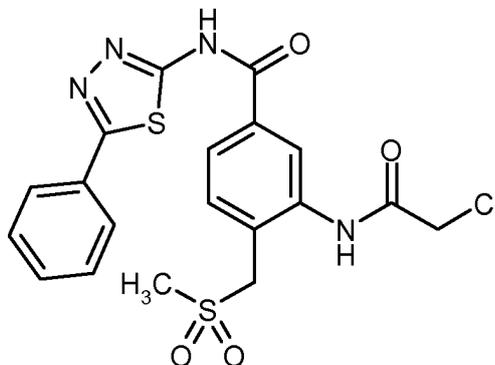
5 A una solución de ácido 3-amino-4-(trifluorometoxi)benzoico (conocido del documento WO2007/31791, 2,00 g, 9,04 mmol) y 5-bromo-1,3,4-tiadiazol-2-amina (2,77 g, 15,4 mmol) en DMF (20 ml) se añadieron hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tripirrolidino-fosfonio (PYBOP, 9,41 g, 18,1 mmol) y diisopropiletilamina (7,9 ml, 45,2 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche, se concentró a presión reducida, después se trituró con agua y se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a presión reducida. Después, los sólidos restantes se trituraron con etanol (50 ml) y agua (50 ml) y la mezcla resultante se agitó durante 15 minutos. Los sólidos restantes se retiraron por filtración, se lavaron con agua y se secaron a 50 °C a presión reducida. El residuo se purificó usando MPLC (Biotage Isolera; gel de sílice; gradiente de hexano/EtOAc). Se obtuvieron 310 mg (9 % del teórico) del compuesto del título.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 5,74 (s, 2H), 7,27 (dd, 1H), 7,32 (dd, 1H), 7,49 (d, 1H), 13,29 (s, 1H).

CL-EM (Procedimiento 1): T_r = 1,14 min; EM (IENpos): m/z = 383 [M+H]⁺.

Intermedio 97

3-[(cloroacetil)amino]-4-[(metilsulfonil)metil]-N-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-il)benzamida

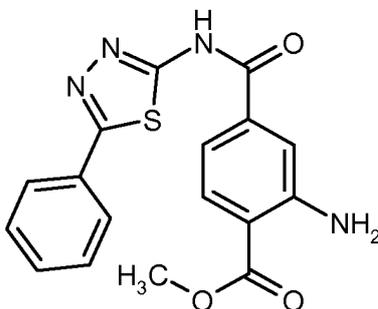


20 Se dispusieron 1,50 g (3,86 mmol) del compuesto del intermedio 55 en 50 ml de tolueno, se añadieron 0,46 ml (5,79 mmol) de cloruro de cloroacetilo y la mezcla se agitó durante 2 h a 100 °C. Se añadieron 20 ml de tolueno y después de concentración se obtuvieron 1,80 g del compuesto del título, que se usaron sin purificación adicional.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 2,96 (s, 3H), 4,40 (s, 2 H), 4,71 (s, 2 H), 7,53 -7,58 (m, 3H), 7,67 (d, 1H), 7,96 -8,02 (m, 2H), 8,06 (dd, 1H), 8,31 -8,33 (m, 1H), 9,88 (s, 1H), 13,27 (s, 1H).

Intermedio 98

2-amino-4-[(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-il)carbamoil]benzoato de metilo



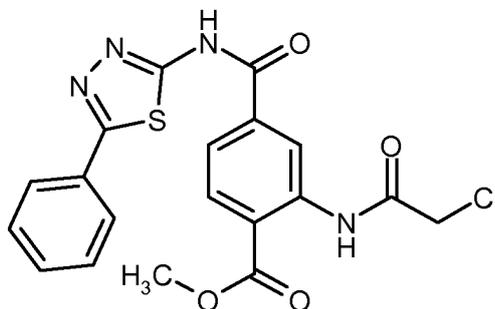
5 A una solución de ácido 3-amino-4-(metoxicarbonil)benzoico (5,00 g, 25,6 mmol) y 5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-amina (6,81 g, 38,4 mmol) en DMF (150 ml) se añadieron hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tripirrolidinofosfonio (PYBOP, 26,7 g, 51,2 mmol) y diisopropiletilamina (22,3 ml, 128 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche, después se trituró con agua y se agitó durante 15 minutos. El precipitado se retiró por filtración, se lavó con agua y se secó a 50 °C a presión reducida. Se obtuvieron 2,87 g (32 % del teórico) del compuesto del título.

10 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 3,83 (s, 3H), 6,88 (s, 2 H), 7,23 (dd, 1H), 7,47 (d, 1H), 7,52 -7,58 (m, 3H), 7,83 (d, 1H), 7,94 -8,02 (m, 2H), 13,21 (s, 1H).

CL-EM (Procedimiento 1): T_r = 1,21 min; EM (IENpos): m/z = 355 [M+H]⁺.

Intermedio 99

2-[(cloroacetil)amino]-4-[(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-il)carbamoil]benzoato de metilo



15 A una suspensión del compuesto del intermedio 98 (2,87 g, 8,10 mmol) y piridina (1,64 ml, 20,3 mmol) en CH₂Cl₂ (50 ml) a 0 °C se le añadió gota a gota cloruro de cloroacetilo (0,77 ml, 9,72 mmol). La mezcla resultante se dejó calentar a temperatura ambiente, se agitó a esa temperatura durante una noche, después se concentró y después de esto se trituró con 100 ml de una mezcla 2/1 de agua y etanol. El precipitado se retiró por filtración, se lavó con agua y se secó a 50 °C a presión reducida. Se obtuvieron 4,07 g del compuesto del título. Este material se usó en reacciones posteriores sin purificación adicional.

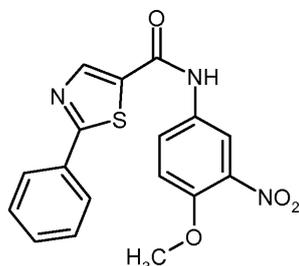
20 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 3,92 (s, 3H), 4,49 (s, 2 H), 7,52 -7,61 (m, 3H), 7,94 -8,04 (m, 3H), 8,11 (d, 1H), 8,95 -9,00 (m, 1H), 11,28 (s, 1H), 13,51 (s, 1H).

CL-EM (Procedimiento 1): T_r = 1,28 min; EM (IENpos): m/z = 431 [M+H]⁺.

25

Intermedio 100

N-(4-metoxi-3-nitrofenil)-2-fenil-1,3-tiazol-5-carboxamida



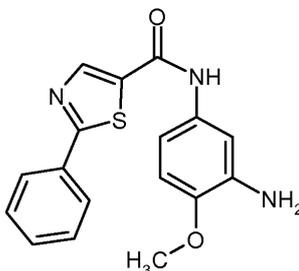
5 A una solución de ácido 2-fenil-1,3-tiazol-5-carboxílico (502 mg, 2,45 mmol) en diisopropiletilamina (1,25 ml, 7,19 mmol) y DMF (8,2 ml) se añadieron 4-metoxi-3-nitroanilina (403 mg, 2,40 mmol) y 2,10 ml de una solución al 50 % de 2,4,6-trióxido de 2,4,6-tripropil-1,3,5,2,4,6-trioxatрифосфинано (T3P) en DMF (3,60 mmol). La mezcla se agitó durante una noche a temperatura ambiente. Se añadió agua y la mezcla se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron al vacío. Después de cromatografía ultrarrápida del residuo, el producto se suspendió en acetato de etilo y se agitó con una solución saturada de NaHCO₃ para retirar las impurezas ácidas. Las fases se separaron, la fase orgánica se secó sobre MgSO₄ y proporcionó, después de la retirada del disolvente, el producto deseado (202 mg, 23 %).

10 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 3,93 (s, 3 H), 7,45 (s, 1 H), 7,52 -7,61 (m, 3 H), 8,05 (s, 3 H), 8,33 (d, 1 H), 8,67 (s, 1 H), 10,69 (s, 1 H).

CL-EM (Procedimiento 4): T_r = 1,24 min; EM (IENpos): m/z = 356 [M+H]⁺.

Intermedio 101

N-(3-amino-4-metoxifenil)-2-fenil-1,3-tiazol-5-carboxamida

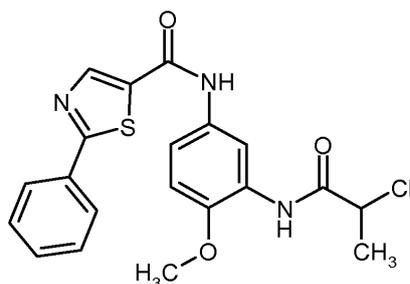


20 El compuesto del intermedio 100 (88,0 mg, 248 μmol) se disolvió en THF (1,85 ml) y se enfrió a 0 °C. A esa temperatura, se añadieron 1,68 ml de una solución acuosa al 10 % de cloruro de hidrógeno que contenía un 15 % de tricloruro de titanio (III) (1,98 mmol). La mezcla se agitó durante una noche. En un baño de refrigeración con hielo, se añadieron 2 ml de la solución de tricloruro de titanio (III) y la mezcla se agitó a 40 °C durante una noche. Después de esto, se añadieron 2 ml de la solución de tricloruro de titanio (III) de nuevo en un baño de refrigeración con hielo. La mezcla se agitó adicionalmente durante una noche a 40 °C. La mezcla de reacción se neutralizó mediante la adición de bicarbonato sódico sólido, se saturó con cloruro sódico y se agitó con 50 ml de una mezcla 1:1 de THF y acetato de etilo durante 2 h. El precipitado se retiró por filtración. El filtrado se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró al vacío para producir el compuesto deseado 101 (123 mg, cuant.) en forma de un producto en bruto, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

25 CL-EM (Procedimiento 1): T_r = 1,16 min; EM (IENpos): m/z = 326 [M+H]⁺.

Intermedio 102

30 N-{3-[(2-cloropropanoil)amino]-4-metoxifenil}-2-fenil-1,3-tiazol-5-carboxamida

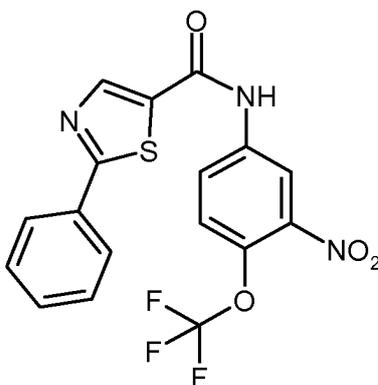


5 A una solución del compuesto del intermedio 101 (123 mg, 380 μmol) en tolueno (1,90 ml) se le añadió, en una atmósfera de argón, cloruro de 2-cloropropionilo (76 μl , 759 μmol). La mezcla se agitó durante 2 h a 100 °C y después se concentró. El residuo produjo el producto deseado 102 (469 mg, 78 % puro, 84 %) en forma de un material en bruto, que se usó sin purificación adicional.

CL-EM (Procedimiento 1): $T_r = 1,35$ min; EM (IENpos): $m/z = 416$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Intermedio 103

N-[3-nitro-4-(trifluorometoxi)fenil]-2-fenil-1,3-tiazol-5-carboxamida



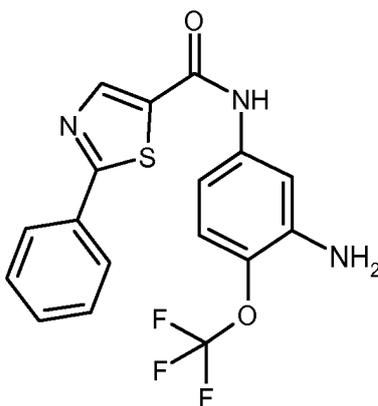
10 A una solución de 3-nitro-4-(trifluorometoxi)anilina (668 mg, 3,01 mmol) y ácido 2-fenil-1,3-tiazol-5-carboxílico (772 mg, 3,76 mmol) en DMF (7,0 ml) se añadieron diisopropiletilamina (1,57 ml, 9,03 mmol) y hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tripirrolidinofosfonio (PYBOP, 2,35 g, 4,51 mmol). La mezcla se agitó durante 3 d a 60 °C. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se vertió en agua. El precipitado resultante se retiró por filtración, se lavó con agua y se secó a 40 °C al vacío. El material en bruto se suspendió en metanol, se agitó a
15 temperatura ambiente. El material insoluble se recogió por filtración y se secó para proporcionar el intermedio deseado 103, 90 % puro (1,16 g, 85 %).

RMN ^1H (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ [ppm] = 7,49 -7,59 (m, 3H), 7,79 (d, 1H), 8,00 -8,08 (m, 2H), 8,17 (dd, 1H), 8,61 (d, 1H), 8,72 (s, 1H), 11,02 (s, 1H).

CL-EM (Procedimiento 4): $T_r = 1,43$ min; EM (IENpos): $m/z = 410$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Intermedio 104

N-[3-amino-4-(trifluorometoxi)fenil]-2-fenil-1,3-tiazol-5-carboxamida



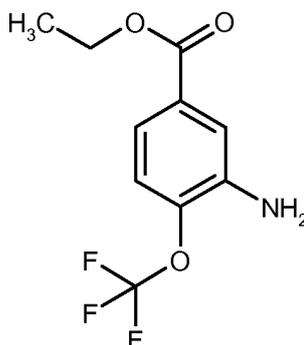
5 El compuesto del intermedio 103 (1,16 g, 2,83 mmol) se suspendió en una mezcla de THF/MeOH (15 ml/25 ml) y se añadió paladio sobre carbón (10 % Pd, 151 mg). La mezcla se agitó durante una noche en una atmósfera de hidrógeno. La mezcla se filtró sobre una capa de Celite. El filtrado se concentró y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida para proporcionar el compuesto deseado 104, 72 % puro (310 mg, 21 %).

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 5,46 (s, 2H), 6,88 (dd, 1H), 7,09 (dd, 1H), 7,28 (d, 1H), 7,49 -7,60 (m, 3H), 7,96 -8,10 (m, 2H), 8,66 (s, 1H), 10,33 (s, 1H).

CL-EM (Procedimiento 1): T_r = 1,28 min; EM (IENpos): m/z = 380 [M+H]⁺.

Intermedio 105

10 3-amino-4-(trifluorometoxi)benzoato de etilo



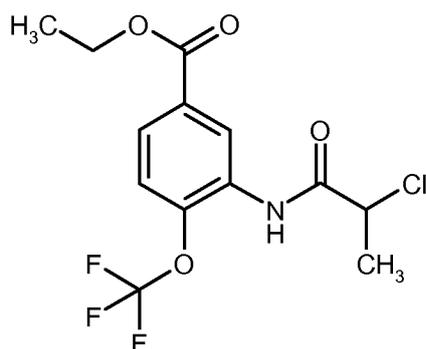
15 Se trató ácido 3-amino-4-(trifluorometoxi)benzoico (20,0 g, 90,4 mmol) cuidadosamente en una atmósfera de argón con cloruro de tionilo (38,0 ml, 520 mmol). La suspensión resultante se agitó durante 15 min a temperatura ambiente. Se añadió gota a gota etanol (136 ml, 2,33 mol) a 0 °C en la mezcla. La mezcla de reacción se agitó durante 30 min a 0 °C, durante una noche a temperatura ambiente y posteriormente 5 h a reflujo. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se concentró, el residuo se diluyó con agua y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución saturada de NaHCO₃, se secaron sobre MgSO₄ y el disolvente se retiró a presión reducida para proporcionar el compuesto deseado 105 (25,7 g, cuant.) en forma de un producto en bruto, que se usó sin purificación adicional.

20 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,30 (t, 3H), 4,28 (c, 2H), 5,68 (s, 2 H), 7,11 -7,16 (m, 1H), 7,19 -7,23 (m, 1H), 7,45 (d, 1H).

CL-EM (Procedimiento 4): T_r = 1,22 min; EM (IENpos): m/z = 250 [M+H]⁺.

Intermedio 106

3-[(2-cloropropanoil)amino]-4-(trifluorometoxi)benzoato de etilo



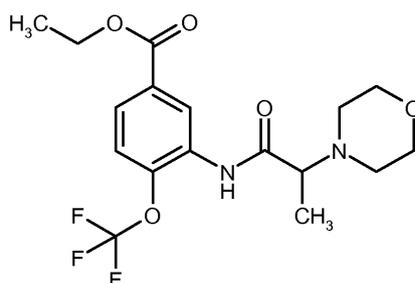
5 Una solución del compuesto del intermedio 105 (25,5 g, 102 mmol) en tolueno (513 ml) se trató con cloruro de 2-cloropropionilo (20,5 ml, 205 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 2 h a 100 °C y se concentró después de enfriar a temperatura ambiente a presión reducida para proporcionar el compuesto deseado 106 en forma de un producto en bruto (34,9 g, 97 %), que se usó sin purificación adicional.

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,32 (t, 3H), 1,62 (d, 3H), 4,34 (c, 2H), 4,89 (c, 1H), 7,59 (dd, 1H), 7,88 (dd, 1H), 8,46 (d, 1H), 10,28 (s, 1H).

CL-EM (Procedimiento 1): T_r = 1,30 min; EM (IENpos): m/z = 340 [M+H]⁺.

Intermedio 107

10 3-[[2-(morfolin-4-il)propanoil]amino]-4-(trifluorometoxi)benzoato de etilo



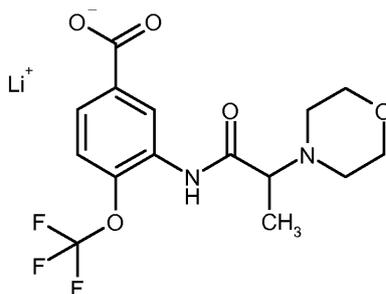
15 A una solución del compuesto del intermedio 106 (34,9 g, 103 mmol) en DMF (442 ml) se añadieron morfolina (13,4 ml, 154 mmol), yoduro potásico (2,64 g, 15,9 mmol) y trietilamina (21,4 ml, 154 mmol). La mezcla se agitó durante una noche a temperatura ambiente y durante 7 h a 90 °C. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se vertió en agua y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron a presión reducida. El producto deseado obtenido 107 (36,3 g, 80 %) se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,21 (d, 3H), 1,32 (t, 3H), 2,52 -2,58 (m, 4H), 3,40 (d, 1H), 3,61 -3,68 (m, 4H), 4,34 (c, 2H), 7,59 (dd, 1H), 7,80 (dd, 1H), 8,81 (d, 1H), 10,05 (s, 1H).

20 CL-EM (Procedimiento 1): T_r = 1,05 min; EM (IENpos): m/z = 391 [M+H]⁺.

Intermedio 108

3-[[2-(morfolin-4-il)propanoil]amino]-4-(trifluorometoxi)benzoato de litio



25 Una solución del compuesto del intermedio 107 (4,38 g, 11,2 mmol) en una mezcla de THF/metanol (93 ml/24 ml) se trató con una solución acuosa 1 M de hidróxido de litio (13,5 ml, 13,5 mmol) y se agitó durante 2,5 h a temperatura

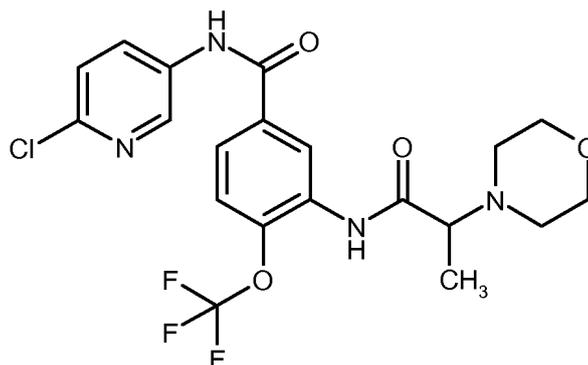
ambiente. La mezcla se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto deseado 108 en forma de un material un 85 % puro (4,76 g, 98 %).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,18 -1,22 (m, 3H), 2,51 -2,59 (m, 4H), 3,63 -3,68 (m, 4H), 7,25 (dd, 1H), 7,67 (dd, 1H), 8,50 (d, 1H), 9,73 (s, 1H).

5 CL-EM (Procedimiento 4): T_r = 0,76 min; EM (IENpos): m/z = 363 [M-Li⁺ + H⁺+H]⁺.

Intermedio 109

N-(6-cloropiridin-3-il)-3-[[2-(morfolin-4-il)propanoil]amino]-4-(trifluorometoxi)benzamida



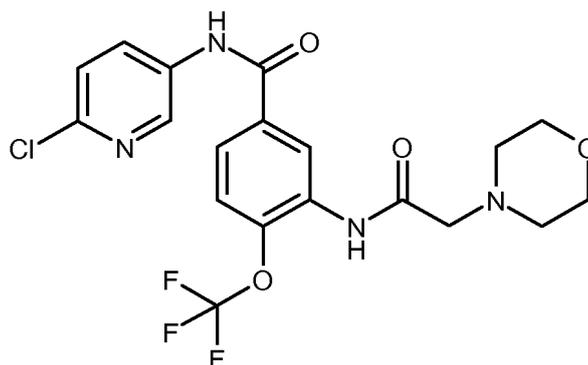
10 A una solución del compuesto del intermedio 108 (13,5 g, 37,2 mmol) y 5-amino-2-cloropiridina (9,57 g, 74,4 mmol) en DMF (273 ml) se añadieron hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tripirrolidino fosfonio (PYBOP, 29,0 g, 55,8 mmol) y diisopropiletilamina (19,4 ml, 112 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante una noche a 60 °C. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se añadió gota a gota en agua. El agua se retiró mediante decantación. El residuo se disolvió en etanol y se añadió gota a gota en agua. Después de agitar durante una noche a temperatura ambiente, el precipitado se recogió por filtración y se secó a 60 °C a presión reducida. El compuesto del título 109 se obtuvo un 93 % puro (12,9 g, 25,3 mmol, 68 %).

15 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] = 1,22 (d, 3H), 2,53 -2,57 (m, 4H), 3,35 -3,44 (m, 1H), 3,63 -3,68 (m, 4H), 7,54 (d, 1H), 7,62 -7,68 (m, 1H), 7,82 (m, 1H), 8,20 -8,28 (m, 1H), 8,75 (dd, 2H), 10,05 (s, 1H), 10,73 (s, 1H).

CL-EM (Procedimiento 4): T_r = 0,99 min; EM (IENpos): m/z = 473 [M+H]⁺.

Intermedio 110

20 N-(6-cloropiridin-3-il)-3-[(morfolin-4-ilacetil)amino]-4-(trifluorometoxi)benzamida



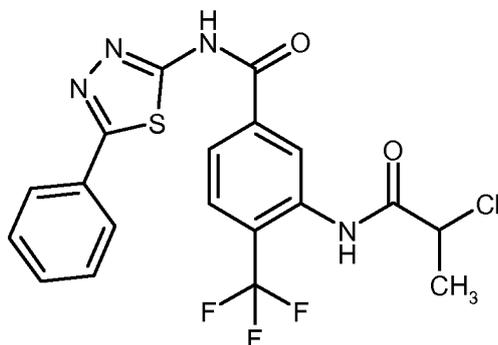
25 A una solución del intermedio 21 (500 mg, 1,44 mmol) y 5-amino-2-cloropiridina (277 mg, 2,15 mmol) en DMF (3,0 ml) se añadieron hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tripirrolidino fosfonio (PYBOP, 1,21 g, 2,15 mmol) y diisopropiletilamina (750 μl, 4,31 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 3 d a 60 °C. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se vertió en agua. El precipitado se recogió por filtración y se secó a 40 °C a presión reducida para producir el intermedio en bruto deseado 110 (349 mg, 52 %).

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] = 2,54 -2,62 (m, 4H), 3,23 (s, 2H), 3,61 -3,68 (m, 4H), 7,54 (d, 1H), 7,63 -7,69 (m, 1H), 7,79 -7,87 (m, 1H), 8,20 -8,28 (m, 1H), 8,77 (t, 2H), 9,93 (s, 1H), 10,74 (s, 1H).

CL-EM (Procedimiento 4): T_r = 1,16 min; EM (IENpos): m/z = 459 [M+H]⁺.

30 **Intermedio 111**

3-[(2-cloropropanoil)amino]-N-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-il)-4-(trifluorometil)benzamida



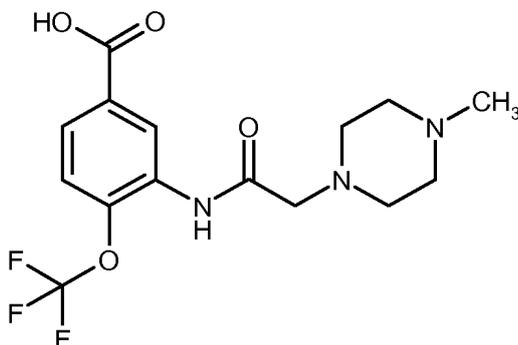
5 A una solución del intermedio 60 (1,00 g, 2,75 mmol) en tolueno (13,7 ml) se añadió cloruro de 2-cloropropanoilo en una atmósfera de gas inerte. La mezcla de reacción se agitó durante 4 h a 100 °C. La mezcla se trató de nuevo con la misma cantidad de cloruro de cloropropanoilo y se agitó durante una noche a 100 °C. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se concentró para obtener el producto en bruto deseado (1,30 g, 99 %), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] = 1,66 (d, 3H), 7,51 -7,61 (m, 3H), 7,94 -8,05 (m, 3H), 8,19 -8,29 (m, 2H), 10,17 (s, 1H), 13,50 (s a, 1H).

10 CL-EM (Procedimiento 4): T_r = 1,18 min; EM (IENpos): m/z = 455 [M+H]⁺.

Intermedio 112

ácido 3-[(4-metilpiperazin-1-il)acetil]amino]-4-(trifluorometoxi)benzoico



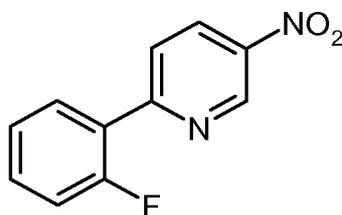
15 A una suspensión del intermedio 19 (4,10 g, 13,8 mmol) en DMF (78,6 ml) se añadió trietilamina (2,88 ml, 20,7 mmol) para producir una solución transparente. Esta solución se trató en una atmósfera de gas inerte con yoduro potásico (354 mg, 2,14 mmol) y 1-metilpiperazina (2,29 ml, 20,7 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente y se filtró después de esto. El filtrado se concentró al vacío para producir el producto deseado (7,90 g, 76 % puro, cuant.) en forma de un material en bruto que se usó sin purificación adicional.

20 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] = 2,28 (s, 3H), 2,57 -2,58 (m, 4H), 3,22 (s, 2 H), 7,55 (dd, 1H), 7,78 (dd, 1H), 8,84 (d, 1H), 9,89 (s, 1H).

CL-EM (Procedimiento 4): T_r = 0,57 min; EM (IENneg): m/z = 360 [M-H]⁻.

Intermedio 113

2-(2-fluorofenil)-5-nitropiridina



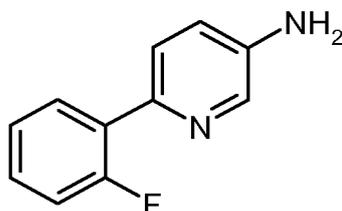
- 5 A 7,4 g (36,45 mmol) de 2-bromo-5-nitropiridina y 5,6 g (40,10 mmol) de ácido (2-fluorofenil)borónico en 222 ml de tolueno y 55 ml de etanol se añadieron 409 mg (1,82 mmol) de diacetato de paladio (II), 956 mg (3,65 mmol) de trifetilfosfina y 36,4 ml (36,4 mmol) de una solución acuosa de carbonato sódico (1 M). La mezcla de reacción se agitó durante 5 h a reflujo. La mezcla de reacción se dejó alcanzar a ta. La mezcla de reacción se concentró y se elutrió en agua. Se añadió EtOAc, las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo dos veces con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron. El residuo se purificó sobre gel de sílice (n-hexano/EtOAc 7:3) para proporcionar 7,25 g (89 %) del intermedio deseado.

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 7,36 -7,48 (m, 2H), 7,55 -7,66 (m, 1H), 7,98 -8,13 (m, 2H), 8,69 (dd, 1H), 9,48 (d, 1H).

- 10 CL-EM (Procedimiento 4): T_r = 1,20 min; EM (IENpos): m/z = 219 [M+H]⁺.

Intermedio 114

6-(2-fluorofenil)piridin-3-amina



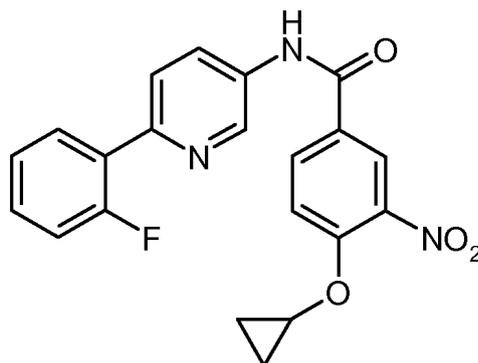
- 15 A una suspensión de 7,66 g (35,11 mmol) de 2-(2-fluorofenil)-5-nitropiridina (intermedio 113) en 500 ml de una mezcla 1:1 de THF/metanol se añadieron 2,3 g de paladio sobre carbón (10 % Pd con 50 % de agua). Se hidrogenó durante 4,5 h a ta. El catalizador se retiró por filtración y se lavó con 100 ml de THF y 100 ml de metanol. El filtrado se concentró. El residuo se suspendió dos veces en tolueno y se concentró de nuevo. Se aislaron 6,76 g (99 %) del producto deseado.

- 20 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 5,54 (s a, 2H), 6,98 (dd, 1H), 7,18 -7,26 (m, 2H), 7,28 -7,35 (m, 1H), 7,45 -7,50 (m, 1H), 7,86 (td, 1H), 8,05 (d, 1H).

CL-EM (Procedimiento 4): T_r = 0,56 min; EM (IENpos): m/z = 189 [M+H]⁺.

Intermedio 115

4-(ciclopropiloxi)-N-[6-(2-fluorofenil)piridin-3-il]-3-nitrobenzamida



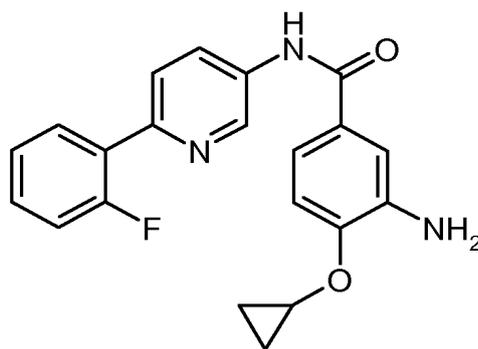
- 25 Se disolvieron 2,5 g (11,20 mmol) de ácido 4-(ciclopropiloxi)-3-nitrobenzoico en 40 ml de DMF anh. Se añadieron 2,53 g (13,44 mmol) de 6-(2-fluorofenil)piridin-3-amina (intermedio 114), 7,8 ml (44,81 mmol) de N-etil-N-isopropilpropan-2-amina y 7,00 g (13,44 mmol) de PYBOP. Se agitó a ta durante una noche. El material volátil se retiró al vacío y el residuo se trituró con 7:3 de agua/metanol. El sólido restante se retiró por filtración, se lavó con 7:3 de agua/metanol y se secó al vacío a 45 °C, produciendo 4,4 g (95 %) del compuesto del título.

- 30 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 0,74 -0,96 (m, 4H), 4,21 (mc, 1H), 7,27 -7,38 (m, 2H), 7,41 -7,52 (m, 1H), 7,76 -7,88 (m, 2H), 7,92 -8,00 (m, 1H), 8,28-8,38 (m, 2 H), 8,56 (d, 1H), 9,05 (d, 1H), 10,68 (s, 1H).

CL-EM (Procedimiento 4): T_r = 1,30 min; EM (IENpos): m/z = 394 [M+H]⁺.

Intermedio 116

3-amino-4-(ciclopropiloxi)-N-[6-(2-fluorofenil)piridin-3-il]benzamida



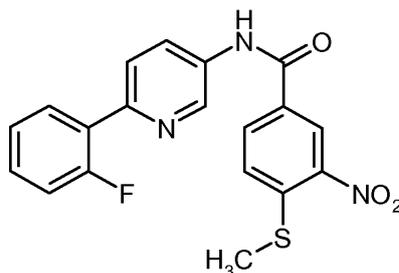
5 Se disolvieron 2,0 g (5,08 mmol) de 4-(ciclopropiloxi)-N-[6-(2-fluorofenil)piridin-3-il]-3-nitrobenzamidato (intermedio 115) en 80 ml de una mezcla 1:1 de THF/metanol y se añadieron 0,325 g de paladio sobre carbón (10 % Pd con 50 % de agua). Se hidrogenó durante 4 h a ta. El catalizador se retiró por filtración, se lavó con 30 ml de THF y 30 ml de metanol. El filtrado se concentró y se suspendió dos veces en tolueno y se concentró de nuevo. Se obtuvieron 1,64 g (85 %) del compuesto del título.

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 0,65 -0,86 (m, 4H), 3,87 -3,96 (m, 1H), 4,90 (s, 2 H), 7,14 -7,36 (m, 5H), 7,40 -7,50 (m, 1H), 7,79 (dd, 1H), 7,90 -7,99 (m, 1H), 8,29 (dd, 1H), 9,04 (d, 1H), 10,30 (s, 1H).

CL-EM (Procedimiento 4): T_r = 1,16 min; EM (IENpos): m/z = 364 [M+H]⁺.

10 Intermedio 117

N-[6-(2-fluorofenil)piridin-3-il]-4-(metilsulfanil)-3-nitrobenzamidato



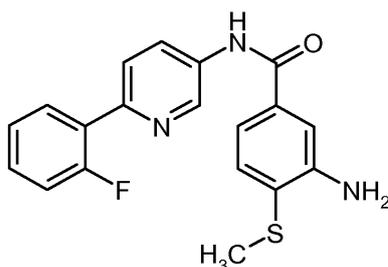
15 Se disolvieron 5,296 g (28,148 mmol) de 6-(2-fluorofenil)piridin-3-amina (intermedio 114), 5,0 g (23,45 mmol) de ácido 4-(metilsulfanil)-3-nitrobenzoico y 14,644 g (28,14 mmol) de PYBOP en 150 ml de DMF anh. Se añadieron 4,9 ml (28,14 mmol) de N-etil-N-isopropilpropan-2-amina. Se agitó a ta durante una noche. La mezcla de reacción se concentró a aproximadamente un 50 % del volumen original. La mezcla de reacción se añadió gota a gota en agua. El material sólido se retiró por filtración y se añadieron 60 ml de EtOAc. Se agitó con calentamiento de manera que se disolviera un poco de material y después se dejó alcanzar ta. El sólido se retiró por filtración, produciendo 8,57 g (75 %) del compuesto del título.

20 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 2,62 (s, 3H), 7,28 -7,38 (m, 2H), 7,42 -7,51 (m, 1H), 7,77 (d, 1H), 7,81 -7,88 (m, 1H), 7,92 -8,00 (m, 1H), 8,28 -8,36 (m, 2H), 8,90 (d, 1H), 9,08 (d, 1H), 10,84 (s, 1H).

CL-EM (Procedimiento 4): T_r = 1,27 min; EM (IENpos): m/z = 384 [M+H]⁺.

Intermedio 118

3-amino-N-[6-(2-fluorofenil)piridin-3-il]-4-(metilsulfanil)benzamidato



25 Se disolvieron 8,07 g (21,04 mmol) de N-[6-(2-fluorofenil)piridin-3-il]-4-(metilsulfanil)-3-nitrobenzamidato (intermedio

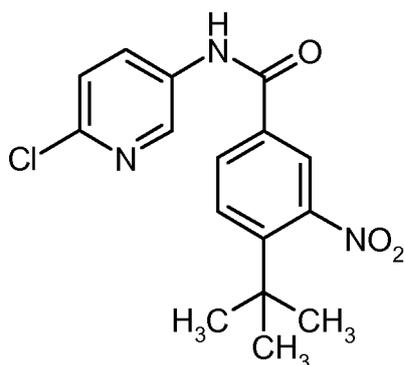
117) en 389 ml de metanol y 389 ml de THF. Se añadieron 1,277 g de paladio al 10 % sobre carbón (con 50 % de agua) y la mezcla resultante se agitó a 60 °C durante una noche en una atmósfera de hidrógeno. Esta reacción se combinó con una mezcla de reacción de un lote de 0,5 g del mismo material. El catalizador se retiró por filtración. El filtrado se concentró para producir 7,61 g (96 %) del compuesto del título.

- 5 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 2,43 (s, 3H), 5,33 (s, 2 H), 7,18 -7,36 (m, 5H), 7,41 -7,50 (m, 1H), 7,80 (dd, 1H), 7,95 (td, 1H), 8,29 (dd, 1H), 9,05 (d, 1H), 10,43 (s, 1H).

CL-EM (Procedimiento 4): T_r = 1,14 min; EM (IENpos): m/z = 344 [M+H]⁺.

Intermedio 119

4-*tert*-butil-N-(6-cloropiridin-3-il)-3-nitrobenzamida

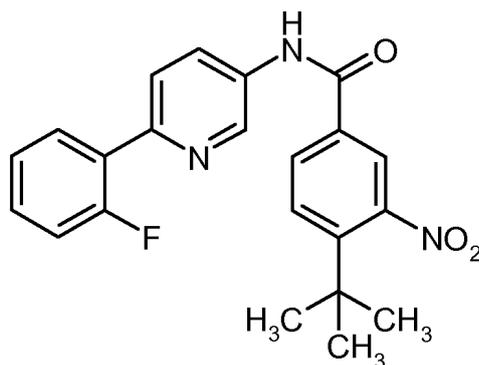


- 10 Se disolvieron 500 mg (2,24 mmol) de ácido 4-*tert*-butil-3-nitrobenzoico y 345 mg (2,69 mmol) de 6-cloropiridin-3-amina en 13,8 ml de DMF anh. Se añadieron 1,83 ml (3,14 mmol) de 2,4,6-trióxido de 2,4,6-tripropil-1,3,5,2,4,6-trioxatrisfosfina (50 % en DMF) y 1,95 ml (11,20 mmol) de N-etil-N-isopropilpropan-2-amina. Se agitó 24 h a ta. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo tres veces con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron, proporcionando 720 mg (96 %) del compuesto del título.

CL-EM (Procedimiento 3): T_r = 1,31 min; EM (IENpos): m/z = 334 [M+H]⁺.

Intermedio 120

4-*tert*-butil-N-[6-(2-fluorofenil)piridin-3-il]-3-nitrobenzamida



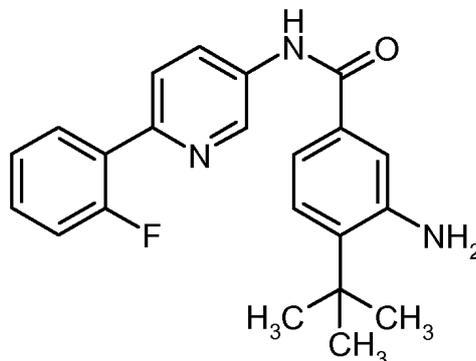
- 20 Se suspendieron 720 mg (2,16 mmol) de 4-*tert*-butil-N-(6-cloropiridin-3-il)-3-nitrobenzamida (intermedio 119), 453 mg (3,24 mmol) de ácido (2-fluorofenil)borónico y 596 mg (4,31 mmol) de carbonato potásico en 21,8 ml de una mezcla 3:1 de DME/agua y se purgaron con argón. Se añadieron 88 mg (0,11 mmol) de complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) con diclorometano y el tubo de reacción se cerró inmediatamente. Se agitó durante 1 h a 150 °C en el reactor de microondas. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo tres veces con una mezcla 4:1 de diclorometano/isopropanol. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron. El sólido se trituró con etanol, produciendo 402 mg (45 %) del compuesto del título.

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 1,36 (s, 9H), 7,25 -7,34 (m, 2H), 7,39 -7,48 (m, 1H), 7,78 -7,83 (m, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,89 -7,97 (m, 1H), 8,09 -8,17 (m, 2H), 8,27 (dd, 1H), 9,02 (d, 1H), 10,68 (s, 1H).

- 30 CL-EM (Procedimiento 3): T_r = 1,43 min; EM (IENpos): m/z = 394 [M+H]⁺.

Intermedio 121

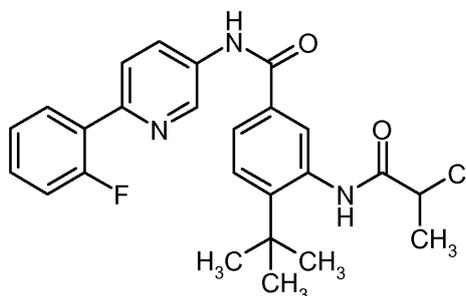
3-amino-4-terc-butil-N-[6-(2-fluorofenil)piridin-3-il]benzamida



- 5 Se disolvieron 375 mg (0,95 mmol) de 4-terc-butil-N-[6-(2-fluorofenil)piridin-3-il]-3-nitrobenzamida (intermedio 120) en 5 ml de THF. A 0 °C, se añadieron 6,5 ml (7,63 mmol) de cloruro de titanio (III) (15 % en clorhidrato acuoso al 10 %). Se agitó durante una noche a ta. Se añadieron 3,25 ml (3,81 mmol) de cloruro de titanio (III) (15 % en clorhidrato acuoso al 10 %) y esto se agitó durante 12 h a ta y durante 5 h a 50 °C. La mezcla de reacción se enfrió, y en un baño de hielo, la reacción se neutralizó con hidrogenocarbonato sódico sólido con agitación vigorosa. La suspensión se diluyó con agua y se extrajo dos veces con una mezcla de EtOAc/THF. Las fases orgánicas combinadas se
- 10 secaron sobre sulfato sódico y se concentraron, proporcionando 280 mg (81 %) del compuesto del título.

CL-EM (Procedimiento 3): $T_r = 1,28$ min; EM (IENpos): $m/z = 364$ $[M+H]^+$.**Intermedio 122**

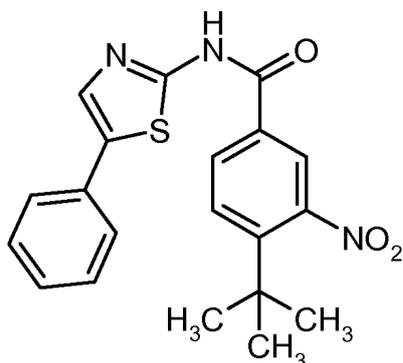
4-terc-butil-3-[(2-cloropropanoil)amino]-N-[6-(2-fluorofenil)piridin-3-il]benzamida



- 15 Se suspendieron 280 mg (0,77 mmol) de 3-amino-4-terc-butil-N-[6-(2-fluorofenil)piridin-3-il]benzamida (intermedio 121) en 5,0 ml de diclorometano anh. Se añadieron 0,125 ml (1,54 mmol) de piridina anh. En un baño de hielo, se añadieron 82 μ l (0,85 mmol) de cloruro de 2-cloropropanoilo. Se agitó durante 5 h a ta. Se añadieron 63 μ l (0,78 mmol) de piridina anh. y 75 μ l (0,77 mmol) de cloruro de 2-cloropropanoilo. Se agitó durante 12 h a ta. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad y se usó sin purificación adicional.
- 20 CL-EM (Procedimiento 3): $T_r = 1,32$ min; EM (IENpos): $m/z = 454$ $[M+H]^+$.

Intermedio 123

4-terc-butil-3-nitro-N-(5-fenil-1,3-tiazol-2-il)benzamida

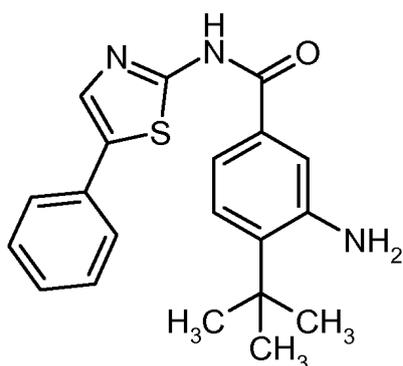


- 5 Se disolvieron 500 mg (2,24 mmol) de ácido 4-terc-butil-3-nitrobenzoico y 474 mg (2,69 mmol) de 5-fenil-1,3-tiazol-2-amina en 13,8 ml de DMF anh. Se añadieron 1,63 g (3,14 mmol) de PYBOP y 1,17 ml (6,72 mmol) de N-etil-N-isopropil-propan-2-amina. Se agitó durante 24 h a ta. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo tres veces con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron, proporcionando 650 mg (73 %) del compuesto del título.

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 1,35 (s, 9H), 7,25 -7,32 (m, 1H), 7,36 -7,44 (m, 2H), 7,59 -7,66 (m, 2H), 7,84 (d, 1H), 7,95 (s, 1H), 8,19 -8,24 (m, 1H), 8,26 (d, 1H), 12,89 (s, 1H).

Intermedio 124

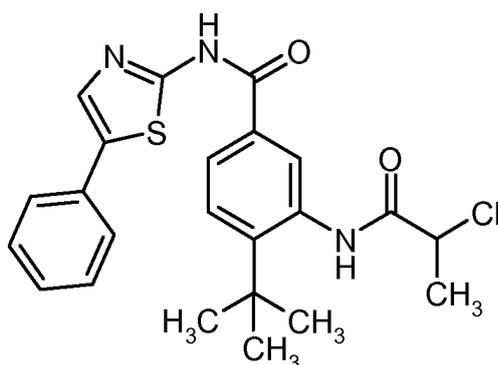
- 10 3-amino-4-terc-butil-N-(5-fenil-1,3-tiazol-2-il)benzamida



- 15 Se disolvieron 565 mg (1,48 mmol) de 4-terc-butil-3-nitro-N-(5-fenil-1,3-tiazol-2-il)benzamida (intermedio 123) en 7,5 ml de THF. A 0 °C, se añadieron 4,6 ml (11,8 mmol) de cloruro de titanio (III) (15 % en clorhidrato acuoso al 10 %). Se agitó durante una noche a ta. Se añadieron 1,15 ml (2,95 mmol) de cloruro de titanio (III) (15 % en clorhidrato acuoso al 10 %) y esto se agitó a ta y 40 °C hasta que se consumió el material de partida. La mezcla de reacción se enfrió y, en un baño de hielo, la reacción se neutralizó con hidrogenocarbonato sódico sólido con agitación vigorosa. La suspensión se diluyó con agua y se extrajo dos veces con una mezcla de EtOAc/THF. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron, proporcionando 700 mg del compuesto del título.
- 20 CL-EM (Procedimiento 3): T_r = 1,26 min; EM (IENpos): m/z = 352 [M+H]⁺.

Intermedio 125

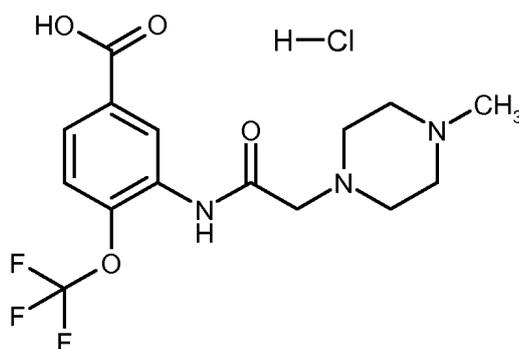
4-terc-butil-3-[(2-cloropropanoil)amino]-N-(5-fenil-1,3-tiazol-2-il)benzamida



- 5 Se suspendieron 527 mg (1,50 mmol) de 3-amino-4-terc-butil-N-(5-fenil-1,3-tiazol-2-il)benzamida (intermedio 124) en 8,8 ml de diclorometano anh. Se añadieron 0,255 ml (3,15 mmol) de piridina anh. En un baño de hielo, se añadieron 153 μ l (1,58 mmol) de cloruro de 2-cloropropanoilo. Se agitó durante 5 h a ta. Se añadieron 121 μ l (1,50 mmol) de piridina anh. y 146 μ l (1,50 mmol) de cloruro de 2-cloropropanoilo. Se agitó durante 12 h a ta. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad y se usó sin purificación adicional.

Intermedio 126

clorhidrato del ácido 3-[[4-metilpiperazin-1-il]acetil]amino-4-(trifluorometoxi)benzoico (1:1)



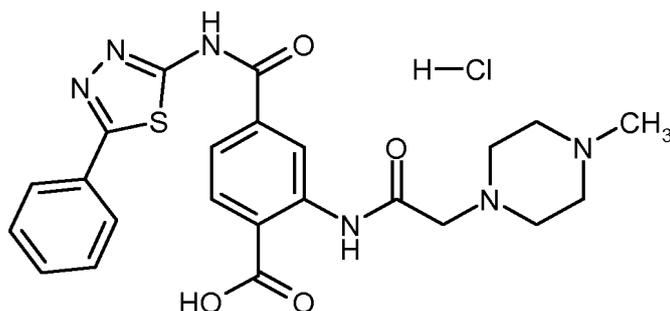
- 10 A una solución del intermedio 19 (1,50 g, 5,04 mmol) en DMF (45 ml) se añadió trietilamina (1,05 ml, 7,56 mmol), yoduro potásico (126 mg, 0,76 mmol) y 1-metilpiperazina (0,84 ml, 7,56 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla se concentró. El residuo restante se trituró con agua y se añadió una solución acuosa 1 M de cloruro de hidrógeno hasta que se alcanzó un pH de 4. La mezcla se saturó con cloruro sódico y se extrajo tres veces con una mezcla 4:1 de DCM/isopropanol. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron para producir el material en bruto deseado (1,62 g, 69 %), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.
- 15

RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] = 2,60 (s, 3H), 2,70 -2,85 (m, 4H), 2,90 -3,03 (m, 4H), 3,31 (s, 2 H), 7,50 -7,60 (m, 1H), 7,81 (dd, 1H), 8,67 (d, 1H), 9,83 (s, 1H).

CL-EM (Procedimiento 4): T_r = 0,58 min; EM (IENpos): m/z = 362 $[\text{M}-\text{HCl}+\text{H}]^+$.

20 Intermedio 127

clorhidrato del ácido 2-[[4-metilpiperazin-1-il]acetil]amino-4-[(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-il)carbamoyl]benzoico (1:1)



Se dispusieron 1,47 g (2,95 mmol) del compuesto del ejemplo 105 en una mezcla de 40 ml de THF y 20 ml de

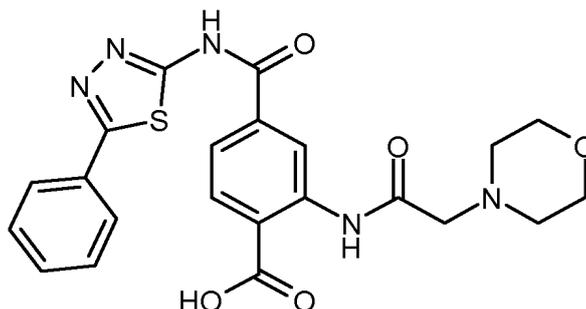
metanol, se añadieron 5,9 ml (29,5 mmol) de una solución acuosa 5 N de hidróxido sódico a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se diluyó con acetato de etilo y agua, y después se añadió una solución acuosa 5 N de cloruro de hidrógeno hasta que se alcanzó un pH ácido de 4. El precipitado se retiró por filtración, se lavó con agua y se secó. Se obtuvieron 400 mg (28 % del teórico) del compuesto del título y se usaron sin purificación adicional.

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 2,67 -2,90 (m, 6H), 2,94 -3,22 (m, 5H), 3,36 (s, 2 H), 7,51 -7,61 (m, 3H), 7,90 (dd, 1H), 7,95 -8,04 (m, 2H), 8,15 (d, 1H), 9,32 (s, 1H), 11,17 (s, 1H), 11,96 (s, 1H), 13,38 (s, 1H), 14,16 (s, 1H).

CL-EM (Procedimiento 4): T_r = 0,84 min; EM (IENpos): m/z = 481 [M-HCl+H]⁺.

Intermedio 128

10 ácido 2-[(morfolin-4-ilacetil)amino]-4-[(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-il)carbamoi]benzoico

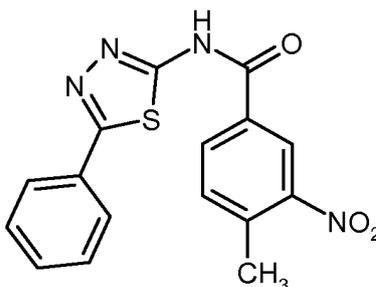


Se dispusieron 1,40 g (2,68 mmol) del compuesto del ejemplo 106 en una mezcla de 40 ml de THF y 20 ml de metanol, se añadieron 5,5 ml (26,8 mmol) de una solución acuosa 5 N de hidróxido sódico a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se diluyó con acetato de etilo y agua, y después se añadió una solución acuosa 5 N de cloruro de hidrógeno hasta que se alcanzó un pH ácido de 4. El precipitado se retiró por filtración, se lavó con agua y se secó. Se obtuvieron 1,15 g (92 % del teórico) del compuesto del título y se usaron sin purificación adicional.

CL-EM (Procedimiento 4): T_r = 0,88 min; EM (IENpos): m/z = 468 [M+H]⁺.

Intermedio 129

20 4-metil-3-nitro-N-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-il)benzamida



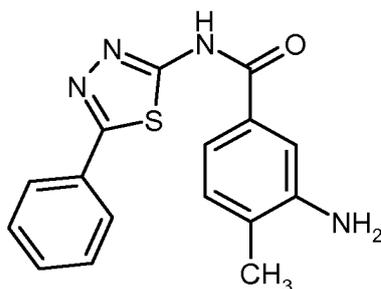
A una solución de ácido 4-metil-3-nitrobenzoico (2,00 g, 11,0 mmol) y 5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-amina (2,54 g, 14,4 mmol, 1,3 equiv.) en DMF (43 ml) se añadió hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tripirrolidinofosfonio (PYBOP, 11,5 g, 22,1 mmol, 2 equiv.) y diisopropiletilamina (7,7 ml, 44,2 mmol, 4 equiv.). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche, después se trituró con una mezcla de agua y etanol. El precipitado se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó a presión reducida a 50 °C. Se obtuvieron 2,71 g (69 % del teórico) del compuesto del título.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 2,62 (s, 3H), 7,52 -7,60 (m, 3H), 7,72 (d, 1H), 7,95 -8,03 (m, 2H), 8,35 (dd, 1H), 8,77 (d, 1H), 13,49 (s, 1H).

30 CL-EM (Procedimiento 4): T_r = 1,26 min; EM (IENpos): m/z = 341 [M+H]⁺.

Intermedio 130

3-amino-4-metil-N-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-il)benzamida



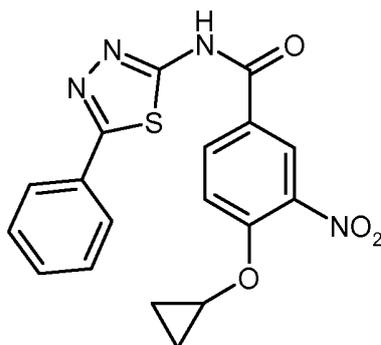
5 Se dispusieron 2,71 g (7,96 mmol) del compuesto del intermedio 129 en una mezcla de 200 ml de una mezcla de THF y etanol (3/2). Se añadieron 2,11 g de paladio sobre carbón (10 % Pd, 50 % de agua) y la mezcla se agitó en una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 3 h. Después de la filtración, los disolventes se evaporaron, produciendo 2,36 g (86 % del teórico) del compuesto del título.

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 2,13 (s, 3H), 5,17 (s, 2 H), 7,09 (d, 1H), 7,25 -7,37 (m, 2H), 7,47 -7,61 (m, 3H), 7,91 -8,04 (m, 2H), 12,87 (s, 1H).

CL-EM (Procedimiento 3): T_r = 0,61 min; EM (IENpos): m/z = 311 [M+H]⁺.

Intermedio 131

10 4-(ciclopropiloxi)-3-nitro-N-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-il)benzamida



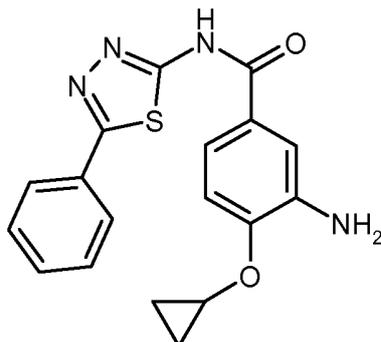
15 Se disolvieron 2,00 g (8,96 mmol) de ácido 4-(ciclopropiloxi)-3-nitrobenzoico en 20 ml de DMF anhidra. Se añadieron 1,9 g (10,75 mmol) de 5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-amina y 5,6 g (10,75 mmol) de PYBOP. Para finalizar, Se añadieron 4,7 ml (26,98 mmol) de N-etil-N-isopropilpropan-2-amina. Se agitó durante 2 h a ta. Se añadieron 30 ml de agua y el sólido se retiró por filtración, se lavó tres veces con agua y se secó a 45 °C al vacío, produciendo 4,27 g del compuesto del título.

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 0,75 -0,96 (m, 4H), 4,18 -4,27 (m, 1H), 7,50 -7,59 (m, 3H), 7,81 (d, 1H), 7,94 -8,02 (m, 2H), 8,45 (dd, 1H), 8,72 (d, 1H), 13,37 (s a, 1H).

CL-EM (Procedimiento 4): T_r = 1,28 min; EM (IENpos): m/z = 383 [M+H]⁺.

20 Intermedio 132

3-amino-4-(ciclopropiloxi)-N-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-il)benzamida



Se disolvieron 2,00 g (5,23 mmol) de 4-(ciclopropiloxi)-3-nitro-N-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-il)benzamida (intermedio

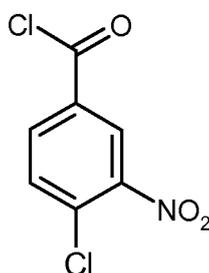
- 131) en una mezcla 1:1 de 200 ml de metanol/THF, se añadieron 334 mg de paladio al 10 % sobre carbón y dos gotas de agua. Se agitó durante 6 h en una atmósfera de hidrógeno. Se añadieron 223 mg de paladio al 10 % sobre carbón y esto se agitó en una atmósfera de hidrógeno durante una noche. Se añadieron 111 mg de paladio al 10 % sobre carbón y esto se agitó durante 5 h en una atmósfera de hidrógeno. El catalizador se retiró por filtración sobre celite y se lavó con metanol. El filtrado se concentró y el residuo se agitó en una mezcla 1:1 de 400 ml de metanol/agua a 50 °C durante 1 h. Se dejó que esto alcanzara ta. El sólido se retiró por filtración y se secó, proporcionando 1,12 g (61 %) del compuesto del título.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 0,68 -0,87 (m, 4H), 3,92 -3,98 (m, 1H), 5,00 (s, 2 H), 7,20 (d, 1H), 7,37 (d, 1H), 7,48 -7,59 (m, 4H), 7,95 -8,02 (m, 2H), 12,84 (s, 1H).

- 10 CL-EM (Procedimiento 4): T_r = 1,17 min; EM (IENpos): m/z = 353 [M+H]⁺.

Intermedio 133

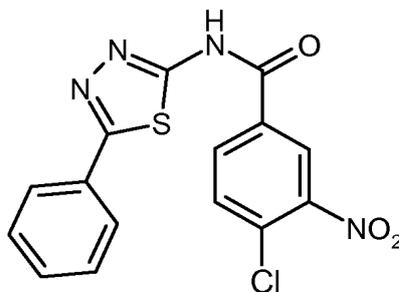
cloruro de 4-cloro-3-nitrobenzoilo



- 15 Se agitaron 4,40 g (21,8 mmol) de ácido 4-cloro-3-nitrobenzoico en 110 ml de diclorometano a temperatura ambiente. Se añadieron 0,17 ml (2,18 mmol) de DMF y 2,3 ml (26,2 mmol) de cloruro de oxalilo y la mezcla se agitó durante 3 h más a 50 °C después de haberse detenido la formación de gas. Se añadieron 1,1 ml (13,1 mmol) de cloruro de oxalilo y la mezcla se agitó durante 2 h más a 50 °C después de haberse detenido la formación de gas. Después de concentración, se obtuvieron 4,4 g de material de partida, que se usaron sin purificación adicional.

Intermedio 134

- 20 4-cloro-3-nitro-N-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-il)benzamida



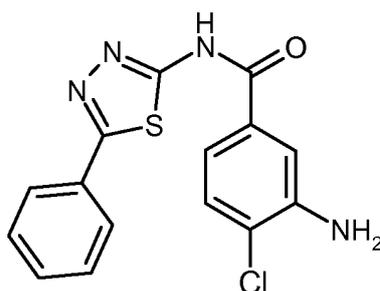
- 25 A una suspensión de 1,95 g (11,0 mmol, 1,1 equiv.) de 5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-amina y 7,0 ml (50,0 mmol, 5 equiv.) de trietilamina en 80 ml de una mezcla 1:1 de THF/diclorometano se añadieron 2,20 g (10,0 mmol) del compuesto del intermedio 133. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se añadieron 7,0 ml (50,0 mmol, 5 equiv.) de trietilamina, 100 ml de una mezcla 1:1 de THF/diclorometano y 2,20 g (10,0 mmol) del compuesto del intermedio 133 y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Después de concentración, el sólido restante se trituroó con una mezcla de 300 ml de una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y 300 ml de etanol, se agitó durante 30 minutos, se recogió por filtración y se secó. El sólido restante se trituroó con 500 ml de agua, se agitó durante 30 minutos, se recogió por filtración y se secó. Se obtuvieron 2,55 g (69 % del teórico) del compuesto del título.

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 7,51 -7,62 (m, 3H), 7,94 -8,06 (m, 3H), 8,39 (dd, 1H), 8,81 (d, 1H), 13,69 (s, 1H).

CL-EM (Procedimiento 4): T_r = 1,28 min; EM (IENpos): m/z = 361 [M+H]⁺.

Intermedio 135

- 35 3-amino-4-cloro-N-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-il)benzamida



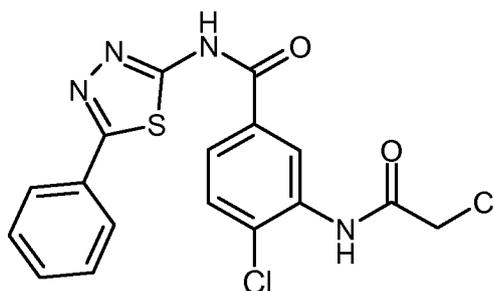
5 A una suspensión del compuesto del intermedio 134 (2,50 g, 6,93 mmol) en 100 ml de tetrahidrofurano se añadió gota a gota una solución al 15 % de cloruro de titanio (III) en cloruro de hidrógeno al 10 % (58,9 ml, 69,3 mmol, 10 equiv.) a 0 °C. La mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante una noche. El pH de la mezcla se ajustó con agitación con bicarbonato sódico sólido a 7. La suspensión se saturó con cloruro sódico sólido y se agitó con 250 ml de una mezcla 1:1 de tetrahidrofurano/acetato de etilo durante 2 h. La suspensión se filtró y el filtrado se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida. Se obtuvieron 1,15 g (50 % del teórico) del compuesto del título, que se usaron sin purificación adicional.

10 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 5,69 (s, 2H), 7,30 -7,40 (m, 2H), 7,49 (d, 1H), 7,52 -7,57 (m, 3H), 7,96 -8,01 (m, 2H), 13,04 (s, 1H).

CL-EM (Procedimiento 1): T_r = 1,20 min; EM (IENpos): m/z = 331 [M+H]⁺.

Intermedio 136

4-cloro-3-[(cloroacetil)amino]-N-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-il)benzamida



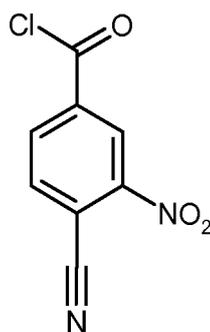
15 Se dispusieron 0,50 g (1,51 mmol) del compuesto del intermedio 135 en 20 ml de tolueno, se añadieron 0,18 ml (2,27 mmol) de cloruro de cloroacetilo y la mezcla se agitó durante 2 h a 100 °C. Después de concentración, se obtuvieron 0,62 g del compuesto del título, que se usaron sin purificación adicional.

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 4,43 (s, 2H), 7,50 -7,61 (m, 3H), 7,75 (d, 1H), 7,94 -8,05 (m, 3H), 8,51 (d, 1H), 10,10 (s, 1H), 13,36 (s, 1H).

20 CL-EM (Procedimiento 4): T_r = 1,19 min; EM (IENpos): m/z = 407 [M+H]⁺.

Intermedio 137

cloruro de 4-ciano-3-nitrobenzoílo

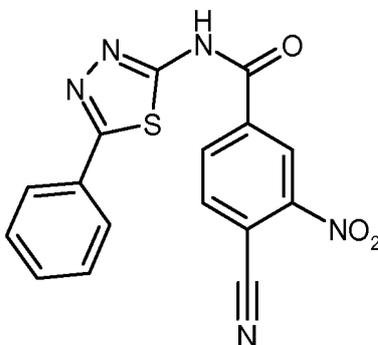


25 Se agitó 1,00 g (5,20 mmol) de ácido 4-ciano-3-nitrobenzoico en 25 ml de diclorometano a temperatura ambiente. Se añadieron 0,04 ml (0,49 mmol) de DMF y 0,51 ml (5,82 mmol) de cloruro de oxalilo y la mezcla se agitó durante 2 h

más a 50 °C después de haberse detenido la formación de gas. Después de concentración, se obtuvieron 1,02 g de material de partida, que se usaron sin purificación adicional.

Intermedio 138

4-ciano-3-nitro-N-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-il)benzamida



5

A una suspensión de 926 mg (5,22 mmol, 1,1 equiv.) de 5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-amina y 3,3 ml (23,7 mmol, 5 equiv.) de trietilamina en 40 ml de una mezcla 1:1 de THF/diclorometano se añadió 1,00 g (4,75 mmol) del compuesto del intermedio 137. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano y se lavó con una solución acuosa diluida de cloruro de hidrógeno. El precipitado se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó. Se obtuvieron 0,45 g (27 % del teórico) del compuesto del título.

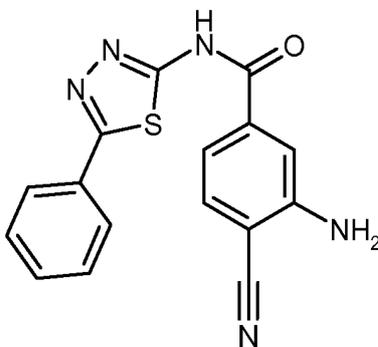
10

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 7,52 -7,59 (m, 3H), 7,94 -8,03 (m, 2H), 8,37 (d, 1H), 8,61 (dd, 1H), 9,02 -9,08 (m, 1H), 14,05 (s, 1H).

CL-EM (Procedimiento 4): T_r = 1,17 min; EM (IENpos): m/z = 352 [M+H]⁺.

Intermedio 139

15 3-amino-4-ciano-N-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-il)benzamida



20

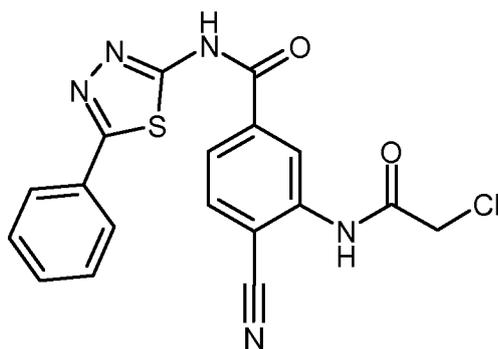
A una suspensión del compuesto del intermedio 138 (50 mg, 0,14 mmol) en 2 ml de tetrahidrofurano se añadió gota a gota una solución al 15 % de cloruro de titanio (III) en cloruro de hidrógeno al 10 % (1,2 ml, 1,42 mmol, 10 equiv.) a 0 °C. La mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. A una suspensión del compuesto del intermedio 138 (400 mg, 1,14 mmol) en 16 ml de tetrahidrofurano se añadió gota a gota una solución al 15 % de cloruro de titanio (III) en cloruro de hidrógeno al 10 % (9,7 ml, 11,4 mmol, 10 equiv.) a 0 °C. La mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. Ambas mezclas de reacción se combinaron y el pH se ajustó con agitación, con bicarbonato sódico sólido a 7. La suspensión se saturó con cloruro sódico sólido y se agitó con 30 ml de una mezcla 1:1 de tetrahidrofurano/acetato de etilo durante 2 h. La suspensión se filtró y el filtrado se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida. Se obtuvieron 63,0 mg del compuesto del título, que se usaron sin purificación adicional. El precipitado de la extracción con una mezcla 1:1 de tetrahidrofurano/acetato de etilo se trituroó con una mezcla 4:1 de diclorometano e isopropanol. El filtrado se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida. Se obtuvieron 40,0 mg del compuesto del título, que se usaron sin purificación adicional.

25

30 CL-EM (Procedimiento 4): T_r = 1,08 min; EM (IENpos): m/z = 322 [M+H]⁺.

Intermedio 140

3-[(cloroacetil)amino]-4-ciano-N-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-il)benzamida

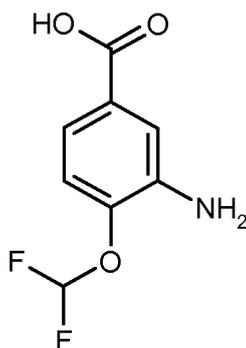


Se dispusieron 0,10 g (0,31 mmol) del compuesto del intermedio 139 en 3,6 ml de tolueno, se añadieron 0,04 ml (0,47 mmol) de cloruro de cloroacetilo y la mezcla se agitó durante 2 h a 100 °C. Después de concentración, Se obtuvieron 120 mg del compuesto del título, que se usaron sin purificación adicional.

- 5 CL-EM (Procedimiento 1): $T_r = 1,17$ min; EM (IENpos): $m/z = 398$ $[M+H]^+$.

Intermedio 141

ácido 3-amino-4-(difluorometoxi)benzoico



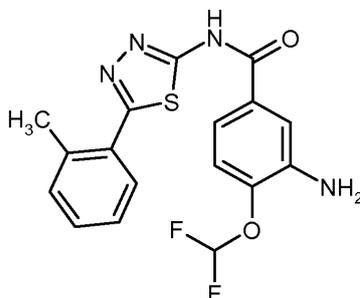
- 10 Se dispusieron 2,50 g (10,7 mmol) de ácido 4-(difluorometoxi)-3-nitrobenzoico en 50 ml de metanol. Se añadieron 0,57 g de paladio sobre carbón (10 % Pd, 50 % de agua) y la mezcla se agitó en una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 1,25 h. Después de la filtración, los disolventes se evaporaron. Se obtuvieron 2,16 g (99 % del teórico) del compuesto del título.

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]= 5,29 (s, 2H), 7,04 (d, 1H), 7,13 (dd, 2H), 7,14 (t, 1H), 7,38 (d, 1H), 12,69 (s, 1H).

- 15 CL-EM (Procedimiento 1): $T_r = 0,76$ min; EM (IENpos): $m/z = 204$ $[M+H]^+$.

Intermedio 142

3-amino-4-(difluorometoxi)-N-[5-(2-metilfenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]benzamida



- 20 A una solución del compuesto del intermedio 141 (0,50 g, 2,46 mmol) y 5-(2-metilfenil)-1,3,4-tiadiazol-2-amina (941 mg, 4,92 mmol, 2 equiv.) en DMF (8 ml) se añadió hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tripirrolidinofosfonio (PYBOP, 2,56 g, 4,92 mmol, 2 equiv.), seguido de diisopropiletilamina (2,1 ml, 12,3 mmol, 5 equiv.). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche y después se concentró. El sólido restante se trituró con 15 ml de etanol, se agitó durante 15 minutos, se recogió por filtración y se secó. El sólido restante se trituró con

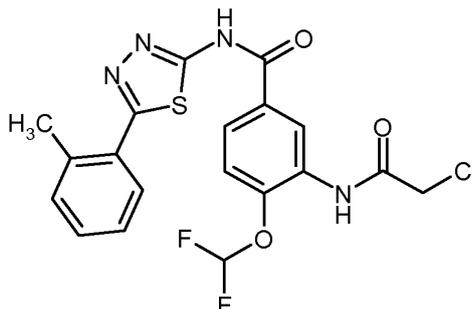
30 ml de etanol, se agitó durante 15 minutos a 80 °C, se recogió por filtración a 55 °C y se secó. El residuo (0,25 g) se purificó usando HPLC (columna: chromatorex C18, 10 µm, 195 x 51 mm, fase móvil: gradiente de acetonitrilo/agua) para dar el compuesto del título (404 mg, 42 %).

5 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 2,53 (s, 3H), 5,42 (s, 2 H), 7,13 (d, 1H), 7,21 (t, 1H), 7,33 -7,45 (m, 4H), 7,48 (d, 1H), 7,70 (d, 1H), 12,97 (s, 1H).

CL-EM (Procedimiento 1): T_r = 1,26 min; EM (IENpos): m/z = 377 [M+H]⁺.

Intermedio 143

3-[(cloroacetil)amino]-4-(difluorometoxi)-N-[5-(2-metilfenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il] benzamida



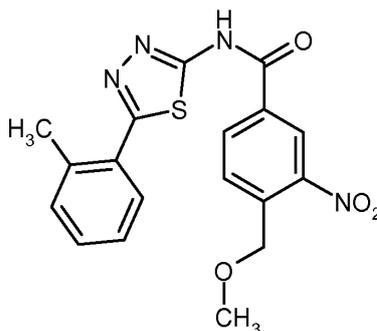
10 Se dispusieron 200 mg (0,52 mmol) del compuesto del intermedio 142 en 4 ml de tolueno, se añadieron 0,06 ml (0,77 mmol) de cloruro de cloroacetilo y la mezcla se agitó durante 2 h a 100 °C. El precipitado se recogió por filtración, se lavó con acetato de etilo y se secó para producir 121 mg del compuesto del título, que se usaron sin purificación adicional.

15 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 2,54 (s, 3H), 4,43 (s, 2 H), 7,34 -7,48 (m, 4H), 7,38 (t, 1H), 7,71 (d, 1H), 8,05 (dd, 1H), 8,71 (d, 1H), 9,99 (s, 1H), 13,22 (s, 1H).

CL-EM (Procedimiento 3): T_r = 0,74 min; EM (IENpos): m/z = 453 [M+H]⁺.

Intermedio 144

4-(metoximetil)-N-[5-(2-metilfenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]-3-nitrobenzamida



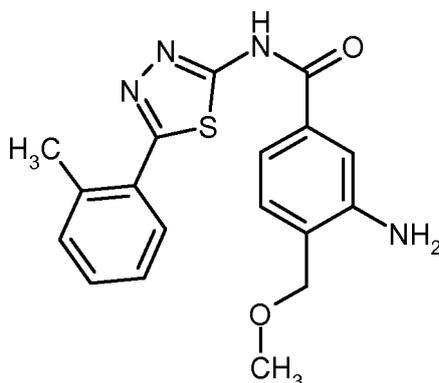
20 A una solución del compuesto del intermedio 49 (1,00 g, 4,74 mmol) y 5-(2-metilfenil)-1,3,4-tiadiazol-2-amina (755 mg, 3,95 mmol) en DMF (15 ml) se añadió hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-ilo)tripirrolidino fosfonio (PYBOP, 4,11 g, 7,89 mmol, 2 equiv.), seguido de diisopropiletilamina (3,4 ml, 19,7 mmol, 5 equiv.). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. Después de concentración, el sólido restante se trituró con una mezcla de 100 ml de agua y 70 ml de etanol, se agitó durante 30 minutos, se recogió por filtración y se secó. El sólido restante se trituró con 100 ml de etanol, se agitó a reflujo, se recogió por filtración y se secó para producir el compuesto del título (1,27 g, 75 % del teórico).

25 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 2,54 (s, 3H), 3,41 (s, 3H), 4,86 (s, 2 H), 7,34 -7,40 (m, 1H), 7,40 -7,47 (m, 2H), 7,71 (d, 1H), 7,92 (d, 1H), 8,48 (dd, 1H), 8,84 (d, 1H), 13,64 (s, 1H).

CL-EM (Procedimiento 3): T_r = 0,71 min; EM (IENpos): m/z = 385 [M+H]⁺.

Intermedio 145

3-amino-4-(metoximetil)-N-[5-(2-metilfenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]benzamida



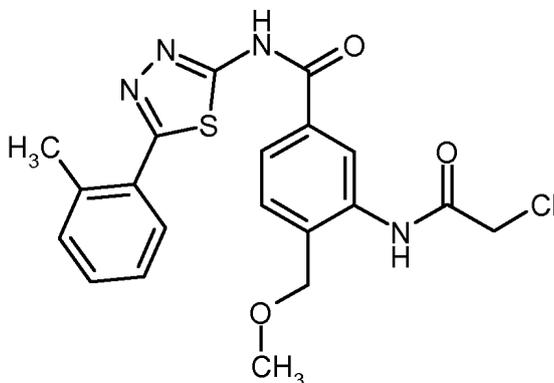
Se dispusieron 1,20 g (3,12 mmol) del compuesto del intermedio 144 en 80 ml de una mezcla 1:1 de THF y etanol y 10 ml de 2-metiltetrahidrofurano. Se añadieron 0,25 g de paladio sobre carbón (10 % Pd, 50 % de agua) y la mezcla se agitó en una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadieron 0,5 g de paladio sobre carbón (10 % Pd, 50 % de agua) y la mezcla se agitó en una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla de reacción se dejó en una atmósfera de nitrógeno durante una noche. Se añadieron 0,25 g de paladio sobre carbón (10 % Pd, 50 % de agua) y la mezcla se agitó en una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se dejó en una atmósfera de nitrógeno durante una noche. Después de la filtración, los disolventes se evaporaron. Se obtuvieron 1,06 g (86 % del teórico) del compuesto del título.

5 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 2,53 (s, 3H), 3,31 (s, 3H), 4,38 (s, 2 H), 5,26 (s, 2 H), 7,18 -7,25 (m, 1H), 7,30 -7,45 (m, 5H), 7,70 (d, 1H), 12,92 (s, 1H).

CL-EM (Procedimiento 1): T_r = 1,15 min; EM (IENpos): m/z = 355 [M+H]⁺.

Intermedio 146

3-[(cloroacetil)amino]-4-(metoximetil)-N-[5-(2-metilfenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]benzamida



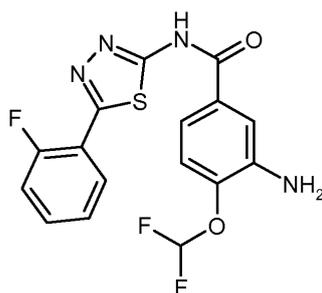
15 Se dispusieron 0,30 g (0,85 mmol) del compuesto del intermedio 145 en 12 ml de tolueno, se añadieron 0,1 ml (1,27 mmol) de cloruro de cloroacetilo y la mezcla se agitó durante 2 h a 100 °C. Después de concentración, se obtuvieron 360 mg del compuesto del título, que se usaron sin purificación adicional.

20 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 2,54 (s, 3H), 3,37 (s, 3H), 4,40 (s, 2 H), 4,52 (s, 2 H), 7,33 -7,47 (m, 3H), 7,59 (d, 1H), 7,71 (d, 1H), 8,02 (dd, 1H), 8,35 (s, 1H), 9,90 (s, 1H), 13,26 (s, 1H).

CL-EM (Procedimiento 1): T_r = 1,23 min; EM (IENpos): m/z = 431 [M+H]⁺.

Intermedio 147

3-amino-4-(difluorometoxi)-N-[5-(2-fluorofenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]benzamida



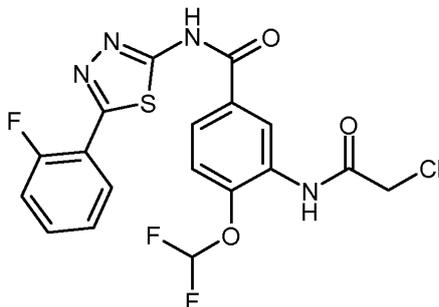
5 A una solución del compuesto del intermedio 141 (0,80 g, 3,94 mmol) y 5-(2-fluorofenil)-1,3,4-tiadiazol-2-amina (1,15 g, 5,91 mmol, 1,5 equiv.) en DMF (12 ml) se añadió hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tripirrolidinofosfonio (PYBOP, 3,07 g, 5,91 mmol, 1,5 equiv.), seguido de diisopropiletamina (2,1 ml, 11,8 mmol, 3 equiv.). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 6 h. Se añadieron hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tripirrolidinofosfonio (PYBOP, 3,07 g, 5,91 mmol, 1,5 equiv.) y diisopropiletamina (2,1 ml, 11,8 mmol, 3 equiv.), la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche y después se concentró. El sólido restante se trituró con una mezcla de 100 ml de agua y 70 ml de etanol, se agitó durante 30 minutos, se recogió por filtración y se secó. El sólido restante se trituró con 100 ml de etanol, se agitó a 80 °C, se recogió por filtración a 40 °C y se secó para dar el compuesto del título (965 mg, 64 %).

10 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 5,44 (s, 2H), 7,13 (d, 1H), 7,21 (t, 1H), 7,37 -7,53 (m, 4H), 7,58 -7,66 (m, 1H), 8,23 -8,33 (m, 1H), 13,06 (s, 1H).

CL-EM (Procedimiento 4): T_r = 1,15 min; EM (IENpos): m/z = 381 [M+H]⁺.

Intermedio 148

15 3-[(cloroacetil)amino]-4-(difluorometoxi)-N-[5-(2-fluorofenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]benzamida



Se dispusieron 0,70 g (1,84 mmol) del compuesto del intermedio 147 en 26 ml de tolueno, se añadieron 0,22 ml (2,76 mmol) de cloruro de cloroacetilo y la mezcla se agitó durante 2 h a 100 °C. Después de concentración, se obtuvieron 840 mg del compuesto del título, que se usaron sin purificación adicional.

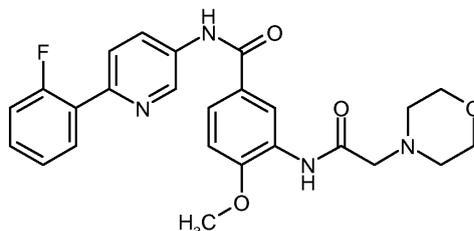
20 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 4,43 (s, 2H), 7,38 -7,54 (m, 3H), 7,39 (t, 1H), 7,55 -7,67 (m, 1H), 8,06 (dd, 1H), 8,25 -8,34 (m, 1H), 8,72 (d, 1H), 10,01 (s, 1H), 13,34 (s, 1H).

CL-EM (Procedimiento 4): T_r = 1,20 min; EM (IENpos): m/z = 457 [M+H]⁺.

Ejemplos:

Ejemplo 1

25 N-[6-(2-fluorofenil)piridin-3-il]-4-metoxi-3-[(morfolin-4-ilacetil)amino]benzamida



Se dispusieron 296 mg (715 μmol) del compuesto del intermedio 12 en 2 ml de DMF. Se añadieron 150 μl

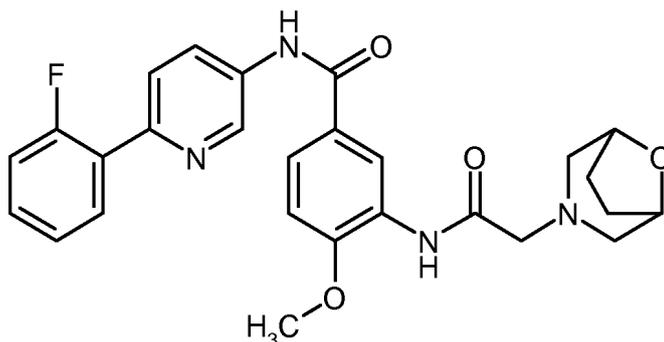
(1,07 mmol) de trietilamina, 93,5 mg (1,07 mmol) de morfolina y 18,4 mg (111 μ mol) de yoduro potásico y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Después de la filtración, la purificación por HPLC (procedimiento 2) produjo 63,0 mg (19 % del teórico) del compuesto del título.

5 RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 2,54 -2,61 (m, 4H), 3,19 (s, 2 H), 3,65 -3,72 (m, 4H), 4,00 (s, 3H), 7,24 (d, 1H), 7,28 -7,37 (m, 2H), 7,42 -7,50 (m, 1H), 7,77 -7,85 (m, 2H), 7,92 -8,00 (m, 1H), 8,30 (dd, 1H), 8,81 (d, 1H), 9,06 (d, 1H), 9,80 (s, 1H), 10,48 (s, 1H).

CL-EM (Procedimiento 1): T_r = 0,89 min; EM (IENpos): m/z = 465 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 2

N-[6-(2-fluorofenil)piridin-3-il]-4-metoxi-3-[(8-oxa-3-azabicyclo[3,2,1]oct-3-ilacetil)amino]benzamida



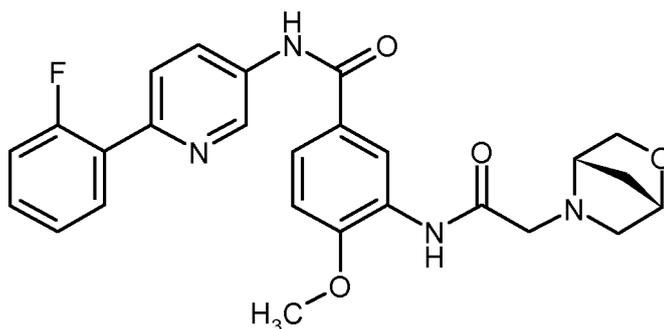
10 Se dispusieron 296 mg (715 μ mol) del compuesto del intermedio 12 en 2 ml de DMF. Se añadieron 0,25 ml (1,79 mmol) de trietilamina, 161 mg (1,07 mmol) de clorhidrato de 8-oxa-3-azabicyclo[3,2,1]octano y 18,4 mg (111 μ mol) de yoduro potásico y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Después de la filtración, la purificación por HPLC (procedimiento 2) produjo 81,0 mg (22 % del teórico) del compuesto del título.

15 RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 1,84 -1,93 (m, 2H), 2,04 -2,12 (m, 2H), 2,43 -2,49 (m, 2H), 2,62 -2,69 (m, 2H), 3,11 (s, 2 H), 3,99 (s, 3H), 4,26 -4,32 (m, 2H), 7,26 (d, 1H), 7,29 -7,36 (m, 2H), 7,42 -7,50 (m, 1H), 7,77 -7,84 (m, 2H), 7,93 -8,00 (m, 1H), 8,30 (dd, 1H), 8,92 (d, 1H), 9,07 (d, 1H), 9,79 (s, 1H), 10,48 (s, 1H).

CL-EM (Procedimiento 1): T_r = 1,13 min; EM (IENpos): m/z = 491 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 3

20 N-[6-(2-fluorofenil)piridin-3-il]-4-metoxi-3-[(1S,4S)-2-oxa-5-azabicyclo[2,2,1]hept-5-ilacetil]amino]benzamida



25 La preparación del compuesto del título se realizó de manera análoga a la síntesis del compuesto del ejemplo 1, partiendo de 253 mg (611 μ mol) del compuesto del intermedio 12, 124 mg (917 μ mol) de clorhidrato de (1S,4S)-2-oxa-5-azabicyclo[2,2,1]heptano y 256 μ l (1,83 mmol) de trietilamina. Se obtuvieron 111 mg (37 % del teórico) del compuesto del título.

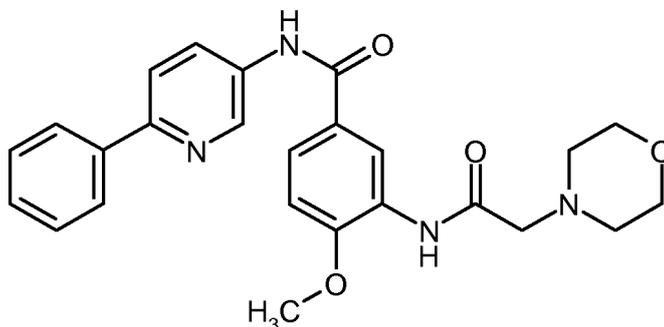
RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 1,64 -1,71 (m, 1H), 1,81 -1,87 (m, 1H), 2,68 -2,74 (m, 1H), 2,85 -2,92 (m, 1H), 3,40 (s, 2 H), 3,57 -3,65 (m, 2H), 3,84 (d, 1H), 3,97 (s, 3H), 4,44 (s, 1H), 7,24 (d, 1H), 7,29 -7,37 (m, 2H), 7,43 -7,50 (m, 1H), 7,81 (ddd, 2H), 7,93 -7,99 (m, 1H), 8,30 (dd, 1H), 8,84 (d, 1H), 9,06 (d, 1H), 9,84 (s, 1H), 10,50 (s, 1H).

CL-EM (Procedimiento 4): T_r = 0,82 min; EM (IENpos): m/z = 477 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

30

Ejemplo 4

4-metoxi-3-[(morfolin-4-ilacetil)amino]-N-(6-fenilpiridin-3-il)benzamida



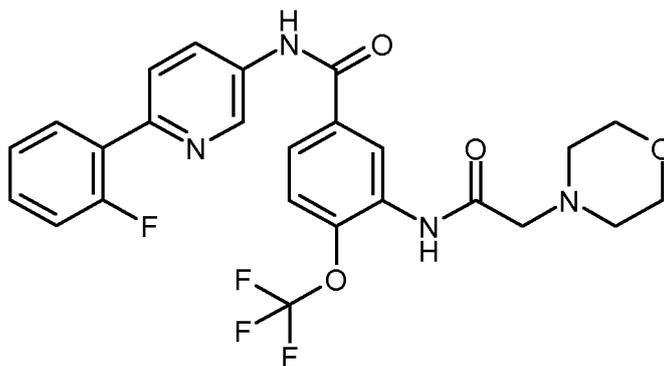
5 A una solución de 3-[(cloroacetil)amino]-4-metoxi-N-(6-fenilpiridin-3-il)benzamida (preparada de manera análoga a la descrita en el intermedio 13, 0,62 g, 1,56 mmol) en DMF (20 ml) se añadió morfolina (0,20 ml, 2,34 mmol, 1,5 equiv.), trietilamina (0,33 ml, 2,34 mmol, 1,5 equiv.) y yoduro potásico (0,040 g, 0,24 mmol, 0,16 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla resultante se diluyó con agua (25 ml). La solución resultante se extrajo con una solución de CH₂Cl₂/isopropanol (4:1, 4 x 25 ml). Las fases orgánicas combinadas se concentraron a presión reducida. El residuo (0,45 g) se trituró con metanol. Los sólidos resultantes se lavaron con agua, seguido de metanol, después se secaron a 50 °C para dar 4-metoxi-3-[(morfolin-4-ilacetil)amino]-N-(6-fenilpiridin-3-il)benzamida (0,52 g, 73 %).

10 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 2,51-2,55 (m, 4H), 3,15 (s, 2 H), 3,63-3,66 (m, 4H), 3,96 (s, 3H), 7,20 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,37 (tt, J = 2,0, 7,3 Hz, 1H), 7,45 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 7,77 (dd, J = 2,3, 8,6 Hz, 1H), 7,94 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 8,03 (dm, J = 7,1, 2H), 8,25 (dd, J = 2,8, 8,6 Hz, 1H), 8,77 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,97 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 9,76 (s, 1H), 10,40 (s, 1H).

15 CL-EM (Procedimiento 3): T_r = 1,15 min; EM (IENpos): m/z = 447 ([M+H]⁺, 90 %), 893 ([2M+H]⁺, 60 %); EM (IENneg): m/z = 445 ([M-H]⁻, 100 %).

Ejemplo 5

N-[6-(2-fluorofenil)piridin-3-il]-3-[(morfolin-4-ilacetil)amino]-4-(trifluorometoxi)benzamida



20 A una solución de 3-[(cloroacetil)amino]-N-[6-(2-fluorofenil)piridin-3-il]-4-(trifluorometoxi)benzamida (preparada de manera análoga a la descrita en el intermedio 14, 1,29 g, 2,75 mmol) en DMF (15 ml) se añadió morfolina (0,36 ml, 4,13 mmol, 1,5 equiv.), trietilamina (0,58 ml, 4,13 mmol, 1,5 equiv.) y yoduro potásico (0,071 g, 0,43 mmol, 0,16 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla resultante se diluyó con agua (25 ml). El precipitado resultante se lavó con agua, seguido de etanol, después se secó a 50 °C. Los sólidos resultantes se trituraron con DMSO (10 ml) para dar N-[6-(2-fluorofenil)piridin-3-il]-3-[(morfolin-4-ilacetil)amino]-4-(trifluorometoxi)benzamida (0,61 g, 43 %).

25 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 2,53-2,57 (m, 4H), 3,20 (s, 2 H), 3,60-3,64 (m, 4H), 7,25-7,34 (m, 2 H), 7,39-7,47 (m, 1H), 7,62 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,78-7,85 (m, 2 H), 7,93 (t, J = 8,2 Hz, 1H), 8,26 (dd, J = 2,5, 8,7 Hz, 1H), 8,75 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 9,02 (d, J = 2,1, 1H), 9,89 (s, 1H), 10,69 (s, 1H).

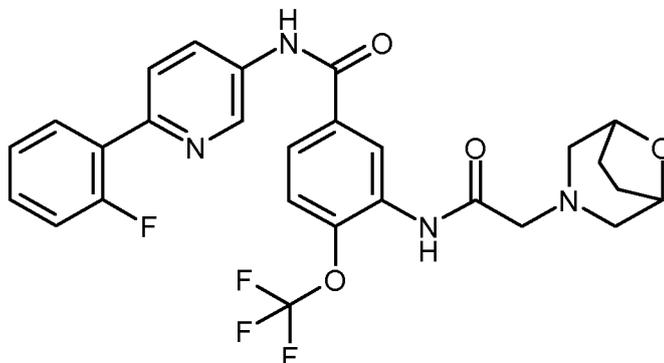
30 CL-EM (Procedimiento 3): T_r = 1,30 min; EM (IENpos): m/z = 519 ([M+H]⁺, 100 %); EM (IENneg): m/z = 517 ([M-H]⁻, 100 %).

El licor madre de DMSO se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC para dar más cantidad de

N-(bifenil-4-il)-4-metoxi-3-[(morfolin-4-ilacetil)amino]benzamida (0,19 g, 13 %).

Ejemplo 6

N-[6-(2-fluorofenil)piridin-3-il]-3-[(8-oxa-3-azabicyclo[3,2,1]oct-3-ilacetil)amino]-4-(trifluorometoxi)benzamida



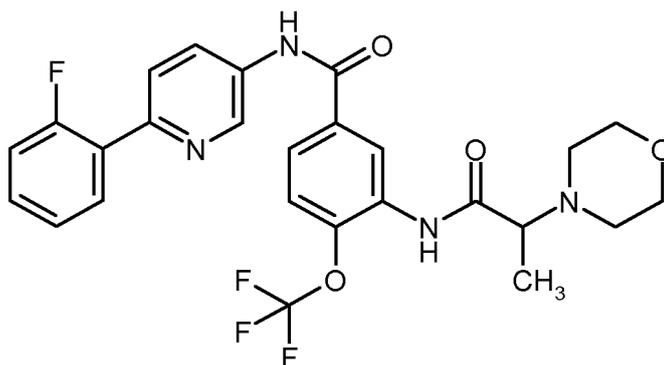
- 5 A una solución de 3-[(cloroacetil)amino]-N-[6-(2-fluorofenil)piridin-3-il]-4-(trifluorometoxi)benzamida (preparada de
manera análoga a la descrita en el intermedio 14, 0,15 g, 0,32 mmol) en DMF (1,5 ml) se añadió sal de HCl de 8-
10 oxa-3-azabicyclo[3,2,1]octano (0,072 g, 0,48 mmol, 1,5 equiv.), trietilamina (0,13 ml, 0,96 mmol, 3,0 equiv.) y yoduro
potásico (8,2 mg, 0,050 mmol, 0,16 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h,
después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC (procedimiento 2). Los sólidos resultantes
(96 mg) se purificaron adicionalmente por cristalización en metanol para dar N-[6-(2-fluorofenil)piridin-3-il]-3-[(8-oxa-
3-azabicyclo[3,2,1]oct-3-ilacetil)amino]-4-(trifluorometoxi)benzamida (55 mg, 30 %).

15 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,76-1,81 (m, 2H), 1,93-1,98 (m, 2 H), 2,41 (d, J = 10,9 Hz, 2H), 2,63 (d, J
= 10,6 Hz, 2H), 3,14 (s, 2 H), 4,20-4,26 (m, 2 H), 7,27-7,32 (m, 2 H), 7,41-7,47 (m, 1H), 7,62 (dd, J = 1,8, 8,6 Hz, 1H),
7,80 (dd, J = 1,5, 8,8 Hz, 1H), 7,83 (dd, J = 2,3, 8,8 Hz, 1H), 7,93 (td, J = 2,0, 7,8 Hz, 1H), 8,27 (dd, J = 2,5, 8,6 Hz,
1H), 8,82 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 9,02 (d, J = 2,5, 1H), 9,56 (s, 1H), 10,69 (s, 1H).

CL-EM (Procedimiento 3): T_r = 1,35 min; EM (IENpos): m/z = 545 ([M+H]⁺, 100 %); EM (IENneg): m/z = 543 ([M-H]⁻,
100 %).

Ejemplo 7

N-[6-(2-fluorofenil)piridin-3-il]-3-[[2-(morfolin-4-il)propanoil]amino]-4-(trifluorometoxi)benzamida



- 20 A una solución de 3-[(2-cloropropanoil)amino]-N-[6-(2-fluorofenil)piridin-3-il]-4-(trifluorometoxi)benzamida (preparada
de manera análoga a la descrita en el intermedio 15, 0,616 g, 1,28 mmol) en DMF (5,5 ml) se añadió morfolina
(0,17 ml, 1,92 mmol, 1,5 equiv.), trietilamina (0,27 ml, 1,92 mmol, 1,5 equiv.) y yoduro potásico (32 mg, 0,20 mmol,
0,16 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h, después se trató con agua
25 (10 ml). La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (3 x 25 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron
(Na₂SO₄ anh.) y se concentraron a presión reducida. El residuo (0,7 g) se purificó usando MPLC (Biotage Isolera;
cartucho SNAP de 25 g: 100 % de hexano 2,0 min, gradiente a 70 % de hexano/30 % de EtOAc en 4,0 min, 70 % de
hexano/30 % de EtOAc en 2,5 min, gradiente a 50 % de hexano/50 % de EtOAc en 3,5 min, 50 % de hexano/50 %
de EtOAc en 3,0 min, gradiente a 24 % de hexano/74 % de EtOAc en 2,8 min, gradiente a 100 % de EtOAc en 2,6
30 min, 100 % de EtOAc en 12,0 min.) para dar N-[6-(2-fluorofenil)piridin-3-il]-3-[[2-(morfolin-4-il)propanoil]amino]-4-
(trifluorometoxi)benzamida racémica (0,41 g, 60 %).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,20 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 2,50-2,55 (m, 4H), 3,37 (c, J = 7,1 Hz, 1H), 3,60-

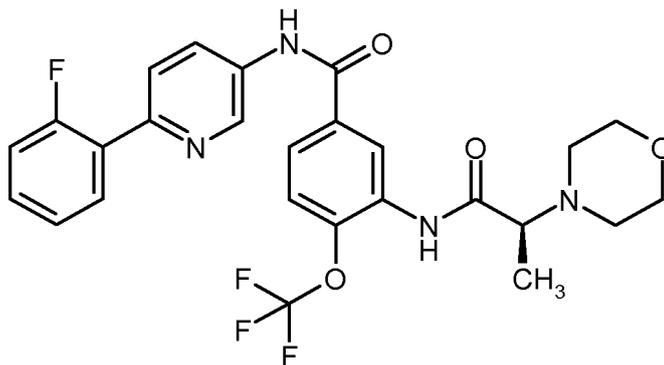
3,64 (m, 4H), 7,27-7,33 (m, 2 H), 7,41-7,47 (m, 1H), 7,62 (dm, J = 8,6 Hz, 1H), 7,81 (td, J = 1,8, 8,6 Hz, 2H), 7,93 (td, J = 1,5, 7,8 Hz, 1H), 8,27 (dd, J = 2,5, 6,3 Hz, 1H), 8,71 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 9,02 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 10,01 (s, 1H), 10,69 (s, 1H).

5 CL-EM (Procedimiento 3): $T_r = 1,14$ min; EM (IENpos): $m/z = 533$ ($[M+H]^+$, 80 %); EM (IENneg): $m/z = 531$ ($[M-H]^-$, 100 %).

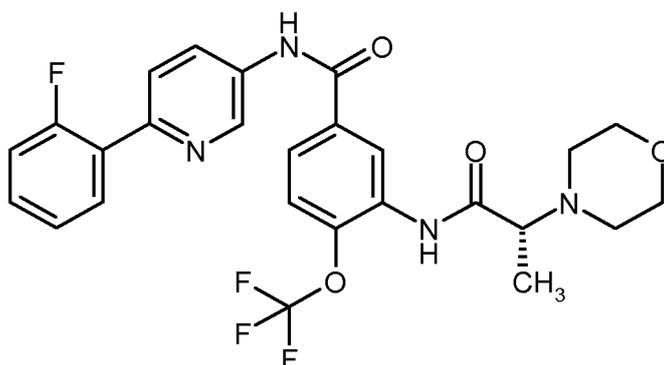
Ejemplo 8

N-[6-(2-fluorofenil)piridin-3-il]-3-[[2S]-2-(morfolin-4-il)propanoil]amino]-4-(trifluorometoxi)benzamida o

N-[6-(2-fluorofenil)piridin-3-il]-3-[[2R]-2-(morfolin-4-il)propanoil]amino]-4-(trifluorometoxi)benzamida



10 o



15 Una muestra de N-[6-(2-fluorofenil)piridin-3-il]-3-[[2-(morfolin-4-il)propanoil]amino]-4-(trifluorometoxi)benzamida racémica (preparada como se ha descrito en el ejemplo 7, 0,39 g, 0,73 mmol) se separó usando HPLC quiral (Sistema: Agilent Prep 1200, Columna: Chiralpak IC, 5 μ m, 250 x 30 mm, Disolvente: 70:30:0,1 de hexano/etanol/dietilamina (v/v/v)) para dar el segundo enantiómero de elusión de N-[6-(2-fluorofenil)piridin-3-il]-3-[[2-

20 (morfolin-4-il)propanoil]amino]-4-(trifluorometoxi)benzamida (0,14 g, 34 % del racemato).
RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 1,20 (d, J = 7,1 Hz, 3H), 2,51-2,55 (m, 4H), 3,37 (c, J = 7,1 Hz, 1H), 3,61-3,64 (m, 4H), 7,27-7,32 (m, 2 H), 7,41-7,47 (m, 1H), 7,62 (dd, J = 1,5, 8,8 Hz, 1H), 7,81 (td, J = 1,8, 8,6 Hz, 2H), 7,93 (td, J = 2,0, 8,1 Hz, 1H), 8,27 (dd, J = 2,5, 8,8 Hz, 1H), 8,71 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 9,02 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 10,01 (s, 1H), 10,69 (s, 1H).

CL-EM (Procedimiento 4): $T_r = 1,15$ min; EM (IENpos): $m/z = 533$ $[M+H]^+$.

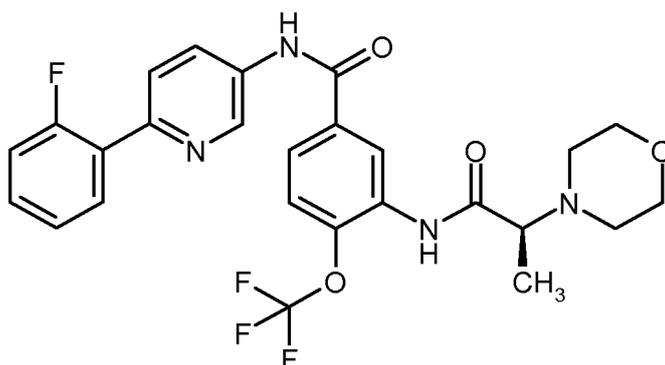
Rotación óptica (Procedimiento 6): $[\alpha] = +6,4^\circ$ (c = 1,00, $CHCl_3$).

HPLC Quiral (Sistema: Waters Alliance 2695 DAD 996 ESA: Corona, Columna: Chiralpak IC, 3 μ m, 100 x 4,6 mm, Disolvente: 70:30:0,1 de hexano/etanol/dietilamina (v/v/v)): $T_r = 10,23$ min. Exceso enantiomérico 94,6 %.

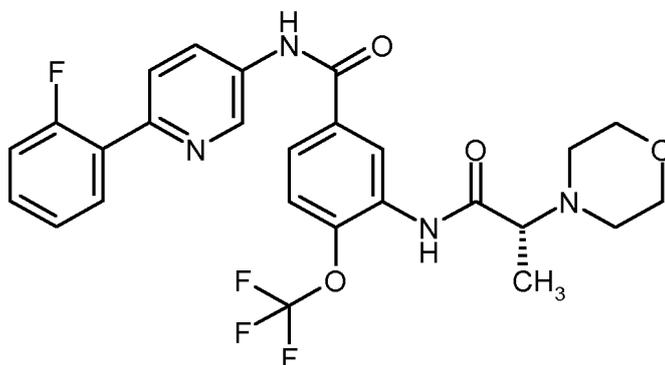
25 Ejemplo 9

N-[6-(2-fluorofenil)piridin-3-il]-3-[[2S]-2-(morfolin-4-il)propanoil]amino]-4-(trifluorometoxi)benzamida o

N-[6-(2-fluorofenil)piridin-3-il]-3-[[2R]-2-(morfolin-4-il)propanoil]amino]-4-(trifluorometoxi)benzamida



o



- 5 Una muestra de N-[6-(2-fluorofenil)piridin-3-il]-3-[[2-(morfolin-4-il)propanoil]amino]-4-(trifluorometoxi)benzamida racémica (preparada como se ha descrito en el ejemplo 7, 0,39 g, 0,73 mmol) se separó usando HPLC quiral (Sistema: Agilent Prep 1200, Columna: Chiralpak IC, 5 μ m, 250 x 30 mm, Disolvente: 70:30:0,1 de hexano/etanol/dietilamina (v/v/v)) para dar el primer enantiómero de elusión de N-[6-(2-fluorofenil)piridin-3-il]-3-[[2-(morfolin-4-il)propanoil]amino]-4-(trifluorometoxi)benzamida (0,16 g, 39 % del racemato).

- 10 RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 1,20 (d, J = 7,1 Hz, 3H), 2,51-2,55 (m, 4H), 3,37 (c, J = 7,1 Hz, 1H), 3,61-3,64 (m, 4H), 7,27-7,32 (m, 2 H), 7,41-7,47 (m, 1H), 7,62 (dd, J = 1,5, 8,8 Hz, 1H), 7,81 (td, J = 1,8, 8,6 Hz, 2H), 7,93 (td, J = 2,0, 8,1 Hz, 1H), 8,27 (dd, J = 2,5, 8,8 Hz, 1H), 8,71 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 9,02 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 10,01 (s, 1H), 10,69 (s, 1H).

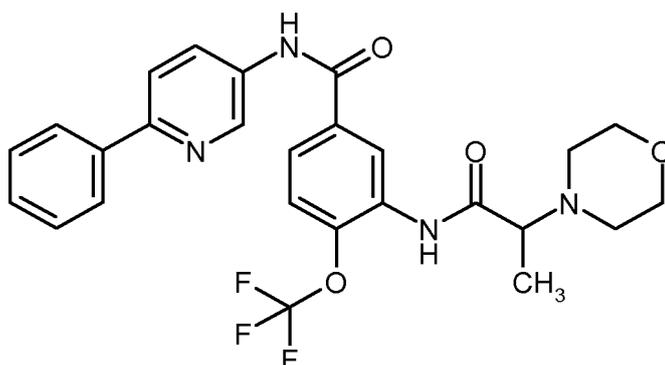
CL-EM (Procedimiento 1): T_r = 1,16 min; EM (IENpos): m/z = 533 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Rotación óptica (Procedimiento 6): $[\alpha] = -9,9^\circ$ (c = 1,00, CHCl_3).

- 15 HPLC Quiral (Sistema: Waters Alliance 2695 DAD 996 ESA: Corona, Columna: Chiralpak IC, 3 μ m, 100 x 4,6 mm, Disolvente: 70:30:0,1 de hexano/etanol/dietilamina (v/v/v)): T_r = 9,03 min, Exceso enantiomérico 100 %.

Ejemplo 10

3-[[2-(morfolin-4-il)propanoil]amino]-N-(6-fenilpiridin-3-il)-4-(trifluorometoxi)benzamida



- 20 A una solución de 3-[[2-(cloropropanoil]amino]-N-(6-fenilpiridin-3-il)-4-(trifluorometoxi)benzamida (preparada de

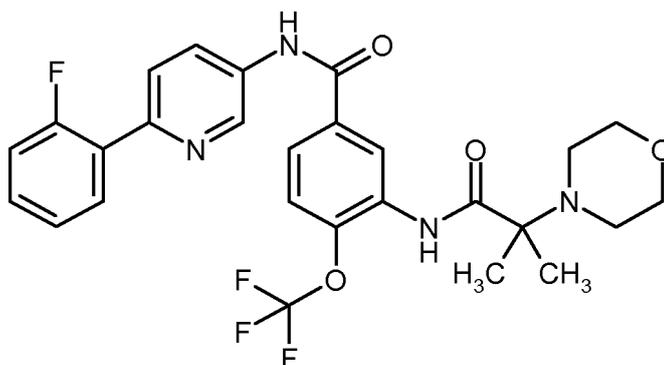
manera análoga a la descrita en el intermedio 16, 0,66 g, 1,43 mmol) en DMF (6 ml) se añadió morfolina (0,19 ml, 2,15 mmol, 1,5 equiv.), trietilamina (0,30 ml, 2,15 mmol, 1,5 equiv.) y yoduro potásico (37 mg, 0,22 mmol, 0,16 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h, después se trató con agua (10 ml). La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄ anh.) y se concentraron a presión reducida. El residuo (0,85 g) se purificó usando MPLC (Biotage Isolera; cartucho SNAP de 25 g: 100 % de hexano 2,0 min, gradiente a 70 % de hexano/30 % de EtOAc en 3,5 min, 70 % de hexano/30 % de EtOAc en 2,0 min, gradiente a 49 % de hexano/51 % de EtOAc en 2,1 min, gradiente a 45 % de hexano/55 % de EtOAc en 0,2 min, 45 % de hexano/55 % de EtOAc en 8,5 min, gradiente a 100 % de EtOAc en 4,5 min, 100 % de EtOAc en 5,5 min.) para dar N-[6-(2-fluorofenil)piridin-3-il]-3-[[2-(morfolin-4-il)propanoil]amino]-4-(trifluorometoxi)benzamida racémica (0,48 g, 65 %).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,19 (d, J = 7,2 Hz, 3H), 2,50-2,56 (m, 4H), 3,37 (c, J = 7,0 Hz, 1H), 3,60-3,65 (m, 4H), 7,37 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 7,45 (t, J = 7,7 Hz, 2H), 7,61 (dd, J = 1,5, 8,5 Hz, 1H), 7,82 (dd, J = 2,1, 8,7 Hz, 1H), 7,96 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 8,04 (dm, J = 7,0 Hz, 2H), 8,25 (dd, J = 2,6, 8,7 Hz, 1H), 8,70 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,96 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 10,00 (s, 1H), 10,65 (s, 1H).

CL-EM (Procedimiento 3): T_r = 1,34 min; EM (IENpos): m/z = 515 ([M+H]⁺, 100 %); EM (IENneg): m/z = 513 ([M-H]⁻, 100 %).

Ejemplo 11

N-[6-(2-fluorofenil)piridin-3-il]-3-[[2-metil-2-(morfolin-4-il)propanoil]amino]-4-(trifluorometoxi)benzamida



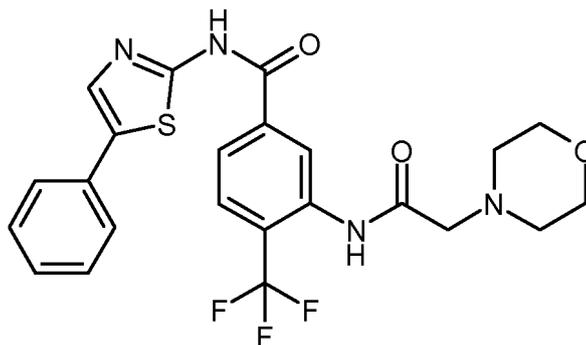
Se dispusieron 950 mg (1,33 mmol) del compuesto del intermedio 17 en 15 ml de DMF. Se añadieron 278 μl (1,99 mmol) de trietilamina y 347 μl (3,99 mmol) de morfolina y la mezcla se agitó a 120 °C durante 6 h. Después de concentración, la purificación por HPLC (1. columna: chromatorex C18, 10 μm, 195 x 51 mm, fase móvil: gradiente de acetonitrilo/agua; 2. Waters Autopurificationsystem, columna: XBrigde C18, 5 μm, 100 x 30 mm, disolvente: gradiente de agua/acetonitrilo + ácido fórmico al 0,1 %, tasa: 50 ml/min, temperatura: temperatura ambiente) produjo 21,8 mg (3 % del teórico) del compuesto del título.

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,24 (s, 6H), 3,62 -3,74 (m, 4H), 2,51 -2,55 (m, 4H), 7,28 -7,38 (m, 2H), 7,42 -7,52 (m, 1H), 7,62 -7,69 (m, 1H), 7,80 -7,88 (m, 2H), 7,92 -8,01 (m, 1H), 8,30 (dd, 1H), 8,76 (d, 1H), 9,06 (d, 1H), 10,01 (s, 1H), 10,75 (s, 1H).

CL-EM (Procedimiento 1): T_r = 1,34 min; EM (IENpos): m/z = 547 [M+H]⁺.

Ejemplo 12

3-[[morfolin-4-ilacetil]amino]-N-(5-fenil-1,3-tiazol-2-il)-4-(trifluorometil)benzamida



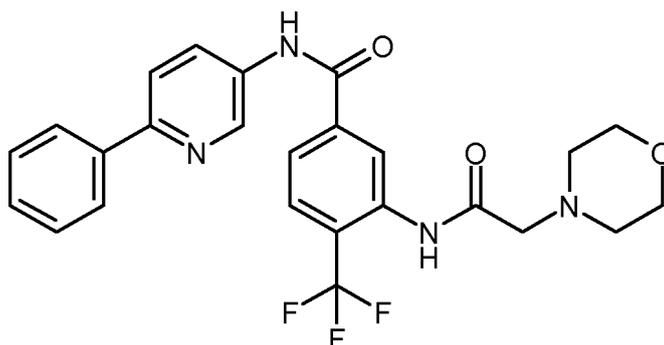
Se dispusieron 63,0 mg (359 μ mol) de 5-fenil-1,3-tiazol-2-amina y 188 μ l (1,08 mmol) de N,N-diisopropiletilamina en 1,8 ml de DMF a temperatura ambiente. Se añadieron 143 mg (431 μ mol) del compuesto del intermedio 20 y 251 μ l (431 μ mol) de una solución al 50 % de 2,4,6-trióxido de 2,4,6-tripropil-1,3,5,2,4,6-trioxatrifosfinano (T3P) en DMF y la mezcla se agitó durante 3 días a temperatura ambiente. Después de la filtración, la purificación por HPLC (procedimiento 2) produjo 62,0 mg (33 % del teórico) del compuesto del título.

RMN 1 H (300 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 2,53 -2,70 (m, 4H), 3,60 -3,77 (m, 4H), 7,30 -7,37 (m, 1H), 7,40 -7,49 (m, 2H), 7,62 -7,73 (m, 2H), 7,94 (d, 1H), 8,01 (s, 1H), 8,08 (d, 1H), 8,82 (s, 1H), 10,02 (s, 1H), 12,93 (s, 1H).

CL-EM (Procedimiento 1): T_r = 1,18 min; EM (IENpos): m/z = 491 [M+H] $^+$.

Ejemplo 13

10 3-[(morfolin-4-ilacetil)amino]-N-(6-fenilpiridin-3-il)-4-(trifluorometil)benzamida



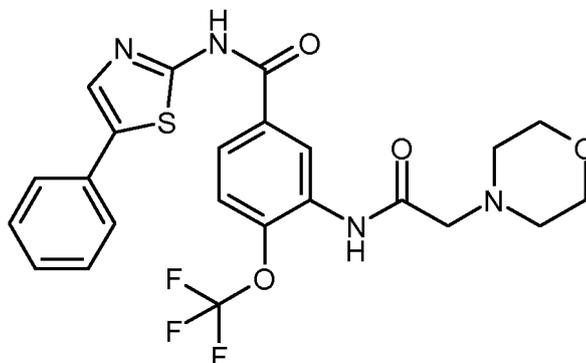
A una solución de ácido 3-[(morfolin-4-ilacetil)amino]-4-(trifluorometil)benzoico (preparado de manera análoga a la descrita en el intermedio 20, 0,20 g, 0,48 mmol) y 6-fenilpiridin-3-amina (0,098 g, 0,58 mmol, 1,2 equiv.) en DMF (3,4 ml) se añadió hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tripirrolidinofosfonio (PYBOP, 0,30 g, 0,58 mmol, 1,2 equiv.), seguido de diisopropiletilamina (0,34 ml, 1,93 mmol, 4,0 equiv.). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 24 h, después se trató con agua (5 ml). La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (10 ml). La fase orgánica se secó (Na_2SO_4 anh.) y se concentró a presión reducida. El residuo (0,25 g) se purificó usando HPLC (procedimiento 2) para dar 3-[(morfolin-4-ilacetil)amino]-N-(6-fenilpiridin-3-il)-4-(trifluorometil)benzamida (0,069 g, 29 %).

20 RMN 1 H (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 2,53-2,58 (m, 4H), 3,20 (s, 2 H), 3,60-3,65 (m, 4H), 7,38 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 7,46 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 7,92 (s, 2 H), 7,98 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 8,04 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 8,27 (dd, J = 2,6, 8,5 Hz, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,98 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 9,97 (s, 1H), 10,77 (s, 1H).

CL-EM (Procedimiento 3): T_r = 1,25 min; EM (IENpos): m/z = 485 ([M+H] $^+$, 30 %), 969 ([2M+H] $^+$, 70 %); EM (IENneg): m/z = 483 ([M-H] $^-$, 100 %).

25 Ejemplo 14

3-[(morfolin-4-ilacetil)amino]-N-(5-fenil-1,3-tiazol-2-il)-4-(trifluorometoxi)benzamida



Se dispusieron 63,0 mg (359 μ mol) de 5-fenil-1,3-tiazol-2-amina y 188 μ l (1,08 mmol) de N,N-diisopropiletilamina en 1,8 ml de DMF a temperatura ambiente. Se añadieron 150 mg (431 μ mol) del compuesto del intermedio 21 y 251 μ l (431 μ mol) de una solución al 50 % de 2,4,6-trióxido de 2,4,6-tripropil-1,3,5,2,4,6-trioxatrifosfinano (T3P) en DMF y la mezcla se agitó durante una noche a temperatura ambiente. Se añadieron 251 μ l (431 μ mol) de una solución al 50 % de 2,4,6-trióxido de 2,4,6-tripropil-1,3,5,2,4,6-trioxatrifosfinano (T3P) en DMF y la mezcla se agitó durante 2 días a

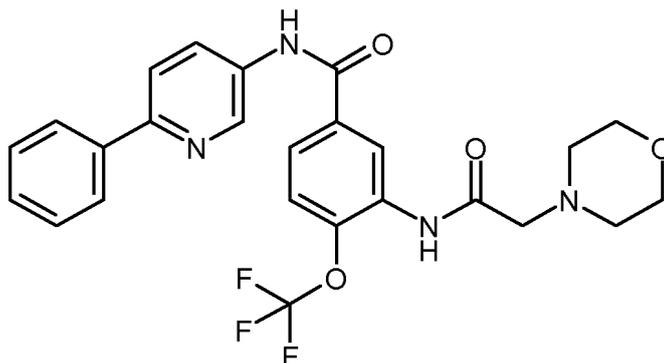
temperatura ambiente. Después de la filtración, la purificación por HPLC (procedimiento 2) produjo 52,4 mg (27 % del teórico) del compuesto del título.

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 2,55 -2,66 (m, 4H), 3,25 (s, 2 H), 3,62 -3,70 (m, 4H), 7,28 -7,37 (m, 1H), 7,39 -7,49 (m, 2H), 7,59 -7,71 (m, 3H), 7,94 -8,04 (m, 2H), 8,91 (d, 1H), 9,93 (s, 1H), 12,85 (s, 1H).

5 CL-EM (Procedimiento 4): T_r = 1,18 min; EM (IENpos): m/z = 507 [M+H]⁺.

Ejemplo 15

3-[(morfolin-4-ilacetil)amino]-N-(6-fenilpiridin-3-il)-4-(trifluorometoxi)benzamida



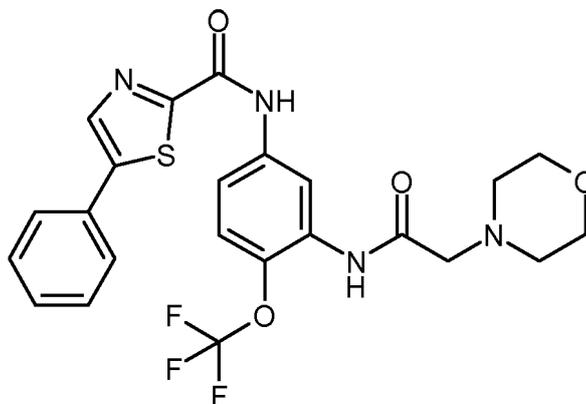
10 A una solución de ácido 3-[(morfolin-4-ilacetil)amino]-4-(trifluorometoxi)benzoico (preparado de manera análoga a la descrita en el intermedio 21, 0,20 g, 0,46 mmol) y 6-fenilpiridin-3-amina (0,094 g, 0,55 mmol, 1,2 equiv.) en DMF (3,3 ml) se añadió hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tripirrolidinofosfonio (PYBOP, 0,29 g, 0,55 mmol, 1,2 equiv.), seguido de diisopropiletilamina (0,32 ml, 1,84 mmol, 4,0 equiv.). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 24 h, después se trató con agua (5 ml). La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (10 ml). La fase orgánica se secó (Na₂SO₄ anh.) y se concentró a presión reducida. El residuo (0,25 g) se purificó usando HPLC (procedimiento 2) para dar 3-[(morfolin-4-ilacetil)amino]-N-(6-fenilpiridin-3-il)-4-(trifluorometoxi)benzamida (0,085 g, 36 %).

15
20 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 2,52-2,56 (m, 4H), 3,20 (s, 2 H), 3,59-3,64 (m, 4H), 7,37 (t, J = 7,1 Hz, 1H), 7,45 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 7,63 (dd, J = 1,3, 8,5 Hz, 1H), 7,82 (dd, J = 2,3, 8,7 Hz, 1H), 7,97 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 8,04 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 8,25 (dd, J = 2,6, 8,7 Hz, 1H), 8,75 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,96 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 9,90 (s, 1H), 10,66 (s, 1H).

CL-EM (Procedimiento 3): T_r = 1,27 min; EM (IENpos): m/z = 501 ([M+H]⁺, 30 %); EM (IENneg): m/z = 499 ([M-H]⁻, 100 %).

Ejemplo 16

N-{3-[(morfolin-4-ilacetil)amino]-4-(trifluorometoxi)fenil}-5-fenil-1,3-tiazol-2-carboxamida



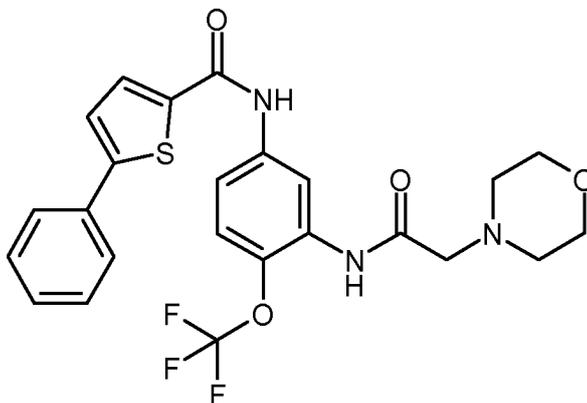
25
30 Se dispusieron 194 mg (609 μmol) del compuesto del intermedio 32 y 318 μl (1,83 mmol) de N,N-diisopropiletilamina en 3 ml de DMF a temperatura ambiente. Se añadieron 150 mg (731 μmol) del compuesto del intermedio 1 y 427 μl (731 μmol) de una solución al 50 % de 2,4,6-trióxido de 2,4,6-tripropil-1,3,5,2,4,6-trioxatrisfosfinano (T3P) en DMF y la mezcla se agitó durante 3 días a temperatura ambiente. Después de la filtración, la purificación por HPLC (procedimiento 2) produjo 219 mg (70 % del teórico) del compuesto del título.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 2,54 -2,61 (m, 4H), 3,20 (s, 2 H), 3,61 -3,68 (m, 4H), 7,42 -7,55 (m, 4H), 7,71 (dd, 1H), 7,80 -7,86 (m, 2H), 8,52 (s, 1H), 8,84 (d, 1H), 9,79 (s, 1H), 11,04 (s, 1H).

CL-EM (Procedimiento 1): T_r = 1,24 min; EM (IENpos): m/z = 507 [M+H]⁺.

Ejemplo 17

5 N-{3-[(morfolin-4-ilacetil)amino]-4-(trifluorometoxi)fenil}-5-feniltiofeno-2-carboxamida



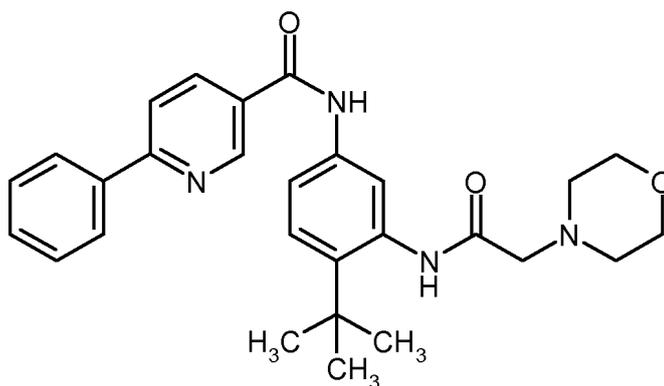
10 A una solución de N-[5-amino-2-(trifluorometoxi)fenil]-2-(morfolin-4-il)acetamida (preparada de manera análoga a la descrita en el intermedio 32, 0,075 g, 0,24 mmol) y ácido 5-feniltiofeno-2-carboxílico (0,097 g, 0,57 mmol, 1,0 equiv.) en DMF (2,5 ml) se añadió hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tripirrolidinofosfonio (PYBOP, 0,18 g, 0,35 mmol, 1,5 equiv.), seguido de diisopropiletilamina (0,16 ml, 0,94 mmol, 4,0 equiv.). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 24 h, después se concentró a presión reducida. El residuo se trató con agua (10 ml). La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (10 ml). La fase orgánica se secó (Na₂SO₄ anh.) y se concentró a presión reducida. El residuo (0,25 g) se purificó usando HPLC (procedimiento 2) para dar N-{3-[(morfolin-4-ilacetil)amino]-4-(trifluorometoxi)fenil}-5-feniltiofeno-2-carboxamida (0,041 g, 33 %).

15 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 2,51-2,56 (m, 4H), 3,18 (s, 2 H), 3,59-3,64 (m, 4H), 7,32-7,47 (m, 4H), 7,59 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 7,66-7,74 (m, 3H), 8,04 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 8,61 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 9,76 (s, 1H), 10,46 (s, 1H).

CL-EM (Procedimiento 3): T_r = 1,40 min; EM (IENpos): m/z = 506 ([M+H]⁺, 100 %); EM (IENneg): m/z = 504 ([M-H]⁻, 100 %).

Ejemplo 18

20 N-{4-terc-butil-3-[(morfolin-4-ilacetil)amino]fenil}-6-fenilnicotinamida



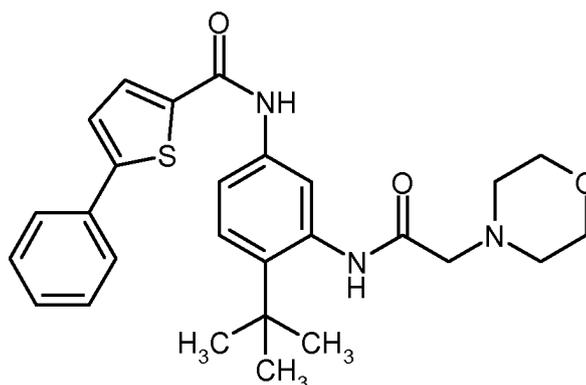
25 A una solución de N-(5-amino-2-terc-butilfenil)-2-(morfolin-4-il)acetamida (preparada de manera análoga a la descrita en el intermedio 33, 0,090 g, 0,31 mmol) y sal de HCl del ácido 6-fenilnicotínico (0,091 g, 0,39 mmol, 1,25 equiv.) en DMF (2,4 ml) se añadió una solución de anhídrido cíclico del ácido propanofosfónico (50 % en acetato de etilo, 0,23 ml, 0,39 mmol, 1,25 equiv.), seguido de diisopropiletilamina (0,22 ml, 1,24 mmol, 4,0 equiv.). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 24 h, después se concentró a presión reducida. Después, el residuo se trató con agua (50 ml). La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (50 ml). La fase orgánica se secó (Na₂SO₄ anh.) y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC (procedimiento 2) para dar N-{4-terc-butil-3-[(morfolin-4-ilacetil)amino]fenil}-6-fenilnicotinamida (22 mg, 15 %).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,37 (s, 9H), 2,55-2,61 (m, 4H), 3,15 (s, 2 H), 3,61-3,65 (m, 4H), 7,33 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,43-7,54 (m, 3H), 7,60 (dd, J = 2,3, 8,7 Hz, 1H), 8,08-8,17 (m, 4H), 8,36 (dd, J = 2,5, 8,3 Hz, 1H), 9,15 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 9,39 (s, 1H), 10,43 (s, 1H).

5 CL-EM (Procedimiento 3): T_r = 1,28 min; EM (IENpos): m/z = 473 ([M+H]⁺, 100 %); EM (IENneg): m/z = 471 ([M-H]⁻, 100 %).

Ejemplo 19

N-{4-terc-butil-3-[(morfolin-4-ilacetil)amino]fenil}-5-feniltiofeno-2-carboxamida



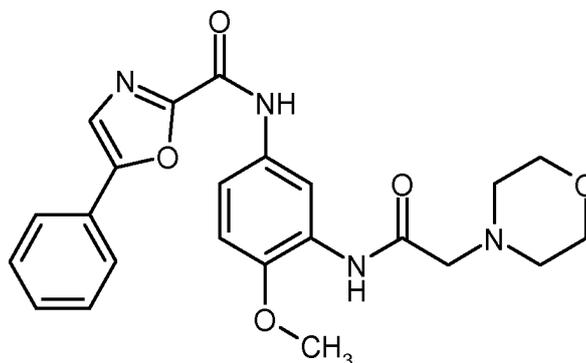
10 A una solución de N-(5-amino-2-terc-butilfenil)-2-(morfolin-4-il)acetamida (preparada de manera análoga a la descrita en el intermedio 33, 0,090 g, 0,31 mmol) y ácido 5-feniltiofeno-2-carboxílico (0,078 g, 0,39 mmol, 1,25 equiv.) en DMF (2,4 ml) se añadió una solución de anhídrido cíclico del ácido propanofosfónico (50 % en acetato de etilo, 0,23 ml, 0,39 mmol, 1,25 equiv.), seguido de diisopropiletilamina (0,16 ml, 0,93 mmol, 3,0 equiv.). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 24 h, después se concentró a presión reducida. Después, el residuo se trató con agua (50 ml). La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (50 ml). La fase orgánica se secó (Na₂SO₄ anh.) y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC (procedimiento 2) para dar N-{4-terc-butil-3-[(morfolin-4-ilacetil)amino]fenil}-5-feniltiofeno-2-carboxamida (28 mg, 18 %).

15 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,36 (s, 9H), 2,55-2,60 (m, 4H), 3,14 (s, 2 H), 3,60-3,65 (m, 4H), 7,29-7,38 (m, 2 H), 7,43 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 7,54-7,59 (m, 2 H), 7,71 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 8,00-8,03 (m, 2 H), 9,38 (s, 1H), 10,23 (s, 1H).

20 CL-EM (Procedimiento 3): T_r = 1,40 min; EM (IENpos): m/z = 478 ([M+H]⁺, 100 %), 955 ([2M+H]⁺, 30 %); EM (IENneg): m/z = 476 ([M-H]⁻, 100 %).

Ejemplo 20

N-{4-metoxi-3-[(morfolin-4-ilacetil)amino]fenil}-5-fenil-1,3-oxazol-2-carboxamida



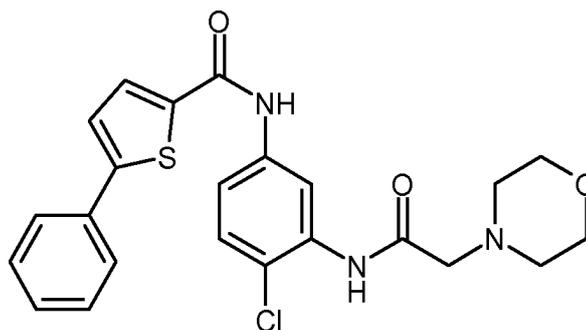
25 A una solución de N-(5-amino-2-metoxifenil)-2-(morfolin-4-il)acetamida (preparada de manera análoga a la descrita en el intermedio 36, 0,085 g, 0,32 mmol) y ácido 5-fenil-1,3-oxazol-2-carboxílico (0,075 g, 0,40 mmol, 1,25 equiv.) en DMF (2,5 ml) se añadió una solución de anhídrido cíclico del ácido propanofosfónico (50 % en acetato de etilo, 0,23 ml, 0,39 mmol, 1,25 equiv.), seguido de diisopropiletilamina (0,17 ml, 0,96 mmol, 3,0 equiv.). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 24 h, después se concentró a presión reducida. Después, el residuo se trató con agua (50 ml). La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (50 ml). La fase orgánica se secó (Na₂SO₄ anh.) y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC (procedimiento 2) para dar N-{4-metoxi-3-[(morfolin-4-ilacetil)amino]fenil}-5-fenil-1,3-oxazol-2-carboxamida (23 mg, 16 %).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 2,50-2,55 (m, 4H), 3,12 (s, 2 H), 3,62-3,66 (m, 4H), 3,86 (s, 3H), 7,04 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,39-7,54 (m, 4H), 7,84 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 7,95 (s, 1H), 8,61 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 9,71 (s, 1H), 10,72 (s, 1H).

5 CL-EM (Procedimiento 3): T_r = 1,16 min; EM (IENpos): m/z = 437 ([M+H]⁺, 100 %), 873 ([2M+H]⁺, 60 %); EM (IENneg): m/z = 435 ([M-H]⁻, 100 %).

Ejemplo 21

N-{4-cloro-3-[(morfolin-4-ilacetil)amino]fenil}-5-feniltiofeno-2-carboxamida



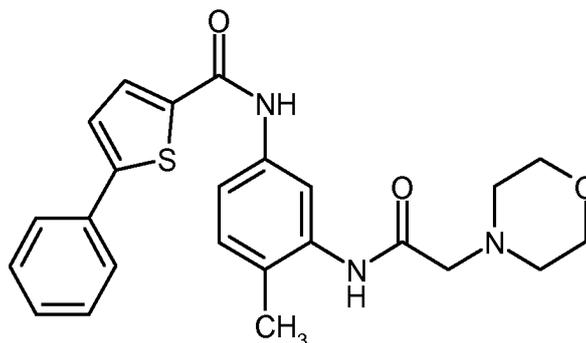
10 A una solución de N-(5-amino-2-clorofenil)-2-(morfolin-4-il)acetamida (preparada de manera análoga a la descrita en el intermedio 34, 0,13 g, 0,48 mmol) y ácido 5-feniltiofeno-2-carboxílico (0,15 g, 0,72 mmol, 1,5 equiv.) en DMF (5 ml) se añadió hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tripirrolidinofosfonio (PYBOP, 0,38 g, 0,723 mmol, 1,5 equiv.), seguido de diisopropiletilamina (0,34 ml, 1,93 mmol, 4,0 equiv.). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 24 h, después se concentró a presión reducida. El residuo se trató con agua (10 ml). La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (10 ml). La fase orgánica se secó (Na₂SO₄ anh.) y se concentró a presión reducida. El residuo (3,5 g) se purificó por HPLC (procedimiento 2) para dar N-{4-cloro-3-[(morfolin-4-ilacetil)amino]fenil}-5-feniltiofeno-2-carboxamida (37 mg, 16 %).

15 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 2,53-2,58 (m, 4H), 3,18 (s, 2 H), 3,62-3,67 (m, 4H), 7,31-7,48 (m, 4H), 7,59 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 7,65 (dd, J = 2,6, 8,7 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 8,03 (d, J = 4,1 Hz, 1H), 8,61 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 9,89 (s, 1H), 10,41 (s, 1H).

20 CL-EM (Procedimiento 3): T_r = 1,34 min; EM (IENpos): m/z = 456 ([M+H]⁺, 100 %), 911 ([2M+H]⁺, 20 %); (IENneg): m/z = 454 ([M-H]⁻, 50 %).

Ejemplo 22

N-{4-metil-3-[(morfolin-4-ilacetil)amino]fenil}-5-feniltiofeno-2-carboxamida



25 A una solución de N-(5-amino-2-metilfenil)-2-(morfolin-4-il)acetamida (preparada de manera análoga a la descrita en el intermedio 35, 0,085 g, 0,34 mmol) y ácido 5-feniltiofeno-2-carboxílico (0,084 g, 0,41 mmol, 1,22 equiv.) en DMF (2,7 ml) se añadió una solución de anhídrido cíclico del ácido propanofosfónico (50 % en acetato de etilo, 0,24 ml, 0,41 mmol, 1,20 equiv.), seguido de diisopropiletilamina (0,18 ml, 1,02 mmol, 3,0 equiv.). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 24 h, después se concentró a presión reducida. Después, el residuo se trató con agua (10 ml). La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (10 ml). La fase orgánica se secó (Na₂SO₄ anh.) y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC (procedimiento 2) para dar N-{4-metil-3-[(morfolin-4-ilacetil)amino]fenil}-5-feniltiofeno-2-carboxamida (34 mg, 23 %).

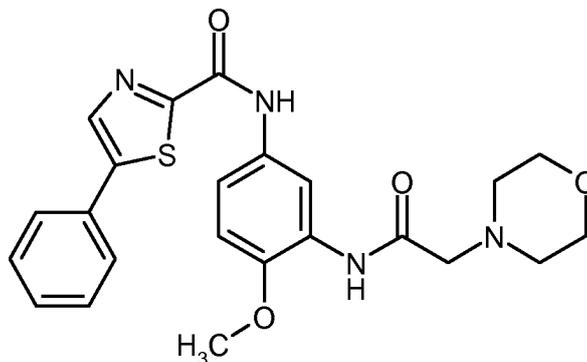
30 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 2,18 (s, 3H), 2,53-2,56 (m, 4H), 3,12 (s, 2 H), 3,61-3,66 (m, 4H), 7,16 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,35 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 7,43 (t, J = 7,5, 2H), 7,50 (dd, J = 2,0, 8,3, 1H), 7,57 (d, 4,0 Hz, 1H), 7,71 (d, J

= 7,3 Hz, 2H), 8,01 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 8,10 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 9,38 (s, 1H), 10,21 (s, 1H).

CL-EM (Procedimiento 3): $T_r = 1,23$ min; EM (IENpos): $m/z = 436$ ($[M+H]^+$, 100 %), 871 ($[2M+H]^+$, 70 %); EM (IENneg): $m/z = 434$ ($[M-H]^-$, 100 %), 869 ($[2M-H]^-$, 10 %).

Ejemplo 23

5 N-{4-metoxi-3-[(morfolin-4-ilacetil)amino]fenil}-5-fenil-1,3-tiazol-2-carboxamida



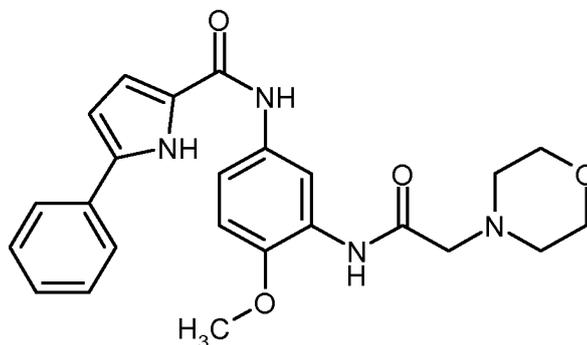
10 A una solución de N-(5-amino-2-metoxifenil)-2-(morfolin-4-il)acetamida (preparada de manera análoga a la descrita en el intermedio 36, 0,15 g, 0,57 mmol) y 5-fenil-1,3-tiazol-2-carboxilato de litio (preparado de manera análoga a la descrita en el intermedio 2, 0,18 g, 0,85 mmol, 1,5 equiv.) en DMF (4 ml) se añadió hexafluorofosfato de
15 (benzotriazol-1-iloxi)tripirrolidinofosfonio (PYBOP, 0,44 g, 0,85 mmol, 1,5 equiv.), seguido de diisopropiletamina (0,30 ml, 1,70 mmol, 3,0 equiv.). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 24 h, después se concentró a presión reducida. El residuo se trató con agua (10 ml). La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (10 ml). La fase orgánica se secó (Na_2SO_4 anh.) y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC (procedimiento 2) para dar N-{4-metoxi-3-[(morfolin-4-ilacetil)amino]fenil}-5-fenil-1,3-tiazol-2-carboxamida (48 mg, 19 %).

RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 2,51-2,54 (m, 4H), 3,12 (s, 2 H), 3,62-3,66 (m, 4H), 3,86 (s, 3H), 7,03 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,38-7,51 (m, 4H), 7,78 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 8,45 (s, 1H), 8,67 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 9,70 (s, 1H), 10,66 (s, 1H).

20 CL-EM (Procedimiento 3): $T_r = 1,29$ min; EM (IENpos): $m/z = 453$ ($[M+H]^+$, 100 %), 905 ($[2M+H]^+$, 60 %); EM (IENneg): $m/z = 451$ ($[M-H]^-$, 100 %).

Ejemplo 24

N-{4-metoxi-3-[(morfolin-4-ilacetil)amino]fenil}-5-fenil-1H-pirrol-2-carboxamida



25 A una solución de N-(5-amino-2-metoxifenil)-2-(morfolin-4-il)acetamida (preparada de manera análoga a la descrita en el intermedio 36, 0,090 g, 0,34 mmol) y ácido 5-fenil-1H-pirrol-2-carboxílico (0,076 g, 0,41 mmol, 1,20 equiv.) en DMF (1,2 ml) se añadió una solución de anhídrido cíclico del ácido propanofosfónico (50 % en acetato de etilo, 0,24 ml, 0,41 mmol, 1,20 equiv.), seguido de diisopropiletamina (0,18 ml, 1,02 mmol, 3,0 equiv.). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 24 h, después se concentró a presión reducida. Después, el residuo se trató con agua (10 ml). La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (10 ml). La fase orgánica se secó (Na_2SO_4 anh.) y se concentró a presión reducida. El residuo (0,16 g) se purificó por HPLC (procedimiento 2)
30 para dar N-{4-metoxi-3-[(morfolin-4-ilacetil)amino]fenil}-5-fenil-1H-pirrol-2-carboxamida (13 mg, 9 %).

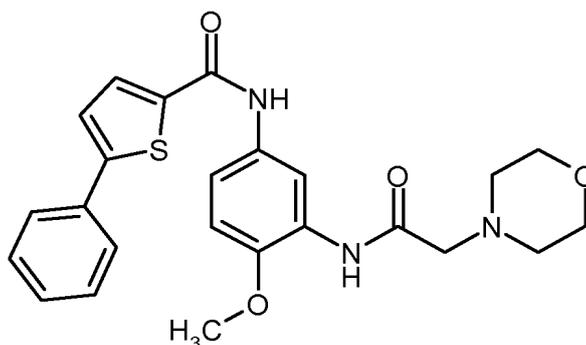
RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 3,12 (s, 2H), 3,60-3,78 (m, 4H), 3,84 (s, 3H), 6,58-6,61 (m, 1H), 6,99-7,08

(m, 2 H), 7,21 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 7,35 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 7,50-7,56 (m, 1H), 7,79 (d, J = 7,4 Hz, 2H), 8,53 (s a, 1H), 9,70 (s, 2 H), 11,75 (s, 1H), pico a 2,4-2,6 ppm parcialmente oscurecido por disolvente.

CL-EM (Procedimiento 3): $T_r = 1,14$ min; EM (IENpos): $m/z = 435$ ($[M+H]^+$, 100 %), 869 ($[2M+H]^+$, 30 %); EM (IENneg): $m/z = 433$ ($[M-H]^-$, 100 %).

5 Ejemplo 25

N-{4-metoxi-3-[(morfolin-4-ilacetil)amino]fenil}-5-feniltiofeno-2-carboxamida



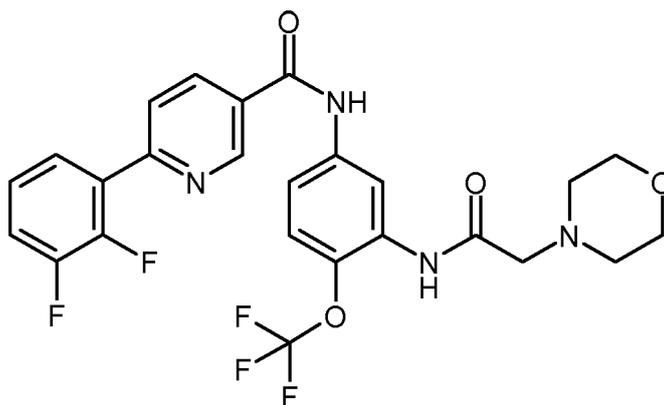
10 A una solución de N-(5-amino-2-metoxifenil)-2-(morfolin-4-il)acetamida (preparada de manera análoga a la descrita en el intermedio 36, 0,075 g, 0,28 mmol) y ácido 5-feniltiofeno-2-carboxílico (0,072 g, 0,35 mmol, 1,25 equiv.) en DMF (3 ml) se añadió hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tripirrolidinofosfonio (PYBOP, 0,18 g, 0,35 mmol, 1,25 equiv.), seguido de diisopropiltilamina (0,19 ml, 1,13 mmol, 4,0 equiv.). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 24 h, después se concentró a presión reducida. El residuo se trató con agua (10 ml). La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (10 ml). La fase orgánica se secó (Na_2SO_4 anh.) y se concentró a presión reducida. El residuo (0,3 g) se purificó por HPLC (procedimiento 2) para dar N-{4-metoxi-3-[(morfolin-4-ilacetil)amino]fenil}-5-feniltiofeno-2-carboxamida (62 mg, 49 %).

15 RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 2,49-2,57 (m, 4H), 3,12 (s a, 2H), 3,61-3,68 (m, 4H), 3,85 (s, 3H), 7,02 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,34 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,43 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 7,52 (d a, J = 8,5 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 8,00 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 8,47 (s a, 1H), 9,73 (s a, 1H), 10,19 (s, 1H).

20 CL-EM (Procedimiento 3): $T_r = 1,23$ min; EM (IENpos): $m/z = 452$ ($[M+H]^+$, 100 %), 903 ($[2M+H]^+$, 30 %); EM (IENneg): $m/z = 450$ ($[M-H]^-$, 100 %), 901 ($[2M-H]^-$, 10 %).

Ejemplo 26

6-(2,3-difluorofenil)-N-{3-[(morfolin-4-ilacetil)amino]-4-(trifluorometoxi)fenil}nicotinamida



25 En un vial para microondas se añadió 6-cloro-N-{3-[(morfolin-4-ilacetil)amino]-4-(trifluorometoxi)fenil}nicotinamida (preparada de manera análoga a la descrita en el intermedio 37, 0,15 g, 0,33 mmol), ácido (2,3-difluorofenil)borónico (0,077 g, 0,49 mmol, 1,5 equiv.), carbonato potásico (90 mg, 0,65 mmol, 2,0 equiv.) y una mezcla de DME/agua (3:1, 3,3 ml). La suspensión resultante se purgó con argón, se trató con complejo de cloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) CH_2Cl_2 ($\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$, 0,013 g, 0,016 mmol, 5,0 %mol) y se cerró herméticamente. La mezcla resultante se calentó con un aparato de microondas a 150 °C durante 1 h, después se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió en agua enfriada con hielo (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución saturada de NaCl, se secaron (Na_2SO_4 anh.) y se concentraron a presión reducida. El material resultante se purificó por HPLC

30

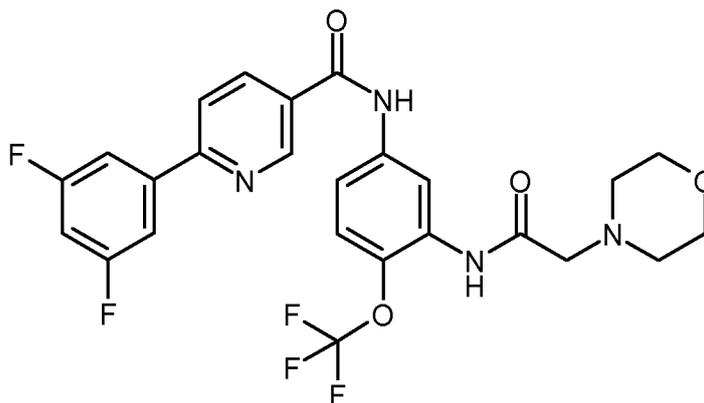
(procedimiento 2) para dar 6-(2,3-difluorofenil)-N-{3-[(morfolin-4-ilacetil)amino]-4-(trifluorometoxi)fenil}nicotinamida (8 mg, 4 %).

5 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 2,52-2,56 (m, 4H), 3,18 (s, 2 H), 3,59-3,64 (m, 4H), 7,31-7,39 (m, 1H), 7,43 (dm, J = 8,0 Hz, 1H), 7,50-7,60 (m, 1H), 7,70-7,80 (m, 2 H), 7,95 (dm, J = 7,5 Hz, 1H), 8,41 (dd, J = 2,3, 8,3 Hz, 1H), 8,69 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 9,21 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 9,77 (s, 1H), 10,73 (s, 1H).

CL-EM (Procedimiento 3): T_r = 1,34 min; EM (IENpos): m/z = 537 ([M+H]⁺, 100 %); EM (IENneg): m/z = 535 ([M-H]⁻, 100 %).

Ejemplo 27

6-(3,5-difluorofenil)-N-{3-[(morfolin-4-ilacetil)amino]-4-(trifluorometoxi)fenil}nicotinamida



10 En un vial para microondas se añadió 6-cloro-N-{3-[(morfolin-4-ilacetil)amino]-4-(trifluorometoxi)fenil}nicotinamida (preparada de manera análoga a la descrita en el intermedio 37, 0,15 g, 0,33 mmol), ácido (3,5-difluorofenil)borónico (0,077 g, 0,49 mmol, 1,5 equiv.), carbonato potásico (90 mg, 0,65 mmol, 2,0 equiv.) y una mezcla de DME/agua (3:1, 3,3 ml). La suspensión resultante se purgó con argón, se trató con complejo de cloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) CH₂Cl₂ (Pd(dppf)Cl₂CH₂Cl₂, 0,013 g, 0,016 mmol, 5,0 %mol) y se cerró herméticamente. La mezcla resultante se calentó con un aparato de microondas a 150 °C durante 1 h, después se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió en agua enfriada con hielo (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución saturada de NaCl, se secaron (Na₂SO₄ anh.) y se concentraron a presión reducida.

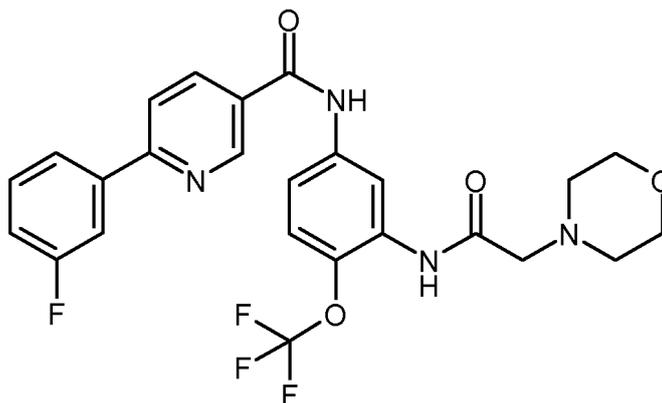
15 El material resultante se purificó por HPLC (procedimiento 2) para dar 6-(3,5-difluorofenil)-N-{3-[(morfolin-4-ilacetil)amino]-4-(trifluorometoxi)fenil}nicotinamida (28 mg, 15 %).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 2,52-2,56 (m, 4H), 3,17 (s, 2 H), 3,59-3,63 (m, 4H), 7,37 (tt, J = 2,3, 10,9 Hz, 1H), 7,43 (dm, J = 9,0 Hz, 1H), 7,72 (dd, J = 2,5, 6,6 Hz, 1H), 7,90 (dm, J = 9,0 Hz, 2H), 8,25 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,42 (dd, J = 2,3, 8,3 Hz, 1H), 8,69 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 9,17 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 9,78 (s, 1H), 10,71 (s, 1H).

25 CL-EM (Procedimiento 3): T_r = 1,38 min; EM (IENpos): m/z = 537 ([M+H]⁺, 100 %); EM (IENneg): m/z = 535 ([M-H]⁻, 100 %).

Ejemplo 28

6-(3-fluorofenil)-N-{3-[(morfolin-4-ilacetil)amino]-4-(trifluorometoxi)fenil}nicotinamida



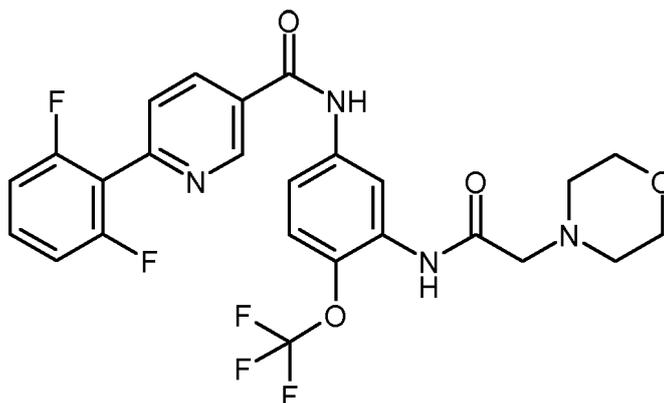
En un vial para microondas se añadió 6-cloro-N-{3-[(morfolin-4-ilacetil)amino]-4-(trifluorometoxi)fenil}nicotinamida (preparada de manera análoga a la descrita en el intermedio 37, 0,15 g, 0,33 mmol), ácido (3-fluorofenil)borónico (0,068 g, 0,49 mmol, 1,5 equiv.), carbonato potásico (90 mg, 0,65 mmol, 2,0 equiv.) y una mezcla de DME/agua (3:1, 3,3 ml). La suspensión resultante se purgó con argón, se trató con complejo de cloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) CH₂Cl₂ (Pd(dppf)Cb·CH₂Cl₂, 0,013 g, 0,016 mmol, 5,0 %mol) y se cerró herméticamente. La mezcla resultante se calentó con un aparato de microondas a 150 °C durante 1 h, después se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió en agua enfriada con hielo (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución saturada de NaCl, se secaron (Na₂SO₄ anh.) y se concentraron a presión reducida. El material resultante se purificó por HPLC (procedimiento 2) para dar 6-(3-fluorofenil)-N-{3-[(morfolin-4-ilacetil)amino]-4-(trifluorometoxi)fenil}nicotinamida (31 mg, 18 %).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 2,52-2,56 (m, 4H), 3,18 (s, 2 H), 3,60-3,63 (m, 4H), 7,31 (td, J = 2,5, 8,5 Hz, 1H), 7,43 (dd, J = 1,5, 8,8 Hz, 1H), 7,53-7,59 (m, 1H), 7,73 (dd, J = 2,5, 9,1 Hz, 1H), 7,97 (dm, J = 10,6 Hz, 2H), 8,18 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,39 (dd, J = 2,3, 8,3 Hz, 1H), 8,69 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 9,17 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 9,77 (s, 1H), 10,68 (s, 1H).

CL-EM (Procedimiento 3): T_r = 1,34 min; EM (IENpos): m/z = 519 ([M+H]⁺, 100 %); EM (IENneg): m/z = 517 ([M-H]⁻, 100 %).

Ejemplo 29

6-(2,6-difluorofenil)-N-{3-[(morfolin-4-ilacetil)amino]-4-(trifluorometoxi)fenil}nicotinamida



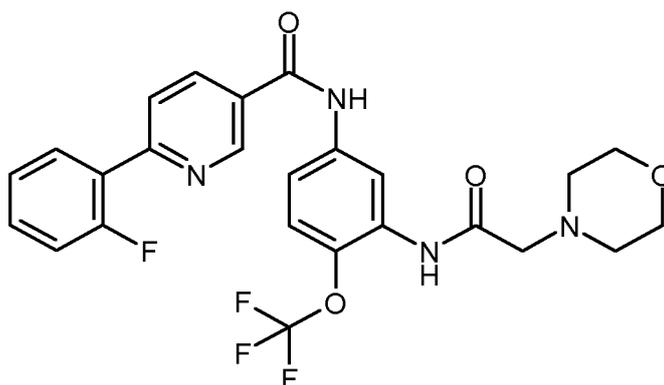
En un vial para microondas se añadió 6-cloro-N-{3-[(morfolin-4-ilacetil)amino]-4-(trifluorometoxi)fenil}nicotinamida (preparada de manera análoga a la descrita en el intermedio 37, 0,15 g, 0,33 mmol), ácido (2,6-difluorofenil)borónico (0,077 g, 0,49 mmol, 1,5 equiv.), carbonato potásico (90 mg, 0,65 mmol, 2,0 equiv.) y una mezcla de DME/agua (3:1, 3,3 ml). La suspensión resultante se purgó con argón, se trató con complejo de cloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) CH₂Cl₂ (Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂, 0,013 g, 0,016 mmol, 5,0 %mol) y se cerró herméticamente. La mezcla resultante se calentó con un aparato de microondas a 150 °C durante 1 h, después se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió en agua enfriada con hielo (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución saturada de NaCl, se secaron (Na₂SO₄ anh.) y se concentraron a presión reducida. El material resultante se purificó por HPLC (procedimiento 2) para dar 6-(2,6-difluorofenil)-N-{3-[(morfolin-4-ilacetil)amino]-4-(trifluorometoxi)fenil}nicotinamida (6 mg, 3 %).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 2,55-2,59 (m, 4H), 3,20 (s, 2 H), 3,62-3,66 (m, 4H), 7,24-7,31 (m, 2 H), 7,46 (dd, J = 1,3, 9,0 Hz, 1H), 7,55-7,63 (m, 1H), 7,73-7,79 (m, 2 H), 8,41 (dd, J = 2,3, 8,3 Hz, 1H), 8,71 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 9,20 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 9,80 (s, 1H), 10,77 (s, 1H).

CL-EM (Procedimiento 3): T_r = 1,28 min; EM (IENpos): m/z = 537 ([M+H]⁺, 100 %); EM (IENneg): m/z = 535 ([M-H]⁻, 100 %).

Ejemplo 30

6-(2-fluorofenil)-N-{3-[(morfolin-4-ilacetil)amino]-4-(trifluorometoxi)fenil}nicotinamida



En un vial para microondas se añadió 6-cloro-N-{3-[(morfolin-4-ilacetil)amino]-4-(trifluorometoxi)fenil}nicotinamida (preparada de manera análoga a la descrita en el intermedio 37, 0,126 g, 0,28 mmol), ácido (2-fluorofenil)borónico (0,058 g, 0,41 mmol, 1,5 equiv.), carbonato potásico (76 mg, 0,54 mmol, 2,0 equiv.) y una mezcla de DME/agua (3:1, 2,8 ml). La suspensión resultante se purgó con argón, se trató con complejo de cloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) CH_2Cl_2 ($\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2\text{CH}_2\text{Cl}_2$, 0,011 g, 0,014 mmol, 5,0 %mol) y se cerró herméticamente. La mezcla resultante se calentó con un aparato de microondas a 150 °C durante 1 h, después se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió en agua enfriada con hielo (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución saturada de NaCl, se secaron (Na_2SO_4 anh.) y se concentraron a presión reducida.

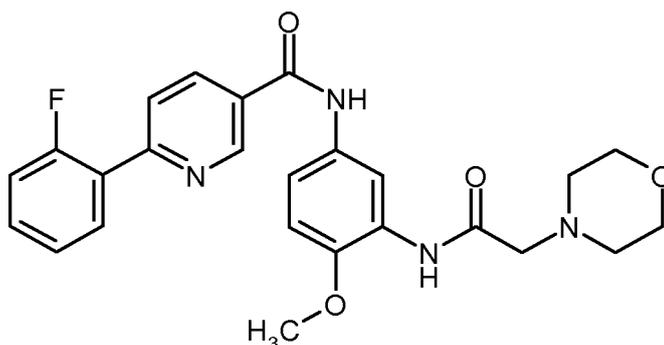
El material resultante se purificó por HPLC (procedimiento 2) para dar un precipitado (40 mg), que se cristalizó en etanol para dar el compuesto del título (9 mg, 6 %).

RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 2,52-2,56 (m, 4H), 3,17 (s, 2 H), 3,59-3,64 (m, 4H), 7,31-7,39 (m, 2 H), 7,43 (dd, J = 1,5, 9,0 Hz, 1H), 7,48-7,56 (m, 1H), 7,72 (dd, J = 2,6, 9,0 Hz, 1H), 7,90-8,01 (m, 2 H), 8,38 (dd, J = 2,5, 8,3 Hz, 1H), 8,69 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 9,20 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 9,77 (s, 1H), 10,71 (s, 1H).

CL-EM (Procedimiento 3): T_r = 1,35 min; EM (IENpos): m/z = 519 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, 100 %); EM (IENneg): m/z = 517 ($[\text{M}-\text{H}]^-$, 100 %).

Ejemplo 31

6-(2-fluorofenil)-N-{4-metoxi-3-[(morfolin-4-ilacetil)amino]fenil}nicotinamida

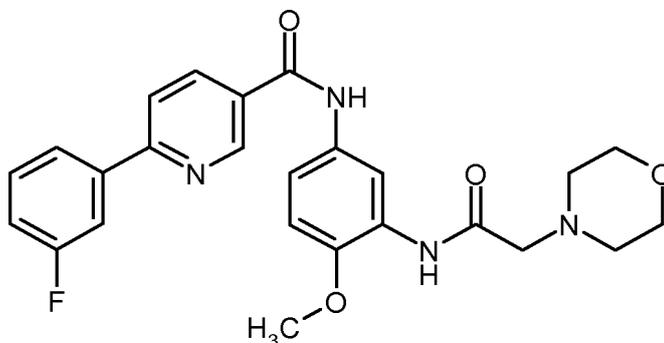


En un vial para microondas se añadió 6-cloro-N-{4-metoxi-3-[(morfolin-4-ilacetil)amino]fenil}nicotinamida (preparada de manera análoga a la descrita en el intermedio 38, 0,070 g, 0,17 mmol), ácido (2-fluorofenil)borónico (0,036 g, 0,26 mmol, 1,5 equiv.), carbonato potásico (48 mg, 0,35 mmol, 2,0 equiv.) y una mezcla de DME/agua (3:1, 1,75 ml). La suspensión resultante se purgó con argón, se trató con complejo de cloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) CH_2Cl_2 ($\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2\text{CH}_2\text{Cl}_2$, 7,1 mg, 0,009 mmol, 5 %mol) y se cerró herméticamente. La mezcla resultante se calentó con un aparato de microondas a 150 °C durante 1 h, después se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió en agua enfriada con hielo (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución saturada de NaCl, se secaron (Na_2SO_4 anh.) y se concentraron a presión reducida. El material resultante se purificó por HPLC (procedimiento 2) para dar 6-(2-fluorofenil)-N-{4-metoxi-3-[(morfolin-4-ilacetil)amino]fenil}nicotinamida (32 mg, 40 %). RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 2,51-2,54 (m, 4H), 3,13 (s, 2 H), 3,62-3,66 (m, 4H), 3,87 (s, 3H), 7,04 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,32-7,38 (m, 2 H), 7,49-7,55 (m, 1H), 7,58 (dd, J = 2,5, 6,3 Hz, 1H), 7,90 (dd, J = 1,5, 8,3 Hz, 1H), 7,98 (td, J = 1,8, 7,8 Hz, 1H), 8,37 (dd, J = 2,3, 8,3 Hz, 1H), 8,55 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 9,19 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 9,72 (s, 1H), 10,42 (s, 1H).

CL-EM (Procedimiento 3): $T_r = 1,14$ min; EM (IENpos): $m/z = 465$ ($[M+H]^+$, 100 %), 929 ($[2M+H]^+$, 20 %); EM (IENneg): $m/z = 463$ ($[M-H]^-$, 100 %).

Ejemplo 32

6-(3-fluorofenil)-N-{4-metoxi-3-[(morfolin-4-ilacetil)amino]fenil}nicotinamida



5

En un vial para microondas se añadió 6-cloro-N-{4-metoxi-3-[(morfolin-4-ilacetil)amino]fenil}nicotinamida (preparada de manera análoga a la descrita en el intermedio 38, 0,070 g, 0,17 mmol), ácido (3-fluorofenil)borónico (0,036 g, 0,26 mmol, 1,5 equiv.), carbonato potásico (48 mg, 0,35 mmol, 2,0 equiv.) y una mezcla de DME/agua (3:1, 1,75 ml). La suspensión resultante se purgó con argón, se trató con complejo de cloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) CH_2Cl_2 ($Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$, 7,1 mg, 0,009 mmol, 5 %mol) y se cerró herméticamente. La mezcla resultante se calentó con un aparato de microondas a 150 °C durante 1 h, después se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió en agua enfriada con hielo (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución saturada de NaCl, se secaron (Na_2SO_4 anh.) y se concentraron a presión reducida. El material resultante se purificó por HPLC (procedimiento 2) para dar el compuesto del título (49 mg, 60 %).

10

15

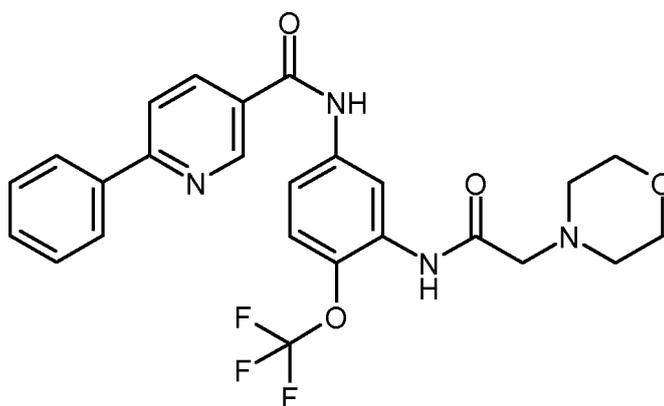
RMN 1H (400 MHz, $DMSO-d_6$): δ [ppm] = 2,51-2,55 (m, 4H), 3,12 (s, 2 H), 3,63-3,66 (m, 4H), 3,87 (s, 3H), 7,04 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,30 (td, $J = 2,3, 8,3$ Hz, 1H), 7,52-7,60 (m, 2 H), 7,96 (dm, $J = 10,6$ Hz, 1H), 8,01 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 8,16 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 8,38 (dd, $J = 2,3, 8,3$ Hz, 1H), 8,55 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 9,16 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 10,39 (s, 1H).

20

CL-EM (Procedimiento 3): $T_r = 1,16$ min; EM (IENpos): $m/z = 465$ ($[M+H]^+$, 100 %); EM (IENneg): $m/z = 463$ ($[M-H]^-$, 100 %).

Ejemplo 33

N-{3-[(morfolin-4-ilacetil)amino]-4-(trifluorometoxi)fenil}-6-fenilnicotinamida



25

30

En un vial para microondas se añadió 6-cloro-N-{3-[(morfolin-4-ilacetil)amino]-4-(trifluorometoxi)fenil}nicotinamida (preparada de manera análoga a la descrita en el intermedio 37, 0,126 g, 0,275 mmol), ácido fenilborónico (0,050 g, 0,412 mmol, 1,5 equiv.), carbonato potásico (76 mg, 0,55 mmol, 2,0 equiv.) y una mezcla de DME/agua (3:1,2,8 ml). La suspensión resultante se purgó con argón, se trató con complejo de cloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) CH_2Cl_2 ($Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$, 11 mg, 0,014 mmol, 5 %mol) y se cerró herméticamente. La mezcla resultante se calentó con un aparato de microondas a 150 °C durante 1 h, después se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió en agua enfriada con hielo (10 ml) y se extrajo con una mezcla de CH_2Cl_2 /isopropanol (4:1, 3 x 10 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución saturada de NaCl, se secaron (Na_2SO_4 anh.) y se concentraron a presión reducida. El material resultante se purificó

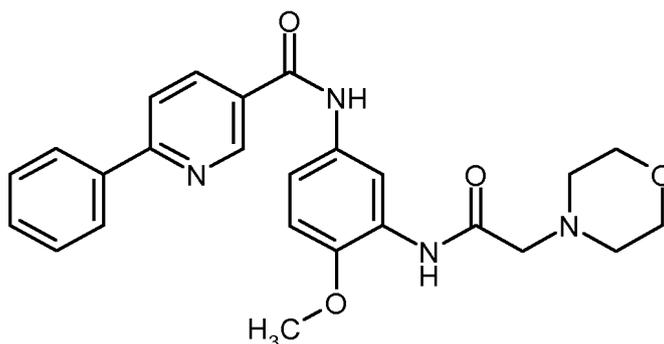
por HPLC (procedimiento 2) para dar N-{3-[(morfolin-4-ilacetil)amino]-4-(trifluorometoxi)fenil}-6-fenilnicotinamida (54 mg, 39 %).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 2,53-2,56 (m, 4H), 3,18 (s, 2 H), 3,60-3,63 (m, 4H), 7,41-7,54 (m, 4H), 7,73 (dd, J = 2,5, 8,8 Hz, 1H), 8,10-8,17 (m, 3H), 8,37 (dd, J = 2,3, 8,3 Hz, 1H), 8,69 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 9,17 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 9,77 (s, 1H), 10,66 (s, 1H).

CL-EM (Procedimiento 3): T_r = 1,28 min; EM (IENpos): m/z = 501 ([M+H]⁺, 100 %); EM (IENneg): m/z = 499 ([M-H]⁻, 100 %).

Ejemplo 34

N-{4-metoxi-3-[(morfolin-4-ilacetil)amino]fenil}-6-fenilnicotinamida



En un vial para microondas se añadió 6-cloro-N-{4-metoxi-3-[(morfolin-4-ilacetil)amino]fenil}nicotinamida (preparada de manera análoga a la descrita en el intermedio 38, 3,30 g, 8,15 mmol), ácido fenilborónico (1,49 g, 12,2 mmol, 1,5 equiv.), carbonato potásico (2,25 g, 16,3 mmol, 2,0 equiv.) y una mezcla de DME/agua (3:1, 82,3 ml). La suspensión resultante se purgó con argón, se trató con complejo de cloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) CH₂Cl₂ (Pd(dppf)Cl₂CH₂Cl₂, 0,332 g, 0,41 mmol, 5 %mol) y se cerró herméticamente. La mezcla resultante se calentó con un aparato de microondas a 150 °C durante 1 h, después se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió en agua enfriada con hielo (100 ml) y se extrajo con una mezcla de CH₂Cl₂/isopropanol (4:1, 3 x 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución saturada de NaCl, se secaron (Na₂SO₄ anh.) y se concentraron a presión reducida. El residuo se trató con DMF (50 ml). El precipitado resultante se retiró por filtración para dar N-{4-metoxi-3-[(morfolin-4-ilacetil)amino]fenil}-6-fenilnicotinamida (1,07 g, 29 %).

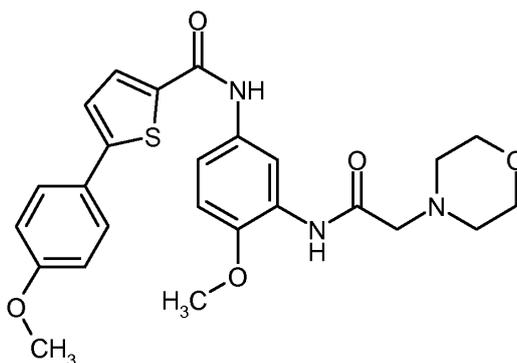
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 2,51-2,54 (m, 4H), 3,12 (s, 2 H), 3,62-3,66 (m, 4H), 3,86 (s, 3H), 7,04 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,44-7,53 (m, 3H), 7,58 (dd, J = 2,5, 6,3 Hz, 1H), 8,09 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 8,15 (dm, J = 8,8 Hz, 2H), 8,36 (dd, J = 2,5, 8,3 Hz, 1H), 8,55 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 9,15 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 9,72 (s, 1H), 10,37 (s, 1H).

CL-EM (Procedimiento 3): T_r = 1,12 min; EM (IENpos): m/z = 447 ([M+H]⁺, 100 %), 893 ([2M+H]⁺, 20 %); EM (IENneg): m/z = 445 ([M-H]⁻, 100 %).

El licor madre de DMF se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC (procedimiento 2) para dar más cantidad de N-{4-metoxi-3-[(morfolin-4-ilacetil)amino]fenil}-6-fenilnicotinamida (1,30 g, 36 %).

Ejemplo 35

N-{4-metoxi-3-[(morfolin-4-ilacetil)amino]fenil}-5-(4-metoxifenil)tiofeno-2-carboxamida



En un vial para microondas se añadió 5-bromo-N-{4-metoxi-3-[(morfolin-4-ilacetil)amino]fenil}tiofeno-2-carboxamida (preparada de manera análoga a la descrita en el intermedio 39, 0,075 g, 0,165 mmol), ácido (4-metoxifenil)borónico

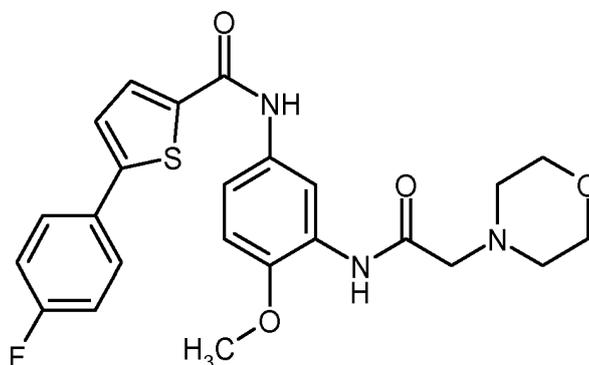
(0,050 g, 0,33 mmol, 2,0 equiv.), una solución 2 N de carbonato sódico (0,25 ml, 0,50 mmol, 3,0 equiv.) y dioxano (1,0 ml). La suspensión resultante se purgó con argón, se trató con complejo de cloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) CH₂Cl₂ (Pd(dppf)Cl₂CH₂Cl₂, 0,013 g, 0,016 mmol, 10 %mol) y se cerró herméticamente. La mezcla resultante se calentó con un aparato de microondas a 105 °C durante 1 h, después se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió en agua enfriada con hielo (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄ anh.) y se concentraron a presión reducida. El material resultante se purificó por HPLC (procedimiento 2) para dar N-{4-metoxi-3-[(morfolin-4-ilacetil)amino]fenil}tiofeno-2-carboxamida (32 mg, 40 %).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 2,56-2,58 (m, 4H), 3,17 (s, 2 H), 3,67-3,70 (m, 4H), 3,82 (s, 3H), 3,90 (s, 3H), 7,03 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,06 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 7,57 (dd, J = 2,6, 8,7 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 8,00 (d, J = 4,1 Hz, 1H), 8,51 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 9,76 (s, 1H), 10,17 (s, 1H).

CL-EM (Procedimiento 3): T_r = 1,36 min; EM (IENpos): m/z = 482 ([M+H]⁺, 100 %); EM (IENneg): m/z = 480 ([M-H]⁻, 100 %).

Ejemplo 36

5-(4-fluorofenil)-N-{4-metoxi-3-[(morfolin-4-ilacetil)amino]fenil}tiofeno-2-carboxamida



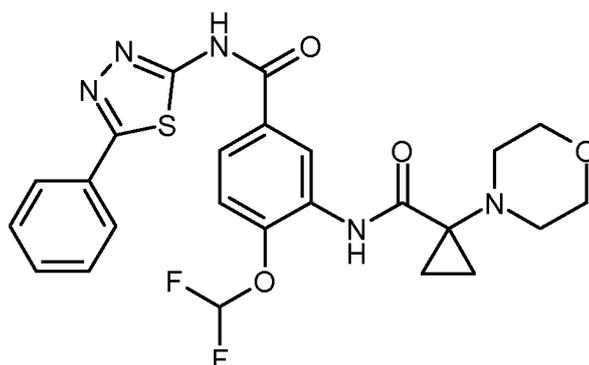
En un vial para microondas se añadió 5-bromo-N-{4-metoxi-3-[(morfolin-4-ilacetil)amino]fenil}tiofeno-2-carboxamida (preparada de manera análoga a la descrita en el intermedio 39, 0,075 g, 0,165 mmol), ácido (4-fluorofenil)borónico (0,046 g, 0,33 mmol, 2,0 equiv.), una solución 2 N de carbonato sódico (0,25 ml, 0,50 mmol, 3,0 equiv.) y dioxano (1,0 ml). La suspensión resultante se purgó con argón, se trató con complejo de cloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) CH₂Cl₂ (Pd(dppf)Cl₂CH₂Cl₂, 0,013 g, 0,016 mmol, 10 %mol) y se cerró herméticamente. La mezcla resultante se calentó con un aparato de microondas a 105 °C durante 1 h, después se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió en agua (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄ anh.) y se concentraron a presión reducida. El material resultante se purificó por HPLC (procedimiento 2) para dar 5-(4-fluorofenil)-N-{4-metoxi-3-[(morfolin-4-ilacetil)amino]fenil}tiofeno-2-carboxamida (41 mg, 53 %).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 2,50-2,55 (m, 4H), 3,12 (s, 2 H), 3,61-3,66 (m, 4H), 3,86 (s, 3H), 7,02 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,26 (t, J = 8,9 Hz, 2H), 7,50-7,54 (m, 2 H), 7,72-7,78 (m, 2 H), 7,99 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 8,47 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 9,72 (s, 1H), 10,17 (s, 1H).

CL-EM (Procedimiento 3): T_r = 1,40 min; EM (IENpos): m/z = 470 ([M+H]⁺, 100 %); EM (IENneg): m/z = 468 ([M-H]⁻, 100 %).

Ejemplo 37

4-(difluorometoxi)-3-({1-(morfolin-4-il)ciclopropil}carbonil)amino)-N-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-il)benzamida



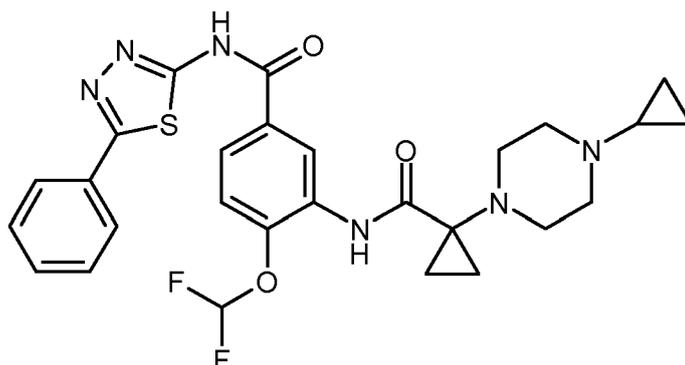
El compuesto del título se preparó de manera análoga a la descrita en el intermedio 40 partiendo de 100 mg (0,28 mmol) del compuesto del intermedio 46 y 115 mg (0,55 mmol, 2 equiv.) del compuesto del intermedio 44. Se obtuvieron 8,1 mg (5 % del teórico) del compuesto del título.

- 5 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,1 -1,21 (m, 2H), 1,22 -1,32 (m, 2H), 2,40 -2,48 (m, 4H), 3,66 -3,78 (m, 4H), 7,46 (d, 1H), 7,50 -7,60 (m, 3H), 7,53 (t, 1H), 7,92 -8,03 (m, 3H), 9,09 (d, 1H), 10,64 (s, 1H), 13,27 (s, 1H).

CL-EM (Procedimiento 4): T_r = 1,30 min; EM (IENpos): m/z = 516 [M+H]⁺.

Ejemplo 38

- 10 3-({[1-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)ciclopropil]carbonil}amino)-4-(difluorometoxi)-N-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-il)benzamida



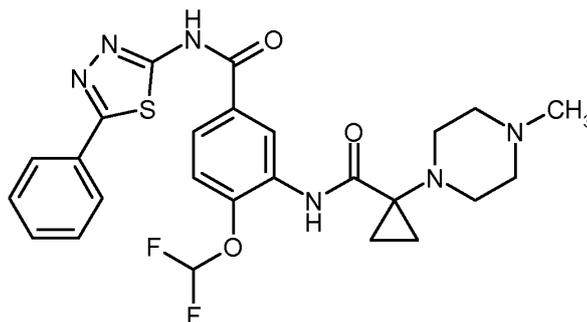
El compuesto del título se preparó de manera análoga a la descrita en el intermedio 40 partiendo de 150 mg (0,41 mmol) del compuesto del intermedio 46 y 348 mg del compuesto del intermedio 43. Se obtuvieron 32,6 mg (14 % del teórico) del compuesto del título.

- 15 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 0,45 -0,85 (m, 4H), 1,15 -1,33 (m, 4H), 2,47 -2,74 (m, 8H), 7,40 (t, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,51 -7,58 (m, 3H), 7,93 -8,03 (m, 3H), 8,96 (s, 1H), 10,24 (s, 1H), 13,0 (s, 1H).

CL-EM (Procedimiento 4): T_r = 1,00 min; EM (IENpos): m/z = 555 [M+H]⁺.

Ejemplo 39

- 4-(difluorometoxi)-3-({[1-(4-metilpiperazin-1-il)ciclopropil]carbonil}amino)-N-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-il)benzamida



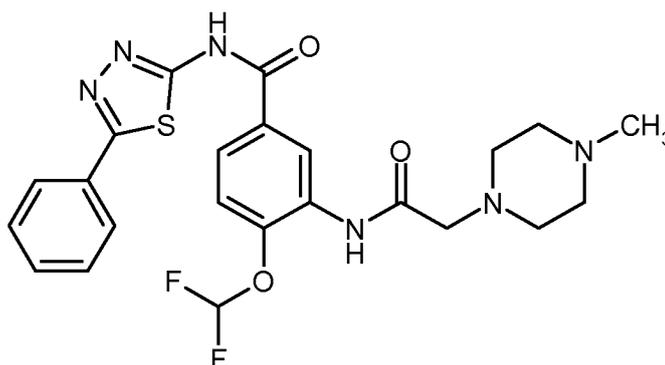
El compuesto del título se preparó de manera análoga a la descrita en el intermedio 40 partiendo de 150 mg (0,41 mmol) del compuesto del intermedio 46 y 305 mg del compuesto del intermedio 42. Se obtuvieron 50,7 mg (23 % del teórico) del compuesto del título.

5 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,14 -1,20 (m, 2H), 1,21 -1,27 (m, 2H), 2,46 (s, 3H), 2,53 -2,65 (m, 4H), 2,71 -2,94 (m, 4H), 7,46 (d, 1H), 7,49 (t, 1H), 7,52 -7,59 (m, 3H), 7,95 -8,02 (m, 3H), 9,01 (d, 1H), 10,43 (s, 1H), 12,24 (s, 1H).

CL-EM (Procedimiento 4): T_r = 0,94 min; EM (IENpos): m/z = 529 [M+H]⁺.

Ejemplo 40

4-(difluorometoxi)-3-[[4-metilpiperazin-1-il]acetil]amino}-N-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-il)benzamida



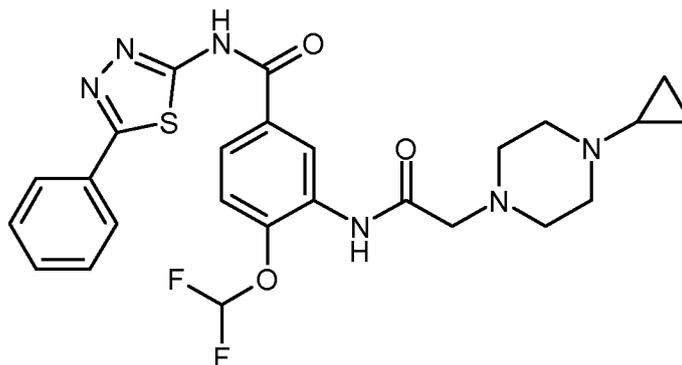
10 El compuesto del título se preparó de manera análoga a la descrita en el ejemplo 53 partiendo de 140 mg (0,32 mmol) del compuesto del intermedio 47 y 71 μl (0,64 mmol, 2 equiv.) de 1-metilpiperazina. Se obtuvieron 93,2 mg (58 % del teórico) del compuesto del título.

15 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 2,24 (s, 3H), 2,40 -2,55 (m, 4H), 2,56 -2,68 (m, 4H), 3,21 (s, 2 H), 7,43 (d, 1H), 7,46 (t, 1H), 7,50 -7,59 (m, 3H), 7,93 -8,02 (m, 3H), 9,01 (d, 1H), 9,90 (s, 1H), 12,85 (s, 1H).

CL-EM (Procedimiento 4): T_r = 0,88 min; EM (IENpos): m/z = 503 [M+H]⁺.

Ejemplo 41

3-[[4-ciclopropilpiperazin-1-il]acetil]amino}-4-(difluorometoxi)-N-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-il)benzamida

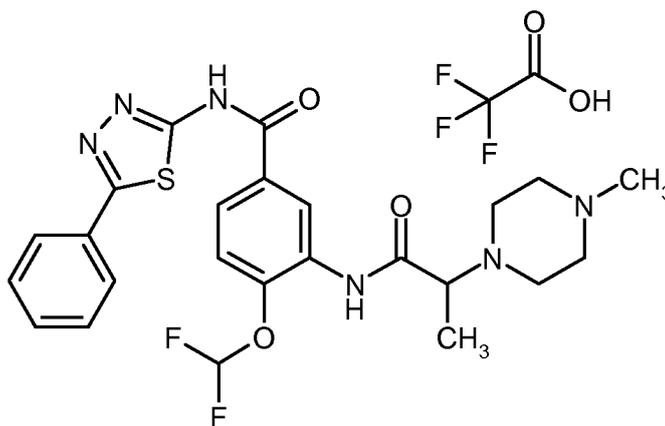


20 El compuesto del título se preparó de manera análoga a la descrita en el ejemplo 53 partiendo de 140 mg (0,32 mmol) del compuesto del intermedio 47. Se obtuvieron 90,3 mg (54 % del teórico) del compuesto del título.
RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 0,26 -0,38 (m, 2H), 0,39 -0,50 (m, 2H), 1,57 -1,75 (m, 1H), 2,50 -2,75 (m, 8H), 3,21 (s, 2 H), 7,46 (d, 1H), 7,48 (t, 1H), 7,51 -7,60 (m, 3H), 7,94 -8,03 (m, 3H), 8,97 -9,04 (m, 1H), 9,95 (s, 1H), 13,21 (s, 1H).

25 CL-EM (Procedimiento 4): T_r = 0,93 min; EM (IENpos): m/z = 529 [M+H]⁺.

Ejemplo 42

trifluoroacetato de 4-(difluorometoxi)-3-[[2-(4-metilpiperazin-1-il)propanoil]amino]-N-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-il)benzamida (1:1)



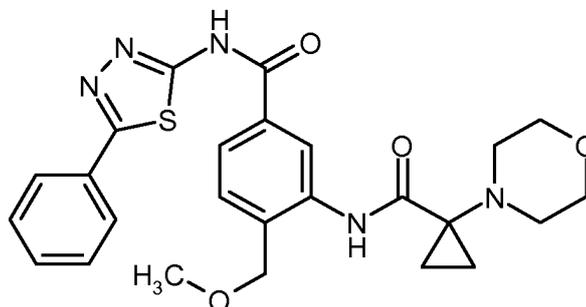
5 El compuesto del título se preparó de manera análoga a la descrita en el ejemplo 53 partiendo de 500 mg (1,10 mmol) del compuesto del intermedio 48 y 250 μ l (2,21 mmol, 2 equiv.) de 1-metilpiperazina. La mezcla de reacción se agitó durante una noche a 60 °C. La purificación por HPLC con la adición de ácido trifluoroacético produjo 40,0 mg (6 % del teórico) del compuesto del título.

RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 1,25 (d, 3H), 2,51 -2,66 (m, 1H), 2,67 -2,88 (m, 1H), 2,81 (s, 3H), 2,90 -3,14 (m, 4H), 3,41 -3,54 (m, 2H), 3,59 (c, 1H), 7,41 (t, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,51 -7,61 (m, 3H), 7,94 -8,02 (m, 2H), 8,05 (dd, 1H), 8,74 (d, 1H), 9,70 (s, 1H), 9,78 (s, 1H), 13,25 (s, 1H).

CL-EM (Procedimiento 4): T_r = 0,95 min; EM (IENpos): m/z = 517 $[\text{M}-\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}+\text{H}]^+$.

10 Ejemplo 43

4-(metoximetil)-3-({[1-(morfolin-4-il)ciclopropil]carbonil}amino)-N-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-il)benzamida



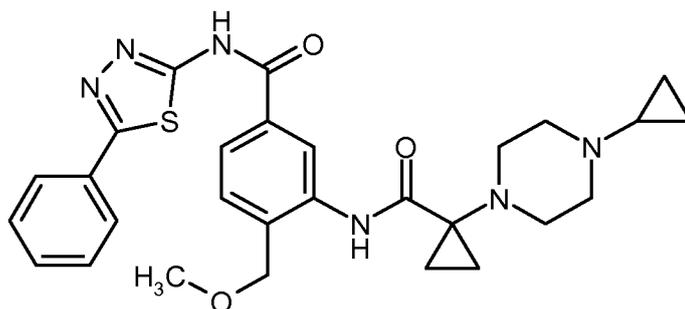
15 El compuesto del título se preparó de manera análoga a la descrita en el intermedio 40 partiendo de 250 mg (0,73 mmol) del compuesto del intermedio 51 y 610 mg (2,94 mmol, 4 equiv.) del compuesto del intermedio 44. Se obtuvieron 298 mg (80 % del teórico) del compuesto del título.

RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 1,1 -1,17 (m, 2H), 1,21 -1,27 (m, 2H), 2,43 -2,48 (m, 4H), 3,33 (s, 3H), 3,68 -3,78 (m, 4H), 4,64 (s, 2 H), 7,51 -7,58 (m, 4H), 7,88 (dd, 1H), 7,94 -8,02 (m, 2H), 8,86 (d, 1H), 10,63 (s, 1H), 13,20 (s, 1H).

CL-EM (Procedimiento 4): T_r = 1,27 min; EM (IENpos): m/z = 494 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

20 Ejemplo 44

3-({[1-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)ciclopropil]carbonil}amino)-4-(metoximetil)-N-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-il)benzamida



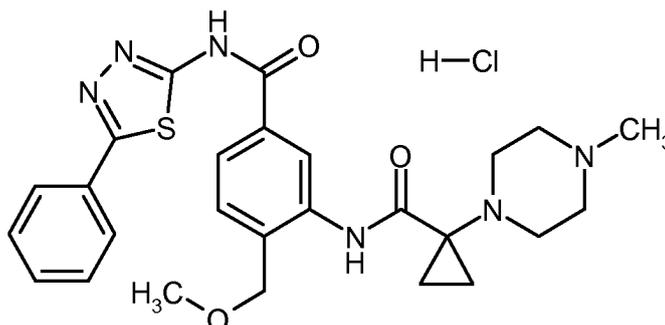
El compuesto del título se preparó de manera análoga a la descrita en el intermedio 40 partiendo de 170 mg (0,50 mmol) del compuesto del intermedio 51 y 210 mg del compuesto del intermedio 43. Se obtuvieron 167 mg (61 % del teórico) del compuesto del título.

- 5 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 0,24 -0,31 (m, 2H), 0,38 -0,46 (m, 2H), 1,08 -1,15 (m, 2H), 1,15 -1,21 (m, 2H), 1,61 -1,70 (m, 1H), 2,35 -2,46 (m, 4H), 2,64 -2,74 (m, 4H), 3,37 (s, 3H), 4,63 (s, 2 H), 7,51 -7,58 (m, 4H), 7,87 (dd, 1H), 7,95 -8,01 (m, 2H), 8,86 (d, 1H), 10,58 (s, 1H), 13,22 (s, 1H).

CL-EM (Procedimiento 3): T_r = 0,83 min; EM (IENpos): m/z = 533 [M+H]⁺.

Ejemplo 45

- 10 clorhidrato de 4-(metoximetil)-3-(((1-(4-metilpiperazin-1-il)ciclopropil)carbonil)amino)-N-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-il)benzamida (1:1)



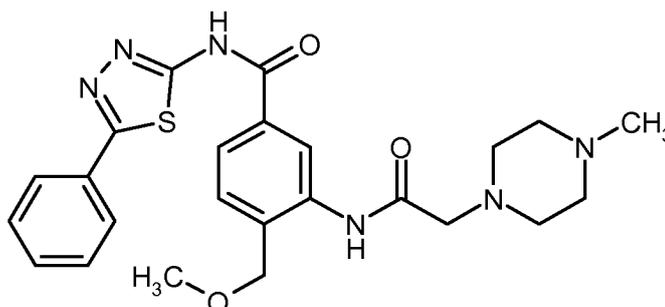
- 15 El compuesto del título se preparó de manera análoga a la descrita en el intermedio 40 partiendo de 170 mg (0,50 mmol) del compuesto del intermedio 51 y 368 mg del compuesto del intermedio 42. Se obtuvieron 201 mg (79 % del teórico) del compuesto del título.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,18 -1,25 (m, 4H), 2,45 -3,65 (m, 8H), 2,80 (s, 3H), 3,32 (s, 3H), 4,66 (s, 2 H), 7,53 -7,59 (m, 4H), 7,95 (dd, 1H), 7,96 -8,00 (m, 2H), 8,70 (d, 1H), 9,55 (s, 1H), 10,29 (s, 1H), 13,18 (s, 1H).

CL-EM (Procedimiento 3): T_r = 0,74 min; EM (IENpos): m/z = 507 [M-HCl+H]⁺.

Ejemplo 46

- 20 4-(metoximetil)-3-(((4-metilpiperazin-1-il)acetil)amino)-N-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-il)benzamida



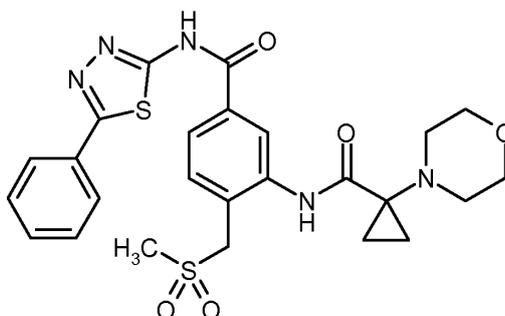
El compuesto del título se preparó de manera análoga a la descrita en el ejemplo 53 partiendo de 200 mg (0,48 mmol) del compuesto del intermedio 52 y 110 μl (0,96 mmol, 2 equiv.) de 1-metilpiperazina. Se obtuvieron 154 mg (67 % del teórico) del compuesto del título.

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 2,23 (s, 3H), 2,42 -2,65 (m, 8H), 3,18 (s, 2 H), 3,39 (s, 3H), 4,55 (s, 2 H), 7,47 -7,60 (m, 4H), 7,89 (dd, 1H), 7,94 -8,01 (m, 2H), 8,79 -8,83 (m, 1H), 9,94 (s, 1H).

CL-EM (Procedimiento 1): T_r = 0,86 min; EM (IENpos): m/z = 481 [M+H]⁺.

Ejemplo 47

- 5 4-[(metilsulfonyl)metil]-3-({[1-(morfolin-4-il)ciclopropil]carbonil]amino)-N-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-il)benzamida



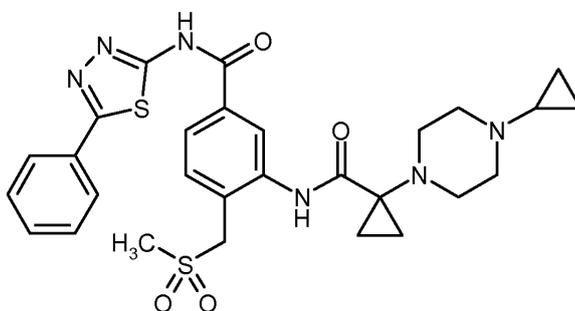
El compuesto del título se preparó de manera análoga a la descrita en el intermedio 40 partiendo de 150 mg (0,39 mmol) del compuesto del intermedio 55 y 320 mg (1,54 mmol, 4 equiv.) del compuesto del intermedio 44. Se obtuvieron 193 mg (90 % del teórico) del compuesto del título.

- 10 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,1 -1,18 (m, 2H), 1,21 -1,27 (m, 2H), 3,09 (s, 3H), 3,70 -3,79 (m, 4H), 4,70 (s, 2 H), 7,51 -7,58 (m, 3H), 7,65 (d, 1H), 7,94 -8,01 (m, 3H), 8,50 -8,55 (m, 1H), 10,48 (s, 1H), 13,21 (s, 1H).

CL-EM (Procedimiento 3): T_r = 0,64 min; EM (IENpos): m/z = 542 [M+H]⁺.

Ejemplo 48

- 15 3-({[1-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)ciclopropil]carbonil]amino)-4-[(metilsulfonyl)metil]-N-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-il)benzamida



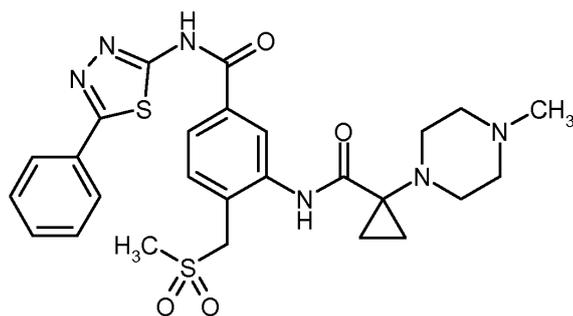
El compuesto del título se preparó de manera análoga a la descrita en el intermedio 40 partiendo de 150 mg (0,39 mmol) del compuesto del intermedio 55 y 573 mg (2,31 mmol, 6 equiv.) del compuesto del intermedio 43. Se obtuvieron 59 mg (26 % del teórico) del compuesto del título.

- 20 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 0,22 -0,31 (m, 2H), 0,37 -0,45 (m, 2H), 1,08 -1,15 (m, 2H), 1,15 -1,23 (m, 2H), 1,63 -1,71 (m, 1H), 2,37 -2,48 (m, 4H), 2,69 -2,79 (m, 4H), 3,09 (s, 3H), 4,67 (s, 2 H), 7,52 -7,59 (m, 3H), 7,66 (d, 1H), 7,94 -8,03 (m, 3H), 8,56 (d, 1H), 10,46 (s, 1H), 13,25 (s, 1H).

CL-EM (Procedimiento 3): T_r = 0,71 min; EM (IENpos): m/z = 581 [M+H]⁺.

Ejemplo 49

- 25 3-({[1-(4-metilpiperazin-1-il)ciclopropil]carbonil]amino)-4-[(metilsulfonyl)metil]-N-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-il)benzamida



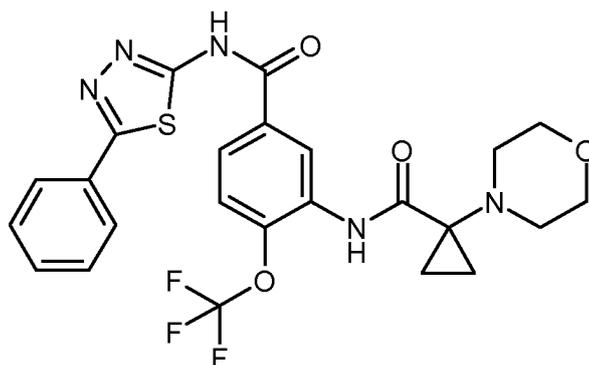
El compuesto del título se preparó de manera análoga a la descrita en el intermedio 40 partiendo de 150 mg (0,39 mmol) del compuesto del intermedio 55 y 510 mg (2,31 mmol, 6 equiv.) del compuesto del intermedio 42. Se obtuvieron 12,5 mg (6 % del teórico) del compuesto del título.

- 5 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,10 -1,27 (m, 4H), 2,24 (s, 3H), 2,56 -2,63 (m, 4H), 3,07 (s, 3H), 4,65 (s, 2 H), 7,48 -7,57 (m, 3H), 7,59 -7,65 (m, 1H), 7,92 -8,01 (m, 3H), 8,53 (d, 1H), 10,36 (s, 1H).

CL-EM (Procedimiento 3): T_r = 0,63 min; EM (IENpos): m/z = 555 [M+H]⁺.

Ejemplo 50

3-({[1-(morfolin-4-il)ciclopropil]carbonil}amino)-N-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-il)-4-(trifluorometoxi)benzamida



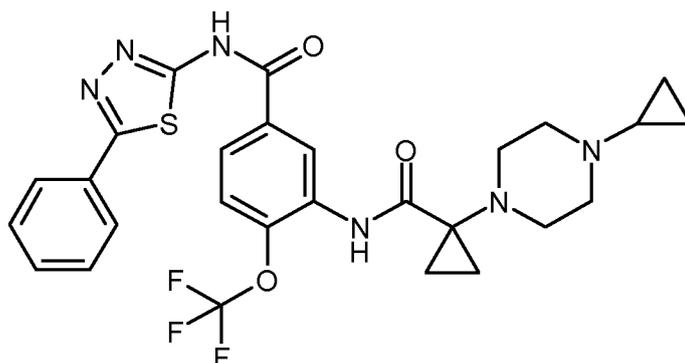
10 El compuesto del título se preparó de manera análoga a la descrita en el intermedio 40 partiendo de 180 mg (0,48 mmol) del compuesto del intermedio 45 y 170 mg (0,96 mmol, 2 equiv.) de 5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-amina. Se obtuvieron 35,0 mg (14 % del teórico) del compuesto del título.

- 15 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,13 -1,21 (m, 2H), 1,26 -1,34 (m, 2H), 2,44 -2,50 (m, 4H), 3,63 -3,76 (m, 4H), 7,51 -7,60 (m, 3H), 7,67 (dd, 1H), 7,93 -8,04 (m, 3H), 9,08 (d, 1H), 10,57 (s, 1H), 13,36 (s, 1H).

CL-EM (Procedimiento 1): T_r = 1,39 min; EM (IENpos): m/z = 534 [M+H]⁺.

Ejemplo 51

3-({[1-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)ciclopropil]carbonil}amino)-N-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-il)-4-(trifluorometoxi)benzamida



20 A una suspensión de 151 mg (0,61 mmol) del compuesto del intermedio 43 en 8 ml de diclorometano se añadieron

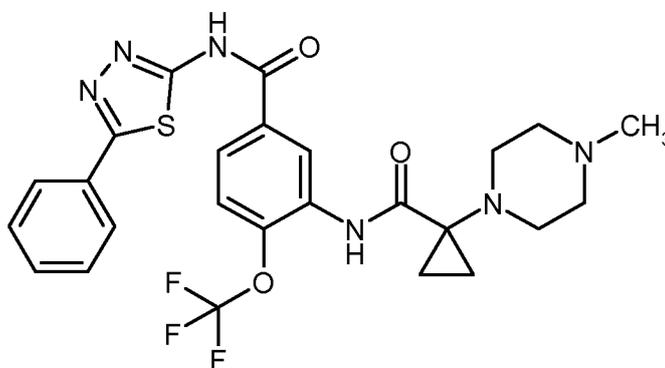
0,32 ml de 1-cloro-N,N,2-trimetilprop-1-en-1-amina (2,45 mmol, 6 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla resultante se concentró a presión reducida, después se trituro con diclorometano y se concentró a presión reducida. El material restante se dispuso en 8 ml de diclorometano y 0,15 ml de piridina (1,83 mmol, 4,5 equiv.) y se añadieron 155 mg del compuesto del intermedio 40. La suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla resultante se concentró a presión reducida. La purificación por HPLC (Waters Autopurificationsystem, columna: XBrigde C18, 5 µm, 100 x 30 mm, disolvente: gradiente de agua/metanol + amoniaco al 0,2 % (32 %), tasa: 70 ml/min, temperatura: temperatura ambiente) produjo 22,2 mg (9 % del teórico) del compuesto del título.

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 0,24 -0,33 (m, 2H), 0,38 -0,50 (m, 2H), 1,1 -1,19 (m, 2H), 1,20 -1,28 (m, 2H), 1,55 -1,64 (m, 1H), 2,35 -2,47 (m, 4H), 2,60 -2,71 (m, 4H), 7,48 -7,60 (m, 3H), 7,61 -7,69 (m, 1H), 7,92 -8,03 (m, 3H), 9,14 (d, 1H), 10,63 (s, 1H), 13,4 (s, 1H).

CL-EM (Procedimiento 3): T_r = 0,88 min; EM (IENpos): m/z = 573 [M+H]⁺.

Ejemplo 52

3-([1-(4-metilpiperazin-1-il)ciclopropil]carbonil)amino)-N-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-il)-4-(trifluorometoxi)benzamida



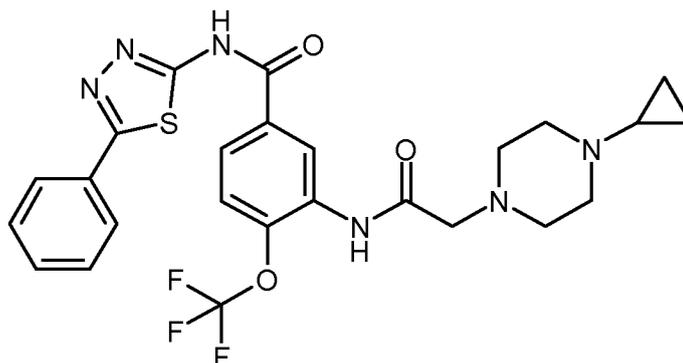
A una suspensión de 100 mg (0,45 mmol) del compuesto del intermedio 42 en 6 ml de diclorometano se añadieron 0,24 ml de 1-cloro-N,N,2-trimetilprop-1-en-1-amina (1,81 mmol, 4 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla resultante se concentró a presión reducida, después se trituro con diclorometano y se concentró a presión reducida. El material restante se dispuso en 6 ml de diclorometano y 0,11 ml de piridina (1,36 mmol, 3 equiv.) y se añadieron 172 mg del compuesto del intermedio 40. La suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla resultante se concentró a presión reducida, después se trituro con una mezcla de 5 ml de agua y 5 ml de etanol, y la mezcla resultante se agitó durante 30 minutos. Los sólidos restantes se retiraron por filtración, se lavaron con etanol y se secaron a presión reducida. La purificación por HPLC (Waters Autopurificationsystem, columna: XBrigde C18, 5 µm, 100 x 30 mm, disolvente: gradiente de agua/metanol + amoniaco al 0,2 % (32 %), tasa: 70 ml/min, temperatura: temperatura ambiente) produjo 25,9 mg (10 % del teórico) del compuesto del título.

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,13 -1,21 (m, 2H), 1,22 -1,29 (m, 2H), 2,22 (s, 3H), 7,48 -7,59 (m, 3H), 7,63 (dd, 1H), 7,91 -8,02 (m, 3H), 9,12 (d, 1H), 10,55 (s, 1H), 13,15 (s, 1H).

CL-EM (Procedimiento 3): T_r = 0,79 min; EM (IENpos): m/z = 547 [M+H]⁺.

Ejemplo 53

3-([4-ciclopropilpiperazin-1-il]acetil)amino)-N-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-il)-4-(trifluorometoxi)benzamida



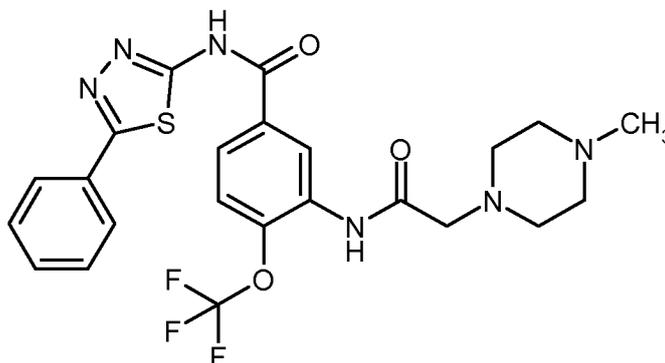
5 A una suspensión de 120 mg (0,26 mmol) del compuesto del intermedio 41 en 1,5 ml de DMF se añadieron 0,22 ml de trietilamina (1,58 mmol, 6 equiv.), 105 mg de diclorhidrato de 1-ciclopropilpiperazina (0,53 mmol, 2 equiv.) y 9,0 mg de yoduro potásico (0,05 mmol, 0,2 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Después de la filtración, la purificación por HPLC (procedimiento 2) produjo 86 mg (60 % del teórico) del compuesto del título.

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 0,26 -0,35 (m, 2H), 0,39 -0,47 (m, 2H), 2,47 -2,67 (m, 8H), 3,21 (s, 2 H), 7,51 -7,59 (m, 3H), 7,62 -7,69 (m, 1H), 7,94 -8,05 (m, 3H), 9,01 (d, 1H), 9,97 (s, 1H), 13,41 (s, 1H).

CL-EM (Procedimiento 1): T_r = 0,98 min; EM (IENpos): m/z = 547 [M+H]⁺.

Ejemplo 54

10 3-[[4-metilpiperazin-1-il)acetil]amino]-N-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-il)-4-(trifluorometoxi)benzamida



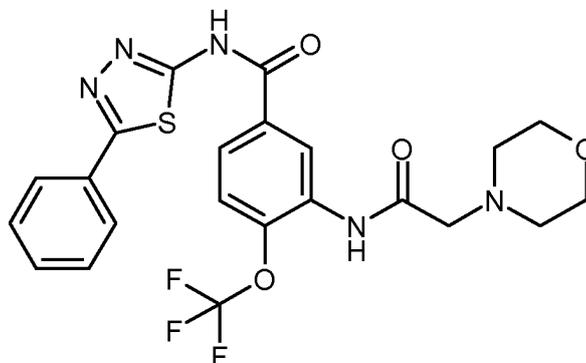
15 A una suspensión de 15,5 g (33,9 mmol) del compuesto del intermedio 41 en 250 ml de DMF se añadieron 9,5 ml de trietilamina (67,9 mmol, 2 equiv.), 7,5 ml de 1-metilpiperazina (67,9 mmol, 2 equiv.) y 1,13 g de yoduro potásico (6,79 mmol, 0,2 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla resultante se concentró a presión reducida, después se trituró con una mezcla de 500 ml de agua y 300 ml de etanol y la mezcla resultante se agitó durante 30 minutos. Los sólidos restantes se retiraron por filtración, se lavaron con etanol y se secaron a 50 °C a presión reducida. Los sólidos restantes se disolvieron a 40 °C en 480 ml de DMF y la solución se añadió gota a gota en 1580 ml de una solución acuosa 0,1 M de bicarbonato sódico. La suspensión resultante se agitó durante 30 minutos, los sólidos restantes se retiraron por filtración, se lavaron con agua y se secaron a 50 °C a presión reducida para dar 13,6 g del compuesto del título (75 % del teórico).

20 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 2,26 (s, 3H), 2,56 -2,70 (m, 4H), 3,24 (s, 2 H), 7,48 -7,58 (m, 3H), 7,58 -7,66 (m, 1H), 7,91 -8,05 (m, 3H), 8,98 (d, 1H), 9,91 (s, 1H), 12,95 (s, 1H).

CL-EM (Procedimiento 4): T_r = 1,00 min; EM (IENpos): m/z = 521 [M+H]⁺.

Ejemplo 55

25 3-[(morfolin-4-ilacetil)amino]-N-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-il)-4-(trifluorometoxi)benzamida



30 A una suspensión de 5,00 g (11,0 mmol) del compuesto del intermedio 41 en 110 ml de DMF se añadieron 3,1 ml de trietilamina (21,9 mmol, 2 equiv.), 1,9 ml de morfolina (21,9 mmol, 2 equiv.) y 363 mg de yoduro potásico (2,19 mmol, 0,2 equiv.). Se añadieron 50 ml más de DMF y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla resultante se concentró a presión reducida, después se trituró con una mezcla de 100 ml de agua y 100 ml de etanol y la mezcla resultante se agitó durante 30 minutos. Los sólidos restantes se retiraron por filtración, se lavaron con etanol y se secaron a 50 °C a presión reducida para dar 5,13 g del compuesto del título

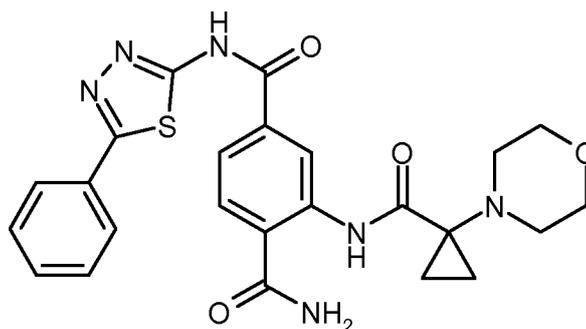
(92 % del teórico).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 2,55 -2,62 (m, 4H), 3,24 (s, 2 H), 3,62 -3,69 (m, 4H), 7,52 -7,59 (m, 3H), 7,66 (dd, 1H), 7,95 -8,06 (m, 3H), 8,95 (d, 1H), 9,93 (s, 1H), 13,43 (s, 1H).

CL-EM (Procedimiento 4): T_r = 1,12 min; EM (IENpos): m/z = 508 [M+H]⁺.

5 Ejemplo 56

2-([1-(morfolin-4-il)ciclopropil]carbonil)amino)-N4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-il)tereftalamida



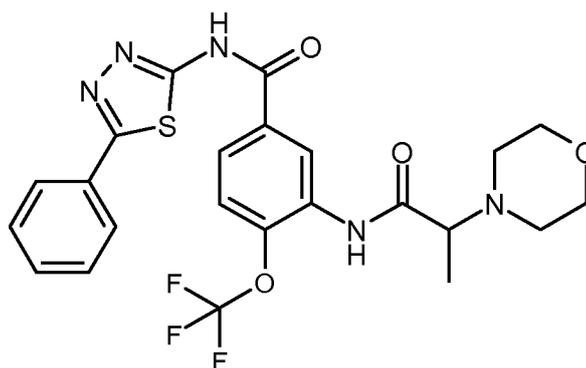
A una suspensión del compuesto del intermedio 57 (116 mg, 280 μmol) en 5,0 ml de diclorometano se añadió 1-cloro-N,N,2-trimetilpropanilamina (299 mg, 2,24 mmol). La mezcla se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La solución resultante se evaporó a sequedad. El residuo se codestiló dos veces con diclorometano y finalmente se disolvió en 5,0 ml de diclorometano. A esta solución se añadieron piridina (102 μl, 1,26 mmol) y clorhidrato del ácido 1-(morfolin-4-il)ciclopropanocarboxílico (116 mg, 560 μmol). La mezcla de reacción se agitó durante 2 d a temperatura ambiente. La mezcla se concentró y el residuo se disolvió en DMSO (1,5 ml) y se agitó durante una noche para proporcionar una suspensión fina, que se filtró. El precipitado se lavó con agua y se secó a 45 °C al vacío para producir el compuesto deseado 56 (115 mg, 220 μmol, 79 %).

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,09 -1,16 (m, 2 H), 1,18 -1,25 (m, 2 H), 2,41 (s a, 4 H), 3,81 (s a, 4 H), 7,45 -7,60 (m, 3 H), 7,80 -8,06 (m, 5 H), 8,35 (s, 1 H), 9,26 (s, 1 H), 12,63 (s, 1 H), 13,31 (s a, 1H).

CL-EM (Procedimiento 1): T_r = 1,10 min; EM (IENpos): m/z = 493 [M+H]⁺.

Ejemplo 57

3-([2-(morfolin-4-il)propanoil]amino)-N-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-il)-4-(trifluorometoxi)benzamida



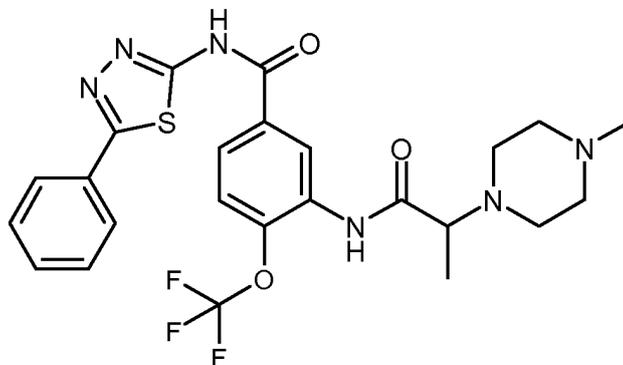
A una solución del intermedio 58 (590 mg, 1,25 mmol) y trietilamina (262 μl, 1,88 mmol) en 5,4 ml de DMF se añadieron yoduro potásico (32,2 mg, 194 μmol) y morfolina (164 μl, 1,88 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante una noche en una atmósfera de gas inerte a temperatura ambiente. La misma cantidad de yoduro potásico y 1 equivalente de morfolina se añadieron a la mezcla y esta se agitó a 50 °C hasta que se observó el consumo completo del material de partida. La mezcla de reacción se recogió en agua y se extrajo tres veces con diclorometano/iso-propanol (4:1). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre a un filtro de silicio y se llevaron a sequedad. El residuo se suspendió en etanol (2,0 ml) y se agitó a temperatura ambiente. La suspensión fina resultante se filtró para recoger el precipitado. El mismo procedimiento se repitió con 4,0 ml de 1:1 de diclorometano/etanol para producir el producto deseado 57 (232 mg, 430 μmol, 34 %).

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,23 (d, 3H), 2,62 -2,53 (m, 4H), 3,41 (d, 1H), 3,66 (t, 4H), 7,55 (dd, 3H), 7,65 (dd, 1H), 8,07-7,93 (m, 3H), 8,90 (d, 1H), 10,05 (s, 1H), 13,54 -13,32 (m, 1H).

CL-EM (Procedimiento 1): $T_r = 1,14$ min; EM (IENpos): $m/z = 522$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 58

3-[[2-(4-metilpiperazin-1-il)propanoil]amino]-N-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-il)-4-(trifluorometoxi)benzamida



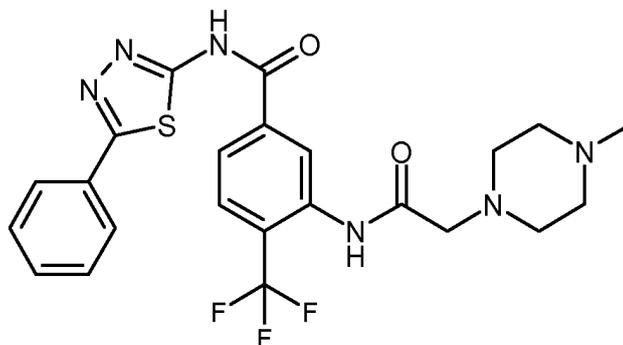
- 5 A una solución del intermedio 58 (250 mg, 531 μ mol) y trietilamina (111 μ l, 796 μ mol) en 2,3 ml de DMF se añadieron yoduro potásico (10,1 mg, 61 μ mol) y 1-metilpiperazina (79,8 mg, 796 μ mol). La mezcla de reacción se agitó durante una noche en una atmósfera de gas inerte a 50 °C. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se filtró. El filtrado se extrajo tres veces con 4:1 de diclorometano/isopropanol. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre a un filtro de silicio y se concentraron al vacío.
- 10 etanol y se agitó. La suspensión fina resultante se filtró para recoger el precipitado, que proporcionó, después de secado, el compuesto deseado 58 (119 mg, 210 μ mol, 40 %).

RMN 1H (300 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 1,22 (d, 3H), 2,33-2,24 (s, 3H), 2,56 -2,52 (m, 4H), 2,61 (s a, 4H), 3,45 (c, 1H), 7,57 -7,48 (m, 3H), 7,61 (dd, 1H), 8,05 -7,92 (m, 3H), 8,93 (d, 1H), 10,05 (s, 1H), 13,07 -12,61 (m, 1H).

CL-EM (Procedimiento 1): $T_r = 0,92$ min; EM (IENpos): $m/z = 535$ $[M+H]^+$.

15 Ejemplo 59

3-[[4-metilpiperazin-1-il)acetil]amino]-N-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-il)-4-(trifluorometil)benzamida



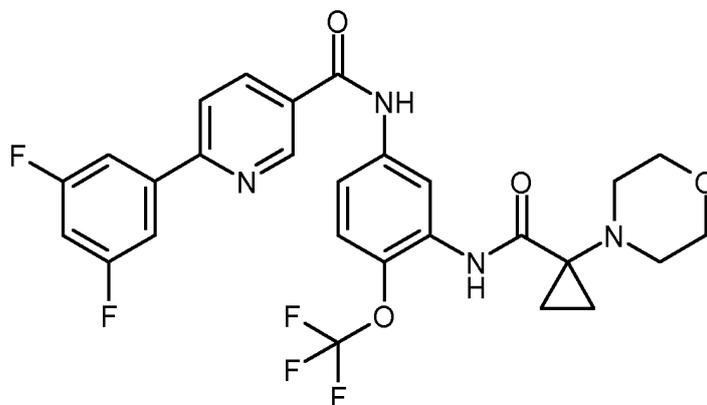
- 20 A una solución del intermedio 61 (250 mg, 567 μ mol), 1-metilpiperazina (85,2 mg, 851 μ mol) y yoduro potásico (14,6 mg, 87,9 μ mol) en 2,44 ml de DMF se añadió trietilamina (119 μ l, 851 μ mol). La mezcla se agitó durante 36 h a 50 °C y después de esto se vertió en agua. El precipitado resultante se retiró por filtración (contenía un 56 % del producto deseado). El filtrado se extrajo tres veces con 4:1 de diclorometano/isopropanol. De este modo apareció un precipitado, que se retiró por filtración, se lavó con etanol y proporcionó el compuesto deseado 59 (103 mg, 35 %) en forma de una muestra analíticamente pura.

- 25 RMN 1H (300 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 2,34 (s, 3H), 2,65 (s a, 8H), 3,25 (s, 2 H), 7,58 -7,49 (m, 3H), 8,01 -7,87 (m, 3H), 8,07 (s, 1H), 8,86 (s, 1H), 9,91 (s, 1H).

CL-EM (Procedimiento 4): $T_r = 0,90$ min; EM (IENpos): $m/z = 505$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 60

6-(3,5-difluorofenil)-N-[3-((1-(morfolin-4-il)ciclopropil]carbonil]amino)-4-(trifluorometoxi)fenil]nicotinamida



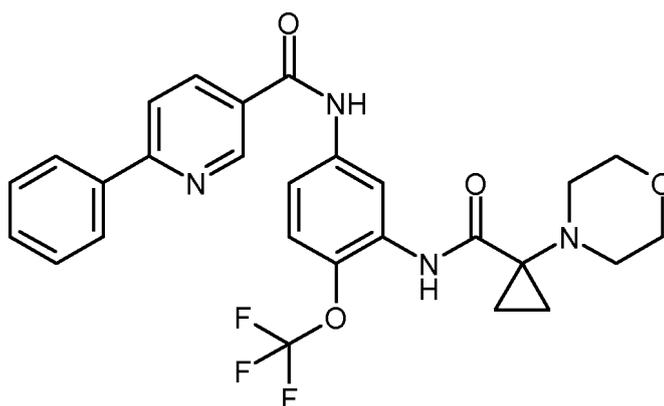
5 Se agitaron 254 mg (1,22 mmol, 2 equiv.) del compuesto del intermedio 44 en 4 ml de diclorometano a temperatura ambiente. Se añadieron 0,12 ml (1,53 mmol, 2,5 equiv.) de DMF y 0,11 ml (1,22 mmol, 2 equiv.) de cloruro de oxalilo y la mezcla se agitó durante 0,5 h más a temperatura ambiente. Se añadieron 0,34 ml (3,05 mmol, 5 equiv.) de 4-metil-morfolina y 250 mg (0,61 mmol) del compuesto del intermedio 64 y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se añadieron 0,27 ml (2,44 mmol, 4 equiv.) de 4-metilmorfolina y 210 mg de clorhidrato de cloruro de 1-(morfolin-4-il)ciclopropanocarbonilo (1:1) (preparado como se ha descrito anteriormente) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4 anh.) y se concentraron a presión reducida. La purificación por HPLC (procedimiento 2) produjo 24 mg (7 % del teórico) del compuesto del título.

15 RMN ^1H (300 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1,11 -1,19 (m, 2H), 1,22 -1,32 (m, 2H), 2,42 -2,49 (m, 4H), 3,63 -3,75 (m, 4H), 7,35 -7,53 (m, 2H), 7,73 (dd, 1H), 7,87 -7,99 (m, 2H), 8,28 (d, 1H), 8,45 (dd, 1H), 8,86 (d, 1H), 9,20 (d, 1H), 10,47 (s, 1H), 10,72 (s, 1H).

CL-EM (Procedimiento 1): T_r = 1,46 min; EM (IENpos): m/z = 563 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 61

N-[3-((1-(morfolin-4-il)ciclopropil]carbonil]amino)-4-(trifluorometoxi)fenil]-6-fenilnicotinamida



20 Se agitaron 2,30 g (11,1 mmol, 2 equiv.) del compuesto del intermedio 44 en 20 ml de diclorometano a temperatura ambiente. Se añadieron 0,85 ml (11,1 mmol, 2 equiv.) de DMF y 0,97 ml (11,1 mmol, 2 equiv.) de cloruro de oxalilo y la mezcla se agitó durante 0,5 h más a temperatura ambiente. Se añadieron 3,1 ml (27,7 mmol, 5 equiv.) de 4-metilmorfolina y 2,07 g (5,55 mmol) del compuesto del intermedio 66 y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4 anh.) y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó usando MPLC (Biotage Isolera; gel de sílice; gradiente de hexano/EtOAc). El material obtenido se disolvió en acetato de etilo y se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida. La purificación por HPLC (columna: chromatorex C18, 10 μm , 195 x 51 mm, fase móvil: gradiente de acetonitrilo/agua + ácido fórmico al 0,1 %) produjo 123 mg (4 % del teórico) del compuesto del título.

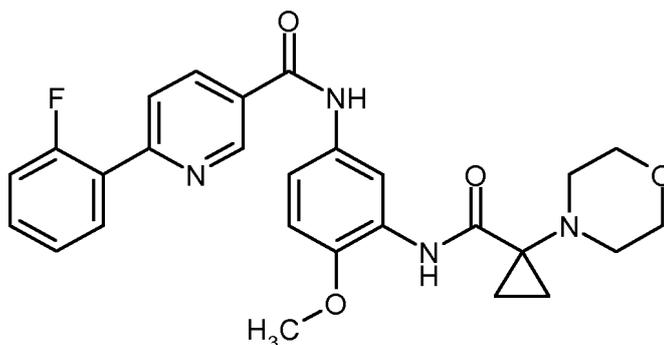
30

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,11 -1,18 (m, 2H), 1,23 -1,30 (m, 2H), 2,42 -2,48 (m, 4H), 3,65 -3,73 (m, 4H), 7,44 -7,58 (m, 4H), 7,71 (dd, 1H), 8,12 -8,22 (m, 3H), 8,40 (dd, 1H), 8,85 (d, 1H), 9,19 (d, 1H), 10,46 (s, 1H), 10,67 (s, 1H).

CL-EM (Procedimiento 1): T_r = 1,38 min; EM (IENpos): m/z = 527 [M+H]⁺.

5 Ejemplo 62

6-(2-fluorofenil)-N-[4-metoxi-3-({[1-(morfolin-4-il)ciclopropil]carbonil]amino)fenil]nicotinamida



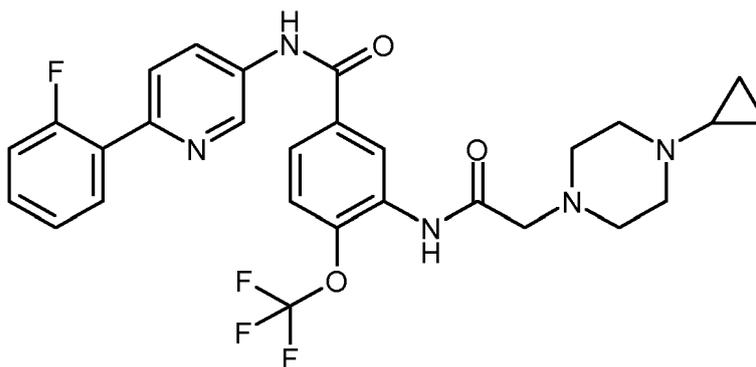
A una solución del compuesto del intermedio 69 (200 mg, 0,59 mmol) y el compuesto del intermedio 44 (246 mg, 1,19 mmol, 2 equiv.) en DMF (2 ml) se añadió hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tripirrolidinofosfonio (PYBOP, 617 mg, 1,19 mmol, 2 equiv.) y diisopropiletilamina (0,52 ml, 2,96 mmol, 5 equiv.). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Después de la filtración, la purificación por HPLC (columna: chromatorex C18, 10 μm, 195 x 51 mm, fase móvil: gradiente de acetonitrilo/agua + ácido fórmico al 0,1 %) produjo 149 mg (51 % del teórico) del compuesto del título.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,08 -1,15 (m, 2H), 1,16 -1,23 (m, 2H), 2,40 -2,48 (m, 4H), 3,67 -3,77 (m, 4H), 3,94 (s, 3H), 7,08 (d, 1H), 7,34 -7,42 (m, 2H), 7,51 -7,61 (m, 2H), 7,94 (dd, 1H), 8,01 (td, 1H), 8,40 (dd, 1H), 8,67 (d, 1H), 9,22 (d, 1H), 10,42 (s, 1H), 10,59 (s, 1H).

CL-EM (Procedimiento 1): T_r = 1,25 min; EM (IENpos): m/z = 491 [M+H]⁺.

Ejemplo 63

3-{{[4-ciclopropilpiperazin-1-il]acetil]amino}-N-[6-(2-fluorofenil)piridin-3-il]-4-(trifluorometoxi)benzamida



A una solución de 150 mg (0,32 mmol) del compuesto del intermedio 14 en 1,8 ml de DMF se añadieron 0,20 ml de trietilamina (1,44 mmol, 4,5 equiv.), 96,0 mg de diclorhidrato de 1-ciclopropilpiperazina (0,48 mmol, 1,5 equiv.) y 8,3 mg de yoduro potásico (0,05 mmol, 0,16 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Después de la filtración, la purificación por HPLC (procedimiento 2) produjo 62,8 mg (33 % del teórico) del compuesto del título.

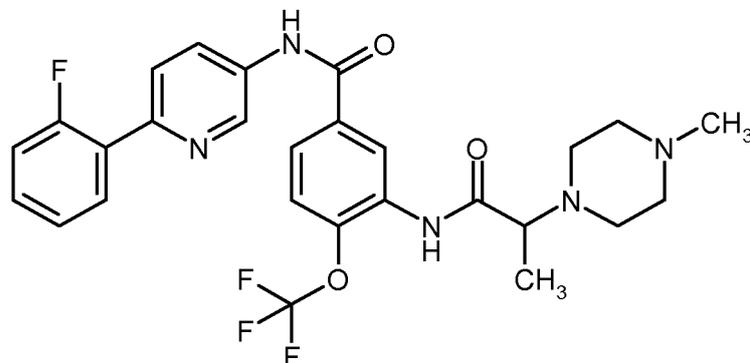
RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 0,20 -0,38 (m, 2H), 0,38 -0,56 (m, 2H), 1,49 -1,70 (m, 1H), 2,45 -2,76 (m, 8H), 3,22 (s, 2 H), 7,26 -7,39 (m, 2H), 7,42 -7,53 (m, 1H), 7,61 -7,71 (m, 1H), 7,79 -7,90 (m, 2H), 7,91 -8,02 (m, 1H), 8,30 (dd, 1H), 8,84 (s, 1H), 9,06 (d, 1H), 9,95 (s, 1H), 10,72 (s, 1H).

CL-EM (Procedimiento 4): T_r = 1,04 min; EM (IENpos): m/z = 558 [M+H]⁺.

30

Ejemplo 64

N-[6-(2-fluorofenil)piridin-3-il]-3-[[2-(4-metilpiperazin-1-il)propanoil]amino]-4-(trifluorometoxi)benzamida



5 A una solución de 250 mg (0,52 mmol) del compuesto del intermedio 15 en 3 ml de DMF se añadieron 0,22 ml de trietilamina (1,56 mmol, 3 equiv.), 0,17 ml de 1-metilpiperazina (1,56 mmol, 3 equiv.) y 13,4 mg de yoduro potásico (0,08 mmol, 0,16 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Después de la filtración, la purificación por HPLC (procedimiento 2) produjo 155 mg (54 % del teórico) del compuesto del título.

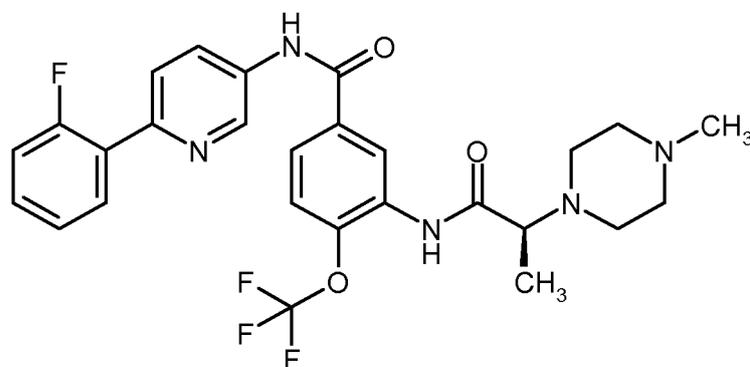
10 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,22 (d, 3H), 2,18 (s, 3H), 2,32 -2,64 (m, 8H), 3,43 (c, 1H), 7,27 -7,39 (m, 2H), 7,42 -7,52 (m, 1H), 7,60 -7,70 (m, 1H), 7,79 -7,89 (m, 2H), 7,91 -8,02 (m, 1H), 8,30 (dd, 1H), 8,84 (d, 1H), 9,06 (d, 1H), 10,09 (s, 1H), 10,72 (s, 1H).

CL-EM (Procedimiento 4): T_r = 1,04 min; EM (IENpos): m/z = 546 [M+H]⁺.

Ejemplo 65

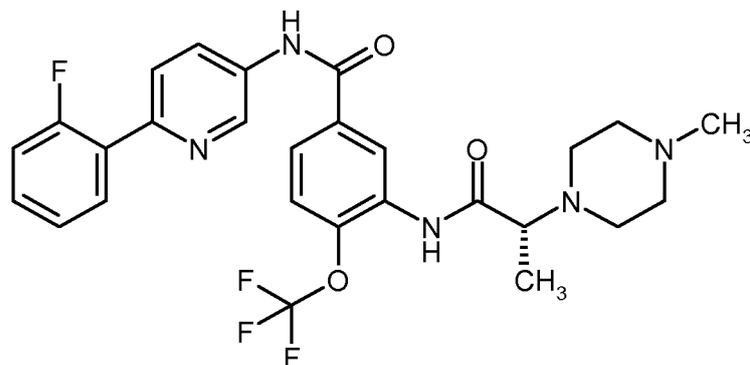
N-[6-(2-fluorofenil)piridin-3-il]-3-[[2S]-2-(4-metilpiperazin-1-il)propanoil]amino]-4-(trifluorometoxi)benzamida o

N-[6-(2-fluorofenil)piridin-3-il]-3-[[2R]-2-(4-metilpiperazin-1-il)propanoil]amino]-4-(trifluorometoxi)benzamida



15

o



Se separaron 120 mg del racemato del compuesto del ejemplo 64 usando HPLC quiral (Sistema: Agilent Prep 1200, Columna: Chiralpak IC, 5 μm, 250 x 20 mm, Disolvente: 50:50:0,1 de hexano/2-propanol/dietilamina (v/v/v)) para dar

el primer enantiómero de elusión de N-[6-(2-fluorofenil)piridin-3-il]-3-[[2-(4-metilpiperazin-1-il)propanoil]amino]-4-(trifluorometoxi)benzamida (36 mg).

5 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,22 (d, 3H), 2,18 (s, 3H), 2,29 -2,62 (m, 8H), 3,43 (c, 1H), 7,30 -7,37 (m, 2H), 7,43 -7,51 (m, 1H), 7,65 (dd, 1H), 7,80 -7,87 (m, 2H), 7,93 -8,00 (m, 1H), 8,30 (dd, 1H), 8,85 (d, 1H), 9,06 (d, 1H), 10,09 (s, 1H), 10,72 (s, 1H).

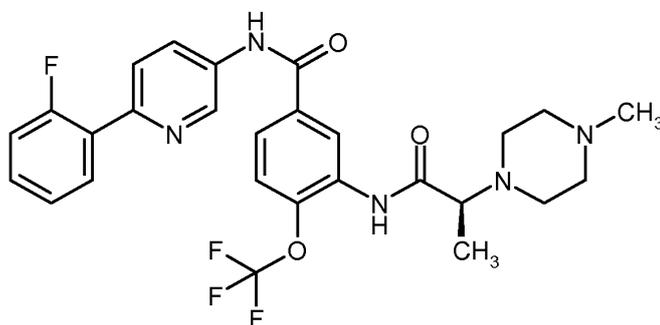
CL-EM (Procedimiento 4): T_r = 1,01 min; EM (IENpos): m/z = 546 [M+H]⁺.

HPLC Quiral (Sistema: Waters Alliance 2695 DAD 996 ESA: Corona, Columna: Chiralpak IC, 3 μm, 100 x 4,6 mm, Disolvente: 50:50:0,1 de hexano/2-propanol/dietilamina (v/v/v)): T_r = 11,08 min, Exceso enantiomérico 99,7 %.

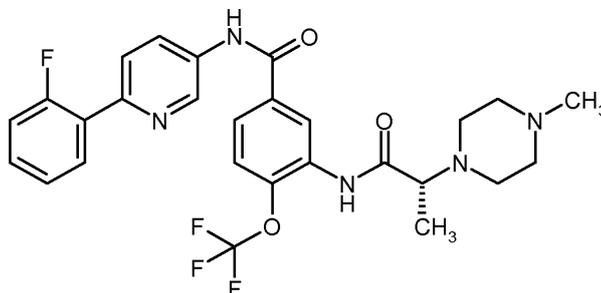
Ejemplo 66

10 N-[6-(2-fluorofenil)piridin-3-il]-3-[[2S)-2-(4-metilpiperazin-1-il)propanoil]amino]-4-(trifluorometoxi)benzamida o

N-[6-(2-fluorofenil)piridin-3-il]-3-[[2R)-2-(4-metilpiperazin-1-il)propanoil]amino]-4-(trifluorometoxi)benzamida



o



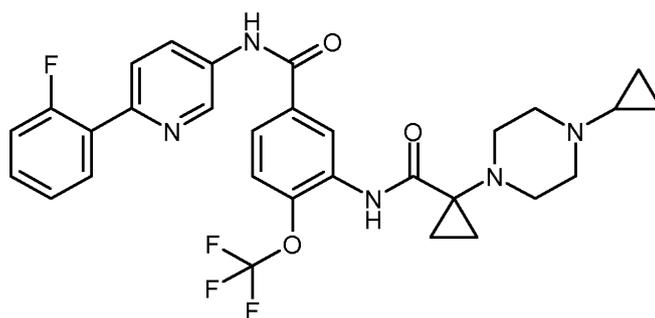
15 Se separaron 120 mg del racemato del compuesto del ejemplo 64 usando HPLC quiral (Sistema: Agilent Prep 1200, Columna: Chiralpak IC, 5 μm, 250 x 20 mm, Disolvente: 50:50:0,1 de hexano/2-propanol/dietilamina (v/v/v)) para dar el segundo enantiómero de elusión de N-[6-(2-fluorofenil)piridin-3-il]-3-[[2-(4-metilpiperazin-1-il)propanoil]amino]-4-(trifluorometoxi)benzamida (35 mg).

20 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,22 (d, 3H), 2,18 (s, 3H), 2,30 -2,63 (m, 8H), 3,43 (c, 1H), 7,29 -7,37 (m, 2H), 7,44 -7,50 (m, 1H), 7,65 (dd, 1H), 7,79 -7,89 (m, 2H), 7,93 -8,00 (m, 1H), 8,30 (dd, 1H), 8,85 (d, 1H), 9,06 (d, 1H), 10,09 (s, 1H), 10,72 (s, 1H).

HPLC Quiral (Sistema: Waters Alliance 2695 DAD 996 ESA: Corona, Columna: Chiralpak IC, 3 μm, 100 x 4,6 mm, Disolvente: 50:50:0,1 de hexano/2-propanol/dietilamina (v/v/v)): T_r = 14,57 min, Exceso enantiomérico 92,3 %.

Ejemplo 67

25 3-([1-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)ciclopropil]carbonoil)amino)-N-[6-(2-fluorofenil)piridin-3-il]-4-(trifluorometoxi)benzamida



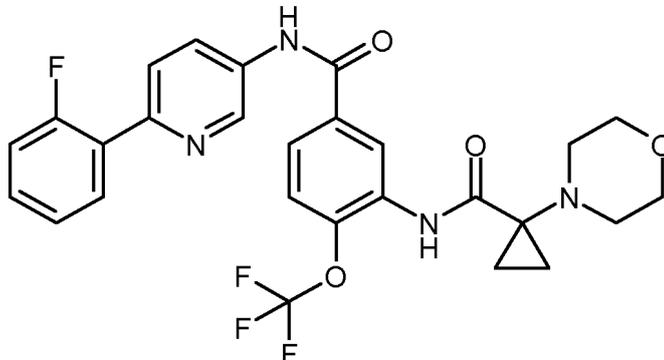
5 A una suspensión de 150 mg (0,61 mmol) del compuesto del intermedio 43 en 8 ml de diclorometano se añadieron 0,32 ml de 1-cloro-N,N,2-trimetilprop-1-en-1-amina (2,43 mmol, 6 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla resultante se concentró a presión reducida. El material restante se dispuso en 8 ml de diclorometano y 0,15 ml de piridina (1,82 mmol, 4,5 equiv.) y se añadieron 159 mg del compuesto del intermedio 10. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla resultante se concentró a presión reducida. La purificación por HPLC (Waters Autopurificationsystem, columna: XBrigde C18, 5 μ m, 100 x 30 mm, disolvente: gradiente de agua/acetonitrilo + amoniaco al 0,2 % (32 %), tasa: 70 ml/min, temperatura: temperatura ambiente) produjo 109 mg (46 % del teórico) del compuesto del título.

10 RMN 1 H (300 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 0,24 -0,33 (m, 2H), 0,40 -0,48 (m, 2H), 1,11 -1,19 (m, 2H), 1,19 -1,28 (m, 2H), 1,54 -1,65 (m, 1H), 2,36 -2,46 (m, 4H), 2,60 -2,71 (m, 4H), 7,28 -7,38 (m, 2H), 7,42 -7,52 (m, 1H), 7,67 (dd, 1H), 7,78 -7,87 (m, 2H), 7,91 -8,01 (m, 1H), 8,29 (dd, 1H), 8,99 (d, 1H), 9,05 (d, 1H), 10,64 (s, 1H), 10,72 (s, 1H).

CL-EM (Procedimiento 3): T_r = 1,55 min; EM (IENpos): m/z = 584 [M+H] $^+$.

15 Ejemplo 68

N-[6-(2-fluorofenil)piridin-3-il]-3-([1-(morfolin-4-il)ciclopropil]carbonil)amino)-4-(trifluorometoxi)benzamida



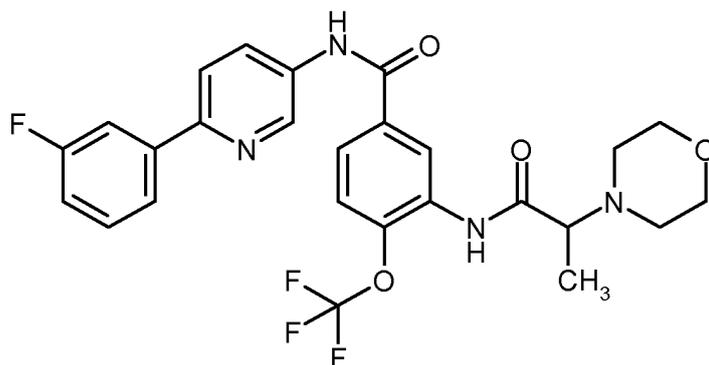
20 Se agitaron 200 mg (0,96 mmol, 2 equiv.) del compuesto del intermedio 44 en 4 ml de diclorometano a temperatura ambiente. Se añadieron 0,09 ml (1,20 mmol, 2,5 equiv.) de DMF y 0,08 ml (0,96 mmol, 2 equiv.) de cloruro de oxalilo y la mezcla se agitó durante 0,5 h más a temperatura ambiente. Se añadieron 0,27 ml (2,41 mmol, 5 equiv.) de 4-metil-morfolina y 188 mg (0,48 mmol) del compuesto del intermedio 10 y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a presión reducida. La purificación por HPLC (procedimiento 2) produjo 25 mg (9 % del teórico) del compuesto del título.

25 RMN 1 H (300 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 1,11 -1,20 (m, 2H), 1,25 -1,34 (m, 2H), 2,39 -2,50 (m, 4H), 3,64 -3,78 (m, 4H), 7,27 -7,39 (m, 2H), 7,41 -7,53 (m, 1H), 7,63 -7,73 (m, 1H), 7,78 -7,90 (m, 2H), 7,91 -8,01 (m, 1H), 8,30 (dd, 1H), 8,93 (d, 1H), 9,05 (d, 1H), 10,57 (s, 1H), 10,73 (s, 1H).

CL-EM (Procedimiento 1): T_r = 1,39 min; EM (IENpos): m/z = 545 [M+H] $^+$.

Ejemplo 69

30 N-[6-(3-fluorofenil)piridin-3-il]-3-([2-(morfolin-4-il)propanoil]amino)-4-(trifluorometoxi)benzamida



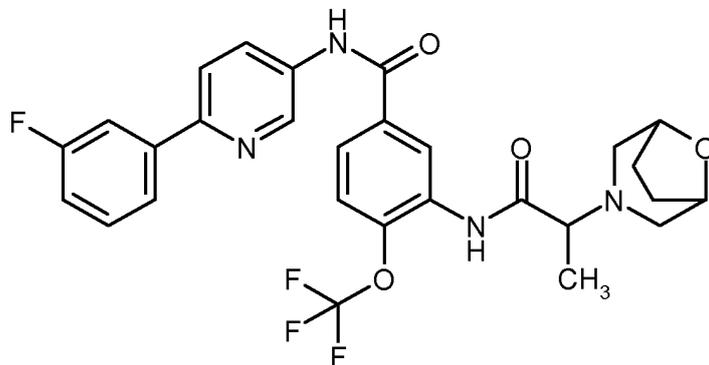
5 A una solución de 500 mg (1,04 mmol) del compuesto del intermedio 71 en 6 ml de DMF se añadieron 0,43 ml de trietilamina (3,11 mmol, 3 equiv.), 0,27 ml de morfolina (3,11 mmol, 3 equiv.) y 34,5 mg de yoduro potásico (0,21 mmol, 0,2 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante una noche. Después de la filtración, la purificación por HPLC (columna: chromatorex C18, 10 µm, 195 x 51 mm, fase móvil: gradiente de acetonitrilo/agua + ácido fórmico al 0,1 %) produjo 214 mg (38 % del teórico) del compuesto del título.

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,22 (d, 3H), 2,51 -2,59 (m, 4H), 3,40 (c, 1H), 3,57 -3,74 (m, 4H), 7,24 (td, 1H), 7,46 -7,58 (m, 1H), 7,65 (dd, 1H), 7,79 -7,97 (m, 3H), 8,06 (d, 1H), 8,31 (dd, 1H), 8,74 (d, 1H), 9,01 (d, 1H), 10,05 (s, 1H), 10,73 (s, 1H).

10 CL-EM (Procedimiento 1): T_r = 1,15 min; EM (IENpos): m/z = 533 [M+H]⁺.

Ejemplo 70

N-[6-(3-fluorofenil)piridin-3-il]-3-[[2-(8-oxa-3-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)propanoil]amino]-4-(trifluorometoxi)benzamida



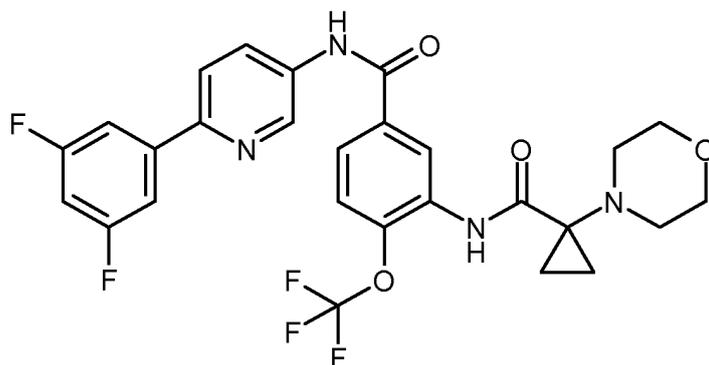
15 A una solución de 500 mg (1,04 mmol) del compuesto del intermedio 71 en 6 ml de DMF se añadieron 0,58 ml de trietilamina (4,15 mmol, 4 equiv.), 466 mg de clorhidrato de 8-oxa-3-azabicyclo[3,2,1]octano (3,11 mmol, 3 equiv.) y 34,5 mg de yoduro potásico (0,21 mmol, 0,2 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante una noche. Se añadieron 0,58 ml de trietilamina (4,15 mmol, 4 equiv.), 466 mg de clorhidrato de 8-oxa-3-azabicyclo[3,2,1]octano (3,11 mmol, 3 equiv.) y 34,5 mg de yoduro potásico (0,21 mmol, 0,2 equiv.) y la mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante una noche. Después de la filtración y la concentración, la purificación por HPLC (Waters Autopurificationssystem, columna: Reprospher C18-DE, 5 µm, 125 x 30 mm, disolvente: gradiente de agua/acetonitrilo + ácido fórmico al 0,1 % (99 %), tasa: 70 ml/min, temperatura: temperatura ambiente) produjo 288 mg (48 % del teórico) del compuesto del título.

25 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,19 (d, 3H), 1,71 -1,88 (m, 2H), 1,89 -2,05 (m, 2H), 2,40 -2,47 (m, 2H), 2,56 -2,64 (m, 2H), 3,32 (c, 1H), 4,20 -4,33 (m, 2H), 7,25 (td, 1H), 7,47 -7,58 (m, 1H), 7,65 (dd, 1H), 7,81 -7,99 (m, 3H), 8,07 (d, 1H), 8,31 (dd, 1H), 8,77 (d, 1H), 9,02 (d, 1H), 9,69 (s, 1H), 10,73 (s, 1H).

CL-EM (Procedimiento 4): T_r = 1,36 min; EM (IENpos): m/z = 559 [M+H]⁺.

Ejemplo 71

N-[6-(3,5-difluorofenil)piridin-3-il]-3-([1-(morfolin-4-il)ciclopropil]carbonil)amino]-4-(trifluorometoxi)benzamida



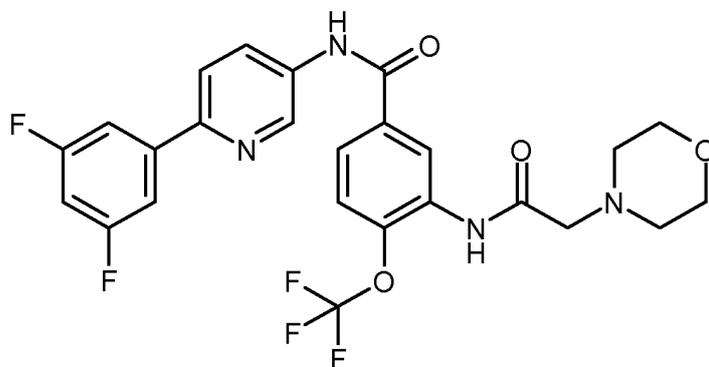
5 Se agitaron 189 mg (0,91 mmol, 2 equiv.) del compuesto del intermedio 44 en 2 ml de diclorometano a temperatura ambiente. Se añadieron 0,07 ml (0,91 mmol, 2 equiv.) de DMF y 0,08 ml (0,91 mmol, 2 equiv.) de cloruro de oxalilo y la mezcla se agitó durante 0,5 h más a temperatura ambiente. Se añadieron 0,25 ml (2,27 mmol, 5 equiv.) de 4-metilmorfolina y 200 mg (0,45 mmol) del compuesto del intermedio 72 y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a presión reducida. La purificación por HPLC (procedimiento 2) produjo 65 mg (25 % del teórico) del compuesto del título.

10 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,14 -1,19 (m, 2H), 1,26 -1,31 (m, 2H), 2,44 -2,48 (m, 4H), 3,65 -3,75 (m, 4H), 7,23 -7,32 (m, 1H), 7,67 (dd, 1H), 7,75 -7,86 (m, 3H), 8,11 (d, 1H), 8,32 (dd, 1H), 8,93 (d, 1H), 9,02 (d, 1H), 10,56 (s, 1H), 10,75 (s, 1H).

CL-EM (Procedimiento 1): T_r = 1,46 min; EM (IENpos): m/z = 563 [M+H]⁺.

Ejemplo 72

N-[6-(3,5-difluorofenil)piridin-3-il]-3-[(morfolin-4-ilacetil)amino]-4-(trifluorometoxi)benzamida



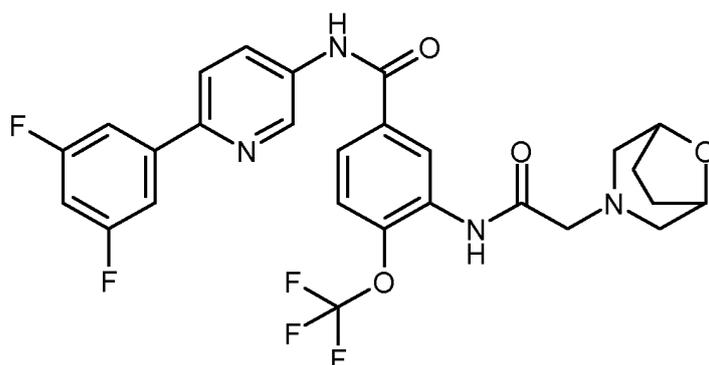
15 A una solución de 100 mg (0,21 mmol) del compuesto del intermedio 73 en 1,5 ml de DMF se añadieron 0,06 ml de trietilamina (0,41 mmol, 2 equiv.), 0,04 ml de morfolina (0,41 mmol, 2 equiv.) y 6,8 mg de yoduro potásico (0,04 mmol, 0,2 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Después de la filtración, la purificación por HPLC (procedimiento 2) produjo 54 mg (48 % del teórico) del compuesto del título.

20 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 2,55 -2,61 (m, 4H), 3,23 (s, 2 H), 3,62 -3,69 (m, 4H), 7,24 -7,32 (m, 1H), 7,63 -7,69 (m, 1H), 7,76 -7,84 (m, 2H), 7,86 (dd, 1H), 8,12 (d, 1H), 8,33 (dd, 1H), 8,79 (d, 1H), 9,02 (d, 1H), 9,93 (s, 1H), 10,75 (s, 1H).

CL-EM (Procedimiento 1): T_r = 1,24 min; EM (IENpos): m/z = 537 [M+H]⁺.

Ejemplo 73

25 N-[6-(3,5-difluorofenil)piridin-3-il]-3-[(8-oxa-3-azabicyclo[3,2,1]oct-3-ilacetil)amino]-4-(trifluorometoxi)benzamida



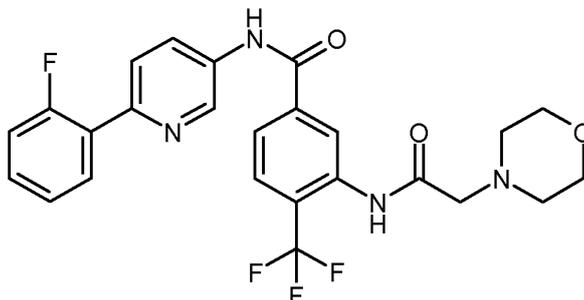
5 A una solución de 100 mg (0,21 mmol) del compuesto del intermedio 73 en 1,5 ml de DMF se añadieron 0,09 ml de trietilamina (0,62 mmol, 3 equiv.), 61,6 mg de clorhidrato de 8-oxa-3-azabicyclo[3,2,1]octano (0,41 mmol, 2 equiv.) y 6,8 mg de yoduro potásico (0,04 mmol, 0,2 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Después de la filtración, la purificación por HPLC (procedimiento 2) produjo 67 mg (57 % del teórico) del compuesto del título.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,78 -1,86 (m, 2H), 1,96 -2,03 (m, 2H), 2,41 -2,47 (m, 2H), 2,64 -2,69 (m, 2H), 3,18 (s, 2 H), 4,24 -4,29 (m, 2H), 7,24 -7,32 (m, 1H), 7,63 -7,69 (m, 1H), 7,76 -7,83 (m, 2H), 7,86 (dd, 1H), 8,12 (d, 1H), 8,33 (dd, 1H), 8,85 (d, 1H), 9,02 (d, 1H), 9,59 (s, 1H), 10,75 (s, 1H).

10 CL-EM (Procedimiento 1): T_r = 1,37 min; EM (IENpos): m/z = 563 [M+H]⁺.

Ejemplo 74

N-[6-(2-fluorofenil)piridin-3-il]-3-[(morfolin-4-ilacetil)amino]-4-(trifluorometil)benzamida



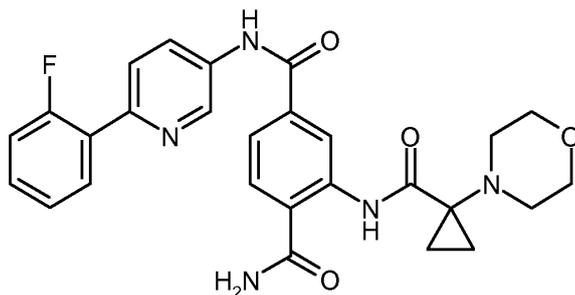
15 A una solución de 220 mg (0,49 mmol) del compuesto del intermedio 78 en 2 ml de DMF se añadieron 0,1 ml de trietilamina (0,73 mmol, 1,5 equiv.), 0,06 ml de morfolina (0,73 mmol, 1,5 equiv.) y 12,1 mg de yoduro potásico (0,07 mmol, 0,15 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. Después de la filtración, la purificación por HPLC (procedimiento 2) produjo 49 mg (20 % del teórico) del compuesto del título.

20 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 2,55 -2,62 (m, 4H), 3,23 (s, 2 H), 3,62 -3,70 (m, 4H), 7,29 -7,38 (m, 2H), 7,44 -7,51 (m, 1H), 7,85 (dd, 1H), 7,93 -8,00 (m, 3H), 8,32 (dd, 1H), 8,74 (s, 1H), 9,07 (d, 1H), 9,99 (s, 1H), 10,83 (s, 1H).

CL-EM (Procedimiento 4): T_r = 1,12 min; EM (IENpos): m/z = 503 [M+H]⁺.

Ejemplo 75

N⁴-[6-(2-fluorofenil)piridin-3-il]-2-({[1-(morfolin-4-il)ciclopropil]carbonil}amino)tereftalamida



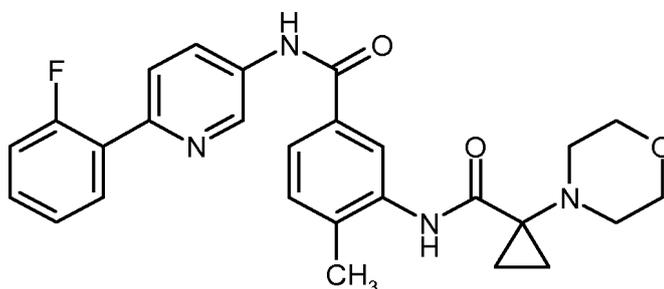
Se agitaron 118 mg (0,57 mmol, 2 equiv.) del compuesto del intermedio 44 en 1,9 ml de diclorometano a temperatura ambiente. Se añadieron 0,04 ml (0,57 mmol, 2 equiv.) de DMF y 0,05 ml (0,57 mmol, 2 equiv.) de cloruro de oxalilo y la mezcla se agitó durante 0,5 h más a temperatura ambiente. Se añadieron 0,16 ml (1,43 mmol, 5 equiv.) de 4-metilmorfolina y 100 mg (0,29 mmol) del compuesto del intermedio 80 y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a presión reducida. La purificación por HPLC (columna: chromatorex C18, 10 μ m, 125 x 30 mm, fase móvil: gradiente de acetonitrilo/agua + ácido fórmico al 0,1 %) produjo 15 mg (10 % del teórico) del compuesto del título.

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 1,09 -1,16 (m, 2H), 1,18 -1,24 (m, 2H), 2,38 -2,45 (m, 4H), 3,77 -3,86 (m, 4H), 7,30 -7,37 (m, 2H), 7,43 -7,50 (m, 1H), 7,67 -7,72 (m, 1H), 7,83 (d, 1H), 7,87 -7,92 (m, 2H), 7,93 -8,00 (m, 1H), 8,28 -8,33 (m, 2H), 9,07 (d, 1H), 9,14 (s, 1H), 10,68 (s, 1H), 12,68 (s, 1H).

CL-EM (Procedimiento 4): T_r = 1,11 min; EM (IENpos): m/z = 504 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 76

N-[6-(2-fluorofenil)piridin-3-il]-4-metil-3-({[1-(morfolin-4-il)ciclopropil]carbonil}amino)benzamida



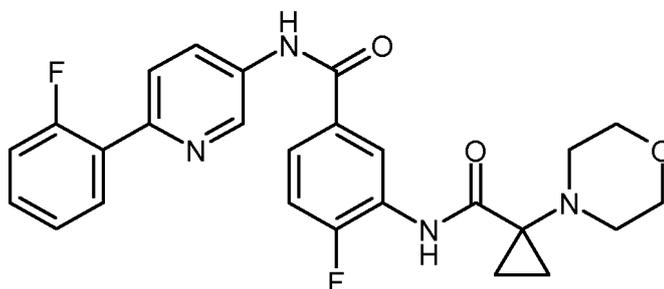
A una solución del compuesto del intermedio 82 (150 mg, 0,49 mmol) y 6-(2-fluorofenil)piridin-3-amina (intermedio 114, 111 mg, 0,59 mmol, 1,2 equiv.) en DMF (1,8 ml) se añadió hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tripirrolidinofosfonio (PYBOP, 513 mg, 0,99 mmol, 2 equiv.) y diisopropiletilamina (0,34 ml, 1,97 mmol, 4 equiv.). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Después de la filtración, la purificación por HPLC (procedimiento 2) produjo 27 mg (11 % del teórico) del compuesto del título.

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 1,12 -1,15 (m, 2H), 1,19 -1,26 (m, 2H), 2,40 (s, 3H), 3,69 -3,76 (m, 4H), 7,29 -7,36 (m, 2H), 7,41 -7,50 (m, 2H), 7,72 (dd, 1H), 7,82 (dd, 1H), 7,93 -8,00 (m, 1H), 8,31 (dd, 1H), 8,54 (d, 1H), 9,07 (d, 1H), 10,13 (s, 1H), 10,53 (s, 1H).

CL-EM (Procedimiento 1): T_r = 1,22 min; EM (IENpos): m/z = 475 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 77

4-fluoro-N-[6-(2-fluorofenil)piridin-3-il]-3-({[1-(morfolin-4-il)ciclopropil]carbonil}amino)benzamida



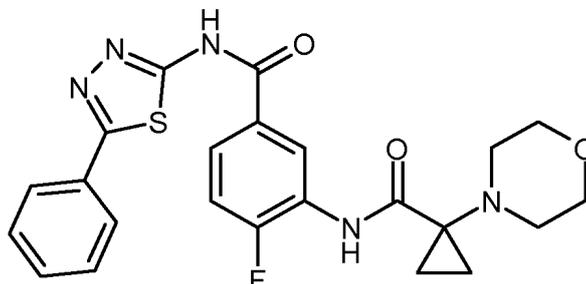
A una solución del compuesto del intermedio 84 (170 mg, 0,55 mmol) y 6-(2-fluorofenil)piridin-3-amina (intermedio 114, 125 mg, 0,66 mmol, 1,2 equiv.) en DMF (2,0 ml) se añadió hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tripirrolidinofosfonio (PYBOP, 574 mg, 1,10 mmol, 2 equiv.) y diisopropiletilamina (0,38 ml, 2,21 mmol, 4 equiv.). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 días. Después de la filtración, la purificación por HPLC (procedimiento 2) produjo 140 mg (52 % del teórico) del compuesto del título.

RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 1,10 -1,19 (m, 2H), 1,19 -1,29 (m, 2H), 3,65 -3,76 (m, 4H), 7,28 -7,39 (m, 2H), 7,42 -7,57 (m, 2H), 7,77 -7,87 (m, 2H), 7,96 (td, 1H), 8,30 (dd, 1H), 8,71 (dd, 1H), 9,06 (d, 1H), 10,35 (s, 1H), 10,64 (s, 1H).

CL-EM (Procedimiento 4): T_r = 1,26 min; EM (IENpos): m/z = 479 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 78

4-fluoro-3-({[1-(morfolin-4-il)ciclopropil]carbonil}amino)-N-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-il)benzamida



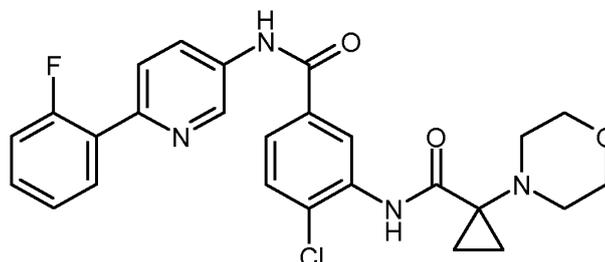
5 A una solución del compuesto del intermedio 84 (150 mg, 0,49 mmol) y 5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-amina (172 mg, 0,97 mmol, 2 equiv.) en DMF (1,9 ml) se añadió hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tripirrolidinofosfonio (PYBOP, 506 mg, 0,97 mmol, 2 equiv.) y diisopropiletilamina (0,42 ml, 2,43 mmol, 5 equiv.). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Después de concentración, los sólidos restantes se trituraron después con etanol y agua. El precipitado se retiró por filtración y se secó a presión reducida. Después, los sólidos restantes se trituraron con DMSO y agua. El precipitado se retiró por filtración y se secó a presión reducida para dar
10 91,6 mg (40 % del teórico) del compuesto del título.

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,10 -1,19 (m, 2H), 1,20 -1,29 (m, 2H), 3,64 -3,76 (m, 4H), 7,48 -7,60 (m, 4H), 7,93 -8,03 (m, 3H), 8,82 -8,90 (m, 1H), 10,36 (s, 1H), 13,24 (s, 1H).

CL-EM (Procedimiento 4): T_r = 1,27 min; EM (IENpos): m/z = 468 [M+H]⁺.

Ejemplo 79

15 4-cloro-N-[6-(2-fluorofenil)piridin-3-il]-3-({[1-(morfolin-4-il)ciclopropil]carbonil}amino)benzamida



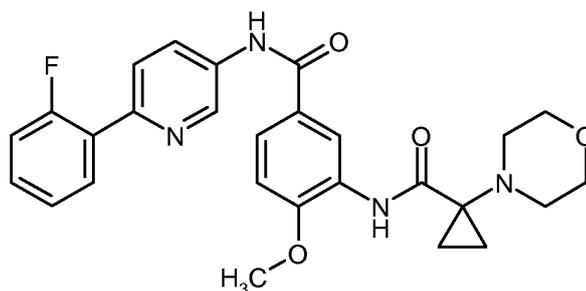
20 A una solución del compuesto del intermedio 86 (150 mg, 0,46 mmol) y 6-(2-fluorofenil)piridin-3-amina (104 mg, 0,55 mmol, 1,2 equiv.) en DMF (1,8 ml) se añadió hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tripirrolidinofosfonio (PYBOP, 481 mg, 0,92 mmol, 2 equiv.) y diisopropiletilamina (0,32 ml, 1,85 mmol, 4 equiv.). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Después de la filtración, la purificación por HPLC (procedimiento 2) produjo 60,3 mg (26 % del teórico) del compuesto del título.

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,11 -1,23 (m, 2H), 1,23 -1,34 (m, 2H), 3,67 -3,82 (m, 4H), 7,27 -7,39 (m, 2H), 7,41 -7,53 (m, 1H), 7,74 -7,78 (m, 2H), 7,83 (dd, 1H), 7,91 -8,01 (m, 1H), 8,30 (dd, 1H), 8,94 (s, 1H), 9,06 (d, 1H), 10,69 (s, 1H), 10,78 (s, 1H).

25 CL-EM (Procedimiento 1): T_r = 1,30 min; EM (IENpos): m/z = 495 [M+H]⁺.

Ejemplo 80

N-[6-(2-fluorofenil)piridin-3-il]-4-metoxi-3-({[1-(morfolin-4-il)ciclopropil]carbonil}amino)benzamida



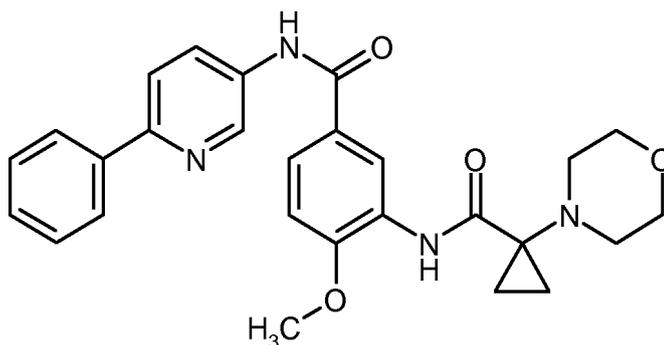
- 5 A una solución del compuesto del intermedio 7 (100 mg, 0,30 mmol) y el compuesto del intermedio 44 (123 mg, 0,59 mmol, 2 equiv.) en DMF (1,5 ml) se añadió hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-ilo)tripirrolidinofosfonio (PYBOP, 308 mg, 0,59 mmol, 2 equiv.) y diisopropiletamina (0,26 ml, 1,48 mmol, 5 equiv.). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Después de la filtración, la purificación por HPLC (procedimiento 2) produjo 46,0 mg (28 % del teórico) del compuesto del título.

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,09 -1,17 (m, 2H), 1,18 -1,27 (m, 2H), 2,40 -2,49 (m, 4H), 3,67 -3,78 (m, 4H), 4,04 (s, 3H), 7,21 -7,39 (m, 3H), 7,41 -7,52 (m, 1H), 7,75 -7,84 (m, 2H), 7,91 -8,00 (m, 1H), 8,30 (dd, 1H), 8,89 (d, 1H), 9,06 (d, 1H), 10,49 (s, 1H), 10,65 (s, 1H).

- 10 CL-EM (Procedimiento 4): T_r = 1,27 min; EM (IENpos): m/z = 491 [M+H]⁺.

Ejemplo 81

4-metoxi-3-((1-(morfolin-4-il)ciclopropil)carbonil)amino)-N-(6-fenilpiridin-3-il)benzamida



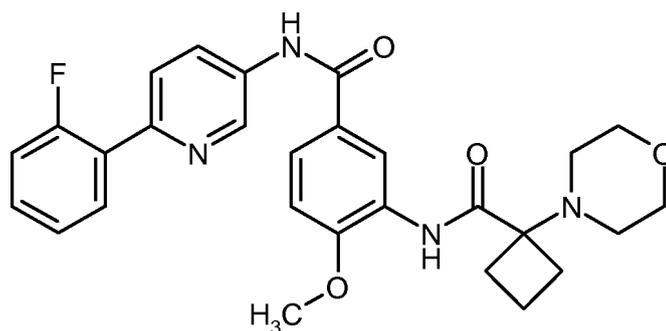
- 15 A una solución del compuesto del intermedio 8 (100 mg, 0,31 mmol) y el compuesto del intermedio 44 (97,5 mg, 0,47 mmol, 1,5 equiv.) en DMF (1,7 ml) se añadió hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-ilo)tripirrolidinofosfonio (PYBOP, 326 mg, 0,63 mmol, 2 equiv.) y diisopropiletamina (0,27 ml, 1,57 mmol, 5 equiv.). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Después de la filtración, la purificación por HPLC (procedimiento 2) produjo 39,0 mg (26 % del teórico) del compuesto del título.

- 20 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,08 -1,18 (m, 2H), 1,18 -1,27 (m, 2H), 2,40 -2,49 (m, 4H), 3,67 -3,79 (m, 4H), 4,04 (s, 3H), 7,25 (d, 1H), 7,35 -7,44 (m, 1H), 7,44 -7,53 (m, 2H), 7,77 (dd, 1H), 7,98 (d, 1H), 8,03 -8,11 (m, 2H), 8,28 (dd, 1H), 8,88 (d, 1H), 9,00 (d, 1H), 10,45 (s, 1H), 10,65 (s, 1H).

CL-EM (Procedimiento 4): T_r = 1,23 min; EM (IENpos): m/z = 473 [M+H]⁺.

Ejemplo 82

N-[6-(2-fluorofenil)piridin-3-il]-4-metoxi-3-((1-(morfolin-4-il)ciclobutil)carbonil)amino)benzamida



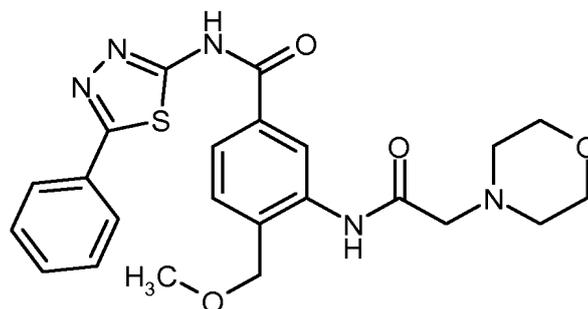
- 5 A una solución del compuesto del intermedio 7 (100 mg, 0,30 mmol) y ácido 1-(morfolin-4-il)ciclobutanocarboxílico (110 mg, 0,59 mmol, 2 equiv.) en DMF (1,5 ml) se añadió hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tripirrolidinofosfonio (PYBOP, 309 mg, 0,59 mmol, 2 equiv.) y diisopropiletilamina (0,26 ml, 1,48 mmol, 5 equiv.). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Después de la filtración, la purificación por HPLC (procedimiento 2) produjo 38,0 mg (23 % del teórico) del compuesto del título.

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,61 -1,80 (m, 1H), 1,83 -2,02 (m, 1H), 2,08 -2,23 (m, 2H), 2,32 -2,44 (m, 2H), 3,62 -3,77 (m, 4H), 3,99 (s, 3H), 7,23 (d, 1H), 7,28 -7,39 (m, 2H), 7,41 -7,52 (m, 1H), 7,75 -7,86 (m, 2H), 7,92 -8,01 (m, 1H), 8,31 (dd, 1H), 8,82 (d, 1H), 9,07 (d, 1H), 9,79 (s, 1H), 10,51 (s, 1H).

- 10 CL-EM (Procedimiento 4): T_r = 1,28 min; EM (IENpos): m/z = 505 [M+H]⁺.

Ejemplo 83

4-(metoximetil)-3-[(morfolin-4-ilacetil)amino]-N-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-il)benzamida



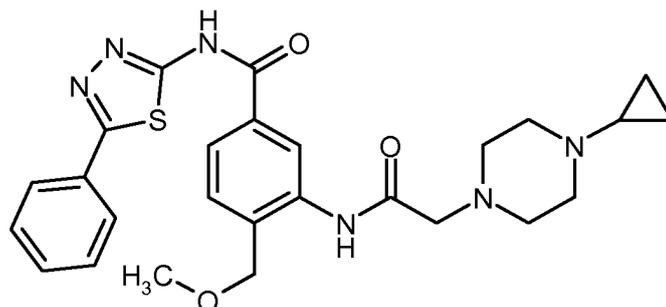
- 15 A una solución de 200 mg (0,48 mmol) del compuesto del intermedio 52 en 1,8 ml de DMF se añadieron 0,13 ml de trietilamina (0,96 mmol, 2 equiv.), 0,08 ml de morfolina (0,96 mmol, 2 equiv.) y 16,0 mg de yoduro potásico (0,10 mmol, 0,2 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. Después de la filtración, la purificación por HPLC (procedimiento 2) produjo 126 mg (56 % del teórico) del compuesto del título.

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 2,54 -2,61 (m, 4H), 3,18 (s, 2 H), 3,37 (s, 3H), 3,65 -3,72 (m, 4H), 4,55 (s, 2 H), 7,45 -7,57 (m, 4H), 7,86 -7,92 (m, 1H), 7,95 (dd, 2H), 8,78 (s, 1H), 9,96 (s, 1H).

- 20 CL-EM (Procedimiento 1): T_r = 0,95 min; EM (IENpos): m/z = 468 [M+H]⁺.

Ejemplo 84

3-[[4-(ciclopropilpiperazin-1-il)acetil]amino]-4-(metoximetil)-N-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-il)benzamida



A una solución de 200 mg (0,48 mmol) del compuesto del intermedio 52 en 1,8 ml de DMF se añadieron 0,4 ml de

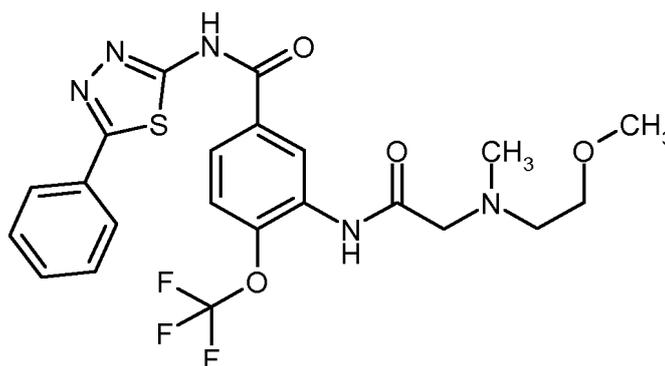
triethylamina (2,88 mmol, 6 equiv.), 191 mg de diclorhidrato de 1-ciclopropilpiperazina (0,96 mmol, 2 equiv.) y 16,0 mg de yoduro potásico (0,10 mmol, 0,2 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Después de la filtración, la purificación por HPLC (procedimiento 2) produjo 117 mg (48 % del teórico) del compuesto del título.

- 5 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 0,25 -0,33 (m, 2H), 0,38 -0,46 (m, 2H), 1,59 -1,68 (m, 1H), 2,60 -2,68 (m, 4H), 3,16 (s, 2 H), 3,41 (s, 3H), 4,56 (s, 2 H), 7,48 -7,60 (m, 4H), 7,85 -7,91 (m, 1H), 7,94 -8,02 (m, 2H), 8,82 (d, 1H), 9,98 (s, 1H), 13,12 (s, 1H).

CL-EM (Procedimiento 1): T_r = 0,90 min; EM (IENpos): m/z = 507 [M+H]⁺.

Ejemplo 85

- 10 3-[[N-(2-metoxietil)-N-metilglicil]amino]-N-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-il)-4-(trifluorometoxi)benzamida



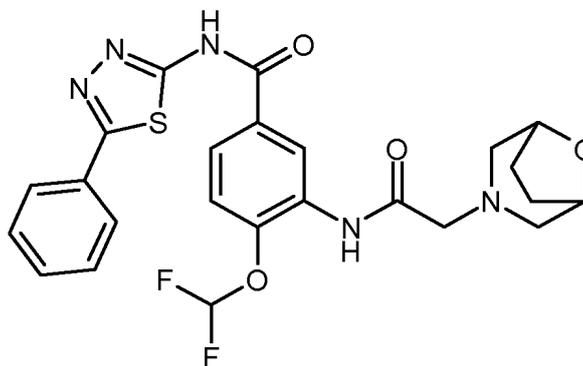
- 15 A una solución de 120 mg (0,26 mmol) del compuesto del intermedio 41 en 1,5 ml de DMF se añadieron 0,07 ml de triethylamina (0,53 mmol, 2 equiv.), 0,06 ml de 2-metoxi-N-metiletanamina (0,53 mmol, 2 equiv.) y 9,0 mg de yoduro potásico (0,05 mmol, 0,2 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Después de la filtración, la purificación por HPLC (procedimiento 2) produjo 58 mg (43 % del teórico) del compuesto del título.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 2,40 (s, 3H), 2,73 (t, 2H), 3,23 (s, 3H), 3,30 (s, 2 H), 3,48 (t, 2H), 7,52 -7,59 (m, 3H), 7,61 -7,68 (m, 1H), 7,95 -8,04 (m, 3H), 8,97 (d, 1H), 9,99 (s, 1H), 13,38 (s, 1H).

CL-EM (Procedimiento 1): T_r = 0,97 min; EM (IENpos): m/z = 510 [M+H]⁺.

20 Ejemplo 86

- 4-(difluorometoxi)-3-[(8-oxa-3-azabicyclo[3,2,1]oct-3-ilacetil)amino]-N-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-il)benzamida



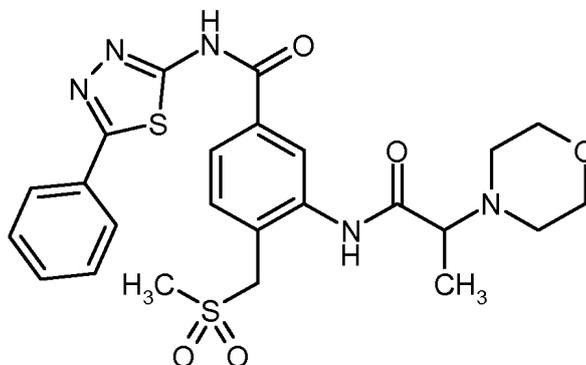
- 25 A una solución de 140 mg (0,32 mmol) del compuesto del intermedio 47 en 2 ml de DMF se añadieron 0,13 ml de triethylamina (0,96 mmol, 3 equiv.), 95,5 mg de clorhidrato de 8-oxa-3-azabicyclo[3,2,1]octano (0,64 mmol, 2 equiv.) y 10,6 mg de yoduro potásico (0,06 mmol, 0,2 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Después de la filtración, la purificación por HPLC (procedimiento 2) produjo 4,2 mg (2 % del teórico) del compuesto del título.

- 30 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,75 -1,89 (m, 2H), 2,01 -2,13 (m, 2H), 2,39 -2,47 (m, 2H), 2,62 -2,71 (m, 2H), 3,16 (s, 2 H), 4,21 -4,32 (m, 2H), 7,42 (d, 1H), 7,50 (t, 1H), 7,51 -7,60 (m, 3H), 7,90 -8,03 (m, 3H), 9,09 (d, 1H), 9,58 (s, 1H), 13,21 (s, 1H).

CL-EM (Procedimiento 4): $T_r = 1,19$ min; EM (IENpos): $m/z = 516$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 87

4-[(metilsulfonyl)metil]-3-[[2-(morfolin-4-il)propanoil]amino]-N-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-il)benzamida

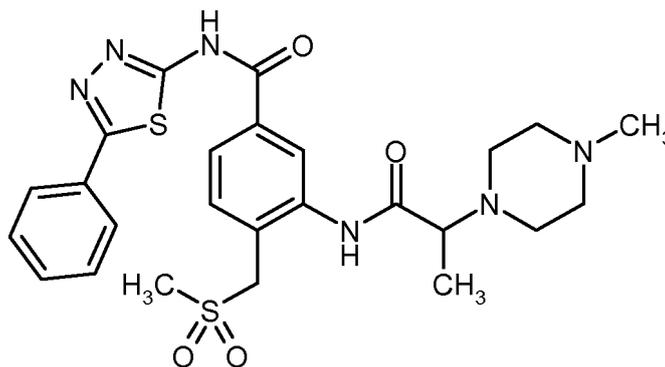


- 5 A una solución de 500 mg (1,04 mmol) del compuesto del intermedio 87 en 10 ml de DMF se añadieron 0,44 ml de trietilamina (3,13 mmol, 3 equiv.), 0,27 ml de morfolina (3,13 mmol, 3 equiv.) y 35,0 mg de yoduro potásico (0,21 mmol, 0,2 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante una noche. Después de concentración, los sólidos restantes se trituraron después con etanol y agua. El precipitado se retiró por filtración y se secó a presión reducida. La purificación por HPLC (Waters Autopurificationssystem, columna: YMC Triart, C18, 5 μ m, 100 x 30 mm, disolvente: gradiente de agua/acetonitrilo + ácido trifluoroacético al 0,1 % (99 %), tasa: 70 ml/min, temperatura: temperatura ambiente) produjo 255 mg de la sal de ácido trifluoroacético del compuesto del título. El material se trituró con agua y una solución de tampón hidrogenofosfato de pH 7 y se agitó durante 30 minutos. El precipitado se retiró por filtración, se lavó con agua y se secó a presión reducida para producir 192 mg (35 % del teórico) del compuesto del título.
- 10
- 15 RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 1,24 (d, 3H), 2,53 -2,64 (m, 4H), 3,06 (s, 3H), 3,30 (c, 1H), 3,66 -3,73 (m, 4H), 4,63 (d, 1H), 4,70 (d, 1H), 7,53 -7,58 (m, 3H), 7,65 (d, 1H), 7,95 -8,02 (m, 3H), 8,50 (d, 1H), 10,02 (s, 1H), 13,24 (s, 1H).

CL-EM (Procedimiento 4): $T_r = 0,90$ min; EM (IENpos): $m/z = 530$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 88

20 3-[[2-(4-metilpiperazin-1-il)propanoil]amino]-4-[(metilsulfonyl)metil]-N-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-il)benzamida



- 25 A una solución de 500 mg (1,04 mmol) del compuesto del intermedio 87 en 10 ml de DMF se añadieron 0,44 ml de trietilamina (3,13 mmol, 3 equiv.), 0,35 ml de metilpiperazina (3,13 mmol, 3 equiv.) y 35,0 mg de yoduro potásico (0,21 mmol, 0,2 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante una noche. Después de concentración, los sólidos restantes se trituraron después con etanol y agua. El precipitado se retiró por filtración y se secó a presión reducida para producir 351 mg (46 % del teórico) del compuesto del título.

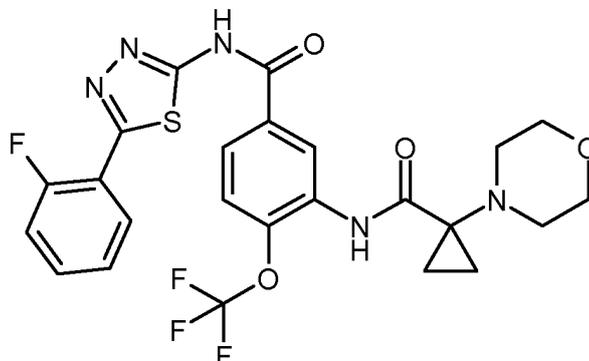
RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 1,23 (d, 3H), 2,33 (s, 3H), 2,55 -2,73 (m, 8H), 3,05 (s, 3H), 3,38 (c, 1H), 4,58 -4,71 (m, 2H), 7,51 -7,57 (m, 3H), 7,63 (d, 1H), 7,96 -8,02 (m, 3H), 8,48 (d, 1H), 9,92 (s, 1H), 12,55 (s, 1H).

CL-EM (Procedimiento 4): $T_r = 0,87$ min; EM (IENpos): $m/z = 543$ $[M+H]^+$.

30

Ejemplo 89

N-[5-(2-fluorofenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]-3-({[1-(morfolin-4-il)ciclopropil]carbonil]amino)-4-(trifluorometoxi)benzamida

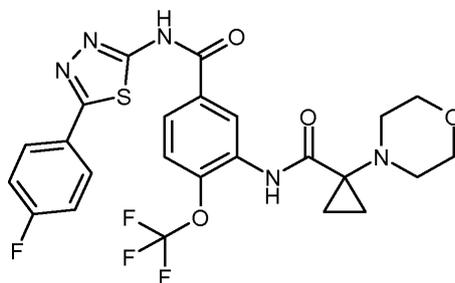


- 5 A una solución del compuesto del intermedio 45 (200 mg, 0,53 mmol) y 5-(2-fluorofenil)-1,3,4-tiadiazol-2-amina (209 mg, 1,07 mmol, 2 equiv.) en DMF (2,0 ml) se añadió hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tripirrolidinofosfonio (PYBOP, 556 mg, 1,07 mmol, 2 equiv.) y diisopropiletilamina (0,47 ml, 2,67 mmol, 5 equiv.). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Después de concentración, los sólidos restantes se trituraron después con DMSO y agua. El precipitado se retiró por filtración y se secó a presión reducida para dar 211 mg (72 % del teórico) del compuesto del título.
- 10 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,12 -1,21 (m, 2H), 1,25 -1,33 (m, 2H), 2,41 -2,50 (m, 4H), 3,63 -3,76 (m, 4H), 7,38 -7,54 (m, 2H), 7,57 -7,65 (m, 1H), 7,68 (dd, 1H), 8,00 (dd, 1H), 8,23 -8,33 (m, 1H), 9,09 (d, 1H), 10,58 (s, 1H), 13,43 (s, 1H).

CL-EM (Procedimiento 1): T_r = 1,41 min; EM (IENpos): m/z = 552 [M+H]⁺.

Ejemplo 90

- 15 N-[5-(4-fluorofenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]-3-({[1-(morfolin-4-il)ciclopropil]carbonil]amino)-4-(trifluorometoxi)benzamida

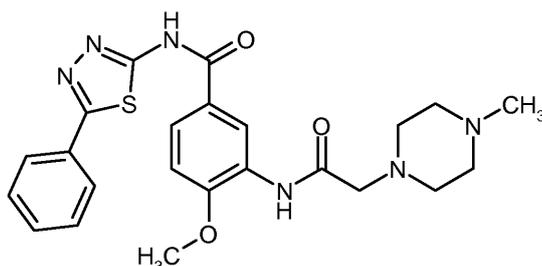


- 20 A una solución del compuesto del intermedio 45 (200 mg, 0,53 mmol) y 5-(4-fluorofenil)-1,3,4-tiadiazol-2-amina (209 mg, 1,07 mmol, 2 equiv.) en DMF (2,0 ml) se añadió hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tripirrolidinofosfonio (PYBOP, 556 mg, 1,07 mmol, 2 equiv.) y diisopropiletilamina (0,47 ml, 2,67 mmol, 5 equiv.). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Después de concentración, los sólidos restantes se trituraron después con DMSO y agua, y se extrajeron con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a presión reducida. El material restante se purificó por HPLC (columna: chromatorex C18, 10 μm, 195 x 51 mm, fase móvil: gradiente de acetonitrilo/agua) para producir 20,8 mg (7 % del teórico) del compuesto del título.
- 25 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,12 -1,20 (m, 2H), 1,25 -1,33 (m, 2H), 2,43 -2,50 (m, 4H), 3,65 -3,74 (m, 4H), 7,33 -7,44 (m, 2H), 7,66 (dd, 1H), 7,95 -8,09 (m, 3H), 9,08 (d, 1H), 10,56 (s, 1H), 13,40 (s, 1H).

CL-EM (Procedimiento 4): T_r = 1,41 min; EM (IENpos): m/z = 552 [M+H]⁺.

Ejemplo 91

4-metoxi-3-({[4-metilpiperazin-1-il]acetil]amino)-N-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-il)benzamida



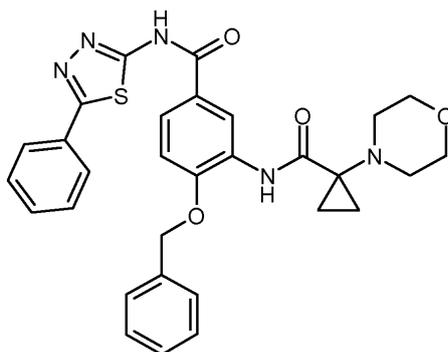
5 A una solución de 120 mg (0,30 mmol) del compuesto del intermedio 90 en 1,2 ml de DMF se añadieron 0,07 ml de metilpiperazina (0,60 mmol, 2 equiv.), 0,08 ml de trietilamina (0,60 mmol, 2 equiv.) y 9,9 mg de yoduro potásico (0,06 mmol, 0,2 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche y después se trituró con agua. El precipitado se retiró por filtración y se secó a presión reducida para producir 85,5 mg (62 % del teórico) del compuesto del título.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 2,27 (s, 3H), 2,56 -2,65 (m, 4H), 3,19 (s, 2 H), 4,00 (s, 3H), 7,24 (d, 1H), 7,52 -7,59 (m, 3H), 7,94 -8,03 (m, 3H), 8,94 (d, 1H), 9,80 (s, 1H), 12,34 (s, 1H).

CL-EM (Procedimiento 3): T_r = 0,73 min; EM (IENpos): m/z = 467 [M+H]⁺.

10 Ejemplo 92

4-(benciloxi)-3-({[1-(morfolin-4-il)ciclopropil]carbonil}amino)-N-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-il)benzamida



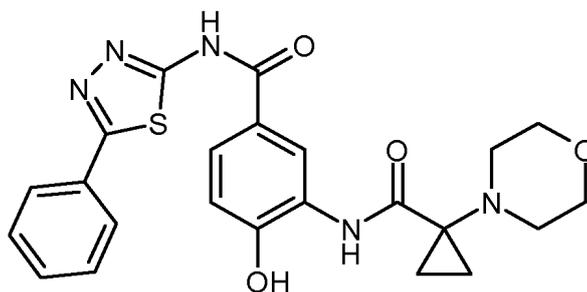
15 A una solución del compuesto del intermedio 92 (1,50 g, 3,78 mmol) y 5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-amina (805 mg, 4,54 mmol, 1,2 equiv.) en DMF (14 ml) se añadió hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tripirrolidinosfonio (PYBOP, 3,94 g, 7,57 mmol, 2 equiv.) y diisopropiletilamina (2,6 ml, 15,1 mmol, 4 equiv.). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Después de concentración, los sólidos restantes se trituraron después con 70 ml de agua y 40 ml de etanol y se agitaron durante 30 minutos. El precipitado se retiró por filtración, se lavó con etanol y se secó a presión reducida. Después, los sólidos restantes se trituraron con etanol y se agitaron a reflujo. El precipitado se retiró por filtración y se secó a presión reducida para dar 1,38 g (60 % del teórico) del compuesto del título.

20 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 0,97 -1,27 (m, 4H), 2,20 -2,35 (m, 4H), 3,10 -3,27 (m, 4H), 5,31 (s, 2 H), 7,36 -7,50 (m, 4H), 7,51 -7,63 (m, 5H), 7,94 -8,04 (m, 3H), 9,07 (d, 1H), 10,44 (s, 1H), 13,10 (s, 1H).

CL-EM (Procedimiento 4): T_r = 1,42 min; EM (IENpos): m/z = 556 [M+H]⁺.

Ejemplo 93

25 4-hidroxi-3-({[1-(morfolin-4-il)ciclopropil]carbonil}amino)-N-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-il)benzamida



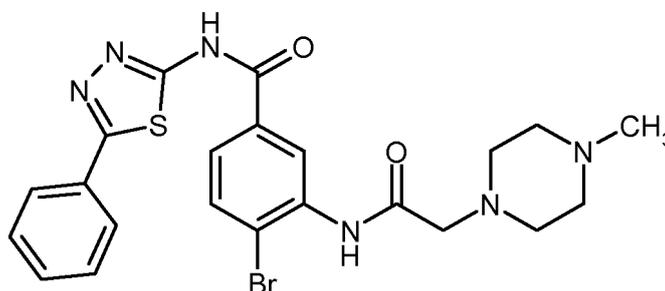
5 Se dispuso 1,00 g (2,48 mmol) del compuesto del ejemplo 92 en 105 ml de una mezcla de THF y metanol (3/2). Se añadieron 500 mg de paladio sobre carbón (10 % Pd, 50 % de agua) y la mezcla se agitó en una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente. Se añadió varias veces paladio sobre carbón (10 % Pd, 50 % de agua) y la mezcla se agitó en una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente hasta que se consumió el material de partida. Después de la filtración, los disolventes se evaporaron. La purificación por HPLC (Waters Autopurificationsystem, columna: Reprospher 5 µm, 100 x 30 mm, disolvente: gradiente de agua/acetonitrilo + amoníaco al 0,2 % (32 %), tasa: 70 ml/min, temperatura: temperatura ambiente) produjo 54,0 mg (4 % del teórico) del compuesto del título.

10 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,09 -1,16 (m, 2H), 1,18 -1,26 (m, 2H), 2,42 -2,49 (m, 4H), 3,67 -3,76 (m, 4H), 6,99 (d, 1H), 7,49 -7,60 (m, 3H), 7,81 (dd, 1H), 7,91 -8,01 (m, 2H), 8,95 (d, 1H), 10,55 (s, 1H).

CL-EM (Procedimiento 3): T_r = 0,58 min; EM (IENpos): m/z = 466 [M+H]⁺.

Ejemplo 94

4-bromo-3-[[[(4-metilpiperazin-1-il)acetil]amino]-N-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-il)benzamida



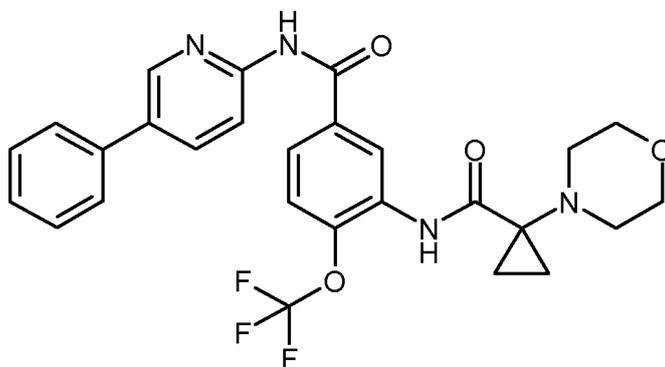
15 A una solución de 500 mg (1,11 mmol) del compuesto del intermedio 94 en 12 ml de DMF se añadieron 0,31 ml de trietilamina (2,21 mmol, 2 equiv.), 0,24 ml de metilpiperazina (2,21 mmol, 2 equiv.) y 37 mg de yoduro potásico (0,22 mmol, 0,2 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Después de concentración, el material restante se trituró con 10 ml de agua y 10 ml de etanol y se agitó durante 30 minutos. El precipitado se retiró por filtración, se lavó con etanol y se secó a presión reducida para producir 513 mg (90 % del teórico) del compuesto del título.

20 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 2,35 (s, 3H), 2,56 -2,72 (m, 8H), 3,25 (s, 2 H), 7,51 -7,58 (m, 3H), 7,82 -7,90 (m, 2H), 7,94 -7,99 (m, 2H), 8,94 (d, 1H), 9,98 (s, 1H).

CL-EM (Procedimiento 4): T_r = 0,94 min; EM (IENpos): m/z = 515 [M+H]⁺.

Ejemplo 95

25 3-([[1-(morfolin-4-il)ciclopropil]carbonil]amino)-N-(5-fenilpiridin-2-il)-4-(trifluorometoxi)benzamida



30 Se agitaron 66,5 mg (0,32 mmol) de clorhidrato del ácido 1-(morfolin-4-il)ciclopropanocarboxílico (1:1) (intermedio 44) en 1,5 ml de diclorometano a temperatura ambiente. Se añadieron 2,5 µl (32 µmol) de DMF y 55,8 µl (0,64 mmol) de cloruro de oxalilo y la mezcla se agitó durante 2 h más a 50 °C después de haberse detenido la formación de gas. Después de concentración, se obtuvieron 71,0 mg de material de partida, de los cuales 64,2 mg (0,28 mmol) se añadieron a una solución de 94,0 mg (0,24 mmol) del compuesto del intermedio 95 y 0,17 ml (1,18 mmol) de trietilamina en una mezcla de 1 ml de diclorometano y 1 ml de THF. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche y durante 24 h a 60 °C. Se añadieron 0,17 ml (1,18 mmol) de trietilamina y 2 equivalentes de clorhidrato de cloruro de 1-(morfolin-4-il)ciclopropanocarbonilo (1:1) (preparado como se ha descrito

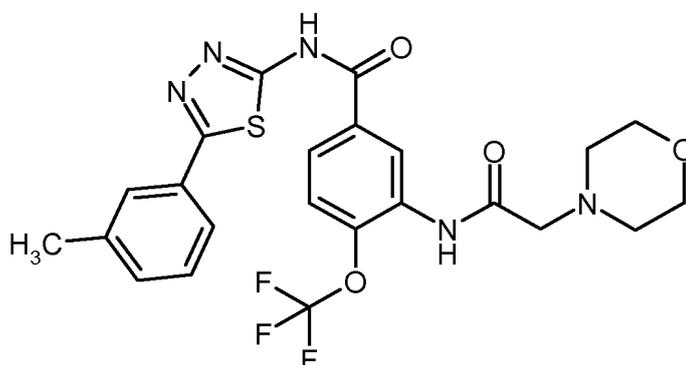
anteriormente) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Después de concentración, los sólidos restantes se trituraron después con 5 ml de etanol y se agitaron durante 20 minutos. Los sólidos restantes se retiraron por filtración y se secaron a 50 °C a presión reducida. La purificación por HPLC (columna: chromatorex C18, 10 µm, 125 x 30 mm, fase móvil: gradiente de acetonitrilo/agua + ácido fórmico al 0,1 %) produjo 17 mg (13 % del teórico) del compuesto del título.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,13 -1,19 (m, 2H), 1,26 -1,31 (m, 2H), 2,44 -2,49 (m, 4H), 3,67 -3,73 (m, 4H), 7,37 -7,44 (m, 1H), 7,48 -7,54 (m, 2H), 7,61 (dd, 1H), 7,73 -7,77 (m, 2H), 7,89 (dd, 1H), 8,14 -8,21 (m, 1H), 8,27 (d, 1H), 8,73 (d, 1H), 8,96 (d, 1H), 10,53 (s, 1H), 11,05 (s, 1H).

CL-EM (Procedimiento 1): T_r = 1,44 min; EM (IENpos): m/z = 527 [M+H]⁺.

10 Ejemplo 96

N-[5-(3-metilfenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]-3-[(morfolin-4-ilacetil)amino]-4-(trifluorometoxi)benzamida



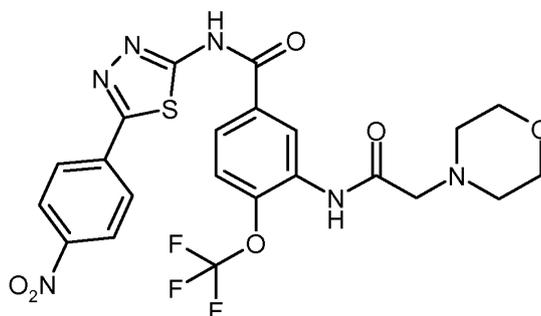
A una solución del compuesto del intermedio 21 (150 mg, 0,43 mmol) y 5-(3-metilfenil)-1,3,4-tiadiazol-2-amina (165 mg, 0,86 mmol, 2 equiv.) en DMF (2,0 ml) se añadió hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tripirrolidinofosfonio (PYBOP, 448 mg, 0,86 mmol, 2 equiv.) y diisopropiletilamina (0,38 ml, 2,15 mmol, 5 equiv.). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 días, después se trituró con etanol y agua y se agitó durante 15 minutos. El precipitado se recogió por filtración y se secó a presión reducida. La purificación por HPLC (procedimiento 2) produjo 6,0 mg (3 % del teórico) del compuesto del título.

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 2,41 (s, 3H), 2,56 -2,63 (m, 4H), 3,24 (s, 2 H), 3,61 -3,71 (m, 4H), 7,32 -7,38 (m, 1H), 7,39 -7,48 (m, 1H), 7,65 (dd, 1H), 7,73 -7,84 (m, 2H), 8,02 (dd, 1H), 8,94 (d, 1H), 9,92 (s, 1H), 13,37 (s, 1H).

CL-EM (Procedimiento 3): T_r = 0,79 min; EM (IENpos): m/z = 522 [M+H]⁺.

Ejemplo 97

3-[(morfolin-4-ilacetil)amino]-N-[5-(4-nitrofenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]-4-(trifluorometoxi)benzamida



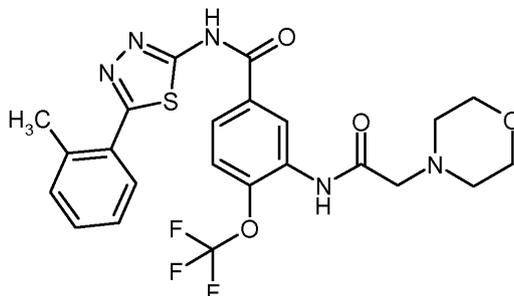
A una solución del compuesto del intermedio 21 (250 mg, 0,72 mmol) y 5-(4-nitrofenil)-1,3,4-tiadiazol-2-amina (319 mg, 1,44 mmol, 2 equiv.) en DMF (3,0 ml) se añadió hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tripirrolidinofosfonio (PYBOP, 747 mg, 1,44 mmol, 2 equiv.) y diisopropiletilamina (0,63 ml, 3,59 mmol, 5 equiv.). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche, después se trituró con etanol y agua y se agitó durante 15 minutos. El precipitado se recogió por filtración y se secó a presión reducida. La purificación por HPLC (procedimiento 2) produjo 34,8 mg (9 % del teórico) del compuesto del título.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 2,57 -2,65 (m, 4H), 3,26 (s, 2 H), 3,62 -3,71 (m, 4H), 7,67 (dd, 1H), 8,04 (dd, 1H), 8,23 -8,32 (m, 2H), 8,34 -8,42 (m, 2H), 8,95 (d, 1H), 9,95 (s, 1H), 13,56 (s, 1H).

CL-EM (Procedimiento 4): $T_r = 1,16$ min; EM (IENpos): $m/z = 553$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 98

N-[5-(2-metilfenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]-3-[(morfolin-4-ilacetil)amino]-4-(trifluorometoxi)benzamida



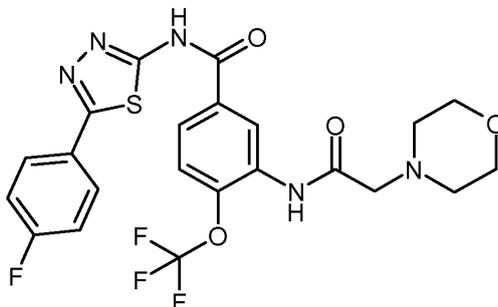
- 5 A una solución del compuesto del intermedio 21 (150 mg, 0,43 mmol) y 5-(2-metilfenil)-1,3,4-tiadiazol-2-amina (165 mg, 0,86 mmol, 2 equiv.) en DMF (2 ml) se añadió hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tripirrolidinofosfonio (PYBOP, 448 mg, 0,86 mmol, 2 equiv.) y diisopropiletamina (0,38 ml, 2,15 mmol, 5 equiv.). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 días, después se trituró con etanol y agua y se agitó durante 15 minutos. El precipitado se recogió por filtración y se secó a presión reducida. La purificación por HPLC (procedimiento 2) produjo 10,3 mg (5 % del teórico) del compuesto del título.

RMN 1H (500 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 2,54 (s, 3H), 2,56 -2,61 (m, 4H), 3,24 (s, 2 H), 3,63 -3,68 (m, 4H), 7,34 -7,39 (m, 1H), 7,40 -7,46 (m, 2H), 7,65 (d, 1H), 7,71 (d, 1H), 8,02 (dd, 1H), 8,95 (d, 1H), 9,93 (s, 1H), 13,34 (s, 1H).

CL-EM (Procedimiento 4): $T_r = 1,22$ min; EM (IENpos): $m/z = 522$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 99

- 15 N-[5-(4-fluorofenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]-3-[(morfolin-4-ilacetil)amino]-4-(trifluorometoxi)benzamida



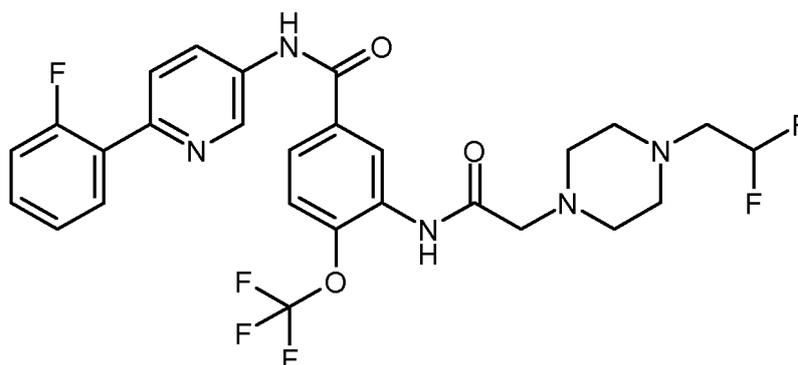
- 20 A una solución del compuesto del intermedio 21 (150 mg, 0,43 mmol) y 5-(4-fluorofenil)-1,3,4-tiadiazol-2-amina (151 mg, 0,78 mmol, 1,8 equiv.) en DMF (1,9 ml) se añadió hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tripirrolidinofosfonio (PYBOP, 448 mg, 0,86 mmol, 2 equiv.) y diisopropiletamina (0,38 ml, 2,15 mmol, 5 equiv.). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Después de la filtración, la purificación por HPLC (procedimiento 2) produjo 133 mg (59 % del teórico) del compuesto del título.

RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 2,56 -2,63 (m, 4H), 3,24 (s, 2 H), 3,62 -3,69 (m, 4H), 7,35 -7,44 (m, 2H), 7,62 -7,68 (m, 1H), 7,99 -8,09 (m, 3H), 8,94 (d, 1H), 9,93 (s, 1H), 13,43 (s, 1H).

CL-EM (Procedimiento 3): $T_r = 0,77$ min; EM (IENpos): $m/z = 526$ $[M+H]^+$.

- 25 **Ejemplo 100**

3-([4-(2,2-difluoroetil)piperazin-1-il]acetil)amino)-N-[6-(2-fluorofenil)piridin-3-il]-4-(trifluorometoxi)benzamida



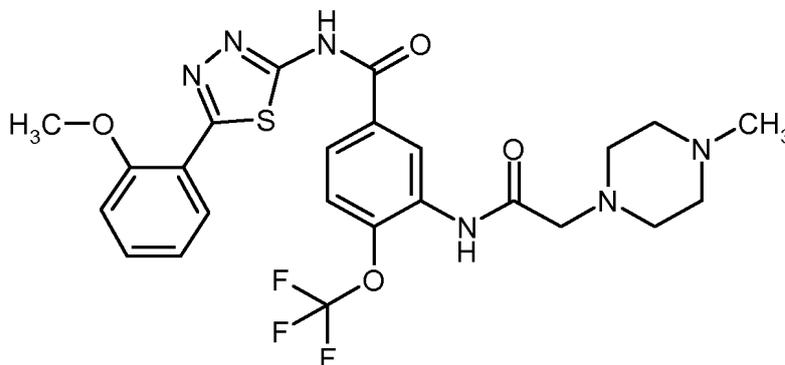
5 A una suspensión de 102 mg (0,22 mmol) del compuesto del intermedio 14 en 1,3 ml de DMF se añadieron 0,06 ml de trietilamina (0,44 mmol, 2 equiv.), 0,06 ml de 1-(2,2-difluoroetil)piperazina (0,44 mmol, 2 equiv.) y 7,0 mg de yoduro potásico (0,04 mmol, 0,2 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Después de la filtración, la purificación por HPLC (procedimiento 2) produjo 71,3 mg (54 % del teórico) del compuesto del título.

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 2,55 -2,67 (m, 8H), 2,75 (dt, 2H), 3,22 (s, 2 H), 6,14 (tt, 1H), 7,27 -7,39 (m, 2H), 7,41 -7,52 (m, 1H), 7,66 (dd, 1H), 7,79 -7,90 (m, 2H), 7,91 -8,01 (m, 1H), 8,30 (dd, 1H), 8,82 (d, 1H), 9,06 (d, 1H), 9,91 (s, 1H), 10,72 (s, 1H).

10 CL-EM (Procedimiento 3): T_r = 1,37 min; EM (IENpos): m/z = 582 [M+H]⁺.

Ejemplo 101

N-[5-(2-metoxifenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]-3-[[4-metilpiperazin-1-il]acetil]amino]-4-(trifluorometoxi)benzamida



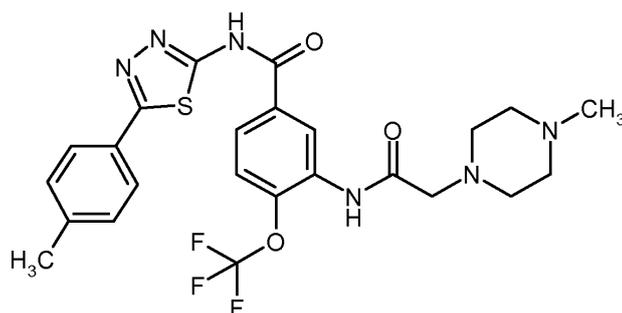
15 A una solución del compuesto del intermedio 112 (150 mg, 0,32 mmol) y 5-(2-metoxifenil)-1,3,4-tia-diazol-2-amina (133 mg, 0,64 mmol, 2 equiv.) en DMF (2 ml) se añadió hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tripirrolidinofosfonio (PYBOP, 334 mg, 0,64 mmol, 2 equiv.) y diisopropiletamina (0,28 ml, 1,60 mmol, 5 equiv.). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche, después se trituró con 20 ml de una mezcla 9/1 de agua y etanol. El precipitado se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó a presión reducida a 50 °C. El material restante se trituró con 2 ml de DMSO. El precipitado se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó a presión reducida a 50 °C. Se obtuvieron 72 mg (40 % del teórico).

20 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 2,21 (s, 3H), 2,32 -2,47 (m, 4H), 2,56 -2,69 (m, 4H), 3,23 (s, 2 H), 4,04 (s, 3H), 7,15 (t, 1H), 7,29 (d, 1H), 7,50 -7,57 (m, 1H), 7,64 (dd, 1H), 8,02 (dd, 1H), 8,30 (dd, 1H), 9,01 (d, 1H), 9,95 (s, 1H), 13,09 (s, 1H).

CL-EM (Procedimiento 3): T_r = 0,78 min; EM (IENpos): m/z = 551 [M+H]⁺.

25 Ejemplo 102

N-[5-(4-metilfenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]-3-[[4-metilpiperazin-1-il]acetil]amino]-4-(trifluorometoxi)benzamida



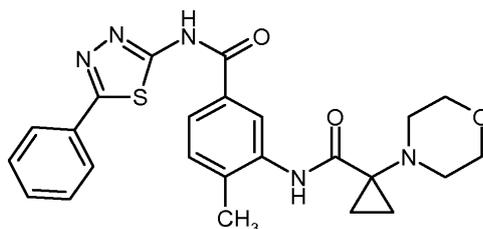
5 A una solución del compuesto del intermedio 112 (265 mg, 0,67 mmol) y 5-(4-metilfenil)-1,3,4-tiadiazol-2-amina (255 mg, 1,33 mmol, 2 equiv.) en DMF (3 ml) se añadió hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tripirrolidinofosfonio (PYBOP, 693 mg, 1,33 mmol, 2 equiv.) y diisopropiletilamina (0,58 ml, 3,33 mmol, 5 equiv.). El precipitado se recogió por filtración y se secó a presión reducida a 50 °C. El material restante se trituró con 2,5 ml de DMSO. El precipitado se recogió por filtración y se secó a presión reducida a 50 °C. Se obtuvieron 83,6 mg (23 % del teórico) del compuesto del título.

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 2,28 (s, 3H), 2,38 (s, 3H), 2,47 -2,58 (m, 4H), 2,60 -2,70 (m, 4H), 3,25 (s, 2 H), 7,32 -7,38 (m, 2H), 7,63 (dd, 1H), 7,82 -7,89 (m, 2H), 8,01 (dd, 1H), 8,96 (d, 1H), 9,93 (s, 1H), 12,85 (s, 1H).

10 CL-EM (Procedimiento 1): T_r = 1,04 min; EM (IENpos): m/z = 535 [M+H]⁺.

Ejemplo 103

4-metil-3-((1-(morfolin-4-il)ciclopropil)carbonil)amino)-N-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-il)benzamida



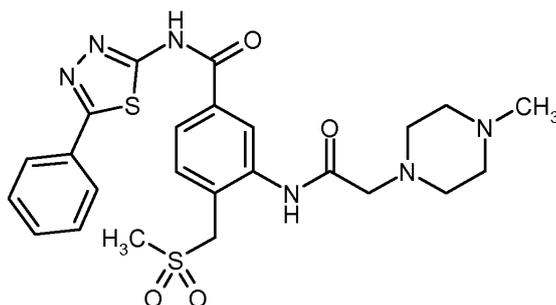
15 A una solución del compuesto del intermedio 82 (150 mg, 0,49 mmol) y 5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-amina (105 mg, 0,59 mmol, 1,2 equiv.) en DMF (1,8 ml) se añadió hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tripirrolidinofosfonio (PYBOP, 513 mg, 0,99 mmol, 2 equiv.) y diisopropiletilamina (0,34 ml, 1,97 mmol, 4 equiv.). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se añadieron hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tripirrolidinofosfonio (PYBOP, 513 mg, 0,99 mmol, 2 equiv.) y diisopropiletilamina (0,34 ml, 1,97 mmol, 4 equiv.) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Después de la filtración, la purificación por HPLC (1. procedimiento 2; 2. Waters Autopurificationsystem, columna: XBrigde C18, 5 μm, 100 x 30 mm, disolvente: gradiente de agua/acetonitrilo + amoniaco al 0,2 % (32 %), tasa: 70 ml/min, temperatura: temperatura ambiente) produjo 5,5 mg (2 % del teórico) del compuesto del título.

20 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,08 -1,28 (m, 4H), 2,40 (s, 3H), 3,66 -3,80 (m, 4H), 7,41 (d, 1H), 7,47 -7,59 (m, 3H), 7,86 (dd, 1H), 7,91 -8,01 (m, 2H), 8,62 -8,71 (m, 1H), 10,11 (s, 1H), 13,10 (s, 1H).

25 CL-EM (Procedimiento 4): T_r = 1,25 min; EM (IENpos): m/z = 464 [M+H]⁺.

Ejemplo 104

3-[[4-metilpiperazin-1-il)acetil]amino]-4-[(metilsulfonyl)metil]-N-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-il)benzamida



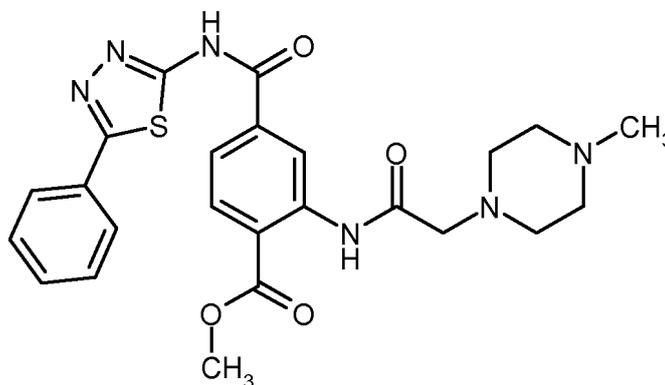
A una suspensión de 150 mg (0,32 mmol) del compuesto del intermedio 97 en 1,7 ml de DMF se añadieron 0,09 ml de trietilamina (0,65 mmol, 2 equiv.), 0,07 ml de 1-metilpiperazina (0,65 mmol, 2 equiv.) y 11 mg de yoduro potásico (0,07 mmol, 0,2 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Después de concentración, los sólidos restantes se trituraron después con 10 ml de etanol y 10 ml de agua y se agitaron durante 30 minutos. El precipitado se retiró por filtración, se lavó con etanol y se secó a presión reducida para producir 98,0 mg (55 % del teórico) del compuesto del título.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 2,30 (s, 3H), 2,55 -2,71 (m, 8H), 3,05 (s, 3H), 3,19 (s, 2 H), 4,66 (s, 2 H), 7,51 -7,57 (m, 3H), 7,63 (d, 1H), 7,95 -7,99 (m, 2H), 8,01 (dd, 1H), 8,50 (d, 1H), 9,87 (s, 1H).

CL-EM (Procedimiento 4): T_r = 0,84 min; EM (IENpos): m/z = 529 [M+H]⁺.

10 Ejemplo 105

2-[[[4-metilpiperazin-1-il)acetil]amino]-4-[(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-il)carbamoi]benzoato de metilo



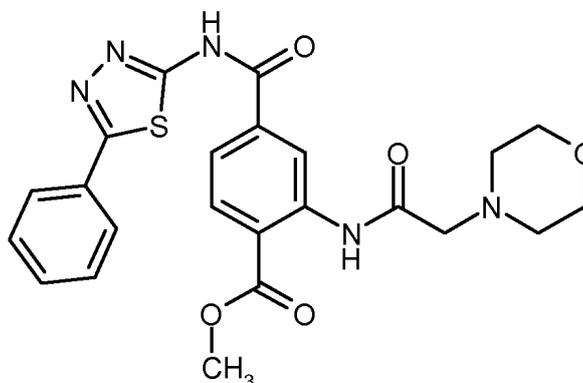
A una suspensión de 2,00 g (4,64 mmol) del compuesto del intermedio 99 en 25 ml de DMF se añadieron 0,97 ml de trietilamina (6,96 mmol, 1,5 equiv.), 0,77 ml de 1-metilpiperazina (6,96 mmol, 1,5 equiv.) y 119 mg de yoduro potásico (0,72 mmol, 0,16 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche, después se vertió en 100 ml de una mezcla 5/1 de etanol y agua y se agitó durante 15 minutos. El precipitado se retiró por filtración, se lavó con agua y se secó a presión reducida para producir 1,51 g (65 % del teórico) del compuesto del título.

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 2,31 (s, 3H), 2,56 -2,66 (m, 8H), 3,22 (s, 2 H), 3,94 (s, 3H), 7,48 -7,58 (m, 3H), 7,88 -7,99 (m, 3H), 8,09 (d, 1H), 9,30 (d, 1H), 11,72 (s, 1H), 12,81 (s, 1H).

CL-EM (Procedimiento 3): T_r = 0,71 min; EM (IENpos): m/z = 495 [M+H]⁺.

Ejemplo 106

2-[[[morfolin-4-ilacetil]amino]-4-[(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-il)carbamoi]benzoato de metilo

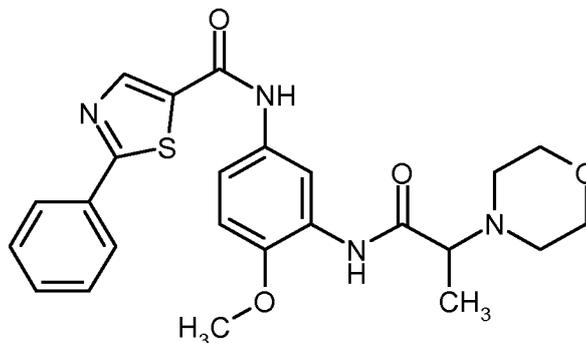


A una suspensión de 2,00 g (4,64 mmol) del compuesto del intermedio 99 en 25 ml de DMF se añadieron 0,97 ml de trietilamina (6,96 mmol, 1,5 equiv.), 0,61 ml de morfolina (6,96 mmol, 1,5 equiv.) y 119 mg de yoduro potásico (0,72 mmol, 0,16 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche, después se vertió en 100 ml de una mezcla 5/1 de etanol y agua y se agitó durante 15 minutos. El precipitado se retiró por filtración, se lavó con agua y se secó a presión reducida para producir 1,44 g (59 % del teórico) del compuesto del título.

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 2,54 -2,61 (m, 4H), 3,21 (s, 2 H), 3,70 -3,78 (m, 4H), 3,94 (s, 3H), 7,47 -7,57 (m, 3H), 7,88 -8,00 (m, 3H), 8,09 (d, 1H), 9,32 (d, 1H), 11,84 (s, 1H), 13,48 (s, 1H).
CL-EM (Procedimiento 3): T_r = 0,70 min; EM (IENpos): m/z = 482 [M+H]⁺.

Ejemplo 107

5 N-(4-metoxi-3-[[2-(morfolin-4-il)propanoíl]amino]fenil)-2-fenil-1,3-tiazol-5-carboxamida



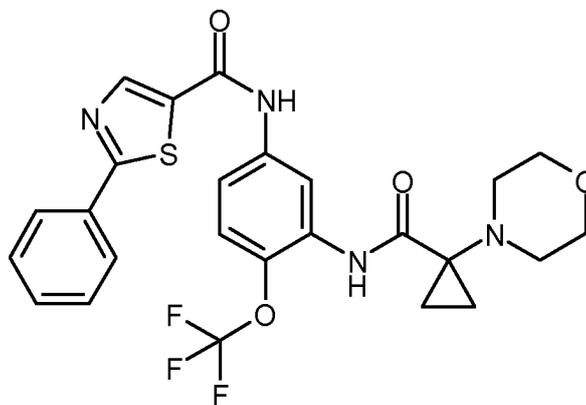
A una solución del compuesto del intermedio 102 (169 mg, 407 μmol) en DMF (1,75 ml) se añadieron morfolina (53,1 μl, 610 μmol), yoduro potásico (10,5 mg, 63,0 μmol) y trietilamina (85,0 μl, 610 μmol). La mezcla se agitó durante una noche a temperatura ambiente. Se añadió agua a la mezcla y esta se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Procedimiento 2) para producir el producto deseado 107 (11,7 mg, 6 %).

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,20 (d, 3H), 3,32 (m, 1 H), 3,64 -3,72 (m, 4H), 3,90 (s, 3H), 7,06 (d, 1H), 7,44 -7,55 (m, 4H), 7,78 -7,85 (m, 2H), 8,49 (s, 1H), 8,71 (d, 1H), 9,90 (s, 1H), 10,66 (s, 1H).

CL-EM (Procedimiento 4): T_r = 1,05 min; EM (IENpos): m/z = 467 [M+H]⁺.

15 Ejemplo 108

N-[3-((1-(morfolin-4-il)ciclopropil)carbonil)amino)-4-(trifluorometoxi)fenil]-2-fenil-1,3-tiazol-5-carboxamida



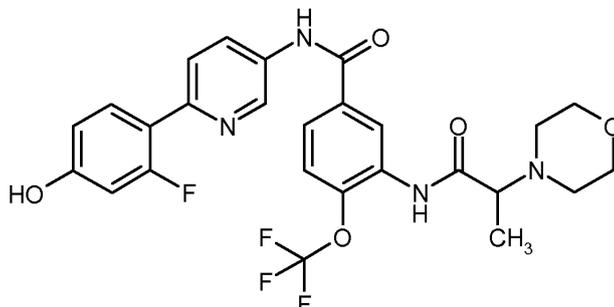
Se trató clorhidrato del ácido 1-(morfolin-4-il)ciclopropanocarboxílico (intermedio 44, 67 mg, 324 μmol) con diisopropiletilamina (188 μl, 1,08 mmol). Posteriormente, se añadió una solución del compuesto del intermedio 104 (82 mg, 216 μmol) en DMF (1,5 ml) y hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tripirrolidinofosfonio (PYBOP, 169 mg, 324 μmol). La mezcla de reacción se agitó durante una noche a 50 °C. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadieron 0,75 equiv. más de diisopropiletilamina y 1,5 equiv. de clorhidrato del ácido 1-(morfolin-4-il)ciclopropanocarboxílico. La mezcla se agitó durante una noche a 80 °C. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadieron 1,0 equiv. de diisopropiletilamina, 1,5 equiv. de clorhidrato del ácido 1-(morfolin-4-il)ciclopropanocarboxílico y 1,5 equiv. de PYBOP. La mezcla se agitó de nuevo a 50 °C durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo tres veces con DCM. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre a un filtro de silicio y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida y adicionalmente por TLC preparativa para proporcionar el compuesto deseado 108 (12,5 mg, 10 %).

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,10 -1,19 (m, 2H), 1,24 -1,32 (m, 2H), 2,40 -2,51 (m, 4H), 3,67 -3,70 (m, 4H), 7,56 (d, 4H), 7,64 -7,73 (m, 1H), 7,97 -8,09 (m, 2H), 8,72 (s, 1H), 8,75 -8,81 (m, 1H), 10,41 -10,51 (m, 1H), 10,64 -10,74 (m, 1H).

CL-EM (Procedimiento 4): $T_r = 1,43$ min; EM (IENpos): $m/z = 533$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 109

N-[6-(2-fluoro-4-hidroxifenil)piridin-3-il]-3-[[2-(morfolin-4-il)propanoil]amino]-4-(trifluorometoxi)benzamida



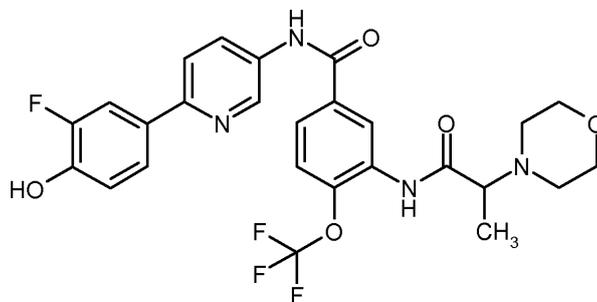
- 5 Se burbujó argón a través de una suspensión del compuesto del intermedio 109 (198 mg, 419 μ mol), ácido 2-fluoro-4-hidroxifenilborónico (98,0 mg, 628 μ mol) y carbonato potásico (116 mg, 837 μ mol) en 1,2-dimetoxietano (3,26 ml) y agua (1,1 ml) durante varios minutos. Después de esto, se añadió dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenopaladio (II) (153 mg, 209 μ mol) a la mezcla, el tubo se cerró herméticamente y la mezcla de reacción se agitó durante una noche a 90 °C. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con agua y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$ y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Procedimiento 2) para proporcionar el compuesto del título 109 (34,3 mg, 23 %).

10 RMN 1H (300 MHz, $DMSO-d_6$): δ [ppm]= 1,23 (d, 3H), 2,56 (d, 4H), 3,37 -3,48 (m, 1H), 3,65 -3,67 (m, 4H), 6,68 -6,81 (m, 2H), 7,66 (d, 1H), 7,86 (d, 1H), 8,05 (t, 1H), 8,22 (d, 1H), 8,35 (d, 1H), 8,75 (d, 1H), 9,00 (d, 1H), 10,06 (s, 1H), 10,81 (s, 1H), 14,28 (s, 1H).

15 CL-EM (Procedimiento 4): $T_r = 1,27$ min; EM (IENneg): $m/z = 547$ $[M-H]^-$.

Ejemplo 110

N-[6-(3-fluoro-4-hidroxifenil)piridin-3-il]-3-[[2-(morfolin-4-il)propanoil]amino]-4-(trifluorometoxi)benzamida



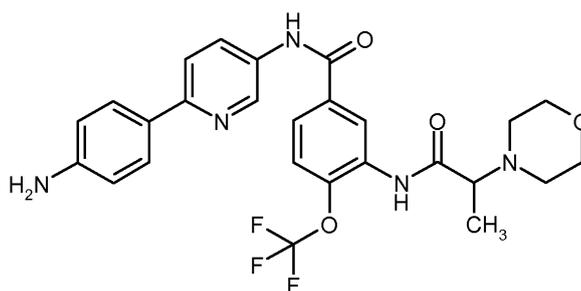
- 20 El compuesto del título se preparó de manera análoga a la descrita en el ejemplo 109, partiendo de 198 mg (419 μ mol) del intermedio 109 y 97,9 mg (628 μ mol) de ácido 3-fluoro-4-hidroxifenilborónico. Se obtuvieron 32,2 mg (16 %) del compuesto deseado 110.

25 RMN 1H (300 MHz, $DMSO-d_6$): δ [ppm] = 1,23 (d, 3H), 2,53 -2,60 (m, 4H), 3,35 -3,47 (m, 1H), 3,65 -3,67 (m, 4H), 6,93 -7,08 (m, 1H), 7,20 -7,44 (m, 1H), 7,62 -7,68 (m, 1H), 7,72 -7,77 (m, 1H), 7,82 -1,93 (m, 3H), 8,15 -8,26 (m, 1H), 8,73 (d, 1H), 8,93 (d, 1H), 10,03 (s, 1H), 10,63 (s, 1H).

CL-EM (Procedimiento 4): $T_r = 0,98$ min; EM (IENneg): $m/z = 547$ $[M-H]^-$.

Ejemplo 111

N-[6-(4-aminofenil)piridin-3-il]-3-[[2-(morfolin-4-il)propanoil]amino]-4-(trifluorometoxi)benzamida



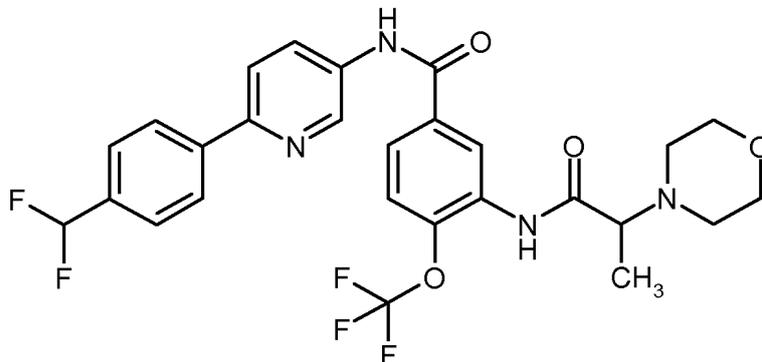
Se burbujeó argón a través de una suspensión del compuesto del intermedio 109 (210 mg, 444 μmol), ácido 4-aminofenilborónico (91,2 mg, 666 μmol) y carbonato potásico (123 mg, 888 μmol) en 1,2-dietoxietano (3,46 ml) y agua (1,1 ml) durante varios minutos. Después de esto, se añadió complejo de dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenopaladio (II)-DCM (36,3 mg, 44 μmol) a la mezcla, el tubo se cerró herméticamente y la mezcla de reacción se agitó durante una noche a 90 °C. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con agua y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO_4 y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título 111 (30,8 mg, 13 %).

- 5
- 10 RMN ^1H (300 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1,23 (d, 3H), 2,54 -2,61 (m, 4H), 3,37 -3,48 (m, 1H), 3,62 -3,71 (m, 4H), 5,37 (s, 2 H), 6,61 -6,65 (m, 2H), 7,58 -7,70 (m, 1H), 7,73 -7,88 (m, 4H), 8,12 -8,18 (m, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,82 -8,92 (m, 1H), 9,96 -10,08 (m, 1H), 10,54 (s, 1H).

CL-EM (Procedimiento 4): T_r = 0,82 min; EM (IENneg): m/z = 528 [M-H].

Ejemplo 112

- 15 N-[6-[4-(difluorometil)fenil]piridin-3-il]-3-[[2-(morfolin-4-il)propanoil]amino]-4-(trifluorometoxi)benzamida



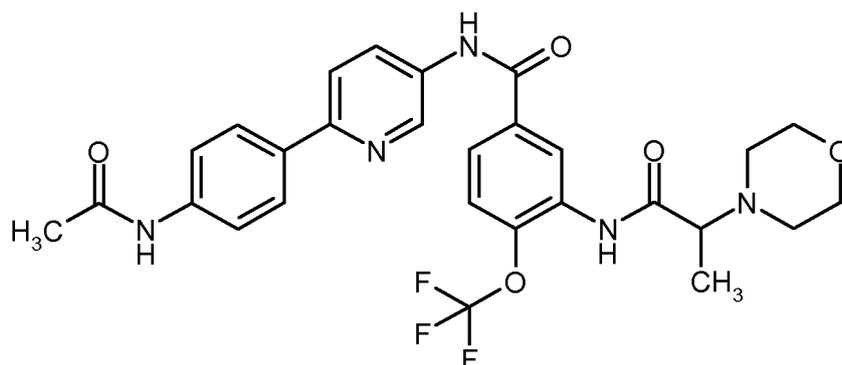
El compuesto del título se preparó de manera análoga a la descrita en el ejemplo 111 partiendo de 197 mg (417 μmol) del compuesto del intermedio 109 y 107 mg (626 μmol) de ácido 4-difluorometilfenilborónico. Se obtuvieron 29,7 mg (30 %) del compuesto deseado 112.

- 20 RMN ^1H (300 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1,23 (d, 3H), 2,54 -2,58 (m, 4H), 3,36 -3,49 (m, 1H), 3,65 -3,68 (m, 4H), 7,10 (s, 1H), 7,63 -7,70 (m, 3H), 7,82 -7,91 (m, 1H), 8,09 (s, 1H), 8,22 (d, 2H), 8,29 -8,36 (m, 1H), 8,75 (d, 1H), 9,04 (d, 1H), 10,04 (s, 1H), 10,72 (s, 1H).

CL-EM (Procedimiento 4): T_r = 1,18 min; EM (IENpos): m/z = 563 [M-H].

Ejemplo 113

- 25 N-[6-(4-acetamidofenil)piridin-3-il]-3-[[2-(morfolin-4-il)propanoil]amino]-4-(trifluorometoxi)benzamida



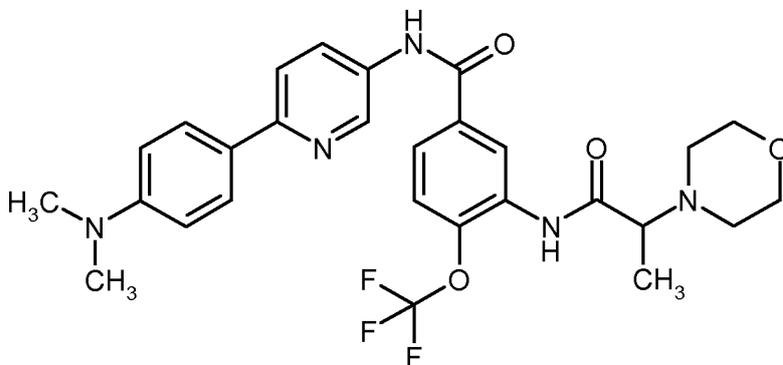
5 Se burbujeó argón a través de una suspensión del compuesto del intermedio 109 (150 mg, 317 μmol), ácido [4-(acetilamino)fenil]borónico (85,2 mg, 476 μmol) y carbonato potásico (87,7 mg, 634 μmol) en 1,2-dietoxietano (2,47 ml) y agua (429 μl) durante varios minutos. Después de esto, se añadió dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenopaladio (II) (116 mg, 159 μmol) a la mezcla, el tubo se cerró herméticamente y la mezcla de reacción se agitó durante una noche a 90 °C. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se filtró sobre una capa de Celite. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó por HPLC preparativa (procedimiento 5) y TLC preparativa para proporcionar el compuesto del título 113 (16,7 mg, 9,2 %).

10 RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 1,23 (d, 3H), 2,07 (s, 3H), 2,54 -2,59 (m, 4H), 3,36 -3,45 (m, 1H), 3,65 -3,68 (m, 4H), 7,61 -7,72 (m, 3H), 7,81 -7,88 (m, 1H), 7,91 -7,95 (m, 1H), 7,98 -8,05 (m, 2H), 8,21 -8,27 (m, 1H), 8,71 -8,76 (m, 1H), 8,93 -8,98 (m, 1H), 10,00 -10,08 (m, 2H), 10,61 -10,69 (m, 1H).

CL-EM (Procedimiento 4): T_r = 0,91 min; EM (IENneg): m/z = 570 [M-H].

Ejemplo 114

N-{6-[4-(dimetilamino)fenil]piridin-3-il}-3-[[2-(morfolin-4-il)propanoil]amino]-4-(trifluorometoxi)benzamida



15 Se burbujeó argón a través de una suspensión del compuesto del intermedio 109 (218 mg, 461 μmol), ácido [4-(dimetilamino)fenil]borónico (114 mg, 692 μmol) y carbonato potásico (191 mg, 1,38 mmol) en 1,2-dimetoxietano (3,6 ml) y agua (360 μl) durante varios minutos. Después de esto, se añadió complejo de dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenopaladio (II)-DCM (37,6 mg, 46 μmol) a la mezcla, el tubo se cerró herméticamente y la mezcla de reacción se agitó durante una noche a 90 °C. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa (procedimiento 5) para proporcionar el compuesto del título 114 (134 mg, 230 μmol , 50 %).

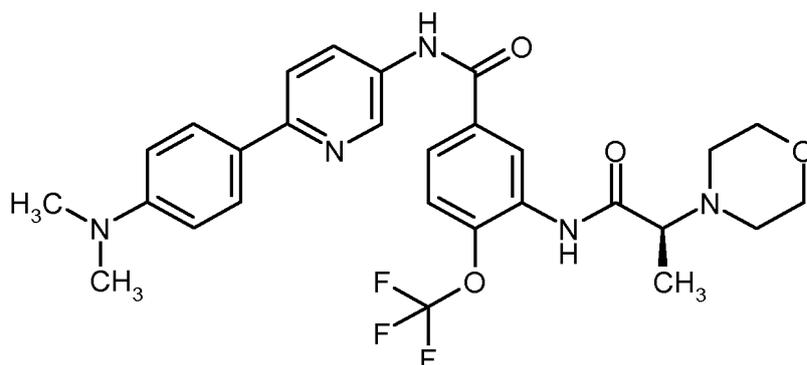
20 RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 1,23 (d, 3H), 2,52 -2,61 (m, 4H), 2,97 (s, 6H), 3,39 (c, 1H), 3,65 -3,68 (m, 4H), 6,77 -6,82 (m, 2H), 7,45 -7,70 (m, 1H), 7,82 -7,86 (m, 2H), 7,91 -7,94 (m, 2H), 8,14 -8,24 (m, 1H), 8,73 (d, 1H), 8,89 (d, 1H), 10,04 (s, 1H), 10,58 (s, 1H).

25 CL-EM (Procedimiento 4): T_r = 1,36 min; EM (IENpos): m/z = 558 [M+H] $^+$.

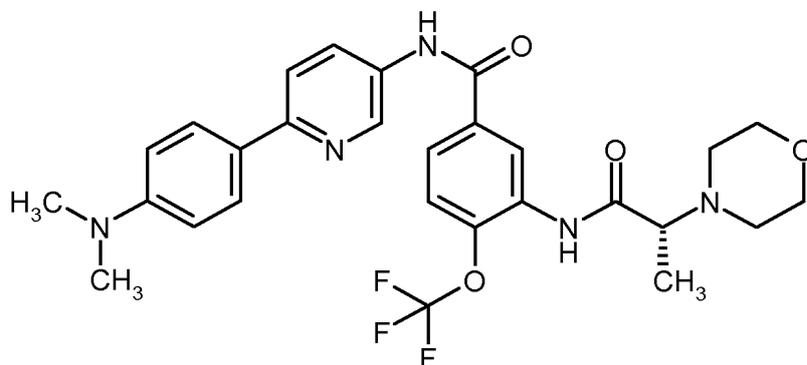
Ejemplo 115

N-{6-[4-(dimetilamino)fenil]piridin-3-il}-3-[[2(S)-2-(morfolin-4-il)propanoil]amino]-4-(trifluorometoxi)benzamida o

N-{6-[4-(dimetilamino)fenil]piridin-3-il}-3-[[2(R)-2-(morfolin-4-il)propanoil]amino]-4-(trifluorometoxi)benzamida



o



5 Una muestra de N-{6-[4-(dimetilamino)fenil]piridin-3-il}-3-[[2-(morfolin-4-il)propanoil]amino]-4-(trifluorometoxi)benzamida racémica (preparada como se ha descrito en el ejemplo 114, 70 mg, 126 μmol) se separó usando HPLC quiral (sistema: Agilent Prep 1200, columna: Chiralpak IC, 5 μm , 250 x 20 mm, disolvente: 50:50 de hexano/acetato de etilo (v/v)) para dar el primer enantiómero de elusión de N-{6-[4-(dimetilamino)fenil]piridin-3-il}-3-[[2-(morfolin-4-il)propanoil]amino]-4-(trifluorometoxi)benzamida (16 mg, 21 % del racemato).

10 RMN ^1H (300 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1,23 (d, 3H), 2,52 -2,61 (m, 4H), 2,97 (s, 6H), 3,39 (c, 1H), 3,65 -3,68 (m, 4H), 6,77 -6,82 (m, 2H), 7,45 -7,70 (m, 1H), 7,82 -7,86 (m, 2H), 7,91 -7,94 (m, 2H), 8,14 -8,24 (m, 1H), 8,73 (d, 1H), 8,89 (d, 1H), 10,04 (s, 1H), 10,58 (s, 1H).

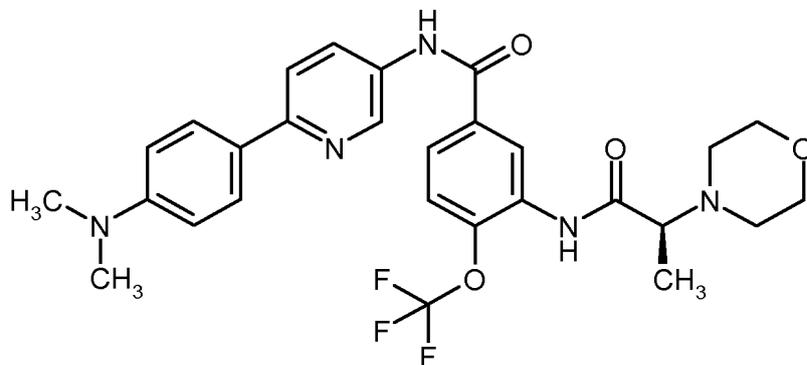
CL-EM (Procedimiento 4): T_r = 1,36 min; EM (IENpos): m/z = 558 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

HPLC quiral (sistema: Waters Alliance 2695 DAD 996 ESA: Corona, columna: Chiralpak IC, 3 μm , 100 x 4,6 mm, disolvente: 50:50 de hexano/acetato de etilo (v/v)): T_r = 7,50 min, Exceso enantiomérico 97,8 %.

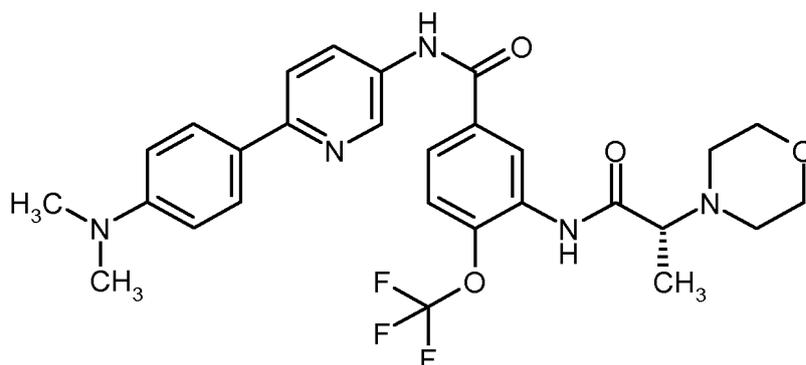
15 Ejemplo 116

N-{6-[4-(dimetilamino)fenil]piridin-3-il}-3-[[2(S)-2-(morfolin-4-il)propanoil]amino]-4-(trifluorometoxi)benzamida o

N-{6-[4-(dimetilamino)fenil]piridin-3-il}-3-[[2(R)-2-(morfolin-4-il)propanoil]amino]-4-(trifluorometoxi)benzamida



o



Una muestra de N-[6-(4-(dimetilamino)fenil)piridin-3-il]-3-[[2-(morfolin-4-il)propanoil]amino]-4-(trifluorometoxi)benzamida racémica (preparada como se ha descrito en el ejemplo 114, 70 mg, 126 μmol) se separó usando HPLC quiral (sistema: Agilent Prep 1200, columna: Chiralpak IC, 5 μm , 250 x 20 mm, disolvente: 50:50 de hexano/acetato de etilo (v/v)) para dar el segundo enantiómero de elusión de N-[6-(4-(dimetilamino)fenil)piridin-3-il]-3-[[2-(morfolin-4-il)propanoil]amino]-4-(trifluorometoxi)benzamida (12 mg, 16 % del racemato).

RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 1,23 (d, 3H), 2,52 -2,61 (m, 4H), 2,97 (s, 6H), 3,39 (c, 1H), 3,65 -3,68 (m, 4H), 6,77 -6,82 (m, 2H), 7,45 -7,70 (m, 1H), 7,82 -7,86 (m, 2H), 7,91 -7,94 (m, 2H), 8,14 -8,24 (m, 1H), 8,73 (d, 1H), 8,89 (d, 1H), 10,04 (s, 1H), 10,58 (s, 1H).

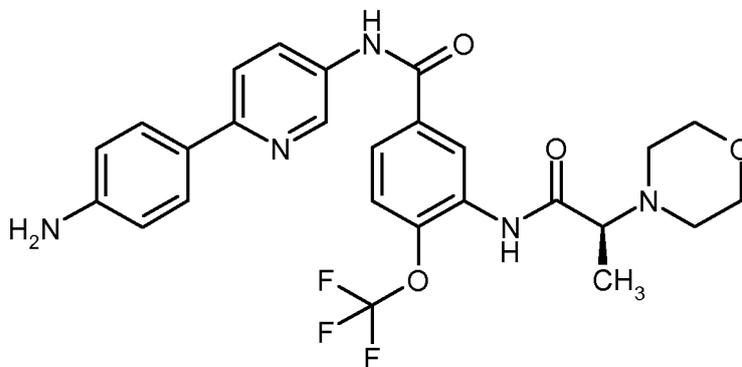
10 CL-EM (Procedimiento 4): T_r = 1,36 min; EM (IENpos): m/z = 558 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

HPLC quiral (sistema: Waters Alliance 2695 DAD 996 ESA: Corona, columna: Chiralpak IC, 3 μm , 100 x 4,6 mm, disolvente: 50:50 de hexano/acetato de etilo (v/v)): T_r = 8,14 min, Exceso enantiomérico 91,8 %.

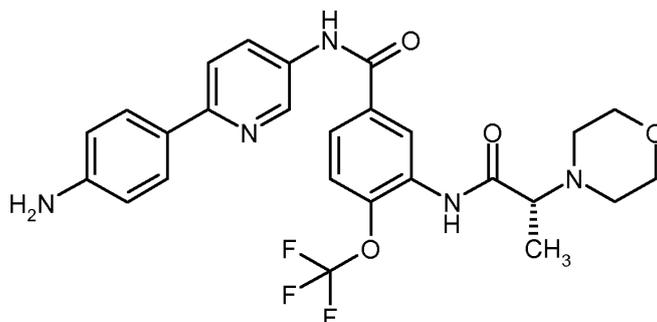
Ejemplo 117

N-[6-(4-aminofenil)piridin-3-il]-3-[[2(R)-2-(morfolin-4-il)propanoil]amino]-4-(trifluorometoxi)benzamida o

15 N-[6-(4-aminofenil)piridin-3-il]-3-[[2(S)-2-(morfolin-4-il)propanoil]amino]-4-(trifluorometoxi)benzamida



o



20 Una muestra de N-[6-(4-aminofenil)piridin-3-il]-3-[[2-(morfolin-4-il)propanoil]amino]-4-(trifluorometoxi)benzamida racémica (preparada como se ha descrito en el ejemplo 111, 111 mg, 209 μmol) se separó usando HPLC quiral (sistema: Agilent Prep 1200, columna: Chiralpak IC, 5 μm , 250 x 30 mm, disolvente: 50:50:0,1 de etanol/metanol/dietilamina (v/v/v)) para dar el primer enantiómero de elusión de N-[6-(4-aminofenil)piridin-3-il]-3-[[2-(morfolin-4-il)propanoil]amino]-4-(trifluorometoxi)benzamida (40 mg, 36 % del racemato) que se purificó de nuevo por

HPLC preparativa para obtener el enantiómero puro deseado (18 mg, 16 % del racemato).

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,23 (d, 3H), 2,54 -2,58 (m, 4H), 3,37 -3,48 (m, 1H), 3,62 -3,71 (m, 4H), 5,37 (s, 2 H), 6,63 (d, 2H), 7,58 -7,70 (m, 1H), 7,73 -7,88 (m, 4H), 8,12 -8,18 (m, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,82 -8,92 (m, 1H), 9,96 -10,08 (m, 1H), 10,54 (s, 1H).

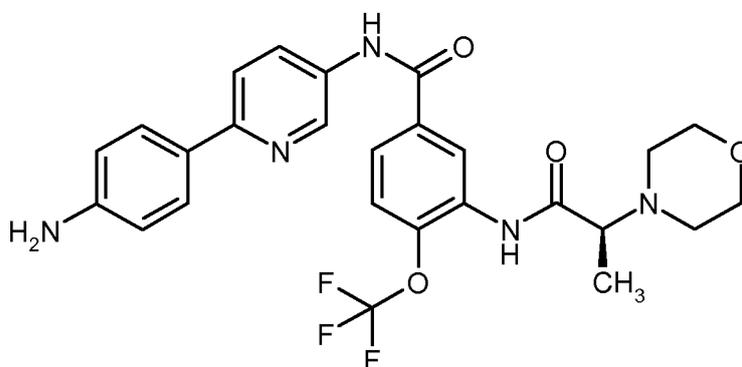
5 Rotación óptica (Procedimiento 6): [α] = -4,1 ° (c = 1,00, CHCl₃).

CL-EM (Procedimiento 4): T_r = 0,82 min; EM (IENneg): m/z = 528 [M-H].

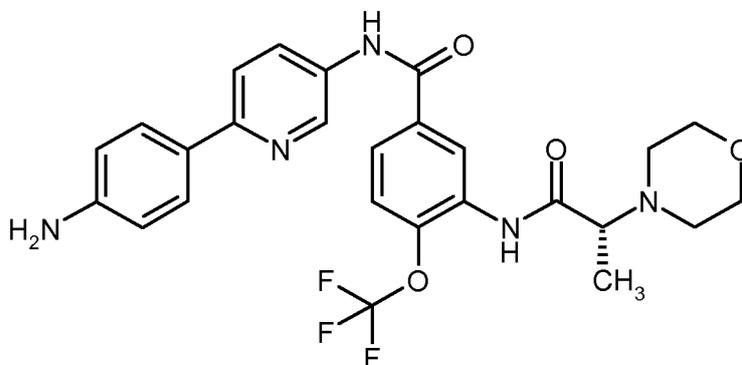
HPLC quiral (sistema: Waters Alliance 2695 DAD 996 ESA: Corona, columna: Chiralpak IC, 3 μm, 100 x 4,6 mm, disolvente: 50:50:0,1 de etanol/metanol/dietilamina (v/v/v)): T_r = 3,30 min, Exceso enantiomérico 93,4 %.

Ejemplo 118

10 N-[6-(4-aminofenil)piridin-3-il]-3-[[2R]-2-(morfolin-4-il)propanoil]amino}-4-(trifluorometoxi)benzamida o N-[6-(4-aminofenil)piridin-3-il]-3-[[2S]-2-(morfolin-4-il)propanoil]amino}-4-(trifluorometoxi)benzamida



o



15 Una muestra de N-[6-(4-aminofenil)piridin-3-il]-3-[[2-(morfolin-4-il)propanoil]amino}-4-(trifluorometoxi)benzamida racémica (preparada como se ha descrito en el 111, 111 mg, 209 μmol) se separó usando HPLC quiral (sistema: Agilent Prep 1200, columna: Chiralpak IC, 5 μm, 250 x 30 mm, disolvente: 50:50:0,1 de etanol/metanol/dietilamina (v/v/v)) para dar el segundo enantiómero de elución de N-[6-(4-aminofenil)piridin-3-il]-3-[[2-(morfolin-4-il)propanoil]amino}-4-(trifluorometoxi)benzamida (38 mg, 34 % del racemato) que se purificó de nuevo por HPLC preparativa (Procedimiento 2) para obtener el enantiómero puro deseado (28 mg, 25 % del racemato).

20 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,23 (d, 3H), 2,54 -2,58 (m, 4H), 3,37 -3,48 (m, 1H), 3,62 -3,71 (m, 4H), 5,37 (s, 2 H), 6,63 (d, 2H), 7,58 -7,70 (m, 1H), 7,73 -7,88 (m, 4H), 8,12 -8,18 (m, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,82 -8,92 (m, 1H), 9,96 -10,08 (m, 1H), 10,54 (s, 1H).

Rotación óptica (Procedimiento 6): [α] = + 3,4 ° (c = 1,00, CHCl₃).

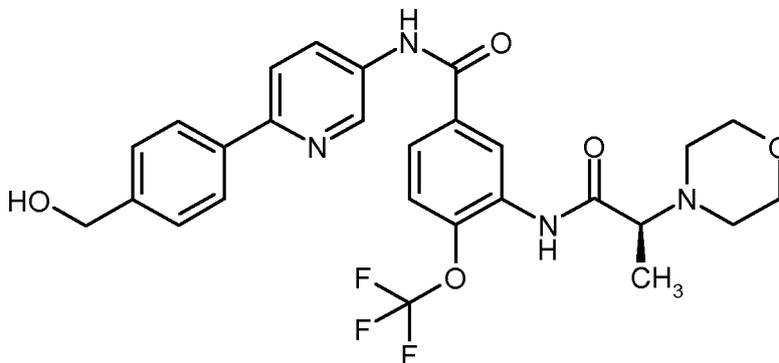
25 CL-EM (Procedimiento 4): T_r = 0,82 min; EM (IENneg): m/z = 528 [M-H].

HPLC quiral (sistema: Waters Alliance 2695 DAD 996 ESA: Corona, columna: Chiralpak IC, 3 μm, 100 x 4,6 mm, disolvente: 50:50:0,1 de etanol/metanol/dietilamina (v/v/v)): T_r = 4,85 min, Exceso enantiomérico 88,3 %.

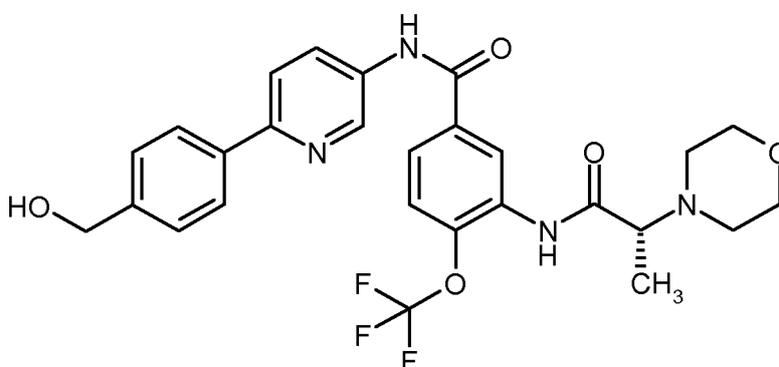
Ejemplo 119

N-[6-[4-(hidroximetil)fenil]piridin-3-il]-3-[[2S)-2-(morfolin-4-il)propanoil]amino}-4-(trifluorometoxi)benzamida o

N-{6-[4-(hidroximetil)fenil]piridin-3-il}-3-[[2(R)-2-(morfolin-4-il)propanoil]amino]-4-(trifluorometoxi)benzamida



o



- 5 Se burbujeó argón a través de una suspensión del compuesto del intermedio 109 (250 mg, 529 μmol), ácido [4-(hidroximetil)fenil]borónico (121 mg, 793 μmol) y carbonato potásico (146 mg, 1,06 mmol) en 1,2-dietoxietano (4,12 ml) y agua (714 μl) durante varios minutos. Después de esto, se añadió dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenopaladio (II) (193 mg, 264 μmol) a la mezcla, el tubo se cerró herméticamente y la mezcla de reacción se agitó durante una noche a 90 °C. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se filtró sobre una capa de Celite. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó por HPLC preparativa (procedimiento 5) para proporcionar el compuesto del título racémico (52,6 mg, 18,3 %). La mezcla racémica se separó usando HPLC quiral (sistema: Agilent Prep 1200, columna: Chiralpak IC, 5 μm , 250 x 30 mm, disolvente: 50:50:0,1 de etanol/metanol/dietilamina (v/v/v)) para dar el primer enantiómero de elusión de N-{6-[4-(hidroximetil)fenil]piridin-3-il}-3-[[2-(morfolin-4-il)propanoil]amino]-4-(trifluorometoxi)benzamida (14 mg, 27 % del racemato).

RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 1,23 (d, 3H), 2,54 -2,58 (m, 4H), 3,41 (c, 1H), 3,65 -3,68 (m, 4H), 4,55 (s, 2 H), 5,08 -5,48 (m, 1H), 7,41 -7,44 (m, 2H), 7,65 (d, 1H), 7,84 (d, 1H), 7,94 -8,11 (m, 3H), 8,27 (dd, 1H), 8,74 (d, 1H), 8,98 (d, 1H), 10,05 (s, 1H), 10,69 (s, 1H).

Rotación óptica (Procedimiento 6): $[\alpha] = -3,1^\circ$ ($c = 1,00$, CHCl_3).

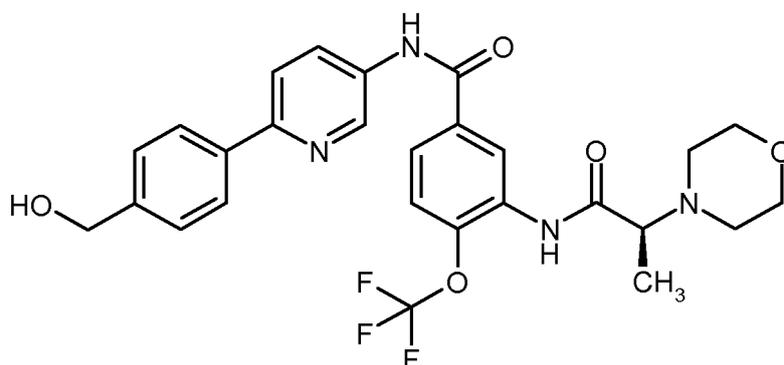
- 20 CL-EM (Procedimiento 4): $T_r = 0,91$ min; EM (IENpos): $m/z = 543$ [M-H].

HPLC quiral (sistema: Waters Alliance 2695 DAD 996 ESA: Corona, columna: Chiralpak IC, 3 μm , 100 x 4,6 mm, disolvente: 50:50:0,1 de etanol/metanol/dietilamina (v/v/v)): $T_r = 4,11$ min, Exceso enantiomérico 100 %.

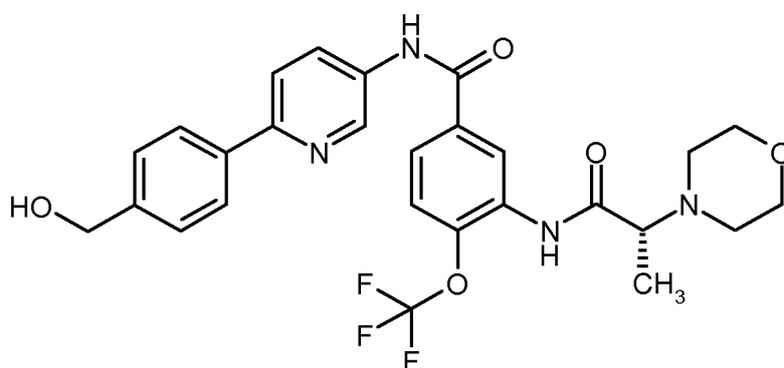
Ejemplo 120

N-{6-[4-(hidroximetil)fenil]piridin-3-il}-3-[[2(S)-2-(morfolin-4-il)propanoil]amino]-4-(trifluorometoxi)benzamida o

- 25 N-{6-[4-(hidroximetil)fenil]piridin-3-il}-3-[[2(R)-2-(morfolin-4-il)propanoil]amino]-4-(trifluorometoxi)benzamida



o



- 5 Se burbujó argón a través de una suspensión del compuesto del intermedio 109 (250 mg, 529 μmol), ácido [4-(hidroximetil)fenil]borónico (121 mg, 793 μmol) y carbonato potásico (146 mg, 1,06 mmol) en 1,2-dietoxietano (4,12 ml) y agua (714 μl) durante varios minutos. Después de esto, se añadió dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenopaladio (II) (193 mg, 264 μmol) a la mezcla, el tubo se cerró herméticamente y la mezcla de reacción se agitó durante una noche a 90 °C. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se filtró sobre una capa de Celite. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó por HPLC preparativa
- 10 (Procedimiento 5) para proporcionar el compuesto del título racémico (52,6 mg, 18,3 %). La mezcla racémica se separó usando HPLC quiral (sistema: Agilent Prep 1200, columna: Chiralpak IC, 5 μm , 250 x 30 mm, disolvente: 50:50:810,1 de etanol/metanol/dietilamina (v/v/v)) para dar el segundo enantiómero de elusión de N-{6-[4-(hidroximetil)fenil]piridin-3-il}-3-[[2-(morfolin-4-il)propanoil]amino]-4-(trifluorometoxi)benzamida (14 mg, 27 % del racemato).
- 15 RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 1,23 (d, 3H), 2,54 -2,58 (m, 4H), 3,41 (c, 1H), 3,65 -3,68 (m, 4H), 4,55 (s, 2 H), 5,08 -5,48 (m, 1H), 7,41 -7,44 (m, 2H), 7,65 (d, 1H), 7,84 (d, 1H), 7,94 -8,11 (m, 3H), 8,27 (dd, 1H), 8,74 (d, 1H), 8,98 (d, 1H), 10,05 (s, 1H), 10,69 (s, 1H).

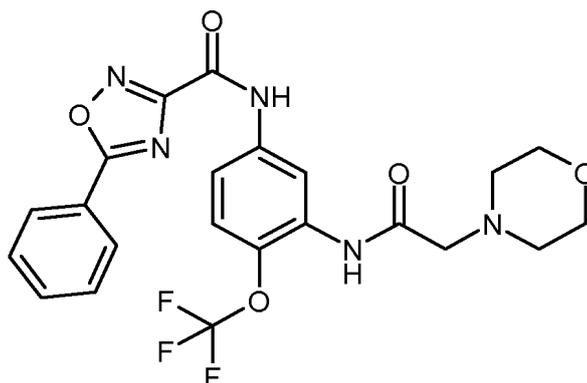
Rotación óptica (Procedimiento 6): $[\alpha] = +0,2^\circ$ (c = 1,00, CHCl_3).

CL-EM (Procedimiento 4): $T_r = 0,91$ min; EM (IENneg): m/z = 543 [M-H].

- 20 HPLC quiral (sistema: Waters Alliance 2695 DAD 996 ESA: Corona, columna: Chiralpak IC, 3 μm , 100 x 4,6 mm, disolvente: 50:50:0,1 de etanol/metanol/dietilamina (v/v/v)): $T_r = 5,43$ min, Exceso enantiomérico 94,9 %.

Ejemplo 121

N-{3-[(morfolin-4-il)acetil]amino}-4-(trifluorometoxi)fenil}-5-fenil-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida



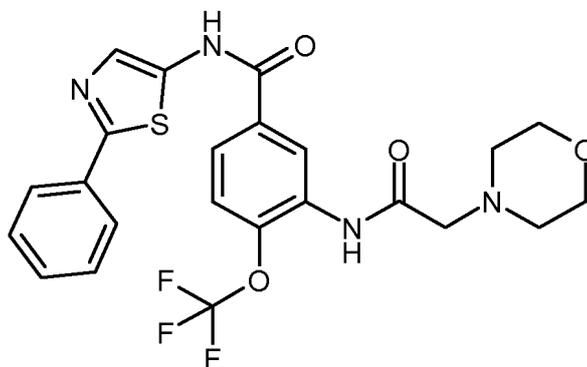
- 5 A una solución del compuesto del intermedio 32 (150 mg, 470 μmol) y ácido 5-fenil-1,2,4-oxadiazol-3-carboxílico (98,3 mg, 517 μmol) en DMF (3,0 ml) se añadieron hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tripirrolidinofosfonio (PYBOP, 367 mg, 705 μmol) y N,N-diisopropiletilamina (245 μl , 1,41 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante una noche a 60 °C. Después de enfriar a temperatura ambiente la mezcla se vertió en agua. El precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó a 60 °C a presión reducida. Después de la purificación por HPLC preparativa (Procedimiento 2) se obtuvo el compuesto del título 121 (21,6 mg, 9 %).

RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 2,53 -2,62 (m, 4H), 3,21 (s, 2 H), 3,56 -3,71 (m, 4H), 7,43 -7,56 (m, 1H), 7,63 -7,83 (m, 4H), 8,17 -8,29 (m, 2H), 8,76 (s, 1H), 9,83 (m, 1 H), 11,22 (m, 1H).

- 10 CL-EM (Procedimiento 4): T_r = 1,10 min; EM (IENpos): m/z = 492 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 122

3-[(morfolin-4-ilacetil)amino]-N-(2-fenil-1,3-tiazol-5-il)-4-(trifluorometoxi)benzamida



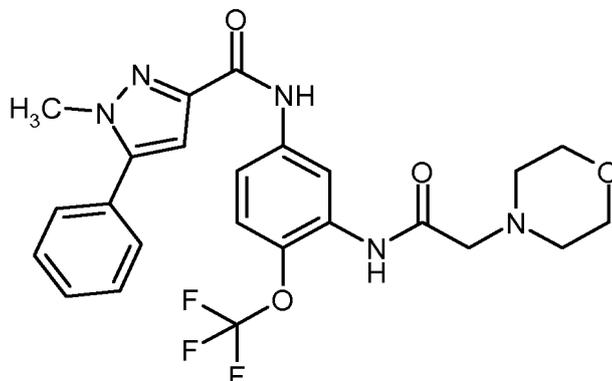
- 15 A una solución del compuesto del intermedio 21 (200 mg, 459 μmol) y 2-fenil-1,3-tiazol-5-amina (98,3 mg, 517 μmol) en DMF (1,8 ml) se añadieron hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tripirrolidinofosfonio (PYBOP, 359 mg, 689 μmol) y N,N-diisopropiletilamina (240 μl , 1,34 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla se vertió en agua. El precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó a 60 °C a presión reducida. El producto en bruto resultante se purificó por cristalización en DMSO para obtener el compuesto del título 122 (109 mg, 47 %).

- 20 RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 2,55 -2,62 (m, 4H), 3,24 (s, 2 H), 3,57 -3,69 (m, 4H), 7,42 -7,52 (m, 3H), 7,68 (d, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,87 -7,94 (m, 3H), 8,83 (s, 1H), 9,94 (s a, 1H), 11,99 (s, 1H).

CL-EM (Procedimiento 4): T_r = 1,15 min; EM (IENpos): m/z = 507 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 123

1-metil-N-{3-[(morfolin-4-ilacetil)amino]-4-(trifluorometoxi)fenil}-5-fenil-1H-pirazol-3-carboxamida



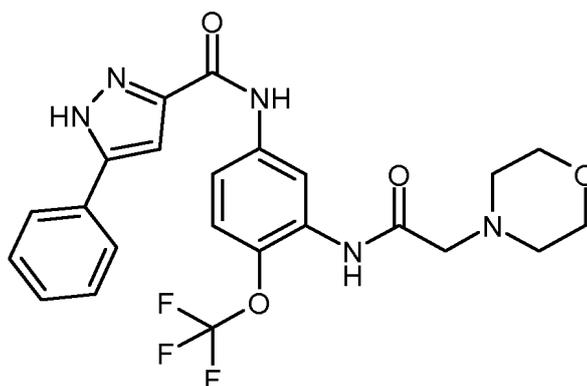
5 Una solución del compuesto del intermedio 32 (150 mg, 470 μmol) y ácido 1-metil-5-fenil-1H-pirazol-3-carboxílico (114 mg, 564 μmol) en DMF (3,0 ml) se trató con una solución al 50 % de 2,4,6-trióxido de 2,4,6-tripropil-1,3,5,2,4,6-trioxatrisfosfinano (T3P) en DMF (164 μl , 1,41 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (245 μl , 1,41 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 3 d a temperatura ambiente y durante una noche a 90 °C. Después de enfriar a temperatura ambiente se añadieron las mismas cantidades de T3P y N,N-diisopropiletilamina a la mezcla de nuevo y esta se agitó adicionalmente durante 16 h a 90 °C. Después de un periodo de refrigeración, la mezcla se vertió en agua y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa (procedimiento 2) para obtener el compuesto del título 123 (16,8 mg, 7 %).

10 RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 2,51 -2,62 (m, 4H), 3,19 (s, 2 H), 3,58 -3,71 (m, 4H), 3,97 (s, 3H), 6,94 (s, 1H), 7,38 -7,72 (m, 7H), 8,76 (d, 1H), 9,76 (s, 1H), 10,36 (s, 1H).

15 CL-EM (Procedimiento 4): T_r = 1,12 min; EM (IENpos): m/z = 504 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 124

N-{3-[(morfolin-4-ilacetil)amino]-4-(trifluorometoxi)fenil}-5-fenil-1H-pirazol-3-carboxamida



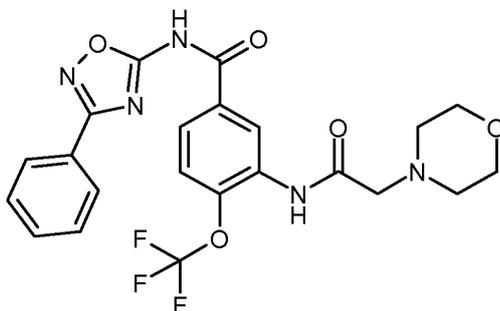
20 Una solución del compuesto del intermedio 32 (150 mg, 470 μmol) y ácido 5-fenil-1H-pirazol-3-carboxílico (106 mg, 564 μmol) en DMF (3,0 ml) se trató con una solución al 50 % de 2,4,6-trióxido de 2,4,6-tripropil-1,3,5,2,4,6-trioxatrisfosfinano (T3P) en DMF (164 μl , 1,41 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (245 μl , 1,41 mmol). La mezcla se agitó durante 24 h a temperatura ambiente y durante una noche a 90 °C. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadieron las mismas cantidades de T3P y N,N-diisopropiletilamina a la mezcla de nuevo y esta se agitó adicionalmente durante 16 h a 90 °C. Después de un periodo de refrigeración, la mezcla se vertió en agua. La suspensión resultante se agitó durante algunos minutos; el precipitado se recogió por filtración y se lavó varias veces con agua. Después del secado, el producto en bruto se cristalizó en metanol para dar el producto final (81,9 mg, 35 %).

25 RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 2,55 -2,61 (m, 4H), 3,21 (s, 2 H), 3,63 -3,68 (m, 4H), 7,23 (s a, 1H), 7,35 -7,50 (m, 4H), 7,72 (d, 1H), 7,84 (d, 2H), 8,74 (s a, 1H), 9,78 (s a, 1H), 10,36 (s a, 1H), 13,81 (s a, 1H).

30 CL-EM (Procedimiento 1): T_r = 1,04 min; EM (IENpos): m/z = 490 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 125

3-[(morfolin-4-ilacetil)amino]-N-(3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-4-(trifluorometoxi)benzamida



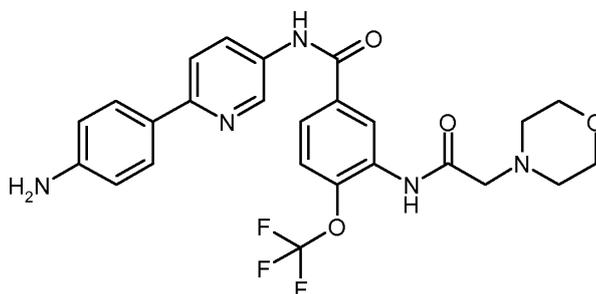
5 A una solución del compuesto del intermedio 21 (200 mg, 459 μmol) y 3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-amina (107 mg, 643 μmol) en DMF (1,8 ml) se añadieron hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tripirrolidinofosfonio (PYBOP, 359 mg, 689 μmol) y N,N-diisopropiletilamina (240 μl , 1,34 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla se vertió en agua. El precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó a 60 °C a presión reducida para producir el compuesto del título 125 (53,8 mg, 24 %).

10 RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 2,55 -2,62 (m, 4H), 3,23 (s, 2 H), 3,58 -3,69 (m, 4H), 7,53 -7,61 (m, 3H), 7,65 (s, 1H), 7,88 -7,93 (m, 1H), 7,99 -8,01 (m, 2H), 8,84 (d, 1H), 9,92 (s, 1H), 12,84 (m, 1H).

CL-EM (Procedimiento 4): T_r = 1,04 min; EM (IENpos): m/z = 492 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 126

N-[6-(4-aminofenil)piridin-3-il]-3-[(morfolin-4-ilacetil)amino]-4-(trifluorometoxi)benzamida



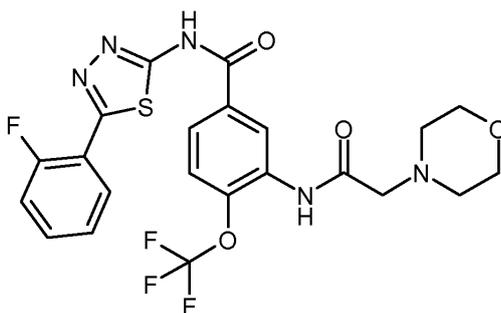
15 El compuesto del título se preparó de manera análoga a la descrita en el ejemplo 111 partiendo de 150 mg (327 μmol) del compuesto del intermedio 110 y 67,2 mg (626 μmol) de ácido 4-aminofenilborónico. Para tratar la reacción, la mezcla se vertió en agua. El precipitado resultante se recogió por filtración y posteriormente se purificó por HPLC preparativa (procedimiento 5) para producir 8,2 mg (20 μmol , 5 %) del compuesto deseado 126.

20 RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 2,55 -2,66 (m, 4H), 3,23 (s, 2 H), 3,57 -3,71 (m, 4H), 5,37 (s, 2 H), 6,61 -6,64 (m, 2H), 7,59 -7,68 (m, 1H), 7,73 -7,88 (m, 4H), 8,08 -8,18 (m, 1H), 8,77 (d, 1H), 8,86 (d, 1H), 9,91 (s, 1H), 10,54 (s, 1H).

CL-EM (Procedimiento 1): T_r = 0,82 min; EM (IENpos): m/z = 516 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 127

N-[5-(2-fluorofenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]-3-[(morfolin-4-ilacetil)amino]-4-(trifluorometoxi)benzamida



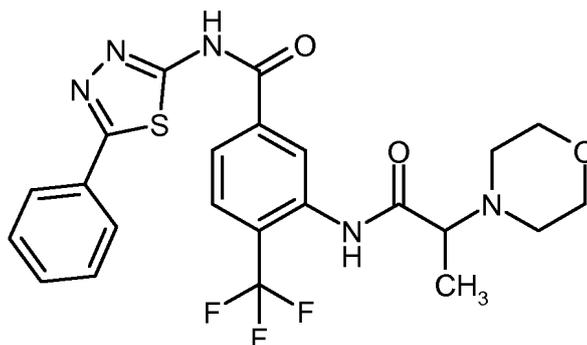
El compuesto del título se preparó de manera análoga a la descrita en el ejemplo 125, partiendo de 500 mg (1,43 mmol) del compuesto del intermedio 21 y 392 mg (2,01 mmol) de 5-(2-fluorofenil)-1,3,4-tiadiazol-2-amina para obtener 340 mg (45 %) del compuesto deseado 127.

- 5 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 2,55 -2,63 (m, 4H), 3,24 (s, 2 H), 3,61 -3,71 (m, 4H), 7,40 -7,52 (m, 2H), 7,58 -7,70 (m, 2H), 8,04 (dd, 1H), 8,28 (d, 1H), 8,95 (d, 1H), 9,94 (s, 1H), 13,47 (m, 1H).

CL-EM (Procedimiento 4): T_r = 1,15 min; EM (IENpos): m/z = 526 [M+H]⁺.

Ejemplo 128

3-[[2-(morfolin-4-il)propanoil]amino]-N-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-il)-4-(trifluorometil)benzamida



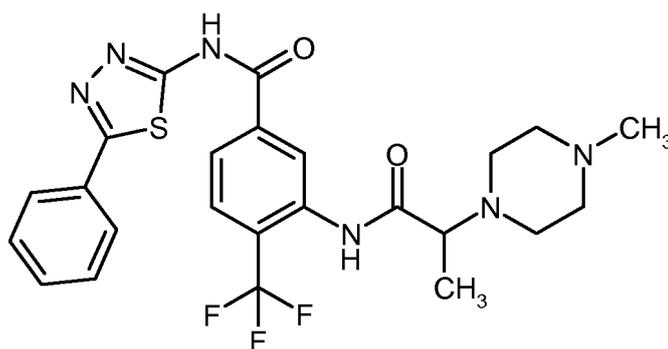
- 10 Se añadió trietilamina a una solución del compuesto del intermedio 111 (250 mg, 550 μmol), morfolina (72 μl, 824 μmol) y yoduro potásico (14,1 mg, 85,2 μmol). La mezcla de reacción se agitó durante 36 h a 50 °C. Después de enfriar a temperatura ambiente se añadieron de nuevo las mismas cantidades de morfolina y yoduro potásico. La mezcla se agitó durante una noche a 90 °C. Después de enfriar a temperatura ambiente la mezcla se vertió en agua.
- 15 La fase acuosa se extrajo tres veces con una mezcla 8:2 de DCM/isopropanol. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄ y su volumen se redujo a presión reducida. El precipitado se retiró por filtración. El filtrado se concentró y el residuo restante se purificó por HPLC preparativa (procedimiento 5), produciendo el compuesto deseado 128 (53,4 mg, 101 μmol, 18 %).

- 20 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,25 (d, 3H), 2,52 -2,59 (m, 4H), 3,38 (c, 1H), 3,65 -3,68 (m, 4H), 7,52 -7,57 (m, 3H), 7,91 -8,02 (m, 3H), 8,07 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 10,07 (s, 1H), 13,55 (m, 1H).

CL-EM (Procedimiento 3): T_r = 0,79 min; EM (IENpos): m/z = 506 [M+H]⁺.

Ejemplo 129

3-[[2-(4-metilpiperazin-1-il)propanoil]amino]-N-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-il)-4-(trifluorometil)benzamida



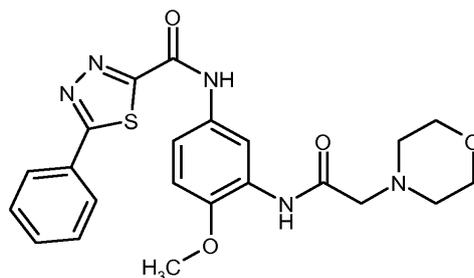
El compuesto del título se preparó de manera análoga a la descrita en el ejemplo 128, partiendo de 250 mg (550 μmol) del compuesto del intermedio 111 y 82,6 mg (824 μmol) de 1-metilpiperazina para obtener 57,1 mg (19 %) del compuesto deseado 129.

- 5 RMN ^1H (300 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1,24 (d, 3H), 2,36 (s, 3H), 2,58 -2,70 (m, 8H), 3,44 (c, 1H), 7,58 -7,48 (m, 3H), 7,90 (d, 1H), 7,93 -7,96 (m, 2H), 8,09 (d, 1H), 8,75 (s, 1H), 9,97 (s, 1H), 12,37 (s a. 1H).

CL-EM (Procedimiento 3): T_r = 0,78 min; EM (IENpos): m/z = 519 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 130

N-{4-metoxi-3-[(morfolin-4-ilacetil)amino]fenil}-5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-carboxamida



10

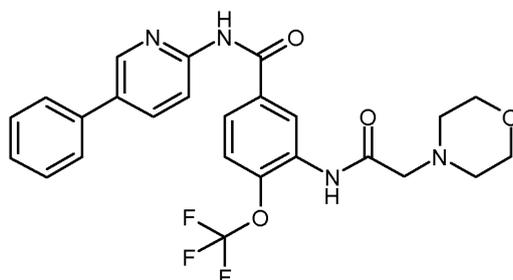
El compuesto del título se preparó de manera análoga a la descrita en el ejemplo 125, partiendo de 200 mg (154 μmol) del compuesto del intermedio 36 y 171 mg (829 μmol) de ácido 5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-carboxílico para obtener 262 mg (520 μmol , 69 %) del compuesto deseado 130.

- 15 RMN ^1H (300 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 2,53 -2,60 (m, 4H), 3,16 (s, 2 H), 3,60 -3,75 (m, 4H), 3,90 (s, 3H), 7,09 (d, 1H), 7,46 -7,66 (m, 4H), 8,08 -8,11 (m, 2H), 8,73 (d, 1H), 9,76 (s, 1H), 11,17 (s, 1H).

CL-EM (Procedimiento 4): T_r = 0,92 min; EM (IENpos): m/z = 454 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 131

3-[(morfolin-4-ilacetil)amino]-N-(5-fenilpiridin-2-il)-4-(trifluorometoxi)benzamida



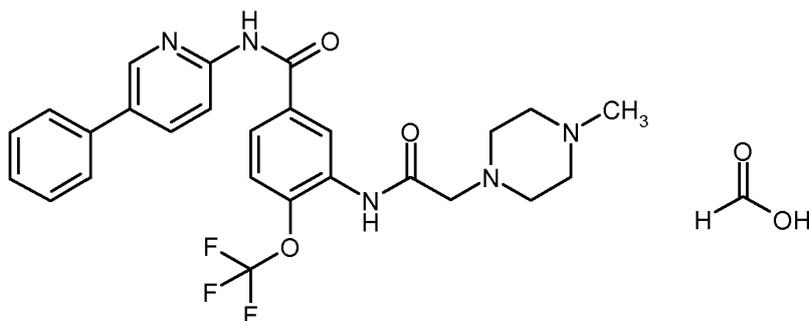
- 20 A una solución del intermedio 21 (150 mg, 431 μmol) y 5-fenilpiridin-2-amina (103 mg, 603 μmol) en DMF (1,66 ml) se añadió hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tripirrolidinofosfonio (PYBOP, 336 mg, 646 μmol) y diisopropiletilamina (225 μl , 1,29 mmol). La mezcla resultante se agitó a 50 $^{\circ}\text{C}$ durante una noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vertió en agua. La fase acuosa se extrajo tres veces con una mezcla 8:2 de DCM/isopropanol. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO_4 y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa (eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua + HCOOH al 0,1 %) para obtener el producto deseado 131 (60,3 mg, 28 %).
- 25

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 2,55 -2,62 (m, 4H), 3,23 (s, 2 H), 3,61 -3,70 (m, 4H), 7,37 -7,45 (m, 1H), 7,45 -7,55 (m, 2H), 7,56 -7,63 (m, 1H), 7,72 -7,79 (m, 2H), 7,88 -7,95 (m, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,73 (d, 1H), 8,83 (d, 1H), 9,90 (s, 1H), 11,09 (s, 1H).

CL-EM (Procedimiento 1): T_r = 1,16 min; EM (IENneg): m/z = 499 [M-H].

5 Ejemplo 132

formiato de 3-[[4-metilpiperazin-1-il]acetil]amino}-N-(5-fenilpiridin-2-il)-4-(trifluorometoxi)benzamida



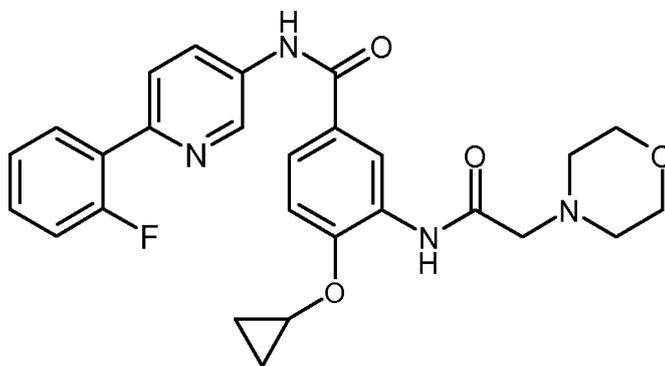
El compuesto del título se preparó de manera análoga a la descrita en el ejemplo 131, partiendo de 150 mg (415 μmol) del compuesto del intermedio 112 y 99,0 mg (581 μmol) de 5-fenilpiridin-2-amina para obtener 8,20 mg (3 %) del compuesto deseado 132.

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 2,72 -2,84 (m, 4H), 3,38 (s, 3H), 7,35 -7,60 (m, 5H), 7,73 -7,77 (m, 2H), 7,98 (dd, 1H), 8,11 -8,31 (m, 2H), 8,59 (s, 1H), 8,73 (d, 1H), 9,38 (s, 1H), 9,80 (s, 1H), 11,06 (s, 1H).

CL-EM (Procedimiento 4): T_r = 1,03 min; EM (IENpos): m/z = 514 [M-HCOOH+H]⁺.

Ejemplo 133

15 4-(ciclopropiloxi)-N-[6-(2-fluorofenil)piridin-3-il]-3-[(morfolin-4-il)acetil]amino]benzamida



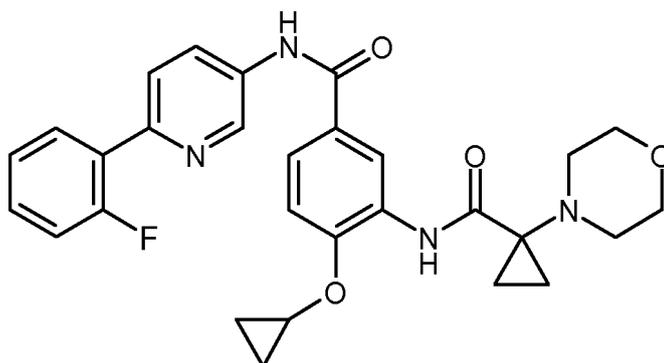
Se disolvieron 60 mg (0,17 mmol) de 3-amino-4-(ciclopropiloxi)-N-[6-(2-fluorofenil)piridin-3-il]benzamida (intermedio 116) en 3 ml de DMF anh. Se añadieron 28,8 mg (0,20 mmol) de ácido morfolin-4-ilacético, 86 μl (0,50 mmol) de N-etil-N-isopropilpropan-2-amina y 111,7 mg (0,22 mmol) de PYBOP. Se agitó durante 3 h a 40 °C. Se concentró y el residuo se purificó por HPLC (procedimiento 5), produciendo 47 mg (57 %) del compuesto del título.

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 0,72 -0,82 (m, 2H), 0,88 -0,97 (m, 2H), 2,52 -2,58 (m, 4H), 3,16 (s, 2 H), 3,61 -3,71 (m, 4H), 4,07 -4,16 (m, 1H), 7,26 -7,38 (m, 2H), 7,41 -7,51 (m, 2H), 7,75 -7,86 (m, 2H), 7,91 -8,00 (m, 1H), 8,26 -8,33 (m, 1H), 8,80 (d, 1H), 9,05 (d, 1H), 9,70 (s, 1H), 10,49 (s, 1H).

CL-EM (Procedimiento 3): T_r = 1,23 min; EM (IENpos): m/z = 491 [M+H]⁺.

25 Ejemplo 134

4-(ciclopropiloxi)-N-[6-(2-fluorofenil)piridin-3-il]-3-[[1-(morfolin-4-il)ciclopropil]carbonil]amino]benzamida



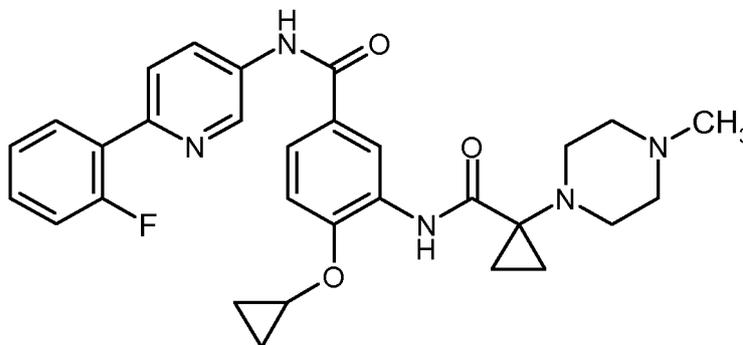
5 Se disolvieron 70 mg (0,19 mmol) de 3-amino-4-(ciclopropiloxi)-N-[6-(2-fluorofenil)piridin-3-il]benzamida (intermedio 116) en 3,5 ml de DMF anh. Se añadieron 48,0 mg (0,23 mmol) de clorhidrato del ácido 1-(morfolin-4-il)ciclopropanocarboxílico (intermedio 44), 134 μ l (0,77 mmol) de N-etil-N-isopropilpropan-2-amina y 130,3 mg (0,25 mmol) de PYBOP. Se agitó durante 3 h a 40 °C y durante 5 h a 50 °C. Se concentró y el residuo se purificó por HPLC (Waters Autopurificationsystem SQD; columna: YMC-Triart C18, 5 μ , 100 x 30 mm; eluyente A: agua + ácido fórmico al 0,1 % vol. (99 %), eluyente B: acetonitrilo; gradiente: 0-0,50 min de B al 30 %, 25 ml/min; de 0,51-5,5 min de B al 60-85 %, 70 ml/min; temperatura: temperatura ambiente), produciendo 37,5 mg (37 %) del compuesto del título.

10 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 0,76 -0,86 (m, 2H), 0,91 -1,00 (m, 2H), 1,07 -1,16 (m, 2H), 1,16 -1,25 (m, 2H), 2,39 -2,45 (m, 4H), 3,67 -3,76 (m, 4H), 4,10 -4,18 (m, 1H), 7,27 -7,37 (m, 2H), 7,41 -7,51 (m, 2H), 7,74 -7,83 (m, 2H), 7,91 -7,99 (m, 1H), 8,29 (dd, 1H), 8,89 (d, 1H), 9,05 (d, 1H), 10,45 -10,52 (m, 2H).

CL-EM (Procedimiento 3): T_r = 1,34 min; EM (IENpos): m/z = 517 [M+H]⁺.

Ejemplo 135

15 4-(ciclopropiloxi)-N-[6-(2-fluorofenil)piridin-3-il]-3-([1-(4-metilpiperazin-1-il)ciclopropil]carbonil)amino)benzamida



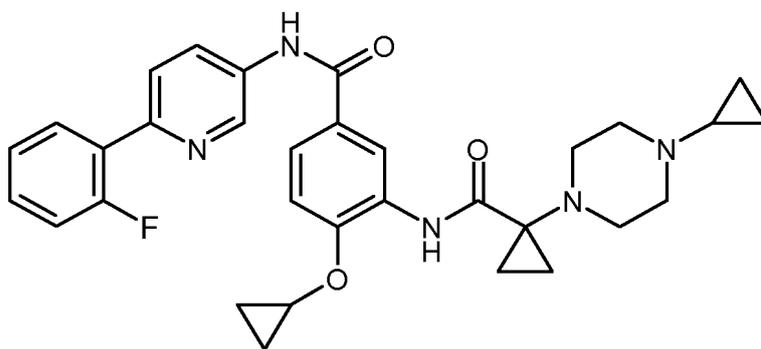
20 Se disolvieron 70 mg (0,19 mmol) de 3-amino-4-(ciclopropiloxi)-N-[6-(2-fluorofenil)piridin-3-il]benzamida (intermedio 116) en 3,5 ml de DMF anh. Se añadieron 42,6 mg (0,23 mmol) de clorhidrato del ácido 1-(4-metilpiperazin-1-il)ciclopropanocarboxílico (intermedio 42), 101 μ l (0,58 mmol) de N-etil-N-isopropilpropan-2-amina y 130,3 mg (0,25 mmol) de PYBOP. Se agitó durante 3 h a 40 °C y durante 5 h a 50 °C. Se concentró y el residuo se purificó por HPLC (Waters Autopurificationsystem SQD; columna: YMC-Triart C18, 5 μ , 100 x 30 mm; eluyente A: agua + amoniaco al 0,2 % vol. (32 %), eluyente B: acetonitrilo; gradiente: 0-0,50 min de B al 25 %, 25 ml/min; de 0,51-5,5 min de B al 50-70 %, 70 ml/min; temperatura: temperatura ambiente), proporcionando 15,5 mg (14 %) del compuesto del título.

25 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 0,76 -0,86 (m, 2H), 0,91 -1,00 (m, 2H), 1,07 -1,16 (m, 2H), 1,16 -1,25 (m, 2H), 2,39 -2,45 (m, 4H), 3,67 -3,76 (m, 4H), 4,10 -4,18 (m, 1H), 7,27 -7,37 (m, 2H), 7,41 -7,51 (m, 2H), 7,74 -7,83 (m, 2H), 7,91 -7,99 (m, 1H), 8,29 (dd, 1H), 8,89 (d, 1H), 9,05 (d, 1H), 10,45 -10,52 (m, 2H).

CL-EM (Procedimiento 3): T_r = 1,32 min; EM (IENpos): m/z = 530 [M+H]⁺.

Ejemplo 136

30 4-(ciclopropiloxi)-3-([1-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)ciclopropil]carbonil)amino)-N-[6-(2-fluorofenil)piridin-3-il]benzamida



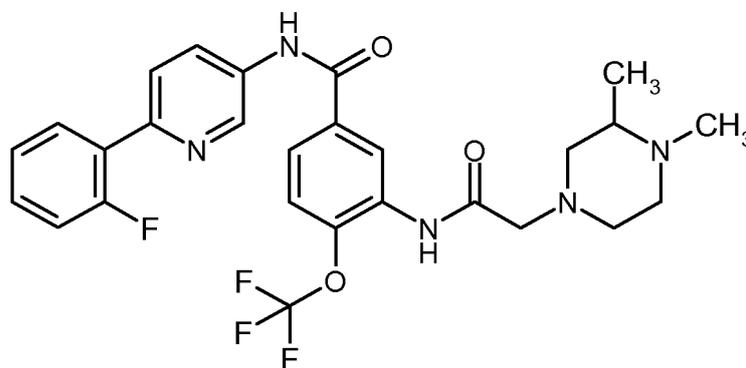
5 Se disolvieron 70 mg (0,19 mmol) de 3-amino-4-(ciclopropiloxi)-N-[6-(2-fluorofenil)piridin-3-il]benzamida (intermedio 116) en 3,5 ml de DMF anh. Se añadieron 48,6 mg (0,23 mmol) de clorhidrato del ácido 1-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)ciclopropanocarboxílico (intermedio 43), 101 μ l (0,58 mmol) de N-etil-N-isopropilpropan-2-amina y 130,3 mg (0,25 mmol) de PYBOP. Se agitó durante 3 h a 40 °C. Se concentró y el residuo se purificó por HPLC (Waters Autopurificationssystem SQD; columna: XBridge C18, 5 μ , 100 x 30 mm; eluyente A: agua + amoniaco al 0,2 % vol. (32 %), eluyente B: acetonitrilo; gradiente: 0-0,50 min de B al 24 %, 25 ml/min; de 0,51-5,5 min de B al 48-86 %, 70 ml/min; temperatura: temperatura ambiente), proporcionando 15,5 mg (14 %) del compuesto del título.

10 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 0,26 -0,34 (m, 2H), 0,41 -0,50 (m, 2H), 0,83 -1,01 (m, 4H), 1,03 -1,21 (m, 4H), 1,62 -1,71 (m, 1H), 2,32 -2,44 (m, 4H), 2,60 -2,77 (m, 4H), 4,10 -4,19 (m, 1H), 7,27 -7,37 (m, 2H), 7,41 -7,51 (m, 2H), 7,72 -7,84 (m, 2H), 7,91 -8,00 (m, 1H), 8,28 (dd, 1H), 8,92 (d, 1H), 9,05 (d, 1H), 10,43 -10,54 (m, 2H).

CL-EM (Procedimiento 3): T_r = 1,47 min; EM (IENpos): m/z = 556 [M+H]⁺.

Ejemplo 137

3-[[[3,4-dimetilpiperazin-1-il]acetil]amino]-N-[6-(2-fluorofenil)piridin-3-il]-4-(trifluorometoxi)benzamida



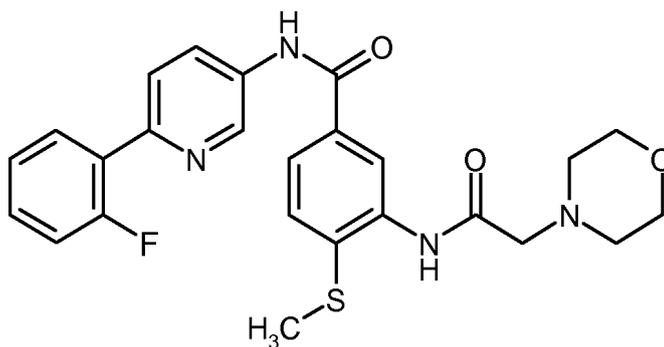
15 Se disolvieron 100 mg (0,19 mmol) de 3-[(cloroacetil)amino]-N-[6-(2-fluorofenil)piridin-3-il]-4-(trifluorometoxi)benzamida (intermedio 14) en 1 ml de DMF anh. Se añadieron 94 μ l (0,67 mmol) de N,N-dietiletanamina, 54 mg (0,29 mmol) de diclorhidrato de 1,2-dimetilpiperazina y 5 mg (0,03 mmol) de yoduro potásico. Se agitó durante 2 h a ta y durante una noche a 50 °C. Se concentró y el residuo se purificó por HPLC (procedimiento 5), dando 19,5 mg (16 %) del compuesto del título.

20 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 0,96 (d, 3H), 1,99 -2,11 (m, 2H), 2,13 -2,29 (m, 4H), 2,33 -2,43 (m, 1H), 2,67 -2,82 (m, 3H), 3,18 (s, 2 H), 7,26 -7,38 (m, 2H), 7,41 -7,52 (m, 1H), 7,61 -7,70 (m, 1H), 7,77 -7,88 (m, 2H), 7,90 -8,00 (m, 1H), 8,24 -8,33 (m, 1H), 8,84 (s, 1H), 9,05 (s, 1H), 9,92 (s, 1H), 10,71 (s, 1H).

CL-EM (Procedimiento 3): T_r = 1,38 min; EM (IENpos): m/z = 546 [M+H]⁺.

25 Ejemplo 138

N-[6-(2-fluorofenil)piridin-3-il]-4-(metilsulfanil)-3-[(morfolin-4-ilacetil)amino]benzamida



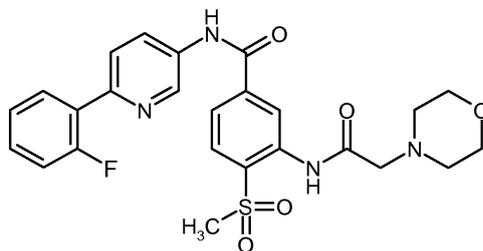
Se disolvieron 6,61 g (18,70 mmol) de 3-amino-N-[6-(2-fluorofenil)piridin-3-il]-4-(metilsulfanil)benzamida (intermedio 118), 3,095 g (21,32 mmol) de ácido morfolin-4-ilacético y 14,794 g (28,43 mmol) de PYBOP en 178 ml de DMF anh. Se añadieron 4,64 ml (26,65 mmol) de N-etil-N-isopropilpropan-2-amina. Se agitó a 55 °C durante una noche. Se añadió 1 g (1,92 mmol) de PYBOP y esto se agitó durante 2 h a 55 °C. La mezcla de reacción se dejó alcanzar ta. Se combinó con un lote de 1 g. Se vertió en agua. El material sólido se retiró por filtración y se trituroó con un poco de EtOAc con calentamiento. El material sólido se retiró por filtración. El material sólido se cristalizó en 8:2 de metanol/EtOAc, obteniendo 5,5 g (53 %) del compuesto del título.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 2,56 (s, 3H), 2,58 -2,62 (m, 4H), 3,20 (s, 2 H), 3,67 -3,73 (m, 4H), 7,28 -7,35 (m, 2H), 7,43 -7,49 (m, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,79 -7,84 (m, 2H), 7,93 -7,98 (m, 1H), 8,30 (dd, 1H), 8,55 (d, 1H), 9,06 (d, 1H), 9,87 (s, 1H), 10,57 (s, 1H).

CL-EM (Procedimiento 4): T_r = 1,00 min; EM (IENpos): m/z = 481 [M+H]⁺.

Ejemplo 139

N-[6-(2-fluorofenil)piridin-3-il]-4-(metilsulfonil)-3-[(morfolin-4-ilacetil)amino]benzamida



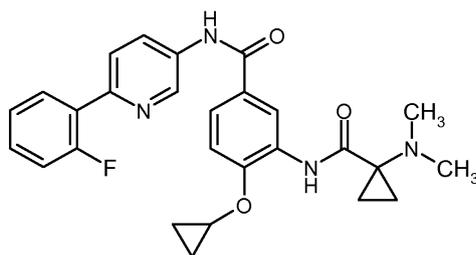
Se suspendieron 200 mg (0,42 mmol) de N-[6-(2-fluorofenil)piridin-3-il]-4-(metilsulfanil)-3-[(morfolin-4-ilacetil)amino]benzamida y 256 mg (0,83 mmol) de Oxona® en 7 ml de metanol. Se añadieron 2 ml de agua y esto se agitó durante 3 h a ta. Se añadieron 256 mg (0,83 mmol) de Oxona® y esto se agitó durante una noche a ta. El material sólido se retiró por filtración y se lavó mucha agua. El filtrado acuoso se extrajo tres veces con diclorometano. El extracto y el residuo sólido se combinaron y se concentraron. El residuo se trituroó con metanol. El residuo sólido se retiró por filtración. El filtrado se concentró, se disolvió en diclorometano y se lavó con una solución acuosa saturada de hidrogenosulfito sódico. La fase orgánica se concentró y se purificó por HPLC (procedimiento 5) para producir 20,1 mg (9 %) del compuesto del título.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 2,57 -2,62 (m, 4H), 3,23 (s, 2 H), 3,35 (s, 3H), 3,67 -3,72 (m, 4H), 7,29 -7,36 (m, 2H), 7,43 -7,50 (m, 1H), 7,82 -7,86 (m, 1H), 7,90 (dd, 1H), 7,93 -7,99 (m, 1H), 8,06 (d, 1H), 8,31 (dd, 1H), 9,06 (d, 1H), 9,08 (d, 1H), 10,84 (s, 1H), 11,03 (s, 1H).

CL-EM (Procedimiento 4): T_r = 0,85 min; EM (IENpos): m/z = 513 [M+H]⁺.

Ejemplo 140

4-(ciclopropiloxi)-3-[[1-(dimetilamino)ciclopropil]carbonil]amino]-N-[6-(2-fluorofenil)piridin-3-il]benzamida



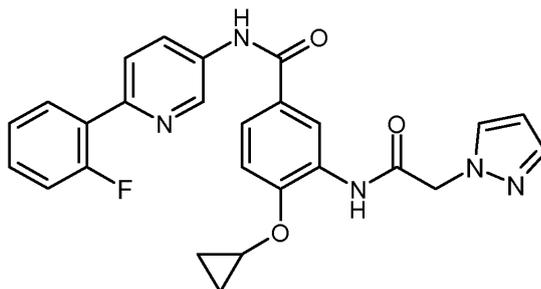
5 Se agitaron 70 mg (0,19 mmol) de 3-amino-4-(ciclopropiloxi)-N-[6-(2-fluorofenil)piridin-3-il]benzamida (intermedio 116), 29,9 mg (0,23 mmol) de ácido 1-(dimetilamino)ciclopropanocarboxílico, 130,3 mg (0,25 mmol) de PYBOP y 101 μ l (0,58 mmol) de N-etil-N-isopropilpropan-2-amina en 3,5 ml de DMF anh. durante 5 h a 50 °C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó por HPLC (Waters Autopurificacionsystem SQD; columna: YMC-Triart C18, 5 μ , 100 x 30 mm; eluyente A: agua + ácido fórmico al 0,1 % vol. (99 %), eluyente B: acetonitrilo; gradiente: 0-0,50 min de B al 29 %, 25 ml/min; de 0,51-5,5 min de B al 58-82 %, 70 ml/min; temperatura: temperatura ambiente) para obtener 16 mg (17 %) del compuesto del título.

10 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 0,70 -0,78 (m, 2H), 0,85 -0,94 (m, 2H), 1,05 -1,16 (m, 4H), 2,24 (s, 6H), 4,10 -4,19 (m, 1H), 7,27 -7,37 (m, 2H), 7,40 -7,51 (m, 2H), 7,73 -7,84 (m, 2H), 7,90 -8,00 (m, 1H), 8,25 -8,32 (m, 1H), 8,78 (d, 1H), 9,05 (d, 1H), 10,22 (s, 1H), 10,48 (s, 1H).

CL-EM (Procedimiento 3): T_r = 1,43 min; EM (IENpos): m/z = 475 [M+H]⁺.

Ejemplo 141

4-(ciclopropiloxi)-N-[6-(2-fluorofenil)piridin-3-il]-3-[(1H-pirazol-1-ilacetil)amino]benzamida



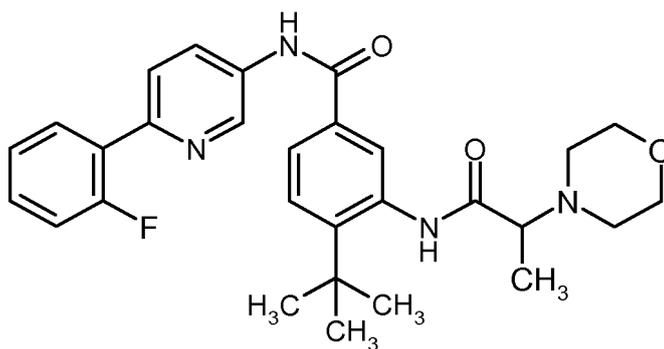
15 Se agitaron 70 mg (0,19 mmol) de 3-amino-4-(ciclopropiloxi)-N-[6-(2-fluorofenil)piridin-3-il]benzamida (intermedio 116), 29,2 mg (0,23 mmol) de ácido 1H-pirazol-1-ilacético, 130,3 mg (0,25 mmol) de PYBOP y 101 μ l (0,58 mmol) de N-etil-N-isopropilpropan-2-amina en 3,5 ml de DMF anh. durante 5 h a 50 °C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó por HPLC (Waters Autopurificacionsystem SQD; columna: YMC-Triart C18, 5 μ , 100 x 30 mm; eluyente A: agua + ácido fórmico al 0,1 % vol. (99 %), eluyente B: acetonitrilo; gradiente: 0-0,50 min de B al 24 %, 25 ml/min; de 0,51-5,5 min de B al 48-66 %, 70 ml/min; temperatura: temperatura ambiente) para producir 33 mg (36 %) del compuesto del título.

20 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 0,70 -0,78 (m, 2H), 0,83 -0,91 (m, 2H), 4,01 -4,09 (m, 1H), 5,13 (s, 2 H), 6,33 (t, 1H), 7,27 -7,37 (m, 2H), 7,41 -7,50 (m, 2H), 7,55 (d, 1H), 7,76 -7,86 (m, 3H), 7,90 -7,99 (m, 1H), 8,25 -8,31 (m, 1H), 8,62 (d, 1H), 9,03 (d, 1H), 9,26 (s, 1H), 10,48 (s, 1H).

25 CL-EM (Procedimiento 3): T_r = 1,20 min; EM (IENpos): m/z = 472 [M+H]⁺.

Ejemplo 142

4-terc-butil-N-[6-(2-fluorofenil)piridin-3-il]-3-[[2-(morfolin-4-il)propanoil]amino]benzamida



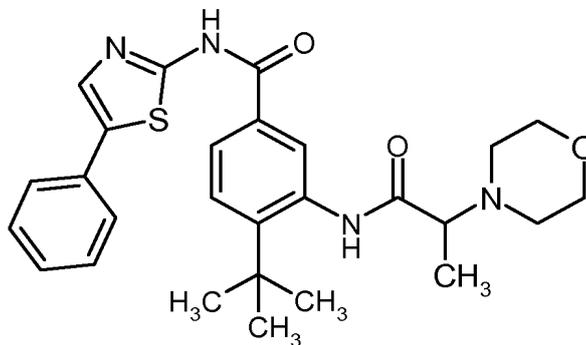
5 A 350 mg (0,77 mmol) de 4-terc-butil-3-[(2-cloropropanoil)amino]-N-[6-(2-fluorofenil)piridin-3-il]benzamida (intermedio 122) en 2,5 ml de DMF anh. se añadieron 400 μ l (4,62 mmol) de morfolina, 322 μ l (2,31 mmol) de N,N-dietiletanamina y 64 mg (0,39 mmol) de yoduro potásico. Se agitó durante una noche a ta. Se añadieron 100 μ l (1,16 mmol) de morfolina y 32 mg (0,19 mmol) de yoduro potásico. Se agitó durante 28 h a 50 °C. La reacción se dejó alcanzar ta y se vertió en agua. Se extrajo tres veces con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron. El residuo se purificó por HPLC (procedimiento 2) y cromatografía sobre gel de sílice (de 1:1 de hexano/EtOAc a EtOAc), proporcionando 23 mg (6 %) del compuesto del título.

10 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 1,22 (d, 3H), 1,40 (s, 9H), 2,51 -2,65 (m, 4H), 3,28 -3,37 (m, 1H, con señal de agua), 3,58 -3,68 (m, 4H), 7,25 -7,34 (m, 2H), 7,39 -7,48 (m, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,74 -7,81 (m, 2H), 7,89 -7,96 (m, 1H), 8,13 (d, 1H), 8,26 (dd, 1H), 9,03 (d, 1H), 9,50 (s, 1H), 10,51 (s, 1H).

CL-EM (Procedimiento 4): T_r = 1,12 min; EM (IENpos): m/z = 505 [M+H]⁺.

Ejemplo 143

4-terc-butil-3-[[2-(morfolin-4-il)propanoil]amino]-N-(5-fenil-1,3-tiazol-2-il)benzamida



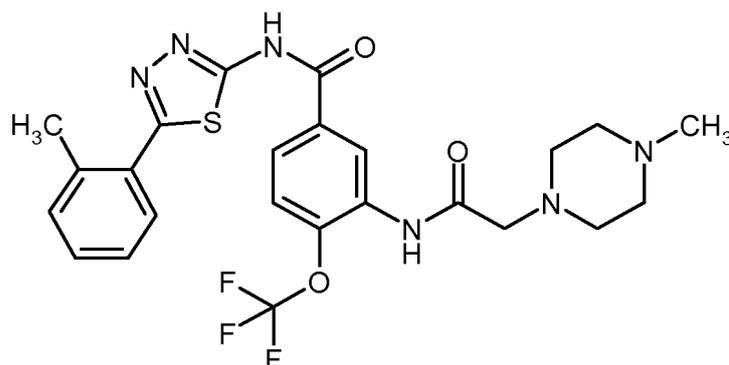
15 A 663 mg (1,50 mmol) de 4-terc-butil-3-[(2-cloropropanoil)amino]-N-(5-fenil-1,3-tiazol-2-il)benzamida (intermedio 125) en 4,9 ml de DMF anh. se añadieron 523 μ l (6,00 mmol) de morfolina, 627 μ l (4,50 mmol) de N,N-dietiletanamina y 62 mg (0,38 mmol) de yoduro potásico. Se agitó durante una noche a ta. Se añadieron 196 μ l (2,25 mmol) de morfolina y 15,5 mg (0,09 mmol) de yoduro potásico. Se agitó durante 28 h a 50 °C. La reacción se dejó alcanzar ta y se vertió en agua. Se extrajo tres veces con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron. El residuo sólido se trituró con metanol y se retiró por filtración. El material sólido se purificó por HPLC (procedimiento 2), proporcionando 20 mg (3 %) del compuesto del título.

20 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 1,23 (d, 3H), 1,39 (s, 9H), 2,52 -2,65 (m, 4H), 3,28 -3,34 (m, 1H y señal de agua), 3,59 -3,69 (m, 4H), 7,26 -7,31 (m, 1H), 7,37 -7,43 (m, 2H), 7,52 (d, 1H), 7,60 -7,64 (m, 2H), 7,90 (dd, 1H), 7,93 (s, 1H), 8,25 (d, 1H), 9,48 (s, 1H), 12,68 (s a, 1H).

25 CL-EM (Procedimiento 4): T_r = 1,18 min; EM (IENpos): m/z = 493 [M+H]⁺.

Ejemplo 144

N-[5-(2-metilfenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]-3-[[4-metilpiperazin-1-il]acetil]amino]-4-(trifluorometoxi)benzamida



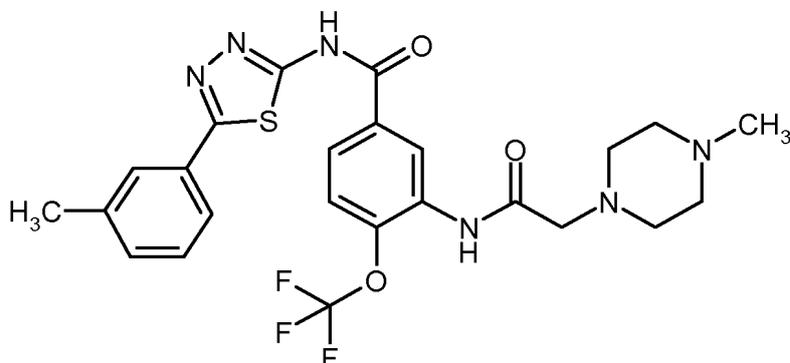
5 A una solución del compuesto del intermedio 126 (150 mg, 0,32 mmol) y 5-(2-metilfenil)-1,3,4-tiadiazol-2-amina (123 mg, 0,64 mmol, 2 equiv.) en DMF (2,0 ml) se añadió hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tripirrolidinofosfonio (PYBOP, 334 mg, 0,64 mmol, 2 equiv.) y diisopropiletamina (0,28 ml, 1,60 mmol, 5 equiv.). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche y después se concentró. La purificación por HPLC (Waters Autopurificationsystem, columna: XBrigde C18, 5 μ m, 100 x 30 mm, disolvente: gradiente de agua/metanol + amoniaco al 0,2 % (32 %), tasa: 70 ml/min, temperatura: temperatura ambiente) produjo 65,0 mg (34 % del teórico) del compuesto del título.

10 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 2,23 (s, 3H), 2,53 (s, 3H), 2,55 -2,67 (m, 5H), 3,23 (s, 2 H), 7,31 -7,47 (m, 3H), 7,63 (d, 1H), 7,70 (d, 1H), 8,01 (dd, 1H), 8,99 (d, 1H), 9,93 (s, 1H), 13,09 (s, 1H).

CL-EM (Procedimiento 3): T_r = 0,77 min; EM (IENpos): m/z = 535 [M+H]⁺.

Ejemplo 145

N-[5-(3-metilfenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]-3-[[4-metilpiperazin-1-il]acetil]amino]-4-(trifluorometoxi)benzamida



15 A una solución del compuesto del intermedio 126 (150 mg, 0,32 mmol) y 5-(3-metilfenil)-1,3,4-tiadiazol-2-amina (123 mg, 0,64 mmol, 2 equiv.) en DMF (2,0 ml) se añadió hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tripirrolidinofosfonio (PYBOP, 334 mg, 0,64 mmol, 2 equiv.) y diisopropiletamina (0,28 ml, 1,60 mmol, 5 equiv.). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche y después se concentró. La purificación por HPLC (Waters Autopurificationsystem, columna: XBrigde C18, 5 μ m, 100 x 30 mm, disolvente: gradiente de agua/metanol + amoniaco al 0,2 % (32 %), tasa: 70 ml/min, temperatura: temperatura ambiente) produjo 71,0 mg (41 % del teórico) del compuesto del título.

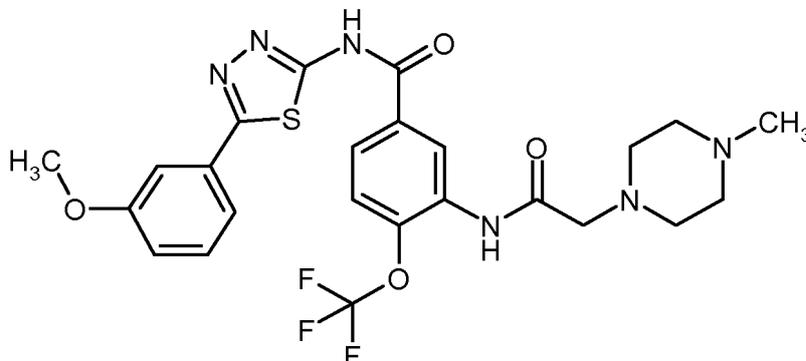
20 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 2,26 (s, 3H), 2,40 (s, 3H), 2,57 -2,69 (m, 5H), 3,24 (s, 2 H), 7,33 (d, 1H), 7,42 (t, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,71 -7,84 (m, 2H), 8,01 (dd, 1H), 8,97 (d, 1H), 9,92 (s, 1H), 12,90 (s, 1H).

CL-EM (Procedimiento 3): T_r = 0,80 min; EM (IENpos): m/z = 535 [M+H]⁺.

25

Ejemplo 146

N-[5-(3-metoxifenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]-3-[[4-metilpiperazin-1-il]acetil]amino]-4-(trifluorometoxi)benzamida



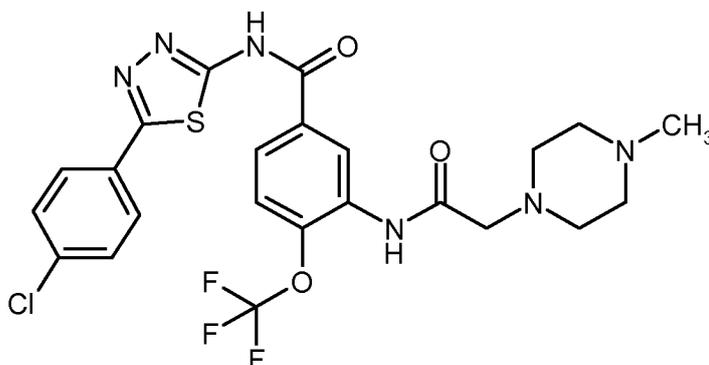
5 A una solución del compuesto del intermedio 126 (150 mg, 0,32 mmol) y 5-(3-metoxifenil)-1,3,4-tia-diazol-2-amina (132 mg, 0,64 mmol, 2 equiv.) en DMF (2,0 ml) se añadió hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tripirrolidinofosfonio (PYBOP, 334 mg, 0,64 mmol, 2 equiv.) y diisopropiletamina (0,28 ml, 1,60 mmol, 5 equiv.). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche y después se vertió en una mezcla de agua y etanol (9/1). El precipitado se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó. La purificación por HPLC
10 (Waters Autopurificationsystem, columna: XBrigde C18, 5 µm, 100 x 30 mm, disolvente: gradiente de agua/metanol + amoniaco al 0,2 % (32 %), tasa: 70 ml/min, temperatura: temperatura ambiente) produjo 13,0 mg (7 % del teórico) del compuesto del título.

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 2,27 (s, 3H), 2,57 -2,70 (m, 5H), 3,24 (s, 2 H), 3,86 (s, 3H), 7,05 -7,13 (m, 1H), 7,40 -7,55 (m, 3H), 7,62 (d, 1H), 8,01 (dd, 1H), 8,97 (d, 1H), 9,92 (s, 1H), 12,86 (s, 1H).

CL-EM (Procedimiento 3): T_r = 0,76 min; EM (IENpos): m/z = 551 [M+H]⁺.

15 Ejemplo 147

N-[5-(4-clorofenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]-3-[[4-metilpiperazin-1-il]acetil]amino]-4-(trifluorometoxi)benzamida



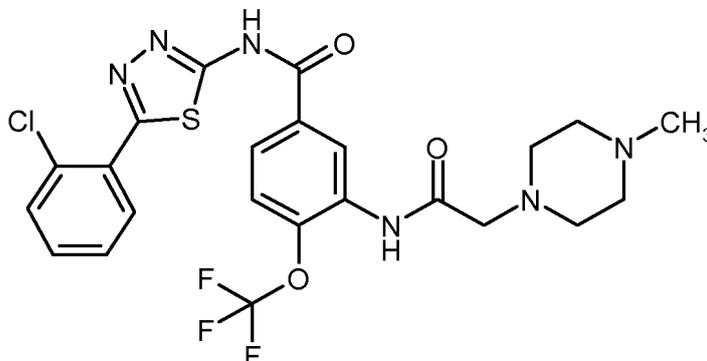
20 A una solución del compuesto del intermedio 126 (150 mg, 0,32 mmol) y 5-(4-clorofenil)-1,3,4-tiadiazol-2-amina (136 mg, 0,64 mmol, 2 equiv.) en DMF (2,0 ml) se añadió hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tripirrolidinofosfonio (PYBOP, 334 mg, 0,64 mmol, 2 equiv.) y diisopropiletamina (0,28 ml, 1,60 mmol, 5 equiv.). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Después de la filtración, la purificación por HPLC (procedimiento 5) produjo 55,5 mg (31 % del teórico) del compuesto del título.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 2,29 (s, 3H), 2,48 -2,59 (m, 4H), 2,59 -2,71 (m, 4H), 3,25 (s, 2 H), 7,57 -7,64 (m, 3H), 7,96 -8,03 (m, 3H), 8,96 (d, 1H), 9,91 (s, 1H), 12,70 (s, 1H).

25 CL-EM (Procedimiento 3): T_r = 0,86 min; EM (IENpos): m/z = 555 [M+H]⁺.

Ejemplo 148

N-[5-(2-clorofenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]-3-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)acetil]amino]-4-(trifluorometoxi)benzamida



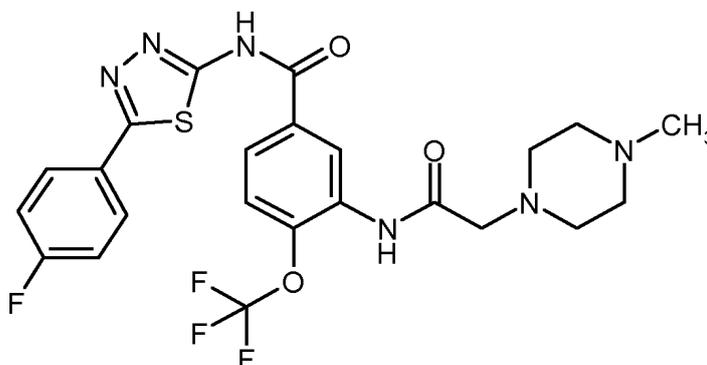
5 A una solución del compuesto del intermedio 126 (150 mg, 0,32 mmol) y 5-(2-clorofenil)-1,3,4-tiadiazol-2-amina (136 mg, 0,64 mmol, 2 equiv.) en DMF (2,0 ml) se añadió hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tripirrolidinofosfonio (PYBOP, 334 mg, 0,64 mmol, 2 equiv.) y diisopropiletilamina (0,28 ml, 1,60 mmol, 5 equiv.). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Después de la filtración, la purificación por HPLC (1. procedimiento 5; 2. Waters Autopurificationsystem, columna: XBrigde C18, 5 µm, 100 x 30 mm, disolvente: gradiente de agua/acetonitrilo + ácido fórmico al 0,1 %, tasa: 70 ml/min, temperatura: temperatura ambiente) 10 proporcionó un sólido, que se trituró con etanol, se recogió por filtración y se secó. Se obtuvieron 31,2 mg (17 % del teórico) del compuesto del título.

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 2,28 (s, 3H), 2,59 -2,69 (m, 5H), 3,25 (s, 2 H), 7,49 -7,71 (m, 4H), 8,02 (dd, 1H), 8,08 -8,17 (m, 1H), 8,97 (d, 1H), 9,92 (s, 1H), 12,85 (s, 1H).

CL-EM (Procedimiento 4): T_r = 1,04 min; EM (IENpos): m/z = 555 [M+H]⁺.

15 Ejemplo 149

N-[5-(4-fluorofenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]-3-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)acetil]amino]-4-(trifluorometoxi)benzamida



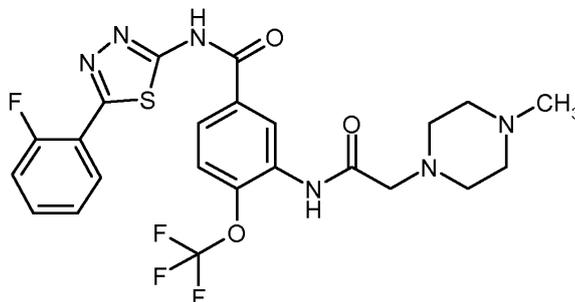
20 A una solución del compuesto del intermedio 126 (150 mg, 0,32 mmol) y 5-(4-fluorofenil)-1,3,4-tiadiazol-2-amina (125 mg, 0,64 mmol, 2 equiv.) en DMF (2,0 ml) se añadió hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tripirrolidinofosfonio (PYBOP, 334 mg, 0,64 mmol, 2 equiv.) y diisopropiletilamina (0,28 ml, 1,60 mmol, 5 equiv.). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche y después se vertió en una mezcla de agua y etanol (9/1). El precipitado se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó. El material restante se trituró con DMSO, se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó. Se obtuvieron 38,0 mg (22 % del teórico) del compuesto del título.

25 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 2,27 (s, 3H), 2,58 -2,69 (m, 4H), 3,24 (s, 2 H), 7,33 -7,43 (m, 2H), 7,62 (dd, 1H), 7,98 -8,07 (m, 3H), 8,97 (d, 1H), 9,91 (s, 1H), 12,83 (s, 1H).

CL-EM (Procedimiento 3): T_r = 0,77 min; EM (IENpos): m/z = 539 [M+H]⁺.

Ejemplo 150

N-[5-(2-fluorofenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]-3-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)acetil]amino]-4-(trifluorometoxi)benzamida



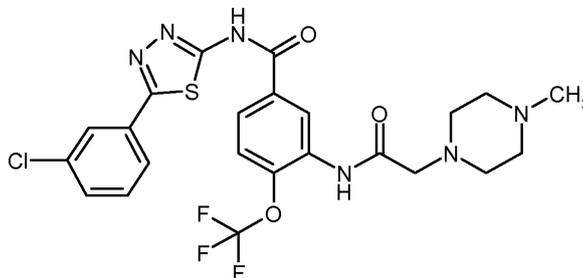
5 A una solución del compuesto del intermedio 126 (150 mg, 0,32 mmol) y 5-(2-fluorofenil)-1,3,4-tiadiazol-2-amina (125 mg, 0,64 mmol, 2 equiv.) en DMF (2,0 ml) se añadió hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tripirrolidinofosfonio (PYBOP, 334 mg, 0,64 mmol, 2 equiv.) y diisopropiletilamina (0,28 ml, 1,60 mmol, 5 equiv.). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche y después se vertió en una mezcla de agua y etanol (9/1). El precipitado se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó. La purificación por HPLC (1. procedimiento 5, 2. Waters Autopurificationsystem, columna: XBrigde C18, 5 µm, 100 x 30 mm, disolvente: gradiente de agua/acetonitrilo + ácido fórmico al 0,1 % (99 %), tasa: 70 ml/min, temperatura: temperatura ambiente) produjo 10
10 31,0 mg (18 % del teórico) del compuesto del título.

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 2,27 (s, 3H), 2,57 -2,69 (m, 5H), 3,24 (s, 2 H), 7,35 -7,52 (m, 2H), 7,54 -7,68 (m, 2H), 8,02 (dd, 1H), 8,26 (td, 1H), 8,98 (d, 1H), 9,92 (s, 1H), 12,85 (s, 1H).

CL-EM (Procedimiento 4): T_r = 0,98 min; EM (IENpos): m/z = 539 [M+H]⁺.

15 Ejemplo 151

N-[5-(3-clorofenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]-3-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)acetil]amino]-4-(trifluorometoxi)benzamida



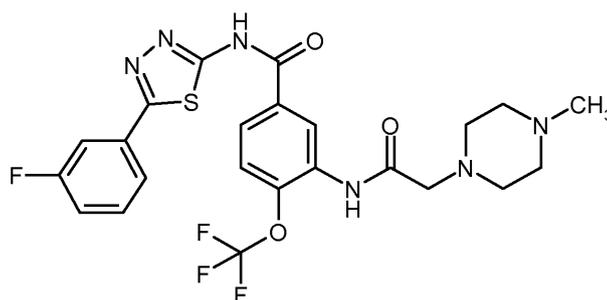
20 A una solución del compuesto del intermedio 126 (150 mg, 0,32 mmol) y 5-(3-clorofenil)-1,3,4-tiadiazol-2-amina (136 mg, 0,64 mmol, 2 equiv.) en DMF (2,0 ml) se añadió hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tripirrolidinofosfonio (PYBOP, 334 mg, 0,64 mmol, 2 equiv.) y diisopropiletilamina (0,28 ml, 1,60 mmol, 5 equiv.). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche y después se vertió en una mezcla de agua y etanol (1/1). El precipitado se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó. La purificación por HPLC (procedimiento 5) produjo 10,0 mg (6 % del teórico) del compuesto del título.

25 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 2,31 (s, 3H), 2,50 -2,70 (m, 8H), 3,25 (s, 2 H), 7,51 -7,66 (m, 3H), 7,88 -7,93 (m, 1H), 7,97 -8,06 (m, 2H), 8,95 (d, 1H), 9,90 (s, 1H), 12,61 (s, 1H).

CL-EM (Procedimiento 3): T_r = 0,79 min; EM (IENpos): m/z = 555 [M+H]⁺.

Ejemplo 152

N-[5-(3-fluorofenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]-3-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)acetil]amino]-4-(trifluorometoxi)benzamida



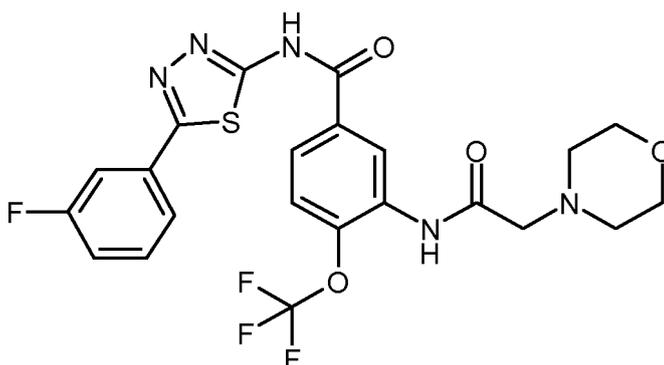
- 5 A una solución del compuesto del intermedio 126 (150 mg, 0,32 mmol) y 5-(3-fluorofenil)-1,3,4-tiadiazol-2-amina (125 mg, 0,64 mmol, 2 equiv.) en DMF (2,0 ml) se añadió hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tripirrolidinofosfonio (PYBOP, 334 mg, 0,64 mmol, 2 equiv.) y diisopropiletilamina (0,28 ml, 1,60 mmol, 5 equiv.). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Después de la filtración, la purificación por HPLC (procedimiento 5) proporcionó un sólido, que se trituró con etanol, se recogió por filtración y se secó. Se obtuvieron 43,0 mg (25 % del teórico) del compuesto del título.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 2,31 (s, 3H), 2,50 -2,71 (m, 8H), 3,25 (s, 2 H), 7,33 -7,39 (m, 1H), 7,55 -7,64 (m, 2H), 7,77 -7,82 (m, 2H), 8,02 (dd, 1H), 8,95 (d, 1H), 9,90 (s, 1H), 12,67 (s, 1H).

- 10 CL-EM (Procedimiento 3): T_r = 0,81 min; EM (IENpos): m/z = 539 [M+H]⁺.

Ejemplo 153

N-[5-(3-fluorofenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]-3-[(morfolin-4-ilacetil)amino]-4-(trifluorometoxi)benzamida



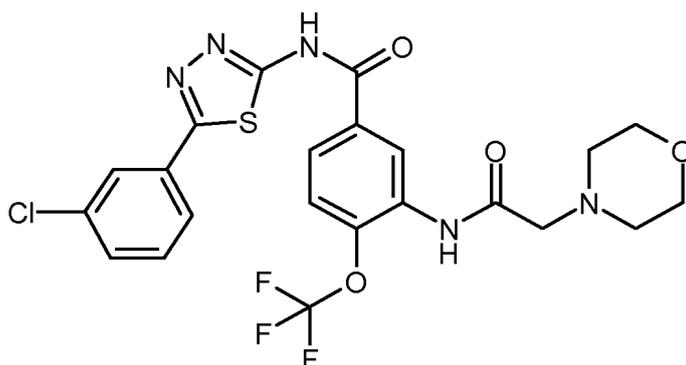
- 15 A una solución del compuesto del intermedio 21 (220 mg, 0,57 mmol) y 5-(3-fluorofenil)-1,3,4-tiadiazol-2-amina (200 mg, 1,02 mmol, 1,8 equiv.) en DMF (2,5 ml) se añadió hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tripirrolidinofosfonio (PYBOP, 592 mg, 1,14 mmol, 2 equiv.) y diisopropiletilamina (0,5 ml, 2,84 mmol, 5 equiv.). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche y después se vertió en una mezcla de etanol y agua. El precipitado se recogió por filtración y se secó. Se obtuvieron 161 mg (49 % del teórico) del compuesto del título.

- 20 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 2,55 -2,63 (m, 4H), 3,24 (s, 2 H), 3,62 -3,69 (m, 4H), 7,35 -7,44 (m, 1H), 7,56 -7,64 (m, 1H), 7,64 -7,69 (m, 1H), 7,79 -7,86 (m, 2H), 8,03 (dd, 1H), 8,95 (d, 1H), 9,94 (s, 1H), 13,47 (s, 1H).

CL-EM (Procedimiento 4): T_r = 1,16 min; EM (IENpos): m/z = 526 [M+H]⁺.

Ejemplo 154

N-[5-(3-clorofenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]-3-[(morfolin-4-ilacetil)amino]-4-(trifluorometoxi)benzamida



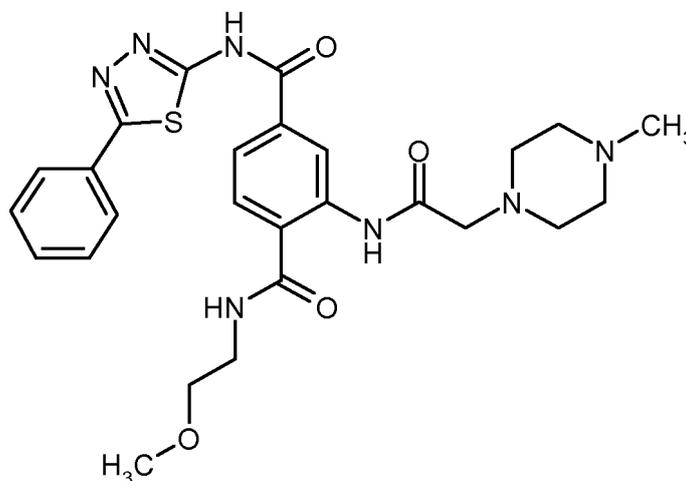
A una solución del compuesto del intermedio 21 (220 mg, 0,57 mmol) y 5-(3-clorofenil)-1,3,4-tiadiazol-2-amina (217 mg, 1,02 mmol, 1,8 equiv.) en DMF (2,5 ml) se añadió hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tripirrolidinofosfonio (PYBOP, 592 mg, 1,14 mmol, 2 equiv.) y diisopropiletilamina (0,5 ml, 2,84 mmol, 5 equiv.). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche y después se vertió en una mezcla de etanol y agua. El precipitado se recogió por filtración y se secó. El material restante se purificó por HPLC (columna: chromatorex C18, fase móvil: gradiente de acetonitrilo/agua + ácido fórmico al 0,1 %) para producir 20,6 mg (6 % del teórico) del compuesto del título.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 3,24 (s, 2H), 3,62 -3,69 (m, 4H), 7,53 -7,66 (m, 3H), 7,87 -7,95 (m, 1H), 7,99 -8,06 (m, 2H), 8,95 (s, 1H), 9,91 (s, 1H), 13,45 (s, 1H).

CL-EM (Procedimiento 4): T_r = 1,24 min; EM (IENpos): m/z = 542 [M+H]⁺.

Ejemplo 155

N¹-(2-metoxietil)-2-[[4-metilpiperazin-1-il)acetil]amino]-N⁴-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-il)tereftalamida



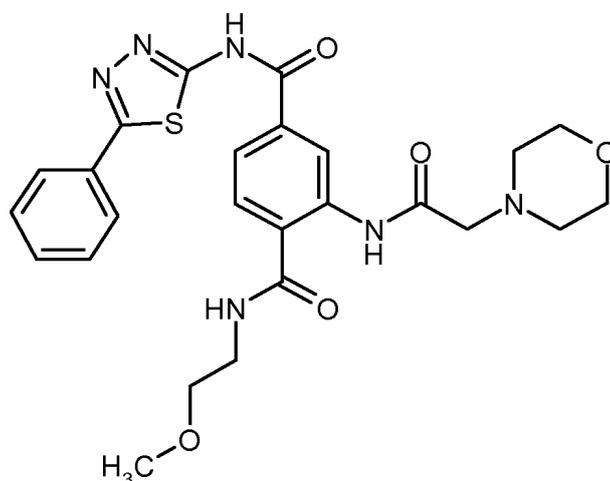
A una solución del compuesto del intermedio 127 (150 mg, 0,31 mmol) y 2-metoxietanamina (54 μl, 0,62 mmol, 2 equiv.) en DMF (2,0 ml) se añadió hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tripirrolidinofosfonio (PYBOP, 325 mg, 0,62 mmol, 2 equiv.) y diisopropiletilamina (0,27 ml, 1,56 mmol, 5 equiv.). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Después de la filtración, la purificación por HPLC (procedimiento 2) produjo 45,5 mg (26 % del teórico) del compuesto del título.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 2,33 (s, 3H), 2,53 -2,70 (m, 8H), 3,17 (s, 2 H), 3,30 (s, 3H), 3,45 -3,54 (m, 4H), 7,50 -7,58 (m, 3H), 7,78 (d, 1H), 7,91 (dd, 1H), 7,95 -8,00 (m, 2H), 8,87 (t, 1H), 9,17 (d, 1H), 11,66 (s, 1H).

CL-EM (Procedimiento 4): T_r = 0,84 min; EM (IENpos): m/z = 538 [M+H]⁺.

Ejemplo 156

N¹-(2-metoxietil)-2-[(morfolin-4-ilacetil)amino]-N⁴-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-il)tereftalamida



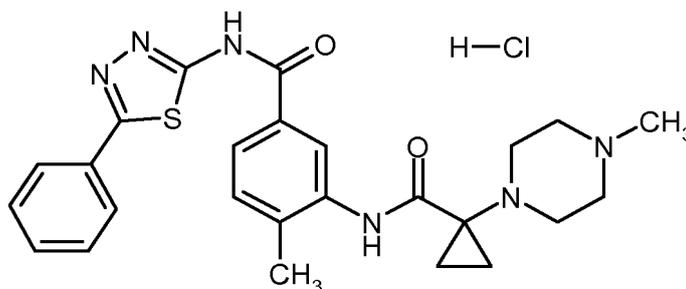
5 A una solución del compuesto del intermedio 128 (150 mg, 0,33 mmol) y 2-metoxietanamina (56 μ l, 0,64 mmol, 2 equiv.) en DMF (2,0 ml) se añadió hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tripirrolidinofosfonio (PYBOP, 334 mg, 0,64 mmol, 2 equiv.) y diisopropiletilamina (0,28 ml, 1,60 mmol, 5 equiv.). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Después de la filtración, la purificación por HPLC (procedimiento 2) proporcionó un sólido, que se trituró con etanol, se recogió por filtración y se secó. Se obtuvieron 9,2 mg (6 % del teórico) del compuesto del título.

10 RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 2,50 -2,56 (m, 4H), 3,17 (s, 2 H), 3,29 (s, 3H), 3,44 -3,53 (m, 4H), 3,70 -3,76 (m, 4H), 7,52 -7,59 (m, 3H), 7,80 (d, 1H), 7,92 (dd, 1H), 7,96 -8,02 (m, 2H), 8,88 -8,93 (m, 1H), 9,18 (d, 1H), 11,77 (s, 1H), 13,35 (s, 1H).

CL-EM (Procedimiento 4): T_r = 0,91 min; EM (IENpos): m/z = 525 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 157

clorhidrato de 4-metil-3-({[1-(4-metilpiperazin-1-il)ciclopropil]carbonil}amino)-N-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-il)benzamida (1:1)



15 A una suspensión de 213 mg (0,97 mmol) del compuesto del intermedio 42 en 6 ml de diclorometano se añadieron 0,51 ml de 1-cloro-N,N,2-trimetilprop-1-en-1-amina (3,87 mmol, 4 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla resultante se concentró a presión reducida, después se trituró con diclorometano y se concentró a presión reducida. El material restante se dispuso en 6 ml de diclorometano y 0,24 ml de piridina (2,90 mmol, 3 equiv.) y se añadieron 300 mg (0,97 mmol) del compuesto del intermedio 130. La suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. La mezcla resultante se concentró a presión reducida, después se trituró con una mezcla de 5 ml de agua y 5 ml de etanol y la mezcla resultante se agitó durante 30 minutos. Después de una concentración parcial, la suspensión se dejó en reposo a temperatura ambiente durante una noche. El precipitado se retiró por filtración y se secó a presión reducida para producir 152 mg (30 % del teórico) del compuesto del título.

20

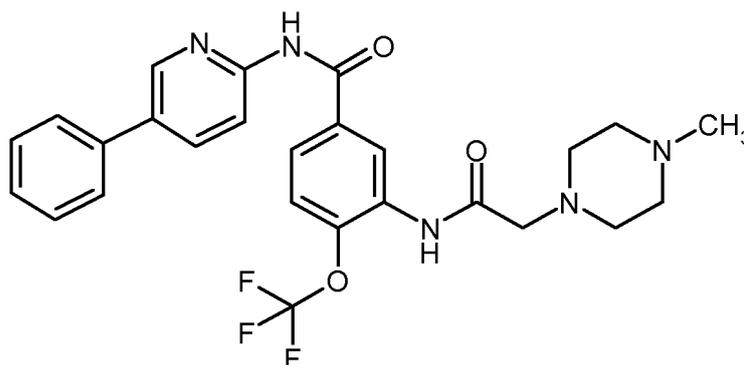
25

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 1,13 -1,23 (m, 4H), 2,36 (s, 3H), 2,64 -2,82 (m, 5H), 2,91 -3,02 (m, 2H), 3,14 -3,28 (m, 2H), 7,47 (d, 1H), 7,53 -7,59 (m, 3H), 7,91 -8,03 (m, 3H), 8,33 (d, 1H), 9,76 (s, 1H), 10,39 (s, 1H), 13,13 (s, 1H).

CL-EM (Procedimiento 4): T_r = 0,87 min; EM (IENpos): m/z = 477 $[\text{M}-\text{HCl}+\text{H}]^+$.

30 Ejemplo 158

3-{{[4-metilpiperazin-1-il]acetil}amino}-N-(5-fenilpiridin-2-il)-4-(trifluorometoxi)benzamida



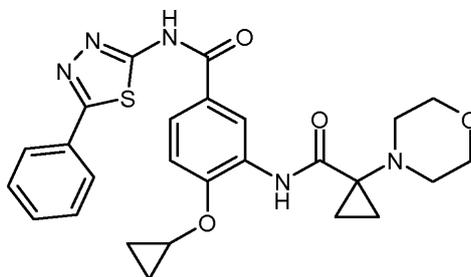
5 A una solución del compuesto del intermedio 126 (300 mg, 0,64 mmol) y 5-fenilpiridin-2-amina (218 mg, 1,28 mmol, 2 equiv.) en DMF (2,0 ml) se añadió hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tripirrolidinofosfonio (PYBOP, 667 mg, 1,28 mmol, 2 equiv.) y diisopropiletilamina (0,56 ml, 3,21 mmol, 5 equiv.). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Después de concentración, el material restante se trituró con agua y se extrajo con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron. La purificación (1. MPLC: Biotage Isolera; gel de sílice; gradiente de hexano/EtOAc; 2. HPLC: columna: chromatorex C18, 10 μ m, 125 x 30 mm, fase móvil: gradiente de acetonitrilo/agua) produjo 83,0 mg (24 % del teórico) del compuesto del título.

10 RMN 1 H (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 2,18 (s, 3H), 2,28 -2,50 (m, 4H), 2,52 -2,64 (m, 4H), 3,21 (s, 2 H), 7,38 -7,43 (m, 1H), 7,48 -7,53 (m, 2H), 7,59 (dd, 1H), 7,73 -7,77 (m, 2H), 7,90 (dd, 1H), 8,18 (dd, 1H), 8,28 (d, 1H), 8,72 -8,74 (m, 1H), 8,89 (d, 1H), 9,92 (s, 1H), 11,08 (s, 1H).

CL-EM (Procedimiento 3): T_r = 1,33 min; EM (IENpos): m/z = 514 [M+H] $^+$.

Ejemplo 159

15 4-(ciclopropiloxi)-3-({[1-(morfolin-4-il)ciclopropil]carbonil]amino)-N-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-il)benzamida



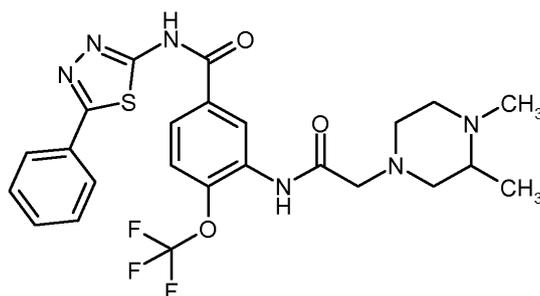
20 Se disolvieron 100 mg (0,28 mmol) de 3-amino-4-(ciclopropiloxi)-N-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-il)benzamida (intermedio 132) en 1 ml de DMF anh. y 0,15 ml (0,86 mmol) de N-etil-N-isopropilpropan-2-amina. Se añadieron 71 mg (0,34 mmol) de clorhidrato del ácido 1-(morfolin-4-il)ciclopropanocarboxílico y 177 mg (0,34 mmol) de PYBOP. Se agitó durante una noche a ta. El precipitado se retiró por filtración y se lavó con metanol. Se secó y se aislaron 65 mg (45 %) del compuesto del título.

RMN 1 H (300 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]= 0,78 -0,86 (m, 2H), 0,91 -1,01 (m, 2H), 1,07 -1,16 (m, 2H), 1,18 -1,26 (m, 2H), 2,43 (s a, 4H, señal parcialmente de DMSO), 3,71 (s a, 4H), 4,11 -4,20 (m, 1H), 7,45 -7,59 (m, 4H), 7,92 -8,02 (m, 3H), 8,99 -9,04 (m, 1H), 10,48 (s, 1H), 13,07 (s a, 1H).

25 CL-EM (procedimiento 3): T_r = 0,87 min; EM (IENpos): m/z = 506 [M+H] $^+$.

Ejemplo 160

3-({[3,4-dimetilpiperazin-1-il]acetil]amino)-N-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-il)-4-(trifluorometoxi)benzamida



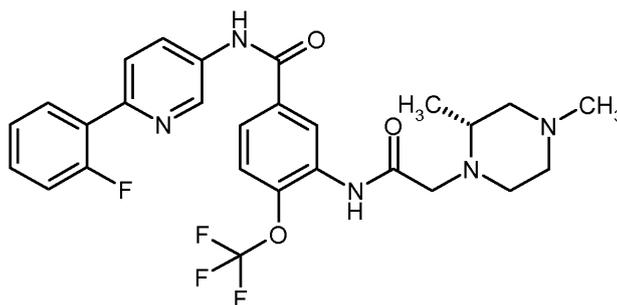
5 Se disolvieron 100 mg (0,21 mmol) de 3-[(cloroacetil)amino]-N-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-il)-4-(trifluorometoxi)benzamida (intermedio 41) y 116,7 mg (0,62 mmol) de diclorhidrato de 1,2-dimetilpiperazina en 0,9 ml de DMF anh. Se añadieron 5,4 mg (0,033 mmol) de yoduro potásico y 0,054 ml (0,31 mmol) de N-etil-N-isopropilpropan-2-amina. Se agitó a ta durante una noche. La mezcla de reacción se vertió en diez volúmenes de agua. El precipitado se retiró por filtración y se lavó tres veces con agua. El material sólido se purificó por HPLC (procedimiento 5) para dar 23,7 mg (20 %) del compuesto del título.

10 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 1,00 (d, 3H), 2,07 -2,17 (m, 1H), 2,18 -2,38 (m, 5H), 2,39 -2,46 (m, 1H), 2,74 -2,88 (m, 3H), 3,19 -3,23 (m, 2H), 7,47 -7,58 (m, 3H), 7,58 -7,64 (m, 1H), 7,91 -8,04 (m, 3H), 8,96 (d, 1H), 9,89 (s, 1H), 12,66 -13,03 (m, 1H).

CL-EM (procedimiento 3): T_r = 0,79 min; EM (IENpos): m/z = 535 [M+H]⁺.

Ejemplo 161

3-(((2R)-2,4-dimetilpiperazin-1-il)acetil)amino)-N-[6-(2-fluorofenil)piridin-3-il]-4-(trifluorometoxi)benzamida



15 Se disolvieron 75 mg (0,16 mmol) de 3-[(cloroacetil)amino]-N-[6-(2-fluorofenil)piridin-3-il]-4-(trifluorometoxi)benzamida (intermedio 14) en 0,69 ml de DMF anh. Se añadieron 4,1 mg (0,025 mmol) de yoduro potásico, 0,112 ml (0,64 mmol) de N-etil-N-isopropilpropan-2-amina y 45,0 mg (0,24 mmol) de diclorhidrato de (3R)-1,3-dimetilpiperazina. Se agitó a ta durante una noche. Se añadieron 0,112 ml (0,64 mmol) de N-etil-N-isopropilpropan-2-amina. Se agitó durante 2 h a ta. La mezcla de reacción se concentró a sequedad y se purificó por HPLC (procedimiento 2) para proporcionar 20,2 mg (23 %) del compuesto del título.

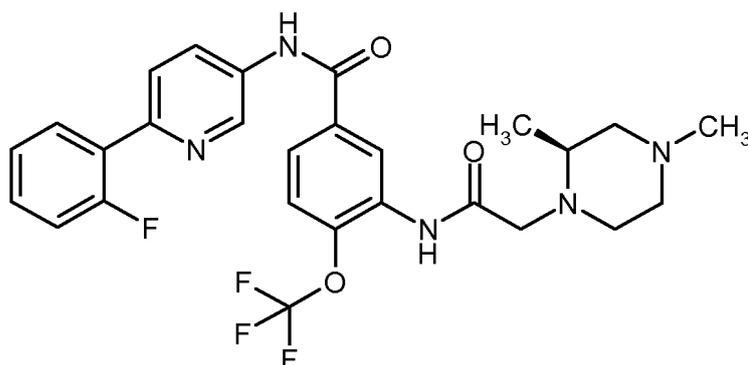
20

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 1,01 (d, 3H), 1,82 -2,04 (m, 1H), 2,10 -2,39 (m, 3H), 2,59 -2,93 (m, 4H), solapamiento parcial con la señal de DMSO, 3,09 -3,20 (m, 1H), 3,42 -3,51 (m, 1H), 7,30 -7,39 (m, 2H), 7,44 -7,52 (m, 1H), 7,64 -7,73 (m, 1H), 7,81 -7,89 (m, 2H), 7,94 -8,01 (m, 1H), 8,31 (dd, 1H), 8,81 -8,92 (m, 1H), 9,04 -9,09 (m, 1H), 10,08 (s, 1H), 10,75 (s, 1H).

25 CL-EM (procedimiento 4): T_r = 1,01 min; EM (IENpos): m/z = 546 [M+H]⁺.

Ejemplo 162

3-(((2S)-2,4-dimetilpiperazin-1-il)acetil)amino)-N-[6-(2-fluorofenil)piridin-3-il]-4-(trifluorometoxi)benzamida



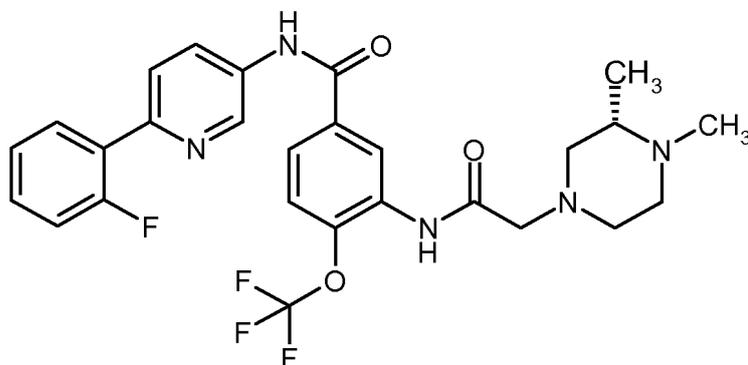
5 Se disolvieron 75 mg (0,16 mmol) de 3-[(cloroacetil)amino]-N-[6-(2-fluorofenil)piridin-3-il]-4-(trifluorometoxi)benzamida (intermedio 14) en 0,69 ml de DMF anh. Se añadieron 4,1 mg (0,025 mmol) de yoduro potásico, 0,042 ml (0,24 mmol) de N-etil-N-isopropilpropan-2-amina y 27,5 mg (0,24 mmol) de (3S)-1,3-dimetilpiperazina. Se agitó a ta durante una noche. Los volátiles se retiraron al vacío. El residuo se purificó por HPLC (procedimiento 2) para proporcionar 26,3 mg (30 %) del compuesto del título.

10 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 1,02 (d, 3H), 1,91 -2,09 (m, 1H), 2,23 -2,38 (m, 3H), 2,58 -2,92 (m, 5H, solapamiento parcial con la señal de DMSO), 3,12 -3,22 (m, 1H), 3,44 -3,51 (m, 1H), 7,31 -7,38 (m, 2H), 7,45 -7,51 (m, 1H), 7,65 -7,70 (m, 1H), 7,82 -7,89 (m, 2H), 7,94 -8,00 (m, 1H), 8,31 (dd, 1H), 8,83 (s a, 1H), 9,05 -9,08 (m, 1H), 10,06 (s, 1H), 10,75 (s, 1H).

CL-EM (procedimiento 4): T_r = 1,01 min; EM (IENpos): m/z = 546 [M+H]⁺.

Ejemplo 163

3-(((3S)-3,4-dimetilpiperazin-1-il]acetil)amino)-N-[6-(2-fluorofenil)piridin-3-il]-4-(trifluorometoxi)benzamida



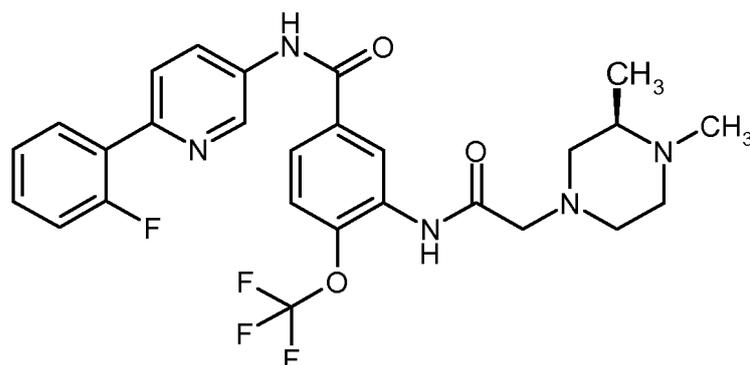
15 Se disolvieron 75 mg (0,16 mmol) de 3-[(cloroacetil)amino]-N-[6-(2-fluorofenil)piridin-3-il]-4-(trifluorometoxi)benzamida (intermedio 14) en 0,69 ml de DMF anh. Se añadieron 4,1 mg (0,025 mmol) de yoduro potásico, 0,042 ml (0,24 mmol) de N-etil-N-isopropilpropan-2-amina y 27,5 mg (0,24 mmol) de (2S)-1,2-dimetilpiperazina. Se agitó a ta durante una noche. La mezcla de reacción se concentró a sequedad al vacío. El residuo se purificó por HPLC (procedimiento 2), produciendo 34,5 mg (39 %) del compuesto del título.

20 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 1,01 -1,12 (m, 3H), 2,09 -2,45 (m, 5H, solapamiento parcial con la señal de DMSO), 2,77 -3,02 (m, 3H), 3,25 (s a, 2H), 7,30 -7,39 (m, 2H), 7,44 -7,52 (m, 1H), 7,64 -7,70 (m, 1H), 7,82 -7,91 (m, 2H), 7,94 -8,00 (m, 1H), 8,31 (dd, 1H), 8,75 -8,81 (m, 1H), 9,07 (d, 1H), 9,91 (s, 1H), 10,75 (s, 1H).

CL-EM (procedimiento 4): T_r = 0,99 min; EM (IENpos): m/z = 546 [M+H]⁺.

Ejemplo 164

25 3-(((3R)-3,4-dimetilpiperazin-1-il]acetil)amino)-N-[6-(2-fluorofenil)piridin-3-il]-4-(trifluorometoxi)benzamida



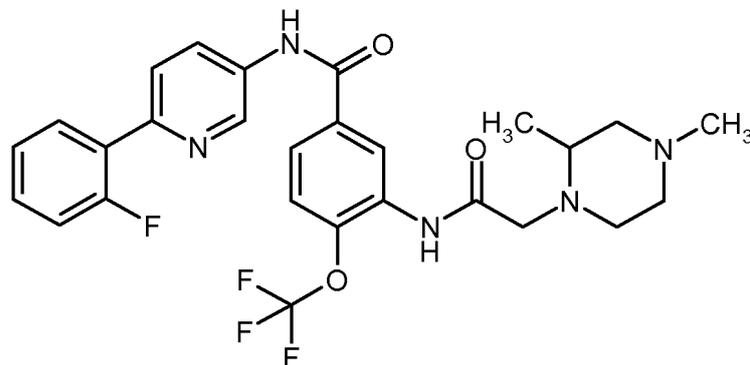
5 Se disolvieron 75 mg (0,16 mmol) de 3-[(cloroacetil)amino]-N-[6-(2-fluorofenil)piridin-3-il]-4-(trifluorometoxi)benzamida (intermedio 14) en 0,69 ml de DMF anh. Se añadieron 4,1 mg (0,025 mmol) de yoduro potásico, 0,112 ml (0,64 mmol) de N-etil-N-isopropilpropan-2-amina y 45,0 mg (0,24 mmol) de diclorhidrato de (2R)-1,2-dimetilpiperazina. Se agitó a ta durante una noche. La mezcla de reacción se concentró a sequedad al vacío. El residuo se purificó por HPLC (procedimiento 2), proporcionando 31,2 mg (36 %) del compuesto del título.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 1,08 (d, 3H), 2,16 -2,30 (m, 1H), 2,39 (s a, 3H), 2,80 -2,92 (m, 2H), 2,92 -3,06 (m, 1H), 3,26 (s a, 2H), 7,30 -7,38 (m, 2H), 7,44 -7,52 (m, 1H), 7,63 -7,69 (m, 1H), 7,82 -7,91 (m, 2H), 7,97 (dt, 1H), 8,31 (dd, 1H), 8,76 (s, 1H), 9,07 (d, 1H), 9,90 (s, 1H), 10,75 (s, 1H).

10 CL-EM (procedimiento 4): T_r = 1,01 min; EM (IENpos): m/z = 546 [M+H]⁺.

Ejemplo 165

3-[[2,4-dimetilpiperazin-1-il]acetil]amino]-N-[6-(2-fluorofenil)piridin-3-il]-4-(trifluorometoxi)benzamida



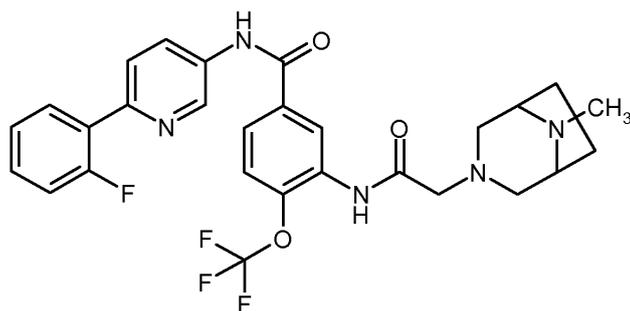
15 Se disolvieron 75 mg (0,16 mmol) de 3-[(cloroacetil)amino]-N-[6-(2-fluorofenil)piridin-3-il]-4-(trifluorometoxi)benzamida (intermedio 14) en 0,69 ml de DMF anh. Se añadieron 4,1 mg (0,025 mmol) de yoduro potásico, 0,042 ml (0,24 mmol) de N-etil-N-isopropilpropan-2-amina y 27,5 mg (0,24 mmol) de 1,3-dimetilpiperazina. Se agitó a ta durante una noche. Los volátiles se retiraron al vacío. El residuo se purificó por HPLC (procedimiento 2) para proporcionar 25,7 mg (29 %) del compuesto del título.

20 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 1,03 (d, 3H), 1,96 -2,18 (m, 1H), 2,33 (s a, 3H), 2,61 -2,79 (m, 2H), solapamiento parcial con la señal de DMSO, 2,79 -2,95 (m, 2H), 3,14 -3,23 (m, 1H), 3,44 -3,52 (m, 1H), 7,30 -7,38 (m, 2H), 7,45 -7,51 (m, 1H), 7,65 -7,70 (m, 1H), 7,82 -7,90 (m, 2H), 7,97 (dt, 1H), 8,31 (dd, 1H), 8,82 (s a, 1H), 9,07 (d, 1H), 10,05 (s, 1H), 10,76 (s, 1H).

CL-EM (procedimiento 4): T_r = 1,01 min; EM (IENpos): m/z = 546 [M+H]⁺.

Ejemplo 166

25 N-[6-(2-fluorofenil)piridin-3-il]-3-[[8-metil-3,8-diazabicyclo[3,2,1]oct-3-il]acetil]amino]-4-(trifluorometoxi)benzamida



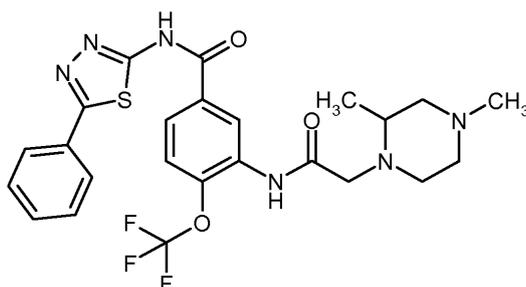
5 Se disolvieron 75 mg (0,16 mmol) de 3-[(cloroacetil)amino]-N-[6-(2-fluorofenil)piridin-3-il]-4-(trifluorometoxi)benzamida (intermedio 14) en 0,69 ml de DMF anh. Se añadieron 4,1 mg (0,025 mmol) de yoduro potásico, 0,112 ml (0,64 mmol) de N-etil-N-isopropilpropan-2-amina y 47,9 mg (0,24 mmol) de diclorhidrato de 8-metil-3,8-diazabicyclo[3,2,1]octano. Se agitó a ta durante una noche. La mezcla de reacción se concentró a sequedad y el residuo se purificó por HPLC (procedimiento 2) para producir 37,5 mg (42 %) del compuesto del título.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 2,46 (s, 3H), 2,66 -2,73 (m, 2H), 2,74 -2,81 (m, 2H), 3,27 (s, 2 H), 3,47 -3,55 (m, 2H), 7,31 -7,38 (m, 2H), 7,44 -7,51 (m, 1H), 7,64 -7,69 (m, 1H), 7,82 -7,87 (m, 1H), 7,90 (dd, 1H), 7,94 -8,00 (m, 1H), 8,32 (dd, 1H), 8,80 (d, 1H), 9,07 (d, 1H), 9,63 (s, 1H), 10,75 (s, 1H).

10 CL-EM (procedimiento 4): T_r = 1,01 min; EM (IENpos): m/z = 558 [M+H]⁺.

Ejemplo 167

3-[[2,4-dimetilpiperazin-1-il]acetil]amino}-N-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-il)-4-(trifluorometoxi)benzamida



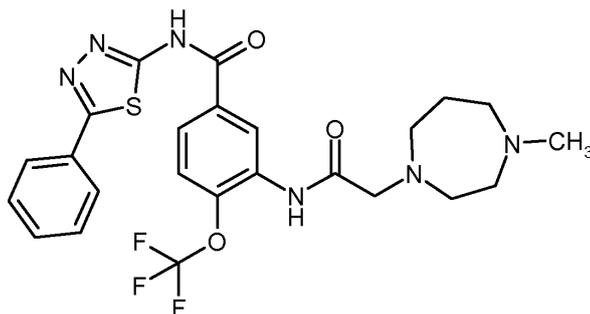
15 Se disolvieron 75 mg (0,16 mmol) de 3-[(cloroacetil)amino]-N-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-il)-4-(trifluorometoxi)benzamida (intermedio 41) en 0,71 ml de DMF anh. Se añadieron 4,2 mg (0,025 mmol) de yoduro potásico, 0,043 ml (0,25 mmol) de N-etil-N-isopropilpropan-2-amina y 28,1 mg (0,25 mmol) de 1,3-dimetilpiperazina. Se agitó a ta durante una noche. La mezcla de reacción se concentró y se purificó por HPLC (procedimiento 2) para obtener 25,2 mg (28 %) del compuesto del título.

20 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 1,02 (d, 3H), 1,94 -2,08 (m, 1H), 2,30 (s, 3H), 2,59 -2,75 (m, 3H), solapamiento parcial con la señal de DMSO, 2,76 -2,93 (m, 3H), 3,14 -3,21 (m, 1H), 3,44 -3,51 (m, 1H), 7,52 -7,60 (m, 3H), 7,63 -7,69 (m, 1H), 7,95 -8,05 (m, 3H), 8,97 -9,00 (m, 1H), 10,06 (s, 1H), 12,47 -13,11 (m, 1H).

CL-EM (procedimiento 3): T_r = 0,77 min; EM (IENpos): m/z = 535 [M+H]⁺.

Ejemplo 168

3-[[4-metil-1,4-diazepan-1-il]acetil]amino}-N-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-il)-4-(trifluorometoxi)benzamida



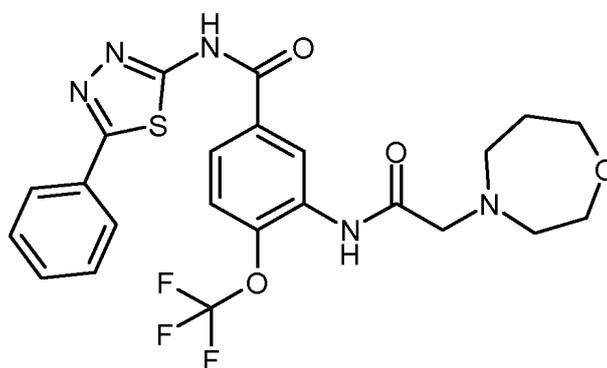
Se disolvieron 100 mg (0,21 mmol) de 3-[(cloroacetil)amino]-N-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-il)-4-(trifluorometoxi)benzamida (intermedio 41), 35,6 mg (0,31 mmol) de 1-metil-1,4-diazepano y 5,4 mg (0,032 mmol) de yoduro potásico en 0,9 ml de DMF anh. Se añadieron 0,054 ml (0,31 mmol) de N-etil-N-isopropilpropan-2-amina. Se agitó a ta durante una noche. La mezcla de reacción en bruto se purificó por HPLC (procedimiento 5), obteniendo 24 mg (21 %) del compuesto del título.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 1,84 -1,92 (m, 2H), 2,53 (s a, 3H, solapamiento parcial con la señal de DMSO), 2,81 -2,87 (m, 2H), 2,88 -2,99 (m, 6H), 3,41 (s, 2 H), 7,44 -7,58 (m, 4H), 7,90 -7,95 (m, 2H), 8,03 (dd, 1H), 8,86 (d, 1H), 9,82 (s, 1H).

CL-EM (procedimiento 4): T_r = 0,97 min; EM (IENpos): m/z = 535 [M+H]⁺.

10 Ejemplo 169

3-[(1,4-oxazepan-4-ilacetil)amino]-N-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-il)-4-(trifluorometoxi)benzamida



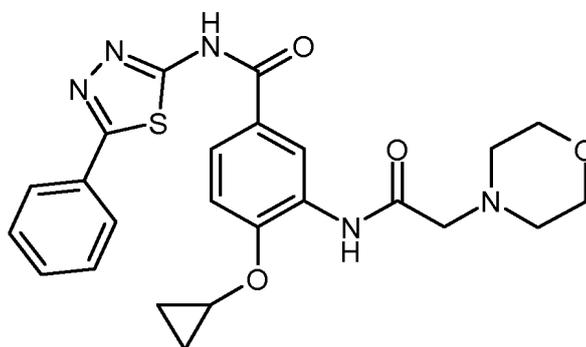
Se disolvieron 100 mg (0,21 mmol) de 3-[(cloroacetil)amino]-N-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-il)-4-(trifluorometoxi)benzamida (intermedio 41), 42,9 mg (0,31 mmol) de clorhidrato de 1,4-oxazepano y 5,4 mg (0,032 mmol) de yoduro potásico en 0,9 ml de DMF anh. Se añadieron 0,116 ml (0,67 mmol) de N-etil-N-isopropilpropan-2-amina. Se agitó a ta durante una noche. La mezcla de reacción en bruto se purificó por HPLC (procedimiento 5), dando 45 mg (39 %) del compuesto del título.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 1,85 -1,93 (m, 2H), 2,79 -2,86 (m, 4H), 3,40 (s, 2 H), 3,65 -3,70 (m, 2H), 3,75 (t, 2H), 7,52 -7,60 (m, 3H), 7,63 -7,68 (m, 1H), 8,03 (dd, 2H), 8,02 (dd, 1H), 8,97 (d, 1H), 9,97 (s, 1H), 13,30 -13,57 (m, 1H).

CL-EM (procedimiento 3): T_r = 0,75 min; EM (IENpos): m/z = 522 [M+H]⁺.

Ejemplo 170

4-(ciclopropiloxi)-3-[(morfolin-4-ilacetil)amino]-N-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-il)benzamida



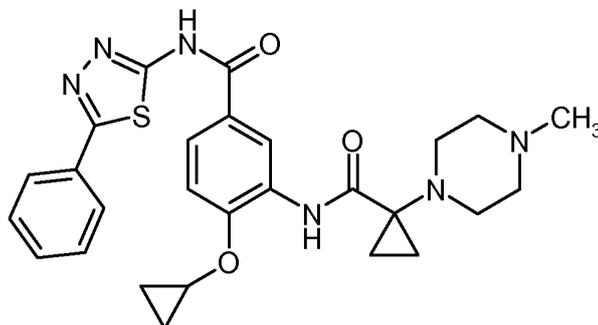
Se disolvieron 100 mg (0,28 mmol) de 3-amino-4-(ciclopropiloxi)-N-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-il)benzamida (intermedio 132) en 2 ml de DMF anh. Se añadieron 0,20 ml (1,14 mmol) de N-etil-N-isopropilpropan-2-amina, 74 mg (0,41 mmol) de clorhidrato del ácido morfolin-4-ilacético y 177 mg (0,34 mmol) de PYBOP. Se agitó durante una noche a ta. El precipitado se retiró por filtración y se lavó una vez con metanol. Se secó a 45 °C al vacío, proporcionando 17 mg (12 %) del compuesto del título.

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 0,73 -0,98 (m, 4H), 2,52 -2,58 (m, 4H), 3,16 (s, 2 H), 3,61 -3,71 (m, 4H), 4,08 -4,17 (m, 1H), 7,44 -7,59 (m, 4H), 7,93 -8,04 (m, 3H), 8,94 (d, 1H), 9,71 (s, 1H), 12,98 -13,23 (m, 1H).

CL-EM (procedimiento 3): $T_r = 0,78$ min; EM (IENpos): $m/z = 480$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 171

4-(ciclopropiloxi)-3-({[1-(4-metilpiperazin-1-il)ciclopropil]carbonil}amino)-N-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-il)benzamida



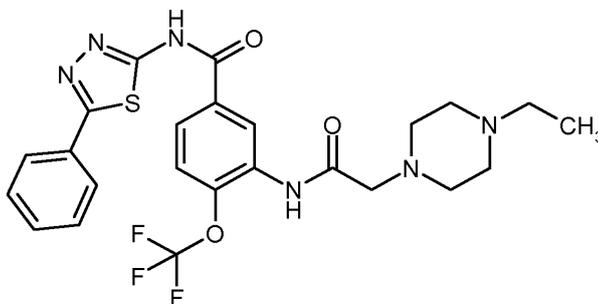
- 5 Se disolvieron 100 mg (0,28 mmol) de 3-amino-4-(ciclopropiloxi)-N-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-il)benzamida (intermedio 132) en 2 ml de DMF anh. Se añadieron 0,099 ml (0,57 mmol) de N-etil-N-isopropilpropan-2-amina, 63 mg (0,28 mmol) de clorhidrato del ácido 1-(4-metilpiperazin-1-il)ciclopropanocarboxílico y 177 mg (0,34 mmol) de PYBOP. Se agitó durante una noche a ta. El precipitado se retiró por filtración y se lavó tres veces con agua. El material sólido se purificó por HPLC (procedimiento 5), dando un material sólido, que se trituró en DMF a 45 °C y después se retiró por filtración. El sólido se trituró dos veces con acetato de etilo y se secó al vacío, produciendo 31,8 mg (22 %) del compuesto del título.

RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]= 0,86 -1,01 (m, 4H), 1,09 -1,22 (m, 4H), 2,25 (s, 3H), 2,39 -2,48 (m, 4H, solapamiento parcial con la señal de DMSO), 4,13 -4,19 (m, 1H), 7,47 -7,59 (m, 4H), 7,94 -8,01 (m, 3H), 9,05 (d, 1H), 10,48 (s, 1H).

- 15 CL-EM (procedimiento 3): $T_r = 0,87$ min; EM (IENpos): $m/z = 519$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 172

3-({[4-etilpiperazin-1-il]acetil}amino)-N-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-il)-4-(trifluorometoxi)benzamida



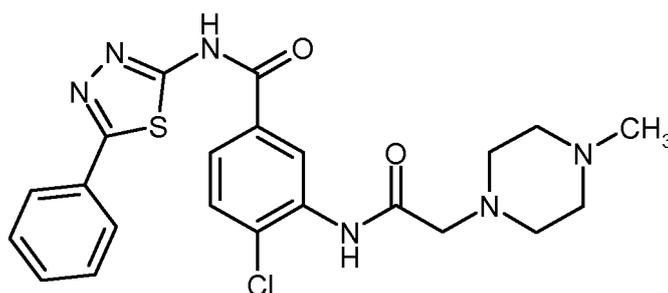
- 20 A una suspensión de 120 mg (0,26 mmol) del compuesto del intermedio 41 en 1,5 ml de DMF se añadieron 0,07 ml de trietilamina (0,53 mmol, 2 equiv.), 0,07 ml de 1-etilpiperazina (0,53 mmol, 2 equiv.) y 9,0 mg de yoduro potásico (0,05 mmol, 0,2 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Después de la filtración, la purificación por HPLC (procedimiento 2) proporcionó un sólido, que se trituró con etanol, se recogió por filtración y se secó. Se obtuvieron 49,8 mg (35 % del teórico) del compuesto del título.

- 25 RMN 1H (300 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]= 1,02 (t, 3H), 2,42 (m, 2H), 2,45 -2,56 (m, 4H), 2,57 -2,70 (m, 4H), 3,23 (s, 2 H), 7,44 -7,57 (m, 3H), 7,57 -7,64 (m, 1H), 7,90 -8,05 (m, 3H), 8,98 (d, 1H), 9,92 (s, 1H), 12,90 (s, 1H).

CL-EM (procedimiento 4): $T_r = 1,01$ min; EM (IENpos): $m/z = 535$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 173

4-cloro-3-({[4-metilpiperazin-1-il]acetil}amino)-N-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-il)benzamida



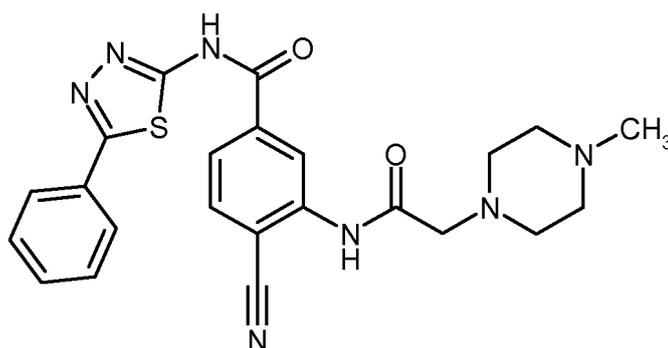
- 5 A una suspensión de 310 mg (0,76 mmol) del compuesto del intermedio 136 en 6 ml de DMF se añadieron 0,21 ml de trietilamina (1,52 mmol, 2 equiv.), 0,17 ml de 1-metilpiperazina (1,52 mmol, 2 equiv.) y 25,0 mg de yoduro potásico (0,15 mmol, 0,2 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Después de concentración, el sólido restante se trituró con una mezcla de 15 ml de agua y 10 ml de etanol, se agitó durante 30 minutos, se recogió por filtración y se secó. Se obtuvieron 244 mg (64 % del teórico) del compuesto del título.

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 2,30 (s, 3H), 2,54 -2,70 (m, 8H), 3,25 (s, 2 H), 7,48 -7,58 (m, 3H), 7,72 (d, 1H), 7,89 -8,01 (m, 3H), 8,95 (d, 1H), 9,99 (s, 1H), 12,60 (s, 1H).

- 10 CL-EM (procedimiento 4): T_r = 0,85 min; EM (IENpos): m/z = 471 [M+H]⁺.

Ejemplo 174

4-ciano-3-[[4-metilpiperazin-1-il)acetil]amino]-N-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-il)benzamida



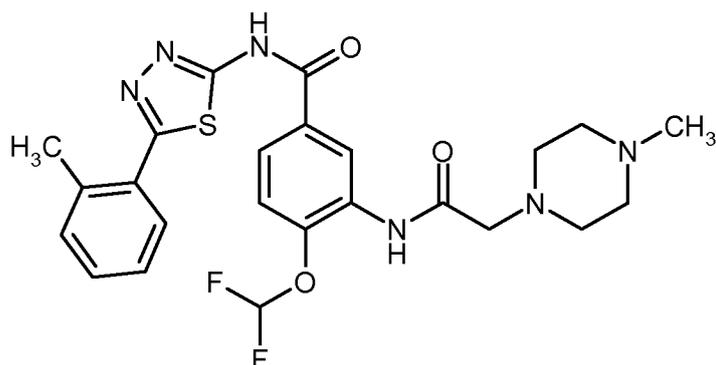
- 15 A una suspensión de 120 mg (0,30 mmol) del compuesto del intermedio 140 en 3 ml de DMF se añadieron 0,08 ml de trietilamina (0,60 mmol, 2 equiv.), 0,07 ml de 1-metilpiperazina (0,60 mmol, 2 equiv.) y 10,0 mg de yoduro potásico (0,06 mmol, 0,2 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Después de concentración, el sólido restante se trituró con una mezcla de 15 ml de agua y 10 ml de etanol, se agitó durante 30 minutos, se recogió por filtración y se secó. Se obtuvieron 61,0 mg (42 % del teórico) del compuesto del título.

- 20 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 2,40 (s, 3H), 2,65 -2,80 (m, 8H), 3,29 (s, 2 H), 7,48 -7,56 (m, 3H), 7,92 -7,98 (m, 3H), 8,01 -8,05 (m, 1H), 8,67 -8,73 (m, 1H), 10,22 (s, 1H).

CL-EM (procedimiento 4): T_r = 0,89 min; EM (IENpos): m/z = 462 [M+H]⁺.

Ejemplo 175

4-(difluorometoxi)-N-[5-(2-metilfenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]-3-[[4-metilpiperazin-1-il)acetil]amino]benzamida



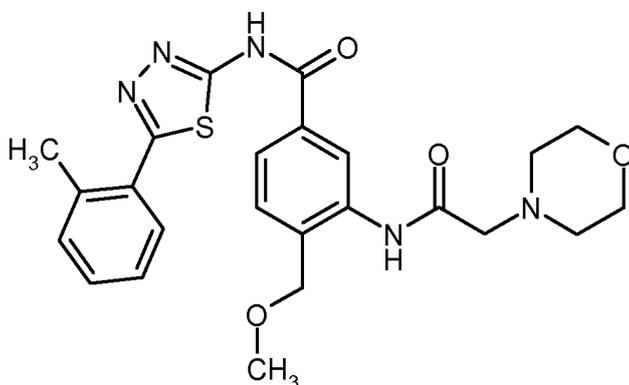
5 A una suspensión de 116 mg (0,24 mmol) del compuesto del intermedio 143 en 2 ml de DMF se añadieron 0,07 ml de trietilamina (0,49 mmol, 2 equiv.), 0,05 ml de 1-metilpiperazina (0,49 mmol, 2 equiv.) y 8,1 mg de yoduro potásico (0,05 mmol, 0,2 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Se añadieron 3 ml de agua y 3 ml de etanol y la mezcla se agitó durante 10 minutos. El precipitado se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó. El sólido restante se trituró con 10 ml de etanol, se agitó durante 30 minutos a 75 °C, se recogió por filtración a 55 °C y se secó. La purificación por HPLC (columna: chromatorex C18, 10 µm, 195 x 51 mm, fase móvil: gradiente de acetonitrilo/agua) produjo 18,5 mg (14 % del teórico) del compuesto del título.

10 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 2,23 (s, 3H), 2,43 -2,54 (m, 4H), 2,53 (s, 3H), 2,55 -2,68 (m, 4H), 3,21 (s, 2 H), 7,33 -7,47 (m, 4H), 7,46 (t, 1H), 7,67 -7,74 (m, 1H), 7,99 (dd, 1H), 9,01 (d, 1H), 9,91 (s, 1H), 13,06 (s, 1H).

CL-EM (procedimiento 3): T_r = 0,77 min; EM (IENpos): m/z = 517 [M+H]⁺.

Ejemplo 176

4-(metoximetil)-N-[5-(2-metilfenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]-3-[(morfolin-4-ilacetil)amino]benzamida



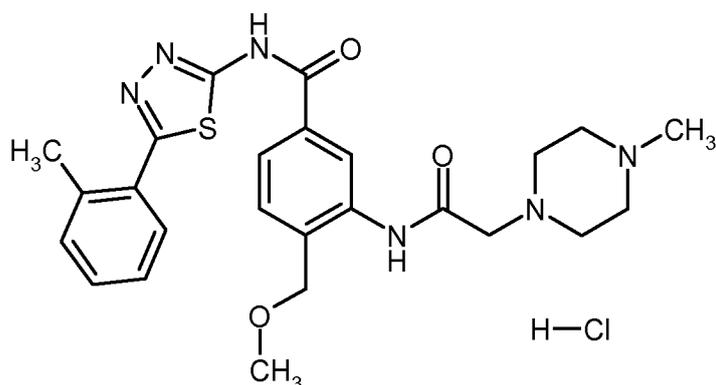
15 A una suspensión de 180 mg (0,42 mmol) del compuesto del intermedio 146 en 4 ml de DMF se añadieron 0,12 ml de trietilamina (0,84 mmol, 2 equiv.), 0,07 ml de morfolina (0,84 mmol, 2 equiv.) y 14,0 mg de yoduro potásico (0,08 mmol, 0,2 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Después de concentración, el sólido restante se trituró con 15 ml de agua y 10 ml de etanol, se agitó durante 30 minutos, se recogió por filtración y se secó. El sólido restante se trituró con 10 ml de etanol y se agitó a reflujo, se recogió por filtración y se secó. Se obtuvieron 137 mg (65 % del teórico) del compuesto del título.

20 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 2,54 (s, 3H), 2,55 -2,60 (m, 4H), 3,19 (s, 2 H), 3,38 (s, 3H), 3,64 -3,72 (m, 4H), 4,58 (s, 2 H), 7,33 -7,47 (m, 3H), 7,53 (d, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,87 -7,93 (m, 1H), 8,79 (s, 1H), 10,01 (s, 1H), 13,23 (s, 1H).

CL-EM (procedimiento 4): T_r = 1,03 min; EM (IENpos): m/z = 482 [M+H]⁺.

25 Ejemplo 177

clorhidrato de 4-(metoximetil)-N-[5-(2-metilfenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]-3-[[4-metilpiperazin-1-il]acetil]amino}benzamida (1:1)



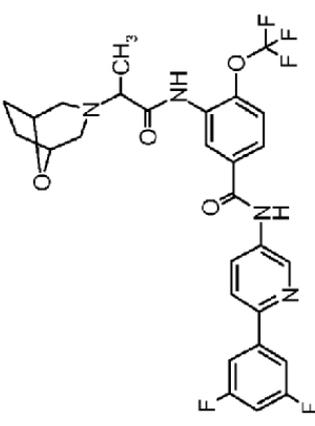
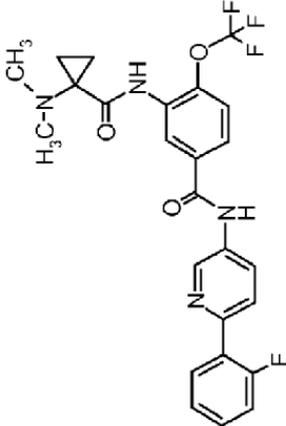
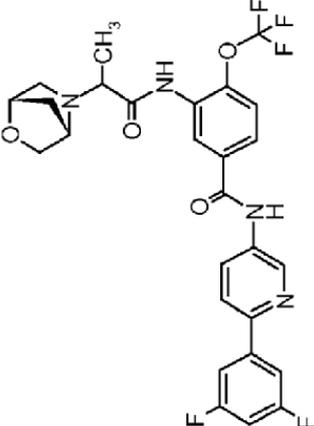
- 5 A una suspensión de 180 mg (0,42 mmol) del compuesto del intermedio 146 en 4 ml de DMF se añadieron 0,12 ml de trietilamina (0,84 mmol, 2 equiv.), 0,09 ml de 1-metilpiperazina (0,84 mmol, 2 equiv.) y 14,0 mg de yoduro potásico (0,08 mmol, 0,2 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Después de concentración, el sólido restante se trituró con 15 ml de agua y 10 ml de etanol, se agitó durante 30 minutos, se recogió por filtración y se secó. El sólido restante se trituró con 10 ml de etanol y se agitó a reflujo, se recogió por filtración y se secó. Se obtuvieron 78 mg (34 % del teórico) del compuesto del título.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 2,54 (s, 3H), 2,65 -2,95 (m, 4H), 2,75 (s, 3H), 3,03 -3,27 (m, 4H), 3,36 (s, 3H), 4,59 (s, 2 H), 7,33 -7,49 (m, 4H), 7,55 (d, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,95 (dd, 1H), 8,66 (s, 1H), 9,88 (s, 1H).

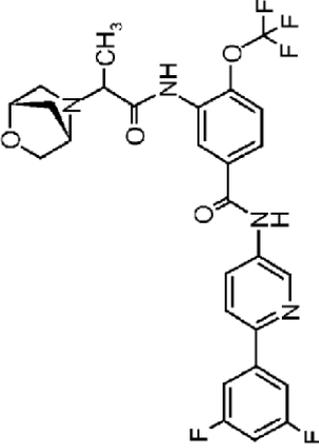
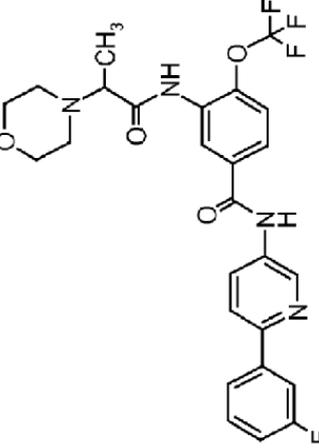
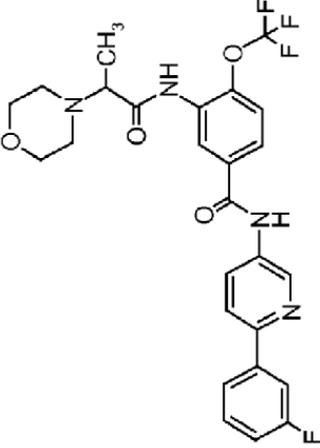
- 10 CL-EM (procedimiento 4): T_r = 0,95 min; EM (IENpos): m/z = 495 [M+H-HCl]⁺.

Los siguientes ejemplos se prepararon de una manera análoga a los procedimientos descritos, anteriormente.

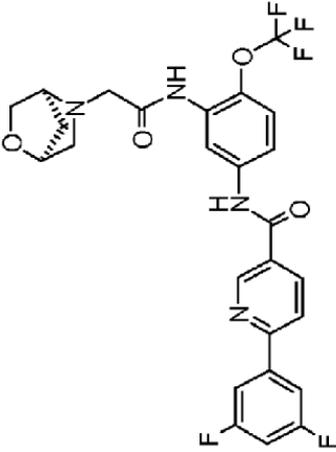
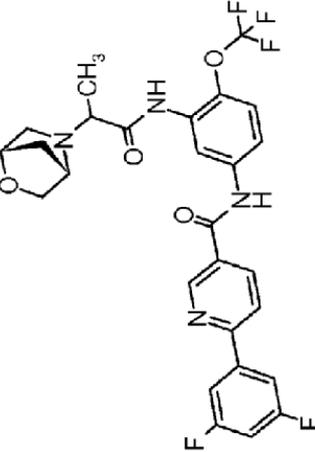
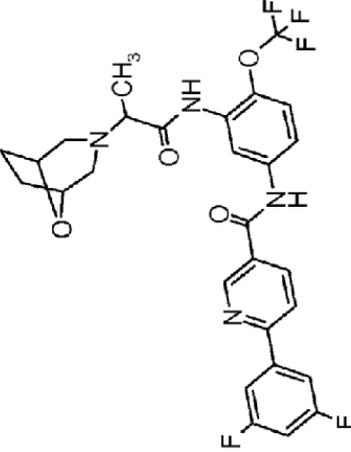
Tabla 1

N.º de Ejemplo	Estructura	Nombre IUPAC	T _r [min] procedimiento
178		N-[6-(3,5-difluorofenil)piridin-3-il]-3-[[2-(8-oxa-3-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)propanoil]amino]-4-(trifluorometoxi)benzamida	1,31 7
179		3-(((1-(dimetilamino)ciclopropil]carbonil]amino)-N-[6-(2-fluorofenil)piridin-3-il]-4-(trifluorometoxi)benzamida	1,29 7
180		N-[6-(3,5-difluorofenil)piridin-3-il]-3-(((2R*)-2-[(1S,4S)-2-oxa-5-azabicyclo[2,2,1]hept-5-il]propanoil]amino)-4-(trifluorometoxi)benzamida	0,87 7

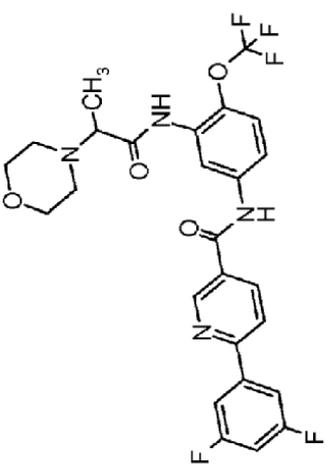
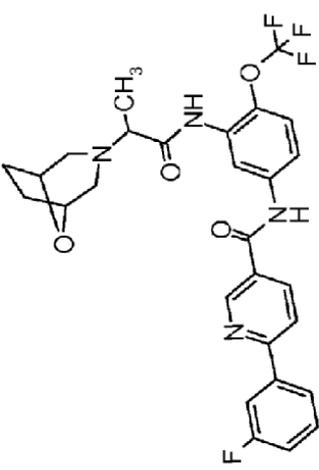
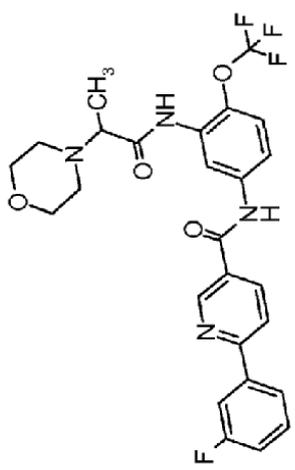
(Continuación)

N.º de Ejemplo	Estructura	Nombre IUPAC	T _r [min] procedimiento
181		N-[6-(3,5-difluorofenil)piridin-3-il]-3-(((2S)-2-((1S,4S)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]hept-5-il)propanoil)amino)-4-(trifluorometoxi)benzamida	0,88 7
182		N-[6-(3-fluorofenil)piridin-3-il]-3-[[2-(morfolin-4-il)propanoil]amino]-4-(trifluorometoxi)benzamida	1,00 7
183		N-[6-(3-fluorofenil)piridin-3-il]-3-[[2-(morfolin-4-il)propanoil]amino]-4-(trifluorometoxi)benzamida	1,00 7

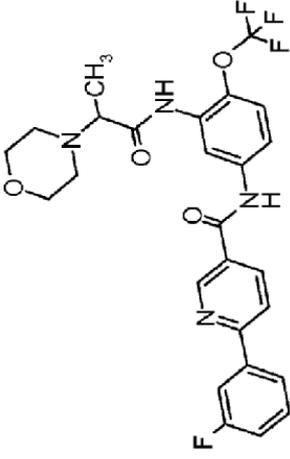
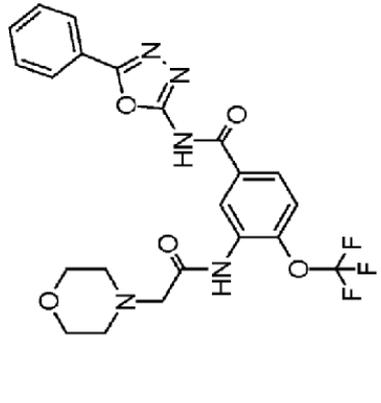
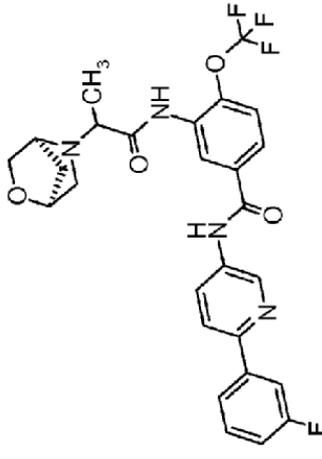
(continuación)

N.º de Ejemplo	Estructura	Nombre IUPAC	T _r [min] procedimiento
184		6-(3,5-difluorofenil)-N-[3-[[[(1S,4S)-2-oxa-5-azabicyclo[2,2,1]hept-5-ilacetil]amino]-4-(trifluorometoxi)fenil]nicotinamida	0,88 7
185		6-(3,5-difluorofenil)-N-[3-[[[(2R*)-2-[(1S,4S)-2-oxa-5-azabicyclo[2,2,1]hept-5-il]propanoil]amino]-4-(trifluorometoxi)fenil]nicotinamida	0,87 7
186		6-(3,5-difluorofenil)-N-[3-[[[2-(8-oxa-3-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)propanoil]amino]-4-(trifluorometoxi)fenil]nicotinamida	1,31 7

(Continuación)

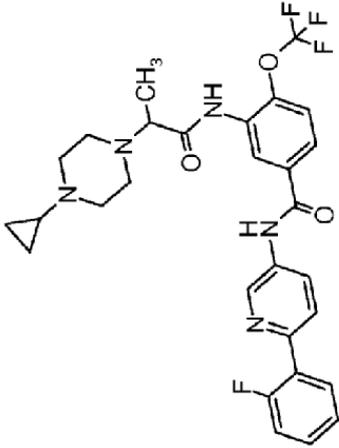
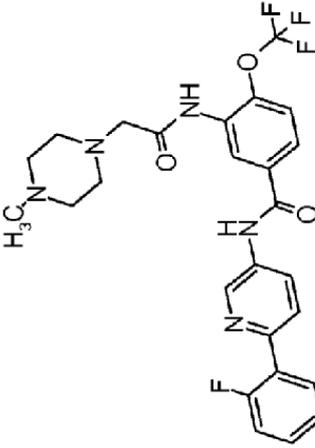
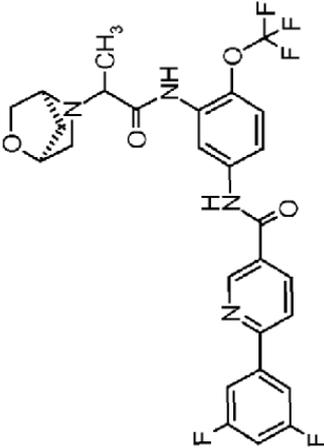
N.º de Ejemplo	Estructura	Nombre IUPAC	T _r [min] procedimiento
187		6-(3,5-difluorofenil)-N-[3-([2-(morfolin-4-il)propanoil]amino)-4-(trifluorometoxi)fenil]nicotinamida	1,07 7
188		6-(3-fluorofenil)-N-[3-([2-(8-oxa-3-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)propanoil]amino)-4-(trifluorometoxi)fenil]nicotinamida	1,26 7
189		6-(3-fluorofenil)-N-[3-([2-(morfolin-4-il)propanoil]amino)-4-(trifluorometoxi)fenil]nicotinamida	1,01 7

(Continuación)

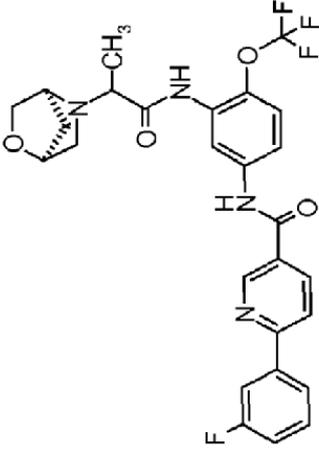
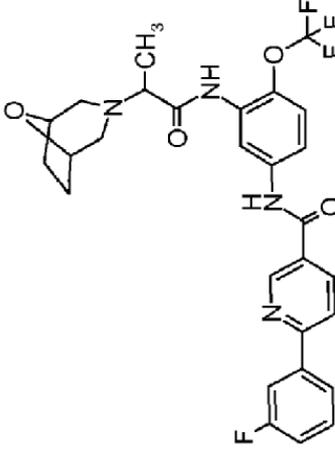
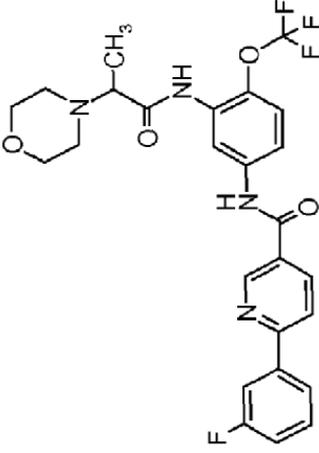
N.º de Ejemplo	Estructura	Nombre IUPAC	T _r [min] procedimiento
190		6-(3-fluorofenil)-N-[3-([2-(morfolin-4-il)propanoil]amino)-4-(trifluorometoxi)fenil]picotinamida	1,01 7
191		3-[(morfolin-4-ilacetil)amino]-N-(5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-4-(trifluorometoxi)benzamida	0,80 7
192		N-[6-(3-fluorofenil)piridin-3-il]-3-([2-(1 S,4S)-2-oxa-5-azabicyclo [2,2,1]hept-5-il]propanoil]amino)-4-(trifluorometoxi)benzamida	0,83 7

(Continuación)				T _r [min] procedimiento
N.º de Ejemplo	Estructura	Nombre IUPAC		
193		6-(3-fluorofenil)-N-[3-((2R*)-2-[(1S,4S)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]hept-5-il]propanoil]amino)-4-(trifluorometoxi)fenil]nicotinamida		0,84 7
194		N-[6-(3,5-difluorofenil)piridin-3-il]-3-[[2-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il]propanoil]amino)-4-(trifluorometoxi)benzamida		1,31 7
195		N-[6-(4-hidroxifenil)piridin-3-il]-3-[[2-(morfolin-4-il]propanoil]amino)-4-(trifluorometoxi)benzamida		0,73 7

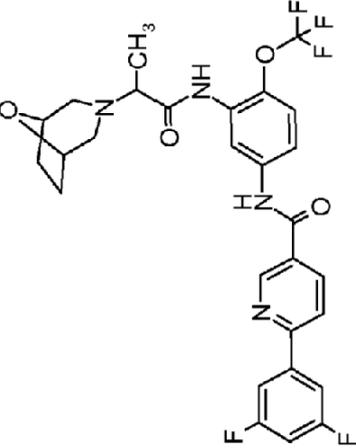
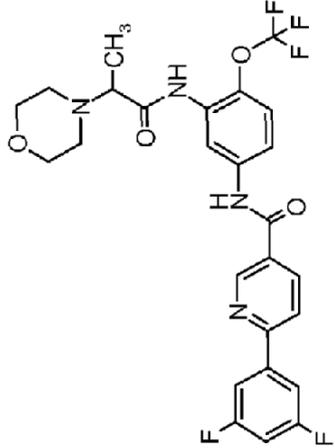
(Continuación)

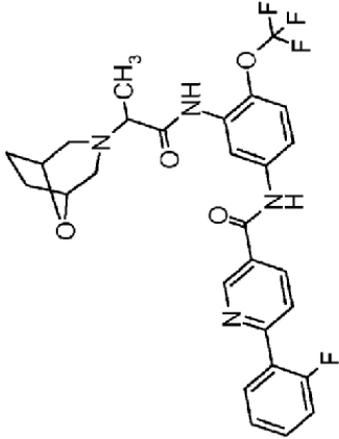
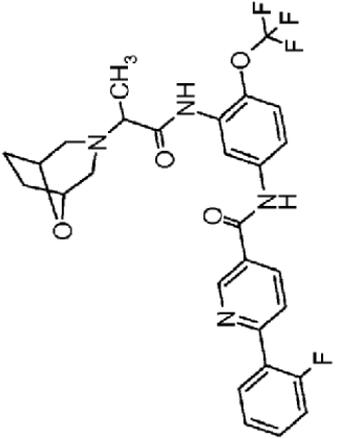
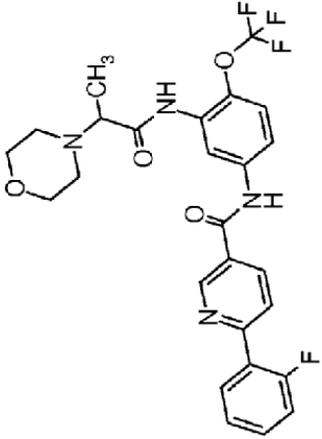
N.º de Ejemplo	Estructura	Nombre IUPAC	T _r [min] procedimiento
196		3-[[2-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)propano]amino]-N-[6-(2-fluorofenil)piridin-3-il]-4-(trifluorometoxi)benzamida	0,86 7
197		N-[6-(2-fluorofenil)piridin-3-il]-3-[[4-metilpiperazin-1-il]acetil]amino]-4-(trifluorometoxi)benzamida	0,78 7
198		6-(3,5-difluorofenil)-N-[3-((2-[(2-[(1S,4S)-2-oxa-5-azabicyclo[2,2,1]hept-5-il]propano]amino)-4-(trifluorometoxi)fenil]piridin-3-il)acetil)amino]benzamida	0,87 7

(Continuación)

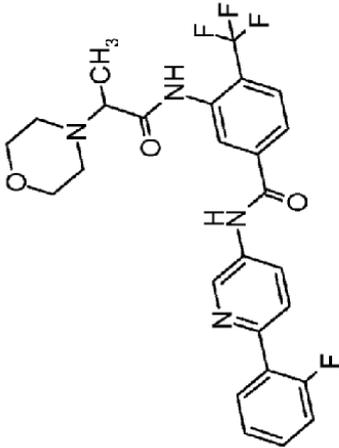
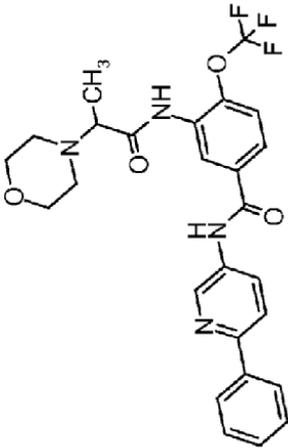
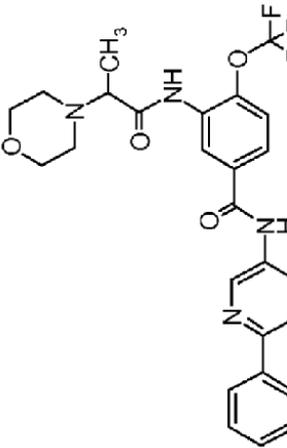
N.º de Ejemplo	Estructura	Nombre IUPAC	T _r [min] procedimiento
199		6-(3-fluorofenil)-N-[3-([2-[(1S,4S)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]hept-5-il]propanoil]amino)-4-(trifluorometoxi)fenil]nicotinamida	0,83 7
200		6-(3-fluorofenil)-N-[3-([2-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il]propanoil]amino)-4-(trifluorometoxi)fenil]nicotinamida	1,26 7
201		6-(3-fluorofenil)-N-[3-([2-(morfolin-4-il]propanoil]amino)-4-(trifluorometoxi)fenil]nicotinamida	1,01 7

(Continuación)

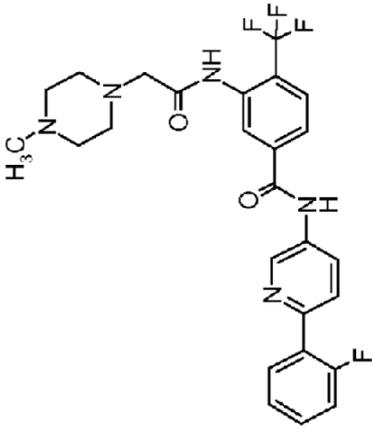
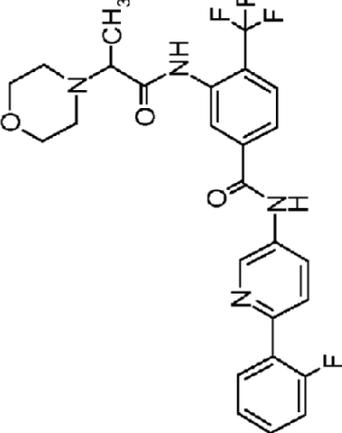
N.º de Ejemplo	Estructura	Nombre IUPAC	T _r [min] procedimiento
202		6-(3,5-difluorofenil)-N-[3-([2-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)propanoil]amino)-4-(trifluorometoxi)fenil]nicotinamida	1,31 7
203		6-(3,5-difluorofenil)-N-[3-([2-(morfolin-4-il)propanoil]amino)-4-(trifluorometoxi)fenil]nicotinamida	1,07 7

(Continuación)			
N.º de Ejemplo	Estructura	Nombre IUPAC	T _r [min] procedimiento
204		6-(2-fluorofenil)-N-[3-[[2-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)propanoil]amino]-4-(trifluorometoxi)fenil]nicotinamida	1,23 7
205		6-(2-fluorofenil)-N-[3-[[2-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)propanoil]amino]-4-(trifluorometoxi)fenil]nicotinamida	1,23 7
206		6-(2-fluorofenil)-N-[3-[[2-(morfolin-4-il)propanoil]amino]-4-(trifluorometoxi)fenil]nicotinamida	0,98 7

(Continuación)

N.º de Ejemplo	Estructura	Nombre IUPAC	T _r [min] procedimiento
207		N-[(6-(2-fluorofenil)piridin-3-il)-3-[[2-(morfolin-4-il)propanoil]amino]-4-(trifluorometil)]benzamida	0,95 7
208		3-[[2-(morfolin-4-il)propanoil]amino]-N-(6-fenilpiridin-3-il)-4-(trifluorometoxi)benzamida	0,93 7
209		3-[[2-(morfolin-4-il)propanoil]amino]-N-(6-fenilpiridin-3-il)-4-(trifluorometoxi)benzamida	0,93 7

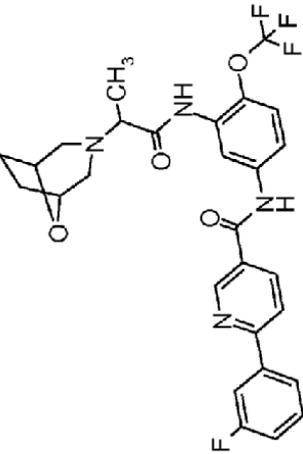
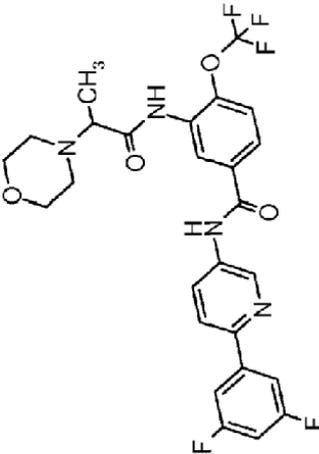
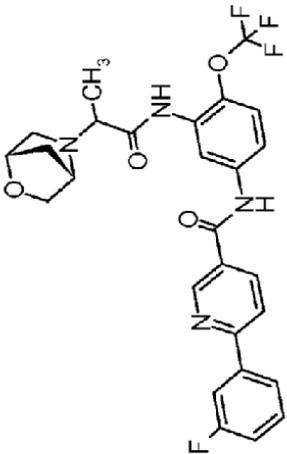
(Continuación)

N.º de Ejemplo	Estructura	Nombre IUPAC	T _r [min] procedimiento
210		N-[6-(2-fluorofenil)piridin-3-il]-3-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)acetil]amino]-4-(trifluorometil)benzamida	0,76 7
211		N-[6-(2-fluorofenil)piridin-3-il]-3-[[2-(morfolin-4-il)propanoil]amino]-4-(trifluorometil)benzamida	0,95 7

(Continuación)		T _r [min] procedimiento
N.º de Ejemplo	Estructura	Nombre IUPAC
215		N-[6-(3,5-difluorofenil)piridin-3-il]-3-[[2-(8-oxa-3-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)propanoil]amino]-4-(trifluorometoxi)benzamidamida
216		6-(3,5-difluorofenil)-N-[3-[(8-oxa-3-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)acetil]amino]-4-(trifluorometoxi)fenil]nicotinamida

(Continuación)

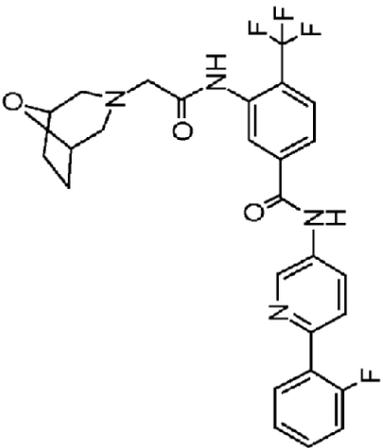
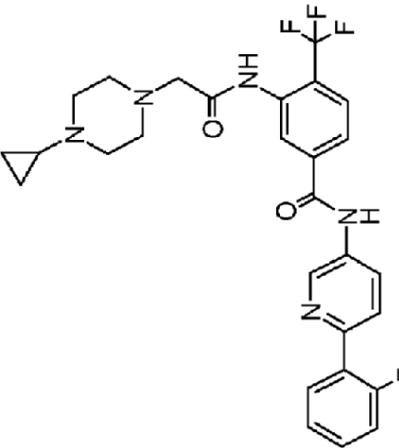
N.º de Ejemplo	Estructura	Nombre IUPAC	T _r [min] procedimiento
217		6-(3,5-difluorofenil)-N-[3-((2S ⁺)-2-[(1S,4S)-2-oxa-5-azabicyclo[2,2,1]hept-5-il]propanoil]amino]-4-(trifluorometoxi)fenil]nicotinamida	0,88 7
218		6-(3,5-difluorofenil)-N-[3-([2-(8-oxa-3-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il]propanoil]amino)-4-(trifluorometoxi)fenil]nicotinamida	1,31 7
219		6-(3,5-difluorofenil)-N-[3-([2-(morfolin-4-il]propanoil]amino)-4-(trifluorometoxi)fenil]nicotinamida	1,07 7

(Continuación)				T _r [min] procedimiento
N.º de Ejemplo	Estructura	Nombre IUPAC		
220		6-(3-fluorofenil)-N-[3-[[2-(8-oxa-3-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)propanoil]amino]-4-(trifluorometoxi)fenil]nicotinamida	1,26 7	
221		N-[6-(3,5-difluorofenil)piridin-3-il]-3-[[2-(morfolin-4-il)propanoil]amino]-4-(trifluorometoxi)benzamida	1,08 7	
222		6-(3-fluorofenil)-N-[3-(((2S)-2-[(1S,4S)-2-oxa-5-azabicyclo[2,2,1]hept-5-il]propanoil]amino)-4-(trifluorometoxi)fenil]nicotinamida	0,83 7	

(Continuación)

N.º de Ejemplo	Estructura	Nombre IUPAC	T _r [min] procedimiento
223		N-[6-(3,5-difluorofenil)piridin-3-il]-3-((2-[(1S,4S)-2-oxa-5-azabicyclo[2,2,1]hept-5-il]propanoil)amino)-4-(trifluorometoxi)benzamida	0,87 7
224		6-(2-fluorofenil)-N-[3-([2-(morfolin-4-il)propanoil]amino)-4-(trifluorometoxi)fenil]nicotinamida	0,98 7
225		N-[6-(2-fluorofenil)piridin-3-il]-3-([2-(morfolin-4-il)propanoil]amino)-4-(trifluorometil)benzamida	0,95 7

(Continuación)

N.º de Ejemplo	Estructura	Nombre IUPAC	T _r [min] procedimiento
226		N-[6-(2-fluorofenil)piridin-3-il]-3-[(8-oxa-3-azabicyclo[3,2,1]oct-3-ilacetil)amino]-4-(trifluorometil)benzamida	1,13 7
227		3-[[4-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)acetil]amino]-N-[6-(2-fluorofenil)piridin-3-il]-4-(trifluorometil)benzamida	0,81 7

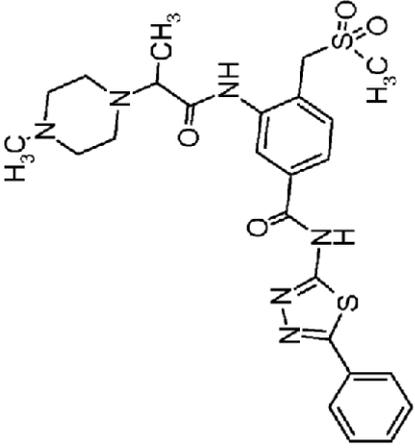
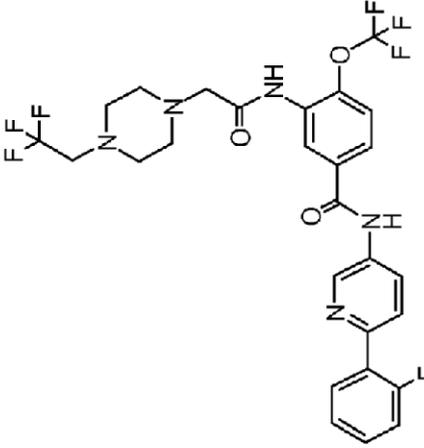
(Continuación)

N.º de Ejemplo	Estructura	Nombre IUPAC	T _r [min] procedimiento
228		3-[metil(morfolin-4-ilacetil)amino]-N-(6-fenilpiridin-3-il)-4-(trifluorometoxi)benzamida	0,78 7
229		6-(4-fluorofenil)-N-(4-metoxi-3-[(morfolin-4-ilacetil)amino]fenil)nicotinamida	0,77 7

(Continuación)

N.º de Ejemplo	Estructura	Nombre IUPAC	T _r [min] procedimiento
230		trifluoroacetato de 3-[[2-(4-metilpiperazin-1-il)propanoilamino]-4-[(metilsulfonyl)metil]-N-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-il)benzamida (1:1)	0,70 7
231		3-[[2-(4-metilpiperazin-1-il)propanoilamino]-4-[(metilsulfonyl)metil]-N-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-il)benzamida	0,70 7

(Continuación)

N.º de Ejemplo	Estructura	Nombre IUPAC	T _r [min] procedimiento
232		3-[(2-(4-metilpiperazin-1-il)propanoil)amino]-4-[(metilsulfonil)metil]-N-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-il)benzamida	0,70 7
233		N-[6-(2-fluorofenil)piridin-3-il]-3-([(4-(2,2,2-trifluoroetil)piperazin-1-il)acetil]amino)-4-(trifluorometoxi)benzamida	1,11 7

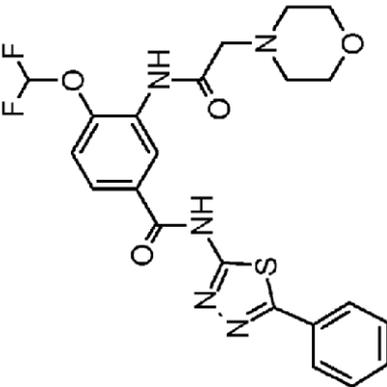
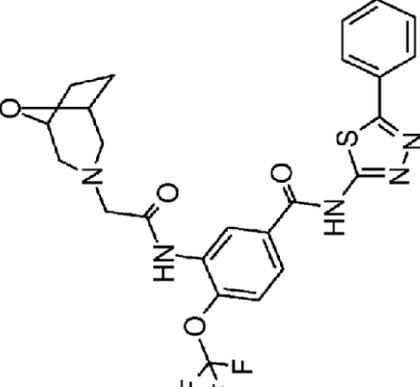
(Continuación)

N.º de Ejemplo	Estructura	Nombre IUPAC	T _r [min] procedimiento
234		3-[[2-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)propanoil]amino]-N-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-il)-4-(trifluorometoxi)benzamida	0,87 7
235		4-[(metilsulfoni)metil]-3-[(morfolin-4-ilacetil)amino]-N-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-il)benzamida	0,71 7

(Continuación)

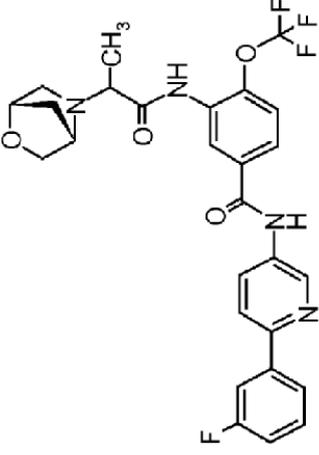
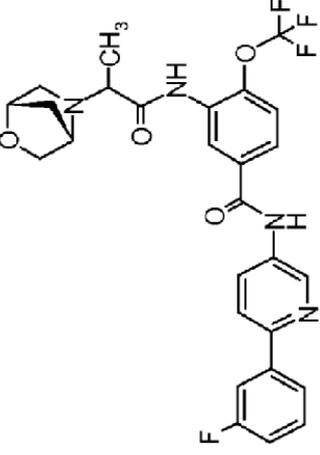
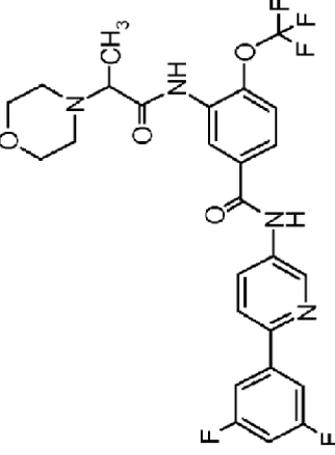
N.º de Ejemplo	Estructura	Nombre IUPAC	T _r [min] procedimiento
236		N-[6-(2-fluorofenil)piridin-3-il]-3-([(1-(4-metilpiperazin-1-il)ciclopropil)carbonil]amino)-4-(trifluorometoxi)benzamida	0,84 7
237		4-(difluorometoxi)-N-[6-(2-fluorofenil)piridin-3-il]-3-[(morfolin-4-ilacetil]amino)benzamida	0,86 7
238		4-(ciclopropiloxi)-N-[6-(2-fluorofenil)piridin-3-il]-3-[(piridin-2-ilacetil]amino)benzamida	1,01 7

(Continuación)

N.º de Ejemplo	Estructura	Nombre IUPAC	T _r [min] procedimiento
239		4-(difluorometoxi)-3-[(morfolin-4-ilacetil)amino]-N-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-il)benzamida	0,87 7
240		3-[(8-oxa-3-azabicyclo[3,2,1]oct-3-ilacetil)amino]-N-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-il)-4-(trifluorometoxi)benzamida	

(Continuación)		T _r [min] procedimiento
N.º de Ejemplo	Estructura	Nombre IUPAC
241		3-([2-(morfolin-4-il)propanoil]amino)-N-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-il)-4-(trifluorometoxi)benzamida
242		3-([2-(morfolin-4-il)propanoil]amino)-N-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-il)-4-(trifluorometoxi)benzamida

(Continuación)

N.º de Ejemplo	Estructura	Nombre IUPAC	T _r [min] procedimiento
243		N-[6-(3-fluorofenil)piridin-3-il]-3-((2R*)-2-[(1S,4S)-2-oxa-5-azabicyclo[2,2,1]hept-5-il]propanoil)amino)-4-(trifluorometoxi)benzamida	0,83 7
244		N-[6-(3-fluorofenil)piridin-3-il]-3-((2S*)-2-[(1S,4S)-2-oxa-5-azabicyclo[2,2,1]hept-5-il]propanoil)amino)-4-(trifluorometoxi)benzamida	0,83 7
245		N-[6-(3,5-difluorofenil)piridin-3-il]-3-[[2-(morfolin-4-il)propanoil]amino]-4-(trifluorometoxi)benzamida	1,08 7

(Continuación)

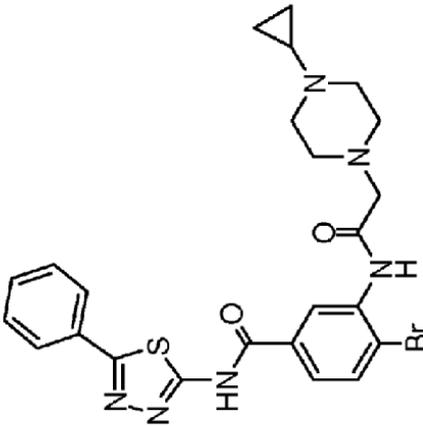
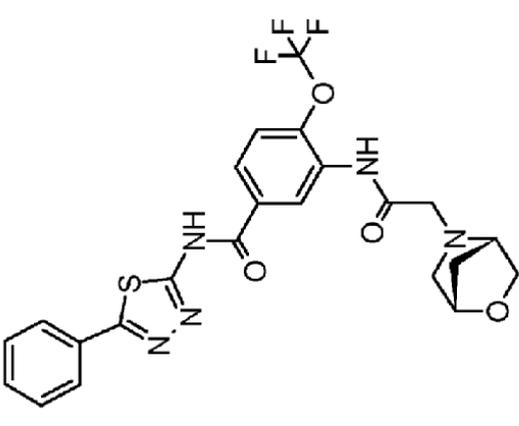
N.º de Ejemplo	Estructura	Nombre IUPAC	T _r [min] procedimiento
246		N-[6-(3,5-difluorofenil)piridin-3-il]-3-[(2-(morfolin-4-il)propanoil)amino]-4-(trifluorometoxi)benzamida	1,08 7
247		N-[6-(3-fluorofenil)piridin-3-il]-3-[(2-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)propanoil)amino]-4-(trifluorometoxi)benzamida	1,24 7
248		N-[6-(3-fluorofenil)piridin-3-il]-3-[(2-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)propanoil)amino]-4-(trifluorometoxi)benzamida	1,24 7

(Continuación)		T _r [min] procedimiento
N.º de Ejemplo	Estructura	Nombre IUPAC
249		3-[[2-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)propanoil]amino]-N-[6-(2-fluorofenil)piridin-3-il]-4-(trifluorometoxi)benzamida
250		3-[[2-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)propanoil]amino]-N-[6-(2-fluorofenil)piridin-3-il]-4-(trifluorometoxi)benzamida

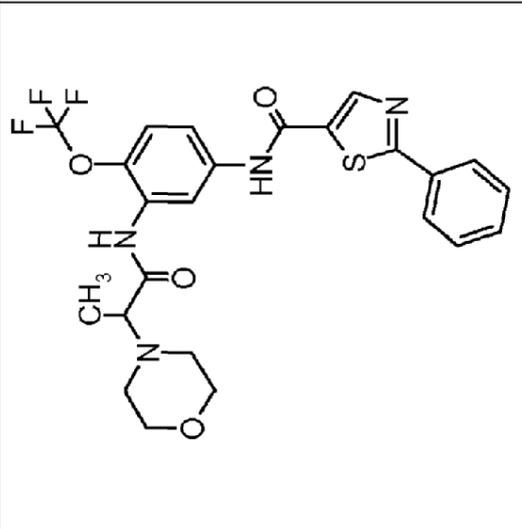
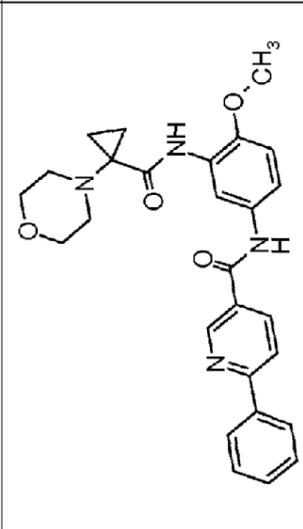
(Continuación)

N.º de Ejemplo	Estructura	Nombre IUPAC	T _r [min] procedimiento
251		N-[6-(3,5-difluorofenil)piridin-3-il]-3-([1-(1-dimetilamino)ciclopropil]carbonil)amino]-4-(trifluorometoxi)benzamida	1,41 7
252		N-[3-[(morfolin-4-ilacetil)amino]-4-(trifluorometoxi)fenil]-2-fenil-1,3-tiazol-5-carboxamida	1,01 7

(Continuación)

N.º de Ejemplo	Estructura	Nombre IUPAC	T _r [min] procedimiento
253		4-bromo-3-((4-ciclopropilpiperazin-1-il)acetil)amino-N-(5-fenil-1,3,4-tiazol-2-il)benzamida	0,80 7
254		3-(((1S,4S)-2-oxa-5-azabicyclo[2,2,1]hept-5-ilacetil)amino)-N-(5-fenil-1,3,4-tiazol-2-il)-4-(trifluorometoxi)benzamida	0,81 7

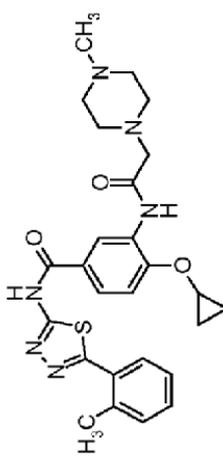
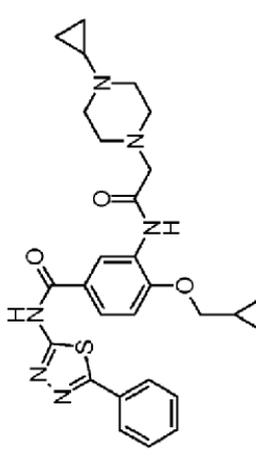
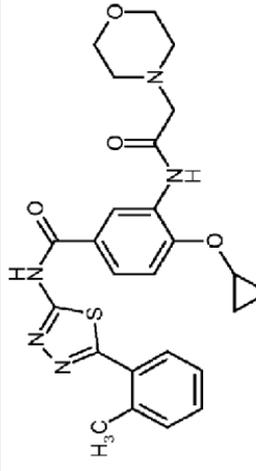
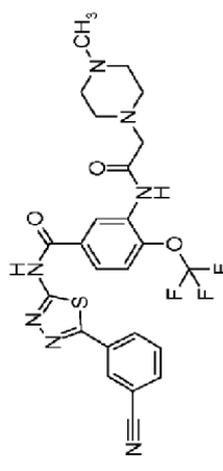
(Continuación)

N.º de Ejemplo	Estructura	Nombre IUPAC	T _r [min] procedimiento
255		N-13-[[2-(morfolin-4-il)propanoil]amino]-4-(trifluorometoxi)fenil]-2-fenil-1,3-tiazol-5-carboxamida	1,03 7
256		N-[4-metoxi-3-([1-(morfolin-4-il)ciclopropil]carbonyl)amino]fenil]-6-fenilpicotinamida	1,16 7

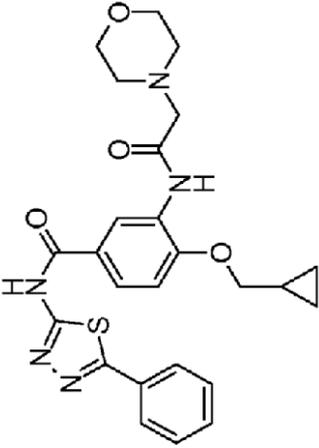
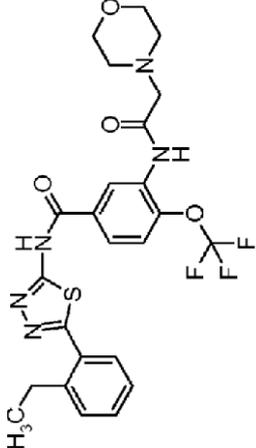
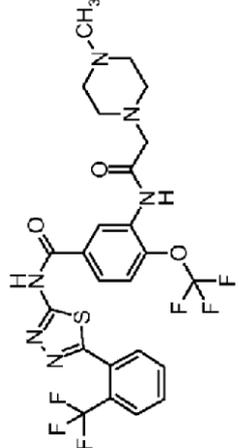
(Continuación)

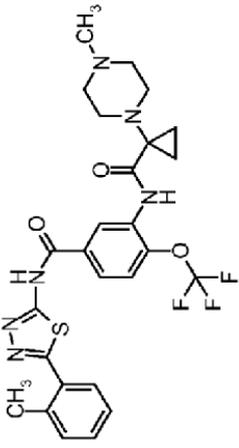
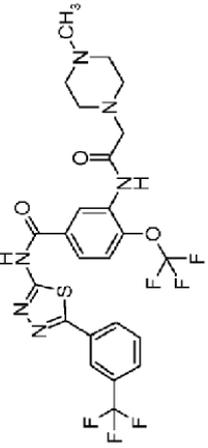
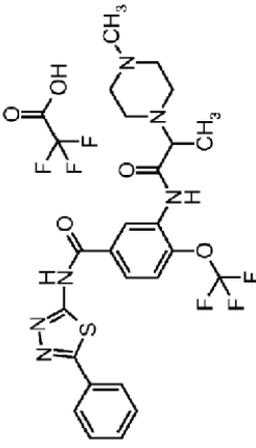
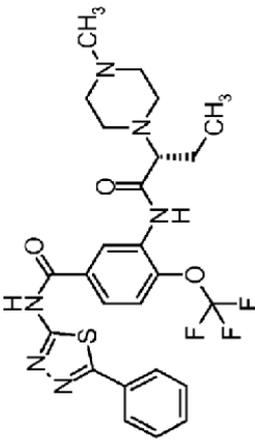
N.º de Ejemplo	Estructura	Nombre IUPAC	T _r [min] procedimiento
257		N-[5-(2-metilfenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]-3-([1-(morfolin-4-il)ciclopropil]carbonil)amino)-4-(trifluorometoxi)benzamida	1,38 1
258		trifluoroacetato de 4-(metoximetil)-N-[5-(2-metilfenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]-3-([1-(4-metilpiperazin-1-il)ciclopropil]carbonil)amino)benzamida (1:1)	0,95 1
259		4-(ciclopropilmetoxi)-3-([1-(4-metilpiperazin-1-il)acetil]amino)-N-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-il)benzamida	0,97 4

(Continuación)				
N.º de Ejemplo	Estructura	Nombre IUPAC	T _r [min] procedimiento	
260		trifluoroacetato de 3-([2-(4-metilpiperazin-1-il)propanoil]amino)-N-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-il)-4-(trifluorometoxi)benzamida (1:1)	0,95 1	
261		3-([(1-(2-metoxietil)(metil)amino]ciclopropil]carbonil]amino)-N-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-il)-4-(trifluorometoxi)benzamida	0,84 3	
262		trifluoroacetato de 4-cloro-3-([(1-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)ciclopropil]carbonil]amino)-N-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-il)benzamida (1:1)	0,97 1	
263		N-[5-(4-aminofenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]-3-[(morfolin-4-ilacetil)amino]-4-(trifluorometoxi)benzamida	0,93 4	

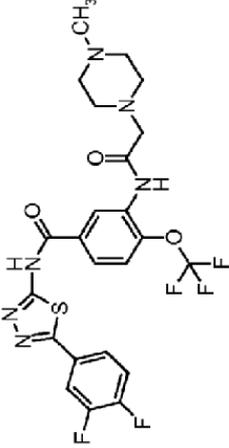
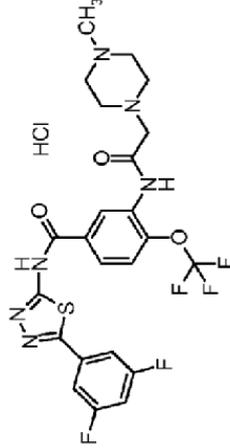
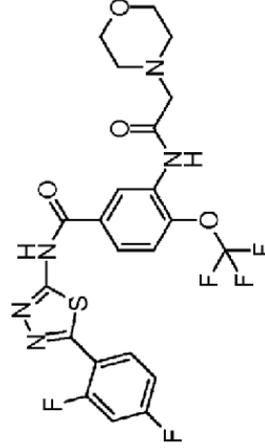
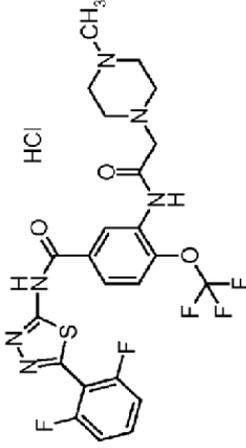
(Continuación)				T _r [min] procedimiento
N.º de Ejemplo	Estructura	Nombre IUPAC		
264		4-(ciclopropiloxi)-N-[5-(2-metilfenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]-3-[[[(4-metilpiperazin-1-il)acetil]amino]benzamida	0,84 3	
265		4-(ciclopropilmetoxi)-3-[[[(4-ciclopropilpiperazin-1-il)acetil]amino)-N-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-il)]benzamida	0,98 4	
266		4-(ciclopropiloxi)-N-[5-(2-metilfenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]-3-[[morfolin-4-ilacetil]amino]benzamida	0,84 3	
267		N-[5-(3-cianofenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]-3-[[[(4-metilpiperazin-1-il)acetil]amino]-4-(trifluorometoxi)]benzamida	0,76 3	

(Continuación)

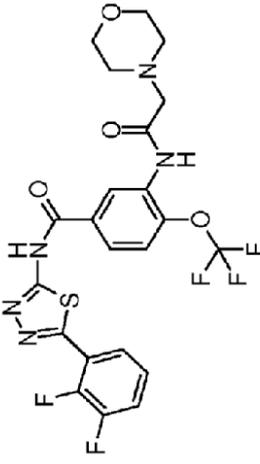
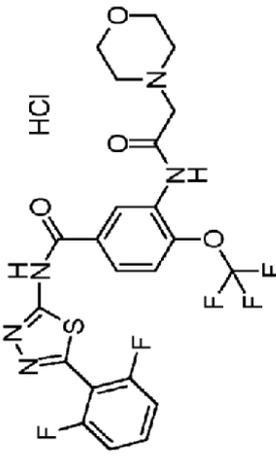
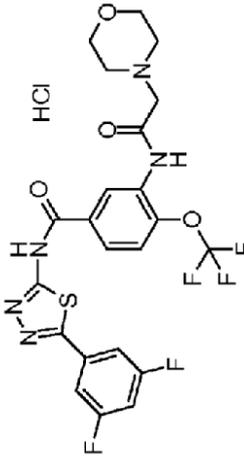
N.º de Ejemplo	Estructura	Nombre IUPAC	T _r [min] procedimiento
268		4-(ciclopropilmetoxi)-3-[(morfolin-4-ilacetil)amino]-N-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-il)benzamida	0,80 3
269		N-[5-(2-etilfenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]-3-[(morfolin-4-ilacetil)amino]-4-(trifluorometoxi)benzamida	1,25 1
270		3-[[[4-metilpiperazin-1-il)acetil]amino]-4-(trifluorometoxi)-N-(5-[2-(trifluorometil)fenil]-1,3,4-tiadiazol-2-il)benzamida	0,80 3

(Continuación)				
N.º de Ejemplo	Estructura	Nombre IUPAC	T _r [min] procedimiento	
271		N-((2-metilfenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-3-((1-(4-metilpiperazin-1-il)ciclopropil)carbonil)amino)-4-(trifluorometoxi)benzamida	1,03 1	
272		3-(((4-metilpiperazin-1-il)acetil)amino)-4-(trifluorometoxi)-N-(5-(3-(trifluorometil)fenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il)benzamida	0,82 3	
273		trifluoroacetato de 3-([2-(4-metilpiperazin-1-il)propanoil]amino)-N-(5-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-il)-4-(trifluorometoxi)benzamida (1:1)	0,95 1	
274		3-(((2R)-2-(4-metilpiperazin-1-il)butanoil]amino)-N-(5-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-il)-4-(trifluorometoxi)benzamida	1,03 4	

(Continuación)

N.º de Ejemplo	Estructura	Nombre IUPAC	T _r [min] procedimiento
275		N-[5-(3,4-difluorofenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]-3-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)acetil]amino]-4-(trifluorometoxi)benzamida	1,01 1
276		clorhidrato de N-[5-(3,5-difluorofenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]-3-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)acetil]amino]-4-(trifluorometoxi)benzamida (1:1)	1,01 1
277		N-[5-(2,4-difluorofenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]-3-[[3-[(morfolin-4-il)acetil]amino]-4-(trifluorometoxi)benzamida	1,17 1
278		clorhidrato de N-[5-(2,6-difluorofenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]-3-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)acetil]amino]-4-(trifluorometoxi)benzamida (1:1)	0,93 1

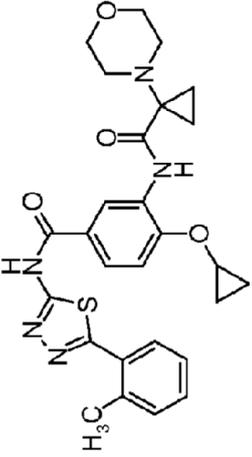
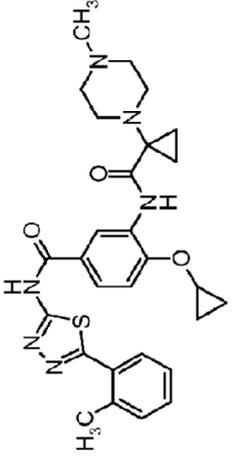
(Continuación)

N.º de Ejemplo	Estructura	Nombre IUPAC	T _r [min] procedimiento
279		N-[5-(2,3-difluorofenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]-3-[(morfolin-4-ilacetil)amino]-4-(trifluorometoxi)benzamida	1,15 4
280		clorhidrato de N-[5-(2,6-difluorofenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]-3-[(morfolin-4-ilacetil)amino]-4-(trifluorometoxi)benzamida (1:1)	1,10 1
281		clorhidrato de N-[5-(3,5-difluorofenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]-3-[(morfolin-4-ilacetil)amino]-4-(trifluorometoxi)benzamida (1:1)	1,21 1

(Continuación)		T _r [min] procedimiento
N.º de Ejemplo	Estructura	Nombre IUPAC
282		N-[5-(3,4-difluorofenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]-3-[(morfolin-4-ilacetil)amino]-4-(trifluorometoxi)benzamida
283		clorhidrato de N-[5-(2-fluorofenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]-3-([(1-(4-metilpiperazin-1-il)ciclopropil)carbonil]amino)-4-(trifluorometoxi)benzamida (1:1)
284		3-([(4-ciclopropilpiperazin-1-il)acetil]amino)-N-[5-(2-fluorofenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]-4-(trifluorometoxi)benzamida
285		N-[5-(2,3-difluorofenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]-3-([(4-metilpiperazin-1-il)acetil]amino)-4-(trifluorometoxi)benzamida

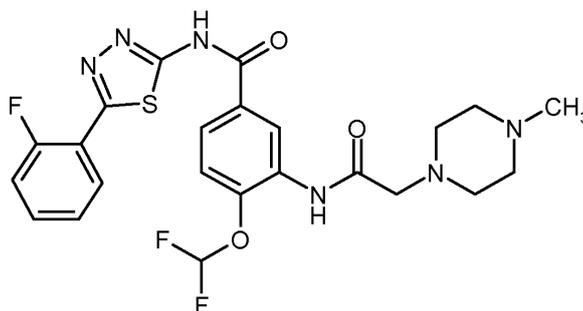
(Continuación)			
N.º de Ejemplo	Estructura	Nombre IUPAC	T _r [min] procedimiento
286		N-[(2,5-difluorofenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]-3-[[[(4-metilpiperazin-1-il)acetil]amino]-4-(trifluorometoxi)benzamida	0,99 4
287		3-[(morfolin-4-il)acetil]amino]-4-(trifluorometoxi)-N-(5-[2-(trifluorometil)fenil]-1,3,4-tiadiazol-2-il)benzamida	1,16 1
288		3-[(morfolin-4-il)acetil]amino]-4-(trifluorometoxi)-N-(5-[3-(trifluorometil)fenil]-1,3,4-tiadiazol-2-il)benzamida	1,28 1
289		4-(ciclopropiloxi)-3-[[[(4-metilpiperazin-1-il)acetil]amino]-N-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-il)benzamida	0,87 4

(Continuación)

N.º de Ejemplo	Estructura	Nombre IUPAC	T _r [min] procedimiento
290		4-(ciclopropiloxi)-N-[5-(2-metilfenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]-3-([1-(4-metilpiperazin-1-il)ciclopropil]carbonil)amino) benzamida	0,92 3
291		4-(ciclopropiloxi)-N-[5-(2-metilfenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]-3-([1-(4-metilpiperazin-1-il)ciclopropil]carbonil)amino) benzamida	0,95 3

Ejemplo 292

4-(difluorometoxi)-N-[5-(2-fluorofenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]-3-[[4-metilpiperazin-1-il]acetil]amino]benzamida



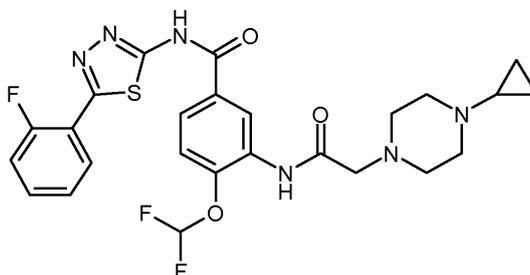
5 A una suspensión de 300 mg (0,66 mmol) del compuesto del intermedio 148 en 6 ml de DMF se añadieron 0,18 ml de trietilamina (1,31 mmol, 2 equiv.), 0,15 ml de 1-metilpiperazina (1,31 mmol, 2 equiv.) y 22,0 mg de yoduro potásico (0,13 mmol, 0,2 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Después de concentración, el sólido restante se trituró con 10 ml de agua y 5 ml de etanol, se agitó durante 30 minutos, se recogió por filtración y se secó. El sólido restante se trituró con 8 ml de etanol y se agitó a reflujo, se recogió por filtración y se secó. Se obtuvieron 217 mg (62 % del teórico) del compuesto del título.

10 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 2,24 (s, 3H), 2,56 -2,69 (m, 4H), 3,21 (s, 2 H), 7,37 -7,51 (m, 3H), 7,45 (t, 1H), 7,56 -7,65 (m, 1H), 8,00 (dd, 1H), 8,27 (dt, 1H), 9,01 (d, 1H), 9,89 (s, 1H).

CL-EM (Procedimiento 4): T_r = 0,92 min; EM (IENpos): m/z = 521 [M+H]⁺.

Ejemplo 293

3-[[4-ciclopropilpiperazin-1-il]acetil]amino]-4-(difluorometoxi)-N-[5-(2-fluorofenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]benzamida



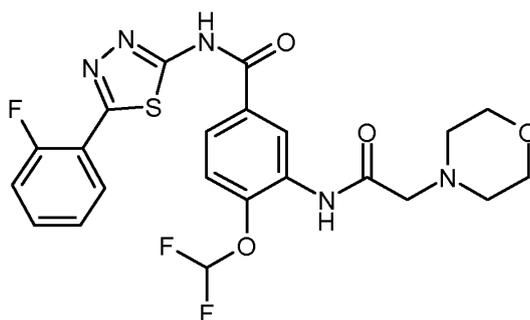
15 A una suspensión de 150 mg (0,33 mmol) del compuesto del intermedio 148 en 3 ml de DMF se añadieron 0,28 ml de trietilamina (1,97 mmol, 6 equiv.), 131 mg de diclorhidrato de 1-ciclopropilpiperazina (0,66 mmol, 2 equiv.) y 11,0 mg de yoduro potásico (0,07 mmol, 0,2 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Después de concentración, el sólido restante se trituró con 8 ml de agua y 4 ml de etanol, se agitó durante 30 minutos, se recogió por filtración y se secó. El sólido restante se trituró con 5 ml de etanol y se agitó a reflujo, se recogió por filtración y se secó. Se obtuvieron 89 mg (50 % del teórico) del compuesto del título.

20 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 0,14 -0,95 (m, 4H), 1,50 -2,00 (m, 1H), 2,55 -3,03 (m, 6H), 3,18 -3,30 (m, 2H), 7,38 -7,54 (m, 3H), 7,46 (t, 1H), 7,58 -7,67 (m, 1H), 8,04 (d, 1H), 8,28 (td, 1H), 8,92 (s, 1H), 9,86 (s, 1H), 13,34 (s, 1H).

25 CL-EM (Procedimiento 4): T_r = 0,95 min; EM (IENpos): m/z = 547 [M+H]⁺.

Ejemplo 294

4-(difluorometoxi)-N-[5-(2-fluorofenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]-3-[(morfolin-4-ilacetil)amino]benzamida



5 A una suspensión de 150 mg (0,33 mmol) del compuesto del intermedio 148 en 3 ml de DMF se añadieron 0,09 ml de trietilamina (0,66 mmol, 2 equiv.), 0,06 ml de morfolina (0,66 mmol, 2 equiv.) y 11,0 mg de yoduro potásico (0,07 mmol, 0,2 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Después de concentración, el sólido restante se trituroó con 8 ml de agua y 4 ml de etanol, se agitó durante 30 minutos, se recogió por filtración y se secó. El sólido restante se trituroó con 5 ml de etanol y se agitó a reflujo, se recogió por filtración y se secó. Se obtuvieron 117 mg (70 % del teórico) del compuesto del título.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 2,55 -2,63 (m, 4H), 3,22 (s, 2 H), 3,61 -3,72 (m, 4H), 7,38 -7,54 (m, 3H), 7,46 (t, 1H), 7,57 -7,67 (m, 1H), 8,01 (dd, 1H), 8,28 (t, 1H), 8,99 (d, 1H), 9,91 (s, 1H), 13,35 (s, 1H).

10 CL-EM (Procedimiento 4): T_r = 1,01 min; EM (IENpos): m/z = 508 [M+H]⁺.

Además, los compuestos de fórmula (I) de la presente invención pueden convertirse en cualquier sal según se describe en el presente documento, mediante cualquier procedimiento que sea conocido para el experto en la materia. De forma análoga, cualquier sal de un compuesto de fórmula (I) de la presente invención puede convertirse en el compuesto libre, mediante cualquier procedimiento que sea conocido para el experto en la materia.

15 Composiciones farmacéuticas de los compuestos de la invención

La presente invención también se refiere a composiciones farmacéuticas que contienen uno o más compuestos de la presente invención. Estas composiciones se pueden utilizar para lograr el efecto farmacológico deseado mediante la administración a un paciente que lo necesite. Un paciente, para los fines de la presente invención, es un mamífero, incluyendo un ser humano, que necesita un tratamiento para la afección o enfermedad particular. Por lo tanto, la presente invención incluye composiciones farmacéuticas que están comprendidas de un vehículo farmacéuticamente aceptable y una cantidad farmacéuticamente eficaz de un compuesto o una sal del mismo, de la presente invención. Un vehículo farmacéuticamente aceptable es preferentemente un vehículo que es relativamente no tóxico e inocuo para un paciente a concentraciones consistente con la actividad eficaz del principio activo, de manera que cualquier efecto secundario atribuible al portado no vicie los efectos beneficiosos del principio activo. Una cantidad farmacéuticamente eficaz de compuesto es preferentemente aquella cantidad que produce un resultado o ejerce una influencia en la afección particular que se está tratando. Los compuestos de la presente invención se pueden administrar con vehículos farmacéuticamente eficaces bien conocidos en la materia que usan cualquiera de las formas eficaces de dosificación unitaria convencional, incluyendo preparaciones de liberación inmediata, lenta y programada, por vía oral, parenteral, tópica, nasal, oftálmica, óptica, sublingual, rectal, vaginal y similares.

30 Para administración oral, los compuestos se pueden formular en preparaciones sólidas o líquidas tales como cápsulas, píldoras, comprimidos, trociscos, pastillas para chupar, comprimidos bucodispersables, polvos, soluciones, suspensiones o emulsiones y pueden prepararse de acuerdo con los procedimientos conocidos en la materia para la fabricación de composiciones farmacéuticas. Las formas de dosificación unitaria sólida pueden ser una cápsula que puede ser del tipo común de gelatina dura o blanda que contiene, por ejemplo, tensioactivos, lubricantes y rellenos inertes tales como lactosa, sacarosa, fosfato de calcio y almidón de maíz.

40 En otra realización, los compuestos de la presente invención se pueden comprimir con bases de comprimidos convencionales tales como lactosa, sacarosa y almidón de maíz en combinación con aglutinantes tales como goma arábica, almidón de maíz o gelatina, agentes disgregantes destinados a ayudar a la disgregación y disolución del comprimido tras la administración tales como almidón de patata, ácido alginico, almidón de maíz y goma guar, goma de tragacanto, goma arábica, lubricantes destinados a mejorar el flujo de la granulación del comprimido y a prevenir la adhesión del material del comprimido a las superficies de los troqueles y punzones del comprimido, por ejemplo, talco, ácido esteárico o estearato de magnesio, de calcio o de cinc, colorantes, agentes de color, y agentes aromatizantes tales como menta, aceite de gaulteria o aromatizante de cereza, destinados a mejorar las cualidades estéticas de los comprimidos y hacerlos más aceptables para el paciente. Los excipientes adecuados para su uso en las formas de dosificación líquida oral incluyen fosfato de dicalcio y diluyentes tales como agua y alcoholes, por ejemplo, etanol, alcohol bencílico y alcoholes de polietileno, tanto como sin la adición de un tensioactivo, agente de suspensión o agente emulsionante farmacéuticamente aceptable. Pueden estar presentes otros materiales diversos como revestimientos o para modificar de otro modo la forma física de la unidad de dosificación. Por ejemplo, los comprimidos, las píldoras o las cápsulas se pueden revestir con goma laca, azúcar o ambos.

Los polvos y gránulos dispersables son adecuados para la preparación de una suspensión acuosa. Proporcionan el principio activo en una mezcla con un agente dispersante o humectante, un agente de suspensión y uno o más conservantes. Los agentes de dispersión o agentes humectantes adecuados y los agentes de suspensión se ejemplifican mediante los ya mencionados anteriormente. Los excipientes adicionales, por ejemplo, aquellos agentes edulcorantes, aromatizantes y colorantes descritos anteriormente, también pueden estar presentes.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención también pueden estar en la forma de emulsiones de aceite en agua. La fase oleosa puede ser un aceite vegetal tal como parafina líquida o una mezcla de aceites vegetales. Los agentes emulsionantes adecuados pueden ser (1) gomas de origen natural tales como goma arábiga y goma de tragacanto, (2) fosfátidos de origen natural tales como soja y lecitina, (3) ésteres o ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, por ejemplo, monooleato de sorbitán, (4) productos de condensación de dichos ésteres parciales con óxido de etileno, por ejemplo, monooleato de polioxietileno sorbitán. Las emulsiones también pueden contener agentes edulcorantes y aromatizantes.

Las suspensiones oleosas se pueden formular mediante la suspensión del principio activo en un aceite vegetal tal como, por ejemplo, aceite de cacahuete, aceite de oliva, aceite de sésamo o aceite de coco, o en un aceite mineral tal como parafina líquida. Las suspensiones oleosas pueden contener un agente espesante tal como, por ejemplo, cera de abeja, parafina sólida o alcohol cetílico. Las suspensiones también pueden contener uno o más conservantes, por ejemplo, p-hidroxibenzoato de etilo o de n-propilo; uno o más agentes colorantes; uno o más agentes aromatizantes; y uno o más agentes edulcorantes tales como sacarosa o sacarina.

Los jarabes y elixires se pueden formular con agentes edulcorantes tales como, por ejemplo, glicerol, propilenglicol, sorbitol o sacarosa. Tales formulaciones también pueden contener un demulcente y un conservante, tal como metilparabenos y propilparabenos y agentes aromatizantes y colorantes.

Los compuestos de la presente invención también se pueden administrar por vía parenteral, es decir, subcutánea, intravenosa, intraocular, intrasinoval, intramuscular o intraperitoneal, como dosificaciones inyectables del compuesto en, preferentemente, un diluyente fisiológicamente aceptable con un vehículo farmacéutico que puede ser un líquido estéril o una mezcla de líquidos tales como agua, solución salina, dextrosa acuosa y soluciones azucaradas relacionadas, un alcohol tal como etanol, isopropanol o alcohol hexadecílico, glicoles tales como polietilenglicol o polietilenglicol, cetales de glicerol tales como 2,2-dimetil-1,1-dioxolano-4-metanol, éteres tales como poli(etilenglicol) 400, un aceite, un ácido graso, un éster de ácido graso o, un glicérido de ácido graso, o un glicérido de ácido graso acetilado, con o sin la adición de un tensioactivo farmacéuticamente aceptable tal como un jabón o un detergente, un agente de suspensión tal como pectina, carbómeros, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa o carboximetilcelulosa, o agente emulsionante y otros adyuvantes farmacéuticos.

Los ejemplos ilustrativos de aceites que se pueden usar en las formulaciones parenterales de la presente invención son los de origen del petróleo, animal, vegetal o de origen sintético, por ejemplo, aceite de cacahuete, aceite de soja, aceite de sésamo, aceite de semilla de algodón, aceite de maíz, aceite de oliva, petrolato y aceite mineral. Los ácidos grasos adecuados incluyen ácido oleico, ácido esteárico, ácido isoesteárico y ácido mirístico. Los ésteres de ácidos grasos adecuados son, por ejemplo, oleato de etilo y miristato de isopropilo. Los jabones adecuados incluyen sales de metales alcalinos de ácidos grasos, de amonio y de trietanolamina, y los detergentes adecuados incluyen detergentes catiónicos, por ejemplo, haluros de dimetil dialquil amonio, haluros de alquil piridinio y acetatos de alquilamina; detergentes aniónicos, por ejemplo, sulfonatos de alquilo, arilo y olefina, sulfatos de alquilo, olefina, éter y monoglicérido y sulfosuccinatos; detergentes no iónicos, por ejemplo, óxidos de amina grasa, alcanolamidas de ácidos grasos y poli(oxietileno-oxipropileno) u óxido de etileno o copolímeros de óxido de propileno; y detergentes anfotéricos, por ejemplo, alquil-beta-aminopropionatos y sales de amonio cuaternario de 2-alquilimidazolina, así como mezclas.

Las composiciones parenterales de la presente invención contendrán típicamente desde aproximadamente el 0,5 % hasta aproximadamente el 25 % en peso del principio activo en solución. Los conservantes y los tampones también se pueden usar ventajosamente. Con el fin de minimizar o eliminar la irritación en el sitio de la inyección, tales composiciones pueden contener un tensioactivo no iónico que tiene un equilibrio hidrófilo-lipófilo (HLB, del inglés hydrophile-lipophile balance) preferentemente desde aproximadamente 12 a aproximadamente 17. La cantidad de tensioactivo en tal formulación preferentemente oscila desde aproximadamente el 5 % a aproximadamente el 15 % en peso. El tensioactivo puede ser un único componente que tiene el anterior HLB o puede ser una mezcla de dos o más componentes que tienen el HLB deseado.

Los ejemplos ilustrativos de tensioactivos usado en formulaciones parenterales son la clase de los ésteres de ácidos grasos de polietilensorbitán, por ejemplo, monooleato de sorbitán y los aductos de alto peso molecular de óxido etileno con una base hidrofóbica, formado por la condensación de óxido de propileno con propilenglicol.

Las composiciones farmacéuticas pueden estar en forma de suspensiones acuosas inyectables. Tales suspensiones se pueden formular de acuerdo con procedimientos conocidos usando agentes dispersantes o humectantes adecuados y agentes de suspensión tales como, por ejemplo, carboximetilcelulosa sódica, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, alginato sódico, polivinilpirrolidona, goma de tragacanto y goma arábiga; agentes dispersantes o humectantes que pueden ser un fosfátido de origen natural tal como lecitina, un producto de

condensación de un óxido de alquileo con un ácido graso, por ejemplo, estearato de polioxi-etileno, un producto de condensación de óxido de etileno con un alcohol alifático de cadena larga, por ejemplo, heptadeca-etil-neoxicetanol, un producto de condensación de óxido de etileno con un éster parcial derivado de un ácido graso y un hexitol tal como monooleato de polioxi-etileno sorbitol, o un producto de condensación de un óxido de etileno con un éster parcial derivado de un ácido graso y un anhídrido de hexitol, por ejemplo monooleato de sorbitán polioxi-etileno.

La preparación inyectable estéril también puede ser una solución estéril inyectable o una suspensión en un diluyente o disolvente no tóxico por vía parenteral. Los diluyentes o solventes que se pueden emplear son, por ejemplo, agua, solución de Ringer, soluciones isotónicas de cloruro sódico y soluciones isotónicas de glucosa. Además, los aceites fijos estériles se emplean de manera convencional como disolventes o medios de suspensión. A tal fin, se puede usar cualquier aceite blando y fijo, incluyendo los mono o diglicéridos sintéticos. Además, los ácidos grasos tales como ácido oleico se pueden usar en la preparación de inyectables.

Una composición de la invención también se puede administrar en la forma de supositorios para administración rectal del fármaco. Estas composiciones se pueden preparar mezclando el fármaco con un excipiente no irritante adecuado que es sólido a temperaturas habituales pero es líquido a temperatura rectal y por tanto se derretirá en el recto para liberar el fármaco. Tales materiales son, por ejemplo, manteca de cacao y polietilenglicol.

Otra formulación empleada en los procedimientos de la presente invención emplea dispositivos de suministro transdérmico ("parches"). Tales parches transdérmicos se pueden usar para proporcionar una infusión continua o discontinua de los compuestos de la presente invención en cantidades controladas. La construcción y el uso de parches transdérmicos para el suministro de los agentes farmacéuticos es bien conocido en la materia (véase, por ejemplo, la patente de Estados Unidos n.º 5.023.252, presentada el 11 de Junio de 1991, incorporada en el presente documento por referencia). Tales parches se pueden construir para el suministro continuo, pulsátil o bajo demanda de agentes farmacéuticos.

Las formulaciones de liberación controlada para la administración parenteral incluyen formulaciones liposómicas de microesferas poliméricas y de geles poliméricos que son conocidos en la materia.

Puede ser deseable o necesario introducir la composición farmacéutica para el paciente mediante un dispositivo de suministro mecánico. La construcción y el uso de dispositivos de suministro mecánico para el suministro de agentes farmacéuticos son bien conocidos en la materia. Las técnicas directas para, por ejemplo, administrar un fármaco directamente al cerebro implican normalmente la colocación de un catéter de suministro de fármaco en el sistema ventricular del paciente para puentear la barrera hematoencefálica. Uno de tales sistemas de suministro implantables, usados para el transporte de agentes a regiones anatómicas específicas del cuerpo, se describe en la Patente de Estados Unidos N.º 5.011.472, presentada el 30 de abril de 1991.

Las composiciones de la invención también pueden contener otros ingredientes convencionales de composición farmacéuticamente aceptables, referidos de manera general como vehículos o diluyentes, tal como se necesite o se desee. Se pueden utilizar los procedimientos convencionales para preparar tales composiciones en formas de dosificación apropiada.

Tales ingredientes y procedimientos incluyen los descritos en las siguientes referencias, cada una de las cuales se incorpora al presente documento a modo de referencia: Powell, M.F. y col., "Compendium of Excipients for Parenteral Formulations" PDA Journal of Pharmaceutical Science & Technology 1998, 52(5), 238-311; Strickley, R.G "Parenteral Formulations of Small Molecule Therapeutics Marketed in the United States (1999)-Part-1" PDA Journal of Pharmaceutical Science & Technology 1999, 53(6), 324-349; y Nema, S. y col., "Excipients and Their Use in Injectable Products" PDA Journal of Pharmaceutical Science & Technology 1997, 51(4), 166-171.

Los ingredientes farmacéuticos comúnmente usados que se pueden usar como apropiados para formular la composición para su vía de administración prevista incluyen:

agentes acidificantes (los ejemplos incluyen pero no se limitan a ácido acético, ácido cítrico, ácido fumárico, ácido clorhídrico, ácido nítrico);

agentes alcalinizantes (los ejemplos incluyen pero no se limitan a solución de amoníaco, carbonato de amonio, dietanolamina, monoetanolamina, hidróxido potásico, borato de sodio, carbonato de sodio, hidróxido sódico, trietanolamina, trolamina);

adsorbentes (los ejemplos incluyen pero no se limitan a celulosa en polvo y carbón activado);

propulsores de **aerosol** (los ejemplos incluyen pero no se limitan a dióxido de carbono, CCl_2F_2 , $\text{F}_2\text{CIC-CCIF}_2$ y CCIF_3);

agentes de desplazamiento de aire (los ejemplos incluyen pero no se limitan a nitrógeno y argón);

conservantes antifúngicos (los ejemplos incluyen pero no se limitan a ácido benzoico, butilparabeno, etilparabeno, metilparabeno, propilparabeno, benzoato de sodio);

- conservantes antimicrobianos** (los ejemplos incluyen pero no se limitan a cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio, alcohol bencílico, cloruro de cetilpiridinio, clorbutanol, fenol, alcohol feniletílico, acetato fenilmercúrico y timerosal);
- 5 **antioxidantes** (los ejemplos incluyen pero no se limitan a ácido ascórbico, palmitato de ascorbilo, hidroxianisol butilado, hidroxitolueno butilado, ácido hipofosforoso, monotioglicerol, galato de propilo, ascorbato de sodio, bisulfito de sodio, sulfoxilato de formaldehído de sodio, metabisulfito de sodio);
- materiales aglutinantes** (los ejemplos incluyen pero no se limitan a polímeros de bloque, gomas naturales y sintéticas, poliacrilatos, poliuretanos, siliconas, polisiloxanos y copolímeros de estireno-butadieno);
- 10 **agentes tamponadores** (los ejemplos incluyen pero no se limitan a metafosfato de potasio, fosfato de dipotasio, acetato de sodio, citrato de sodio anhidro y dihidrato de citrato de sodio)
- agentes de vehículo** (los ejemplos incluyen pero no se limitan a jarabe de goma arábica, jarabe aromático, elixir aromático, jarabe de cereza, jarabe de cacao, jarabe de naranja, jarabe, aceite de maíz, aceite mineral, aceite de cacahuete, aceite de sésamo, inyección de cloruro sódico bacteriostática y agua bacteriostática para inyección)
- agentes quelantes** (los ejemplos incluyen pero no se limitan a edetato disódico y ácido edético)
- 15 **colorantes** (los ejemplos incluyen pero no se limitan a FD&C Rojo N.º 3, FD&C Rojo N.º 20, FD&C Amarillo N.º 6, FD&C Azul N.º 2, D&C Verde N.º 5, D&C Naranja N.º 5, D&C Rojo N.º 8, caramelo y rojo de óxido férrico);
- agentes clarificantes** (los ejemplos incluyen pero no se limitan a bentonita);
- agentes emulsionantes** (los ejemplos incluyen pero no se limitan a goma arábica, cetomacrogol, alcohol cetílico, monoestearato de glicerilo, lecitina, monooleato de sorbitán, monoestearato de polioxietileno 50);
- 20 **agentes encapsulantes** (los ejemplos incluyen pero no se limitan a gelatina y acetato ftalato de celulosa)
- aromatizantes** (los ejemplos incluyen pero no se limitan a aceite de anís, aceite de canela, cacao, mentol, aceite de naranja, aceite de menta y vainillina);
- humectantes** (los ejemplos incluyen pero no se limitan a glicerol, propilenglicol y sorbitol); agentes levigantes (los ejemplos incluyen pero no se limitan a aceite mineral y glicerona);
- 25 aceites (los ejemplos incluyen pero no se limitan a aceite de cacahuete, aceite mineral, aceite de oliva, aceite de cacahuete, aceite de sésamo y aceite vegetal);
- bases de ungüentos** (los ejemplos incluyen pero no se limitan a lanolina, ungüento hidrofílico, ungüento de polietilenglicol, petrolato, petrolato hidrofílico, ungüento blanco, ungüento amarillo y ungüento de agua de rosa);
- 30 **potenciadores de penetración (suministro transdérmico)** (los ejemplos incluyen pero no se limitan a monohidroxi o polihidroxi alcoholes, alcoholes mono o polivalentes, alcoholes de grasas saturadas o insaturadas, ésteres de grasas saturadas o insaturadas, ácidos dicarboxílicos saturados o insaturados, aceites esenciales, derivados del fosfatidil, cefalina, terpenos, amidas, éteres, cetonas y ureas)
- plastificantes** (los ejemplos incluyen pero no se limitan a ftalato de dietilo y glicerol);
- 35 **disolventes** (los ejemplos incluyen pero no se limitan a etanol, aceite de maíz, aceite de semilla de algodón, glicerol, isopropanol, aceite mineral, ácido oleico, aceite de cacahuete, agua potable, agua para inyecciones, agua estéril para inyección y agua estéril para irrigación);
- agentes de refuerzo** (los ejemplos incluyen pero no se limitan a alcohol cetílico, cera de ésteres de cetilo, cera microcristalina, parafina, alcohol estearílico, cera blanca y cera amarilla);
- 40 **bases de supositorios** (los ejemplos incluyen pero no se limitan a manteca de cacao y polietilenglicoles (mezclas));
- tensioactivos** (los ejemplos incluyen pero no se limitan a cloruro de benzalconio, nonoxinol 10, oxtoxinol 9, polisorbato 80, lauril sulfato de sodio y mono-palmitato de sorbitán);
- 45 **agentes de suspensión** (los ejemplos incluyen pero no se limitan a agar, bentonita, carbómeros, carboximetilcelulosa de sodio, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropil metilcelulosa, caolín, metilcelulosa, tragacanto y veegum);
- agentes edulcorantes** (los ejemplos incluyen pero no se limitan a aspartamo, dextrosa, glicerol, manitol, propilenglicol, sacarina sódica, sorbitol y sacarosa);
- antiadherentes de comprimidos** (los ejemplos incluyen pero no se limitan a estearato de magnesio y talco);

aglutinantes de comprimidos (los ejemplos incluyen pero no se limitan a goma arábica, ácido algínico, carboximetilcelulosa de sodio, azúcar compresible, etilcelulosa, gelatina, glucosa líquida, metilcelulosa, polivinilpirrolidona no reticulada y almidón pregelatinizado);

5 **diluyentes de comprimidos y cápsulas** (los ejemplos incluyen pero no se limitan a fosfato de calcio dibásico, caolín, lactosa, manitol, celulosa microcristalina, celulosa en polvo, carbonato de calcio precipitado, carbonato de sodio, fosfato de sodio, sorbitol y almidón);

agentes de recubrimiento de comprimidos (los ejemplos incluyen pero no se limitan a glucosa líquida, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropil metilcelulosa, metilcelulosa, etilcelulosa, acetato-ftalato de celulosa y goma laca);

10 **excipientes de compresión directa de comprimidos** (los ejemplos incluyen pero no se limitan a fosfato de calcio dibásico);

disgregantes de comprimidos (los ejemplos incluyen pero no se limitan a ácido algínico, carboximetilcelulosa cálcica, celulosa microcristalina, polacrilina de potasio, polivinilpirrolidona reticulada, alginato sódico, glicolato sódico de almidón y almidón);

15 **fluidificante de comprimidos** (los ejemplos incluyen pero no se limitan a sílice coloidal, almidón de maíz y talco);

lubricantes de comprimidos (los ejemplos incluyen pero no se limitan a estearato de calcio, estearato de magnesio, aceite mineral, ácido esteárico y estearato de cinc);

20 **opacantes de comprimidos/cápsulas** (los ejemplos incluyen pero no se limitan a dióxido de titanio); agentes de pulido de comprimidos (los ejemplos incluyen pero no se limitan a cera de carnaúba y cera blanca); agentes espesantes (los ejemplos incluyen pero no se limitan a cera de abeja, alcohol cetílico y parafina); agentes de tonicidad (los ejemplos incluyen pero no se limitan a dextrosa y cloruro sódico);

agentes de aumento de viscosidad (los ejemplos incluyen pero no se limitan a ácido algínico, bentonita, carbómeros, carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, polivinilpirrolidona, alginato de sodio y tragacanto); y

25 **agentes humectantes** (los ejemplos incluyen pero no se limitan a heptadecaetileno oxictanol, lecitinas, monooleato de sorbitol, monooleato de polioxietileno sorbitol y estearato de polioxietileno).

Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la presente invención se pueden ilustrar como sigue:

30 Solución estéril de IV: Se puede preparar una solución de 5 mg/ml del compuesto deseado de la presente invención usando agua estéril inyectable, y se ajusta el pH si es necesario. La solución se diluye para la administración a 1-2 mg/ml con dextrosa estéril al 5 % y se administra como una infusión de IV durante aproximadamente 60 minutos.

35 Polvo liofilizado para administración de IV: Se puede preparar una preparación estéril con (i) 100-1000 mg del compuesto deseado de la presente invención como un polvo liofilizado, (ii) 32-327 mg/ml de citrato de sodio, y (iii) 300-3000 mg de Dextrano 40. La formulación se reconstituye con solución salina estéril inyectable o dextrosa al 5 % a una concentración de 10 a 20 mg/ml, que posteriormente se diluye con solución salina o dextrosa al 5 % a 0,2-0,4 mg/ml y se administra bien con bolo de IV o mediante infusión de IV durante 15-60 minutos.

Suspensión intramuscular: Se puede preparar la siguiente solución o suspensión, para inyección intramuscular:

50 mg/ml del compuesto deseado insoluble en agua de la presente invención,

40 5 mg/ml de carboximetilcelulosa sódica, 4 mg/ml de TWEEN 80, 9 mg/ml de cloruro sódico, 9 mg/ml de alcohol bencílico.

Cápsulas de cubierta dura: Se prepara un gran número de cápsulas unitarias rellenando cápsulas de dos piezas de gelatina dura, cada una con 100 mg de principio activo en polvo, 150 mg de lactosa, 50 mg de celulosa y 6 mg de estearato de magnesio.

45 Cápsulas de gelatina blanda: Se prepara una mezcla de principio activo en un aceite digerible tal como aceite de soja, aceite de semilla de algodón o aceite de oliva y se inyecta por medio de una bomba de desplazamiento positivo en gelatina fundida para formar cápsulas de gelatina blanda que contienen 100 mg del principio activo. Las cápsulas se lavan y se secan. El principio activo se puede disolver en una mezcla de polietilenglicol, glicerina y sorbitol para preparar una mezcla de medicamento miscible en agua.

50 Comprimidos: Se prepara un gran número de comprimidos mediante procedimientos convencionales de manera que la unidad de dosificación es 100 mg de principio activo, 0,2 mg de dióxido de silicio coloidal, 5 mg de estearato de magnesio, 275 mg de celulosa microcristalina, 11 mg de almidón y 98,8 mg de lactosa. Se pueden

aplicar recubrimientos acuosos y no acuosos para aumentar la palatabilidad, mejorar la elegancia y estabilidad o retrasar la absorción.

Cápsulas/comprimidos de liberación inmediata: Estas son formas sólidas de dosificación oral preparadas mediante procedimientos convencionales y novedosos. Estas unidades se toman por vía oral sin agua para disolución inmediata y suministro del medicamento. El principio activo se mezcla en un líquido que contiene ingredientes tales como azúcar, gelatina, pectina y edulcorantes. Estos líquidos se solidifican en comprimidos sólidos o comprimidos oblongos mediante técnicas de liofilización y extracción en estado sólido. Los compuestos del fármaco se pueden comprimir con azúcares y polímeros viscoelásticos y termoelásticos o componentes efervescentes para producir matrices porosas destinadas a la liberación inmediata, sin necesidad de agua.

10 Procedimientos de tratamiento

Los compuestos y composiciones proporcionadas en el presente documento se pueden usar como inhibidores de uno o más miembros de la vía Wnt, incluyendo una o más proteínas Wnt, y por tanto se puede usar para tratar una variedad de trastornos y enfermedades en las que está implicada una señalización anómala de Wnt, tales como cáncer y otras enfermedades asociadas con la angiogénesis anómala, la proliferación celular y el ciclo celular. Por consiguiente, los compuestos y composiciones proporcionados en el presente documento se pueden usar para tratar cáncer, para reducir o inhibir la angiogénesis, para reducir o inhibir la proliferación celular y corregir un trastorno genético debido a mutaciones en los componentes de señalización de Wnt. Los ejemplos no limitantes de enfermedades que se pueden tratar con los compuestos y composiciones proporcionados en el presente documento incluyen una variedad de cánceres, retinopatía diabética, glaucoma neovascular, artritis reumatoide, psoriasis, infecciones micóticas y víricas, osteocondrodisplasia, enfermedad de Alzheimer, artrosis, poliposis cólica, síndrome de osteoporosis-pseudoglioma, vitreorretinopatía exudativa familiar, angiogénesis retiniana, enfermedad coronaria temprana, síndrome tetra-amelia, regresión del conducto de Müller y virilización, síndrome de SERKAL, diabetes mellitus de tipo 2, síndrome de Fuhrmann, síndrome focomelia Al-Awadi/Raas-Rothschild/Schinzel, displasia odontodérmica, obesidad, malformación de la mano partida/pie partido, síndrome de duplicación caudal, agenesia dental, tumor de Wilms, displasia del esqueleto, hipoplasia dérmica focal, anoniquia autosómica recesiva, anomalías congénicas del tubo neural, síndrome de alfa-talasemia (ATRX), síndrome del X frágil, síndrome ICF, síndrome de Angelman, síndrome de Prader-Willi, síndrome de Beckwith-Wiedermarm y síndrome de Rett.

Por lo tanto, de acuerdo con otro aspecto, la presente invención cubre un compuesto de fórmula general (I), o un estereoisómero, un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato o una sal del mismo, particularmente una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una mezcla de los mismos, tal como se describe y se define en el presente documento, para su uso en el tratamiento o la profilaxis de una enfermedad, tal como se menciona anteriormente.

Otro aspecto particular de la presente invención es, por tanto, el uso de un compuesto de fórmula general (I), descrito anteriormente, o un estereoisómero, un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato o una sal del mismo, particularmente una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una mezcla de los mismos, para la profilaxis o el tratamiento de una enfermedad.

Otro aspecto particular de la presente invención es, por tanto, el uso de un compuesto de fórmula general (I) descrito anteriormente para la fabricación de una composición farmacéutica para el tratamiento o la profilaxis de una enfermedad.

La expresión "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a una sal de adición de ácido inorgánico u orgánico relativamente no tóxica de un compuesto de la presente invención. Por ejemplo, véase S. M. Berge, y col. "Pharmaceutical Salts", J. Pharm. Sci. 1977, 66, 1-19.

Una sal farmacéuticamente aceptable adecuada de los compuestos de la presente invención puede ser, por ejemplo, una sal de adición de ácido de un compuesto de la presente invención que lleva un átomo de nitrógeno, en una cadena o en un anillo, por ejemplo, que es suficientemente básica, tal como una sal de adición de ácido con un ácido inorgánico, tales como los ácidos clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, sulfúrico, bisulfúrico, fosfórico o nítrico, por ejemplo, o con un ácido orgánico, tal como fórmico, acético, acetoacético, pirúvico, trifluoroacético, propiónico, butírico, hexanoico, heptanoico, undecanoico, láurico, benzoico, salicílico, 2-(4-hidroxibenzoil)-benzoico, canfórico, cinnámico, ciclopentanopropiónico, diglucónico, 3-hidroxi-2-naftoico, niconítico, pamóico, pectínico, persulfúrico, 3-fenilpropiónico, picrico, piválico, 2-hidroxietanosulfonato, itacónico, sulfámico, trifluorometanosulfónico, dodecilsulfúrico, etanosulfónico, bencenosulfónico, paratoluensulfónico, metanosulfónico, 2-naftalenosulfónico, naftalenodisulfónico, ácido canforsulfónico, cítrico, tartárico, esteárico, láctico, oxálico, malónico, ácido succínico, málico, adípico, algínico, maleico, fumárico, D-glucónico, mandélico, ascórbico, glucoheptanoico, glicerofosfórico, aspártico, sulfosalicílico, hemisulfúrico o ácido tiociánico, por ejemplo.

Además, otra sal farmacéuticamente aceptable de manera adecuada de un compuesto de la presente invención que es suficientemente ácida, es una sal de metal alcalino, por ejemplo, una sal de sodio o de potasio, una sal de metal alcalinotérreo, por ejemplo, una sal de calcio o de magnesio, una sal de amonio o una sal con una base orgánica que ofrece un catión fisiológicamente aceptable, por ejemplo, una sal con N-metil-glucamina, dimetil-glucamina, etil-glucamina, lisina, dicitclohexilamina, 1,6-hexadiamina, etanolamina, glucosamina, sarcosina, serinol, tris-hidroxi-metil-

aminometano, aminopropanodiol, base sovak, 1-amino-2,3,4-butanotriol. Adicionalmente, los grupos que contienen nitrógeno básico se pueden cuaternizar con tales agentes como haluros de alquilo menores tales como cloruros de metilo, etilo, propilo y butilo, bromuros y yoduros; sulfatos de dialquilo como sulfato de dimetilo, dietilo y dibutilo; y diamilsulfatos, haluros de cadena larga tales como cloruros de decilo, laurilo, miristilo y estirilo, bromuros y yoduros, haluros de aralquilo como bromuros de bencilo y fenetilo y otros.

Los expertos en la materia reconocerán además que las sales de adición de ácido de los compuestos reivindicados se pueden preparar haciendo reaccionar los compuestos con el ácido inorgánico u orgánico apropiado mediante cualquiera de una serie de procedimientos conocidos. Como alternativa, las sales de metales alcalinos y alcalinotérreos de compuestos ácidos de la invención se preparan haciendo reaccionar los compuestos de la invención con la base apropiada mediante una variedad de procedimientos conocidos.

Procedimiento para tratar trastornos hiperproliferativos

La presente invención se refiere a un procedimiento para usar los compuestos de la presente invención y las composiciones de la misma, para tratar trastornos hiperproliferativos de mamíferos. Los compuestos se pueden utilizar para inhibir, bloquear, reducir, disminuir, etc., la proliferación celular y/o la división celular y/o para producir apoptosis. El presente procedimiento comprende la administración a un mamífero que lo necesite, incluyendo un ser humano, de una cantidad de un compuesto de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable, isómero, polimorfo, metabolito, hidrato, solvato o éster del mismo; etc. que es eficaz para tratar el trastorno. Los trastornos hiperproliferativos incluyen pero no se limitan a, por ejemplo, psoriasis, queloides y otras hiperplasias que afectan a la piel, hiperplasia benigna de la próstata (HBP), tumores sólidos, tales como cánceres de mama, del tracto respiratorio, de cerebro, de órganos reproductores, del tracto digestivo, del tracto urinario, de ojos, hígado, de piel, de cabeza y cuello, de tiroides, de paratiroides y sus metástasis a distancia. Estos trastornos también incluyen linfomas, sarcomas y leucemias.

Los ejemplos de cáncer de mama incluyen, pero no se limitan a carcinoma ductal invasivo, carcinoma lobular invasivo, carcinoma ductal in situ y carcinoma lobular in situ.

Los ejemplos de cánceres del tracto respiratorio incluyen, pero no se limitan a carcinoma del pulmón microcítico y no microcítico, así como adenoma bronquial y blastoma pleuropulmonar.

Los ejemplos de cánceres de cerebro incluyen, pero no se limitan a glioma del tallo del cerebro y glioma hipotalámico, astrocitoma cerebelar y cerebral, meduloblastoma, ependimoma, así como tumor neuroectodérmico y pineal.

Los tumores de los órganos reproductores masculinos incluyen, pero sin limitación, cáncer de próstata y de testículo. Los tumores de los órganos reproductores femeninos incluyen, pero sin limitación, cáncer de endometrio, de cuello uterino, de ovario, de vagina y vulvar, así como sarcoma del útero.

Los tumores del tracto digestivo incluyen, pero sin limitación, cáncer de ano, de colon, colorrectal, de esófago, de vesícula biliar, de estómago, de páncreas, rectal, de intestino delgado y de glándulas salivares.

Los tumores del tracto urinario incluyen, pero sin limitación, cáncer de vejiga, de pene, de riñón, de pelvis renal, de uréter, uretral y cánceres renales papilares humano.

Los cánceres de ojo incluyen, pero sin limitación, melanoma intraocular y retinoblastoma.

Los ejemplos de cánceres de hígado incluyen, pero sin limitación, carcinoma hepatocelular (carcinomas de células hepáticas con o sin variante fibrolamelar), colangiocarcinoma (carcinoma del conducto biliar intrahepático) y colangiocarcinoma hepatocelular mixto.

Los cánceres de piel incluyen, pero sin limitación, carcinoma de células escamosas, sarcoma de Kaposi, melanoma maligno, cáncer de piel de las células de Merkel y cáncer de piel sin melanoma.

Los cánceres de cabeza y cuello incluyen, pero sin limitación, cáncer de laringe, de hipofaringe, de nasofaringe, de orofaringe, cáncer de labio y cavidad oral y cáncer de células escamosas. Los linfomas incluyen, pero sin limitación, linfoma relacionado con SIDA, linfoma no hodgkiniano, linfoma cutáneo de linfocitos T, linfoma de Burkitt, enfermedad de Hodgkin y linfoma del sistema nervioso central.

Los sarcomas incluyen, pero sin limitación, sarcoma del tejido blando, osteosarcoma, histiocitoma fibroso maligno, linfosarcoma y rabiomiosarcoma.

Las leucemias incluyen, pero sin limitación, leucemia mieloide aguda, leucemia linfoblástica aguda, leucemia linfocítica crónica, leucemia mielógena crónica y leucemia de células pilosas.

Estos trastornos se han caracterizado bien en seres humanos, pero también existen con una etiología similar en otros mamíferos, y se pueden tratar mediante la administración de las composiciones farmacéuticas de la presente invención.

La expresión "que trata" o "tratamiento" tal como se indica a lo largo del presente documento se usa de manera convencional, por ejemplo, para la administración o el cuidado de un sujeto con el fin de combatir, aliviar, reducir, mitigar, mejorar la afección de, etc., de una enfermedad o trastorno, tal como un carcinoma.

Dosis y administración

- 5 Basándose en técnicas de laboratorio convencionales conocidas para evaluar compuestos útiles para el tratamiento de trastornos hiperproliferativos y trastornos angiogénicos, mediante pruebas de toxicidad convencionales y mediante ensayos farmacológicos convencionales para la determinación del tratamiento de las afecciones identificadas anteriormente en mamíferos y mediante la comparación de estos resultados con los resultados de medicamentos conocidos que se usan para tratar estas afecciones, se puede determinar fácilmente la dosificación eficaz de los compuestos de la presente invención para el tratamiento de cada indicación deseada. La cantidad de principio activo a administrarse en el tratamiento de una de estas afecciones puede variar de manera amplia de acuerdo con tales consideraciones como el compuesto particular y la unidad de dosificación empleada, el modo de administración, el período del tratamiento, la edad y el sexo del paciente tratado y la naturaleza y la importancia de la afección tratada.
- 10
- 15 La cantidad total de principio activo a administrar variará generalmente de aproximadamente 0,001 mg/kg a aproximadamente 200 mg/kg de peso corporal por día, y preferentemente de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 20 mg/kg de peso corporal por día. Las pautas de dosificación clínicamente útiles variarán desde una dosificación de una a tres veces al día a una dosificación de una vez cada cuatro semanas. Además, el "descanso del fármaco" en el que un paciente no se medica con un fármaco durante un determinado período de tiempo, puede ser beneficioso para el equilibrio general entre el efecto farmacológico y la tolerancia. Una dosificación unitaria puede contener desde aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 1500 mg de principio activo y se puede administrar una o más veces al día o menos de una vez al día. La dosificación diaria media para la administración mediante inyección, incluyendo las inyecciones intravenosas, intramusculares, subcutáneas y parenterales y el uso de las técnicas de infusión serán preferentemente de 0,01 a 200 mg/kg de peso corporal total.
- 20
- 25 El régimen de dosificación rectal diario medio será preferentemente de 0,01 a 200 mg/kg de peso corporal total. El régimen de dosificación vaginal diario medio será preferentemente de 0,01 a 200 mg/kg de peso corporal total. El régimen de dosificación tópica diario medio será preferentemente de 0,1 a 200 mg administrado entre una a cuatro veces al día. La concentración transdérmica será preferentemente la requerida para mantener una dosis diaria de 0,01 a 200 mg/kg. El régimen de dosificación por inhalación diario medio será preferentemente de 0,01 a 100 mg/kg de peso corporal total.
- 30

Por supuesto, el régimen de dosificación específico inicial y continuo para cada paciente variará dependiendo de la naturaleza y gravedad de la afección según lo determinado por el médico de asistencia, la actividad del compuesto específico empleado, la edad y el estado general del paciente, el tiempo de administración, la vía de administración, la tasa de excreción del fármaco, las combinaciones de fármacos y similares. El modo de tratamiento deseado y el número de dosis de un compuesto de la presente invención o una sal o éster farmacéuticamente aceptable o composición del mismo se puede determinar por los expertos en la materia usando pruebas de tratamiento convencionales.

35

Preferentemente, las enfermedades de dicho procedimiento son tumores hematológicos, tumores sólidos y/o metástasis de los mismos.

- 40 Los compuestos de la presente invención se pueden usar en particular en terapia y prevención, es decir, profilaxis, de crecimiento tumoral y metástasis, especialmente en tumores sólidos de todos los grados y etapas con o sin pretratamiento del crecimiento tumoral.

Los procedimientos para probar una propiedad farmacológica o farmacéutica particular son bien conocidos por los expertos en la materia.

- 45 Los experimentos de prueba de ejemplo descritos en el presente documento sirven para ilustrar la presente invención y la invención no se limita a los ejemplos dados.

Terapias de combinación

El término "combinación" en la presente invención se usa como es conocido por los expertos en la materia y puede estar presente como una combinación fija, una combinación no fija o kit de piezas.

- 50 Una "combinación fija" en la presente invención se usa como es conocido por los expertos en la materia y se define como una combinación en la que el dicho primer principio activo y el dicho segundo principio activo están presentes juntos en una dosificación unitaria o en una única entidad. Un ejemplo de una "combinación fija" es una composición farmacéutica en la que el dicho primer principio activo y el dicho segundo principio activo están presentes en una mezcla para la administración simultánea, tal como en una formulación. Otro ejemplo de una "combinación fija" es una combinación farmacéutica en la que el dicho primer principio activo y el dicho segundo principio activo están presentes en una unidad sin ser una mezcla.
- 55

Una combinación no fija o "kit de partes" en la presente invención se usa como es conocido por los expertos en la materia y se define como una combinación en la que el dicho primer principio activo y el dicho segundo principio activo están presentes en más de una unidad. Un ejemplo de una combinación no fija o kit de partes es una combinación en la que el dicho primer principio activo y el dicho segundo principio activo están presentes por separado. Los componentes de la combinación no fija o kit de partes pueden administrarse por separado, de manera secuencial, de manera simultánea, de manera concurrente o escalonados de manera cronológica.

Los compuestos de la presente invención se pueden administrar como el único agente farmacéutico o en combinación con uno u otros agentes farmacéuticos más donde la combinación no provoca efectos adversos inaceptables. La presente invención se refiere también a tales combinaciones. Por ejemplo, los compuestos de la presente invención se pueden combinar con agentes quimioterapéuticos conocidos o agentes anticancerígenos, por ejemplo, agentes antihiperproliferativos u otros agentes de indicación y similares, así como con mezclas y combinaciones de los mismos. Otros agentes de indicación incluyen, pero sin limitación, agentes antiangiogénicos, inhibidores mitóticos, agentes alquilantes, antimetabolitos, antibióticos intercalantes con ADN, inhibidores de factor de crecimiento, inhibidores del ciclo celular, inhibidores de enzimas, inhibidores de topoisomerasa, modificadores de respuesta biológica o antihormonas.

El término "agentes anticancerígenos (quimioterápicos)", incluye pero sin limitación 1311-chTNT, abiraterona, aclarubicina, aldesleucina, alemtuzumab, alitretinoína, altretamina, aminoglutetimida, amrubicina, amsacrina, anastrozol, arglabina, trióxido de arsénico, asparaginasa, azacitidina, basiliximab, BAY 80-6946, KIA 1000394, belotecán, bendamustina, bevacizumab, bexaroteno, bicalutamida, bisantreno, bleomicina, bortezomib, buserelina, busulfán, cabazitaxel, folinato de calcio, levofolinato de calcio, capecitabina, carboplatino, carmofur, carmustina, catumaxomab, celecoxib, celmoleucina, cetuximab, clorambucilo, clormadinona, clormetina, cisplatino, cladribina, ácido clodrónico, clofarabina, crisantaspa, ciclofosfamida, ciproterona, citarabina, dacarbazina, dactinomicina, darbepoetina alfa, dasatinib, daunorrubicina, decitabina, degarelix, denileukin difitox, denosumab, desloreline, cloruro de dibrospidio, docetaxel, doxifluridina, doxorubicina, doxorubicina + estrona, eculizumab, edrecolomab, acetato de eliptinio, eltrombopag, endostatina, enocitabina, epirubicina, epitiostanol, epoetina alfa, epoetina beta, eptaplatina, eribulina, erlotinib, estradiol, estramustina, etopósido, everolimus, exemestano, fadrozol, filgrastim, fludarabina, fluorouracilo, flutamida, formestano, fotemustina, fulvestrant, nitrato de galio, ganirelix, gefitinib, gemcitabina, gemtuzumab, glutoxim, goserelina, dihidrocloruro de histamina, histrelina, hidroxycarbamida, semillas de I-125, ácido ibandrónico, ibritumomab tiuxetan, idarrubicina, ifosfamida, imatinib, imiquimod, improsulfán, interferón alfa, interferón beta, interferón gamma, ipilimumab, irinotecán, ixabepilona, lanreotida, lapatinib, lenalidomida, lenograstim, lentinan, letrozol, leuprorelina, levamisol, lisurida, lobaplatino, lomustina, lonidamina, masoprocól, medroxiprogesterona, megestrol, melfalano, mepitiostana, mercaptopurina, metotrexato, metoxaleno, metilaminolevulinato, metiltestosterona, mifamurtida, miltefosina, miriplatina, mitobronitol, mitoguazona, mitolactol, mitomicina, mitotano, mitoxantrona, nedaplatino, nelarabina, nilotinib, nilutamida, nimotuzumab, nimustina, nitracrina, ofatumumab, omeprazol, oprelvekina, oxaliplatino, terapia génica p53, paclitaxel, palifermina, semilla de paladio-103, ácido pamidrónico, panitumumab, pazopanib, pegaspargasa, PEG-epoetina beta (metoxi PEG-epoetina beta), pegfilgrastim, peginterferón alfa-2b, pemetrexed, pentazocina, pentostatina, peplomicina, perfosfamida, picibanil, pirarubicina, plerixafor, plicamicina, poliglusam, fosfato de poliestradiol, polisacárido-K, porfimer sódico, pralatrexato, prednimustina, procarbazona, quinagolida, cloruro de radio-223, raloxifeno, raltitrexed, ranimustina, razoxano, refametinib, regorafenib, ácido risedrónico, rituximab, romidepsina, romiplostim, sargramostim, sipuleucel-T, sizofiran, sobuzoxano, glicididazol sódico, sorafenib, estreptozocina, sunitinib, talaporfina, tamibaroteno, tamoxifeno, tasonermina, teceleucina, tegafur, tegafur + gimeracil + oteracil, temoporfina, temozolomida, temsirolimus, tenipósido, testosterona, tetrofosmina, talidomida, tiotepa, timafalsina, tioguanina, tocilizumab, topotecán, toremifeno, tositumomab, trabectedina, trastuzumab, treosulfan, tretinoína, trilostano, triptorelina, trofosfamida, triptófano, ubenimex, valrubicina, vandetanib, vaporeotida, vemurafenib, vinblastina, vincristina, vindesina, vinflunina, vinorelbina, vorinostat, vorozol, microesferas de vidrio de itrio-90, zinostatina, estimalámero de zinostatina, ácido zoledrónico, zorubicina.

Por lo general, el uso de agentes citotóxicos y/o citostáticos en combinación con un compuesto o composición de la presente invención servirán para:

- (1) producir una mejor eficacia en la reducción del crecimiento de un tumor o incluso eliminar el tumor en comparación con la administración de cualquiera de los agentes solos,
- (2) proporcionar la administración de cantidades menores de los agentes quimioterapéuticos administrados,
- (3) proporcionar un tratamiento quimioterapéutico que se tolera mejor en el paciente con menos complicaciones farmacológicas deletéreas que las observadas con quimioterapias con un único agente y otras ciertas terapias combinadas,
- (4) proporcionar el tratamiento de un espectro más amplio de diferentes tipos de cáncer en mamíferos, especialmente seres humanos,
- (5) proporcionar una tasa de respuesta más alta entre los pacientes tratados,

(6) proporcionar un tiempo de supervivencia más largo entre los pacientes tratados en comparación con los tratamientos de quimioterapia convencionales,

(7) proporcionar un tiempo más largo para la progresión del tumor y/o

5 (8) producir resultados de eficacia y tolerabilidad al menos tan buenos como los de los agentes usados por separado, en comparación con casos conocidos en los que otras combinaciones de agentes de cáncer producen efectos antagónicos.

Ensayos biológicos

Los ejemplos se ensayaron en ensayos biológicos seleccionados una o más veces. Cuando se ensayaron más de una vez, los datos se comunicaron bien como valores promedio o como valores medianos, en la que

- 10
- el valor promedio, también referido como el valor de la media aritmética, representa la suma de los valores obtenidos dividida entre el número de veces ensayado, y
 - el valor mediano representa el número medio del grupo de valores cuando se ordenan en orden ascendente o descendente. Si el número de valores en los datos es impar, la mediana es el valor medio. Si el número de valores en los datos es par, la mediana es la media aritmética de los dos valores medios.

15 Los ejemplos se sintetizaron una o más veces. Cuando se sintetizaron más de una vez, los datos de los ensayos biológicos representan valores promedio o valores medianos calculados utilizando los conjuntos de datos obtenidos de ensayar una o más lotes sintéticos.

Medición de la actividad inhibidora de compuestos seleccionados en la cascada de señalización de Wnt

20 Con el fin de descubrir y caracterizar pequeñas moléculas que inhiben la vía constitutiva activa de Wnt en células colorrectales (CRC) cancerosas, se empleó un ensayo de comunicación celular. La correspondiente célula de ensayo se generó mediante la transfección de la línea celular de cáncer colorrectal HCT116 (ATCC n.º CCL-247) con el vector Super TopFlash (Morin, Science 275, 1997, 1787-1790; Molenaar y col., Cell 86 (3), 1996, 391-399). La línea celular HCT116 se cultiva a 37 °C y CO₂ al 5 % en DMEM/F-12 (Life Technologies, n.º 11320-074), suplementado con glutamina 2 mM, HEPES 20 mM, piruvato 1,4 mM, bicarbonato sódico al 0,15 % y suero bovino fetal al 10 % (GIBCO, n.º 10270), esta línea de células cancerosas es fisiopatológicamente relevante dado que lleva una delección de posición S45 en el gen de la β-catenina, que lleva a una señalización constitutiva activa de Wnt. Los transfectantes estables se generaron mediante cotransfección con pcDNA3 y la selección de células transfectadas estables con 1 mg/ml de G418.

30 En una estrategia paralela, las células HCT116 se cotransfectaron con el vector de control FOP y pcDNA3. El vector FOP es idéntico a la construcción TOP, pero en lugar de elementos de TCF funcionales contiene una secuencia no funcional, aleatorizada. Para esta transfección también se generó una línea de células transfectadas estables.

35 En la preparación del ensayo, las dos líneas celulares se colocaron 24 horas antes a 10000 células por pocillo de una placa de microtitulación (MTP, del inglés *micro titre plate*) de 384 pocillos en 30 µl de medio de crecimiento. La actividad inhibidora selectiva para pequeñas moléculas en la vía de Wnt mutada se determinó tras la incubación paralela de ambas líneas de células comunicadoras HCT116 (TOP y FOP) con una dilución seriada del compuesto de 50 µM a 15 nM en etapas de diluciones de 3,16 veces en tampón CAFTY (NaCl 130 mM, KCl 5 mM, HEPES 20 mM, MgCl₂ 1 mM, NaHCO₃ 5 mM, a pH 7,4) que contiene Ca²⁺ 2 mM y BSA al 0,01 %. Los compuestos, por tanto, se prediluyeron de manera seriada en DMSO al 100 % y después adicionalmente se añadieron 50 veces al tampón de dilución CAFTY del compuesto (descrito anteriormente). A partir de esta dilución se añadieron 10 µl a las células en 30 µl de medio de crecimiento y se incubó durante 36 horas a 37 °C y CO₂ al 5 %. Después el tampón de ensayo de luciferasa (mezcla 1:1 de tampón de sustrato de luciferasa (tricina 20 mM, MgSO₄ 2,67 mM, EDTA 0,1 mM, DTT 4 mM, coenzima A 270 µM, luciferina 470 µM, ATP 530 µM, con pH ajustado a pH 7,8 con un volumen suficiente de NaOH 5 M) y tampón Triton (30 ml de Triton X-100, 115 ml de glicerol, 308 mg de ditiotreitól, 4,45 g de Na₂HPO₄ · 2 H₂O, 3,03 g de TRIS HCl, y 1 l H₂O, a pH 7,8) se añadió como un volumen igual a la solución del compuesto en las

45 células para determinar la expresión de luciferasa como una medida de la actividad de señalización de Wnt en un luminómetro.

50 Con el fin de determinar la actividad inhibidora de compuestos para la vía de señalización de Wnt TS, el vector Super TopFlash y respectivamente el vector FOP se cotransfectaron con pcDNA3 en HEK293 y las células HEK293 transfectadas se aislaron mediante selección por antibióticos. En la preparación de pruebas de compuestos, se registró una curva de respuesta a la dosis para la expresión de luciferasa dependiente de Wnt mediante la estimulación de las células de ensayo con Wnt-3a recombinante humano (R&D, n.º 5036-WN-010) a diferentes concentraciones durante 16 horas a 37 °C y CO₂ al 5 % seguido de la posterior medición de luciferasa tal como se describe anteriormente para determinar la CE₅₀ de Wnt-3a para la línea celular HEK293 TOP en el día del ensayo. La Wnt-3a humana recombinante se usó por tanto entre 2500 y 5 ng/ml en dos etapas de dilución. Para determinar

55 la actividad inhibidora de compuestos en la vía Wnt TS se prepararon y diluyeron tal como se describe anteriormente para la vía constitutiva activa de Wnt y se coincubaron con la concentración CE₅₀ de Wnt-3a durante 16 horas a 37

ES 2 641 478 T3

°C y CO₂ al 5 % en las HEK293 TOP respecto a las células control HEK293 FOP. La medición de la expresión de luciferasa se hizo tal como se describe para el ensayo de Wnt constitutiva activa.

Tabla 2

Ejemplo n.º	Cl ₅₀ de HCT116 TOPFlash [mol/l]	Cl ₅₀ de HCT116 TOPFlash [mol/l]
1	1,14E-6	≥ 5,00E-5
2	1,33E-7	≥ 5,00E-5
3	1,80E-6	≥ 5,00E-5
4	3,00E-7	≥ 5,00E-5
5	4,03E-8	≥ 5,00E-5
6	6,00E-8	8,90E-6
7	2,37E-8	≥ 5,00E-5
8	5,10E-8	8,35E-6
9	1,42E-8	2,02E-5
10	1,12E-8	1,50E-5
11	7,27E-7	≥ 5,00E-5
12	5,30E-7	≥ 5,00E-5
13	3,62E-7	≥ 5,00E-5
14	1,90E-7	≥ 5,00E-5
15	1,37E-7	≥ 5,00E-5
16	1,78E-8	≥ 5,00E-5
17	4,30E-8	≥ 5,00E-5
18	4,44E-7	9,90E-6
19	2,62E-8	1,10E-5
20	2,46E-6	≥ 5,00E-5
21	2,85E-7	9,20E-6
22	6,95E-7	≥ 5,00E-5
23	9,80E-8	≥ 5,00E-5
24	1,11E-6	≥ 5,00E-5
25	3,26E-7	≥ 5,00E-5
26	1,18E-7	≥ 5,00E-5
27	6,57E-8	≥ 5,00E-5
28	5,23E-8	≥ 5,00E-5
29	1,56E-7	≥ 5,00E-5
30	9,01E-8	≥ 5,00E-5
31	8,05E-7	3,60E-5
32	9,25E-7	≥ 5,00E-5
33	1,11E-7	≥ 5,00E-5
34	1,22E-6	≥ 5,00E-5
35	1,25E-6	≥ 5,00E-5
36	1,20E-6	2,20E-5
37	2,08E-8	≥ 5,00E-5
38	2,75E-8	≥ 5,00E-5
39	3,38E-8	3,20E-5
40	5,24E-8	≥ 5,00E-5
41	1,49E-7	≥ 5,00E-5
42	2,42E-7	≥ 5,00E-5

ES 2 641 478 T3

(continuación)

Ejemplo n.º	Cl ₅₀ de HCT116 TOPFlash [mol/l]	Cl ₅₀ de HCT116 TOPFlash [mol/l]
43	4,91E-8	≥ 5,00E-5
44	3,66E-7	≥ 5,00E-5
45	1,98E-7	2,65E-5
46	1,64E-7	≥ 5,00E-5
47	3,98E-8	≥ 5,00E-5
48	7,37E-8	≥ 5,00E-5
49	4,66E-8	≥ 5,00E-5
50	4,60E-8	≥ 5,00E-5
51	1,19E-7	≥ 5,00E-5
52	2,65E-8	≥ 5,00E-5
53	1,81E-7	≥ 5,00E-5
54	1,04E-7	2,80E-5
55	1,50E-7	≥ 5,00E-5
56	1,04E-7	≥ 5,00E-5
57	1,24E-7	≥ 5,00E-5
58	8,30E-8	2,00E-5
59	3,85E-7	≥ 5,00E-5
60	2,02E-8	≥ 5,00E-5
61	2,65E-8	≥ 5,00E-5
62	6,73E-8	≥ 5,00E-5
63	5,08E-8	≥ 5,00E-5
64	2,30E-8	≥ 5,00E-5
65	5,20E-9	≥ 5,00E-5
66	1,10E-8	≥ 5,00E-5
67	2,96E-8	≥ 5,00E-5
68	7,72E-9	≥ 5,00E-5
69	1,48E-8	≥ 5,00E-5
70	2,40E-8	4,60E-6
71	2,92E-8	4,50E-5
72	1,06E-7	8,00E-6
73	9,85E-8	≥ 5,00E-5
74	8,58E-8	4,22E-5
75	1,85E-8	≥ 5,00E-5
76	3,14E-8	≥ 5,00E-5
77	3,70E-7	1,40E-5
78	5,08E-7	≥ 5,00E-5
79	2,04E-8	≥ 5,00E-5
80	2,70E-8	≥ 5,00E-5
81	2,31E-8	≥ 5,00E-5
82	2,55E-6	≥ 5,00E-5
83	5,15E-7	≥ 5,00E-5
84	4,53E-7	≥ 5,00E-5
85	1,50E-7	≥ 5,00E-5
86	8,90E-7	≥ 5,00E-5

ES 2 641 478 T3

(continuación)

Ejemplo n.º	Cl ₅₀ de HCT116 TOPFlash [mol/l]	Cl ₅₀ de HCT116 TOPFlash [mol/l]
87	8,58E-7	4,80E-5
88	4,17E-7	≥ 5,00E-5
89	2,16E-7	4,40E-5
90	1,73E-7	> 5,00E-5
91	6,50E-7	4,40E-5
92	3,60E-7	≥ 5,00E-5
93	2,40E-7	≥ 5,00E-5
94	4,33E-7	≥ 5,00E-5
95	5,81E-8	≥ 5,00E-5
96	8,55E-7	≥ 5,00E-5
97	1,93E-6	≥ 5,00E-5
98	8,70E-8	2,64E-5
99	9,35E-7	9,30E-6
100	8,58E-7	≥ 5,00E-5
101	3,20E-6	≥ 5,00E-5
102	4,58E-7	1,95E-5
103	7,52E-7	2,10E-5
104	2,03E-6	≥ 5,00E-5
105	6,40E-8	≥ 5,00E-5
106	2,85E-7	≥ 5,00E-5
107	2,09E-7	≥ 5,00E-5
108	4,63E-7	≥ 5,00E-5
109	2,08E-7	2,99E-5
110	4,50E-7	4,20E-5
111	3,22E-8	≥ 5,00E-5
112	2,70E-7	≥ 5,00E-5
113	2,30E-8	≥ 5,00E-5
114	4,60E-8	≥ 5,00E-5
115	8,80E-9	2,20E-6
116	8,40E-8	8,10E-6
117	1,80E-8	4,45E-5
118	1,26E-8	≥ 5,00E-5
119	6,50E-7	≥ 5,00E-5
120	1,05E-7	≥ 5,00E-5
121	8,25E-7	≥ 5,00E-5
122	2,02E-7	≥ 5,00E-5
123	5,60E-7	≥ 5,00E-5
124	7,25E-8	≥ 5,00E-5
125	1,70E-6	≥ 5,00E-5
126	5,25E-8	≥ 5,00E-5
127	8,85E-7	≥ 5,00E-5
128	7,10E-7	≥ 5,00E-5
129	9,00E-7	≥ 5,00E-5
130	3,18E-7	≥ 5,00E-5

ES 2 641 478 T3

(continuación)

Ejemplo n.º	Cl ₅₀ de HCT116 TOPFlash [mol/l]	Cl ₅₀ de HCT116 TOPFlash [mol/l]
131	5,10E-8	≥ 5,00E-5
132	3,55E-8	2,00E-5
133	5,46E-8	≥ 5,00E-5
134	1,66E-8	5,20E-6
135	8,48E-8	≥ 5,00E-5
136	2,14E-8	≥ 5,00E-5
137	2,72E-7	2,00E-5
138	1,50E-7	≥ 5,00E-5
139	5,00E-7	2,50E-5
140	2,93E-7	1,00E-5
141	6,80E-7	≥ 5,00E-5
142	1,18E-7	7,15E-6
143	2,04E-7	≥ 5,00E-5
144	1,95E-7	≥ 5,00E-5
145	1,52E-7	≥ 5,00E-5
146	3,65E-7	≥ 5,00E-5
147	2,20E-6	≥ 5,00E-5
148	2,05E-7	3,65E-5
149	7,04E-7	4,75E-5
150	7,60E-8	≥ 5,00E-5
151	7,10E-8	≥ 5,00E-5
152	2,00E-7	≥ 5,00E-5
153	1,32E-7	3,00E-5
154	4,20E-7	≥ 5,00E-5
155	5,92E-7	3,25E-5
156	5,42E-7	≥ 5,00E-5
157	9,66E-8	≥ 5,00E-5
158	7,36E-8	2,18E-5
159	4,14E-8	≥ 5,00E-5
160	9,48E-7	2,80E-5
161	3,25E-7	1,00E-5
162	8,55E-8	≥ 5,00E-5
163	5,70E-8	≥ 5,00E-5
164	2,20E-7	≥ 5,00E-5
165	5,10E-8	7,20E-6
166	1,48E-7	3,90E-6
167	6,85E-7	≥ 5,00E-5
168	1,08E-6	1,20E-5
169	6,60E-8	≥ 5,00E-5
170	1,18E-7	≥ 5,00E-5
171	1,02E-7	≥ 5,00E-5
172	8,55E-7	≥ 5,00E-5
173	5,20E-7	≥ 5,00E-5
174	3,80E-6	≥ 5,00E-5

ES 2 641 478 T3

(continuación)

Ejemplo n.º	Cl ₅₀ de HCT116 TOPFlash [mol/l]	Cl ₅₀ de HCT116 TOPFlash [mol/l]
175	2,15E-7	7,10E-6
176	3,15E-7	≥ 5,00E-5
177	4,60E-7	3,50E-5
178	4,24E-8	3,80E-6
179	3,62E-7	≥ 5,00E-5
180	1,48E-7	9,80E-6
181	5,30E-8	≥ 5,00E-5
182	2,88E-7	4,40E-5
183	2,90E-8	≥ 5,00E-5
184	1,96E-7	1,10E-5
185	1,60E-7	1,00E-5
186	9,55E-8	5,40E-6
187	1,75E-7	4,20E-5
188	1,20E-7	5,50E-6
189	1,38E-7	1,00E-5
190	8,70E-8	9,50E-6
191	4,10E-6	≥ 5,00E-5
192	1,35E-7	1,24E-5
193	1,48E-7	8,80E-6
194	3,99E-8	3,50E-5
195	2,22E-7	≥ 5,00E-5
196	1,43E-7	≥ 5,00E-5
197	1,20E-6	3,40E-5
198	1,44E-7	1,50E-5
199	7,17E-8	8,80E-6
200	1,90E-7	6,40E-6
201	1,06E-7	2,86E-5
202	2,00E-7	5,80E-6
203	1,24E-7	1,52E-5
204	7,65E-8	3,28E-5
205	2,02E-8	1,82E-5
206	8,76E-8	3,65E-5
207	1,53E-7	8,55E-6
208	1,04E-8	9,70E-6
209	1,12E-7	1,10E-5
210	1,52E-7	2,95E-5
211	4,02E-8	2,46E-5
212	1,80E-7	≥ 5,00E-5
213	1,40E-7	≥ 5,00E-5
214	3,75E-7	6,30E-6
215	2,45E-7	3,30E-6
216	2,60E-7	3,60E-6
217	4,38E-7	≥ 5,00E-5
218	3,30E-7	1,50E-5

ES 2 641 478 T3

(continuación)

Ejemplo n.º	Cl ₅₀ de HCT116 TOPFlash [mol/l]	Cl ₅₀ de HCT116 TOPFlash [mol/l]
219	2,45E-7	≥ 5,00E-5
220	3,75E-7	1,30E-5
221	2,35E-7	1,22E-5
222	2,63E-7	1,52E-5
223	2,38E-7	1,71E-5
224	3,82E-7	≥ 5,00E-5
225	2,37E-7	1,12E-5
226	2,45E-7	6,50E-6
227	2,45E-7	1,02E-5
228	2,87E-6	2,90E-5
229	2,30E-6	≥ 5,00E-5
230	7,20E-7	≥ 5,00E-5
231	1,02E-6	≥ 5,00E-5
232	2,20E-6	≥ 5,00E-5
233	9,85E-7	≥ 5,00E-5
234	6,35E-7	4,05E-5
235	1,31E-6	≥ 5,00E-5
236	2,76E-7	≥ 5,00E-5
237	1,39E-7	1,30E-5
238	1,75E-6	≥ 5,00E-5
239	2,89E-6	≥ 5,00E-5
240	1,18E-6	≥ 5,00E-5
241	1,82E-6	≥ 5,00E-5
242	7,53E-7	≥ 5,00E-5
243	2,80E-8	7,70E-6
244	1,20E-7	≥ 5,00E-5
245	7,85E-9	5,20E-6
246	4,75E-8	2,78E-5
247	1,10E-8	7,20E-6
248	3,40E-7	≥ 5,00E-5
249	1,98E-7	3,80E-5
250	1,92E-7	3,10E-5
251	2,20E-7	1,60E-5
252	2,30E-6	≥ 5,00E-5
253	4,04E-6	≥ 5,00E-5
254	4,34E-6	≥ 5,00E-5
255	2,10E-6	≥ 5,00E-5
256	2,40E-7	≥ 5,00E-5
257	1,70E-8	≥ 5,00E-5
258	4,55E-8	2,40E-5
259	1,19E-7	≥ 5,00E-5
260	1,23E-7	9,80E-6
261	1,50E-7	≥ 5,00E-5
262	1,95E-7	≥ 5,00E-5

(continuación)

Ejemplo n.º	CI ₅₀ de HCT116 TOPFlash [mol/l]	CI ₅₀ de HCT116 TOPFlash [mol/l]
263	2,50E-7	≥ 5,00E-5
264	2,55E-7	≥ 5,00E-5
265	3,20E-7	≥ 5,00E-5
266	3,45E-7	≥ 5,00E-5
267	3,65E-7	≥ 5,00E-5
268	3,65E-7	≥ 5,00E-5
269	3,75E-7	≥ 5,00E-5
270	3,90E-7	≥ 5,00E-5
271	4,80E-7	≥ 5,00E-5
272	5,45E-7	≥ 5,00E-5
273	9,30E-7	2,70E-5
274	3,02E-6	≥ 5,00E-5
Ref.	1,38E-6	3,10E-6

"Ref" en la Tabla 2 significa el compuesto de niclosamida desvelado en la técnica anterior (compuesto 1-8 en la página 36 del documento WO2011/035321A1) que es menos selectivo que los compuestos de la presente invención.

5 Algunos de los compuestos de fórmula general (I) presentan baja solubilidad en medios acuosos y en disolventes orgánicos. Esto puede afectar a la posibilidad de evaluar la actividad de tales compuestos con los ensayos descritos. Por ejemplo, el valor de CI₅₀ que determinaron los inventores para 4-metoxi-3-[(morfolin-4-ilacetil)amino]-N-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-il)benzamida en el ensayo de TOPFlash en HCT116 fue mayor del esperado. Pero resultó que se determinó que la solubilidad de este compuesto era menor de 0,1 mg/l o 0,22 µmol/l, respectivamente en un tampón a pH 6,5. Por lo tanto, el alto valor de CI₅₀ del compuesto puede ser un resultado de la baja solubilidad.

10 **Medición de la actividad inhibidora de compuestos seleccionados en la cascada de señalización de Wnt de tipo silvestre**

15 Con el fin de descubrir y caracterizar pequeñas moléculas que inhiben la vía de Wnt de tipo silvestre, se empleó un ensayo de comunicación celular. La correspondiente célula de ensayo se generó mediante transfección de la línea celular de mamífero HEK293 (ATCC n.º CRL-1573) con el vector Super TopFlash (Morin, Science 275, 1997, 1787-1790; Molenaar y col., Cell 86 (3), 1996, 391-399). La línea celular HEK293 se cultiva a 37 °C y CO₂ al 5 % en DMEM (Life Technologies, n.º 41965-039), suplementado con glutamina 2 mM, HEPES 20 mM, piruvato 1,4 mM, bicarbonato sódico al 0,15 % y suero bovino fetal al 10 % (GIBCO, n.º 10270). Los transfectantes estables se generaron mediante selección con 300 µg/ml de higromicina.

20 En una estrategia paralela, las células HEK293 se cotransfectaron con el vector de control FOP y pcDNA3. El vector FOP es idéntico a la construcción TOP, pero en lugar de elementos de TCF funcionales contiene una secuencia no funcional, aleatorizada. Para esta transfección también se generó una línea celular transfectada estable, basada en la selección con geneticina (1 mg/ml).

25 En la preparación del ensayo, las dos líneas celulares se colocaron 24 horas antes del comienzo del ensayo a 10000 células por pocillo en una placa de microtitulación (MTP) de 384 pocillos en 30 µl de medio de crecimiento. Antes del ensayo del compuesto, se registró una curva de respuesta a la dosis para la expresión de Wnt dependiente de luciferasa mediante estimulación de la línea celular de ensayo con Wnt-3a recombinante humana (R&D, n.º 5036-WN-010) a diferentes concentraciones durante 16 horas a 37 °C y CO₂ al 5 % seguido de la posterior medición de luciferasa, para determinar la CE₅₀ de Wnt-3a para la línea celular HEK293 TOP en el día del ensayo. La Wnt-3a recombinante humana se aplicó, por tanto, entre 2500 y 5 ng/ml en dos etapas de dilución.

30 La actividad inhibidora selectiva para las moléculas pequeñas en la vía de Wnt de tipo silvestre se determinó tras la incubación paralela de ambas (TOP y FOP) líneas de células comunicadoras con una dilución seriada del compuesto desde 50 µM a 15 nM en etapas de diluciones de 3,16 veces en tampón CAFTY (NaCl 130 mM, KCl 5 mM, HEPES 20 mM, MgCl₂ 1 mM, NaHCO₃ 5 mM, a pH 7,4) que contiene Ca²⁺ 2 mM y BSA al 0,01 %.

35 Los compuestos, por lo tanto, se prediluyeron de manera seriada en DMSO al 100 % y después 50 veces en el tampón de dilución CAFTY del compuesto (descrito anteriormente). A partir de esta dilución se añadieron 10 µl en combinación con la concentración CE₅₀ de Wnt3a recombinante a las células en 30 µl de medio de crecimiento y se incubó durante 16 horas a 37 °C y CO₂ al 5 %. Después el tampón de ensayo de luciferasa (mezcla 1:1 de tampón de sustrato de luciferasa (tricina 20 mM, MgSO₄ 2,67 mM, EDTA 0,1 mM, DTT 4 mM, coenzima A 270 µM, luciferina 470 µM, ATP 530 µM, con pH ajustado a pH 7,8 con un volumen suficiente de NaOH 5 M) y tampón Triton (30 ml de

ES 2 641 478 T3

Triton X-100, 115 ml de glicerol, 308 mg de ditiotreitol, 4,45 g de Na₂HPO₄ 2 H₂O 3,03 g de TRIS HCl (Número CAS 1185-53-1), y 1l de H₂O, a pH 7,8) se añadió en un volumen igual para determinar la expresión de luciferasa como una medida de la actividad de señalización en un luminómetro. La actividad inhibidora de Wnt se determinó como la CI₅₀ de las curvas de respuesta a la dosis.

5

Tabla 3

Ejemplo n.º	CI ₅₀ de HEK TOP OncoFlash [mol/l]	CI ₅₀ de HEK FOP [mol/l]
1	3,30E-6	≥ 5,00E-5
2	1,20E-7	6,90E-6
6	1,30E-8	2,80E-6
7	3,80E-8	7,40E-6
8	1,30E-7	8,10E-6
9	9,00E-9	8,20E-6
10	9,20E-8	1,90E-5
11	7,00E-7	8,10E-6
14	5,50E-7	≥ 5,00E-5
15	4,80E-8	≥ 5,00E-5
16	9,20E-8	≥ 5,00E-5
17	3,30E-8	≥ 5,00E-5
19	9,90E-7	≥ 5,00E-5
20	2,20E-6	≥ 5,00E-5
21	1,40E-7	5,80E-6
22	1,10E-6	2,40E-5
24	6,50E-7	1,70E-5
25	9,00E-8	1,00E-5
26	3,50E-7	≥ 5,00E-5
27	1,00E-6	≥ 5,00E-5
28	8,00E-7	2,00E-5
30	1,40E-6	≥ 5,00E-5
32	2,60E-7	4,00E-6
33	3,70E-7	7,40E-6
35	9,10E-7	≥ 5,00E-5
37	2,80E-7	≥ 5,00E-5
38	2,00E-7	≥ 5,00E-5
40	5,30E-7	≥ 5,00E-5
41	7,20E-7	≥ 5,00E-5
42	1,06E-7	≥ 5,00E-5
43	1,10E-7	≥ 5,00E-5
44	1,96E-007	≥ 5,00E-5
45	1,90E-7	≥ 5,00E-5
46	6,90E-7	≥ 5,00E-5
47	9,00E-8	≥ 5,00E-5
48	1,30E-7	≥ 5,00E-5
49	4,50E-8	≥ 5,00E-5
50	9,70E-8	≥ 5,00E-5
51	3,73E-7	≥ 5,00E-5
53	8,20E-7	≥ 5,00E-5
54	1,30E-7	≥ 5,00E-5

(continuación)

Ejemplo n.º	CI ₅₀ de HEK TOP OncoFlash [mol/l]	CI ₅₀ de HEK FOP [mol/l]
56	1,90E-7	≥ 5,00E-5
57	5,00E-7	≥ 5,00E-5
58	2,70E-7	≥ 5,00E-5
60	2,90E-7	4,10E-5
61	1,20E-7	≥ 5,00E-5
62	1,80E-7	≥ 5,00E-5
63	1,40E-7	≥ 5,00E-5
64	3,70E-8	≥ 5,00E-5
65	1,50E-7	≥ 5,00E-5
66	1,30E-7	≥ 5,00E-5
67	1,30E-8	≥ 5,00E-5
68	5,17E-9	≥ 5,00E-5
70	8,50E-8	6,30E-6
71	1,60E-7	≥ 5,00E-5
75	2,70E-8	≥ 5,00E-5
76	5,40E-8	≥ 5,00E-5
79	6,40E-8	1,50E-5
80	1,50E-7	1,00E-5
81	1,50E-8	≥ 5,00E-5
95	5,00E-8	≥ 5,00E-5
105	3,00E-7	≥ 5,00E-5
111	5,80E-008	≥ 5,00E-5
113	8,90E-7	≥ 5,00E-5
115	5,20E-8	4,70E-6
117	1,40E-8	1,00E-5
118	5,70E-8	1,60E-5
124	8,40E-8	1,30E-5
126	3,60E-8	≥ 5,00E-5
131	1,00E-7	1,30E-5
132	7,00E-8	1,10E-5
133	1,30E-7	≥ 5,00E-5
134	3,10E-8	1,20E-5
136	7,50E-8	≥ 5,00E-5
151	2,50E-7	≥ 5,00E-5
159	5,40E-8	≥ 5,00E-5

Protocolo de QPCR

- 5 La RT-PCR (en tiempo real) que usa un sistema de detección fluorogénica TaqMan es un ensayo simple y sensible para el análisis cuantitativo de la transcripción génica. El sistema de detección fluorogénica TaqMan puede controlar la PCR en tiempo real usando una sonda de hibridación fluorogénica doblemente marcada (sonda TaqMan) y una polimerasa con actividad exonucleasa 5'-3'.

- 10 Las células de diferentes líneas de células cancerosas (como HCT116, pero sin limitación) se cultivaron a 500-1000 células/pocillo en placas de cultivo celular de 384 pocillos. Para la lisis celular se retiró cuidadosamente el medio. Las células se lavaron cuidadosamente una vez con 50 µl/pocillo de PBS. Después se añadieron 9,75 µl/pocillo de tampón de lisis celular (TRIS HCl 50 mM a pH 8,0, NaCl 40 mM, MgCl₂ 1,5 mM, IGEPAL CA 630 al 0,5 %, tiocianato de guanidinio 50 mM) y 0,25 µl de RNaseOUT (40 U/µl, Invitrogen, 10777-019)) por pocillo. La placa se incubó

5 durante 5 minutos a temperatura ambiente. Después se añadieron 30 µl de agua libre de DNAsa/RNAsa por pocillo y se mezclaron los lisados. Para la RT-PCR de una etapa, se transfectaron 2 µl de lisado (cada uno) a una placa de PCR de 384 pocillos. La reacción PCR estaba compuesta por 5 µl de MasterMix Plus de RT qPCR de una etapa, 0,05 µl de Euroscript RT/inhibidor de RNAsa (50 U/µl, 20 U/µl) y 200 nM de la mezcla apropiada de cebador/sonda de hidrólisis (las secuencias del cebador directo, inverso y de la sonda se dan a continuación para cada uno de los genes de interés analizados o los genes constitutivos). Se añadieron 10 µl de agua por pocillo. Se selló la placa con una película óptica adhesiva. Se configuró el protocolo de RT-PCR con 30 minutos, 48 °C, después 10 minutos y 95 °C seguido por 50 ciclos de 15 segundos a 95 °C/1 minuto a 60 °C y una etapa de enfriamiento de 40 °C durante 30 segundos usando un Lightcycler LS440 de Roche. La expresión relativa se calculó usando valores CP del gen de interés (por ejemplo, AXINA2, pero sin limitación) y un gen constitutivo (L32).

Cebadores usados

L32 (cebador directo: AAGTTCATCCGGCACCAGTC; cebador inverso: TGGCCCTTGAATCTTCTACGA; sonda: CCCAGAGGCATTGACAACAGGG)

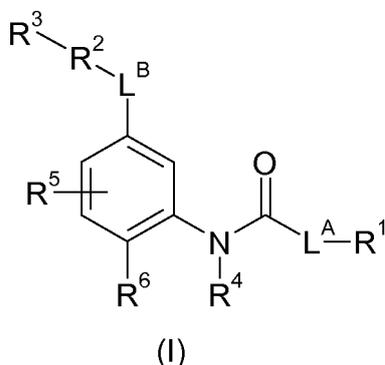
15 AXINA2 (cebador directo: AGGCCAGTGAGTTGGTTGTC; cebador inverso: AGCTCTGAGCCTTCAGCATC; sonda: TCTGTGGGGAAGAAATTCCATACCG)

Listado de secuencias

SEQ ID NO	
1	AAGTTCATCCGGCACCAGTC
2	TGGCCCTTGAATCTTCTACGA
3	CCCAGAGGCATTGACAACAGGG
4	AGGCCAGTGAGTTGGTTGTC
5	AGCTCTGAGCCTTCAGCATC
6	TCTGTGGGGAAGAAATTCCATACCG

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula general (I):



en la que:

5 L^A representa un grupo metileno o etileno, estando dicho grupo metileno o etileno opcionalmente sustituido, una o más veces, de manera idéntica o diferente, con un sustituyente seleccionado entre:

hidroxi, ciano, alquilo C_1-C_3 , alcoxi C_1-C_3 , halo-alquilo C_1-C_3 , hidroxi-alquilo C_1-C_3 , halo-alcoxi C_1-C_3 , cicloalquilo C_3-C_7 , heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros;

10 o, cuando dos sustituyentes están presentes en el mismo átomo de carbono, los dos sustituyentes, junto con el átomo de carbono al que están unidos, pueden formar un anillo cicloalquilo C_3-C_6 o heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros; en el que dicho anillo está opcionalmente sustituido una o más veces, de manera idéntica o diferente, con un sustituyente seleccionado entre:

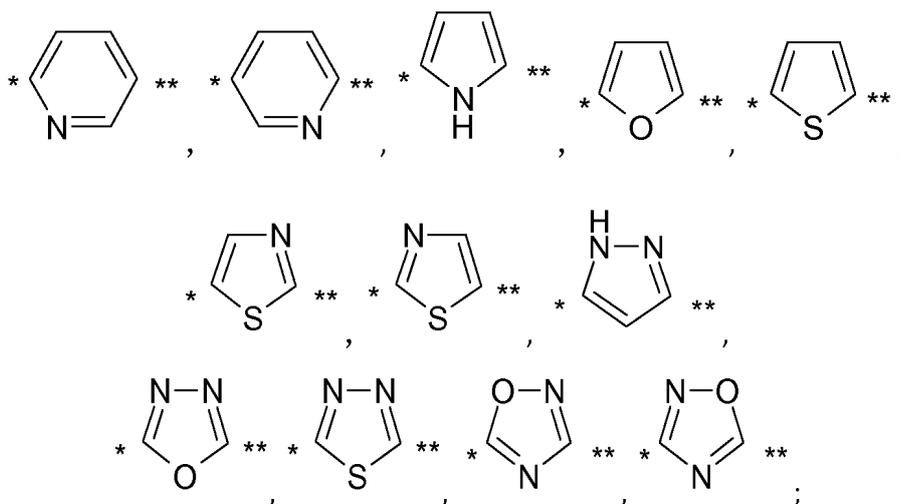
halo, hidroxi, ciano, alquilo C_1-C_3 , alcoxi C_1-C_3 ;

15 L^B representa $-N(H)-C(=O)-$ o $-C(=O)-N(H)-$;
 R^1 representa un grupo seleccionado entre:

heterocicloalquilo de 5 a 8 miembros, heterocicloalqueno de 4 a 10 miembros, arilo, heteroarilo y $-N(R^7)-$ (alquilo C_1-C_6); en el que dicho heterocicloalquilo de 5 a 8 miembros, heterocicloalqueno de 4 a 10 miembros, arilo, heteroarilo y grupo $-N(R^7)-$ (alquilo C_1-C_6) está opcionalmente sustituido, una o más veces, de manera idéntica o diferente, con un sustituyente seleccionado entre: halo, hidroxi, ciano, alquilo C_1-C_3 , alcoxi C_1-C_3 , halo-alquilo C_1-C_3 , hidroxi-alquilo C_1-C_3 , halo-alcoxi C_1-C_3 , cicloalquilo C_3-C_7 ;

20

R^2 representa un grupo seleccionado entre:



25 en el que "*" indica el punto de unión a R^3 y "*" indica el punto de unión a L^B ; en el que dicho grupo está opcionalmente sustituido, una o más veces, de manera idéntica o diferente, con un grupo alquilo C_1-C_3 ;

R^3 representa un grupo fenilo, estando dicho grupo fenilo opcionalmente sustituido, una o más veces, de manera idéntica o diferente, con un sustituyente seleccionado entre:

halo, hidroxilo, $-N(R^9)(R^{10})$, $-N(H)C(=O)R^9$, ciano, nitro, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, halo-alquilo C₁-C₃, hidroxialquilo C₁-C₃, amino-alquilo C₁-C₃, halo-alcoxi C₁-C₃;

R⁴ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₃;

5 R⁵ representa un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno o un grupo seleccionado entre: ciano, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃;

R⁶ representa un grupo seleccionado entre:

10 alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆,
alcoxi C₁-C₆, cicloalcoxi C₃-C₆, halo, hidroxilo, ciano, arilo,
heteroarilo, $-N(R^9)(R^{10})$, $-C(=O)-O$ -alquilo C₁-C₄, $-C(=O)-N(R^9)(R^{10})$, R⁹-S-, R⁹-S(=O)-, R⁹-S(=O)₂-;
estando dicho grupo alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, arilo, heteroarilo y alcoxi C₁-C₆
opcionalmente sustituido, una o más veces, de manera idéntica o diferente, con un sustituyente seleccionado
entre: halo, ciano, nitro, hidroxilo, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, halo-alcoxi C₁-C₃, hidroxialcoxi C₁-C₃, alcoxi C₁-
15 C₃-alcoxi C₂-C₃,
cicloalquilo C₃-C₇, cicloalqueno C₄-C₇,
heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros, heterocicloalqueno de 4 a 10 miembros, arilo, heteroarilo, $-C(=O)R^9$, $-C(=O)O$ -
(alquilo C₁-C₄), $-OC(=O)-R^9$, $N(R^{10})C(=O)R^9$, $-N(R^{11})C(=O)NR^{10}R^9$, $NR^{10}R^9$, $-C(=O)NR^{10}R^9$, R⁹-S-, R⁹-
20 S(=O)-, R⁹-S(=O)₂-, $-N(R^{10})S(=O)R^9$, $-S(=O)NR^{10}R^9$, $-N(R^9)S(=O)_2R^{10}$, $-S(=O)_2NR^{10}R^9$, $-S(=O)(=NR^{10})R^9$, $-N=S(=O)(R^{10})R^9$;

R⁷ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₃ o alcoxi C₁-C₃-alquilo C₁-C₃;

20 R⁹, R¹⁰, R¹¹ representan, independientemente unos de los otros, un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₃ o alcoxi C₁-C₃-alquilo C₁-C₃;

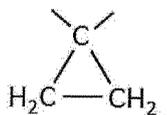
o

R⁹R¹⁰ junto con el átomo o el grupo de átomos al que están unidos, forman un grupo heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros o heterocicloalqueno de 4 a 10 miembros;

25 o un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato o una sal de los mismos o mezcla de los mismos.

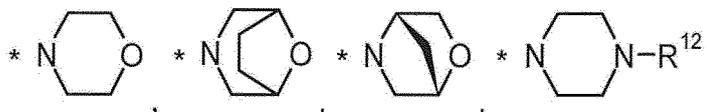
2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que:

L^A representa $-CH_2-$, $-CH(CH_3)-$ o



3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en el que:

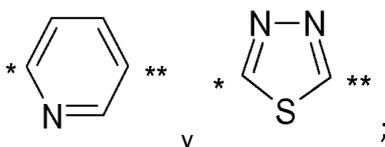
30 R¹ representa un grupo seleccionado entre:



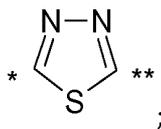
$-N(CH_3)_2$, $-N(H)-(CH_2-CH_2-O-CH_3)$, $-N(CH_3)-(CH_2-CH_2-O-CH_3)$; en el que * indica el punto de unión a L^A; y en el que R¹² representa un grupo metilo, etilo o ciclopipilo.

4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, 2 o 3, en el que:

35 R² representa un grupo seleccionado entre:



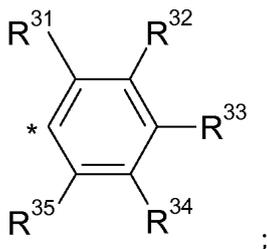
preferentemente R² representa



en el que " * " indica el punto de unión a R³ y " ** " indica el punto de unión a L^B.

5. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, 2, 3 o 4, en el que:

R³ representa:



5

en el que " * " representa el punto de unión a R²;

R³¹, R³², R³⁴ y R³⁵ representan, independientemente unos de los otros, un átomo de hidrógeno o un grupo seleccionado entre:

10 halo, hidroxilo, -NH₂, ciano, nitro, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, halo-alquilo C₁-C₃, hidroxilo-alquilo C₁-C₃, halo-alcoxi C₁-C₃; y R³³ representa un átomo de hidrógeno o un sustituyente seleccionado entre:

hidroxilo, -CHF₂, -NH₂, -NR¹⁰R⁹, -CH₂NH₂, -N(H)C(=O)CH₃.

6. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, 2, 3, 4 o 5, en el que:

R⁴ representa un átomo de hidrógeno; y R⁵ representa hidrógeno.

7. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, 2, 3, 4, 5 o 6, en el que:

15 R⁶ representa un grupo seleccionado entre:

alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, cicloalcoxi C₃-C₆, halo, hidroxilo, ciano, -C(=O)-O-alquilo C₁-C₄, -C(=O)-N(R⁹)(R¹⁰), R⁹-S-, R⁹-S(=O)-, R⁹-S(=O)₂-;

estando dicho grupo alquilo C₁-C₆ y alcoxi C₁-C₆ opcionalmente sustituido, una o más veces, de manera idéntica o diferente, con un sustituyente seleccionado entre: halo, alcoxi C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃-alcoxi C₂-C₃, cicloalquilo C₃-C₇.

20

8. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que se selecciona entre el grupo que consiste en:

N-[6-(2-fluorofenil)piridin-3-il]-4-metoxi-3-[(morfolin-4-ilacetil)amino]benzamida,
 N-[6-(2-fluorofenil)piridin-3-il]-4-metoxi-3-[(8-oxa-3-azabicyclo[3,2,1]oct-3-ilacetil)amino]benzamida,
 N-[6-(2-fluorofenil)piridin-3-il]-4-metoxi-3-[[1(1S,4S)-2-oxa-5-azabicyclo[2,2,1]hept-5-ilacetil]amino]benzamida,
 25 4-metoxi-3-[(morfolin-4-ilacetil)amino]-N-(6-fenilpiridin-3-il)benzamida,
 N-[6-(2-fluorofenil)piridin-3-il]-3-[(morfolin-4-ilacetil)amino]-4-(trifluorometoxi)benzamida,
 N-[6-(2-fluorofenil)piridin-3-il]-3-[(8-oxa-3-azabicyclo[3,2,1]oct-3-ilacetil)amino]-4-(trifluorometoxi)benzamida,
 N-[6-(2-fluorofenil)piridin-3-il]-3-[[2-(morfolin-4-il)propanoil]amino]-4-(trifluorometoxi)benzamida,
 N-[6-(2-fluorofenil)piridin-3-il]-3-[[2S)-2-(morfolin-4-il)propanoil]amino]-4-(trifluorometoxi)benzamida,
 30 N-[6-(2-fluorofenil)piridin-3-il]-3-[[2R)-2-(morfolin-4-il)propanoil]amino]-4-(trifluorometoxi)benzamida,
 3-[[2-(morfolin-4-il)propanoil]amino]-N-(6-fenilpiridin-3-il)-4-(trifluorometoxi)benzamida,
 N-[6-(2-fluorofenil)piridin-3-il]-3-[[2-metil-2-(morfolin-4-il)propanoil]amino]-4-(trifluorometoxi)benzamida,
 3-[(morfolin-4-ilacetil)amino]-N-(5-fenil-1,3-tiazol-2-il)-4-(trifluorometil)benzamida,
 3-[(morfolin-4-ilacetil)amino]-N-(6-fenilpiridin-3-il)-4-(trifluorometil)benzamida,
 35 3-[(morfolin-4-ilacetil)amino]-N-(5-fenil-1,3-tiazol-2-il)-4-(trifluorometoxi)benzamida,
 3-[(morfolin-4-ilacetil)amino]-N-(6-fenilpiridin-3-il)-4-(trifluorometoxi)benzamida,
 N-[3-[(morfolin-4-ilacetil)amino]-4-(trifluorometoxi)fenil]-5-fenil-1,3-tiazol-2-carboxamida,
 N-[3-[(morfolin-4-ilacetil)amino]-4-(trifluorometoxi)fenil]-5-feniltiofeno-2-carboxamida,
 N-[4-terc-butyl-3-[(morfolin-4-ilacetil)amino]fenil]-6-fenilnicotinamida,
 40 N-[4-terc-butyl-3-[(morfolin-4-ilacetil)amino]fenil]-5-feniltiofeno-2-carboxamida,
 N-[4-metoxi-3-[(morfolin-4-ilacetil)amino]fenil]-5-fenil-1,3-oxazol-2-carboxamida,

N-{4-cloro-3-[(morfolin-4-ilacetil)amino]fenil}-5-feniltiofeno-2-carboxamida,
 N-{4-metil-3-[(morfolin-4-ilacetil)amino]fenil}-5-feniltiofeno-2-carboxamida,
 N-{4-metoxi-3-[(morfolin-4-ilacetil)amino]fenil}-5-fenil-1,3-tiazol-2-carboxamida,
 N-{4-metoxi-3-[(morfolin-4-ilacetil)amino]fenil}-5-fenil-1H-pirrol-2-carboxamida,
 5 N-{4-metoxi-3-[(morfolin-4-ilacetil)amino]fenil}-5-feniltiofeno-2-carboxamida,
 6-(2,3-difluorofenil)-N-{3-[(morfolin-4-ilacetil)amino]-4-(trifluorometoxi)fenil}nicotinamida,
 6-(3,5-difluorofenil)-N-{3-[(morfolin-4-ilacetil)amino]-4-(trifluorometoxi)fenil}nicotinamida,
 6-(3-fluorofenil)-N-{3-[(morfolin-4-ilacetil)amino]-4-(trifluorometoxi)fenil}nicotinamida,
 6-(2,6-difluorofenil)-N-{3-[(morfolin-4-ilacetil)amino]-4-(trifluorometoxi)fenil}nicotinamida,
 10 6-(2-fluorofenil)-N-{3-[(morfolin-4-ilacetil)amino]-4-(trifluorometoxi)fenil}nicotinamida,
 6-(2-fluorofenil)-N-{4-metoxi-3-[(morfolin-4-ilacetil)amino]fenil}nicotinamida,
 6-(3-fluorofenil)-N-{4-metoxi-3-[(morfolin-4-ilacetil)amino]fenil}nicotinamida,
 N-{3-[(morfolin-4-ilacetil)amino]-4-(trifluorometoxi)fenil}-6-fenilnicotinamida,
 N-{4-metoxi-3-[(morfolin-4-ilacetil)amino]fenil}-6-fenilnicotinamida,
 15 N-{4-metoxi-3-[(morfolin-4-ilacetil)amino]fenil}-5-(4-metoxifenil)tiofeno-2-carboxamida,
 5-(4-fluorofenil)-N-{4-metoxi-3-[(morfolin-4-ilacetil)amino]fenil}tiofeno-2-carboxamida,
 4-(difluorometoxi)-3-[[1-(morfolin-4-il) ciclopropil]carbonil]amino)-N-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-il)benzamida,
 3-[[1-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)ciclopropil]carbonil]amino)-4-(difluorometoxi)-N-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-
 20 il)benzamida,
 4-(difluorometoxi)-3-[[1-(4-metilpiperazin-1-il)ciclopropil]carbonil]amino)-N-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-il)benzamida,
 4-(difluorometoxi)-3-[[4-metilpiperazin-1-il]acetil]amino)-N-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-il)benzamida,
 3-[[4-ciclopropilpiperazin-1-il]acetil]amino)-4-(difluorometoxi)-N-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-il)benzamida,
 trifluoroacetato de 4-(difluorometoxi)-3-[[2-(4-metilpiperazin-1-il)propanoil]amino]-N-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-
 25 il)benzamida (1:1),
 4-(metoximetil)-3-[[1-(morfolin-4-il)ciclopropil]carbonil]amino)-N-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-il)benzamida,
 3-[[1-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)ciclopropil]carbonil]amino)-4-(metoximetil)-N-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-
 30 il)benzamida,
 clorhidrato de 4-(metoximetil)-3-[[1-(4-metilpiperazin-1-il)ciclopropil]carbonil]amino)-N-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-
 35 il)benzamida (1:1),
 4-(metoximetil)-3-[[4-metilpiperazin*-1-il]acetil]amino)-N-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-il)benzamida,
 4-[(metilsulfonil)metil]-3-[[1-(morfolin-4-il)ciclopropil]carbonil]amino)-N-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-il)benzamida,
 3-[[1-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)ciclopropil]carbonil]amino)-4-[(metilsulfonil)metil]-N-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-
 40 il)benzamida,
 3-[[1-(4-metilpiperazin-1-il)ciclopropil]carbonil]amino)-4-[(metilsulfonil)metil]-N-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-
 45 il)benzamida,
 3-[[1-(morfolin-4-il)ciclopropil]carbonil]amino)-N-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-il)-4-(trifluorometoxi)benzamida,
 3-[[1-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)ciclopropil]carbonil]amino)-N-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-il)-4-
 (trifluorometoxi)benzamida,
 3-[[1-(4-metilpiperazin-1-il)ciclopropil]carbonil]amino)-N-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-il)-4-(trifluorometoxi)benzamida,
 40 3-[[4-ciclopropilpiperazin-1-il]acetil]amino)-N-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-il)-4-(trifluorometoxi)benzamida,
 3-[[4-metilpiperazin-1-il]acetil]amino)-N-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-il)-4-(trifluorometoxi)benzamida,
 3-[(morfolin-4-ilacetil)amino]-N-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-il)-4-(trifluorometoxi)benzamida,
 2-[[1-(morfolin-4-il)ciclopropil]carbonil]amino)-N-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-il)tereftalamida,
 3-[[2-(morfolin-4-il)propanoil]amino]-N-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-il)-4-(trifluorometoxi)benzamida,
 45 3-[[2-(4-metilpiperazin-1-il)propanoil]amino]-N-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-il)-4-(trifluorometoxi)benzamida,
 3-[[4-metilpiperazin-1-il]acetil]amino)-N-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-il)-4-(trifluorometil)benzamida,
 6-(3,5-difluorofenil)-N-{3-[[1-(morfolin-4-il)ciclopropil]carbonil]amino)-4-(trifluorometoxi)fenil}nicotinamida,
 N-{3-[[1-(morfolin-4-il)ciclopropil]carbonil]amino)-4-(trifluorometoxi)fenil}-6-fenilnicotinamida,
 6-(2-fluorofenil)-N-{4-metoxi-3-[[1-(morfolin-4-il)ciclopropil]carbonil]amino}fenil}nicotinamida,
 50 3-[[4-ciclopropilpiperazin-1-il]acetil]amino)-N-[6-(2-fluorofenil)piridin-3-il]-4-(trifluorometoxi)benzamida,
 N-[6-(2-fluorofenil)piridin-3-il]-3-[[2-(4-metilpiperazin-1-il)propanoil]amino]-4-(trifluorometoxi)benzamida,
 N-[6-(2-fluorofenil)piridin-3-il]-3-[[2S]-2-(4-metilpiperazin-1-il)propanoil]amino]-4-(trifluorometoxi)benzamida,
 N-[6-(2-fluorofenil)piridin-3-il]-3-[[2R]-2-(4-metilpiperazin-1-il)propanoil]amino]-4-(trifluorometoxi)benzamida,
 55 N-[6-(2-fluorofenil)piridin-3-il]-3-[[2S]-2-(4-metilpiperazin-1-il)propanoil]amino]-4-(trifluorometoxi)benzamida,
 N-[6-(2-fluorofenil)piridin-3-il]-3-[[2R]-2-(4-metilpiperazin-1-il)propanoil]amino]-4-(trifluorometoxi)benzamida,
 3-[[1-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)ciclopropil]carbonil]amino)-N-[6-(2-fluorofenil)piridin-3-il]-4-
 (trifluorometoxi)benzamida,
 N-[6-(2-fluorofenil)piridin-3-il]-3-[[1-(morfolin-4-il)ciclopropil]carbonil]amino)-4-(trifluorometoxi)benzamida,
 N-[6-(3-fluorofenil)piridin-3-il]-3-[[2-(morfolin-4-il)propanoil]amino]-4-(trifluorometoxi)benzamida,
 60 N-[6-(3-fluorofenil)piridin-3-il]-3-[[2-(8-oxa-3-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)propanoil]amino]-4-
 (trifluorometoxi)benzamida,
 N-[6-(3,5-difluorofenil)piridin-3-il]-3-[[1-(morfolin-4-il)ciclopropil]carbonil]amino)-4-(trifluorometoxi)benzamida,
 N-[6-(3,5-difluorofenil)piridin-3-il]-3-[(morfolin-4-ilacetil)amino]-4-(trifluorometoxi)benzamida,
 N-[6-(3,5-difluorofenil)piridin-3-il]-3-[[8-oxa-3-azabicyclo[3,2,1]oct-3-ilacetil]amino]-4-(trifluorometoxi)benzamida,
 65 N-[6-(2-fluorofenil)piridin-3-il]-3-[(morfolin-4-ilacetil)amino]-4-(trifluorometil)benzamida,
 N⁴-[6-(2-fluorofenil)piridin-3-il]-2-[[1-(morfolin-4-il)ciclopropil]carbonil]amino)tereftalamida,

N-[6-(2-fluorofenil)piridin-3-il]-4-metil-3-({[1-(morfolin-4-il)ciclopropil]carbonil}amino)benzamida,
 4-fluoro-N-[6-(2-fluorofenil)piridin-3-il]-3-({[1-(morfolin-4-il)ciclopropil]carbonil}amino)benzamida,
 4-fluoro-3-({[1-(morfolin-4-il)ciclopropil]carbonil}amino)-N-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-il)benzamida,
 4-cloro-N-[6-(2-fluorofenil)piridin-3-il]-3-({[1-(morfolin-4-il)ciclopropil]carbonil}amino)benzamida,
 5 N-[6-(2-fluorofenil)piridin-3-il]-4-metoxi-3-({[1-(morfolin-4-il)ciclopropil]carbonil}amino)benzamida,
 4-metoxi-3-({[1-(morfolin-4-il)ciclopropil]carbonil}amino)-N-(6-fenilpiridin-3-il)benzamida,
 N-[6-(2-fluorofenil)piridin-3-il]-4-metoxi-3-({[1-(morfolin-4-il)ciclobutil]carbonil}amino)benzamida,
 4-(metoximetil)-3-[(morfolin-4-ilacetil)amino]-N-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-il)benzamida,
 3-[(4-ciclopropilpiperazin-1-il)acetil]amino]-4-(metoximetil)-N-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-il)benzamida,
 10 3-[N-(2-metoxietil)-N-metilglicil]amino]-N-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-il)-4-(trifluorometoxi)benzamida,
 4-(difluorometoxi)-3-[(8-oxa-3-azabicciclo[3,2,1]oct-3-ilacetil)amino]-N-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-il)benzamida,
 4-[(metilsulfonil)metil]-3-[(2-(morfolin-4-il)propanoil]amino)-N-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-il)benzamida,
 3-[(2-(4-metilpiperazin-1-il)propanoil]amino)-4-[(metilsulfonil)metil]-N-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-il)benzamida,
 15 N-[5-(2-fluorofenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]-3-({[1-(morfolin-4-il)ciclopropil]carbonil}amino)-4-
 (trifluorometoxi)benzamida,
 N-[5-(4-fluorofenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]-3-({[1-(morfolin-4-il)ciclopropil]carbonil}amino)-4-
 (trifluorometoxi)benzamida,
 4-metoxi-3-[(4-metilpiperazin-1-il)acetil]amino]-N-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-il)benzamida,
 4-(benciloxi)-3-({[1-(morfolin-4-il)ciclopropil]carbonil}amino)-N-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-il)benzamida,
 20 4-hidroxi-3-({[1-(morfolin-4-il)ciclopropil]carbonil}amino)-N-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-il)benzamida,
 4-bromo-3-[(4-metilpiperazin-1-il)acetil]amino]-N-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-il)benzamida,
 3-({[1-(morfolin-4-il)ciclopropil]carbonil}amino)-N-(5-fenilpiridin-2-il)-4-(trifluorometoxi)benzamida,
 N-[5-(3-metilfenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]-3-[(morfolin-4-ilacetil)amino]-4-(trifluorometoxi)benzamida,
 3-[(morfolin-4-ilacetil)amino]-N-[5-(4-nitrofenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]-4-(trifluorometoxi)benzamida,
 25 N-[5-(2-metilfenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]-3-[(morfolin-4-ilacetil)amino]-4-(trifluorometoxi)benzamida,
 N-[5-(4-fluorofenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]-3-[(morfolin-4-ilacetil)amino]-4-(trifluorometoxi)benzamida,
 3-[(4-(2,2-difluoroetil)piperazin-1-il)acetil]amino]-N-[6-(2-fluorofenil)piridin-3-il]-4-(trifluorometoxi)benzamida,
 N-[5-(2-metoxifenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]-3-[(4-metilpiperazin-1-il)acetil]amino]-4-(trifluorometoxi)benzamida,
 N-[5-(4-metilfenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]-3-[(4-metilpiperazin-1-il)acetil]amino]-4-(trifluorometoxi)benzamida,
 30 4-metil-3-({[1-(morfolin-4-il)ciclopropil]carbonil}amino)-N-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-il)benzamida,
 3-[(4-metilpiperazin-1-il)acetil]amino]-4-[(metilsulfonil)metil]-N-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-il)benzamida,
 2-[(4-metilpiperazin-1-il)acetil]amino]-4-[(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-il)carbamoil]benzoato de metilo,
 2-[(morfolin-4-ilacetil)amino]-4-[(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-il)carbamoil]benzoato de metilo,
 N-(4-metoxi-3-[(2-(morfolin-4-il)propanoil]amino)fenil]-2-fenil-1,3-tiazol-5-carboxamida,
 35 N-[3-({[1-(morfolin-4-il)ciclopropil]carbonil}amino)-4-(trifluorometoxi)fenil]-2-fenil-1,3-tiazol-5-carboxamida,
 N-[6-(2-fluoro-4-hidroxifenil)piridin-3-il]-3-[(2-(morfolin-4-il)propanoil]amino)-4-(trifluorometoxi)benzamida,
 N-[6-(3-fluoro-4-hidroxifenil)piridin-3-il]-3-[(2-(morfolin-4-il)propanoil]amino)-4-(trifluorometoxi)benzamida,
 N-[6-(4-aminofenil)piridin-3-il]-3-[(2-(morfolin-4-il)propanoil]amino)-4-(trifluorometoxi)benzamida,
 N-[6-[4-(difluorometil)fenil]piridin-3-il]-3-[(2-(morfolin-4-il)propanoil]amino)-4-(trifluorometoxi)benzamida,
 40 N-[6-(4-acetamidofenil)piridin-3-il]-3-[(2-(morfolin-4-il)propanoil]amino)-4-(trifluorometoxi)benzamida,
 N-[6-[4-(dimetilamino)fenil]piridin-3-il]-3-[(2-(morfolin-4-il)propanoil]amino)-4-(trifluorometoxi)benzamida,
 N-[6-[4-(dimetilamino)fenil]piridin-3-il]-3-[(2S)-2-(morfolin-4-il)propanoil]amino)-4-(trifluorometoxi)benzamida,
 N-[6-[4-(dimetilamino)fenil]piridin-3-il]-3-[(2R)-2-(morfolin-4-il)propanoil]amino)-4-(trifluorometoxi)benzamida,
 N-[6-[4-(dimetilamino)fenil]piridin-3-il]-3-[(2S)-2-(morfolin-4-il)propanoil]amino)-4-(trifluorometoxi)benzamida,
 45 N-[6-[4-(dimetilamino)fenil]piridin-3-il]-3-[(2R)-2-(morfolin-4-il)propanoil]amino)-4-(trifluorometoxi)benzamida,
 N-[6-(4-aminofenil)piridin-3-il]-3-[(2R)-2-(morfolin-4-il)propanoil]amino)-4-(trifluorometoxi)benzamida,
 N-[6-(4-aminofenil)piridin-3-il]-3-[(2S)-2-(morfolin-4-il)propanoil]amino)-4-(trifluorometoxi)benzamida,
 N-[6-(4-aminofenil)piridin-3-il]-3-[(2S)-2-(morfolin-4-il)propanoil]amino)-4-(trifluorometoxi)benzamida,
 N-[6-[4-(hidroximetil)fenil]piridin-3-il]-3-[(2S)-2-(morfolin-4-il)propanoil]amino)-4-(trifluorometoxi)benzamida,
 50 N-[6-[4-(hidroximetil)fenil]piridin-3-il]-3-[(2R)-2-(morfolin-4-il)propanoil]amino)-4-(trifluorometoxi)benzamida,
 N-[6-[4-(hidroximetil)fenil]piridin-3-il]-3-[(2S)-2-(morfolin-4-il)propanoil]amino)-4-(trifluorometoxi)benzamida,
 N-[6-[4-(hidroximetil)fenil]piridin-3-il]-3-[(2R)-2-(morfolin-4-il)propanoil]amino)-4-(trifluorometoxi)benzamida,
 N-[3-[(morfolin-4-ilacetil)amino]-4-(trifluorometoxi)fenil]-5-fenil-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida,
 3-[(morfolin-4-ilacetil)amino]-N-(2-fenil-1,3-tiazol-5-il)-4-(trifluorometoxi)benzamida,
 55 1-metil-N-[3-[(morfolin-4-ilacetil)amino]-4-(trifluorometoxi)fenil]-5-fenil-1H-pirazol-3-carboxamida,
 N-[3-[(morfolin-4-ilacetil)amino]-4-(trifluorometoxi)fenil]-5-fenil-1H-pirazol-3-carboxamida,
 3-[(morfolin-4-ilacetil)amino]-N-(3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-4-(trifluorometoxi)benzamida,
 N-[6-(4-aminofenil)piridin-3-il]-3-[(morfolin-4-ilacetil)amino]-4-(trifluorometoxi)benzamida,
 N-[5-(2-fluorofenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]-3-[(morfolin-4-ilacetil)amino]-4-(trifluorometoxi)benzamida,
 60 3-[(2-(morfolin-4-il)propanoil]amino)-N-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-il)-4-(trifluorometil)benzamida,
 3-[(2-(4-metilpiperazin-1-il)propanoil]amino)-N-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-il)-4-(trifluorometil)benzamida,
 N-[4-metoxi-3-[(morfolin-4-ilacetil)amino]fenil]-5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-carboxamida,
 3-[(morfolin-4-ilacetil)amino]-N-(5-fenilpiridin-2-il)-4-(trifluorometoxi)benzamida,
 formiato de 3-[(4-metilpiperazin-1-il)acetil]amino]-N-(5-fenilpiridin-2-il)-4-(trifluorometoxi)benzamida,
 65 4-(ciclopropiloxi)-N-[6-(2-fluorofenil)piridin-3-il]-3-[(morfolin-4-ilacetil)amino]benzamida,
 4-(ciclopropiloxi)-N-[6-(2-fluorofenil)piridin-3-il]-3-({[1-(morfolin-4-il)ciclopropil]carbonil}amino)benzamida,

- 4-(ciclopropiloxi)-N-[6-(2-fluorofenil)piridin-3-il]-3-([[1-(4-metilpiperazin-1-il)ciclopropil]carbonil]amino)benzamida,
 4-(ciclopropiloxi)-3-([[1-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)ciclopropil]carbonil]amino)-N-[6-(2-fluorofenil)piridin-3-il]benzamida,
 3-[[3,4-dimetilpiperazin-1-il]acetil]amino)-N-[6-(2-fluorofenil)piridin-3-il]-4-(trifluorometoxi)benzamida,
 5 N-[6-(2-fluorofenil)piridin-3-il]-4-(metilsulfanil)-3-[(morfolin-4-ilacetil]amino)benzamida,
 N-[6-(2-fluorofenil)piridin-3-il]-4-(metilsulfonil)-3-[(morfolin-4-ilacetil]amino)benzamida,
 4-(ciclopropiloxi)-3-([[1-(dimetilamino)ciclopropil]carbonil]amino)-N-[6-(2-fluorofenil)piridin-3-il]benzamida,
 4-(ciclopropiloxi)-N-[6-(2-fluorofenil)piridin-3-il]-3-[(1H-pirazol-1-ilacetil]amino)benzamida,
 4-terc-butil-N-[6-(2-fluorofenil)piridin-3-il]-3-[[2-(morfolin-4-il)propanoil]amino]benzamida,
 10 4-terc-butil-3-[[2-(morfolin-4-il)propanoil]amino)-N-(5-fenil-1,3-tiazol-2-il)benzamida,
 N-[5-(2-metilfenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]-3-[[4-metilpiperazin-1-il]acetil]amino)-4-(trifluorometoxi)benzamida,
 N-[5-(3-metilfenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]-3-[[4-metilpiperazin-1-il]acetil]amino)-4-(trifluorometoxi)benzamida,
 N-[5-(3-metoxifenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]-3-[[4-metilpiperazin-1-il]acetil]amino)-4-(trifluorometoxi)benzamida,
 15 N-[5-(4-clorofenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]-3-[[4-metilpiperazin-1-il]acetil]amino)-4-(trifluorometoxi)benzamida,
 N-[5-(2-fluorofenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]-3-[[4-metilpiperazin-1-il]acetil]amino)-4-(trifluorometoxi)benzamida,
 N-[5-(4-fluorofenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]-3-[[4-metilpiperazin-1-il]acetil]amino)-4-(trifluorometoxi)benzamida,
 N-[5-(2-fluorofenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]-3-[[4-metilpiperazin-1-il]acetil]amino)-4-(trifluorometoxi)benzamida,
 N-[5-(3-clorofenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]-3-[[4-metilpiperazin-1-il]acetil]amino)-4-(trifluorometoxi)benzamida,
 N-[5-(3-fluorofenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]-3-[(morfolin-4-ilacetil]amino)-4-(trifluorometoxi)benzamida,
 20 N-[5-(3-clorofenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]-3-[(morfolin-4-ilacetil]amino)-4-(trifluorometoxi)benzamida,
 N¹-(2-metoxietil)-2-[[4-metilpiperazin-1-il]acetil]amino)-N⁴-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-il)tereftalamida,
 N¹-(2-metoxietil)-2-[(morfolin-4-ilacetil]amino)-N⁴-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-il)tereftalamida,
 clorhidrato de 4-metil-3-([[1-(4-metilpiperazin-1-il)ciclopropil]carbonil]amino)-N-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-il)benzamida,
 25 3-[[4-metilpiperazin-1-il]acetil]amino)-N-(5-fenilpiridin-2-il)-4-(trifluorometoxi)benzamida,
 4-(ciclopropiloxi)-3-([[1-(morfolin-4-il)ciclopropil]carbonil]amino)-N-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-il)benzamida,
 3-[[3,4-dimetilpiperazin-1-il]acetil]amino)-N-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-il)-4-(trifluorometoxi)benzamida,
 3-(((2R)-2,4-dimetilpiperazin-1-il]acetil]amino)-N-[6-(2-fluorofenil)piridin-3-il]-4-(trifluorometoxi)benzamida,
 30 3-(((2S)-2,4-dimetilpiperazin-1-il]acetil]amino)-N-[6-(2-fluorofenil)piridin-3-il]-4-(trifluorometoxi)benzamida,
 3-(((3S)-3,4-dimetilpiperazin-1-il]acetil]amino)-N-[6-(2-fluorofenil)piridin-3-il]-4-(trifluorometoxi)benzamida,
 3-(((3R)-3,4-dimetilpiperazin-1-il]acetil]amino)-N-[6-(2-fluorofenil)piridin-3-il]-4-(trifluorometoxi)benzamida,
 3-[[2,4-dimetilpiperazin-1-il]acetil]amino)-N-[6-(2-fluorofenil)piridin-3-il]-4-(trifluorometoxi)benzamida,
 N-[6-(2-fluorofenil)piridin-3-il]-3-[[8-metil-3,8-diazabicyclo[3,2,1]oct-3-il]acetil]amino)-4-(trifluorometoxi)benzamida,
 3-[[2,4-dimetilpiperazin-1-il]acetil]amino)-N-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-il)-4-(trifluorometoxi)benzamida,
 35 3-[[4-metil-1,4-diazepan-1-il]acetil]amino)-N-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-il)-4-(trifluorometoxi)benzamida,
 3-[[1,4-oxazepan-4-ilacetil]amino)-N-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-il)-4-(trifluorometoxi)benzamida,
 4-(ciclopropiloxi)-3-[(morfolin-4-ilacetil]amino)-N-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-il)benzamida,
 4-(ciclopropiloxi)-3-([[1-(4-metilpiperazin-1-il)ciclopropil]carbonil]amino)-N-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-il)benzamida,
 3-[[4-etilpiperazin-1-il]acetil]amino)-N-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-il)-4-(trifluorometoxi)benzamida,
 40 4-cloro-3-[[4-metilpiperazin-1-il]acetil]amino)-N-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-il)benzamida,
 4-ciano-3-[[4-metilpiperazin-1-il]acetil]amino)-N-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-il)benzamida,
 4-(difluorometoxi)-N-[5-(2-metilfenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]-3-[[4-metilpiperazin-1-il]acetil]amino)benzamida,
 4-(metoximetil)-N-[5-(2-metilfenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]-3-[(morfolin-4-ilacetil]amino)benzamida,
 clorhidrato de 4-(metoximetil)-N-[5-(2-metilfenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]-3-[[4-metilpiperazin-1-il]acetil]amino)benzamida,
 45 N-[6-(3,5-difluorofenil)piridin-3-il]-3-[[2-(8-oxa-3-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)propanoil]amino]-4-(trifluorometoxi)benzamida,
 3-([[1-(dimetilamino)ciclopropil]carbonil]amino)-N-[6-(2-fluorofenil)piridin-3-il]-4-(trifluorometoxi)benzamida,
 N-[6-(3,5-difluorofenil)piridin-3-il]-3-(((2R*)-2-[(1S,4S)-2-oxa-5-azabicyclo[2,2,1]hept-5-il]propanoil]amino)-4-(trifluorometoxi)benzamida,
 50 N-[6-(3,5-difluorofenil)piridin-3-il]-3-(((2S*)-2-[(1S,4S)-2-oxa-5-azabicyclo[2,2,1]hept-5-il]propanoil]amino)-4-(trifluorometoxi)benzamida,
 N-[6-(3-fluorofenil)piridin-3-il]-3-[[2-(morfolin-4-il)propanoil]amino]-4-(trifluorometoxi)benzamida,
 N-[6-(3-fluorofenil)piridin-3-il]-3-[[2-(morfolin-4-il)propanoil]amino]-4-(trifluorometoxi)benzamida,
 55 6-(3,5-difluorofenil)-N-[3-[[1(S,4S)-2-oxa-5-azabicyclo[2,2,1]hept-5-ilacetil]amino]-4-(trifluorometoxi)fenil]nicotinamida,
 6-(3,5-difluorofenil)-N-[3-[[2-(8-oxa-3-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)propanoil]amino]-4-(trifluorometoxi)fenil]nicotinamida,
 60 6-(3,5-difluorofenil)-N-[3-[[2-(morfolin-4-il)propanoil]amino]-4-(trifluorometoxi)fenil]nicotinamida,
 6-(3-fluorofenil)-N-[3-[[2-(8-oxa-3-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)propanoil]amino]-4-(trifluorometoxi)fenil]nicotinamida,
 6-(3-fluorofenil)-N-[3-[[2-(morfolin-4-il)propanoil]amino]-4-(trifluorometoxi)fenil]nicotinamida,
 3-[(morfolin-4-ilacetil]amino)-N-(5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-4-(trifluorometoxi)benzamida,
 6-(3-fluorofenil)-N-[3-(((2R*)-2-[(1S,4S)-2-oxa-5-azabicyclo[2,2,1]hept-5-il]propanoil]amino)-4-(trifluorometoxi)fenil]nicotinamida,
 65 N-[6-(3,5-difluorofenil)piridin-3-il]-3-[[2-(8-oxa-3-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)propanoil]amino]-4-

- (trifluorometoxi)benzamida,
 N-[6-(4-hidroxifenil)piridin-3-il]-3-[[2-(morfolin-4-il)propanoil]amino]-4-(trifluorometoxi)benzamida,
 3-[[2-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)propanoil]amino]-N-[6-(2-fluorofenil)piridin-3-il]-4-(trifluorometoxi)benzamida,
 N-[6-(2-fluorofenil)piridin-3-il]-3-[[4-metilpiperazin-1-il]acetil]amino]-4-(trifluorometoxi)benzamida,
 5 6-(3,5-difluorofenil)-N-[3-((2R*)-2-[(1S,4S)-2-oxa-5-azabicciclo[2,2,1]hept-5-il]propanoil)amino]-4-(trifluorometoxi)fenil]nicotinamida,
 6-(3,5-difluorofenil)-N-[3-((2S*)-2-[(1S,4S)-2-oxa-5-azabicciclo[2,2,1]hept-5-il]propanoil)amino]-4-(trifluorometoxi)fenil]nicotinamida,
 (trifluorometoxi)fenil]nicotinamida,
 6-(3-fluorofenil)-N-[3-((2S*)-2-[(1S,4S)-2-oxa-5-azabicciclo[2,2,1]hept-5-il]propanoil)amino]-4-(trifluorometoxi)fenil]nicotinamida,
 10 (trifluorometoxi)fenil]nicotinamida,
 6-(3-fluorofenil)-N-[3-[[2-(8-oxa-3-azabicciclo[3,2,1]oct-3-il)propanoil]amino]-4-(trifluorometoxi)fenil]nicotinamida,
 6-(3-fluorofenil)-N-[3-[[2-(morfolin-4-il)propanoil]amino]-4-(trifluorometoxi)fenil]nicotinamida,
 6-(3,5-difluorofenil)-N-[3-[[2-(8-oxa-3-azabicciclo[3,2,1]oct-3-il)propanoil]amino]-4-(trifluorometoxi)fenil]nicotinamida,
 15 6-(3,5-difluorofenil)-N-[3-[[2-(morfolin-4-il)propanoil]amino]-4-(trifluorometoxi)fenil]nicotinamida,
 6-(2-fluorofenil)-N-[3-[[2-(8-oxa-3-azabicciclo[3,2,1]oct-3-il)propanoil]amino]-4-(trifluorometoxi)fenil]nicotinamida,
 6-(2-fluorofenil)-N-[3-[[2-(8-oxa-3-azabicciclo[3,2,1]oct-3-il)propanoil]amino]-4-(trifluorometoxi)fenil]nicotinamida,
 6-(2-fluorofenil)-N-[3-[[2-(morfolin-4-il)propanoil]amino]-4-(trifluorometoxi)fenil]nicotinamida,
 N-[6-(2-fluorofenil)piridin-3-il]-3-[[2-(morfolin-4-il)propanoil]amino]-4-(trifluorometil)benzamida,
 20 3-[[2-(morfolin-4-il)propanoil]amino]-N-(6-fenilpiridin-3-il)-4-(trifluorometoxi)benzamida,
 3-[[2-(morfolin-4-il)propanoil]amino]-N-(6-fenilpiridin-3-il)-4-(trifluorometoxi)benzamida,
 N-[6-(2-fluorofenil)piridin-3-il]-3-[[4-metilpiperazin-1-il]acetil]amino]-4-(trifluorometil)benzamida,
 N-[6-(2-fluorofenil)piridin-3-il]-3-[[2-(morfolin-4-il)propanoil]amino]-4-(trifluorometil)benzamida,
 6-(2-fluorofenil)-N-[3-[[2-(8-oxa-3-azabicciclo[3,2,1]oct-3-il)propanoil]amino]-4-(trifluorometoxi)fenil]nicotinamida,
 25 6-(2-fluorofenil)-N-[3-[[2-(morfolin-4-il)propanoil]amino]-4-(trifluorometoxi)fenil]nicotinamida,
 N-[6-(3,5-difluorofenil)piridin-3-il]-3-[[2-(1S,4S)-2-oxa-5-azabicciclo[2,2,1]hept-5-il]acetil]amino]-4-(trifluorometoxi)benzamida,
 N-[6-(3,5-difluorofenil)piridin-3-il]-3-[[2-(8-oxa-3-azabicciclo[3,2,1]oct-3-il)propanoil]amino]-4-(trifluorometoxi)benzamida,
 (trifluorometoxi)benzamida,
 30 6-(3,5-difluorofenil)-N-[3-[[2-(8-oxa-3-azabicciclo[3,2,1]oct-3-il]acetil]amino]-4-(trifluorometoxi)fenil]nicotinamida,
 6-(3,5-difluorofenil)-N-[3-((2S*)-2-[(1S,4S)-2-oxa-5-azabicciclo[2,2,1]hept-5-il]propanoil)amino]-4-(trifluorometoxi)fenil]nicotinamida,
 (trifluorometoxi)fenil]nicotinamida,
 6-(3,5-difluorofenil)-N-[3-[[2-(8-oxa-3-azabicciclo[3,2,1]oct-3-il)propanoil]amino]-4-(trifluorometoxi)fenil]nicotinamida,
 35 6-(3,5-difluorofenil)-N-[3-[[2-(morfolin-4-il)propanoil]amino]-4-(trifluorometoxi)fenil]nicotinamida,
 6-(3-fluorofenil)-N-[3-[[2-(8-oxa-3-azabicciclo[3,2,1]oct-3-il)propanoil]amino]-4-(trifluorometoxi)fenil]nicotinamida,
 N-[6-(3,5-difluorofenil)piridin-3-il]-3-[[2-(morfolin-4-il)propanoil]amino]-4-(trifluorometoxi)benzamida,
 6-(3-fluorofenil)-N-[3-((2S*)-2-[(1S,4S)-2-oxa-5-azabicciclo[2,2,1]hept-5-il]propanoil)amino]-4-(trifluorometoxi)fenil]nicotinamida,
 (trifluorometoxi)fenil]nicotinamida,
 40 N-[6-(3,5-difluorofenil)piridin-3-il]-3-[[2-(1S,4S)-2-oxa-5-azabicciclo[2,2,1]hept-5-il]propanoil]amino]-4-(trifluorometoxi)benzamida,
 6-(2-fluorofenil)-N-[3-[[2-(morfolin-4-il)propanoil]amino]-4-(trifluorometoxi)fenil]nicotinamida,
 N-[6-(2-fluorofenil)piridin-3-il]-3-[[2-(morfolin-4-il)propanoil]amino]-4-(trifluorometil)benzamida,
 N-[6-(2-fluorofenil)piridin-3-il]-3-[[8-oxa-3-azabicciclo[3,2,1]oct-3-il]acetil]amino]-4-(trifluorometil)benzamida,
 45 3-[[4-ciclopropilpiperazin-1-il]acetil]amino]-N-[6-(2-fluorofenil)piridin-3-il]-4-(trifluorometil)benzamida,
 3-[metil(morfolin-4-ilacetil)amino]-N-(6-fenilpiridin-3-il)-4-(trifluorometoxi)benzamida,
 6-(4-fluorofenil)-N-[4-metoxi-3-[(morfolin-4-ilacetil)amino]fenil]nicotinamida,
 trifluoroacetato de 3-[[2-(4-metilpiperazin-1-il)propanoil]amino]-4-[(metilsulfonil)metil]-N-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-il)benzamida,
 50 3-[[2-(4-metilpiperazin-1-il)propanoil]amino]-4-[(metilsulfonil)metil]-N-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-il)benzamida,
 3-[[2-(4-metilpiperazin-1-il)propanoil]amino]-4-[(metilsulfonil)metil]-N-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-il)benzamida,
 N-[6-(2-fluorofenil)piridin-3-il]-3-[[4-(2,2,2-trifluoroetil)piperazin-1-il]acetil]amino]-4-(trifluorometoxi)benzamida,
 3-[[2-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)propanoil]amino]-N-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-il)-4-(trifluorometoxi)benzamida,
 4-[(metilsulfonil)metil]-3-[(morfolin-4-ilacetil)amino]-N-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-il)benzamida,
 55 N-[6-(2-fluorofenil)piridin-3-il]-3-[[1-(4-metilpiperazin-1-il)ciclopropil]carbonil]amino]-4-(trifluorometoxi)benzamida,
 4-(difluorometoxi)-N-[6-(2-fluorofenil)piridin-3-il]-3-[(morfolin-4-ilacetil)amino]benzamida,
 4-(ciclopropiloxi)-N-[6-(2-fluorofenil)piridin-3-il]-3-[(piridin-2-ilacetil)amino]benzamida,
 4-(difluorometoxi)-3-[(morfolin-4-ilacetil)amino]-N-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-il)benzamida,
 3-[[8-oxa-3-azabicciclo[3,2,1]oct-3-il]acetil]amino]-N-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-il)-4-(trifluorometoxi)benzamida,
 60 3-[[2-(morfolin-4-il)propanoil]amino]-N-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-il)-4-(trifluorometoxi)benzamida,
 3-[[2-(morfolin-4-il)propanoil]amino]-N-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-il)-4-(trifluorometoxi)benzamida,
 N-[6-(3-fluorofenil)piridin-3-il]-3-[[2-(1S,4S)-2-oxa-5-azabicciclo[2,2,1]hept-5-il]propanoil]amino]-4-(trifluorometoxi)benzamida
 N-[6-(3-fluorofenil)piridin-3-il]-3-((2R*)-2-[(1S,4S)-2-oxa-5-azabicciclo[2,2,1]hept-5-il]propanoil)amino]-4-(trifluorometoxi)benzamida,
 65 N-[6-(3-fluorofenil)piridin-3-il]-3-((2S*)-2-[(1S,4S)-2-oxa-5-azabicciclo[2,2,1]hept-5-il]propanoil)amino]-4-

(trifluorometoxi)benzamida,
 N-[6-(3,5-difluorofenil)piridin-3-il]-3-[[2-(morfolin-4-il)propanoil]amino]-4-(trifluorometoxi)benzamida,
 N-[6-(3,5-difluorofenil)piridin-3-il]-3-[[2-(morfolin-4-il)propanoil]amino]-4-(trifluorometoxi)benzamida,
 N-[6-(3-fluorofenil)piridin-3-il]-3-[[2-(8-oxa-3-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)propanoil]amino]-4-
 5 (trifluorometoxi)benzamida,
 N-[6-(3-fluorofenil)piridin-3-il]-3-[[2-(8-oxa-3-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)propanoil]amino]-4-
 (trifluorometoxi)benzamida,
 3-[[2-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)propanoil]amino]-N-[6-(2-fluorofenil)piridin-3-il]-4-(trifluorometoxi)benzamida,
 3-[[2-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)propanoil]amino]-N-[6-(2-fluorofenil)piridin-3-il]-4-(trifluorometoxi)benzamida,
 10 N-[6-(3,5-difluorofenil)piridin-3-il]-3-[[1-(dimetilamino)ciclopropil]carbonil]amino]-4-(trifluorometoxi)benzamida,
 N-[3-((morfolin-4-ilacetil)amino)-4-(trifluorometoxi)fenil]-2-fenil-1,3-tiazol-5-carboxamida,
 4-bromo-3-[[4-ciclopropilpiperazin-1-il]acetil]amino]-N-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-il)benzamida,
 3-[[1(1S,4S)-2-oxa-5-azabicyclo[2,2,1]hept-5-ilacetil]amino]-N-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-il)-4-
 (trifluorometoxi)benzamida,
 15 N-[3-[[2-(morfolin-4-il)propanoil]amino]-4-(trifluorometoxi)fenil]-2-fenil-1,3-tiazol-5-carboxamida,
 N-[4-metoxi-3-[[1-(morfolin-4-il)ciclopropil]carbonil]amino]fenil]-6-fenilnicotinamida,
 N-[5-(2-metilfenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]-3-[[1-(morfolin-4-il)ciclopropil]carbonil]amino]-4-(trifluorometoxi)benzamida,
 trifluoroacetato de 4-(metoximetil)-N-[5-(2-metilfenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]-3-[[1-(4-metilpiperazin-1-
 il)ciclopropil]carbonil]amino)benzamida,
 20 4-(ciclopropilmetoxi)-3-[[4-metilpiperazin-1-il]acetil]amino]-N-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-il)benzamida,
 trifluoroacetato de 3-[[2-(4-metilpiperazin-1-il)propanoil]amino]-N-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-il)-4-
 (trifluorometoxi)benzamida,
 3-[[1-(2-metoxietil)(metil)amino]ciclopropil]carbonil]amino]-N-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-il)-4-
 (trifluorometoxi)benzamida,
 25 trifluoroacetato de 4-cloro-3-[[1-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)ciclopropil]carbonil]amino]-N-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-
 il)benzamida,
 N-[5-(4-aminofenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]-3-[(morfolin-4-ilacetil)amino]-4-(trifluorometoxi)benzamida,
 4-(ciclopropiloxi)-N-[5-(2-metilfenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]-3-[[4-metilpiperazin-1-il]acetil]amino)benzamida,
 4-(ciclopropilmetoxi)-3-[[4-ciclopropilpiperazin-1-il]acetil]amino]-N-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-il)benzamida,
 30 4-(ciclopropiloxi)-N-[5-(2-metilfenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]-3-[(morfolin-4-ilacetil)amino]benzamida,
 N-[5-(3-cianofenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]-3-[[4-metilpiperazin-1-il]acetil]amino]-4-(trifluorometoxi)benzamida,
 4-(ciclopropilmetoxi)-3-[(morfolin-4-ilacetil)amino]-N-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-il)benzamida,
 N-[5-(2-etilfenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]-3-[(morfolin-4-ilacetil)amino]-4-(trifluorometoxi)benzamida,
 3-[[4-metilpiperazin-1-il]acetil]amino]-4-(trifluorometoxi)-N-[5-[2-(trifluorometil)fenil]-1,3,4-tiadiazol-2-
 35 il]benzamida,
 N-[5-(2-metilfenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]-3-[[1-(4-metilpiperazin-1-il)ciclopropil]carbonil]amino]-4-
 (trifluorometoxi)benzamida,
 3-[[4-metilpiperazin-1-il]acetil]amino]-4-(trifluorometoxi)-N-[5-[3-(trifluorometil)fenil]-1,3,4-tiadiazol-2-
 il]benzamida,
 40 trifluoroacetato de 3-[[2-(4-metilpiperazin-1-il)propanoil]amino]-N-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-il)-4-
 (trifluorometoxi)benzamida,
 3-[[2(R)-2-(4-metilpiperazin-1-il)butanoil]amino]-N-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-il)-4-(trifluorometoxi)benzamida,
 N-[5-(3,4-difluorofenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]-3-[[4-metilpiperazin-1-il]acetil]amino]-4-(trifluorometoxi)benzamida,
 45 clorhidrato de N-[5-(3,5-difluorofenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]-3-[[4-metilpiperazin-1-il]acetil]amino]-4-
 (trifluorometoxi)benzamida,
 N-[5-(2,4-difluorofenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]-3-[(morfolin-4-ilacetil)amino]-4-(trifluorometoxi)benzamida,
 clorhidrato de N-[5-(2,6-difluorofenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]-3-[[4-metilpiperazin-1-il]acetil]amino]-4-
 (trifluorometoxi)benzamida,
 N-[5-(2,3-difluorofenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]-3-[(morfolin-4-ilacetil)amino]-4-(trifluorometoxi)benzamida,
 50 clorhidrato de N-[5-(2,6-difluorofenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]-3-[(morfolin-4-ilacetil)amino]-4-
 (trifluorometoxi)benzamida,
 clorhidrato de N-[5-(3,5-difluorofenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]-3-[(morfolin-4-ilacetil)amino]-4-
 (trifluorometoxi)benzamida,
 N-[5-(3,4-difluorofenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]-3-[(morfolin-4-ilacetil)amino]-4-(trifluorometoxi)benzamida,
 55 clorhidrato de N-[5-(2-fluorofenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]-3-[[1-(4-metilpiperazin-1-il)ciclopropil]carbonil]amino]-4-
 (trifluorometoxi)benzamida,
 3-[[4-ciclopropilpiperazin-1-il]acetil]amino]-N-[5-(2-fluorofenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]-4-(trifluorometoxi)benzamida,
 N-[5-(2,3-difluorofenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]-3-[[4-metilpiperazin-1-il]acetil]amino]-4-(trifluorometoxi)benzamida,
 N-[5-(2,5-difluorofenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]-3-[[4-metilpiperazin-1-il]acetil]amino]-4-(trifluorometoxi)benzamida,
 60 3-[(morfolin-4-ilacetil)amino]-4-(trifluorometoxi)-N-[5-[2-(trifluorometil)fenil]-1,3,4-tiadiazol-2-il]benzamida,
 3-[(morfolin-4-ilacetil)amino]-4-(trifluorometoxi)-N-[5-[3-(trifluorometil)fenil]-1,3,4-tiadiazol-2-il]benzamida,
 4-(ciclopropiloxi)-3-[[4-metilpiperazin-1-il]acetil]amino]-N-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-il)benzamida,
 4-(ciclopropiloxi)-N-[5-(2-metilfenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]-3-[[1-(morfolin-4-il)ciclopropil]carbonil]amino)benzamida,
 4-(ciclopropiloxi)-N-[5-(2-metilfenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]-3-[[1-(4-metilpiperazin-1-
 65 il)ciclopropil]carbonil]amino)benzamida,
 4-(difluorometoxi)-N-[5-(2-fluorofenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]-3-[[4-metilpiperazin-1-il]acetil]amino)benzamida,

3-[[[4-ciclopropilpiperazin-1-il)acetil]amino]-4-(difluorometoxi)-N-[5-(2-fluorofenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]benzamida y 4-(difluorometoxi)-N-[5-(2-fluorofenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]-3-[(morfolin-4-ilacetil)amino]benzamida; o un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato o una sal de los mismos o mezcla de los mismos.

5 9. Un compuesto de fórmula general (I), o un estereoisómero, un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato o una sal del mismo, particularmente una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una mezcla de los mismos, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, para su uso en el tratamiento o la profilaxis de una enfermedad.

10 10. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 9, en el que la enfermedad es una enfermedad genética provocada por mutaciones en los componentes de señalización de Wnt, en la que la enfermedad genética se selecciona de: poliposis cólica, síndrome de osteoporosis pseudoglioma, vitreorretinopatía exudativa familiar, angiogénesis retiniana, enfermedad coronaria temprana, síndrome tetra-amelia, regresión del conducto de Müller y virilización, síndrome de SERKAL, diabetes mellitus de tipo 2, síndrome de Fuhrmann, síndrome focomelia Al-Awadi/Raas-Rothschild/Schinzel, displasia odonto-onico-dérmica, obesidad, malformación de la mano partida/pie partido, síndrome de duplicación caudal, agenesia dental, tumor de Wilms, displasia del esqueleto, hipoplasia dérmica focal, anoniquia autosómica recesiva, anomalías congénicas del tubo neural, síndrome de alfa-talasemia (ATRX), síndrome del X frágil, síndrome ICF, síndrome de Angelman, síndrome de Prader-Willi, síndrome de Beckwith-Wiedermarm y síndrome de Rett.

20 11. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 9, en el que la enfermedad es una enfermedad de crecimiento celular, proliferación y/o supervivencia descontrolados, una respuesta inmunitaria celular inapropiada o una respuesta inflamatoria celular inapropiada, particularmente en la que el crecimiento celular, proliferación y/o supervivencia descontrolados, la respuesta inmunitaria celular inapropiada o la respuesta inflamatoria celular inapropiada está mediada por la vía de Wnt, más particularmente en que la enfermedad de crecimiento celular, proliferación y/o supervivencia descontrolados, respuesta inmunitaria celular inapropiada o respuesta inflamatoria celular inapropiada es un tumor hematológico, un tumor sólido y/o metástasis del mismo, por ejemplo, leucemias y síndrome mielodisplásico, linfomas malignos, tumores de cabeza y cuello que incluyen tumores cerebrales y metástasis cerebral, tumores del tórax que incluyen tumores de pulmón no microcíticos y microcíticos, tumores gastrointestinales, tumores endocrinos, tumores mamarios y otros tumores ginecológicos, tumores urológicos que incluyen tumores renales, de vejiga y de próstata, tumores de piel y sarcomas y las metástasis de los mismos.

30 12. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula general (I) o un estereoisómero, un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato o una sal del mismo, particularmente una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una mezcla de los mismos, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 y un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

13. Una combinación farmacéutica que comprende:

- 35 - uno o más primeros principios activos seleccionados a partir de un compuesto de fórmula general (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 y
- uno o más segundos principios activos seleccionados a partir de agentes quimioterapéuticos anticancerígenos.

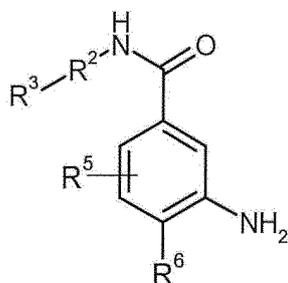
40 14. Uso de un compuesto de la Fórmula (I), o un estereoisómero, un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato o una sal del mismo, particularmente una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una mezcla de los mismos, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, para la preparación de un medicamento para la profilaxis o el tratamiento de una enfermedad.

45 15. El uso de acuerdo con la reivindicación 14, en el que la enfermedad es una enfermedad genética provocada por mutaciones en los componentes de señalización de Wnt, en la que la enfermedad genética se selecciona de: poliposis cólica, síndrome de osteoporosis pseudoglioma, vitreorretinopatía exudativa familiar, angiogénesis retiniana, enfermedad coronaria temprana, síndrome tetra-amelia, regresión del conducto de Müller y virilización, síndrome de SERKAL, diabetes mellitus de tipo 2, síndrome de Fuhrmann, síndrome focomelia Al-Awadi/Raas-Rothschild/Schinzel, displasia odonto-onico-dérmica, obesidad, malformación de la mano partida/pie partido, síndrome de duplicación caudal, agenesia dental, tumor de Wilms, displasia del esqueleto, hipoplasia dérmica focal, anoniquia autosómica recesiva, anomalías congénicas del tubo neural, síndrome de alfa-talasemia (ATRX), síndrome del X frágil, síndrome ICF, síndrome de Angelman, síndrome de Prader-Willi, síndrome de Beckwith-Wiedermarm y síndrome de Rett.

50 16. El uso de acuerdo con la reivindicación 14, en el que la enfermedad es una enfermedad de crecimiento celular descontrolado, proliferación y/o supervivencia, una respuesta inmunitaria celular inapropiada o una respuesta inflamatoria celular inapropiada, particularmente en la que el crecimiento celular, proliferación y/o supervivencia descontrolados, la respuesta inmunitaria celular inapropiada o la respuesta inflamatoria celular inapropiada está mediada por la vía de Wnt, más particularmente en que la enfermedad de crecimiento celular, proliferación y/o supervivencia descontrolados, respuesta inmunitaria celular inapropiada o respuesta inflamatoria celular inapropiada es un tumor hematológico, un tumor sólido y/o metástasis del mismo, por ejemplo, leucemias y síndrome mielodisplásico, linfomas malignos, tumores de cabeza y cuello que incluyen tumores cerebrales y metástasis

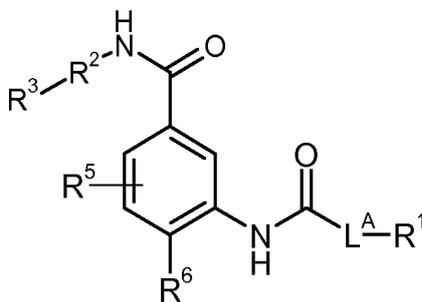
cerebral, tumores del tórax que incluyen tumores de pulmón no microcíticos y microcíticos, tumores gastrointestinales, tumores endocrinos, tumores mamarios y otros tumores ginecológicos, tumores urológicos que incluyen tumores renales, de vejiga y de próstata, tumores de piel y sarcomas y/o metástasis de los mismos.

- 5 17. Un procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula general (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, comprendiendo dicho procedimiento la etapa de permitir que un compuesto intermedio de fórmula general (VI):



(VI)

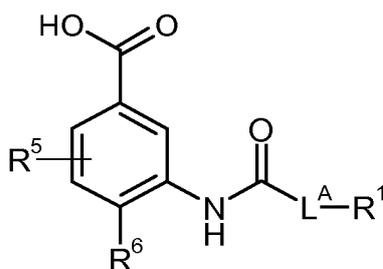
- 10 en la que R², R³, R⁵ y R⁶ son como se han definido para los compuestos de fórmula general (I) en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8; reaccione con un ácido carboxílico HO₂C-L^A-R¹ o el cloruro de acilo correspondiente Cl-C(=O)-L^A-R¹, en el que L^A y R¹ son como se han definido para los compuestos de fórmula general (I) en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8; o como alternativa reaccione con Cl-C(=O)-L^A-LG, en el que L^A es como se ha definido para los compuestos de fórmula general (I) en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 y LG representa un grupo saliente, preferentemente cloro o bromo, y posteriormente con agentes adecuados para la introducción de R¹, ilustrado mediante, pero sin limitación, aminas secundarias cíclicas; dando de este modo, tras desprotección opcional, un compuesto de fórmula general (Ia):
- 15



(Ia)

en la que L^A, R¹, R², R³, R⁵ y R⁶ son como se han definido para los compuestos de fórmula general (I) en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8.

- 20 18. Un procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula general (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, comprendiendo dicho procedimiento la etapa de permitir que un compuesto intermedio de fórmula general (XI):



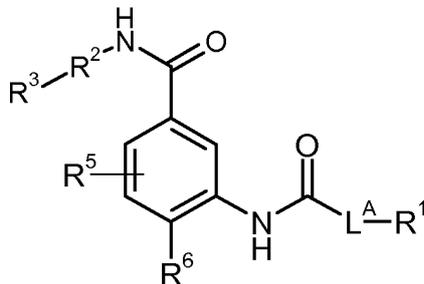
(XI)

en la que L^A, R¹, R⁵ y R⁶ son como se han definido para la fórmula general (I) en una cualquiera de las

reivindicaciones 1 a 8;

reaccione con un compuesto de fórmula general $R^3R^2NH_2$, en la que R^2 y R^3 son como se han definido para los compuestos de fórmula general (I) en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8;

dando de este modo, tras desprotección opcional, un compuesto de fórmula general (Ia):



(Ia)

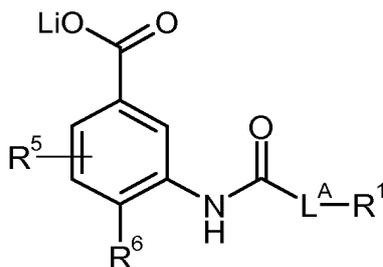
5

en la que L^A , R^1 , R^2 , R^3 , R^5 y R^6 son como se han definido para los compuestos de fórmula general (I) en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8.

19. Un procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula general (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, comprendiendo dicho procedimiento la etapa de permitir que un compuesto intermedio de

10

fórmula general (XIa):



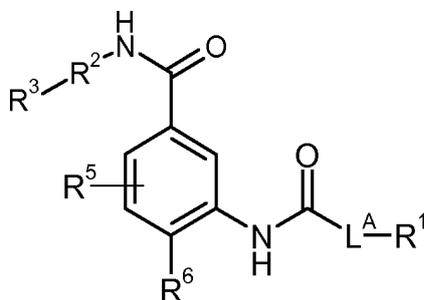
(XIa)

en la que L^A , R^1 , R^5 y R^6 son como se han definido para la fórmula general (I) en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8;

reaccione con un compuesto de fórmula general $R^3R^2NH_2$, en la que R^2 y R^3 son como se han definido para los compuestos de fórmula general (I) en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8;

dando de este modo, tras desprotección opcional, un compuesto de fórmula general (Ia):

15

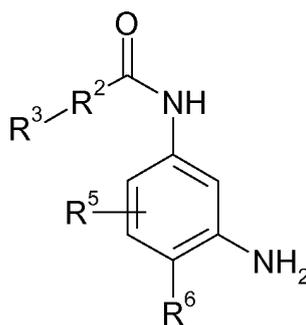


(Ia)

en la que L^A , R^1 , R^2 , R^3 , R^5 y R^6 son como se han definido para los compuestos de fórmula general (I) en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8.

20. Un procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula general (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, comprendiendo dicho procedimiento la etapa de permitir que un compuesto intermedio de fórmula general (XVII):

20



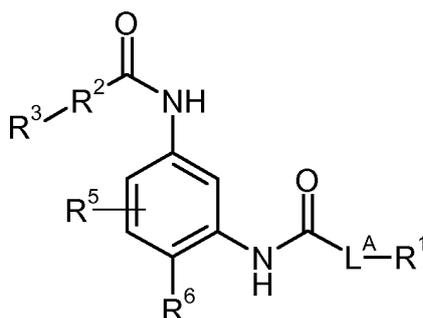
(XVII)

en la que R^2 , R^3 , R^5 y R^6 son como se han definido para la fórmula general (I) en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8;

reaccione con un ácido carboxílico $\text{HO}_2\text{C-L}^{\text{A}}\text{-R}^1$ o el cloruro de acilo correspondiente $\text{Cl-C(=O)-L}^{\text{A}}\text{-R}^1$, en el que L^{A} y R^1 son como se han definido para los compuestos de fórmula general (I) en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8; o como alternativa

reaccione con $\text{Cl-C(=O)-L}^{\text{A}}\text{-LG}$, en el que L^{A} es como se ha definido para los compuestos de fórmula general (I) en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 y LG representa un grupo saliente, preferentemente cloro o bromo, y posteriormente con agentes adecuados para la introducción de R^1 , ilustrado mediante, pero sin limitación, aminas secundarias cíclicas;

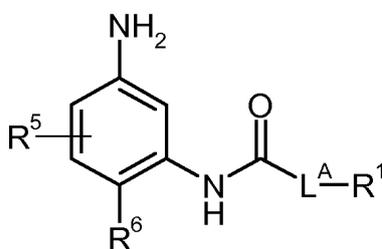
dando de este modo, tras desprotección opcional, un compuesto de fórmula general (Ib):



(Ib)

en la que L^{A} , R^1 , R^2 , R^3 , R^5 y R^6 son como se han definido para los compuestos de fórmula general (I) en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8.

21. Un procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula general (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, comprendiendo dicho procedimiento la etapa de permitir que un compuesto intermedio de fórmula general (XXII):

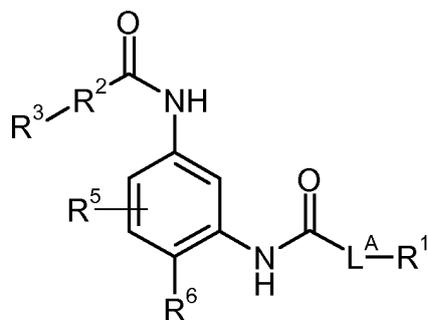


(XXII)

en la que L^{A} , R^1 , R^5 y R^6 son como se han definido para la fórmula general (I) en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8;

reaccione con un ácido carboxílico $\text{HO}_2\text{C-R}^2\text{-R}^3$, en el que R^2 y R^3 son como se han definido para los compuestos de fórmula general (I) en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8; o como alternativa reaccione con un ácido carboxílico $\text{X-R}^2\text{-CO}_2\text{H}$, en el que R^2 es como se ha definido para los compuestos de

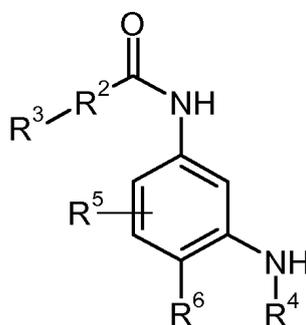
- 5 fórmula general (I) en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, y posteriormente se someta a una reacción de acoplamiento catalizada por paladio, tal como un acoplamiento de Suzuki, con R^3-X' , en el que R^3 es como se ha definido para los compuestos de fórmula general (I) en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, y X y X' representan ambos grupos que permiten reacciones de acoplamiento catalizadas por paladio, tales como cloro, bromo, yodo, trifluorometilsulfonilo, nonaflilo o un ácido borónico o un éster del mismo, con la condición de que si X representa un éster borónico o un éster del mismo, X' represente bromo, yodo, trifluorometilsulfonilo o nonaflilo y similares, o *vice versa*;
- dando de este modo, tras desprotección opcional, un compuesto de fórmula general (Ib):



(Ib)

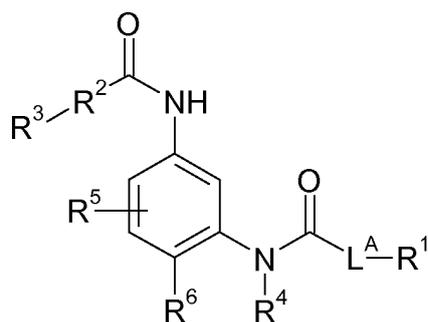
- 10 en la que L^A , R^1 , R^2 , R^3 , R^5 y R^6 son como se han definido para los compuestos de fórmula general (I) en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8.

22. Un procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula general (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, comprendiendo dicho procedimiento la etapa de permitir que un compuesto intermedio de fórmula general (XXIV):



(XXIV)

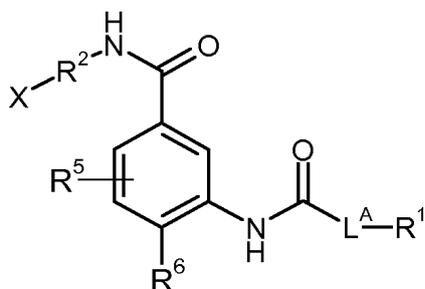
- 15 en la que R^2 , R^3 , R^4 , R^5 y R^6 son como se han definido para la fórmula general (I) en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8;
- reacción con un ácido carboxílico $HO_2C-L^A-R^1$ o el cloruro de acilo correspondiente $Cl-C(=O)-L^A-R^1$, en el que L^A y R^1 son como se han definido para los compuestos de fórmula general (I) en una cualquiera de las
- 20 reivindicaciones 1 a 8;
- dando de este modo, tras desprotección opcional, un compuesto de fórmula general (Ic):



(Ic)

en la que L^A , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 y R^6 son como se han definido para los compuestos de fórmula general (I) en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8.

23. Un procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula general (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, comprendiendo dicho procedimiento la etapa de permitir que un compuesto intermedio de fórmula general (XXV):



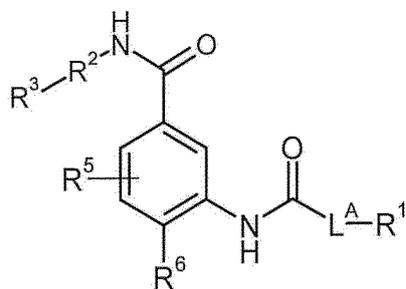
(XXV)

en la que L^A , R^1 , R^2 , R^5 y R^6 son como se han definido para la fórmula general (I) en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8;

- 10 reaccione con un compuesto de fórmula general R^3-X' , en la que R^3 es como se ha definido para los compuestos de fórmula general (I) en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8;

en el que, X y X' representan grupos que permiten reacciones de acoplamiento catalizadas por paladio, tales como cloro, bromo, yodo, trifluorometilsulfonilo, nonaflilo o un ácido borónico o un éster del mismo, con la condición de que si X representa un éster borónico o un éster del mismo, X' represente cloro, bromo, yodo, trifluorometilsulfonilo o nonaflilo y similares, o *vice versa*.

- 15 dando de este modo, tras desprotección opcional, un compuesto de fórmula general (Ia):



(Ia)

en la que L^A , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 y R^6 son como se han definido para los compuestos de fórmula general (I) en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8.

- 20 24. Uso de los compuestos intermedios de fórmula general (VI), (XVII) o (XXIV) como se han definido en las reivindicaciones anteriores para la preparación de un compuesto de fórmula general (I) como se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8.