

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 649 995**

51 Int. Cl.:

C07D 401/14	(2006.01)	A61K 31/496	(2006.01)
C07D 403/12	(2006.01)	A61P 15/08	(2006.01)
C07D 403/14	(2006.01)		
C07D 405/12	(2006.01)		
C07D 405/14	(2006.01)		
C07D 409/10	(2006.01)		
C07D 409/12	(2006.01)		
C07D 409/14	(2006.01)		
C07D 413/14	(2006.01)		
C07D 417/14	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **17.07.2012 PCT/US2012/047038**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **24.01.2013 WO13012848**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.07.2012 E 12738368 (5)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **30.08.2017 EP 2734517**

54 Título: **Benzamidas**

30 Prioridad:

18.07.2011 US 201161508861 P
23.08.2011 US 201161526342 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
16.01.2018

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

YU, HENRY;
LI, JIEZHEN;
RICHARDSON, THOMAS E.;
BHARATHI, PANDI;
HEASLEY, BRIAN H. y
GOUTOPOULOS, ANDREAS

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 649 995 T3

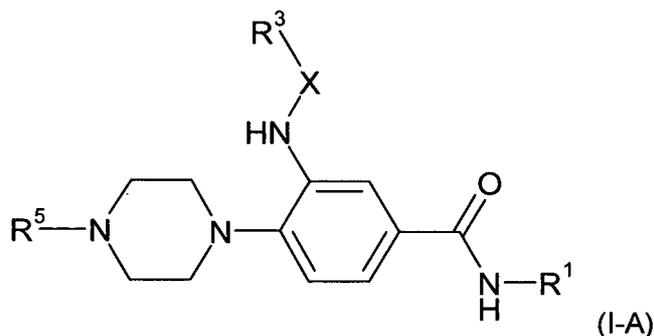
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar 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

Benzamidas

CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención se relaciona con compuestos de la fórmula (I-A)



en donde R1, R3, R5 y X tienen el significado de acuerdo con las reivindicaciones, y/o sales fisiológicamente aceptables de los mismos. Los compuestos de las fórmulas (I-A) se pueden usar como moduladores alostéricos positivos del receptor de la hormona folículoestimulante (FSHR). Los objetos de la invención también comprenden composiciones farmacéuticas que comprenden a los compuestos de la fórmula (I-A), y el uso de los compuestos de la fórmula (I-A) para el tratamiento de trastornos de fertilidad.

10

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Las gonadotropinas cumplen funciones importantes en una variedad de funciones corporales que incluyen metabolismo, regulación de la temperatura y el proceso reproductor. Las gonadotropinas actúan sobre tipos de células gonadales específicos para iniciar la diferenciación y esteroidogénesis de ovarios y testículos. La gonadotropina FSH (hormona folículoestimulante) es liberada de la glándula pituitaria anterior bajo el efecto de la hormona liberadora de gonadotropina y estrógenos, y de la placenta durante el embarazo. La FSH es una hormona glicoproteica heterodimérica que comparte similitudes estructurales con la hormona luteinizante (LH) y la hormona estimulante de la tiroides (TSH), ambas producidas asimismo en la glándula pituitaria, y la gonadotropina coriónica (CG), que es producida en la placenta. En mujeres, la FSH cumple un rol fundamental en la estimulación del desarrollo y maduración de los folículos y además, es la principal hormona reguladora de la secreción de estrógenos, en tanto la LH induce la ovulación. En hombres, la FSH es responsable de la integridad de los túbulos seminíferos y actúa sobre las células de Sertoli para soportar la gametogénesis.

15

20

Las hormonas son relativamente grandes (28-38 kDa) y están compuestas por una subunidad α común unida de manera no covalente a una subunidad β distinta que confiere especificidad de unión al receptor. El receptor celular de estas hormonas se expresa sobre las células de Sertoli testiculares y las células granulosa ováricas. Se sabe que el receptor de la FSH es un miembro de la clase de receptores unidos a membrana acoplados a la proteína G, que cuando es activado estimula un aumento de la actividad de la adenililo ciclasa. Esto da como resultado un aumento en el nivel del segundo mensajero intracelular, adenosina 3',5'-monofosfato (AMPC), que a su vez causa un aumento en la síntesis y secreción de esteroides. Los gráficos de hidropaticidad de las secuencias de aminoácidos de estos receptores revelan la presencia de tres dominios generales: una región amino-terminal hidrofílica, considerada como el dominio extracelular amino-terminal; siete segmentos hidrofóbicos cuya extensión abarca toda la membrana, considerada como el dominio transmembrana; y una región carboxilo-terminal que contiene sitios de fosforilación potenciales (residuos serina, treonina y tirosina), considerada como el dominio carboxilo-terminal intracelular o citoplasmático. La familia de receptores de hormonas glicoproteicas se diferencia de los otros receptores acoplados a la proteína G, tales como los receptores de la rodopsina 3-2-adrenérgica y de la sustancia K, por el gran tamaño del dominio amino-terminal hidrofílico, que está relacionado con la unión de la hormona.

25

30

35

En los EEUU hay 2,4 millones de parejas por año que experimentan esterilidad que son potenciales candidatos para el tratamiento. La FSH, ya sea si se extrae de orina o si es producida mediante tecnología de ADN recombinante, es un producto proteico administrado por vía parenteral usado por los especialistas para inducir la ovulación y para una hiperestimulación ovárica controlada. En tanto la inducción de la ovulación está dirigida a lograr la ovulación de un solo folículo, la hiperestimulación ovárica controlada está dirigida a la cosecha de múltiples oocitos para su uso en varias tecnologías de reproducción asistida in vitro, por ejemplo la fertilización in vitro (IVF). La FSH también se usa clínicamente para tratar el hipogonadismo masculino y la esterilidad masculina, por ejemplo, algunos tipos de fallas de la espermatogénesis.

40

5 El FSHR es un blanco altamente específico en el proceso de crecimiento de los folículos ováricos y se expresa exclusivamente en el ovario. Sin embargo, el uso de la FSH es limitado debido a su costo elevado, falta de dosificación oral y necesidad de monitoreos extensos por los médicos especialistas. Por ende, sería deseable la identificación de un sustituto de molécula pequeña no peptídica para la FSH que potencialmente se podría desarrollar para una administración oral. Los miméticos de la FSH de bajo peso molecular con propiedades agonistas se divulgan en las solicitudes internacionales WO 2002/09706 y WO 2010/136438, así como en la Patente de los EEUU N°: 6.653.338. Además, WO 2009/105435 está dirigida a 3-(amido o sulfamido)-benzamidas 4-(4-sustituídas con azinilo) que son de utilidad como inhibidores del receptor de quimoquina, CXCR3, y para prevenir o tratar una enfermedad mediada por CXCR3, por ejemplo, una inflamación. Aún persiste la necesidad de miméticos de hormonas de bajo peso molecular que activen selectivamente al FSHR.

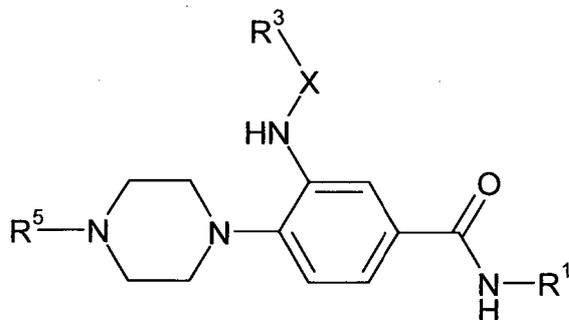
15 La solicitud de patente Internacional WO 2007/002742 se refiere a diazepanes [1,4]-sustituídos como antagonistas de CXCR3 y su uso en el tratamiento de trastornos inflamatorios, siendo CXCR3 un receptor de quimoquina. Asimismo, Cole et al., describen la "identificación y evaluación inicial de 4-N-aril-[1,4]diazepanureas como potentes antagonistas de CXCR3". Berg et al., (Asian Journal of Chemistry, volumen 15, N° 3, 4 (2003), páginas 1343-1346) describen la síntesis de 4-metil-piperazinas 1-(carboxamido-2-aminofenilo N-sustituído) y su actividad contra la filariasis (elefantiasis), una enfermedad transmitida por mosquitos. Nefzi et al., (Tetrahedron Letters, 51 (2010), páginas 4797-4800) divulgan una "síntesis orientada a la diversidad de compuestos N-aril-N-tiazolilo", que incluye la síntesis de una variedad de compuestos de piperazina aril bis-tiazol.

20 Wrobel et al., (Bioorganic & Medicinal Chemistry, 10 (2002), páginas 639-656) describen la síntesis de ácido (bi)sulfónico, (bi)benzamidas como antagonistas de la hormona folículoestimulante (FSH). Igualmente concerniente a la modulación de la FSH, WO 2008/117175 divulga una gran familia de derivados de benzamida, basada en un andamiaje de N-fenil-benzamida.

RESUMEN DE LA INVENCION

25 La invención tenía por objeto encontrar nuevos compuestos que tuvieran propiedades valiosas, en particular los que se pueden usar para la preparación de medicamentos.

Se ha encontrado sorprendentemente que los compuestos de acuerdo con la invención, y las sales de los mismos, tienen propiedades farmacológicas muy valiosas al mismo tiempo que son bien tolerados. En particular, actúan como agonistas del FSHR. La presente invención se relaciona con compuestos de la fórmula (I-A)



30 (I-A)

en donde

35 R1 significa -(CY2)n-E-(CY2)n-Het3, -(CY2)n-Cyc-Het3, -(CY2)n-NHCO-Het3, -(CY2)n-C(Y)(OH)-(CY2)n-Het3, -(CY2)n-Het1, -(CY2)n-NHCO-Het1, -(CY2)n-Ar, -(CY2)n-C(Y)(OH)-(CY2)n-Ar, -(CY2)n-Cyc, -(CY2)n-CONH-Cyc, A, -(CYR8)n-OY, -(CY2)n-COOY, -(CYR8)n-CO-(CY2)n-N(R8)2, -(CY2)n-[C(Y)OH]]m-(CYR8)n-NY2, [-(CY2)n-O]m-(CYR8)n-NYCOY, -(CY2)n-NYCOOY, -(CY2)n-NYCON(R8)2, -(CY2)n-NHCO-CH=CH2 o -(CY2)n-NHCO-NH-(CY2)n=CH2;

R3 significa Het1, Het3, Ar, H, A o Cyc;

R5 significa E-Ar, H, A, COOA o Het1;

R8, Y significan, de manera independiente entre sí, H o A;

40 X significa CO o -(CY2)m;

- E significa -(CY₂)_m-, CO, -COO- o SO₂;
- A significa alquilo no ramificado o ramificado que tiene 1-10 átomos de C, en donde 1-7 átomos de H se pueden reemplazar de manera independiente entre sí por Hal y/o OH;
- 5 Cyc significa cicloalquilo que tiene 3-7 átomos de C, en donde 1-4 átomos de H se pueden reemplazar de manera independiente entre sí por Hal y/o OH;
- Ar significa un carbociclo mono o bicíclico insaturado o aromático que tiene 5-10 átomos de C, que se pueden sustituir con al menos un sustituyente seleccionado del grupo de A, Hal, OY, COOY, CONH₂, NHCOY, -(CH₂)_n-NY₂, SO₂NH₂, NO₂, CN y Het₂;
- 10 Het1 significa un heterociclo mono o bicíclico insaturado o aromático que tiene 1-9 átomos de C y 1-3 átomos de N, O y/o S, que se pueden mono o disustituir con al menos un sustituyente seleccionado del grupo de Hal, A, Cyc, OY, CONH₂, NHCOY, -(CH₂)_n-NY₂, SO₂NY₂, NHSO₂Y, CN y Ar;
- Het2 significa imidazolilo, pirazilo, tiazilo o tetrazilo, que pueden estar monosustituídos con metilo;
- Het3 significa un heterociclo monocíclico saturado que tiene 3-6 átomos de C y 1-3 átomos de N, O y/o S, que se pueden mono, di o trisustituir con al menos un sustituyente seleccionado del grupo de =O, A, Hal, -(CY₂)_n-Cyc, -(CY₂)_n-OY, COY, COOY, CONY₂, NHCOY, NY₂, CN, SO₂Y y -(CY₂)_n-Ar;
- 15 Hal significa F, Cl, Br o I; y
- m, n significan, de manera independiente entre sí, 0, 1, 2 ó 3;
- y/o una sal fisiológicamente aceptable de los mismos,
- siempre que se excluya 3-(3-cloro-benzoilamino)-N-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etil]-4-(4-etil-piperazin-1-il)-benzamida.

- 20 A efectos de una mayor claridad, la fusión de Cyc con el carbociclo en la definición de Ar se refiere a un sistema de anillos condensado, en donde se construye otro sistema de anillos sobre el carbociclo mono o bicíclico dando como resultado un carbociclo bi o tricíclico. Aún más, la exclusión explícita, o disclaimer, es válida para cualquier forma de realización de la invención descrita en la presente, si fuera apropiado.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

- 25 En el significado de la presente invención, se define que el compuesto incluye derivados, solvatos, profármacos, tautómeros, enantiómeros, racematos y estereoisómeros farmacéuticamente utilizables de los mismos, inclusive mezclas de los mismos en cualquier relación.

- 30 El término "derivados farmacéuticamente utilizables" se refiere, por ejemplo, a las sales de los compuestos de acuerdo con la invención y también a los compuestos denominados profármacos. El término "solvatos" de los compuestos se refiere a las aducciones de moléculas de solvente inerte sobre los compuestos que se forman debido a sus fuerzas de atracción mutuas. Los solvatos son, por ejemplo, mono o dihidratos o alcóxidos. La invención también comprende solvatos de las sales de los compuestos de acuerdo con la invención. El término "profármaco" se refiere a los compuestos de acuerdo con la invención que han sido modificados, por ejemplo, con grupos alquilo o acilo, azúcares u oligopéptidos y que son clivados rápidamente en el organismo para formar los compuestos eficaces de acuerdo con la invención. Estos también incluyen derivados de polímeros biodegradables de los compuestos de acuerdo con la invención, según se describe, por ejemplo, en Int. J. Pharm. 115, 61-67 (1995). Asimismo es posible que los compuestos de la invención se encuentren en la forma de cualquier prodroga deseada tal como, por ejemplo, ésteres, carbonatos, carbamatos, ureas, amidas o fosfatos, en cuyo caso la forma biológicamente activa real solamente es liberada a través del metabolismo. Cualquier compuesto que pueda ser convertida in vivo en el agente bioactivo (es decir, los compuestos de la invención) es una prodroga dentro del alcance y espíritu de la invención. Hay varias formas de profármacos que son bien conocidas en el arte y están descritas (por ejemplo, Wermuth CG et al., capítulo 31: 671-696, The Practice of Medicinal Chemistry, Academic Press 1996; Bundgaard H, Design of Prodrugs, Elsevier 1985; Bundgaard H, capítulo 5: 131-191, A Textbook of Drug Design and Development, Harwood Academic Publishers 1991). Dichas referencias se incorporan en la presente a modo de referencia. Se sabe también que las sustancias químicas son convertidas en metabolitos en el cuerpo, que pueden, cuando corresponda, generar el efecto biológico deseado, en algunos casos en una forma más pronunciada aún. Cualquier compuesto biológicamente activo que puede ser convertido in vivo por el metabolismo en cualquiera de los compuestos de la invención es un metabolito dentro del alcance y espíritu de la invención.
- 45

- Los compuestos de la invención pueden estar presentes en la forma de sus isómeros de doble enlace como isómeros E o Z puros, o en la forma de mezclas de estos isómeros de doble enlace. Cuando fuera posible, los compuestos de la invención se pueden encontrar en la forma de los tautómeros, tales como ceto-enol tautómeros. Se contemplan todos los estereoisómeros de los compuestos de la invención, ya sea en una mezcla o en su forma pura o su forma sustancialmente pura. Los compuestos de la invención pueden tener centros asimétricos en cualquiera de los átomos de carbono. En consecuencia, pueden existir en la forma de sus racematos, en la forma de los enantiómeros y/o diastereómeros puros o en la forma de mezclas de estos enantiómeros y/o diastereómeros. Las mezclas pueden comprender cualquier relación deseada de los estereoisómeros. Así, por ejemplo, los compuestos de la invención que contienen uno o más centros de quiralidad y que se obtienen como racematos o como mezclas de diastereómeros se pueden fraccionar mediante métodos conocidos per se en sus isómeros ópticos puros, es decir enantiómeros o diastereómeros. La separación de los compuestos de la invención se puede efectuar mediante separación en columna sobre fases quirales o no quirales o por recristalización, opcionalmente a partir de un solvente ópticamente activo o con el uso de un ácido o base ópticamente activo o por derivatización con un reactivo ópticamente activo tal como, por ejemplo, un alcohol ópticamente activo, y la subsiguiente eliminación del radical.
- 15 La invención también se relaciona con el uso mezclas de los compuestos de acuerdo con la invención, por ejemplo mezclas de dos diastereómeros, por ejemplo en la relación 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 1:5, 1:10, 1:100 ó 1:1000. Estas son, con particular preferencia, mezclas de compuestos estereoisoméricos.

- La nomenclatura usada en la presente para definir compuestos, en especial los compuestos de acuerdo con la invención, en general se basa en las reglas de la organización IUPAC para compuestos químicos y en especial compuestos orgánicos. Los términos indicados para explicar los compuestos de la invención anteriores tienen siempre, a menos que se indique de otra manera en la descripción o en las reivindicaciones, el siguiente significado:

- El término "no sustituido" significa que el radical, grupo o porción correspondiente no tiene sustituyentes. El término "sustituido" significa que el radical, grupo o porción correspondiente tiene uno o más sustituyentes. Cuando un radical tiene una pluralidad de sustituyentes, y se especifica la selección de diversos sustituyentes, los sustituyentes se seleccionan de manera independiente entre sí y no es necesario que sean idénticos. Aún cuando un radical tiene una pluralidad de un sustituyente indicado específico (por ejemplo, Y2 o YY), la expresión de dichos sustituyentes puede diferir entre ellos (por ejemplo, metilo y etilo). Se comprenderá entonces que una sustitución múltiple por cualquier radical de la invención puede involucrar radicales idénticos o diferentes. Por ende, si hay radicales individuales que aparecen varias veces en un compuesto, los radicales adoptan los significados indicados, de manera independiente entre sí. En el caso de una sustitución múltiple, como alternativa el radical se podría designar con R', R'', R''', R''', etc.

- Los términos "alquilo" o "A" se refieren a radicales hidrocarbonados acíclicos, saturados o insaturados, que pueden ser de cadena ramificada o lineal y preferiblemente tienen 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ó 10 átomos de carbono, es decir C1-C10-alcanilos. Los ejemplos de radicales alquilo adecuados son metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, 1,1-, 1,2- o 2,2-dimetilpropilo, 1-etilpropilo, 1-etil-1-metilpropilo, 1- etil-2-metilpropilo, 1,1,2- o 1,2,2-trimetilpropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, ter-butilo, 1-, 2- o 3-metilbutilo, 1,1-, 1,2-, 1,3-, 2,2-, 2,3- o 3,3-dimetilbutilo, 1- o 2-etilbutilo, n-pentilo, iso-pentilo, neo-pentilo, ter-pentilo, 1-, 2-, 3- o -metil-pentilo, n-hexilo, 2-hexilo, isohexilo, n-heptilo, n-octilo, n-nonilo, n-decilo, n-undecilo, n-dodecilo, n-tetradecilo, n-hexadecilo, n-octadecilo, n-icosanilo, n-docosanilo.

- En una forma de realización preferida de la invención, A significa alquilo no ramificado o ramificado que tiene 1-10 átomos de C, en donde 1-7 átomos de H se pueden reemplazar de manera independiente entre sí por Hal y/o OH. En una definición más preferida, A significa alquilo no ramificado o ramificado que tienen 1-6 átomos de C, en donde 1-4 átomos se pueden reemplazar de manera independiente entre sí por Hal y/u OH. En una forma de realización más preferida de la invención, A significa alquilo no ramificado o ramificado que tienen 1-5 átomos de C, en donde 1-3 átomos de H se pueden reemplazar de manera independiente entre sí por Hal u OH. Se prefiere especialmente que A indique alquilo no ramificado o ramificado que tiene 1-5 átomos de C, en donde 1-3 átomos de H se pueden reemplazar de manera independiente entre sí por F y/o Cl. Se prefiere particularmente C1-4-alquilo. Un radical C1-4-alquilo es, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, ter-butilo, sec-butilo, ter-butilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, pentafluoroetilo, 1,1,1-trifluoroetilo o bromometilo, en especial metilo, etilo, propilo o trifluorometilo. Se comprenderá que las respectivas indicaciones de A son independientes entre sí en cualquier radical de la invención.

- Los términos "cicloalquilo" o "Cyc", a los efectos de esta invención, se refiere a grupos/radicales hidrocarbonados cíclicos no aromáticos saturados y parcialmente insaturados, que tienen entre 1 y 3 anillos, que contienen entre 3 y 20, preferiblemente entre 3 y 12, más preferiblemente entre 3 y 9 átomos de carbono. El radical cicloalquilo también puede formar parte de un sistema bicíclico o policíclico, donde, por ejemplo, el radical cicloalquilo está fusionado a un radical arilo, heteroarilo o heterociclilo definido en la presente a través de cualquier miembro posible y deseado del anillo. La unión a los compuestos de la fórmula general (I-A) puede tener lugar a través de cualquier miembro posible del anillo del radical cicloalquilo. Los ejemplos de radicales cicloalquilo adecuados son ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclodecilo, ciclohexenilo, ciclohexenilo, ciclooctadienilo.

En una forma de realización preferida de la invención, Cyc significa cicloalquilo que tiene 3-6 átomos de C, en donde se puede reemplazar 1-4 átomos de H por OH. Más preferido es C3-C6-cicloalquilo, es decir, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo. Además, la definición de A también comprenderá cicloalquilos y se aplicará mutatis mutandis a Cyc. Se comprenderá que las respectivas indicaciones de Cyc son independientes entre sí en cualquier radical de la invención.

El término "arilo" o "carboarilo", a los efectos de esta invención, se refiere a sistemas hidrocarbonados mono o policíclicos aromáticos que tienen de 3 a 14, preferiblemente de 5 a 10, más preferiblemente de 6 a 8 átomos de carbono, que pueden estar opcionalmente sustituidos. El término "arilo" también incluye sistemas en los cuales el ciclo aromático forma parte de un sistema saturado, parcialmente insaturado y/o aromático bi o policíclico, tal como cuando el ciclo aromático está fusionado a un grupo arilo, cicloalquilo, heteroarilo o heterociclilo, definidos en la presente, a través de cualquier miembro deseado y posible del anillo del radical arilo. La unión a los compuestos de la fórmula general (I-A) puede tener lugar a través de cualquier miembro posible del anillo del radical arilo. Los ejemplos de radicales arilo adecuados son fenilo, bifenilo, naftilo, 1-naftilo, 2-naftilo y antraceno, pero asimismo indanilo, indenilo o 1,2,3,4-tetrahidronaftilo. Los carboarilos preferidos de la invención comprenden fenilo, naftilo y bifenilo opcionalmente sustituidos, más preferiblemente carboarilo monocíclico opcionalmente sustituido, que tienen 6-8 átomos de C, más preferiblemente aún fenilo opcionalmente sustituido.

En otra forma de realización de la invención, un carbociclo que incluye, pero en un sentido no taxativo, carboarilo, se define como "Ar". Los ejemplos de radicales Ar adecuados son fenilo, o-, m- o p-tolilo, o-, m- o p-etilfenilo, o-, m- o p-propilfenilo, o-, m- o p-isopropilfenilo, o-, m- o p-ter-butilfenilo, o-, m- o p-hidroxifenilo, o-, m- o p-metoxifenilo, o-, m- o p-etoxifenilo, o-, m- o p-fluorofenilo, o-, m- o p-bromofenilo, o-, m- o p-clorofenilo, o-, m- o p-sulfonamido-fenilo, o-, m- o p-(N-metil-sulfonamido)fenilo, o-, m- o p-(N,N-dimetil-sulfonamido)fenilo, o-, m- o p-(N-etil-N-metil-sulfonamido)fenilo, o-, m- o p-(N,N-dietil-sulfonamido)fenilo, en particular 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- o 3,5-difluorofenilo, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- o 3,5-diclorofenilo, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- o 3,5-dibromofenilo, 2,3,4-, 2,3,5-, 2,3,6-, 2,4,6- o 3,4,5-triclorofenilo, 2,4,6-trimetoxifenilo, 2-hidroxi-3,5- diclorofenilo, p-iodofenilo, 4-fluoro-3-clorofenilo, 2-fluoro-4-bromofenilo, 2,5-difluoro-4- bromofenilo, 3-bromo-6-metoxifenilo, 3-cloro-6-metoxifenilo o 2,5-dimetil-4-clorofenilo.

Ar significa preferiblemente un carbociclo mono o bicíclico insaturado o aromático que tiene 3-10 átomos de C, que se pueden sustituir con al menos un sustituyente seleccionado del grupo de A, Hal, OY, COOY, CONH2, NHCOY, NY2, NO2, SO2Y, CN y Het2, o que se puede fusionar a Cyc. En una forma de realización más preferida de la invención, Ar significa un carbociclo mono o bicíclico, insaturado o aromático, que tiene 5-10 átomos de C, que se pueden sustituir con al menos un sustituyente seleccionado del grupo de A, Hal, OY, COOY, CONH2, NHCOY, NY2, NO2, CN y Het2. Se prefiere con mayor preferencia que Ar signifique un carbociclo monocíclico aromático que tiene 6-8 átomos de C, que se pueden mono o disustituir con al menos un sustituyente seleccionado del grupo de A, Hal, OA, CONH2, NY2, NO2 y CN. En otro aspecto de la invención, Ar significa preferiblemente un carbociclo mono o bicíclico insaturado o aromático que tiene 3-10 átomos de C, que se pueden sustituir con al menos un sustituyente seleccionado del grupo de A, Hal, -(CY2)n-OY, COOY, CONH2, NHCOY, -(CY2)n-NYCOOY, -(CY2)n-NY2, NO2, SO2Y, SO2NY2, NYSO2Y, -(CY2)n-CN, -(CY2)n-Het2 y Cyc, o que se puede fusionar a Cyc. En otra forma de realización más preferida de la invención, Ar significa un carbociclo mono o bicíclico insaturado o aromático que tiene 5-10 átomos de C, que se pueden sustituir con al menos un sustituyente seleccionado del grupo de A, Hal, OY, COOY, CONH2, NHCOY, -(CH2)n-NY2, SO2NH2, NO2, CN y Het2. En otro aspecto muy preferido, Ar significa un carbociclo monocíclico aromático que tiene 6-8 átomos de C, que se pueden mono o disustituir con al menos un sustituyente seleccionado del grupo de A, Hal, OY, CONH2, -(CH2)n-NA2, SO2NH2 y Het2. En una forma de realización especialmente preferida de la invención, Ar significa fenilo, que puede estar monosustituido con A, Hal u OA. Se prefiere particularmente que Ar sea fenilo, que está monosustituido con A. Se comprenderá que las respectivas indicaciones para Ar son independientes entre sí en cualquier radical de la invención.

A los efectos de esta invención, el término "heteroarilo" se refiere a un radical hidrocarbonado aromático mono o policíclico de 1 a 15, preferiblemente de 1 a 9, más preferiblemente de 5, 6 ó 7 miembros que comprende al menos 1, cuando fuera apropiado también 2, 3, 4 ó 5 heteroátomos, preferiblemente nitrógeno, oxígeno y/o azufre, donde dichos heteroátomos son idénticos o diferentes. Preferiblemente, el número de átomos de nitrógeno es de 0, 1, 2, 3 ó 4, y el de átomos de oxígeno y azufre es, de manera independiente, 0 ó 1. El término "heteroarilo" también incluye sistemas en los cuales el ciclo aromático forma parte de un sistema saturado, parcialmente insaturado y/o aromático bi o policíclico, tal como cuando el ciclo aromático está fusionado a un grupo arilo, cicloalquilo, heteroarilo o heterociclilo, definidos en la presente, a través de cualquier miembro deseado y posible del anillo del radical heteroarilo. La unión a los compuestos de la fórmula general (I-A) puede tener lugar a través de cualquier miembro posible del anillo del radical heteroarilo. Los ejemplos de heteroarilos adecuados son pirrolilo, tienilo, furilo, imidazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, piridinilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo, indolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, imidazolilo, triazolilo, triazinilo, tetrazolilo, ftalazinilo, indazolilo, indolizínilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, pteridinilo, carbazolilo, fenazínilo, fenoxazinilo, fenotiazínilo y acridínilo.

Het1 significa un heterociclo mono o bicíclico insaturado o aromático que tiene 1-9 átomos de C y 1-3 átomos de N, O y/o S, que se pueden mono o disustituir con al menos un sustituyente seleccionado del grupo de Hal, A, Cyc, OY,

CONH2, NHCOY, -(CH2)n-NY2, SO2NY2, NHSO2Y, CN y Ar. En una forma de realización preferida de la invención, Het1 significa un heterociclo monocíclico insaturado o aromático que tiene 1-6 átomos de C y 1-3 átomos de N, O y/o S, que se pueden mono o disustituir con al menos un sustituyente seleccionado del grupo de Hal, A, Cyc, OA, CONH2, NHCOA, NHA, SO2NH2 y CN, o un heterociclo bicíclico aromático que tiene 6-9 átomos de C y 1-3 átomos de N y/o S, que pueden estar monosustituidos con A. Es preferido muy especialmente que Het1 comprenda pirrolilo, furilo, tiofenilo, imidazolilo, pirazilo, oxazilo, isoxazilo, tiazilo, tiadiazilo, tetrazilo, piridilo, pirimidilo, indolilo, benzimidazolilo, benzotiazilo, quinolilo, isoquinolilo o quinoxalilo, que pueden estar monosustituidos con Hal, A o Cyc. Se prefiere muy particularmente que Het1 sea pirrolilo, furilo, tiofenilo, imidazolilo, pirazilo, oxazilo, isoxazilo, tiazilo, tiadiazilo, tetrazilo, piridilo o pirimidilo, que pueden estar monosustituidos con Hal, Cyc o -(CH2)n-NA2. Se comprenderá que las respectivas indicaciones para Het1 son independientes entre sí en cualquier radical de la invención.

De acuerdo con la invención, Het2 significa imidazolilo, pirazilo, tiazilo o tetrazilo, que pueden estar monosustituidos con metilo. En una forma de realización especialmente preferida de la invención, Het2 significa tetrazilo.

Los términos "heterociclo" o "heterociclilo" se refiere, a los efectos de esta invención, un sistema mono o policíclico de 3 a 20 átomos del anillo, preferiblemente de 3 a 14 átomos del anillo, más preferiblemente de 3 a 10 átomos del anillo, que comprende átomos de carbono y 1, 2, 3, 4 ó 5 heteroátomos, que son idénticos o diferentes, en particular nitrógeno, oxígeno y/o azufre. El sistema cíclico puede ser un sistema saturado o mono o poliinsaturado. En el caso de un sistema cíclico que consiste en al menos dos anillos, dichos anillos pueden estar fusionados o unidos en espiro o de otra manera. Dichos radicales heterociclilo pueden estar ligados a través de cualquier miembro del anillo. El término "heterociclilo" también incluye sistemas en los cuales el heterociclo forma parte de un sistema saturado, parcialmente insaturado y/o aromático bi o policíclico, tal como cuando el heterociclo está fusionado a un grupo arilo, cicloalquilo, heteroarilo o heterociclilo, definido en la presente, a través de cualquier miembro deseado y posible del anillo del radical heterociclilo. La unión a los compuestos de la fórmula general (I-A) puede tener lugar a través de cualquier miembro posible del anillo del radical heterociclilo. Los ejemplos de radicales heterociclilo adecuados son pirrolidinilo, tiapirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, oxapiperazinilo, oxapiperidinilo, oxadiazolilo, tetrahidrofurilo, imidazolidinilo, tiazolidinilo, tetrahidropirranilo, morfolinilo, tetrahidrotiofenilo, dihidropirranilo.

De acuerdo con la invención, Het3 significa un heterociclo monocíclico saturado que tiene 3-6 átomos de C y 1-3 átomos de N, O y/o S, que se pueden mono, di o trisustituir con al menos un sustituyente seleccionado del grupo de =O, A, Hal, -(CY2)n-Cyc, -(CY2)n-OY, COY, COOY, CONY2, NHCOY, NY2, CN, SO2Y y -(CY2)n-Ar. En una forma de realización más preferida de la invención, Het3 significa un heterociclo monocíclico saturado que tiene 3-6 átomos de C y 1-3 átomos de N, O y/o S, que se pueden mono, di o trisustituir con al menos un sustituyente seleccionado del grupo de =O, A, Cyc, OY, COA, COOA, CONHA y SO2A. Se prefiere muy especialmente que Het3 comprenda pirrolidinilo, oxolanilo, imidazolidinilo, tiazolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, tiomorfolinilo, que pueden estar monosustituidos con =O. De manera particularmente preferida, Het3 es pirrolidinilo, oxolanilo, imidazolidinilo, tiazolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, tiomorfolinilo, que están monosustituidos con =O. Se comprenderá que las respectivas indicaciones para Het3 son independientes entre sí en cualquier radical de la invención.

A los efectos de esta invención, los términos "halógeno", "átomo de halógeno", "sustituyente de halógeno" o "Hal" se refiere a uno, cuando corresponda, una pluralidad de átomos de flúor (F, fluoro), bromo (Br, bromo), cloro (Cl, cloro) o yodo (I, yodo). Las denominaciones "dihalógeno", "trihalógeno" y "perhalógeno" se refieren respectivamente a dos, tres y cuatro sustituyentes, donde cada sustituyente se puede seleccionar de manera independiente del grupo formado por flúor, cloro, bromo e yodo. Un halógeno significa preferiblemente un átomo de flúor, cloro o bromo. Son más preferidos flúor y cloro, cuando los halógenos están sustituidos en un grupo alquilo (haloalquilo) o alcoxi (por ejemplo, CF3 y CF3O). Se comprenderá que las respectivas indicaciones para Hal son independientes entre sí en cualquier radical de la invención.

El radical R1 de acuerdo con la presente invención es

-(CY2)n-E-(CY2)n-Het3, -(CY2)n-Cyc-Het3, -(CY2)n-NHCO-Het3, -(CY2)n-C(Y)(OH)-(CY2)n-Het3, -(CY2)n-Het1, -(CY2)n-NHCO-Het1, -(CY2)n-Ar, -(CY2)n-C(Y)(OH)-(CY2)n-Ar, -(CY2)n-Cyc, -(CY2)n-CONH-Cyc, A, -(CYR8)n-OY, -(CY2)n-COOY, -(CYR8)n-CO-(CY2)n-N(R8)2, -(CY2)n-[C(Y)OH]], -(CYR8)n-NY2, [(CY2)n-O]m-(CYR8)n-NYCOY, -(CY2)n-NYCOOY, -(CY2)n-NYCON(R8)2, -(CY2)n-NHCO-CH=CH2 o -(CY2)n-NHCO-NH-(CY2)n=CH2, más preferiblemente -(CY2)n-E-Het3, -(CY2)n-Cyc-Het3, -(CY2)n-NHCO-Het3, -(CY2)n-C(Y)(OH)-(CY2)n-Het3, -(CY2)n-Het1, -(CY2)n-NHCO-Het1, -(CY2)n-Ar, -(CY2)n-C(Y)(OH)-(CY2)n-Ar, -(CY2)n-Cyc, -(CY2)n-CONH-Cyc, A, -(CYR8)n-OY, -(CY2)n-COOY, -(CY2)n-CO-NY2, -(CYR8)n-NY2, -(CYR8)n-NYCOY, -(CY2)n-NYCOOY, -(CY2)n-NYCON(R8)2, -(CY2)n-NHCO-CH=CH2 o -(CY2)n-NHCO-NH-(CY2)n=CH2.

En una forma de realización preferida del radical R1 de acuerdo con la presente invención su definición será

-(CY2)n-E-Het3, -(CY2)n-Cyc-Het3, -(CY2)n-Het1, -(CY2)n-NHCO-Het1, -(CY2)n-Ar, -(CY2)n-Cyc, -(CY2)n-CONH-Cyc, A, -(CYR8)n-OY, -(CY2)n-COOY, -(CYR8)n-NY2, -(CYR8)n-NYCOY, -(CY2)n-NYCOOY o -(CY2)n-NHCO-CH=CH2, más preferiblemente -(CY2)n-E-Het3, -(CY2)n-Cyc-Het3, -(CY2)n-Het1, -(CY2)n-NHCO-Het1, -(CY2)n-Ar, -

(CY2)n-Cyc, -(CY2)n-CONH-Cyc, A, -(CYR8)n-OH, -(CY2)n-COOA, -(CYR8)n-NY2, -(CYR8)n-NACOA, -(CY2)n-NHCOOA o -(CY2)n-NHCO-CH=CH2, más preferiblemente aún -(CY2)n-E-Het3, -(CY2)n-Cyc-Het3, -(CY2)n-Het1, -(CY2)n-NHCO-Het1, -(CY2)n-Ar, -(CY2)n-Cyc o -(CY2)n-CONH-Cyc, muy preferiblemente -(CY2)n-E-Het3, -(CY2)n-Het1 o -(CY2)n-Ar, de manera particularmente preferida -(CY2)n-Het3.

5 En otra forma de realización más preferida del radical R1 de acuerdo con la presente invención será -(CY2)n-E-(CY2)n-Het3, -(CY2)n-NHCO-Het3, -(CY2)n-C(Y)(OH)-(CY2)n-Het3, -(CY2)n-Het1, -(CY2)n-Ar, -(CY2)n-C(Y)(OH)-(CY2)n-Ar, -(CY2)n-Cyc, -(CYR8)n-CO-(CY2)n-N(R8)2, [-(CY2)n-O]m-(CYR8)n-NYCOY, -(CY2)n-NYCON(R8)2 o -(CY2)n-NHCO-NH-(CY2)n=CH2, más preferiblemente aún -(CY2)n-Het3, -(CY2)n-NHCO-Het3, -(CY2)n-C(Y)(OH)-(CY2)n-Het3, -(CY2)n-Het1, -(CY2)n-Ar, -(CY2)n-C(Y)(OH)-Ar, Cyc, -(CY2)n-CO-NY2, (CY2)n-NYCOY, -(CY2)n-NYCONY2 o -(CY2)n-NHCO-NH-(CY2)n=CH2.

10 El radical R3 es, de acuerdo con la presente invención, Het1, Het3, Ar, H, A o Cyc, más preferiblemente Het1, Het3 o Ar, muy preferiblemente Het1 o Het3, de manera particularmente preferida es Het1.

15 El radical R5 de acuerdo con la presente invención es E-Ar, H, A, COOA o Het1, preferiblemente es E-Ar, H o COOA. En otra forma de realización más preferida del radical R5 de acuerdo con la presente invención, será E-Ar o Het1, más preferiblemente aún E-Ar, con mayor preferencia Ar.

En otra forma de realización altamente preferida de los radicales R1, R3, R5 de acuerdo con la presente invención son, de manera independiente entre sí, Het1 o Ar. Se aplica asimismo la exclusión explícita, o disclaimer, mencionada precedentemente.

20 En una forma de realización preferida del radical R8 de acuerdo con la presente invención su definición será H. Se comprenderá que las respectivas indicaciones para R8 son independientes entre sí en cualquier radical de la invención.

En una forma de realización preferida del radical X de acuerdo con la presente invención su definición será CO.

25 En una forma de realización preferida del radical E de acuerdo con la presente invención, es -(CY2)-, CO o SO2, más preferiblemente aún es -(CY2)m-. Se comprenderá que las respectivas indicaciones para E son independientes entre sí en cualquier radical de la invención.

En un aspecto de la invención, Y significa H o A. Se comprenderá que las respectivas indicaciones para Y son independientes entre sí en cualquier radical de la invención.

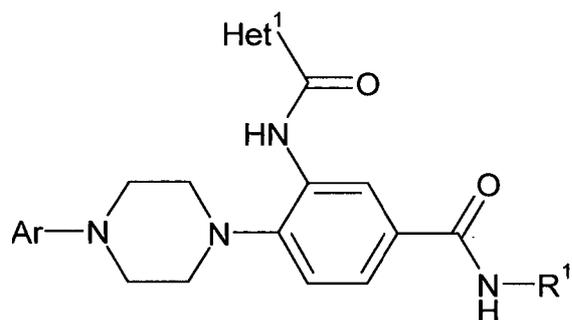
En una forma de realización preferida del índice m de acuerdo con la presente invención, m es 0, 1 ó 2, más preferiblemente aún 0 ó 1.

30 El índice n de acuerdo con la presente invención es 0, 1, 2 ó 3. Se comprenderá que las respectivas indicaciones de n son independientes entre sí en cualquier radical de la invención.

35 Por lo tanto, el objeto de la invención se relaciona con compuestos de la fórmula (I-A), en donde por lo menos uno de radicales mencionados precedentemente tiene cualquier significado, en particular según cualquier forma de realización preferida, como se describió previamente. Se considerará que los radicales que no se especifican explícitamente en el contexto de cualquier forma de realización de la fórmula (I-A), subfórmulas de la misma u otros radicales para la misma, representan cualquiera de las respectivas indicaciones de acuerdo con la fórmula (I-A) que se divulgará a continuación para resolver el problema de la invención. Esto significa que los radicales mencionados previamente pueden adoptar todos los significados indicados tal como se describieron previamente o como se describirán de aquí en adelante en la presente descripción, independientemente del contexto en cuestión, que incluyen, pero en un sentido no taxativo, cualquiera de las formas de realización preferidas. Se comprenderá en particular que cualquier forma de realización de un radical determinado se pueden combinar con cualquier forma de realización de uno o más radicales adicionales.

40

En una forma de realización preferida de la presente invención, se proveen derivados benzamida de la subfórmula (I-B)



(I-B)

en donde

5 R1 significa $-(CY_2)_n\text{-Het}_3$, $-(CY_2)_n\text{-NHCO-Het}_3$, $-(CY_2)_n\text{-C(Y)(OH)-(CY}_2)_n\text{-Het}_3$, $-(CY_2)_n\text{-Het}_1$, $-(CY_2)_n\text{-Ar}$, $-(CY_2)_n\text{-C(Y)(OH)-Ar}$, Cyc, $-(CY_2)_n\text{-CO-NY}_2$, $-(CY_2)_n\text{-NYCOY}$, $-(CY_2)_n\text{-NYCONY}_2$ o $-(CY_2)_n\text{-NHCO-NH-(CY}_2)_n\text{=CH}_2$;

Y significa H o A;

A significa alquilo no ramificado o ramificado que tiene 1-6 átomos de C, en donde 1-4 átomos de H se pueden reemplazar de manera independiente entre sí por Hal y/o OH;

10 Cyc significa cicloalquilo que tiene 3-6 átomos de C, en donde 1-4 átomos de H se pueden reemplazar por OH;

Ar significa un carbociclo monocíclico aromático que tiene 6-8 átomos de C, que se pueden mono o disustituir con al menos con al lo menos un sustituyente seleccionado del grupo de A, Hal, OY, CONH₂, $-(CH_2)_n\text{-NA}_2$, SO₂NH₂ y Het₂;

15 Het₁ significa un heterociclo monocíclico insaturado o aromático que tiene 1-6 átomos de C y 1-3 átomos de N, O y/o S, que se pueden mono o disustituir con al menos con al lo menos un sustituyente seleccionado del grupo de Hal, A, Cyc y $-(CH_2)_n\text{-NA}_2$;

Het₂ significa tetrazilo;

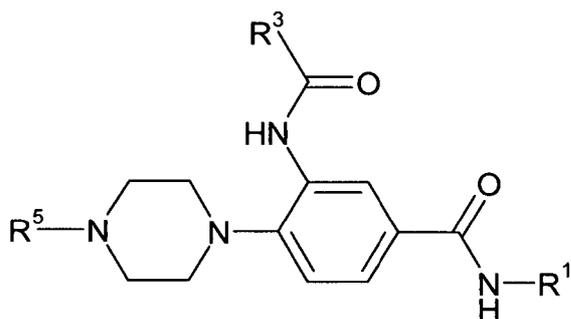
Het₃ significa un heterociclo monocíclico saturado que tiene 3-6 átomos de C y 1-3 átomos de N, O y/o S, que se pueden mono, di o trisustituir con al menos un sustituyente seleccionado del grupo de =O, A y OY;

20 Hal significa F, Cl o Br; y

n significa 0, 1, 2 ó 3;

y/o una sal fisiológicamente aceptable del mismo.

En aún otra forma de realización más preferida de la presente invención, se proveen derivados benzamida de la subfórmula (I-C)



25

(I-C)

en donde

R1 significa $-(CY_2)_n$ -E-Het3, $-(CY_2)_n$ -Cyc-Het3, $-(CY_2)_n$ -Het1, $-(CY_2)_n$ -NHCO-Het1, $-(CY_2)_n$ -Ar, $-(CY_2)_n$ -Cyc, $-(CY_2)_n$ -CONH-Cyc, A, $-(CYR_8)_n$ -OY, $-(CY_2)_n$ -COOY, $-(CYR_8)_n$ -NY2, $-(CYR_8)_n$ -NYCOY, $-(CY_2)_n$ -NYCOOY o $-(CY_2)_n$ -NHCO-CH=CH2;

5 R3 significa Het1, Het3, Ar, H, A o Cyc;

R5 significa E-Ar, H, A, COOA o Het1;

R8, Y significan, de manera independiente entre sí, H o A;

E significa $-(CY_2)_m$ -, CO-, -COO- o SO2;

10 A significa alquilo no ramificado o ramificado que tiene 1-10 átomos de C, en donde 1-7 átomos de H se pueden reemplazar de manera independiente entre sí por Hal y/o OH;

Cyc significa cicloalquilo que tiene 3-7 átomos de C, en donde 1-4 átomos de H se pueden reemplazar de manera independiente entre sí por Hal;

15 Ar significa un carbociclo mono o bicíclico insaturado o aromático que tiene 5-10 átomos de C, que se pueden sustituir con al menos un sustituyente seleccionado del grupo de A, Hal, OY, COOY, CONH2, NHCOY, NY2, NO2, CN y Het2;

Het1 significa un heterociclo mono o bicíclico insaturado o aromático que tiene 1-9 átomos de C y 1-3 átomos de N, O y/o S, que se pueden mono o disustituir con al menos un sustituyente seleccionado del grupo de Hal, A, Cyc, OY, CONH2, NHCOY, NY2, SO2NY2, NHSO2Y, CN y Ar;

Het2 significa imidazolilo, pirazilo, tiazilo o tetrazilo, que pueden estar monosustituídos con metilo;

20 Het3 significa un heterociclo monocíclico saturado que tiene 3-6 átomos de C y 1-3 átomos de N, O y/o S, que se pueden mono, di o trisustituir con al menos un sustituyente seleccionado del grupo de =O, A, Hal, $-(CY_2)_n$ -Cyc, $-(CY_2)_n$ -OY, COY, COOY, CONY2, NHCOY, NY2, CN, SO2Y y $-(CY_2)_n$ -Ar;

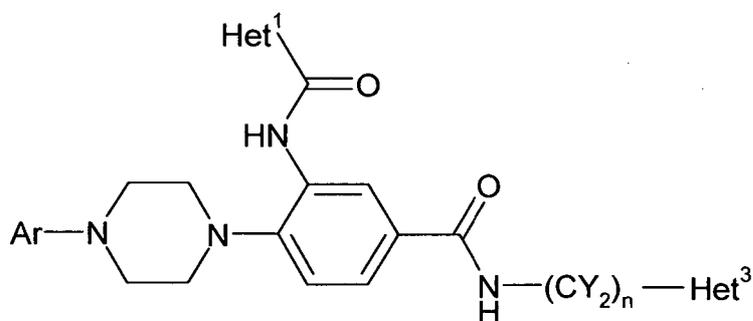
Hal significa F, Cl, Br o I; y

m, n significan, de manera independiente entre sí, 0, 1, 2 ó 3;

25 y/o sales fisiológicamente aceptables de los mismos,

siempre que se excluya 3-(3-cloro-benzoilamino)-N-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etil]-4-(4-etil-piperazin-1-il)-benzamida.

En otra forma de realización muy preferida de la presente invención, se proveen derivados benzamida de la subfórmula (I-D)



30 (I-D)

en donde

Y significa H o A;

A significa alquilo no ramificado o ramificado que tiene 1-6 átomos de C, en donde 1-4 átomos de H se pueden reemplazar de manera independiente entre sí por Hal y/o OH;

Cyc significa cicloalquilo que tiene 3-6 átomos de C;

5 Ar significa un carbociclo monocíclico aromático que tiene 6-8 átomos de C, que se pueden mono o disustituir con al menos un sustituyente seleccionado del grupo de A, Hal, OA, CONH₂, NY₂, NO₂ y CN;

Het1 significa un heterociclo monocíclico insaturado o aromático que tiene 1-6 átomos de C y 1-3 átomos de N, O y/o S, que se pueden mono o disustituir con al menos un sustituyente seleccionado del grupo de Hal, A, Cyc, OA, CONH₂, NHCOA, NHA, SO₂NH₂ y CN, o un heterociclo bicíclico aromático que tiene 6-9 átomos de C y 1-3 átomos de N y/o S, que pueden estar monosustituidos con A;

10 Het3 significa un heterociclo monocíclico saturado que tiene 3-6 átomos de C y 1-3 átomos de N, O y/o S, que se pueden mono o disustituir con al menos un sustituyente seleccionado del grupo de =O, A, Cyc, OY, COA, CODA, CONHA y SO₂A;

Hal significa F, Cl o Br; y

n significa 0, 1, 2 ó 3;

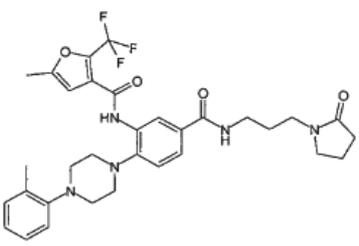
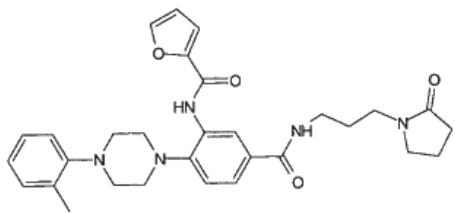
15 y/o sales fisiológicamente aceptables de los mismos.

La enseñanza precedente de la presente descripción con respecto a los compuestos de la fórmula (I-A), que incluyen cualquier definición de radicales y formas de realización preferidas de los mismos, es válida y aplicable sin restricciones a los compuestos de acuerdo con la subfórmula (I-B) y sus sales si fuera necesario.

20 Las formas de realización más preferidas son los compuestos de las fórmulas (I), (I-A) y (I-C) que se enumeran en las Tablas 1 y 2.

Tabla 1: Compuestos de las fórmulas (I), (I-A), (I-B), (I-C).

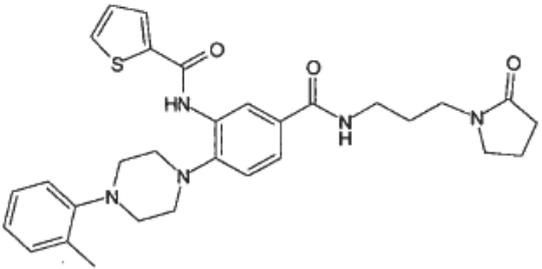
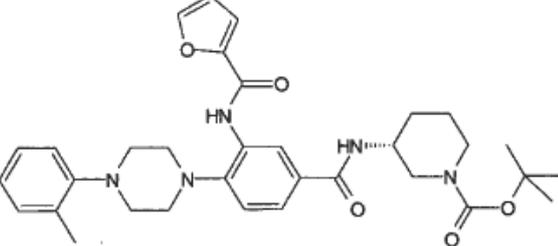
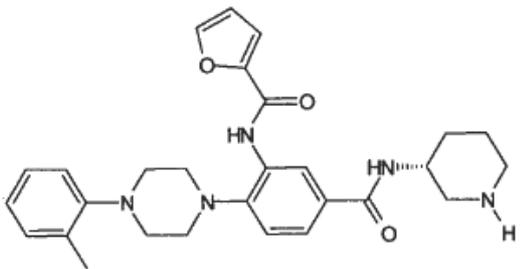
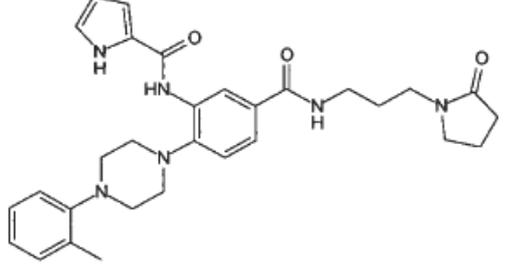
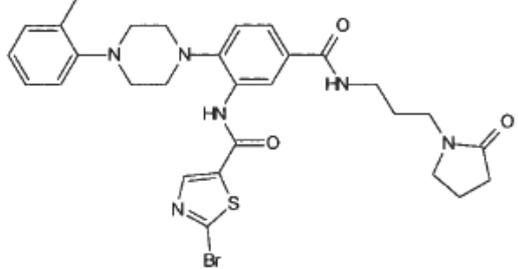
Ensayo A: Ejemplo 10; Ensayo B: Ejemplo 11.

Estructura	Ensayo A		Ensayo B	
	0	> 10 μ M	0	> 10 μ M
	+	> 1-10 μ M	+	> 1-10 μ M
	++	0.1-1 μ M	++	0.1-1 μ M
	+++	< 0.1 μ M	+++	< 0.1 μ M
	%	at 5 μ M	%	at 5 μ M
1 		++		
2 		+++		+

3		++	10%
4		+	
5		++	+
6		++	++
7		+	

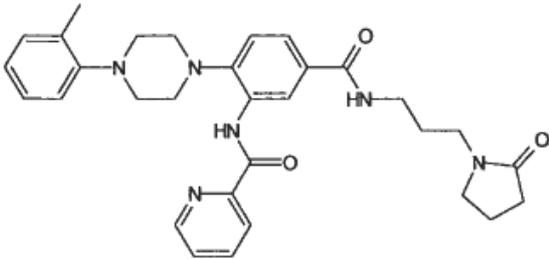
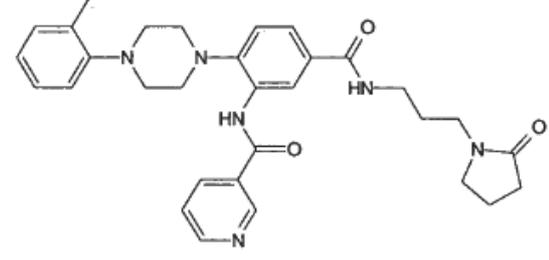
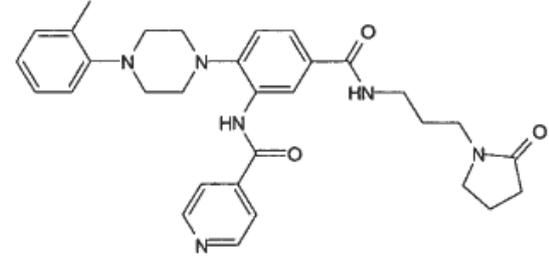
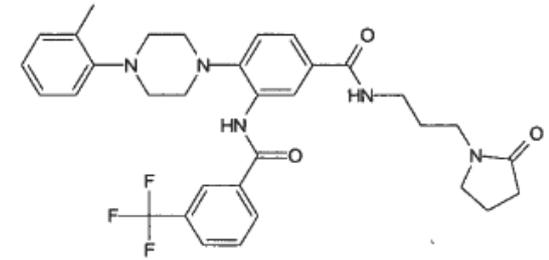
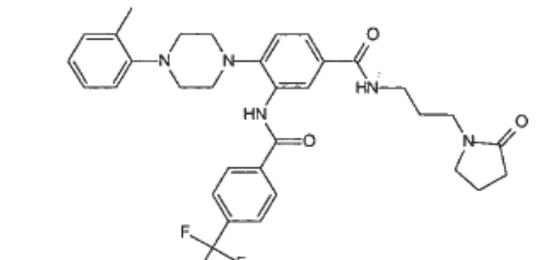
8		++	
9		+++	
10		39%	
11		++	
12		7%	

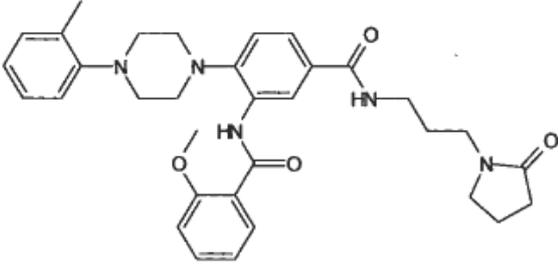
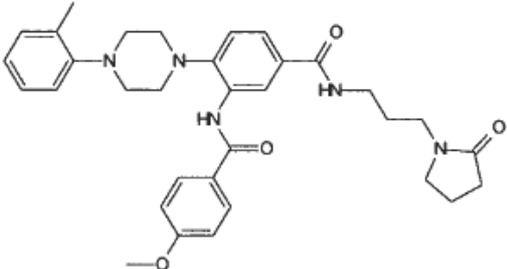
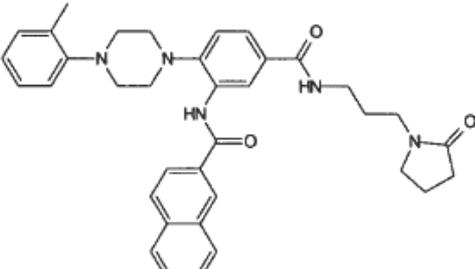
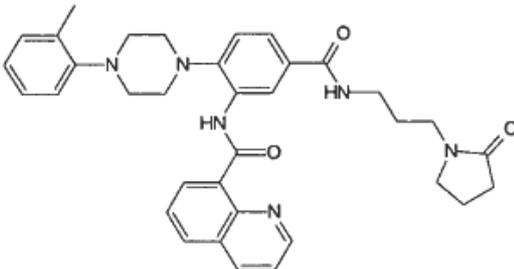
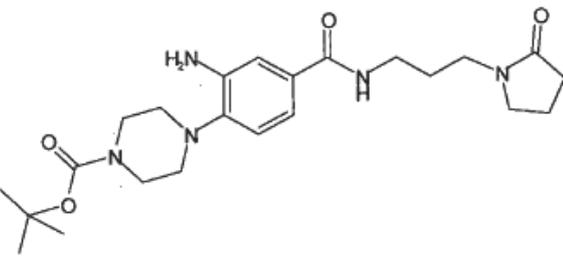
13		14%	
14		++	
15		++	++
17		++	
19		+	

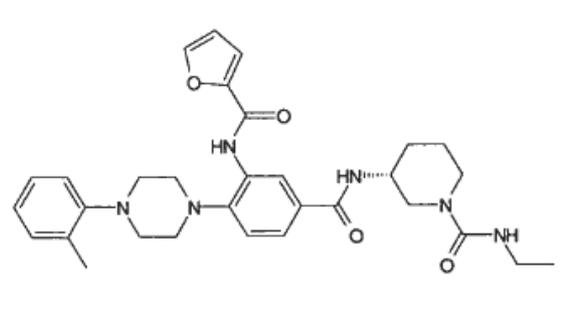
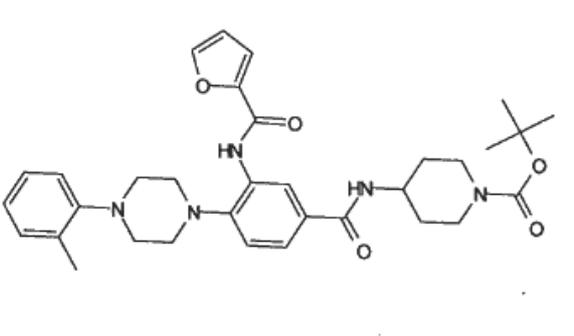
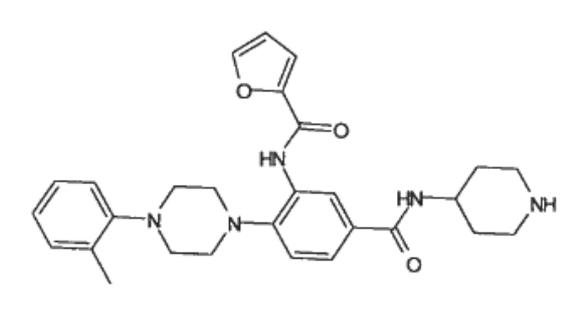
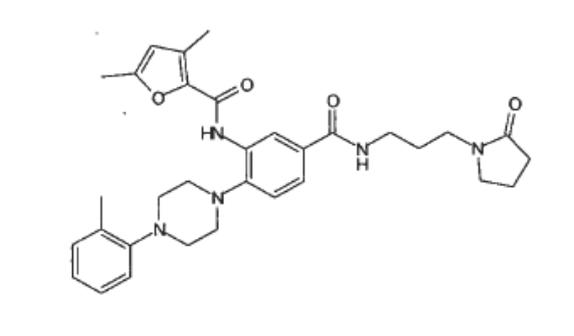
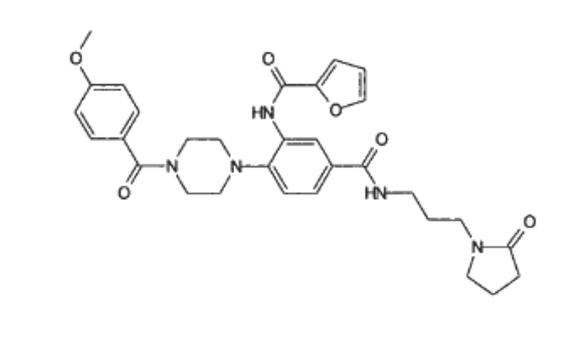
20		++	
21		22%	
22		+	
24		+	
25		+	

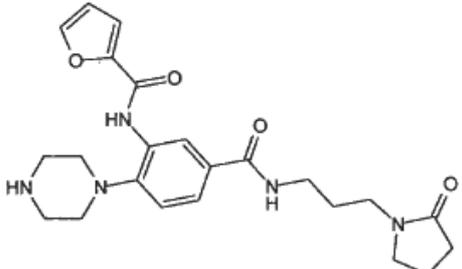
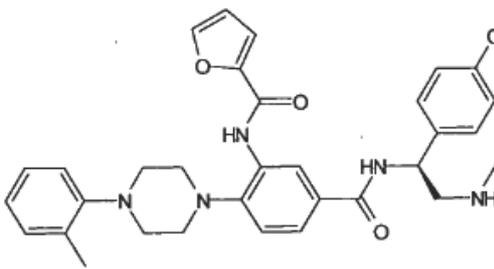
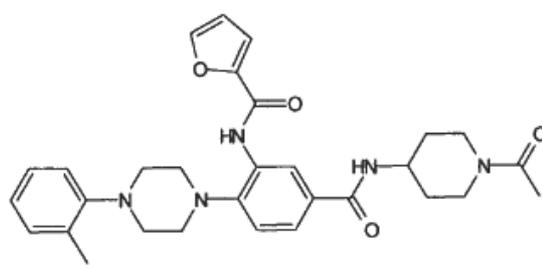
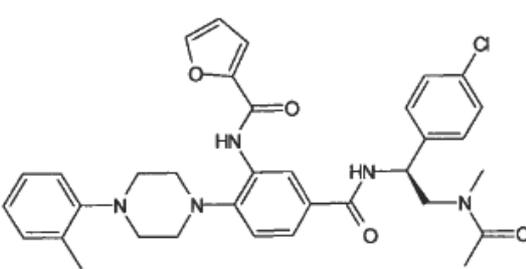
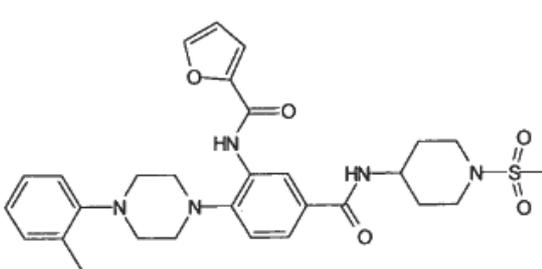
26		+	
27		++	+
28		+	
29		++	
30		+	

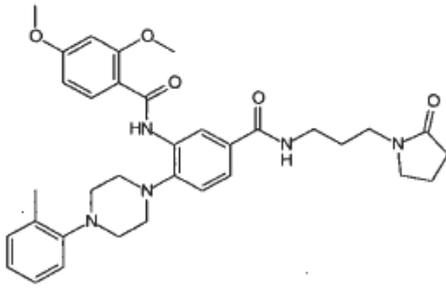
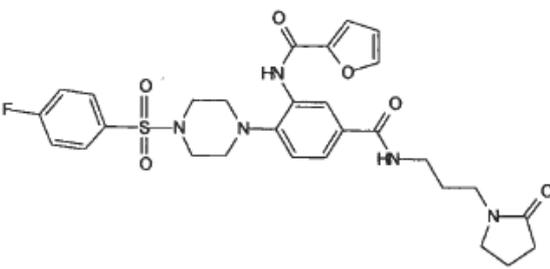
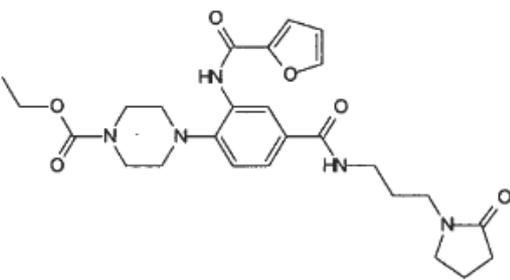
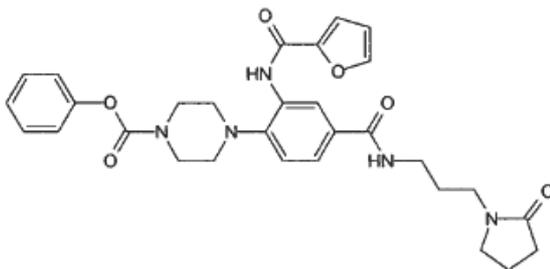
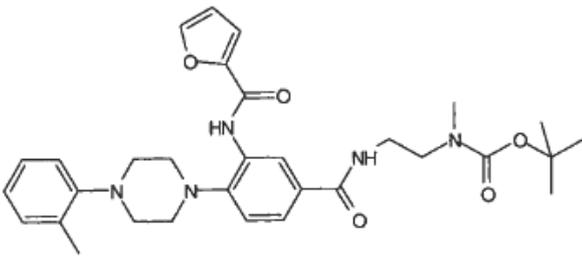
31		++	++
32			
33		+	
34		+	
35		++	+

36			
37		++	++
38		37%	
39		15%	
40		40%	

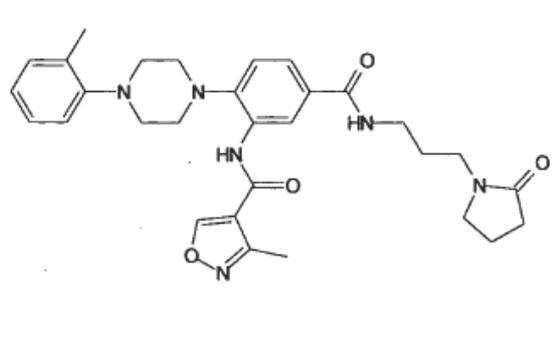
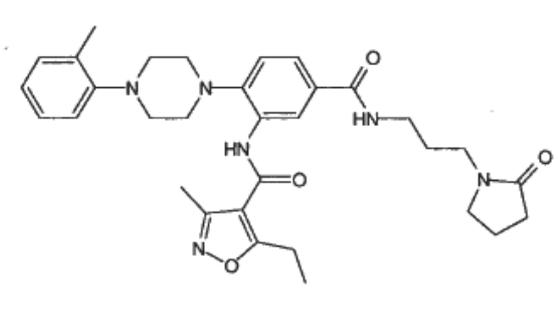
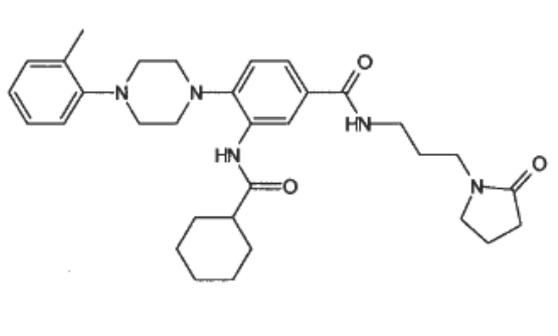
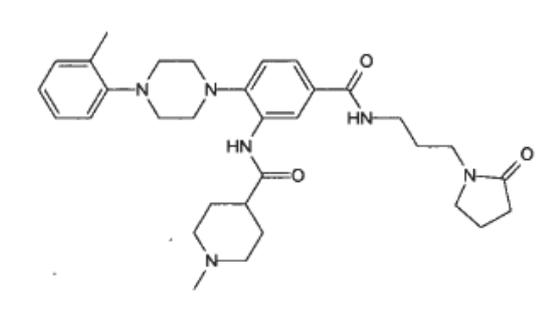
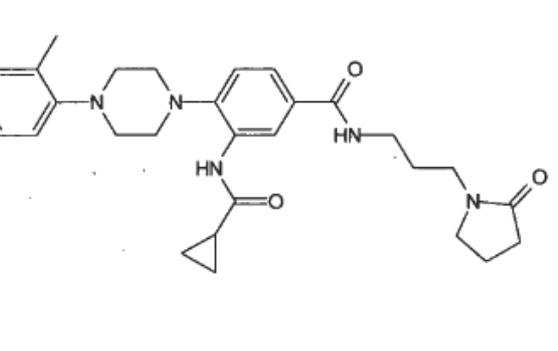
41		+	
42		++	
43		44%	
44		44%	
47			

<p>48</p>		<p>+</p>	
<p>49</p>		<p>++</p>	
<p>50</p>			
<p>51</p>		<p>39%</p>	
<p>53</p>			

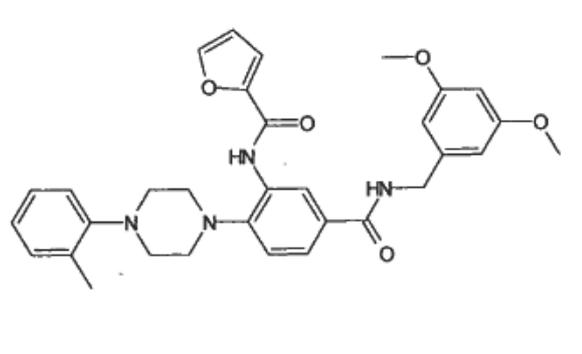
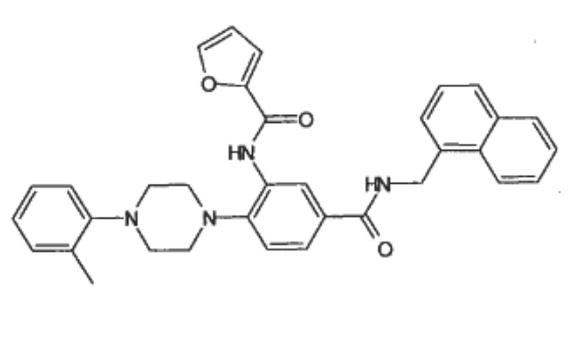
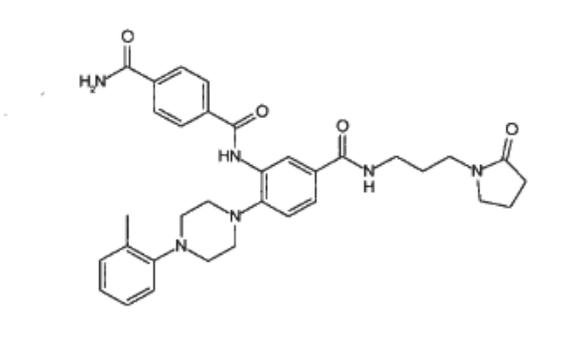
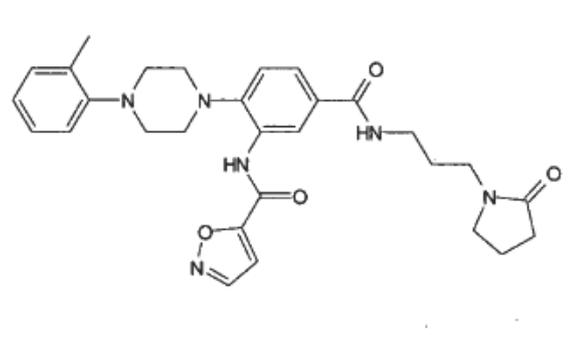
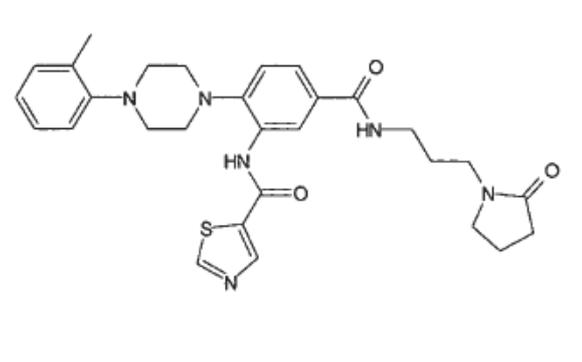
54			
55		+	
56		+	
57		+	
58		++	27%

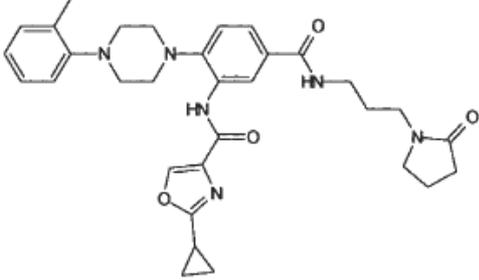
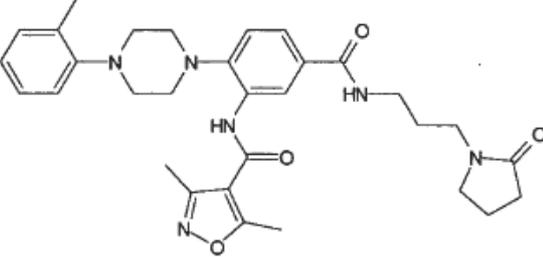
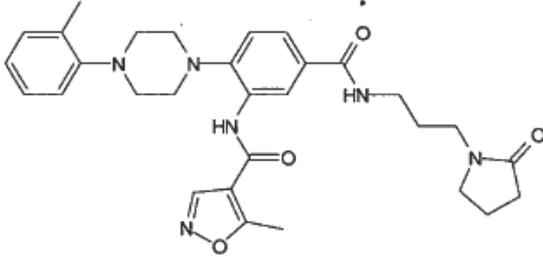
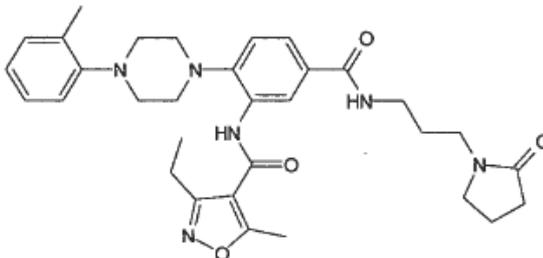
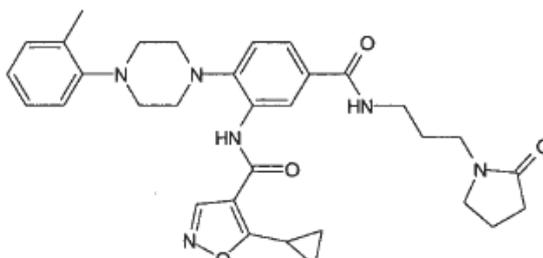
<p>59</p> 		
<p>61</p> 		
<p>62</p> 	<p>42%</p>	
<p>63</p> 		
<p>64</p> 	<p>72%</p>	

<p>65</p>		<p>+</p>	
<p>66</p>			
<p>67</p>		<p>++</p>	
<p>68</p>		<p>+</p>	
<p>69</p>		<p>++</p>	

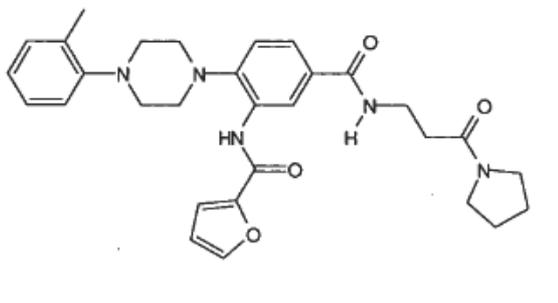
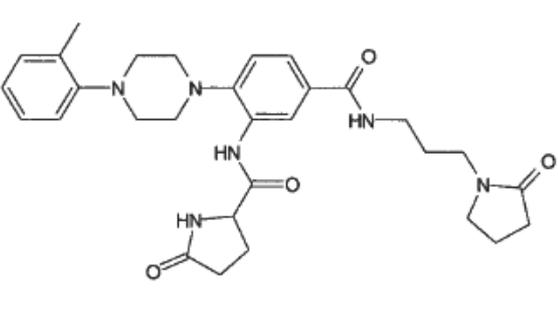
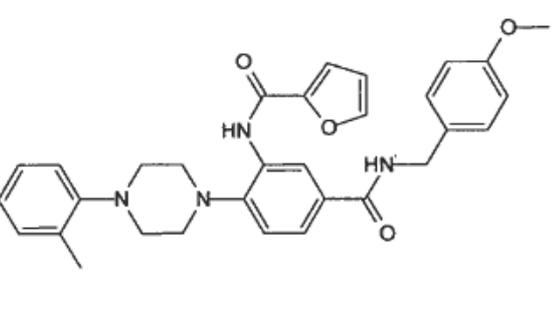
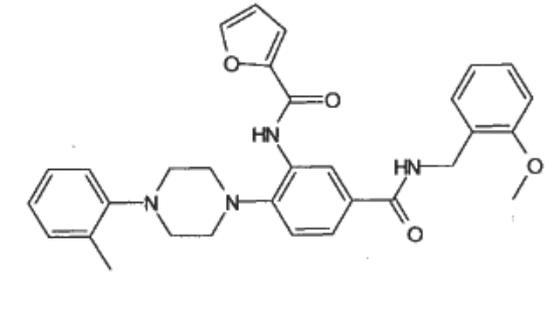
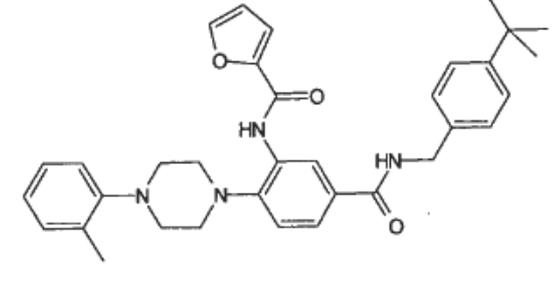
80		22%	
81		11%	
82		+	
83		8%	
84		++	++

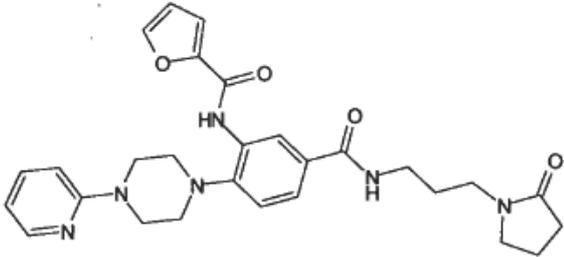
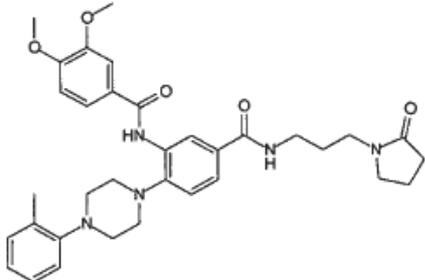
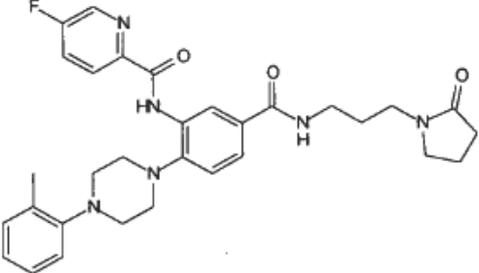
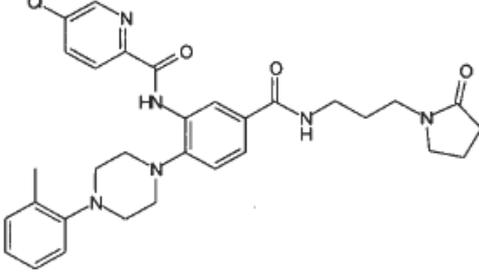
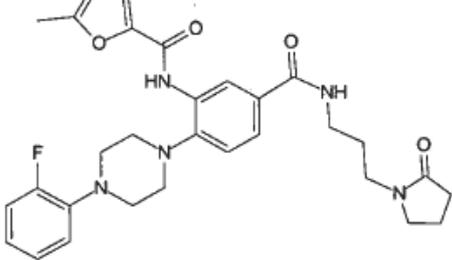
90		++	
91		+	
92		+	
93		++	
94		48%	

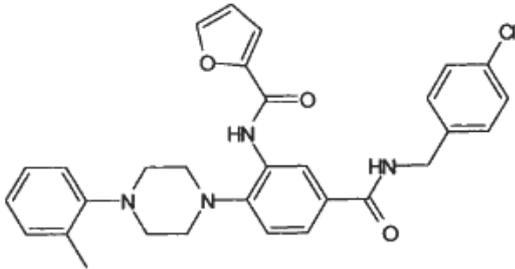
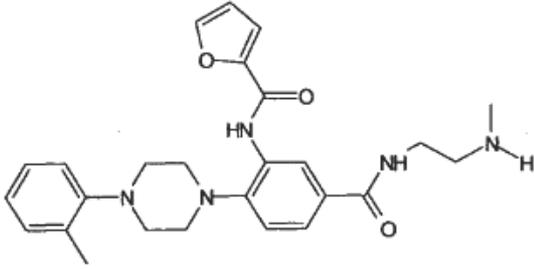
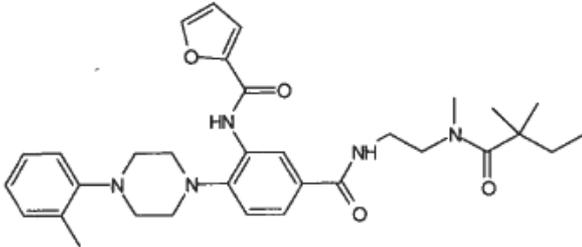
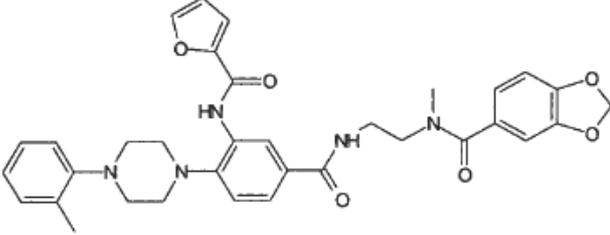
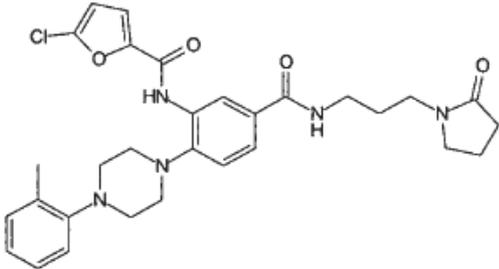
<p>95</p>		<p>++</p>	
<p>96</p>		<p>0</p>	
<p>97</p>			
<p>98</p>		<p>+</p>	
<p>99</p>		<p>35%</p>	

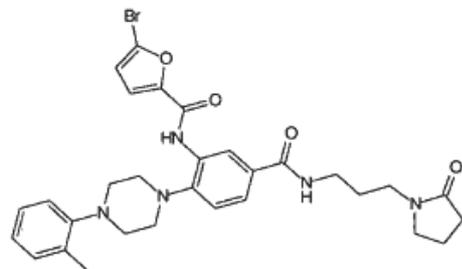
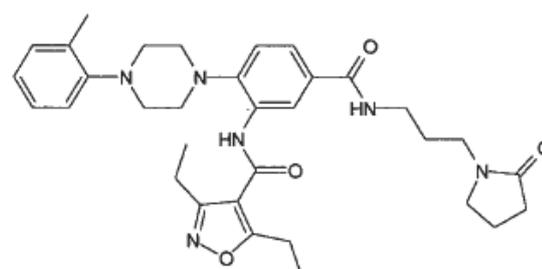
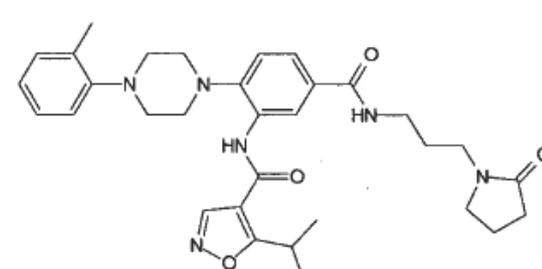
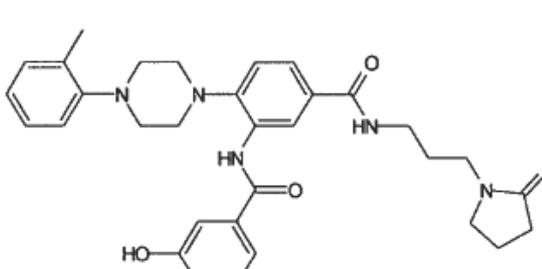
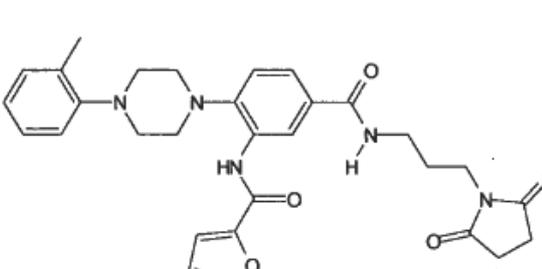
<p>105</p>		<p>+++</p>	<p>++</p>
<p>106</p>		<p>33%</p>	
<p>107</p>		<p>15%</p>	
<p>108</p>			
<p>109</p>		<p>10%</p>	

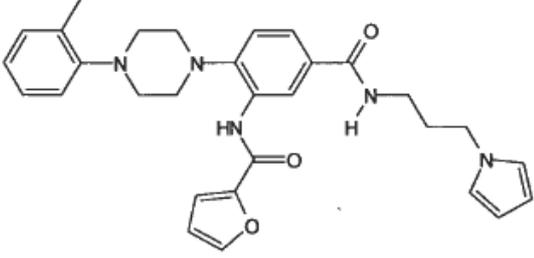
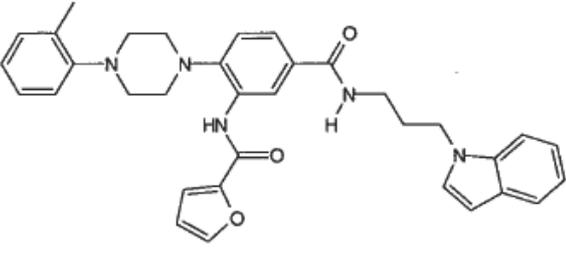
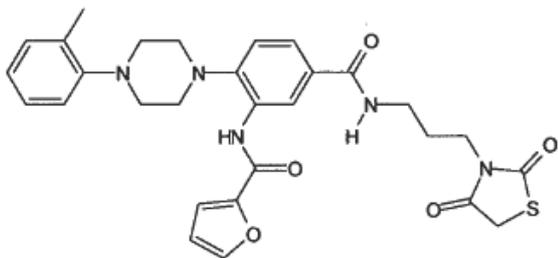
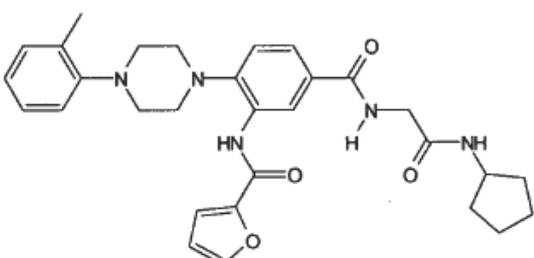
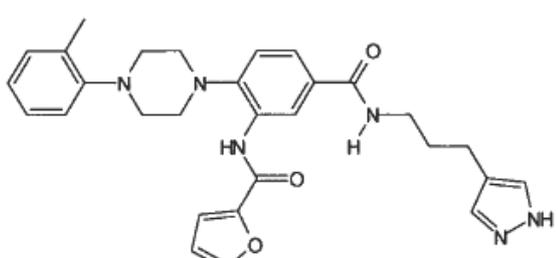
110		+	
111		+	
112		21%	
113			
114		40%	

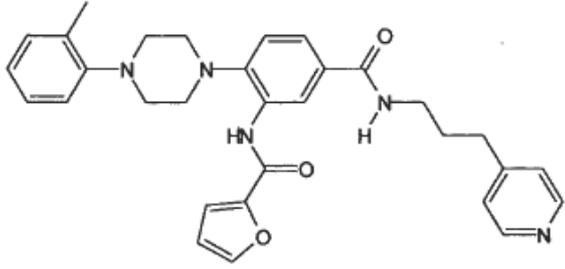
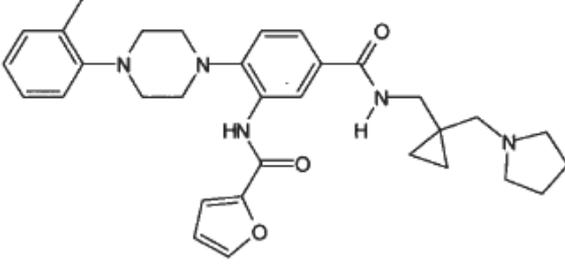
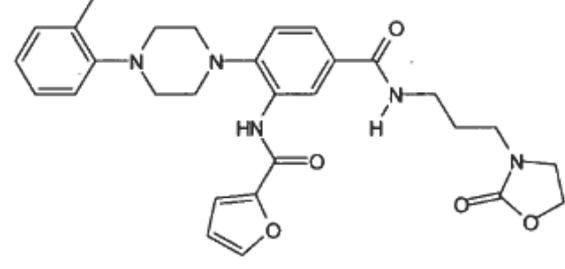
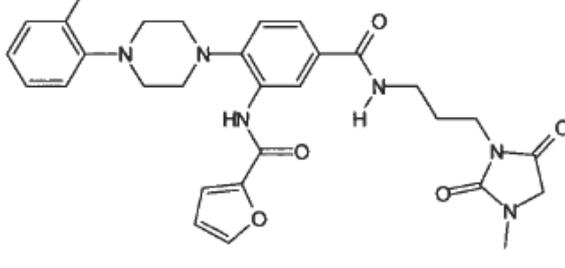
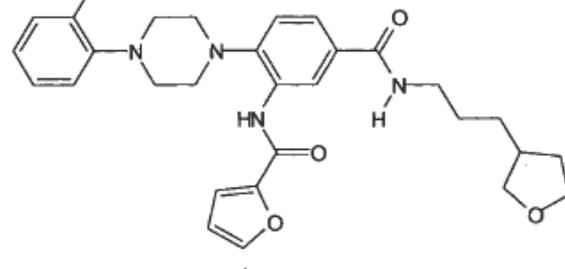
<p>120</p>		<p>++</p>	
<p>121</p>			
<p>122</p>		<p>24%</p>	
<p>124</p>		<p>82%</p>	
<p>125</p>			

<p>126</p> 	<p>33%</p>	
<p>127</p> 	<p>33%</p>	
<p>128</p> 	<p>++</p>	<p>++</p>
<p>129</p> 	<p>++</p>	
<p>130</p> 	<p>+</p>	

<p>131</p>		<p>++</p>	
<p>132</p>		<p>+</p>	
<p>133</p>		<p>++</p>	
<p>134</p>		<p>+</p>	
<p>135</p>		<p>++</p>	<p>++</p>

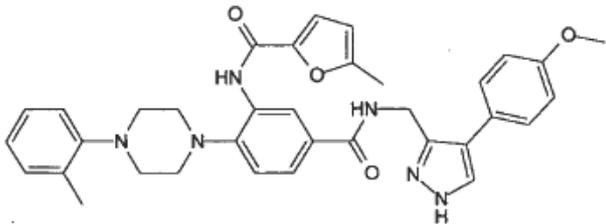
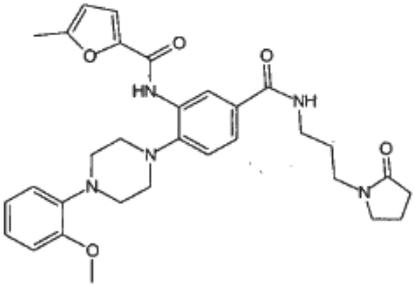
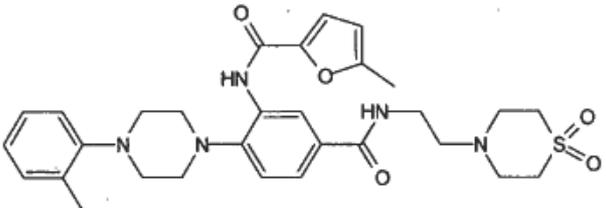
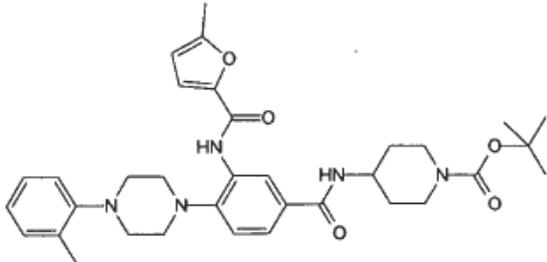
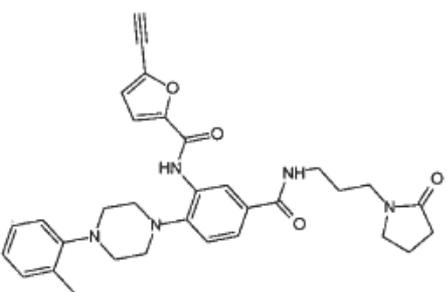
<p>143</p> 	<p>++</p>	<p>++</p>
<p>144</p> 		
<p>145</p> 	<p>16%</p>	
<p>146</p> 	<p>0</p>	
<p>147</p> 	<p>++</p>	<p>++</p>

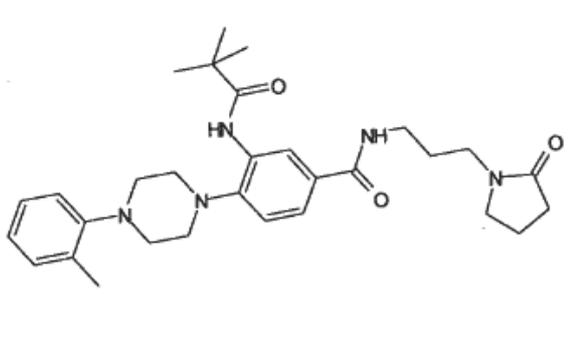
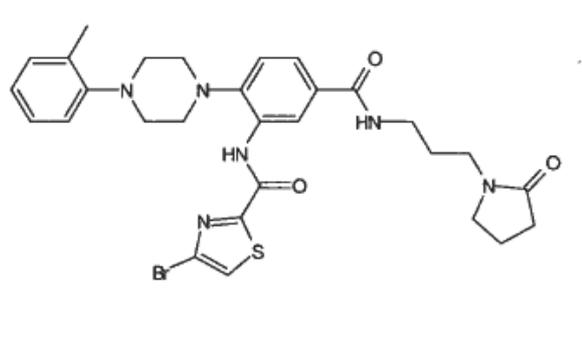
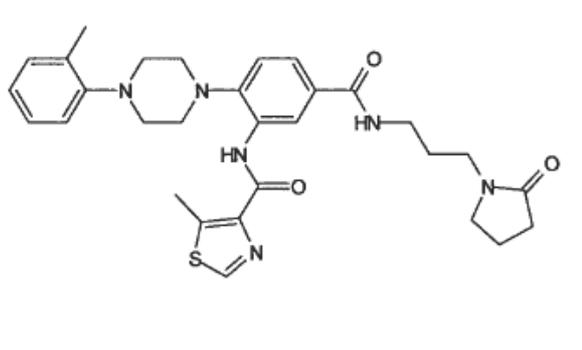
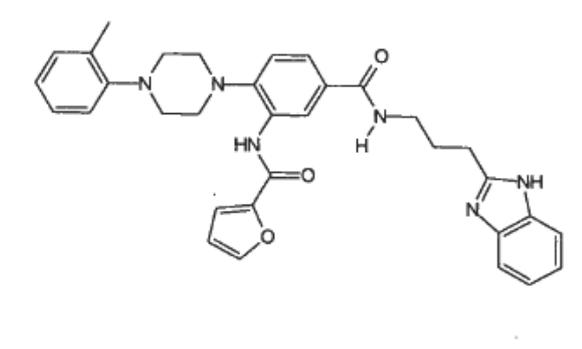
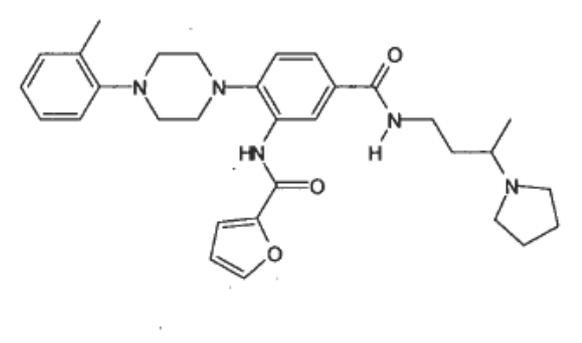
<p>148</p> 	<p>++</p>	
<p>149</p> 	<p>24%</p>	
<p>150</p> 	<p>++</p>	<p>++</p>
<p>151</p> 	<p>++</p>	
<p>152</p> 	<p>++</p>	<p>+++</p>

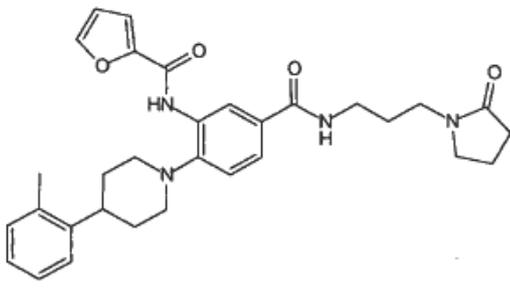
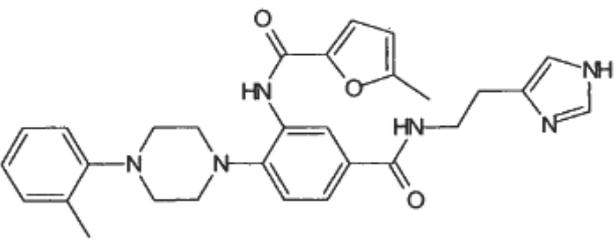
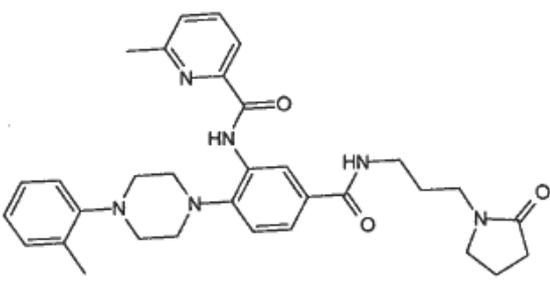
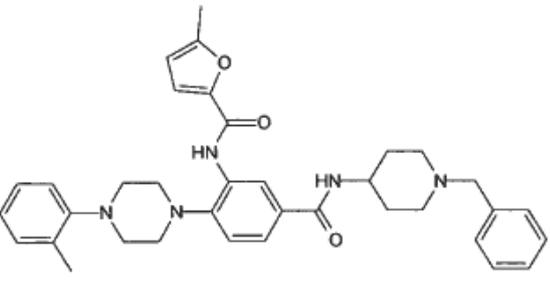
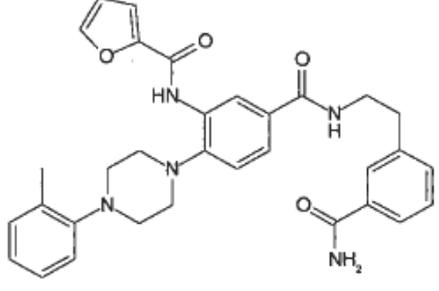
153		++	
154		+	
155		++	+
156		++	
158		+++	++

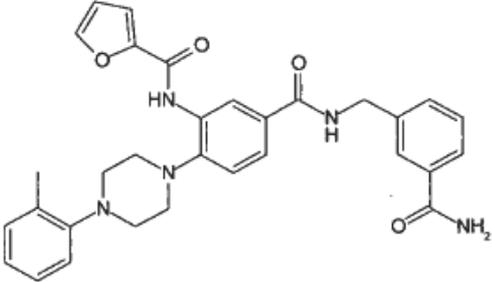
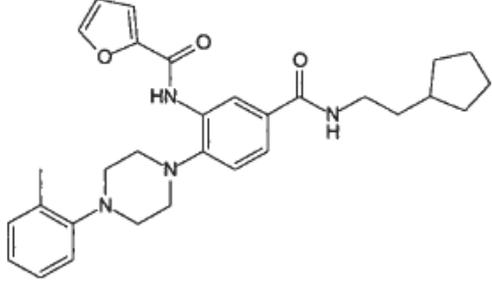
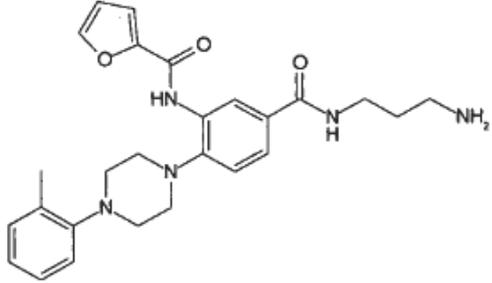
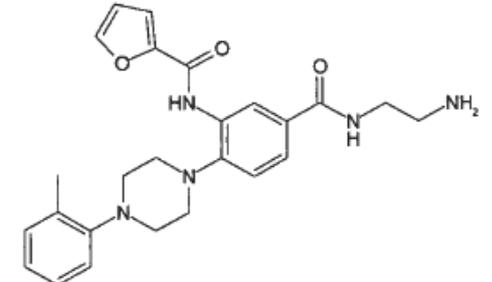
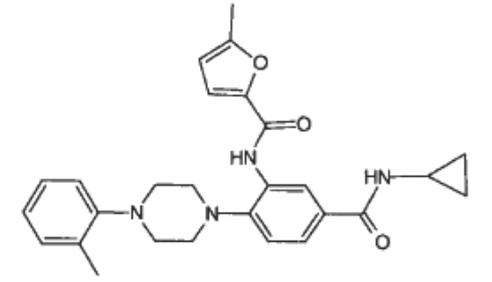
160		+	
161		++	
162		++	
163		8%	
164		+	

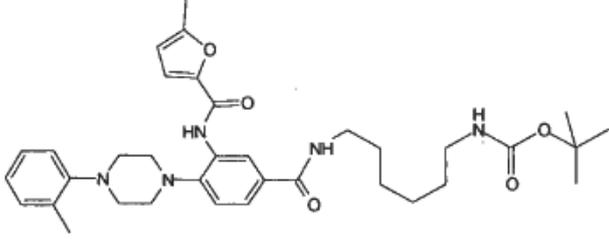
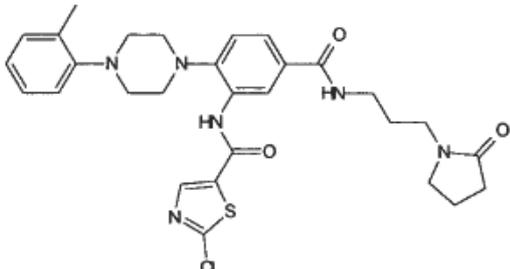
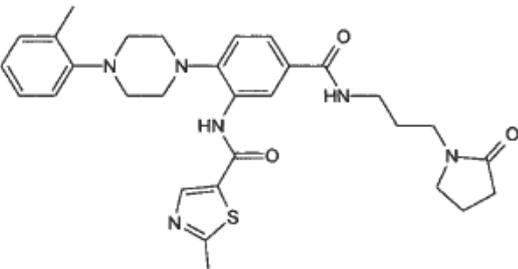
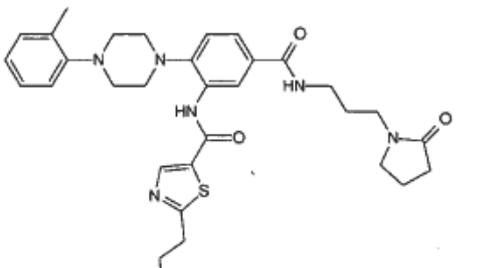
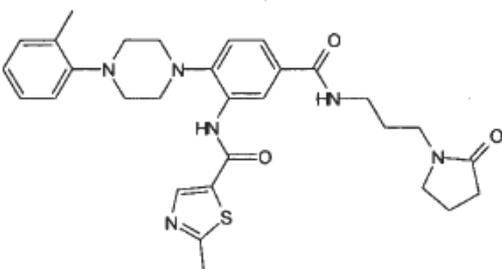
165		0	
166		20%	
167		+	
170		32%	
171		+	

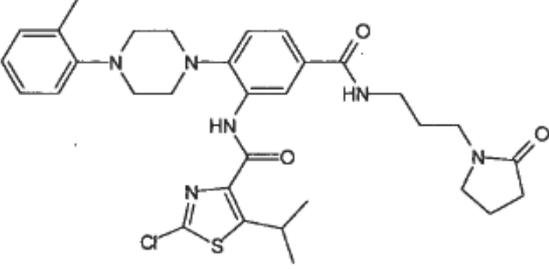
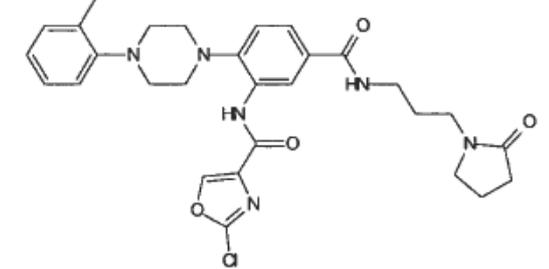
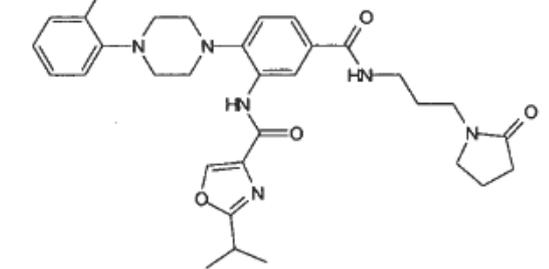
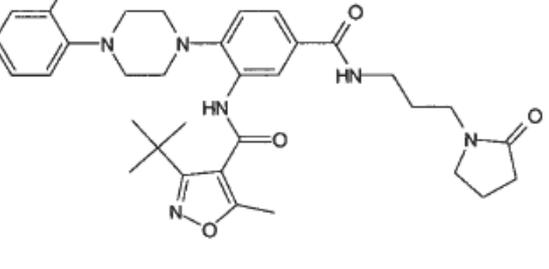
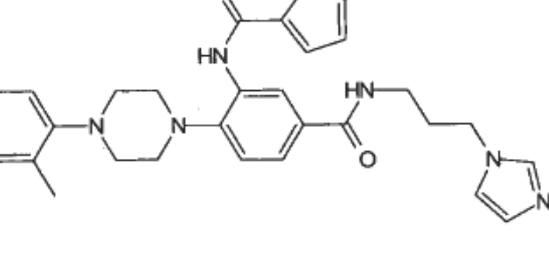
<p>172</p> 		
<p>173</p> 		
<p>174</p> 		
<p>175</p> 		
<p>176</p> 		

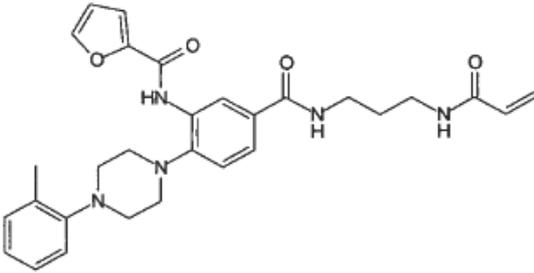
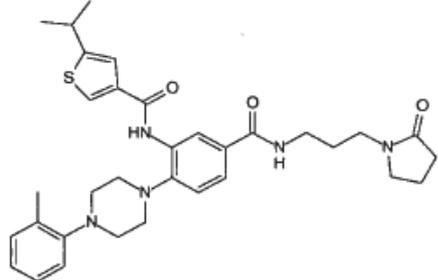
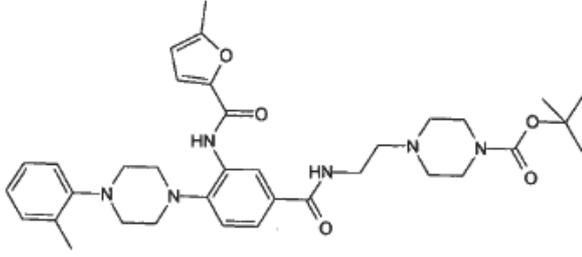
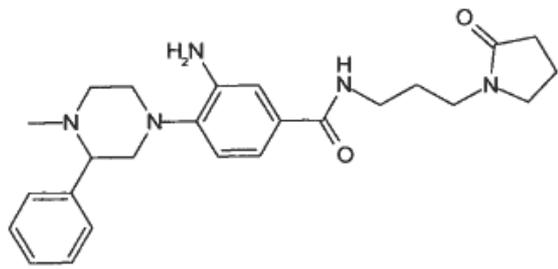
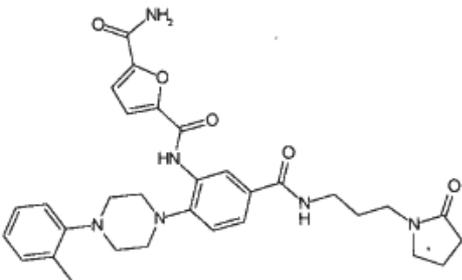
<p>177</p>			
<p>178</p>			
<p>179</p>			
<p>180</p>			
<p>181</p>			

<p>184</p> 		
<p>185</p> 	<p>+</p>	
<p>186</p> 	<p>+</p>	
<p>187</p> 		
<p>188</p> 	<p>++</p>	<p>++</p>

189		+++	++
190		++	
192		++	
193		+	
195		+	

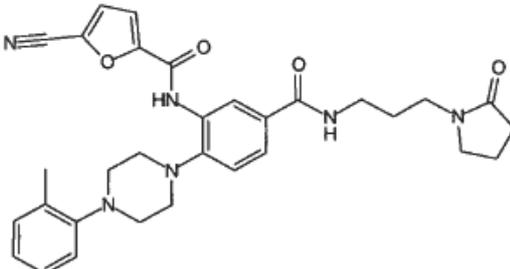
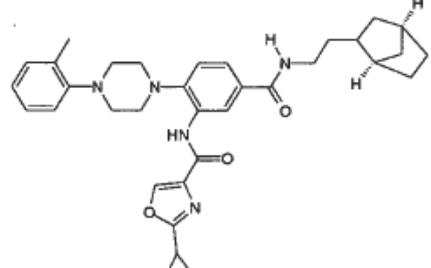
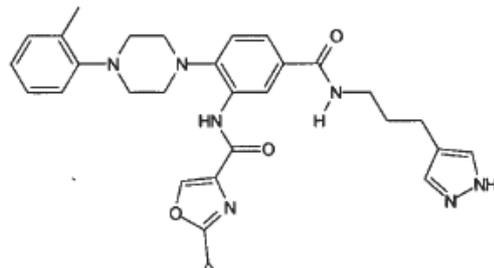
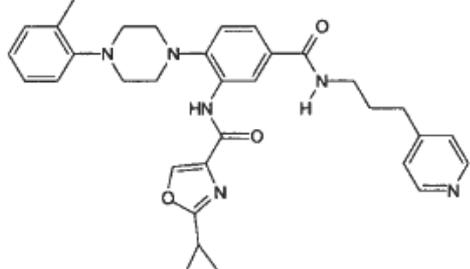
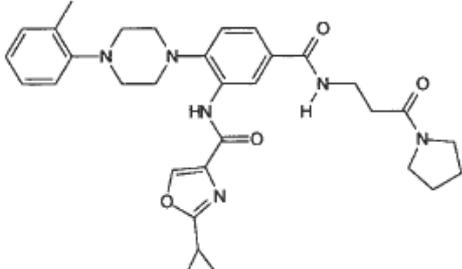
			
196		22%	
			
197		+	
			
198		++	
			
199			
			
200		+	

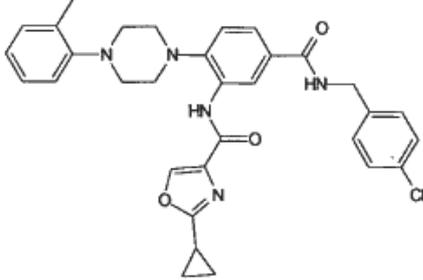
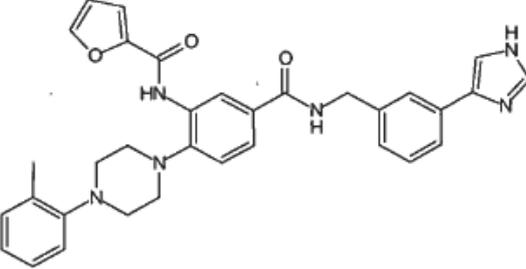
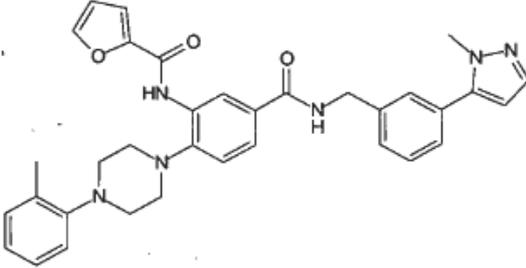
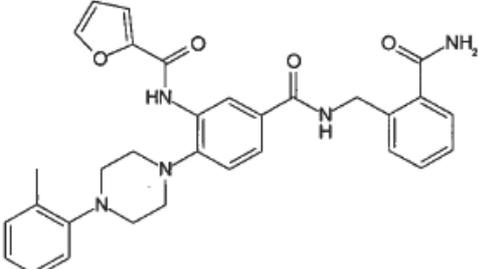
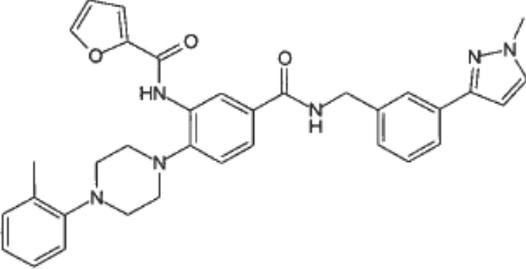
206			
207		++	++
208		+	
209			
210		+	

<p>212</p>		<p>++</p>	
<p>213</p>		<p>0</p>	
<p>214</p>		<p>+</p>	
<p>215</p>			
<p>216</p>		<p>0</p>	

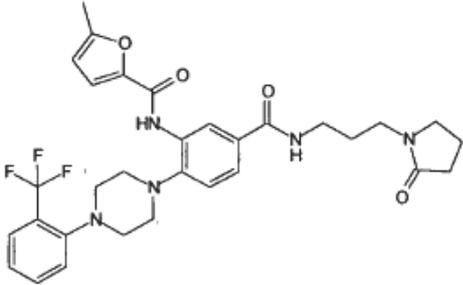
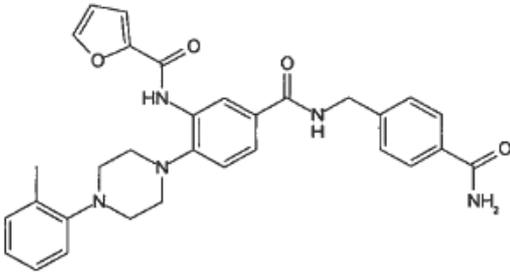
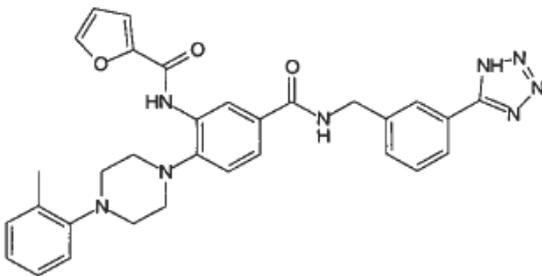
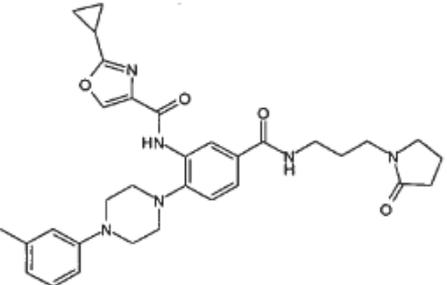
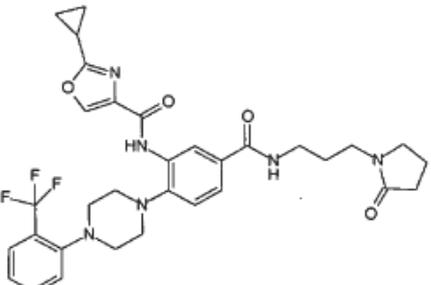
217			
218		++	
220		+	
221		++	
222		++	

223		++	
225		++	
226			
227			
228			

230			
231		++	
232		++	
233		++	
234		+	

235			
236		+	
237		++	
238		++	
240		++	

241		++	177%
242		+	
243		+	
244			
245		12%	

246		+	+
247		+++	
248		+++	
249		+	
250		+	

251			
252		14%	
253		24%	
254		20%	
255		22%	

256		26%	
257		21%	
258		+	
259		++	
260			

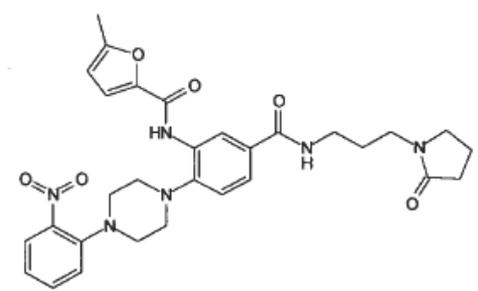
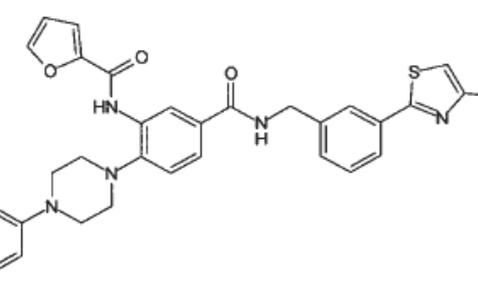
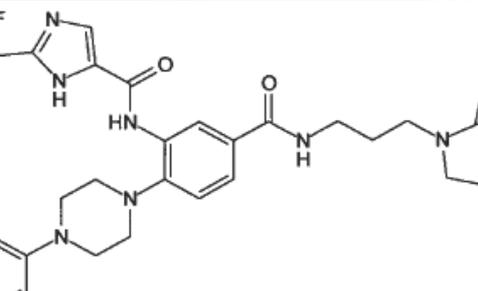
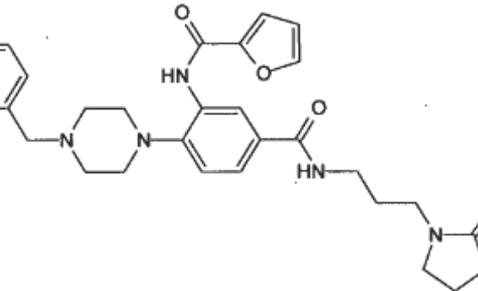
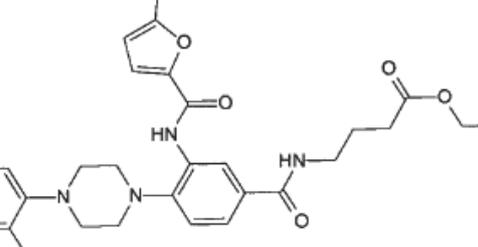
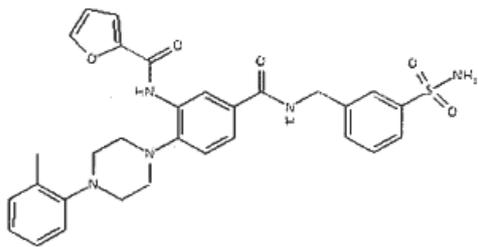
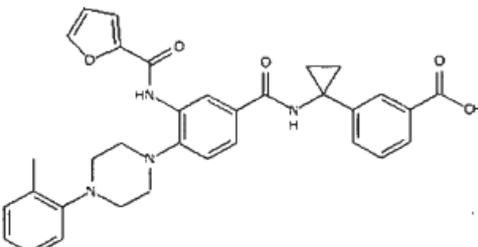
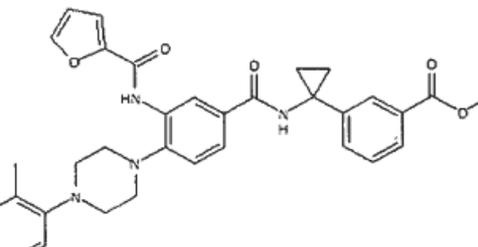
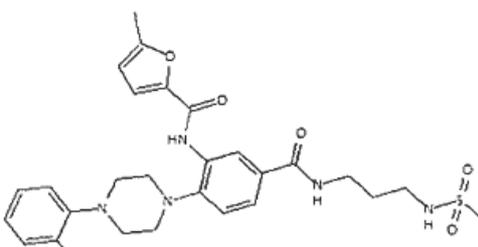
<p>261</p>		<p>+</p>	
<p>262</p>		<p>++</p>	
<p>263</p>			
<p>264</p>			
<p>265</p>			

Tabla 2: Compuestos adicionales de las fórmulas (I-A), (I-B), (I-C)

Ensayo A: Ejemplo 10; Ensayo B: Ejemplo 11.

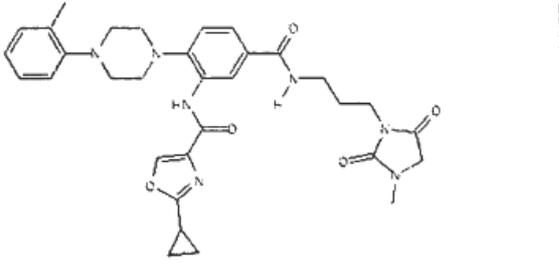
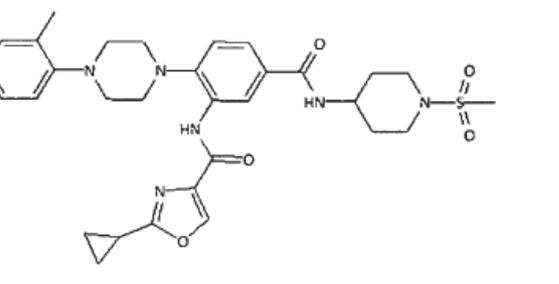
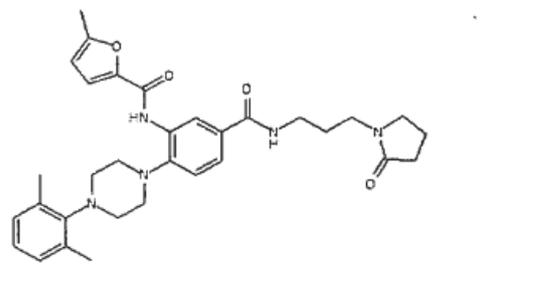
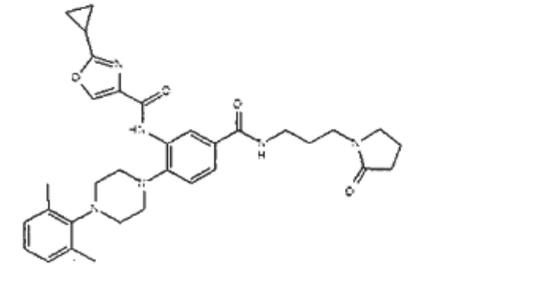
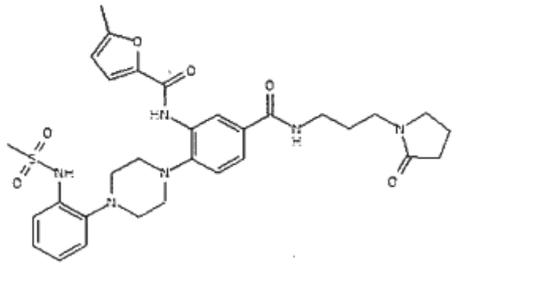
Estructura	Ensayo A		Ensayo B	
	0	> 10 μM	0	> 10 μM
	+	> 1-10 μM	+	> 1-10 μM
	++	0.1-1 μM	++	0.1-1 μM
	+++	< 0.1 μM	+++	< 0.1 μM
	%	at 5 μM	%	at 1.25 μM
266 				
	+++			
267 				
	+			
268 				
269 				

270		++	
271		++	
272		30%	
273		+	
274		++	

275			
276			
277			
278			
279			

286			
287			
288		++	
289		++	
290		++	

291		++	
292		++	
293		++	
294		+	
295		++	

296			
297			
298			
299			
300			

++

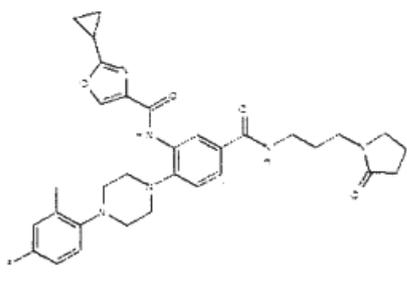
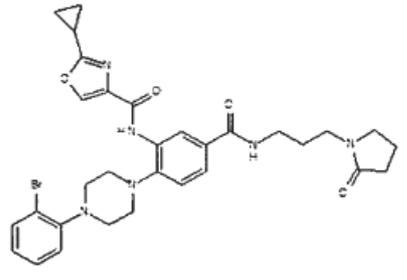
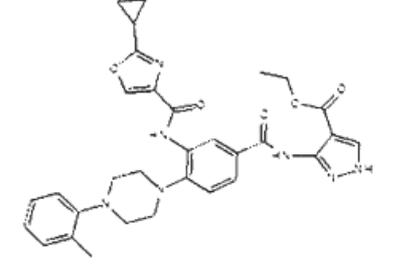
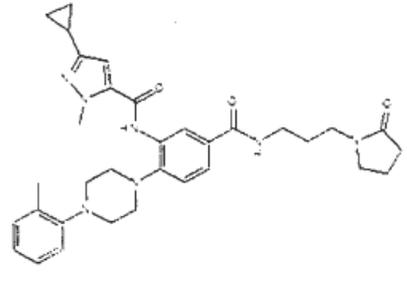
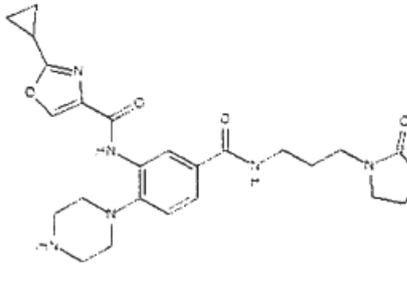
++

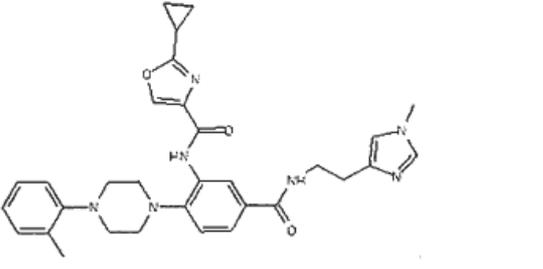
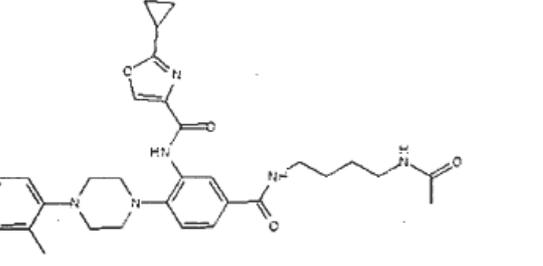
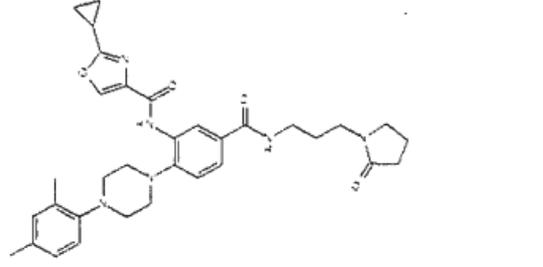
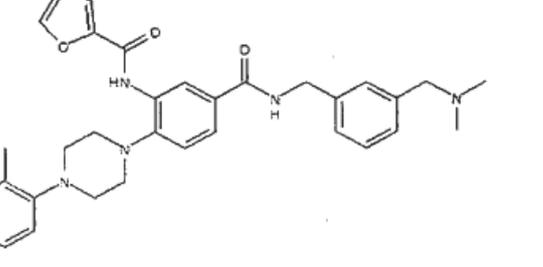
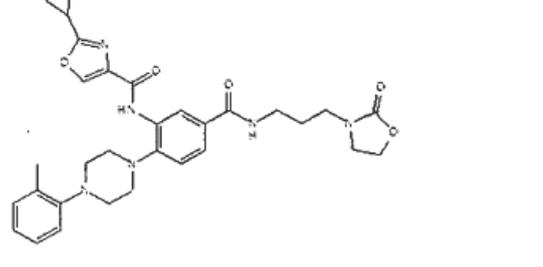
+

+

301		+	
302		+	
303		+	
304		+++	79%
305		+++	

306		++	
307		++	+
308		++	
310		++	
311		++	++

312		++	
313		++	
314		38%	
315		47%	
316			

317		++	
318		++	
319			
320		++	++
321		++	

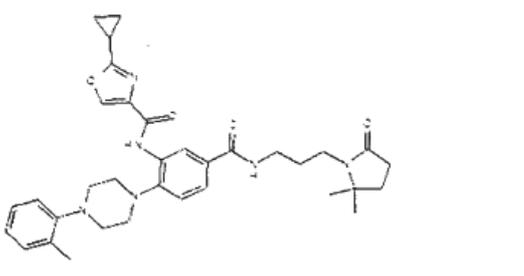
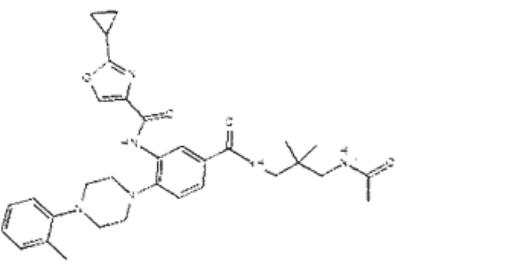
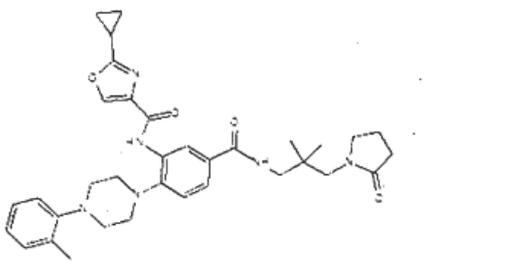
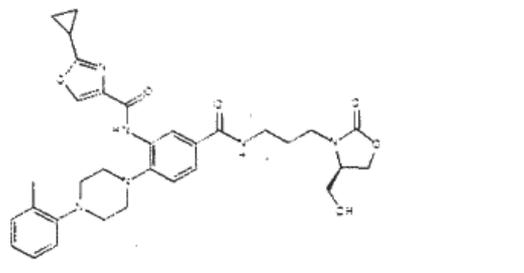
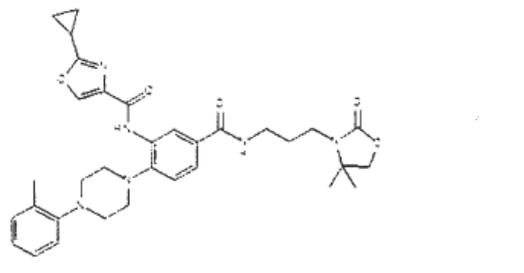
322		++	+
323		++	
324		+	
325		++	
326		0	

327		++	
328			
329			
330		++	
331		+++	

332		++	
333		++	
334		++	
341			
342			

343		+	
344		+	++
345		+	
346		++	
347		0	

348		++	
349		++	+
350		++	
351		++	
352		++	

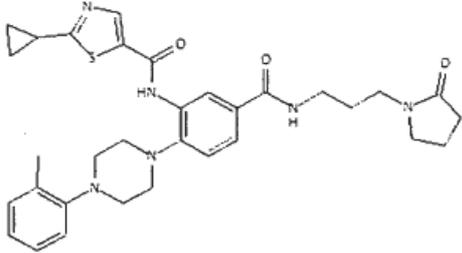
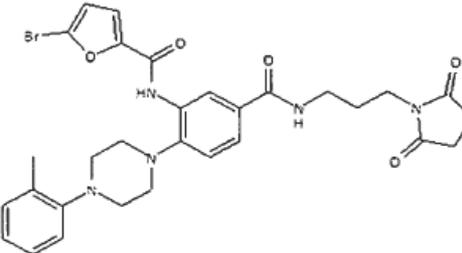
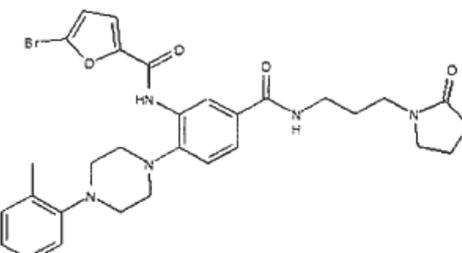
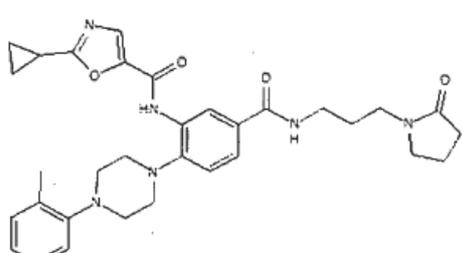
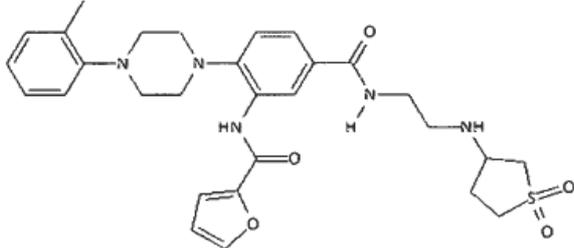
354		++	
355		++	
356		++	
357		++	
358		++	

359		++	
360		+++	
361		+	
362		++	
363		++	

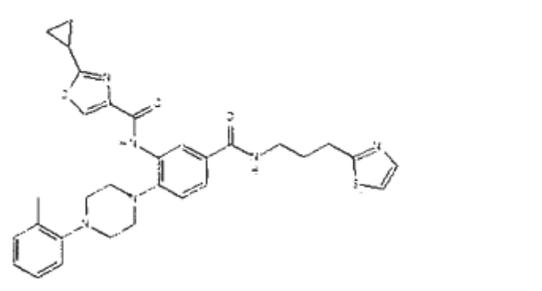
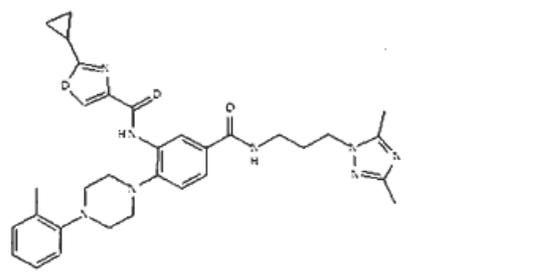
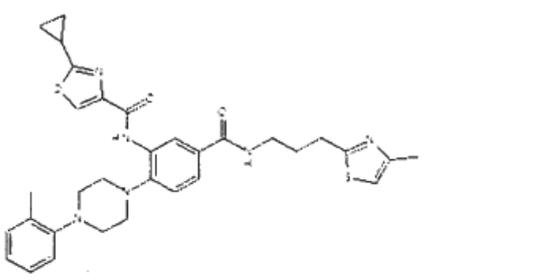
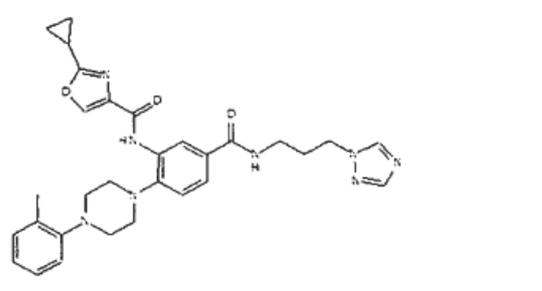
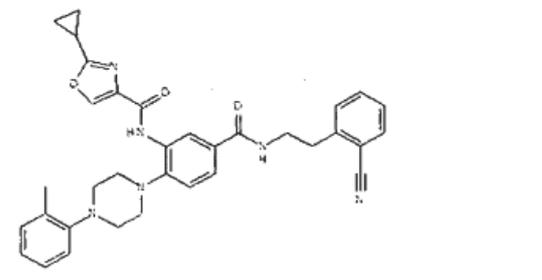
364		++	
366		++	
367		++	
368		++	
369		+	

370		+	
371		++	
372		++	
373		+	
374		++	

375			
376			
377			
379			
382			

383		++	
384		++	
385		++	
386		++	
387		++	

388		+++	
389		0	
390		++	
391		++	
392		+++	++

393		++	
394		++	50%
395		++	
396		++	
397		++	

398		++	
402		++	
403		+	
404		+	
406		++	

408		++	
409		0	
410		++	+
411		++	
412		+	

413			
415			
416			
417			
418			

419		0	
420		0	
421		0	
422		0	
423		0	

424		++	
425		++	
426		++	
427		++	
428		0	

429		++	
430		++	
431		0	
432		+	
433		++	

434			
435			
436			
437			
438			

439		+++	
440		++	
441		+++	
442		++	
443		++	

444		++	
445		+++	
446		++	
447		++	
448		++	

449		++	
451		++	
452		+	
453		++	
454		++	

455		++	
456		++	
457		+	
458			
460		++	

461		++	
462		+	
463		++	
464		+	
465		++	

466			
467			
468			
469			
470			

471		++	
472		++	
473		++	
474		+++	
475		0	

476			
477		+++	
478		+++	
479		++	
480	<p data-bbox="703 1563 778 1597">2 HCl</p>	+++	

481		++	
482		+	
483		+	
484		++	
485		++	

486		+	
487		+	
488			
489		+	
490		+++	

491		++	
492		++	
493		++	
494		++	
495		++	

496		++	
497		+	
498			
499		++	
500		++	

501			
502			
503			
504			
505			

506			
507		++	
508			
509			
510		+++	+

511		++	
512		+++	
513		+	
514		48%	
515		+++	

516		++	
517		++	
518		++	
519		++	
520			

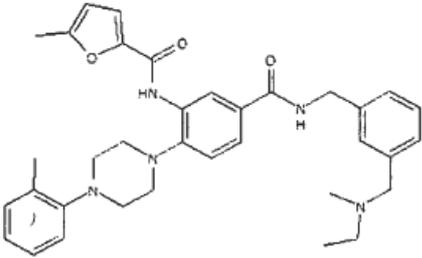
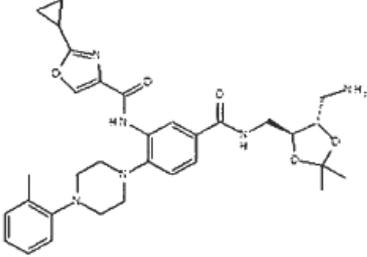
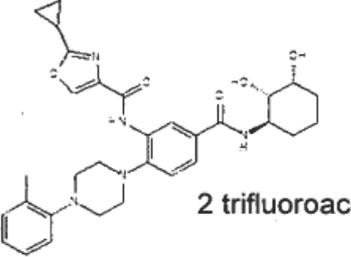
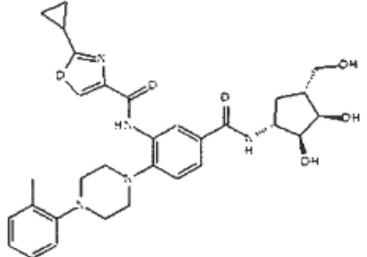
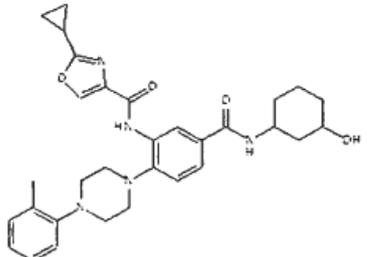
521		++	
522		+	
523		++	++
524		++	
525		++	

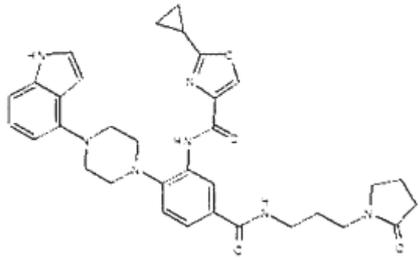
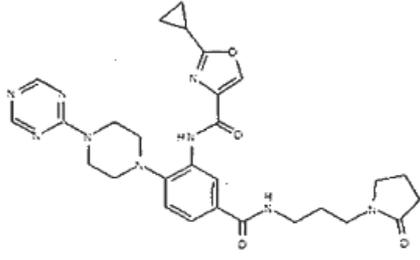
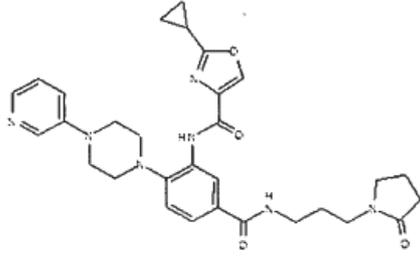
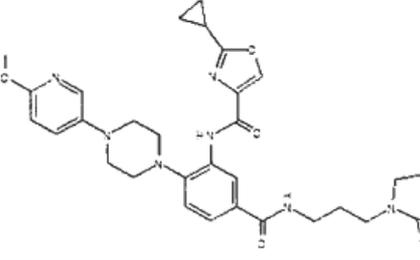
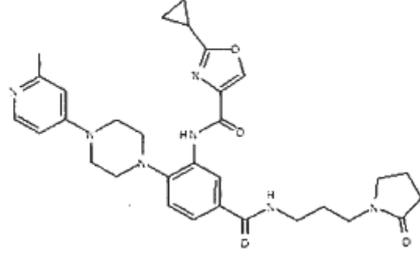
526		++	0
527		++	
528		+	
529		++	+
530		+	

531			
532		0	
533		+	
534			
535		++	

536			
537			
538			
539			
540			

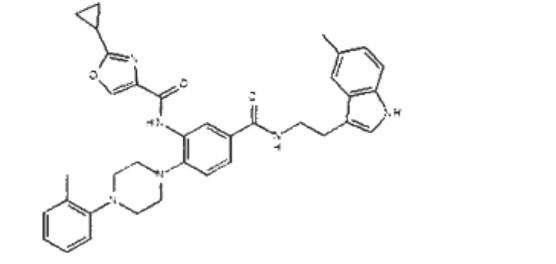
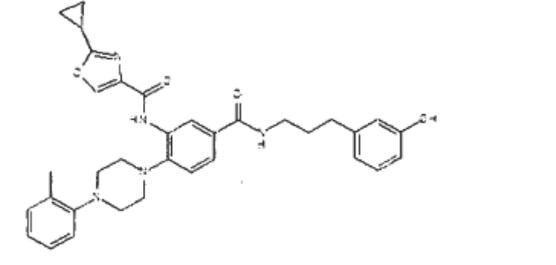
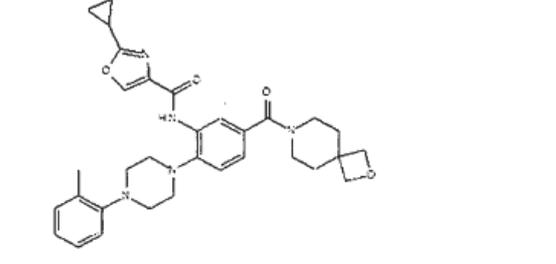
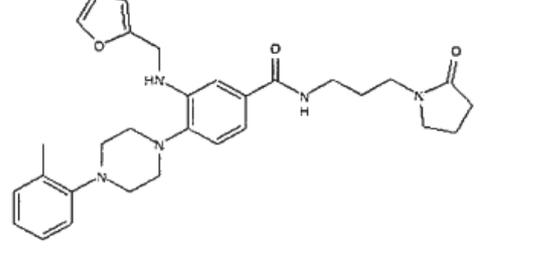
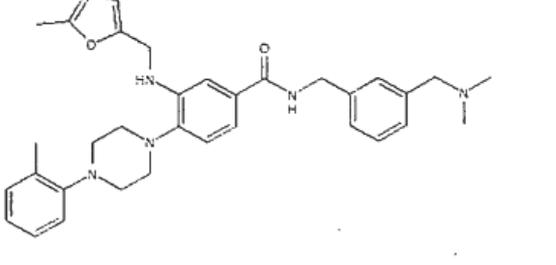
542		++	
543		+	
544		+	
545		+	
546		+	

547			
549			
550	 <p data-bbox="600 1059 823 1093">2 trifluoroacetato</p>		
551			
552			

553		++	
554		40%	
555		+	
556			
557			

558			
559			
560			
561		+	
562		++	

564		++	
565		++	
566		++	
567		++	
568		++	

569		+	
570		++	
571		++	
572		+++	
573		+	

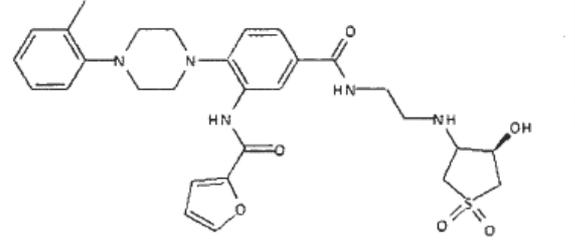
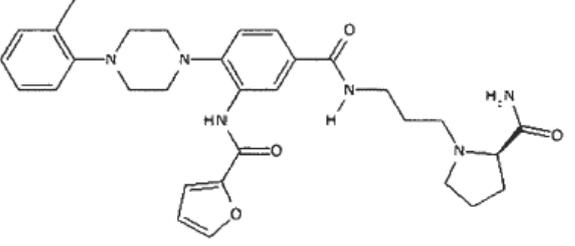
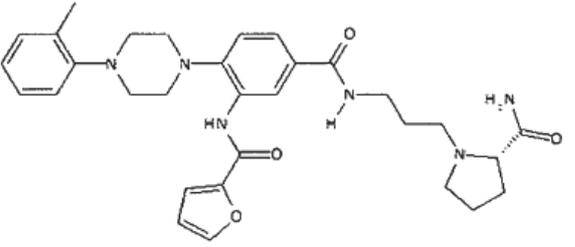
574		++	
575		+++	
576		+++	
578		+++	
579		++	

580		++	
581		++	
582		++	
583		+	
584		+	

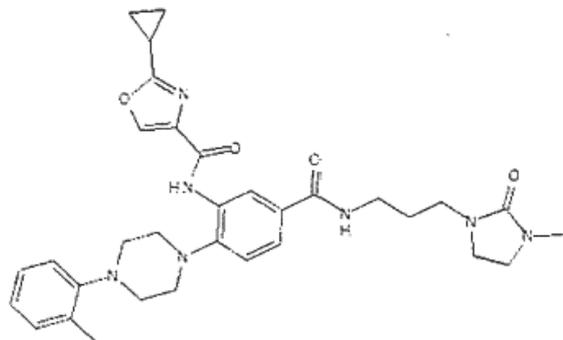
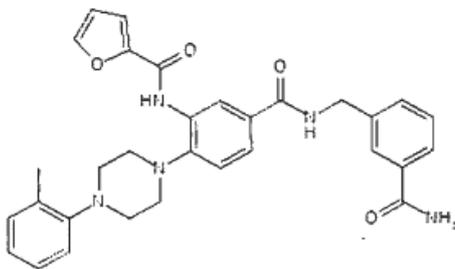
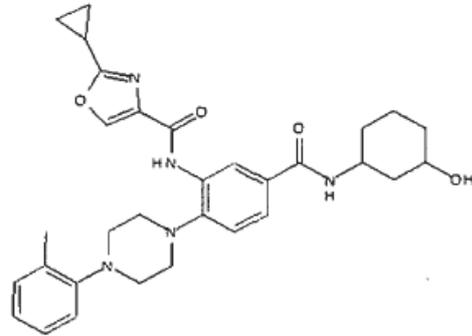
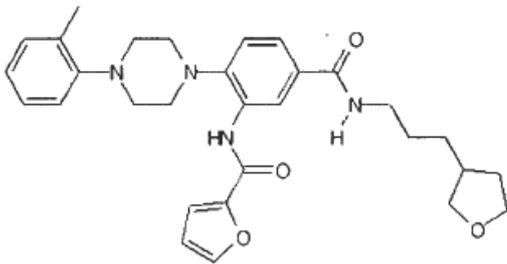
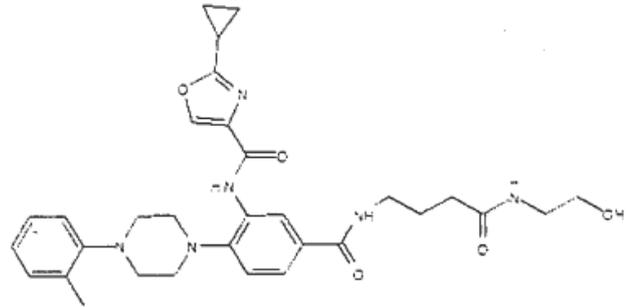
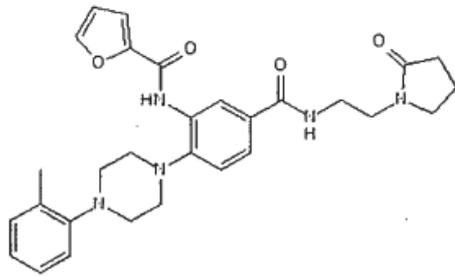
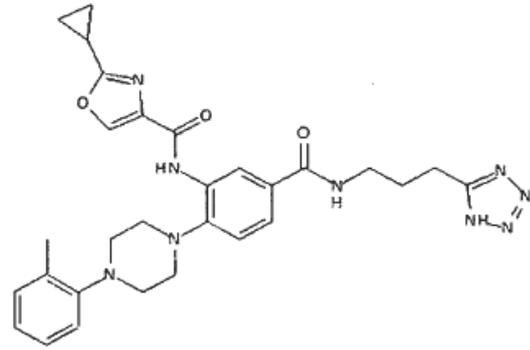
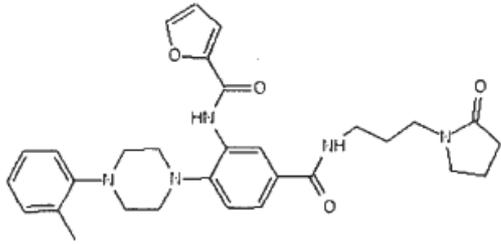
585		+++	•
588		++	
589		++	
595		+	
596		+	

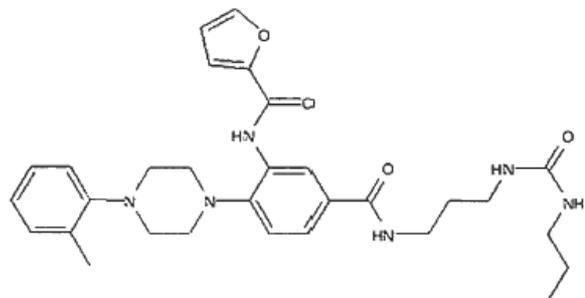
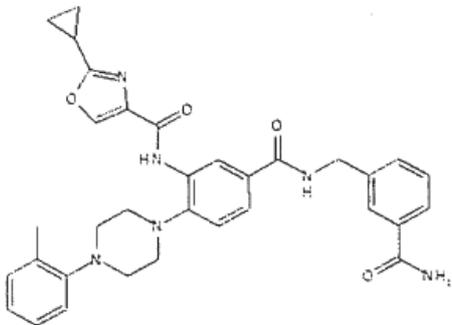
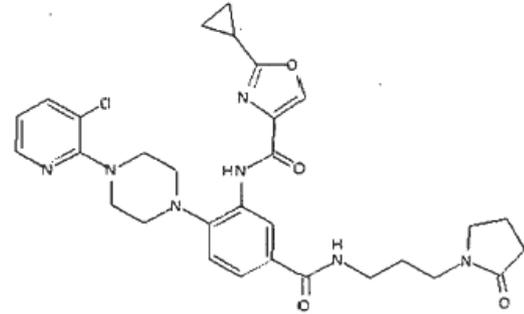
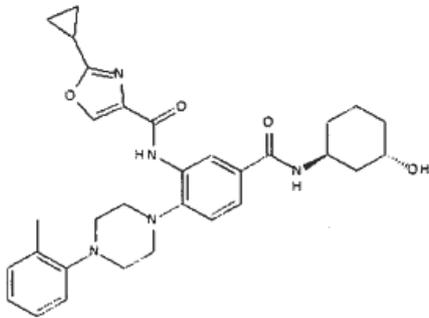
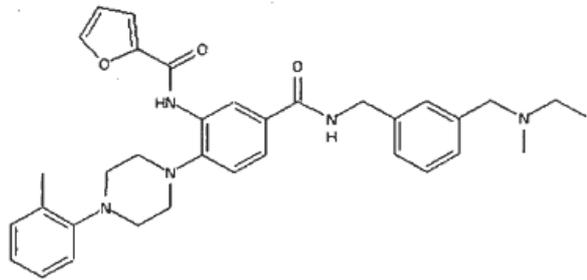
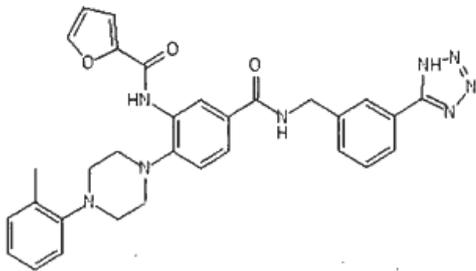
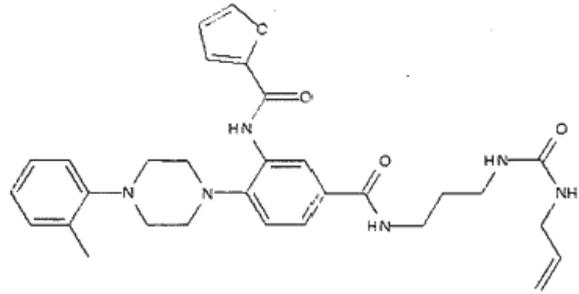
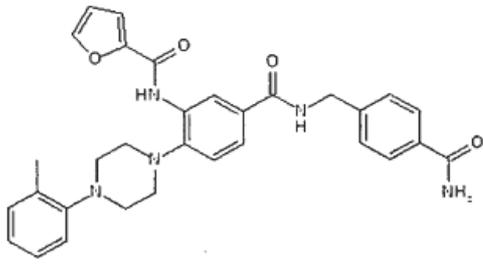
597		0	
598		+	
599		0	
600			
601		++	+

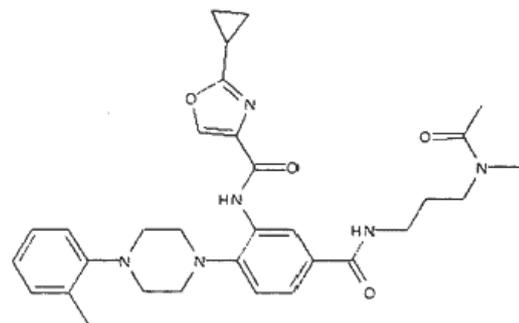
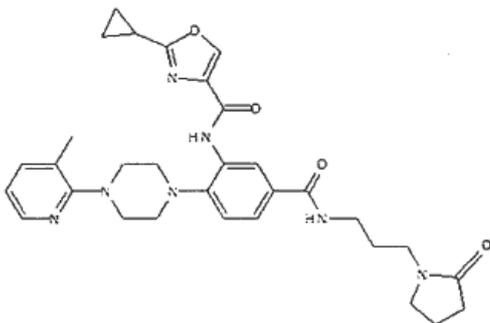
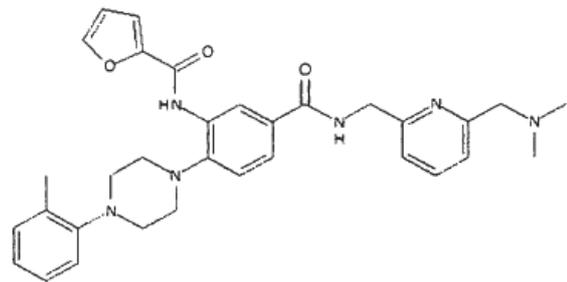
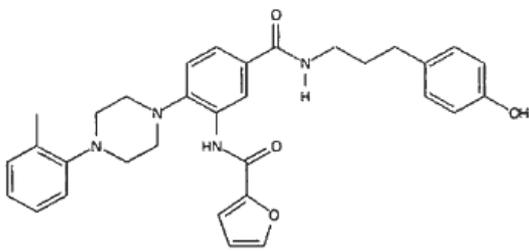
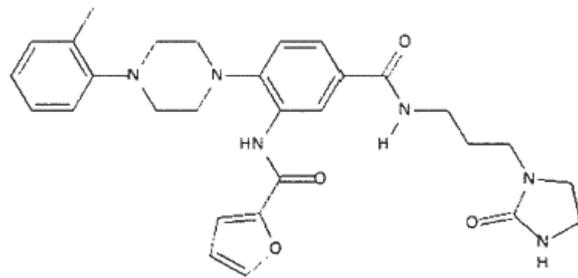
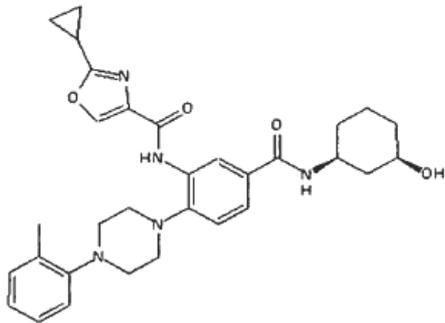
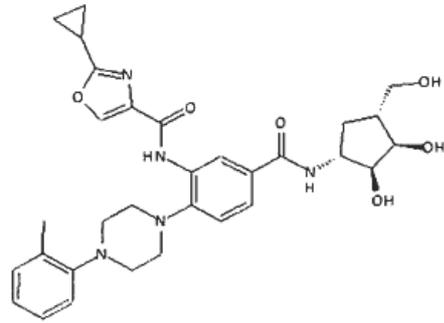
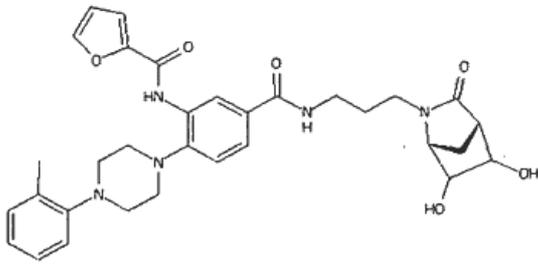
602		++	
603			
604			
605		+	
606		++	

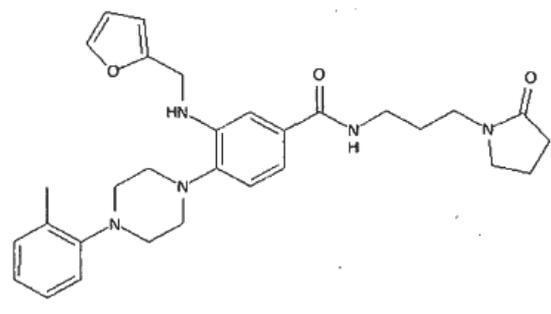
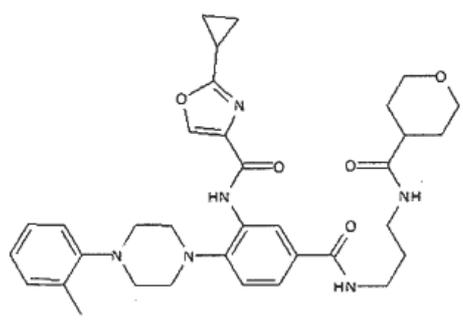
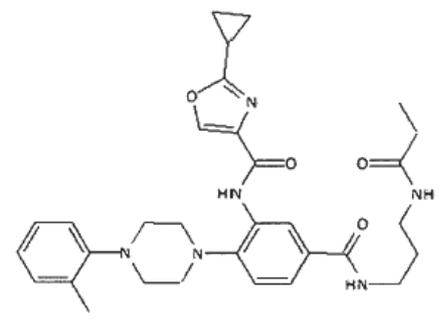
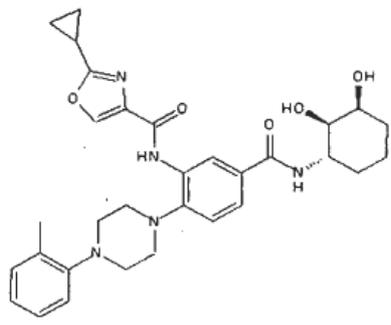
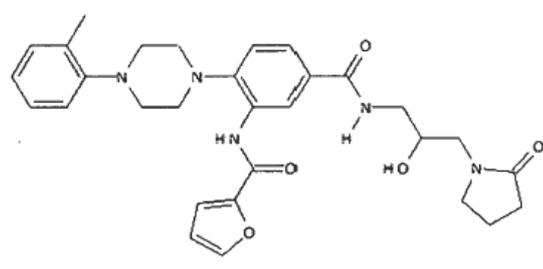
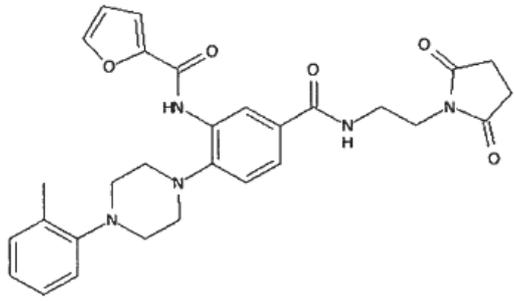
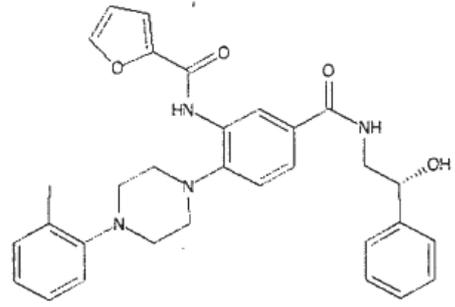
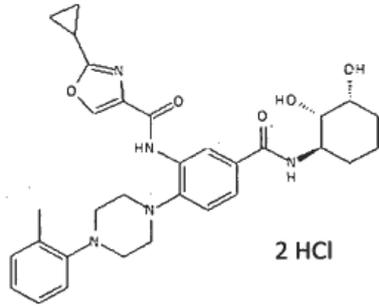
607		++	
608		++	
609		++	

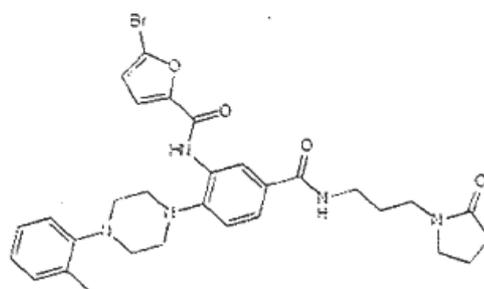
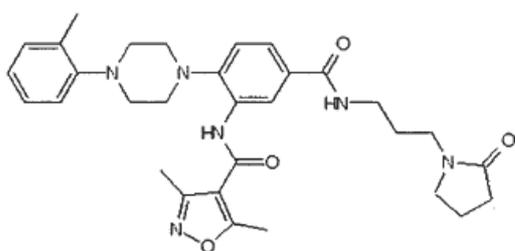
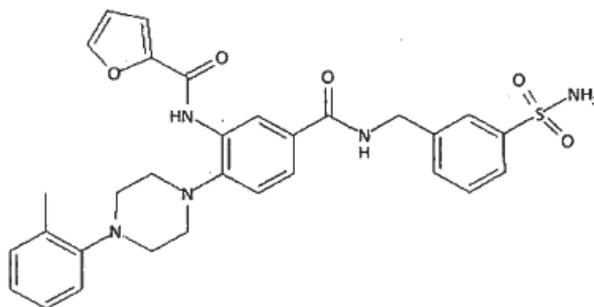
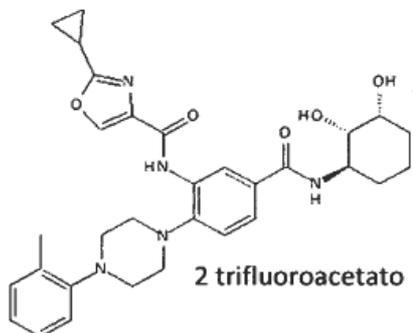
Las formas de realización especialmente preferidas comprenden los compuestos seleccionados del grupo de











y/o sales fisiológicamente aceptables de los mismos.

5 Los derivados benzamida de acuerdo con la fórmula (I-A) y los materiales de partida para su preparación, respectivamente, se producen mediante métodos conocidos per se, como se describe en la literatura (por ejemplo, en trabajos estándar tal como Houben-Weilo, Methoden der organischen Chemie [Methods of Organic Chemistry], Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart), es decir bajo condiciones de reacción que son conocidas y adecuadas para dichas reacciones.

10 También se pueden utilizar las variantes conocidas per se, pero que no se mencionan en la presente con mayor detalle. Si se desea, los materiales de partida también se pueden formar in situ dejándolos en un estado no aislado en la mezcla de reacción cruda, pero además convirtiéndolos inmediatamente en el compuesto de acuerdo con la invención. Por otro lado, es posible conducir la reacción por pasos.

15 Las reacciones preferiblemente se conducen bajo condiciones básicas. Las bases adecuadas son óxidos de metales, por ejemplo, óxido de aluminio, hidróxido de metales alcalinos (hidróxido de potasio, hidróxido de sodio e hidróxido de litio, entre otros), hidróxido de metales alcalino-térreos (hidróxido de bario e hidróxido de calcio, entre otros), alcoholatos de metales alcalinos (etanolato de potasio y propanolato de sodio, entre otros) y varias bases orgánicas (piperidina o dietanolamina, entre otros).

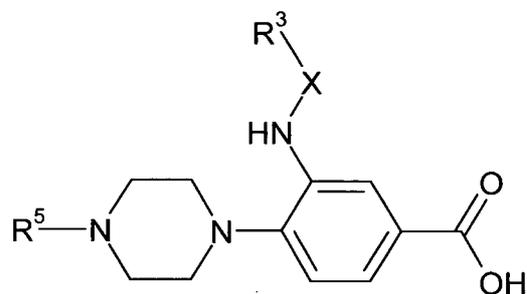
20 La reacción generalmente se lleva a cabo en un solvente inerte. Los solventes inertes adecuados son, por ejemplo, hidrocarburos, tales como hexano, éter de petróleo, benceno, tolueno o xileno; hidrocarburos clorados, tales como tricloroetileno, 1,2-dicloroetano, tetracloruro de carbono, cloroformo o diclorometano; alcoholes, tales como metanol, etanol, isopropanol, n-propanol, n-butanol o ter-butanol; éteres, tal como dietiléter, diisopropiléter, tetrahidrofurano (THF) o dioxano; glicoléteres, tales como monometilenglicol o monoetiléter, dimetiléter de etilenglicol (digluma); cetonas, tales como acetona o butanona; amidas, tales como acetamida, dimetilacetamida o dimetilformamida (DMF); nitrilos, tal como acetonitrilo; sulfóxidos, tal como dimetilsulfóxido (DMSO); disulfuro de carbono; ácidos carboxílicos, tales como ácido fórmico, ácido acético o ácido trifluoroacético (TFA); compuestos nitro, tal como nitrometano o nitrobenzono; ésteres, tal como acetato de etilo, o mezclas de dichos solventes. Se prefiere particularmente TFA, H₂O, THF, ter-butanol, alcohol ter-amílico, trietilamina o dioxano.

25 Según las condiciones usadas, el tiempo de reacción es de entre unos pocos minutos y 14 días, la temperatura de reacción es de entre aproximadamente -30 °C y 140 °C, normalmente entre -10 °C y 130 °C, con particular preferencia entre 30 °C y 125 °C.

30 La presente invención también se relaciona con un proceso para elaborar compuestos de la fórmula (I-A) que

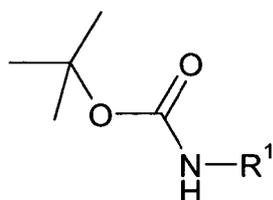
comprende los pasos de:

(a) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (II)



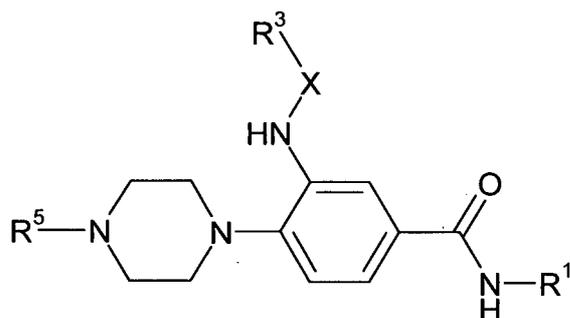
(II)

5 en donde R3, R5 y X tienen el significado definido precedentemente y en la reivindicación 1, en la presencia de un agente de entrecruzamiento y un solvente, con un compuesto de la fórmula (III)



(III)

10 en donde R1 tiene el significado definido precedentemente y en la reivindicación 1, para dar un compuesto de la fórmula (I-A)



(I-A)

en donde R1, R3, R5 y X tienen el significado definido precedentemente y en la reivindicación 1, y opcionalmente

15 (b) convertir una base o un ácido del compuesto de la fórmula (I-A) en una sal del mismo.

20 Los derivados benzamida de la fórmula (I-A) se pueden obtener por la ruta indicada precedentemente. Los materiales de partida, que incluyen los compuestos de las fórmulas (II) y (III), habitualmente son conocidos por el especialista, o se pueden preparar fácilmente mediante métodos conocidos. Por lo tanto, cualquier compuesto de las fórmulas (II) y (III) se puede purificar, proveer como un producto intermediario y usar como material de partida para la preparación de los compuestos de la fórmula (I-A). El paso de proceso (a) preferiblemente se conduce en la presencia de un agente de entrecruzamiento que es un derivado carbodiimida, en particular clorhidrato de 1-etil-3[3-dimetilaminopropil]carbodiimida (EDC), y/o en la presencia de un solvente, que es un ácido orgánico, en particular

TFA. Se prefiere aún más, en el paso de proceso (a), aplicar ambos EDC y TFA. Además de los carbamatos de *tert*-butilo (BOC), el especialista conoce otros grupos de protección que se pueden usar en el compuesto de la fórmula (III).

5 Los compuestos de la fórmula (I-A) se pueden modificar, tal como hidrogenar o reducir con metales, para eliminar el cloro, o se pueden incluir en una reacción de sustitución, y/o para transformarlos con un ácido o una base en una sal, preferiblemente con un ácido fuerte. Hay numerosos artículos y métodos disponibles y que son de utilidad para un especialista en el arte en cuanto a química orgánica, estrategias y tácticas químicas, rutas de síntesis, protección de intermediarios, procedimientos de clivaje y purificación, aislamiento y caracterización. Las modificaciones químicas generales son conocidas por un especialista en el arte. La halogenación de arilos o sustitución con hidroxilo por halógenos de ácidos, alcoholes, fenoles y sus estructuras tautoméricas preferiblemente se pueden realizar mediante el uso de POCl₃, o SOCl₂, PCl₅, SO₂Cl₂. En algunos casos, también es de utilidad el cloruro de oxalilo. Las temperaturas pueden variar entre 0 °C y el reflujo dependiendo de la tarea de halogenar una estructura piridona o un ácido carboxílico o un ácido sulfónico. El tiempo también se ajustará entre minutos y varias horas o aún durante la noche. De manera similar, la alquilación, formación de éter, formación de éster, formación de amida son conocidas por un especialista en el arte. La arilación con ácidos arilborónicos se puede efectuar en presencia de un catalizador de Pd, un ligando y una base apropiados, preferiblemente una sal carbonato, fosfato, borato de sodio, potasio o cesio. También se pueden usar bases orgánicas, como Et₃N, DIPEA o el DBU más básico. Los solventes también pueden variar, entre tolueno, dioxano, THF, diglima, monoglima, alcoholes, DMF, DMA, NMP, acetonitrilo, en algunos casos asimismo agua, y otros. Los catalizadores comúnmente utilizados, como Pd(PPh₃)₄ o Pd(OAc)₂, precursores tipo PdCl₂ de catalizadores de PdO, han avanzado a catalizadores más complejos con ligandos más eficientes. En las arilaciones C-C en lugar de ácidos y ésteres borónicos (acoplamiento de Stille), son de utilidad sales de ariltrifluoroborato de potasio (acoplamiento de Suzuki-Miyaura), órgano silanos (acoplamiento de Hiyama), reactivos de Grignard (Kumada), organilos de zinc (acoplamiento de Negishi) y organilos de estaño (acoplamiento de Stille). Esta experiencia se puede transferir a N- y O-arilaciones. Hay numerosos artículos y métodos disponibles y que son de utilidad para un especialista en el arte en cuanto a la N-arilación y aún de anilinas deficientes en electrones (Biscoe et al., JACS 130: 6686 (2008)), y con cloruros de arilo y anilinas (Fors et al., JACS 130: 13552 (2008)) así como para la O-arilación mediante el uso de catálisis con Cu y catálisis con Pd.

En el paso final de los procesos precedentes, opcionalmente se provee una sal de los compuestos de acuerdo con las fórmulas (I-A) a (III), preferiblemente la fórmula (I-A). Los compuestos mencionados de acuerdo con la invención se pueden usar en su forma final no salina. Por otro lado, la presente invención también abarca el uso de estos compuestos en la forma de sus sales farmacéuticamente aceptables, que pueden derivar de diversos ácidos y bases orgánicas e inorgánicas mediante procedimientos conocidos en la técnica. Las formas de sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de acuerdo con la invención se preparan mayormente mediante métodos convencionales. Si el compuesto de acuerdo con la invención contiene un grupo carboxilo, una de sus sales adecuadas se puede formar mediante la reacción del compuesto con una base adecuada para dar la correspondiente sal de adición básica. Dichas bases son, por ejemplo, hidróxidos de metales alcalinos, incluyendo hidróxido de potasio, hidróxido de sodio e hidróxido de litio; hidróxidos de metales alcalino-térreos, tal como hidróxido de bario e hidróxido de calcio; alcóxidos de metales alcalinos, por ejemplo etóxido de potasio y propóxido de sodio; y diversas bases orgánicas, tal como piperidina, dietanolamina y N-metilglutamina. Se incluyen asimismo las sales de aluminio de los compuestos de acuerdo con la invención. En el caso de determinados compuestos de acuerdo con la invención, se pueden formar sales de adición ácida mediante tratamiento de estos compuestos con ácidos orgánicos e inorgánicos farmacéuticamente aceptables, por ejemplo haluros de hidrógeno, tales como cloruro de hidrógeno, bromuro de hidrógeno o yoduro de hidrógeno, otros ácidos minerales y las correspondientes sales de los mismos, tales como sulfatos, nitratos o fosfatos y semejantes, y alquil y monoarilsulfonatos, tales como etansulfonato, toluensulfonato y bencensulfonato, y otros ácidos orgánicos y las correspondientes sales de los mismos, tales como acetato, trifluoroacetato, tartrato, maleato, succinato, citrato, benzoato, salicilato, ascorbato y semejantes. Por lo tanto, las sales de adición ácida farmacéuticamente aceptables de los compuestos de acuerdo con la invención incluyen las siguientes: acetato, adipato, alginato, arginato, aspartato, benzoato, bencensulfonato (besilato), bisulfato, bisulfito, bromuro, butirato, alcanforato, alcanforsulfonato, caprilato, cloruro, clorobenzoato, ciclopentanpropionato, digluconato, fosfato diácido, dinitrobenzoato, dodecilsulfato, etansulfonato, fumarato, galacturato (del ácido múcico), galacturonato, glucoheptanoato, gluconato, glutamato, glicerofosfato, hemisuccinato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, hipurato, clorhidrato, bromhidrato, iodhidrato, 2-hidroxietansulfonato, yoduro, isetionato, isobutirato, lactato, lactobionato, malato, maleato, malonato, mandelato, metafosfato, metansulfonato, metilbenzoato, fosfato monoácido, 2-naftalensulfonato, nicotinato, nitrato, oxalato, oleato, palmoato, pectinato, persulfato, fenilacetato, 3-fenilpropionato, fosfato, fosfonato, ftalato, pero esta enumeración no representa ninguna restricción.

Con respecto a lo definido precedentemente, se puede observar que las expresiones "sal farmacéuticamente aceptable" y "sal fisiológicamente aceptable", que se usan indistintamente en la presente, en el presente contexto se referirá a un ingrediente activo que comprende un compuesto de acuerdo con la invención en la forma de una de sus sales, en particular si esta forma de sal imparte propiedades farmacocinéticas mejoradas al ingrediente activo en comparación con la forma libre del ingrediente activo o cualquier otra forma salina del ingrediente activo usado con anterioridad. La forma de sal farmacéuticamente aceptable del ingrediente activo también puede proveer este

ingrediente activo por primera vez con una propiedad farmacocinética deseada que no tenía con anterioridad y aún puede tener un efecto positivo sobre la farmacodinámica de este ingrediente activo con respecto a su eficacia terapéutica en el cuerpo.

5 Un objeto de la presente invención también es el uso de los compuestos de acuerdo con la fórmula (I-A), y/o sales fisiológicamente aceptables de los mismos, para modular un receptor de la FSH, en particular en la presencia de FSH. El término "modulación" significa cualquier cambio en la transducción de señales mediada por FSHR, que se basa en la acción de los compuestos específicos de la invención que pueden interactuar con el FSHR blanco de una manera tal que permite el reconocimiento, la unión y la activación. Los compuestos se caracterizan por una gran afinidad por el FSHR, lo que asegura una unión confiable y preferiblemente una modulación alostérica positiva del FSHR. Más preferiblemente, las sustancias son monoespecíficas con el fin de garantizar un reconocimiento exclusivo y dirigido del único blanco FSHR. En el contexto de la presente invención, el término "reconocimiento" - sin limitaciones al mismo - se relaciona con cualquier tipo de interacción entre los compuestos específicos y el blanco, en particular una unión o asociación covalente o no covalente, tal como un enlace covalente, interacciones hidrofóbicas/hidrofílicas, fuerzas de van der Waals, pares de iones, puentes de hidrógeno, interacciones de ligando-receptor y semejantes. Dicha asociación también puede abarcar la presencia de otras moléculas tales como secuencias de péptidos, proteínas o nucleótidos. La interacción de receptor/ligando de la presente se caracteriza por una gran afinidad, gran selectividad y una reactividad cruzada mínima o aún ausente con otras moléculas blanco para excluir impactos que no son sanos y perjudiciales para el sujeto tratado.

20 Un objeto preferido de la presente invención se relaciona con un método para modular un receptor de la FSH, preferiblemente de una manera alostérica positiva, en donde un sistema capaz de expresar el receptor de la FSH, preferiblemente que expresa el receptor de la FSH, se pone en contacto, preferiblemente en la presencia de FSH, con por lo menos un compuesto de la fórmula (I-A) de acuerdo con la invención, y/o sales fisiológicamente aceptables de los mismos, en condiciones tales que se modula dicho receptor de la FSH, preferiblemente de una manera alostérica positiva. Aunque se prefiere un sistema celular en el alcance de la invención, como alternativa se puede usar un sistema de traducción in vitro que se basa en la síntesis de proteínas sin células vivas. El sistema celular se define como cualquier sujeto siempre que dicho sujeto comprenda células. Por ende, el sistema celular se puede seleccionar del grupo de células individuales, cultivos de células, tejidos, órganos y animales. La enseñanza precedente de la presente descripción con respecto a los compuestos de la fórmula (I-A), que incluye cualquier forma de realización preferida de los mismos, es válida y aplicable sin restricciones a los compuestos de acuerdo con la subfórmula (I-A) y sus sales cuando se usan en el método para modular el FSHR.

35 Los compuestos de acuerdo con la invención presentan preferiblemente una actividad biológica ventajosa, que se demuestra fácilmente en ensayos basados en cultivos celulares, por ejemplo los ensayos que se describen en la presente o en el arte anterior (véase, por ejemplo, WO 2002/09706, que se incorpora en la presente a modo de referencia). En dichos ensayos, los compuestos de acuerdo con la invención preferiblemente presentan y causan un efecto agonista. Se prefiere que los compuestos de la invención tengan una actividad agonista del FSHR, expresada por un EC50 estándar, de menos de 10 μM , más preferiblemente menos de 1 μM , más preferiblemente menos de 0,5 μM , más preferiblemente aún menos de 0,1 μM . La "EC50" es la concentración efectiva de un compuesto a la cual se podría obtener un 50% de la respuesta máxima con respecto a la obtenida con FSH.

40 Según se describe en la presente, estas vías de señalización son relevantes para varias enfermedades, preferiblemente trastornos de fertilidad. Por lo tanto, los compuestos de acuerdo con la invención son de utilidad en la profilaxis y/o el tratamiento de enfermedades que dependen de dichas vías de señalización mediante interacción con una o más de dichas vías de señalización. Por ello, la presente invención se relaciona con los compuestos de acuerdo con la invención como moduladores, preferiblemente como agonistas, más preferiblemente como moduladores alostéricos positivos, de las vías de señalización que se describen en la presente, preferiblemente de la vía de señalización mediada por el FSHR. Se supone que los compuestos de la invención se unen al dominio intracelular del receptor sin una interacción competitiva con la FSH, pero actúan como un potenciador alostérico de la FSH en su receptor. Una interacción no competitiva se refiere a la naturaleza de la actividad agonista que presentan los compuestos de la invención, en donde los compuestos activan al FSHR sin reducir sustancialmente la magnitud de la unión de la FSH al FSHR.

50 El método de la invención se puede llevar a cabo ya sea in vitro o in vivo. La susceptibilidad de una célula particular al tratamiento con los compuestos de acuerdo con la invención se puede determinar particularmente mediante pruebas in vitro, ya sea en el transcurso de una aplicación de investigación o clínica. Típicamente, se combina un cultivo de la célula con un compuesto de acuerdo con la invención a varias concentraciones por un período de tiempo que es suficiente para que los agentes activos puedan modular la actividad del FSHR, habitualmente es de entre aproximadamente una hora y una semana. El tratamiento in vitro se puede llevar a cabo usando células cultivadas de una muestra de biopsia o una línea celular. En un aspecto preferido de la invención, se estimula una célula folicular para su maduración. Se cuentan las células viables remanentes después del tratamiento y se procesan adicionalmente.

El huésped o paciente puede pertenecer a cualquier especie de mamífero, por ejemplo, una especie de primate, en

particular seres humanos; roedores, incluyendo ratones, ratas y hámsteres; conejos; caballos, vacas, perros, gatos, etc. Los modelos de animales son de interés para la investigación experimental, porque proporcionan un modelo para el tratamiento de una enfermedad humana.

5 Para la identificación de una vía de transducción de señales y para la detección de las interacciones entre varias vías de transducción de señales, algunos científicos han desarrollado modelos o sistemas de modelos adecuados, por ejemplo, modelos de cultivo celular y modelos de animales transgénicos. Para la determinación de algunas etapas de la cascada de transducción de señales, los compuestos que interactúan se pueden utilizar para modular la señal. Los compuestos de acuerdo con la invención también se pueden usar como reactivos para evaluar las vías de transducción de señales dependientes de FSHR en modelos de animales y/o de cultivo celular o en las enfermedades clínicas mencionadas en esta solicitud.

10 El uso de acuerdo con los párrafos precedentes de la descripción se puede llevar a cabo con modelos in vitro o in vivo. La modulación se puede monitorear mediante las técnicas que se detallan en la presente descripción. El uso in vitro preferiblemente se aplica a las muestras de humanos que padecen trastornos de fertilidad. La evaluación de varios compuestos específicos y/o derivados de los mismos permite seleccionar aquel ingrediente activo que es mejor para el tratamiento del sujeto humano. La dosis in vivo del derivado elegido se preajustará ventajosamente a la susceptibilidad del FSHR y/o a la severidad de la enfermedad del sujeto respectivo con respecto a los datos in vitro. Por ello, la eficacia terapéutica mejora notablemente. Además, la subsiguiente enseñanza de la presente descripción referida al uso de los compuestos de acuerdo con la fórmula (I-A) y sus derivados en la producción de un medicamento para el tratamiento profiláctico o terapéutico y/o el monitoreo es considerada válida y aplicable sin restricciones al uso del compuesto en la modulación de la actividad del FSHR, si fuera necesario.

15 La invención se relaciona además con un medicamento que comprende por lo menos un compuesto de acuerdo con la invención y/o derivados, sales, solvatos farmacéuticamente utilizables y sus estereoisómeros, incluyendo mezclas de los mismos, en cualquier proporción. Preferiblemente, la invención se relaciona con un medicamento que comprende por lo menos un compuesto de acuerdo con la invención y/o sales fisiológicamente aceptables del mismo.

20 Un "medicamento", según el significado que tiene en la invención, es cualquier agente en el campo de la medicina que comprende uno o más compuestos de la fórmula (I-A), o preparaciones con los mismos (por ejemplo, una composición farmacéutica o una formulación farmacéutica), y se puede usar en la profilaxis, terapia, seguimiento o cuidado posterior de los pacientes que padecen enfermedades asociadas con la actividad del FSHR, de una manera tal que una se podría establecer una modificación patógena de su condición general o de la condición de regiones particulares del organismo, por lo menos temporariamente.

25 En consecuencia, la invención también se relaciona con una composición farmacéutica que comprende como ingrediente activo por lo menos un compuesto de la fórmula (I-A) de acuerdo con la invención, y/o sales fisiológicamente aceptables de los mismos, junto con adyuvantes y/o excipientes farmacéuticamente tolerables. Se comprenderá que el compuesto de la invención se provee en una cantidad eficaz.

30 Según el significado en la invención, un "adyuvante" se refiere a cada sustancia que permite, intensifica o modifica una respuesta específica contra el ingrediente activo de la invención si se administra de manera simultánea, contemporánea o sucesiva. Los adyuvantes conocidos para las soluciones inyectables son, por ejemplo, composiciones de aluminio, tales como hidróxido de aluminio o fosfato de aluminio, saponinas, tal como QS21, muramildipéptido o muramiltipéptido, proteínas, tales como gamma-interferón o TNF, M59, escualeno o polioles.

35 Aún más, el ingrediente activo se puede administrar solo o en combinación con otros tratamientos. Se puede lograr un efecto sinérgico cuando se usando más de un compuesto en la composición farmacéutica, es decir, el compuesto de la fórmula (I-A) se combina con por lo menos un agente adicional como ingrediente activo, que puede ser ya sea otro compuesto de la fórmula (I-A) o un compuesto con un andamiaje estructural diferente. Los ingredientes activos se pueden usar ya sea de manera simultánea o sucesiva. Los compuestos de la presente son adecuados para su combinación con agentes inductores de fertilidad conocidos. Preferiblemente, el otro ingrediente farmacéutico activo se selecciona del grupo de FSH, α -FSH (Gonal F), β -FSH, LH, hMG y citrato de 2-(4-(2-cloro-1,2- difeniletetil)-fenoxi)-N,N-dietil-etanamina (citrato de clomifeno). Otros adjuntos de ovulación son conocidos por los especialistas en el arte (véase, por ejemplo, WO 2002/09706, que se incorpora en la presente a modo de referencia) y son de utilidad con los compuestos de la presente invención.

40 Aun más, el ingrediente activo se puede administrar solo o en combinación con otros tratamientos. Se puede lograr un efecto sinérgico cuando se usando más de un compuesto en la composición farmacéutica, es decir, el compuesto de la fórmula (I-A) se combina con por lo menos un agente adicional como ingrediente activo, que puede ser ya sea otro compuesto de la fórmula (I-A) o un compuesto con un andamiaje estructural diferente. Los ingredientes activos se pueden usar ya sea de manera simultánea o sucesiva. Los compuestos de la presente son adecuados para su combinación con agentes inductores de fertilidad conocidos. Preferiblemente, el otro ingrediente farmacéutico activo se selecciona del grupo de FSH, α -FSH (Gonal F), β -FSH, LH, hMG y citrato de 2-(4-(2-cloro-1,2- difeniletetil)-fenoxi)-N,N-dietil-etanamina (citrato de clomifeno). Otros adjuntos de ovulación son conocidos por los especialistas en el arte (véase, por ejemplo, WO 2002/09706, que se incorpora en la presente a modo de referencia) y son de utilidad con los compuestos de la presente invención.

45 La invención también se relaciona con un conjunto (kit) que consiste en envases separados de una cantidad eficaz de un compuesto de acuerdo con la invención y/o sales, derivados, solvatos y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables del mismo, incluyendo mezclas de los mismos en cualquier proporción, y una cantidad eficaz de un ingrediente activo farmacológico adicional. El conjunto comprende recipientes adecuados, tales como cajas, botellas individuales, bolsas o ampollas. El conjunto puede comprender, por ejemplo, ampollas separadas, cada una de las cuales contiene una cantidad eficaz de un compuesto de acuerdo con la invención y/o sales, derivados, solvatos y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables del mismo, que incluyen mezclas de ellos en todas las proporciones,

y una cantidad eficaz de un ingrediente activo de otro medicamento en una forma disuelta o liofilizada.

5 Las formulaciones farmacéuticas se pueden adaptar para su administración mediante cualquier método deseado adecuado, por ejemplo mediante métodos de administración oral (incluyendo bucal o sublingual), rectal, nasal, tópica (incluyendo bucal, sublingual o transdérmica), vaginal o parenteral (incluyendo subcutánea, intramuscular, intravenosa o intradérmica). Dichas formulaciones se pueden preparar usando todos los procesos conocidos en la técnica farmacéutica, por ejemplo, por combinación del ingrediente activo con el(los) excipiente(s) o adyuvante(s).

10 La composición farmacéutica de la invención se produce de una manera conocida usando vehículos, diluyentes y/o aditivos sólidos o líquidos comunes y los adyuvantes habituales para una modificación farmacéutica y con una dosificación apropiada. La cantidad del material de excipiente que se combina con el ingrediente activo para producir una forma de dosificación individual varía dependiendo del huésped tratado y el modo de administración particular. Los excipientes adecuados incluyen sustancias orgánicas o inorgánicas que son adecuadas para las diferentes rutas de administración, tal como la vía enteral (por ejemplo oral), parenteral o aplicación tópica, y que no reaccionarán con los compuestos de la fórmula (I-A) o sales de los mismos. Los ejemplos de excipientes adecuados son agua, aceites vegetales, alcoholes bencílicos, alquilenglicoles, polietilenglicoles, triacetato de glicerol, gelatina, carbohidratos, por ejemplo lactosa o almidón, estearato de magnesio, talco y jalea de petróleo.

15 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para una administración por vía oral se pueden administrar como unidades separadas, tal como, por ejemplo, cápsulas o comprimidos; polvos o gránulos; soluciones o suspensiones en líquidos acuosos o no acuosos; espumas comestibles o alimentos como espumas; o emulsiones líquidas de aceite-en-agua o emulsiones líquidas de agua-en-aceite.

20 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para una administración parenteral incluyen soluciones inyectables estériles acuosas y no acuosas que comprenden antioxidantes, soluciones amortiguadoras, bacteriostáticos y solutos, los que vuelven a la formulación isotónica con respecto a la sangre del receptor a tratar; y suspensiones estériles acuosas y no acuosas, que pueden comprender medios de suspensión y espesantes. Las formulaciones se pueden administrar en recipientes de dosis únicas o de múltiples dosis, por ejemplo ampollas y viales sellados, y guardar en estado secado por congelamiento (liofilizado), de modo tal que solamente es necesario agregar el vehículo líquido estéril, por ejemplo agua para inyectables, inmediatamente antes del uso. Las soluciones y suspensiones inyectables preparadas de acuerdo con la receta se pueden preparar a partir de polvos, gránulos y comprimidos estériles.

25 Demás está decir que, además de los constituyentes particularmente mencionados antes, las formulaciones también pueden comprender otros agentes comunes en el arte con respecto al tipo de formulación particular; así, por ejemplo, las formulaciones que son adecuadas para una administración por vía oral pueden comprender saborizantes.

30 En una forma de realización preferida de la presente invención, la composición farmacéutica está adaptada para una administración oral. Las preparaciones se pueden esterilizar y/o pueden comprender auxiliares, tales como proteínas transportadoras (por ejemplo, albúmina de suero), lubricantes, conservantes, estabilizantes, rellenos, agentes quelantes, antioxidantes, solventes, agentes de unión, agentes de suspensión, agentes humectantes, emulsionantes, sales (para afectar la presión osmótica), sustancias amortiguadoras del pH, colorantes, saborizantes y una o más sustancias activas adicionales, por ejemplo, una o más vitaminas. Los aditivos son bien conocidos en el arte y se usan en una variedad de formulaciones.

35 Por lo tanto, la invención también se relaciona con una composición farmacéutica que comprende como ingrediente activo por lo menos un compuesto de la fórmula (I-A) de acuerdo con la invención y/o sales fisiológicamente aceptables de los mismos junto con adyuvantes farmacéuticamente tolerables para una administración oral, opcionalmente en combinación con por lo menos un ingrediente farmacéutico activo adicional. Ambos ingredientes farmacéuticos activos se proveen particularmente en una cantidad eficaz. La enseñanza previa de la presente descripción con respecto a la ruta de administración y productos combinados, respectivamente, es válida y aplicable sin restricciones a la combinación de ambas características, si fuera necesario.

40 Los términos "cantidad eficaz" o "dosis eficaz" o "dosis" se usan indistintamente en la presente y significan una cantidad del compuesto farmacéutico que tiene un efecto profilácticamente o terapéuticamente relevante sobre la enfermedad o condiciones patológicas, es decir, que causa una respuesta biológica o médica en un tejido, sistema, animal o humano que es buscada o deseada, por ejemplo, por un investigador o médico. Un "efecto profiláctico" reduce la probabilidad de desarrollar una enfermedad o aún impide el inicio de una enfermedad. Un "efecto terapéuticamente relevante" alivia hasta un cierto grado uno o más síntomas de una enfermedad o vuelve a la normalidad, ya sea de manera parcial o completa, uno o más parámetros fisiológicos o bioquímicos asociados o causales de la enfermedad o las condiciones patológicas. Además, la expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a una cantidad que, en comparación con un sujeto correspondiente que no ha recibido esta cantidad, tiene las siguientes consecuencias: tratamiento mejorado, cura, prevención o eliminación de una enfermedad, un síndrome, una condición, un malestar, un trastorno o efectos secundarios o también una reducción del avance de

una enfermedad, una afección o un trastorno. La expresión “cantidad terapéuticamente eficaz” también abarca las cantidades que son eficaces para aumentar una función fisiológica normal.

5 El respectivo rango de dosis o dosificación para administrar la composición farmacéutica de acuerdo con la invención es suficientemente alto como para alcanzar el efecto profiláctico o terapéutico deseado de reducir los síntomas de las enfermedades mencionadas previamente, cáncer y/o enfermedades fibróticas. Se comprenderá que el nivel de dosis, la frecuencia y el período de administración específicos para cualquier humano particular dependerán de una variedad de factores que incluyen la actividad del compuesto específico empleado, la edad, el peso corporal, el estado de salud general, el género, la dieta, el momento y la ruta de administración, velocidad de excreción, combinación de fármacos y la severidad de la enfermedad particular para la cual se aplica la terapia específica. Un especialista en el arte puede determinar la dosis exacta con experimentos de rutina usando medios y métodos bien conocidos. La enseñanza previa de la presente descripción es válida y aplicable sin restricciones a la composición farmacéutica que comprende los compuestos de la fórmula (I-A), si fuera necesario.

15 Las formulaciones farmacéuticas se pueden administrar en la forma de formas de dosificación unitarias que comprenden una cantidad predeterminada de ingrediente activo por forma de dosificación unitaria. La concentración del ingrediente profilácticamente o terapéuticamente activo en la formulación puede variar entre aproximadamente 0,1 y 100% en peso. Preferiblemente, el compuesto de la fórmula (I-A), o las sales farmacéuticamente aceptables del mismo, se administran en dosis de entre aproximadamente 0,5 y 1000 mg, más preferiblemente entre 1 y 700 mg, más preferiblemente aún entre 5 y 100 mg por dosis unidad. En general, dicho rango de dosis es apropiado para la incorporación diaria total. En otras palabras, la dosis diaria preferiblemente comprende entre aproximadamente 20 0,02 y 100 mg/kg de peso corporal. Sin embargo, la dosis específica para cada paciente depende de una amplia variedad de factores como ya se indicó en la presente descripción (por ejemplo, dependiendo de la condición tratada, el método de administración y la edad, el peso y la condición del paciente). Las formulaciones preferidas de formas de dosificación unitarias son aquellas que comprenden una dosis o dosis parcial diaria, indicada precedentemente, o una fracción correspondiente de la misma de un ingrediente activo. Aún más, las formulaciones farmacéuticas de este tipo se pueden preparar usando un proceso que es conocido en general en el arte farmacéutico.

30 Aunque un cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con la invención será determinada finalmente por el médico o veterinario a cargo considerando numerosos factores (por ejemplo, la edad y el peso del animal, la condición exacta que requiere tratamiento, la severidad de la condición, la naturaleza de la formulación y el método de administración), una cantidad eficaz de un compuesto de acuerdo con la invención para el tratamiento de un crecimiento neoplásico, por ejemplo carcinoma de colon o mama, generalmente se encuentra en el rango entre 0,1 y 100 mg/kg de peso corporal del receptor (mamífero) por día y en particular típicamente en el rango entre 1 y 10 mg/kg de peso corporal por día. Por lo tanto, la cantidad real por día para un mamífero adulto que pesa 70 kg habitualmente comprende entre 70 y 700 mg, donde esta cantidad puede administrarse como una sola dosis por día o habitualmente en una serie de dosis parciales (tal como, por ejemplo, dos, tres, cuatro, cinco o seis) por día, de modo que la dosis diaria total será la misma. Una cantidad eficaz de una sal o solvato o de un derivado fisiológicamente funcional del mismo se puede determinar como una fracción de la cantidad eficaz del compuesto de acuerdo con la invención per se. Cabe suponer que dosis similares serán adecuadas para el tratamiento de otras condiciones mencionadas precedentemente.

40 La composición farmacéutica de la invención se puede emplear como un medicamento en la medicina humana y veterinaria. De acuerdo con la invención, los compuestos de la fórmula (I-A), y/o sales fisiológicas de los mismos, son adecuados para el tratamiento profiláctico o terapéutico y/o el monitoreo de enfermedades causadas, mediadas y/o propagadas por la actividad del FSHR. Se prefiere particularmente que las enfermedades sean trastornos de fertilidad. Se comprenderá que el huésped del compuesto está incluido en el presente alcance de protección de acuerdo con la presente invención.

Se prefiere en particular la estimulación del desarrollo folicular, la inducción de la ovulación, una hiperestimulación ovárica controlada, una tecnología reproductora asistida, incluyendo la fertilización in vitro, el hipogonadismo masculino y la esterilidad masculina, inclusive algunos tipos de falla de la espermatogénesis.

50 La invención también se relaciona con el uso de los compuestos de acuerdo con la fórmula (I-A), y/o sales fisiológicamente aceptables de los mismos, para el tratamiento profiláctico o terapéutico y/o el monitoreo de enfermedades causadas, mediadas y/o propagadas por la actividad del FSHR. Además, la invención se relaciona con el uso de los compuestos de acuerdo con la fórmula (I-A), y/o sales fisiológicamente aceptables de los mismos, en la producción de un medicamento para el tratamiento profiláctico o terapéutico y/o el monitoreo de enfermedades causadas, mediadas y/o propagadas por la actividad del FSHR. Los compuestos de la fórmula (I-A), y/o una sal fisiológicamente aceptable de los mismos, se pueden emplear además como intermediarios en la preparación de otros ingredientes activos farmacológicos. El medicamento preferiblemente se prepara de una manera no química, por ejemplo, mediante combinación del ingrediente activo con por lo menos un vehículo o excipiente sólido, líquido y/o semilíquido, y opcionalmente junto con una sola o más sustancias activas adicionales en una forma de dosificación apropiada.

- Otro objeto de la presente invención comprende compuestos de la fórmula (I-A) de acuerdo con la invención, y/o sales fisiológicamente aceptables de los mismos, para usar en el tratamiento profiláctico o terapéutico y/o el monitoreo de enfermedades causadas, mediadas y/o propagadas por la actividad del FSHR. Otro objeto preferido de la invención se relaciona con los compuestos de la fórmula (I-A) de acuerdo con la invención, y/o sales fisiológicamente aceptables de los mismos, para usar en el tratamiento profiláctico o terapéutico y/o el monitoreo de trastornos de fertilidad. La enseñanza precedente de la presente descripción con respecto a los compuestos de la fórmula (I-A), que incluye cualquier forma de realización preferida de los mismos, es válida y aplicable sin restricciones a los compuestos de acuerdo con la subfórmula (I-A) y sus sales para usar en el tratamiento profiláctico o terapéutico y/o en el monitoreo de los trastornos de fertilidad.
- Los compuestos de la fórmula (I-A) de acuerdo con la invención se pueden administrar antes o después del inicio de una enfermedad una o varias veces, actuando así como una terapia. Los compuestos y productos médicos mencionados previamente para el uso de la invención se emplean particularmente para un tratamiento terapéutico. Un efecto terapéuticamente relevante alivia hasta un cierto grado uno o más síntomas de un trastorno o vuelve a la normalidad, ya sea de manera parcial o completa, uno o más parámetros fisiológicos o bioquímicos asociados o causales de una enfermedad o condición patológica. El monitoreo se considera como un tipo de tratamiento siempre que los compuestos se administren a intervalos distintos, por ejemplo, con el fin de reforzar la respuesta y erradicar por completo los patógenos y/o síntomas de la enfermedad. Se puede aplicar ya sean compuestos idénticos o compuestos diferentes. El medicamento también se puede usar para reducir la probabilidad de desarrollar un trastorno o aún para impedir el inicio de los trastornos asociados con la actividad del FSHR por adelantado o para tratar los síntomas que surgen y los que son continuos. Los trastornos concernientes a la invención preferiblemente son trastornos de fertilidad.
- Según el significado que tiene en la invención, un tratamiento profiláctico es aconsejable si el sujeto presenta cualquier condición previa para las condiciones fisiológicas o patológicas mencionadas previamente, tal como una predisposición familiar, un defecto genético o una enfermedad padecida previamente.
- Otro objeto de la invención comprende proveer un método de tratamiento de enfermedades causadas, mediadas y/o propagadas por la actividad del FSHR, en donde se administra por lo menos un compuesto de la fórmula (I-A) de acuerdo con la invención, y/o sales fisiológicamente aceptables de los mismos, a un mamífero que necesita de dicho tratamiento. Otro objeto preferido de la invención comprende proveer un método de tratamiento de los trastornos de fertilidad, en donde se administra por lo menos un compuesto de la fórmula (I-A) de acuerdo con la invención, y/o sales fisiológicamente aceptables de los mismos, a un mamífero que necesita de dicho tratamiento. El compuesto preferiblemente se provee en una cantidad eficaz definida previamente. El tratamiento preferido es una administración oral. En otro aspecto preferido, el método de tratamiento está dirigido a lograr la inducción de la ovulación y/o una hiperestimulación ovárica controlada. En aún otro aspecto preferido, el método de tratamiento conforma la base de un método de fertilización in vitro que comprende los pasos de: (a) tratar un mamífero de acuerdo con el método de tratamiento descrito previamente, (b) recolectar huevos de dicho mamífero, (c) fertilizar dichos huevos y (d) implantar dichos huevos fertilizados en un mamífero huésped. El mamífero huésped puede ser ya sea el mamífero tratado (es decir, el paciente) o un sustituto. La enseñanza previa de la invención y sus formas de realización es válida y aplicable sin restricciones a los métodos de tratamiento, si fuera necesario.
- En el alcance de la presente invención, por primera vez se proveen nuevos compuestos benzamida de la fórmula (I-A). Los compuestos de bajo peso molecular de la invención son moduladores fuertes y selectivos del receptor de la FSH. Su selectividad para el receptor de la FSH es 10 veces mayor que para el receptor de LH y aún 100 veces mayor que para el receptor de la TSH, en tanto la IC50 asciende a más de 10 μM en los receptores acoplados a la proteína G (GPCR) no relacionados o blancos no GPCR. La presente invención comprende el uso de los derivados benzamida de la presente en la regulación y/o modulación de la cascada de señales del FSHR, que se puede aplicar ventajosamente como una herramienta de investigación, para el diagnóstico y/o en el tratamiento de cualquier trastorno que pudiera surgir de la señalización del FSHR.
- Por ejemplo, los compuestos de la invención son de utilidad in vitro como herramientas únicas para comprender el rol biológico de la FSH, que incluyen la evaluación de los numerosos factores que se considera que afectan, y que afectan, la producción de FSH y la interacción de FSH con el FSHR (por ejemplo, el mecanismo de transducción de señales/activación del receptor de la FSH). Los compuestos de la presente también son de utilidad en el desarrollo de otros compuestos que interactúan con el FSHR dado que los compuestos de la presente proporcionan una importante información acerca de la relación estructura-actividad (SAR) que facilita dicho desarrollo. Los compuestos de la presente invención que se unen al FSHR se pueden usar como reactivos para detectar al FSHR en células vivas, células fijadas, en los fluidos biológicos, en homogenatos de tejido, en materiales biológicos naturales, purificados, etc. Por ejemplo, con la marcación de dichos compuestos es posible identificar células que tienen al FSHR sobre sus superficies. Además, basado en su capacidad para unirse al FSHR, los compuestos de la presente invención se pueden usar en una tinción in situ, FACS (separación de células activadas por fluorescencia), transferencia Western, ELISA (ensayo de inmunoabsorción ligado a enzima), etc., purificación de receptores o en la purificación de células que expresan al FSHR sobre la superficie celular o dentro de células permeabilizadas.

Los compuestos de la invención también se pueden utilizar como reactivos de investigación comerciales para diversos usos en la investigación y el diagnóstico médicos. Dichos usos pueden incluir, pero en un sentido no taxativo: el uso como un estándar de calibración para cuantificar las actividades de agonistas de FSH candidato en una variedad de ensayos funcionales; el uso como reactivos de bloqueo en la selección aleatoria de compuestos, es decir, en la búsqueda de nuevas familias de ligandos del receptor de la FSH los compuestos se pueden usar para bloquear la recuperación de los compuestos FSH reivindicados en la presente; el uso en la cocrystalización con el receptor del FSHR, es decir, los compuestos de la presente invención permitirán la formación de cristales del compuesto unido al FSHR, permitiendo así la determinación de la estructura del receptor/compuesto mediante cristalografía de rayos X; otras aplicaciones de investigación y diagnóstico, en donde el FSHR preferiblemente está activado o dicha activación se calibra convenientemente contra una cantidad conocida de un agonista de la FSH, etc.; el uso en ensayos como sondas para determinar la expresión del FSHR sobre la superficie de las células; y desarrollar ensayos para detectar compuestos que se unen al mismo sitio que los ligandos de unión al FSHR.

Los inhibidores de bajo peso molecular se pueden aplicar ya sea por sí mismos y/o en combinación con medidas físicas para el diagnóstico de la efectividad del tratamiento. Los medicamentos y las composiciones farmacéuticas que contienen dichos compuestos y el uso de dichos compuestos para tratar condiciones mediadas por el FSHR constituye un abordaje novedoso, promisorio, para un amplio espectro de terapias causando así una mejora directa e inmediata en el estado de salud, ya sea en el hombre como en animales. El impacto constituye un beneficio especial para combatir eficazmente la esterilidad, ya sea solo o en combinación con otros tratamientos inductores de fertilidad. En particular, los compuestos de la invención potencia el efecto FSH nativo tanto para la inducción de la ovulación como en una tecnología reproductora asistida. Las nuevas entidades químicas biodisponibles por vía oral y activas de la invención mejoran la conveniencia para los pacientes y el cumplimiento para los médicos.

Los compuestos de la invención son activos en pruebas primarias (CHO con o sin FSH), selectivos en pruebas secundarias (con poca o ninguna actividad contra TSHR y LHR) y potentes en el ensayo con estradiol en células granulosa. No se observaron hERG o cualquier efecto tóxico in vitro.

Los compuestos de la fórmula (I-A), sus sales, isómeros, tautómeros, formas enantioméricas, diastereómeros, racematos, derivados, profármacos y/o metabolitos se caracterizan por una gran especificidad y estabilidad, sus bajos costos de elaboración y manejo conveniente. Estas características conforman la base para una acción reproducible, en donde está incluida la falta de reactividad cruzada, y para una interacción confiable y segura con la estructura blanco.

Todas las referencias citadas en la presente se incorporan a modo de referencia en la divulgación de la invención.

Se podrá comprender que esta invención no se limita a los compuestos, composiciones farmacéuticas, usos y métodos particulares que se describen en la presente, dado que por supuesto pueden variar. También se debe tener en cuenta que la terminología usada en la presente solamente sirve para describir las formas de realización particulares, y no pretende limitar el alcance de la presente invención que solamente se definirá por las reivindicaciones adjuntas. Según se usa en la presente, inclusive las reivindicaciones adjuntas, las formas en singular de palabras tales como "un", "una", "la" y "el" incluyen sus referentes correspondientes en plural a menos que el contexto claramente indique lo contrario. Así, por ejemplo, la referencia a "un compuesto" incluye uno solo o varios compuestos diferentes, y la referencia a "un método" incluye la referencia a pasos y métodos equivalentes conocidos por un especialista en el arte, y así sucesivamente. A menos que se los defina de otro modo, todos los términos científicos y técnicos usados en la presente tienen el mismo significado que le dan los especialistas en el arte al que concierne esta invención.

Las técnicas que son esenciales de acuerdo con la invención se describen con detalle en la descripción. Otras técnicas que no se describen con detalle corresponden a métodos estándar conocidos que son bien conocidos por un especialista en el arte, o las técnicas se describen con más detalle en las referencias citadas, en las solicitudes de patente o en la literatura estándar. Aunque se pueden usar métodos y materiales similares o equivalentes de aquellos que se describen en la presente en la práctica o evaluación de la presente invención, más adelante se describirán ejemplos adecuados. Los siguientes ejemplos se proveen con fines ilustrativos, y no en un sentido limitante. En los ejemplos se usan reactivos y soluciones amortiguadoras estándar que están libres de actividades contaminantes (cuando fuera práctico). Los ejemplos deben considerarse particularmente como no limitados a las combinaciones de características demostradas explícitamente, pero las características ejemplificadas se pueden volver a combinar nuevamente sin restricciones si se resuelve el problema técnico de la invención. De manera similar, se pueden combinar las características de cualquier reivindicación con las características de una o más reivindicaciones adicionales.

En los siguientes ejemplos, el término "aislamiento y purificación convencionales" significa: si fuera necesario, se agregó agua, se ajustó el pH, si fuera necesario, en un valor de entre 2 y 10, dependiendo de la constitución del producto final, la mezcla se extrajo con acetato de etilo o diclorometano, se separaron las fases, se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio y se evaporó, y el producto se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice y/o mediante cristalización. Los valores de R_f se determinaron sobre gel de sílice. El eluyente era acetato de

etilo/metanol, 9:1.

Descripción estándar del equipo analítico

Los espectros de NMR se adquirieron con un espectrómetro de NMR Varian UnityInova de 400 MHz equipado con una sonda para banda ancha triple automática (ATB). La sonda ATB se estandarizó simultáneamente para ^1H , ^{19}F y ^{13}C . Para los espectros típicos de ^1H NMR, el ángulo de pulso era de 45 grados, se sumaron 8 barridas y la amplitud espectral era de 16 ppm (-2 ppm a 14 ppm). Se recolectó un total de 32768 pulsos complejos durante el tiempo de adquisición de 5,1 segundos y el retardo de reciclado se definió en 1 segundo. Los espectros se recolectaron a 25 °C. Los espectros de ^1H NMR típicamente se procesan con una amplitud de línea de 0,2 Hz y una adición de ceros hasta 131072 puntos antes de la transformación por Fourier.

10 Método A (LC rápida): Se usó una columna Shimadzu Shim-pack XR-ODS, 3,0 x 30 mm, 2,2 μm , a una temperatura de 50 °C y a una velocidad de flujo de 1,5 ml/min, 2 μl de inyección, fase móvil: (A) agua con 0,1% de ácido fórmico y 1% de acetonitrilo, fase móvil (B) metanol con 0,1% de ácido fórmico; tiempo de retención indicado en minutos. Detalles del método: (I) corridas con una bomba binaria G1312B con detector UV/Vis con arreglo de diodos G1315C y el espectrómetro de masa Agilent 6130 en modalidad de electroatomización de iones positivos y negativos con detección UV a 220 y 254 nm con un gradiente de 15-95% de (B) en un gradiente lineal de 2,2 min (II) detención durante 0,8 min a 95% de (B) (III) disminución de 95-15% de (B) en un gradiente lineal de 0,1 min y (IV) detención durante 0,29 min a 15% de (B).

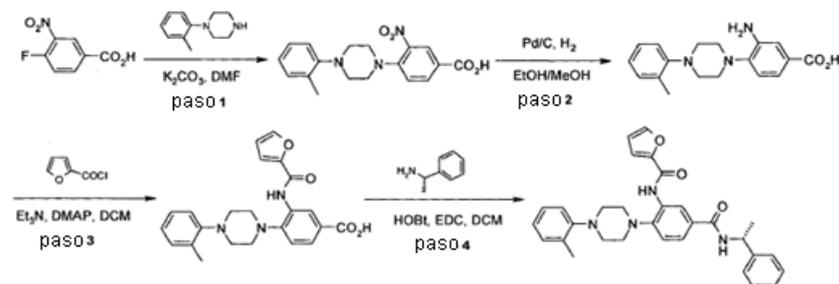
20 Método B (Polar transitorio [Polar Stop-Gap]): Se usó una columna Agilent Zorbax Bonus RP, 2,1 x 50 mm, 3,5 μm , a una temperatura de 50 °C y a una velocidad de flujo de 0,8 ml/min, 2 μl de inyección, fase móvil: (A) agua con 0,1% de ácido fórmico y 1% de acetonitrilo, fase móvil (B) metanol con 0,1% de ácido fórmico; tiempo de retención indicado en minutos. Detalles del método: (I) corridas con una bomba binaria G1312B con detector UV/Vis con arreglo de diodos G1315C y el espectrómetro de masa Agilent 6130 en modalidad de electroatomización de iones positivos y negativos con detección UV a 220 y 254 nm con un gradiente de 5-95% de (B) en un gradiente lineal de 2,5 min (II) detención durante 0,5 min a 95% de (B) (III) disminución de 95-5% de (B) en un gradiente lineal de 0,1 min y (IV) detención durante 0,29 min a 5% de (B).

La HPLC preparativa se condujo usando un sistema controlado con el software Chromeleon y que consiste en dos bombas Varian PrepStar Modelo 218, un detector de UV/Vis Varian ProStar Modelo 320, un detector SEDEX 55 ELSD y un controlador de líquidos Gilson 215. Las fases móviles típicas del HPLC consisten en agua y metanol. La columna estándar es una columna Varian Dynamax de 21,4 mm de diámetro Microsorb Guarda-8 C18.

30 Rt: Tiempo de retención

EJEMPLO 1: Ruta de síntesis para la [5-((S)-1-fenil-etilcarbamoyl)-2-(4-o-tolil-piperazin-1-il)-fenil]-amida del ácido furan-2-carboxílico (compuesto N° 11)

Esquema 1



35 PASO 1

A una solución de ácido 4-fluoro-3-nitro-benzoico (6,0 g, 32,4 mmol) en DMF (20 ml), se agregó K_2CO_3 (8,94 g, 64,8 mmol), seguido por 1-o-tolil-piperazina (6,85 g, 38,9 mmol), y la mezcla de la reacción se agitó a temperatura ambiente por 16 h. Se agregó DMF (5,0 ml) y se filtró. El sólido se lavó con MeOH (300 ml) y la capa de metanol se evaporó para dar el ácido 3-nitro-4-(4-o-tolil-piperazin-1-il)-benzoico en el primer cultivo (4,0 g, 36%).

40 PASO 2

5 En una mezcla de EtOH (100 ml) y MeOH (100 ml) se disolvió el compuesto ácido 3-nitro-4-(4-o-tolil-piperazin-1-il)-benzoico (2,0 g, 5,86 mmol) y se evacuó por 5 min. Esto se agregó a un balón de 3 bocas que contiene Pd/C (0,2 g de 5% en peso) bajo nitrógeno. La mezcla de la reacción se evacuó y se purgó nitrógeno dos veces y se agitó bajo balón de hidrógeno por 4 h. La LC-MS indicó que se había completado la reacción y los contenidos se evacuaron y se purgó nitrógeno y se filtró a través de Celite, y se concentró para dar la anilina ácido 3-amino-4-(4-o-tolil-piperazin-1-il)-benzoico (1,7 g, 94%).

PASO 3

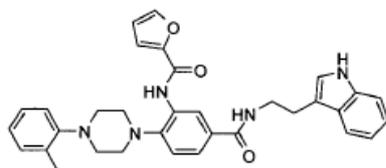
10 En CH₂Cl₂ (50 ml) se tomó la anilina ácido 3-amino-4-(4-o-tolil-piperazin-1-il)-benzoico (1,5 g, 4,8 mmol) con TEA (3,3 ml, 24 mmol) y se enfrió a 0°C. Se agregó por goteo cloruro de furoilo (1,38 g, 10,6 mmol) en CH₂Cl₂ (5,0 ml) y la reacción se agitó a 0-25°C por 6 h. La mezcla de la reacción se concentró y se disolvió en una mezcla de MeOH (20 ml) y THF (20 ml) y se agitó con una solución de NaOH 2N (20 ml) por 2 h. Los solventes se eliminaron y los contenidos se disolvieron en agua y la solución se llevó a pH 5,0 usando HCl 2 N. El producto sólido ácido 3-[(furan-2-carbonil)-amino]-4-(4-o-tolil-piperazin-1-il)-benzoico se filtró y se secó (1,1 g, 56%).

PASO 4

15 A una solución de ácido 3-[(furan-2-carbonil)-amino]-4-(4-o-tolil-piperazin-1-il)-benzoico (0,1 g, 0,247 mmol) y HOBt (0,05 g, 0,37 mmol) en CH₂Cl₂ (3,0 ml), se agregó a-metilbencilamina (0,035 g, 0,296 mmol), seguido por EDC.HCl (0,05 g, 0,321 mmol), y la mezcla de la reacción se agitó a temperatura ambiente por 3 h. El crudo se diluyó con CH₂Cl₂ (10,0 ml) y se lavó con agua, se concentró y se purificó en una columna de gel de sílice usando CH₂Cl₂/MeOH (10%) como eluyente para dar un sólido blanco opaco que se trató con 5 ml de 2 M HCl en dioxano
20 seguido por éter. El producto precipitado se filtró y se secó (0,02 g, 16% de rendimiento).

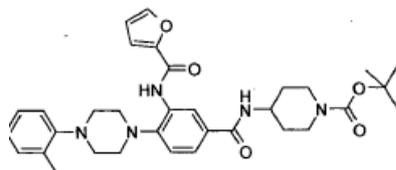
LCMS (ESI) 509 (M+H); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,40 - 1,48 (m, 3H) 2,28 (brs, 3H) 3,05 (s, 9H) 5,13 (quin, J=7,42 Hz, 1H) 6,69 (dd, J=3,47, 1,76 Hz, 1H) 6,93 - 6,99 (m, 1H) 7,06 - 7,11 (m, 1H) 7,14 - 7,21 (m, 3H) 7,26 - 7,31 (m, 3H) 7,33 - 7,38 (m, 3H) 7,69 (dd, J=8,35, 2,00 Hz, 1H) 7,95 - 8,00 (m, 1H) 8,57 (d, J=2,00 Hz, 1H) 8,74 (d, J=8,05 Hz, 1H) 9,42 (s, 1H).

25 La preparación de los siguientes compuestos era acorde con el Esquema 1:



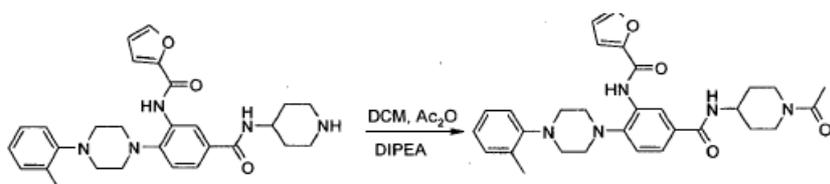
La [5-[2-(1H-indol-3-il)-etilcarbamoyl]-2-(4-o-tolil-piperazin-1-il)-fenil]-amida del ácido furan-2-carboxílico (compuesto N° 10) se preparó con el mismo procedimiento que el compuesto N° 11 a partir del intermediario ácido 3-[(furan-2-carbonil)-amino]-4-(4-o-tolil-piperazin-1-il)-benzoico.

30 LCMS (ESI) 548 (M+H); ¹H NMR (400 MHz, METANOL-d₄) δ ppm 2,32 (s, 3H) 3,03 - 3,09 (m, 2H) 3,12 (s, 8H) 3,65 (t, J=7,44 Hz, 2H) 6,67 (dd, J=3,54, 1,78 Hz, 1H) 6,93 - 7,00 (m, 2H) 7,02 - 7,08 (m, 1H) 7,10 (s, 1H) 7,13 - 7,18 (m, 3H) 7,27 - 7,33 (m, 2H) 7,37 (d, J=8,30 Hz, 1H) 7,54 - 7,62 (m, 2H) 7,80 (d, J=1,03 Hz, 1H) 8,64 (d, J=2,05 Hz, 1H).



35 El ter-butiléster del ácido 4-[3-[(furan-2-carbonil)-amino]-4-(4-o-tolil-piperazin-1-il)-benzoilamino]-piperidin-1-carboxílico (compuesto N° 49) se preparó con el mismo procedimiento que el compuesto N° 11 a partir del intermediario ácido 3-[(furan-2-carbonil)-amino]-4-(4-o-tolil-piperazin-1-il)-benzoico.

40 LCMS (ESI) 588 (M+H); ¹H NMR (400 MHz, DICLOROMETANO-d₂) δ ppm 1,36 - 1,42 (m, 1H) 1,42 - 1,46 (m, 10H) 1,59 (brs, 1H) 1,93 - 2,08 (m, 2H) 2,34 (s, 3H) 2,90 (t, J=11,27 Hz, 2H) 3,07 - 3,22 (m, 8H) 3,94 - 4,18 (m, 3H) 6,10 (d, J=7,76 Hz, 1H) 6,60 (dd, J=3,51, 1,76 Hz, 1H) 7,01 (td, J=7,33, 1,24 Hz, 1H) 7,09 - 7,15 (m, 1H) 7,17 - 7,24 (m, 3H) 7,30 - 7,36 (m, 1H) 8,80 (d, J=2,10 Hz, 1H) 9,43 (s, 1H).



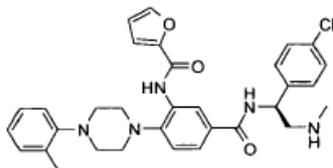
- 5 La [5-(1-acetil-piperidin-4-ilcarbamoil)-2-(4-o-tolil-piperazin-1-il)-fenil]-amida del ácido furan-2-carboxílico (compuesto N° 56) se preparó de la siguiente manera: se agitó ter-butiléster del ácido 4-[3-[(furan-2-carbonil)-amino]-4-(4-o-tolil-piperazin-1-il)-benzoilamino]-piperidin-1-carboxílico (0,35 g, 0,59 mmol) con una mezcla de CH₂Cl₂ (5,0 ml) y TFA (3,0 ml) por 6 h. La reacción se concentró para dar la sal intermediaria (0,225 g). La sal TFA de la [5-(piperidin-4-ilcarbamoil)-2-(4-o-tolil-piperazin-1-il)-fenil]-amida del ácido furan-2-carboxílico (0,06 g, 0,123 mmol) se disolvió en CH₂Cl₂ (5,0 ml) y se agregó DIPEA (0,2 ml, 1,23 mmol) a esto seguido por anhídrido acético (0,062 g, 0,615 mmol). La mezcla de la reacción se agitó a temperatura ambiente por 1 h. La reacción se concentró y se disolvió en metanol y se purificó por HPLC preparativa usando MeOH/agua como eluyente para dar el producto (0,025 g, 38%).

- 10 LCMS (ESI) 530 (M+H); ¹H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,33 - 1,52 (m, 3H) 1,96 - 2,07 (m, 1H) 2,10 (s, 3H) 2,34 (s, 3H) 2,76 (t, J=11,42 Hz, 1 H) 3,12 (dd, J=19,38, 5,61 Hz, 8H) 3,19 - 3,25 (m, 1H) 3,82 (d, J=12,15 Hz, 1H) 4,12 - 4,26 (m, 1H) 4,59 (d, J=14,10Hz, 1H) 6,23 (d, J=7,71 Hz, 1H) 6,58 (dd, J=3,47, 1,76 Hz, 1H) 6,99 - 7,06 (m, 1H) 7,07 - 7,14 (m, 1H) 7,21 (d, J=5,32 Hz, 1H) 7,25 (s, 1H) 7,31 (d, J=8,30 Hz, 1H) 7,56 (d, J=1,22 Hz, 1H) 7,72 (dd, J=8,27, 2,03 Hz, 1H) 8,76 (d, J=2,10Hz, 1H) 9,43 (s, 1H).



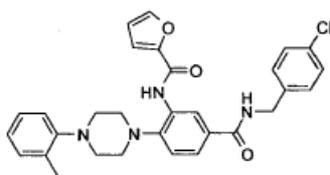
- 15 La [5-(1-mefhanesulfonil-piperidin-4-ilcarbamoil)-2-(4-o-tolil-piperazin-1-il)-fenil]-amida del ácido furan-2-carboxílico (compuesto N° 58) se preparó de la siguiente manera: se agitó la [5-(piperidin-4-ilcarbamoil)-2-(4-o-tolil-piperazin-1-il)-fenil]-amida del ácido furan-2-carboxílico (0,35g, 0,59 mmol) con una mezcla de CH₂Cl₂ (5,0 ml) y TFA (3,0 ml) por 6 h. La reacción se concentró para dar la intermediaria (0,225 g). La sal TFA de la [5-(piperidin-4-ilcarbamoil)-2-(4-o-tolil-piperazin-1-il)-fenil]-amida del ácido furan-2-carboxílico (0,06 g, 0,123 mmol) se disolvió en CH₂Cl₂ (5,0 ml) y se agregó DIPEA (0,2 ml, 1,23 mmol) a esto seguido por anhídrido acético (0,062 g, 0,615 mmol). La mezcla de la reacción se agitó a temperatura ambiente por 1 h. La reacción se concentró y se disolvió en metanol y se purificó por HPLC preparativa usando MeOH/agua como eluyente para dar el producto (0,025 g, 37%).

- 25 LCMS (ESI) 566 (M+H); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d 6) δ ppm 1,57 (qd, J=11,93, 3,69 Hz, 2H) 1,87 (d, J=10,74 Hz, 2H) 2,26 (s, 3H) 2,77 - 2,83 (m, 3H) 2,84 (s, 3H) 3,04 (s, 8H) 3,54 (d, J=11,91 Hz, 2H) 6,70 (dd, J=3,47, 1,76 Hz, 1H) 6,91 - 6,99 (m, 1H) 7,05 - 7,11 (m, 1H) 7,12 - 7,19 (m, 2H) 7,30 (d, J=2,88 Hz, 1H) 7,35 (d, J=8,35 Hz, 1H) 7,61 (dd, J=8,30, 2,05 Hz, 1 H) 7,84 - 8,03 (m, 1H) 8,27 (d, J=7,76 Hz, 1H) 8,55 (d, J=2,00 Hz, 1H) 9,42 (s, 1H).

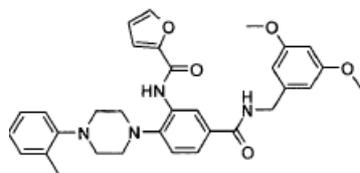


- 30 La [5-[(S)-1-(4-cloro-fenil)-2-metilamino-etilcarbamoil]-2-(4-o-tolil-piperazin-1-il)-fenil]-amida del ácido furan-2-carboxílico (compuesto N° 55) se preparó con el mismo procedimiento que el compuesto N° 11 a partir del intermediario ácido 3-[(furan-2-carbonil)-amino]-4-(4-o-tolil-piperazin-1-il)-benzoico.

LCMS (ESI) 570 (M-H); ¹H NMR (400 MHz, METANOL-d4) δ ppm 2,32 (s, 3H) 2,79 (s, 3H) 3,14 (s, 8H) 3,48 - 3,54 (m, 2H) 5,52 (dd, J=8,79, 5,86 Hz, 1H) 6,67 (dd, J=3,47, 1,71 Hz, 1H) 6,91 - 7,03 (m, 1 H) 7,12 - 7,20 (m, 3H) 7,29 (d, J=3,47 Hz, 1 H) 7,38 - 7,49 (m, 5H) 7,70 (dd, J=8,32, 2,03 Hz, 1H) 7,81 (s, 1H) 8,71 (d, J=2,00 Hz, 1H).

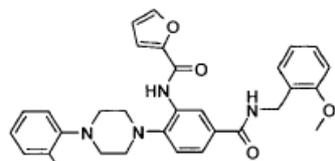


- 5 La [5-(4-cloro-bencilcarbamoyl)-2-(4-o-tolil-piperazin-1-il)-fenil]-amida del ácido furan-2-carboxílico (compuesto N° 131) se preparó con el mismo procedimiento que el compuesto N° 11 a partir del intermediario ácido 3-[(furan-2-carbonil)-amino]-4-(4-o-tolil-piperazin-1-il)-benzoico. LCMS (ESI) 529 (M+H); 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 2,26 (s, 3H) 3,04 (s, 8H) 4,42 (d, J=5,76 Hz, 2H) 6,70 (dd, J=3,49, 1,68 Hz, 1H) 6,90 - 7,00 (m, 1H) 7,06 - 7,11 (m, 1H) 7,13 - 7,19 (m, 2H) 7,26 - 7,40 (m, 6H) 7,66 (dd, J=8,35, 2,00 Hz, 1H) 7,98 (d, J=1,61 Hz, 1H) 8,61 (d, J=2,00 Hz, 1H) 8,99 (t, J=6,08 Hz, 1H) 9,41 (s, 1H).



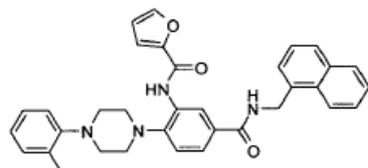
- 10 La [5-(3,5-dimetoxi-bencilcarbamoyl)-2-(4-o-tolil-piperazin-1-il)-fenil]-amida del ácido furan-2-carboxílico (compuesto N° 95) se preparó con el mismo procedimiento que el compuesto N° 11 a partir del intermediario ácido 3-[(furan-2-carbonil)-amino]-4-(4-o-tolil-piperazin-1-il)-benzoico.

LCMS (ESI) 555 (M+H); 1H NMR (400 MHz, DICLOROMETANO-d 2) δ ppm 2,39 (s, 3H) 3,19 (d, J=9,71 Hz, 8H) 3,75 - 3,80 (m, 6H) 4,56 (d, J=5,81 Hz, 2H) 6,38 (t, J=2,25 Hz, 1H) 6,51 (d, J=2,25 Hz, 2H) 6,56 - 6,63 (m, 2H) 6,98 - 7,08 (m, 1H) 7,17 - 7,25 (m, 4H) 7,33 - 7,40 (m, 1H) 7,55 - 7,68 (m, 1 H) 8,87 (d, J=2,05 Hz, 1H) 9,44 (s, 1H).



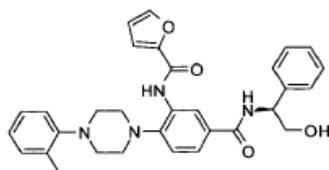
- 15 La [5-(2-metoxi-bencilcarbamoyl)-2-(4-o-tolil-piperazin-1-il)-fenil]-amida del ácido furan-2-carboxílico (compuesto N° 124) se preparó con el mismo procedimiento que el compuesto N° 11 a partir del intermediario ácido 3-[(furan-2-carbonil)-amino]-4-(4-o-tolil-piperazin-1-il)-benzoico.

20 LCMS (ESI) 525 (M+H); 1H NMR (400 MHz, DICLOROMETANO-d 2) δ ppm 2,36 (s, 3H) 3,11 - 3,22 (m, 9H) 3,88 - 3,92 (m, 3H) 4,60 (d, J=5,86 Hz, 2H) 6,60 (dd, J=3,47, 1,76 Hz, 1H) 6,79 (t, J=5,54 Hz, 1H) 6,89 - 6,96 (m, 2H) 6,99 - 7,06 (m, 1H) 7,12 - 7,38 (m, 6H) 7,55 - 7,64 (m, 2H) 8,82 (d, J=2,10Hz, 1H) 9,43 (brs, 1H).



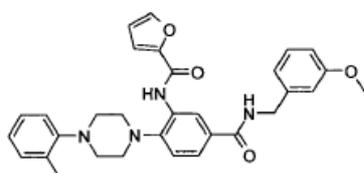
- 25 La [5-[(naftalen-1-ilmetil)-carbamoyl]-2-(4-o-tolil-piperazin-1-il)-fenil]-amida del ácido furan-2-carboxílico (Compuesto N° 96) se preparó con el mismo procedimiento que el compuesto N° 11 a partir de ácido 3-[(furan-2-carbonil)-amino]-4-(4-o-tolil-piperazin-1-il)-benzoico.

30 LCMS (ESI) 545 (M+H); 1H NMR (400 MHz, DMSO-d 6) δ ppm 2,26 (s, 3H) 3,04 (s, 8H) 4,91 (d, J=5,66 Hz, 2H) 6,69 (dd, J=3,49, 1,73 Hz, 1 H) 6,92 - 6,98 (m, 1 H) 7,05 - 7,11 (m, 1 H) 7,15 (d, J=7,37 Hz, 2H) 7,29 (d, J=3,22 Hz, 1H) 7,36 (d, J=8,35 Hz, 1H) 7,43 - 7,47 (m, 2H) 7,48 - 7,59 (m, 2H) 7,70 (dd, J=8,35, 2,05 Hz, 1H) 7,82 (t, J=4,76 Hz, 1H) 7,90 - 7,94 (m, 1H) 7,98 (d, J=1,12 Hz, 1H) 8,16 (d, J=8,10Hz, 1H) 8,64 (d, J=2,05 Hz, 1H) 8,99 (t, J=5,74 Hz, 1H) 9,41 (s, 1H).



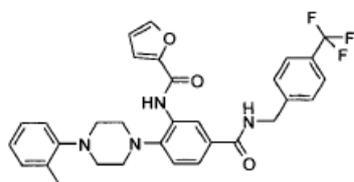
La [5-((S)-2-hidroxi-1-fenil-etilcarbamoi)-2-(4-o-tolil-piperazin-1-il)-fenil]-amida del ácido furan-2-carboxílico (compuesto N° 67) se preparó con el mismo procedimiento que el compuesto N° 11 a partir del intermediario ácido 3-[(furan-2-carbonil)-amino]-4-(4-o-tolil-piperazin-1-il)-benzoico.

- 5 LCMS (ESI) 525 (M+H); ¹H NMR (400 MHz, METANOL-d 4) δ ppm 2,35 (s, 3H) 3,15 (s, 8H) 3,87 (d, J=6,59 Hz, 2H) 5,18 - 5,24 (m, 1H) 6,69 (dd, J=3,51, 1,81 Hz, 1H) 6,95 - 7,02 (m, 1H) 7,17 (dd, J=3,73, 1,93 Hz, 3H) 7,24 - 7,29 (m, 1H) 7,31 (d, J=3,51 Hz, 1H) 7,35 (t, J=7,57 Hz, 2H) 7,43 (dd, J=7,74, 3,25 Hz, 3H) 7,69 (d, J=2,15 Hz, 1H) 7,81 - 7,83 (m, 1H).



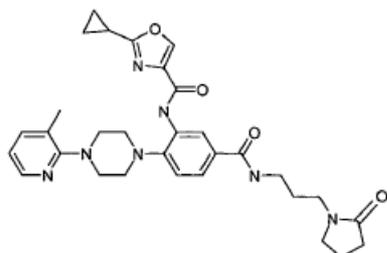
- 10 La [5-(3-metoxi-bencilcarbamoi)-2-(4-o-tolil-piperazin-1-il)-fenil]-amida del ácido furan-2-carboxílico (compuesto N° 93) se preparó con el mismo procedimiento que el compuesto N° 11 a partir del intermediario ácido 3-[(furan-2-carbonil)-amino]-4-(4-o-tolil-piperazin-1-il)-benzoico.

- 15 LCMS (ESI) 525 (M+H); ¹H NMR (400 MHz, DICLOROMETANO-d2) δ ppm 2,45 (s, 3H) 3,29 (d, J=10,20 Hz, 8H) 3,80 (s, 3H) 4,60 (d, J=5,76 Hz, 2H) 6,56 - 6,63(m, 2H) 6,80 - 6,86 (m, 1H) 6,88 - 6,99 (m, 2H) 7,05 - 7,14 (m, 1H) 7,26 (dd, J=7,76, 2,44 Hz, 5H) 7,40 (s, 1H) 7,59 - 7,62 (m, 1H) 7,63 - 7,69(m, 1H) 8,86 (s, 1H) 9,41 - 9,49 (m, 1H).



La [2-(4-o-tolil-piperazin-1-il)-5-(4-trifluorometil-bencilcarbamoi)-fenil]-amida del ácido furan-2-carboxílico (compuesto N° 94) se preparó con el mismo procedimiento que el compuesto N° 11 a partir de ácido 3-[(furan-2-carbonil)-amino]-4-(4-o-tolil-piperazin-1-il)-benzoico.

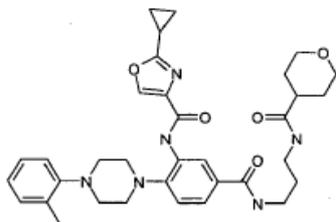
- 20 LCMS (ESI) 525 (M+H); ¹H NMR (400 MHz, DICLOROMETANO-d2) δ ppm 2,41 (s, 3H) 3,23 (d, J=9,57 Hz, 8H) 4,70 (d, J=5,91 Hz, 2H) 6,61 (dd, J=3,49, 1,78 Hz, 1H) 6,71 - 6,78 (m, 1H) 7,03 - 7,11 (m, 1H) 7,20 - 7,27 (m, 4H) 7,38 (d, J=8,30 Hz, 1H) 7,51 (d, J=8,00 Hz, 2H) 7,59 - 7,65 (m, 3H) 7,68 (dd, J=8,30, 2,10Hz, 1H) 8,89 (d, J=2,05 Hz, 1H) 9,38 - 9,50 (m, 1H).



- 25 {2-[4-(3-metil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-5-[3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-propilcarbamoi]-fenil}-amida del ácido 2-ciclopropil-oxazol-4-carboxílico.

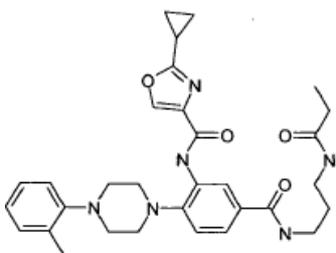
LCMS (M+H) 572; ¹H NMR (400 MHz, DICLOROMETANO-d 2) δ ppm 1,01 - 1,19 (m, 4 H) 1,75 (t, J=6,08 Hz, 2 H)

1,98 - 2,12 (m, 4 H) 2,33 (s, 3 H) 2,38 (t, J=8,13 Hz, 2 H) 3,06 - 3,13 (m, 4 H) 3,32 - 3,45 (m, 9 H) 6,90 (dd, J=7,30, 4,91 Hz, 1 H) 7,27 (d, J=8,25 Hz, 1 H) 7,47 (d, J=6,83 Hz, 1 H) 7,64 (dd, J=8,27, 2,07 Hz, 2 H) 8,12 (s, 1 H) 8,18 (dd, J=4,88, 1,46 Hz, 1 H) 8,86 (d, J=2,05 Hz, 1 H) 9,90 (s, 1 H).



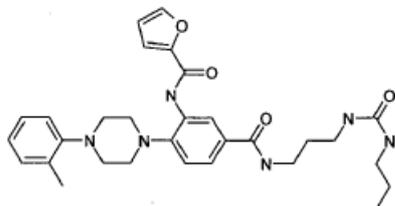
5 [5-{3-[(tetrahidropiran-4-carbonil)-amino]-propilcarbamoil}-2-(4-o-tolil-piperazin-1-il)-fenil]-amida del ácido 2-ciclopropil-oxazol-4-carboxílico

10 LCMS (M+H) 615; 1H NMR (CLOROFORMO-d) δ ppm 9,99 (s, 1H), 8,89 (d, J=1,9 Hz, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,72 (dd, J=8,3, 2,0 Hz, 1H), 7,32 (d, J=8,2 Hz, 1H), 7,20 - 7,26 (m, 2H), 7,15 - 7,20 (m, 1H), 7,02 - 7,09 (m, 1H), 6,78 (t, J=5,9 Hz, 1H), 6,70 (t, J=6,3 Hz, 1H), 4,05 (t, J=3,1 Hz, 1H), 4,01 (t, J=3,3 Hz, 1H), 3,53 (q, J=6,3 Hz, 2H), 3,40 - 3,48 (m, 2H), 3,33 (q, J=6,1 Hz, 2H), 3,17 - 3,24 (m, 4H), 3,10 - 3,15 (m, 4H), 2,39 - 2,46 (m, 1H), 2,38 (s, 3H), 2,07 - 2,15 (m, 1H), 1,79 - 1,92 (m, 4H), 1,70 - 1,78 (m, 2H), 1,11 - 1,20 (m, 4H).



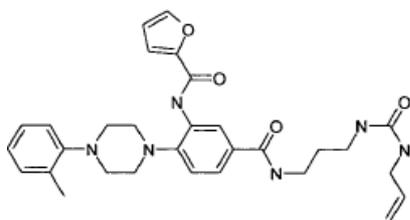
[5-(3-propionilamino-propilcarbamoil)-2-(4-o-tolil-piperazin-1-il)-fenil]-amida del ácido 2-ciclopropil-oxazol-4-carboxílico

15 LCMS (M+H) 559; 1H NMR (CLOROFORMO-d) δ ppm 9,98 (s, 1H), 8,90 (d, J=1,9 Hz, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,72 (dd, J=8,2, 2,0 Hz, 1H), 7,31 (d, J=8,2 Hz, 1H), 7,20 - 7,26 (m, 2H), 7,15 - 7,20 (m, 1H), 7,02 - 7,08 (m, 1H), 6,84 (t, J=5,7 Hz, 1H), 6,43 - 6,51 (m, 1H), 3,53 (q, J=6,2 Hz, 2H), 3,34 (q, J=6,2 Hz, 2H), 3,17 - 3,23 (m, 4H), 3,09 - 3,16 (m, 4H), 2,38 (s, 3H), 2,28 (q, J=7,6 Hz, 2H), 2,06 - 2,15 (m, 1H), 1,75 (quin, J=6,0 Hz, 2H), 1,21 (t, J=7,6 Hz, 3H), 1,10 - 1,18 (m, 4H).



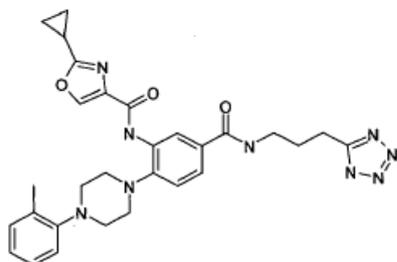
20 [5-[3-(3-propil-ureido)-propilcarbamoil]-2-(4-o-tolil-piperazin-1-il)-fenil]-amida del ácido furan-2-carboxílico

25 LCMS (M+H) 547; 1H NMR (CLOROFORMO-d) δ ppm 9,48 (s, 1H), 8,88 (d, J=1,9 Hz, 1H), 7,68 - 7,80 (m, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,34 (d, J=8,3 Hz, 1H), 7,24 (d, J=4,9 Hz, 2H), 7,13 (d, J=7,7 Hz, 1H), 7,02 - 7,09 (m, 1H), 6,94 - 7,01 (m, 1H), 5,16 (br. s., 1H), 4,64 (br. s., 1H), 3,57 (q, J=6,1 Hz, 2H), 3,33 (q, J=5,9 Hz, 2H), 3,07 - 3,24 (m, 10H), 2,37 (s, 3H), 1,72 - 1,82 (m, 2H), 1,52 (sxt, J=7,3 Hz, 2H), 0,92 (t, J=7,4 Hz, 3H).



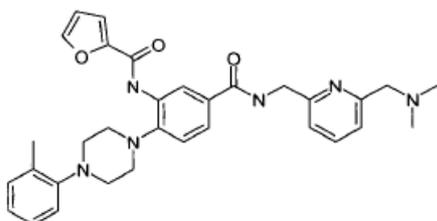
[5-[3-(3-allyl-ureido)-propilcarbamoil]-2-(4-o-tolil-piperazin-1-il)-fenil]-amida del ácido furan-2-carboxílico

5 LCMS (M+H) 545; ¹H NMR (CLOROFORMO-d) δ ppm 9,48 (s, 1 H), 8,89 (d, J=1,7 Hz, 1H), 7,74 (dd, J=8,2, 1,9 Hz, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,24 (d, J=4,6 Hz, 2H), 7,13 (d, J=7,8 Hz, 1H), 7,01 7,09 (m, 1H), 6,93 (br. s., 1H), 6,52 - 6,67 (m, 1H), 5,77 - 5,96 (m, 1H), 5,15 - 5,33 (m, 2H), 5,10 (d, J=10,2 Hz, 1H), 4,84 (br. s., 1 H), 3,83 (t, J=5,6 Hz, 2H), 3,57 (q, J=5,9 Hz, 2H), 3,34 (q, J=5,9 Hz, 2H), 3,18 (d, J=5,0 Hz, 4H), 3,12 (br. s., 4H), 2,37 (s, 3H), 1,77 (br. s., 2H).



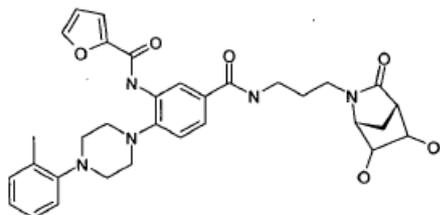
10 [5-[3-(1 H-tetrazol-5-il)-propilcarbamoil]-2-(4-o-tolil-piperazin-1-il)-fenil]-amida del ácido 2-ciclopropil-oxazol-4-carboxílico

LCMS (M+H) 556; ¹H NMR (CLOROFORMO-d) δ ppm 10,01 (br. s., 1H), 8,93 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,83 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,36 (d, J=8,3 Hz, 1H), 7,21 - 7,26 (m, 2H), 7,14 - 7,20 (m, 1H), 7,02 - 7,10 (m, 1H), 3,55 (d, J=5,6 Hz, 2H), 3,21 (d, J=4,0 Hz, 4H), 3,15 (d, J=3,8 Hz, 4H), 3,07 - 3,12 (m, 2H), 2,38 (s, 3H), 2,08 - 2,18 (m, 1H), 2,02 (br. s., 2H), 1,10 - 1,24 (m, 4H).



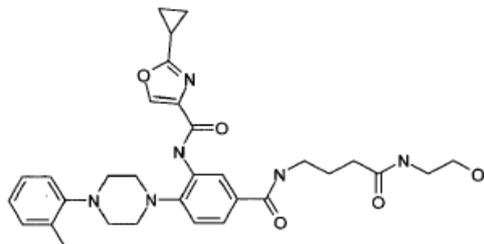
15 [5-[(6-dimetilamino-metil-piridin-2-ilmetil)-carbamoil]-2-(4-o-tolil-piperazin-1-il)-fenil]-amida del ácido furan-2-carboxílico

20 LCMS (M+H) 553; ¹H NMR (400 MHz, METANOL-d 4) δ ppm: 2,35 (s, 3 H) 2,97 (s, 6 H) 3,17 (s, 8 H) 3,34 - 3,39 (m, 1 H) 4,46 (s, 2 H) 4,76 (s, 2 H) 6,64 - 6,74 (m, 1 H) 6,94 - 7,04 (m, 1 H) 7,12 - 7,23 (m, 3 H) 7,29 - 7,33 (m, 1 H) 7,35 - 7,40 (m, 1 H) 7,43 - 7,51 (m, 2 H) 7,69 - 7,77 (m, 1 H) 7,81 - 7,85 (m, 1 H) 7,86 - 7,93 (m, 1 H) 8,75 - 8,85 (m, 1 H).



[5-[3-((1R,4S)-5,6-dihidroxi-3-oxo-2-aza-biciclo[2,2,1]hept-2-il)-propilcarbamoil]-2-(4-o-tolil-piperazin-1-il)-fenil]-amida del ácido furan-2-carboxílico

LCMS (M+H) 588; ¹H NMR (400 MHz, METANOL-d 4) δ ppm 1,77 - 1,91 (m, 2 H) 1,91 - 1,99 (m, 1 H) 2,06 - 2,14 (m, 1 H) 2,35 (s, 3 H) 2,54 - 2,62 (m, 1 H) 2,99 - 3,10 (m, 1 H) 3,33 - 3,39 (m, 1 H) 3,40 - 3,51 (m, 2 H) 3,65 - 3,81 (m, 1 H) 3,97 (d, J=1,61 Hz, 2 H) 6,63 - 6,75 (m, 1 H) 6,92 - 7,07 (m, 1 H) 7,09 - 7,24 (m, 3 H) 7,27 - 7,35 (m, 1 H) 7,37 - 7,51 (m, 1 H) 7,61 - 7,71 (m, 1 H) 7,74 - 7,94 (m, 1 H) 8,65 - 8,77 (m, 1 H).

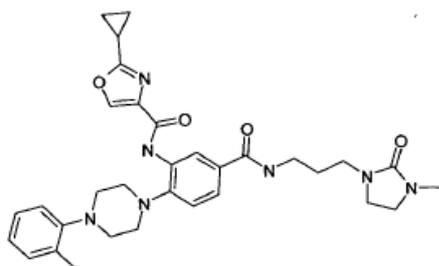


5

[5-[3-(2-hidroxi-etilcarbamoi)-propilcarbamoi]-2-(4-o-tolil-piperazin-1-il)-fenil]-amida del ácido 2-ciclopropil-oxazol-4-carboxílico

LCMS (M+H) 575; ¹H NMR (400 MHz, DICLOROMETANO-d 2) δ ppm 0,99 - 1,22 (m, 4 H) 1,94 (d, J=8,88 Hz, 2 H) 2,05 - 2,17 (m, 1 H) 2,22 - 2,31 (m, 2 H) 2,35 (s, 3 H) 3,06 - 3,22 (m, 8 H) 3,38 (d, J=4,34 Hz, 2 H) 3,48 (d, J=6,25 Hz, 2 H) 3,60 - 3,72 (m, 1 H) 6,53 - 6,64 (m, 1 H) 6,81 - 6,94 (m, 1 H) 6,97 - 7,05 (m, 1 H) 7,13 - 7,24 (m, 3 H) 7,31 (d, J=8,30 Hz, 1 H) 7,60 (d, J=2,15 Hz, 1 H) 8,13 (s, 1 H) 8,82 (d, J=2,10 Hz, 1 H) 9,86 - 10,05 (m, 1 H).

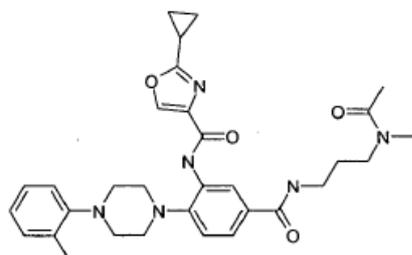
10



[5-[3-(3-metil-2-oxo-imidazolidin-1-il)-propilcarbamoi]-2-(4-o-tolil-piperazin-1-il)-fenil]-amida del ácido 2-ciclopropil-oxazol-4-carboxílico

LCMS (M+H) 586; ¹H NMR (400 MHz, METANOL-d 4) δ ppm 1,12 (d, J=6,59 Hz, 4 H) 1,71 - 1,88 (m, 2 H) 2,06 - 2,20 (m, 1 H) 2,35 (s, 3 H) 2,73 (s, 3 H) 3,06 - 3,15 (m, 4 H) 3,17 - 3,26 (m, 5 H) 3,30 - 3,44 (m, 6 H) 6,90 - 7,06 (m, 1 H) 7,09 - 7,25 (m, 3 H) 7,33 - 7,45 (m, 1 H) 7,53 - 7,67 (m, 1 H) 8,16 - 8,39 (m, 1 H) 8,63 - 8,96 (m, 1 H).

15

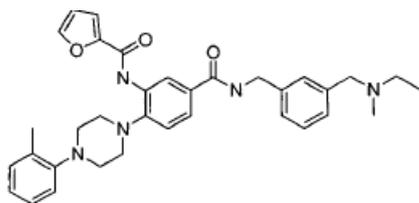


[5-[3-(acetilmetil-amino)-propilcarbamoi]-2-(4-o-tolil-piperazin-1-il)-fenil]-amida del ácido 2-ciclopropil-oxazol-4-carboxílico

20

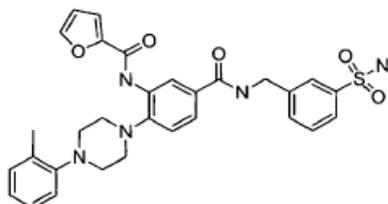
LCMS (M+H) 559; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d 6) δ ppm 9,92 (1 H, s) 8,81 (1 H, d, J=1,81 Hz) 8,68 (1 H, s) 8,35 - 8,50 (1 H, m) 7,56 - 7,63 (1 H, m) 7,42 (1 H, d, J=8,25 Hz) 7,18 - 7,25 (2 H, m) 7,11 - 7,16 (1 H, m) 7,01 (1 H, t, J=7,27 Hz) 3,34 (2 H, br. s.) 3,19 - 3,29 (2 H, m) 3,11 (4 H, d, J=4,59 Hz) 3,05 (4H, br. s.) 2,96 (2 H, s) 2,79 (1 H, s) 2,31 (3 H, s) 2,15 - 2,24 (1 H, m) 1,98 (3 H, d, J=3,51 Hz) 1,75 - 1,84 (1 H, m) 1,69 (1 H, quin, J=6,97 Hz) 1,10 - 1,17 (2 H, m) 1,03 - 1,09 (2 H, m).

25



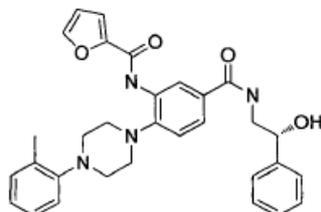
N-(5-((3-((etil(metil)amino)metil)bencil)-carbamoil)-2-(4-(o-tolil)piperazin-1-il)fenil)furan-2-carboxamida

5 LC/MS-ESI: [M+1] 566,33; NMR (DMSO-d6) δ 9,44 (s, 1, NH-CO), 9,03 (t, 1, CON-H), 8,64 (d, 1, Furan-H), 8,01 (dd, 1, Ar-H), 7,70 (dd, 1, Ar-H), 7,36-7,44 (m, 5, 5xAr-H), 7,31 (d, 1, Furan-H), 7,18 (t, 2, 2xAr-H), 7,11 (d, 1, Ar-H), 6,98 (t, 1, Furan-H), 6,72 (dd, 1, Ar-H), 4,50 (d, 2, CON-CH2), 4,35 (dd, 1, NC-H), 4,19 (dd, 1, NC-H), 3,00-3,16 (m, 10, 2xCH2CH2, NCH2), 2,64 (d, 3, NCH3), 2,28 (s, 3, Ar-CH3), 1,19 (t, 3, 3xCH2CH2-H).



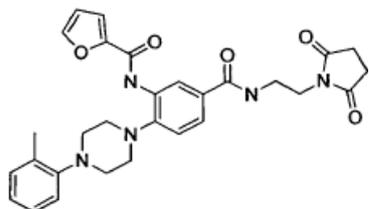
N-(5-((3-sulfamoilbencil)carbamoil)-2-(4-(o-tolil)piperazin-1-il)fenil)furan-2-carboxamida

10 LC/MS-ESI: [M+1] 574,36; NMR (DMSO-d6) δ 9,48 (s, 1, CON-H), 9,15 (t, 1, CON-H), 8,68 (s, 1, Furan-H), 8,04 (s, 1, Ar-H), 7,81 (s, 1, Ar-H), 7,74 (m, 2, 2xAr-H), 7,55 (m, 2, 2xAr-H), 7,43 (d, 1, Ar-H), 7,33-7,39 (m, 3, 2xAr-H, Furan-H), 7,14 (d, 1, Ar-H), 7,01 (t, 1, Furan-H), 6,75 (m, 1, Ar-H), 4,57 (d, 2, CON-CH2), 3,10 (m, 8, 8xCH2CH2), 2,31 (s, 3, Ar-CH3)



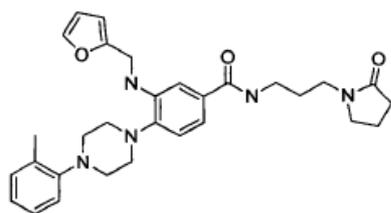
(R)-N-(5-((2-hidroxi-2-fenilet)il)carbamoil)-2-(4-(o-tolil)piperazin-1-il)fenil)furan-2-carboxamida

15 LC/MS-ESI: [M+1] 525,3; NMR (DMSO-d6) δ 9,45 (s, 1, CON-H), 8,62 (d, 1, Furan-H), 8,43 (t, 1, CON-H), 8,03 (d, 1, Ar-H), 7,66 (dd, 1, Ar-H), 7,31-7,43 (m, 6, Furan-H, 5xAr-H), 7,17-7,30 (m, 3, 3xAr-H), 7,14 (d, 1, Ar-H), 6,98 (t, 1, Furan-H), 6,75 (dd, 1, Ar-H), 5,51 (d, 1, HO-CH), 4,80 (m, 1, O-H), 3,42-3,56 (m, 1, CONC-H), 3,22-3,42 (m, 1, CONC-H), 3,09 (s, 8, 2xCH2CH2), 2,92 (s, 3, Ar-CH3).



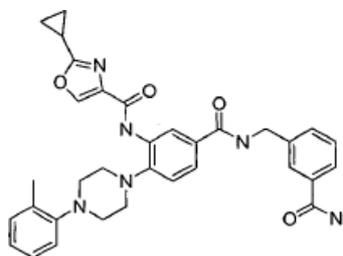
N-(5-((2-(2,5-dioxopirrolidin-1-il)etil)carbamoil)-2-(4-(o-tolil)piperazin-1-il)fenil)furan-2-carboxamida

20 LC/MS-ESI: [M+1] 530,20; NMR (DMSO-d6) δ 9,43 (s, 1, CON-H), 8,54 (d, 1, Furan-H), 8,46 (t, 1, CON-H), 8,01 (m, 1, Ar-H), 7,53 (dd, 1, Ar-H), 7,37 (d, 1, Ar-H), 7,32 (d, 1, Furan-H), 7,18 (d, 2, 2xAr-H), 7,12 (d, 1, Ar-H), 6,98 (t, 1, Furan-H), 6,72 (dd, 1, Ar-H), 3,53 (t, 2, CON-CH2), 3,39 (m, 2, CON-CH2), 3,07 (s, 8, 2xCH2CH2), 2,58 (s, 4, 2xCOCH2), 2,29 (s, 3, Ar-CH3).



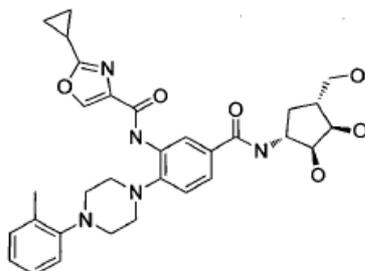
3-((furan-2-ilmetil)amino)-N-(3-(2-oxopirrolidin-1-il)propil)-4-(4-(o-tolil)piperazin-1-il)benzamida

5 LC/MS-ESI: [M+1] 516,00; NMR (DMSO-d6) δ 8,21 (t, 1, CON-H), 7,59 (s, 1, Furan-H), 7,05-7,25 (m, 6, Ar-H) 7,02 (t, 1, Ar-H), 6,39 (t, 1, Furan-H), 6,29 (d, 1, Furan-H), 4,43 (s, 2, Furan-CH2), 3,35 (t, 2, CON-CH2), 3,14-3,28 (m, 4, CON-CH2, CON-CH2), 3,08 (s, 4, CH2CH2), 3,02 (s, 4, CH2CH2), 2,31 (s, 3, Ar-CH3), 2,24 (t, 2, CO-CH2), 1,91 (m, 2, CH2), 1,69 (m, 2, CH2).



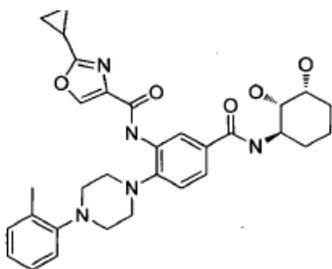
N-(5-((3-carbamoilbencil)carbamoil)-2-(4-(o-tolil)piperazin-1-il)fenil)-2-ciclopropiloxazol-4-carboxamida

10 LC/MS-ESI: [M+1] 579,37; NMR (DMSO-d6) δ 9,91 (s, 1, CON-H), 9,04 (t, 1, CON-H), 8,85 (d, 1, Ar-H), 8,67 (d, 1, Oxazol-H), 7,95 (s, 1, CON-H), 7,82 (s, 1, Ar-H), 7,73 (d, 1, Ar-H), 7,68 (dd, 1, Ar-H), 7,37-7,46 (ddd, 3, 3xAr-H), 7,32 (s, 1, CON-H), 7,16-7,24 (m, 2, 2xAr-H), 7,13(d, 1, Ar-H), 7,00 (t, 1, Ar-H), 4,50 (d, 2, CON-CH2), 3,10-3,04 (m, 8, 2xCH2CH2), 2,30 (s, 3, Ar-CH3), 2,18 (m, 1, CH), 1,01-1,14 (m, 4, 2xCH2).



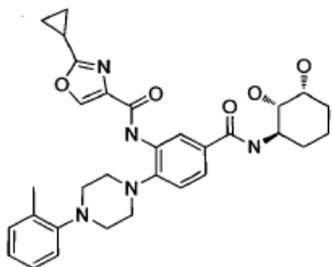
15 2-ciclopropil-N-(5-(((1R,2S,3R,4R)-2,3-dihidroxi-4-(hidroximetil)ciclopentil)carbamoil)-2-(4-(o-tolil)piperazin-1-il)fenil)oxazol-4-carboxamida

LC/MS-ESI: [M+1] 576,02; NMR (DMSO-d6) δ 9,85 (s, 1, CON-H), 8,73 (d, 1, CO-NH), 8,60 (s, 1, Oxazol-H), 8,18 (d, 1, Ar-H), 7,53 (d, 1, Ar-H), 7,34 (t, 1, Ar-H), 7,12 (m, 2, 2xAr-H), 7,09 (d, 1, Ar-H) 6,93 (t, 1, Ar-H), 4,09 (t, 1, OC-H), 3,69 (dq, 2, OC-H), 3,37 (m, 2, OCH2), 2,96-3,05 (m, 8, 2xCH2CH2), 2,25 (s, 3, Ar-CH3), 1,75-2,13 (m, 4, OC-H, CH, CH2), 0,7-1,09 (m, 5, CH2, CH2, CH-H).



20 Trifluoroacetato de 2-ciclopropil-N-(5-(((1R,2S,3R)-2,3-dihidroxiciclohexil)-carbamoil)-2-(4-(o-tolil)piperazin-1-il)fenil)oxazol-4-carboxamida

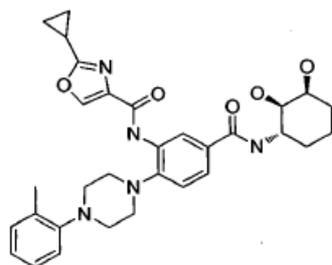
LC/MS-ESI: [M+1] 560,21; NMR (DMSO-d6) δ 9,86 (s, 1, CON-H), 8,72 (s, 1, CON-H), 8,60 (s, 1, Oxazol-H), 7,94 (d, 1, Ar-H), 7,56 (d, 1, Ar-H), 7,34 (s, 1, Ar-H), 7,15 (d, 2, 2xAr-H), 7,09 (d, 1, Ar-H), 6,93 (t, 1, Ar-H), 4,00 (dd, 1, OC-H), 3,80 (s, 1, CON-CH), 3,37 (d, 1, OC-H), 3,04 (s, 4, CH₂CH₂), 2,99 (s, 4, CH₂CH₂), 2,25 (s, 3, Ar-CH₃), 2,13 (m, 1, OC-H, CH, CH₂), 1,01-1,71 (m, 11, 5xCH₂, 5xCH₂, C-H).



5
Clorhidrato de 2-ciclopropil-N-(5-(((1R,2S,3R)-2,3-dihidroxi-ciclohexil)-carbamoi)-2-(4-(o-tolil)piperazin-1-il)fenil)oxazol-4-carboxamida

LC/MS-ESI: [M+1] 560,21; NMR (DMSO-d6) δ 9,93 (s, 1, CON-H), 8,79 (s, 1, CON-H), 8,68 (s, 1, Oxazol-H), 8,02 (d, 1, Ar-H), 7,66 (d, 1, Ar-H), 7,41 (d, 1, Ar-H), 7,10-7,30 (m, 3, 3xAr-H), 7,03 (t, 1, Ar-H), 4,06 (tq, 1, OC-H), 3,87 (s, 1, CON-CH), 3,44 (dd, 1, OC-H), 3,14 (s, 4, CH₂CH₂), 3,08 (s, 4, CH₂CH₂), 2,51 (s, 3, Ar-CH₃), 2,20 (m, 1, CH), 1,19-1,89 (m, 6, 6xCH₂), 1,00-1,19 (m, 4, CH₂CH₂).

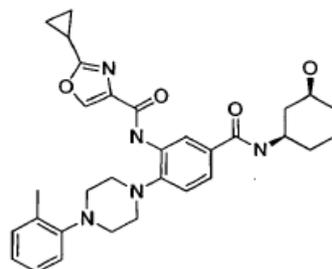
10



2-ciclopropil-N-(5-(((1S,2R,3S)-2,3-dihidroxiciclohexil)carbamoi)-2-(4-(o-tolil)piperazin-1-il)fenil)oxazol-4-carboxamida

LC/MS-ESI: [M+1] 560,07; NMR (DMSO-d6) δ 9,93 (s, 1, CON-H), 8,79 (s, 1, CON-H), 8,68 (s, 1, Oxazol-H), 8,02 (d, 1, Ar-H), 7,66 (d, 1, Ar-H), 7,41 (d, 1, Ar-H), 7,10-7,30 (m, 3, 3xAr-H), 7,03 (t, 1, Ar-H), 4,06 (tq, 1, OC-H), 3,87 (s, 1, CON-CH), 3,44 (dd, 1, OC-H), 3,14 (s, 4, CH₂CH₂), 3,08 (s, 4, CH₂CH₂), 2,51 (s, 3, Ar-CH₃), 2,20 (m, 1, CH), 1,19-1,89 (m, 6, 6xCH₂), 1,00-1,19 (m, 4, CH₂CH₂).

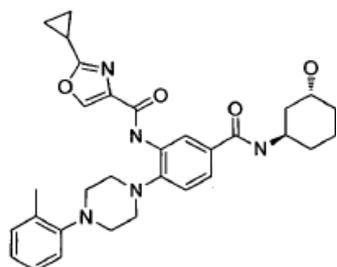
15



2-ciclopropil-N-(5-(((1R,3S)-3-hidroxiciclohexil)carbamoi)-2-(4-(o-tolil)piperazin-1-il)fenil)oxazol-4-carboxamida

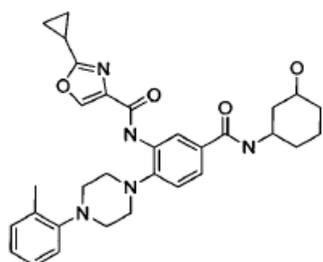
LC/MS-ESI: [M+1] 544,09; NMR (DMSO-d6) δ 9,93 (s, 1, CON-H), 8,79 (d, 1, CON-H), 8,67 (s, 1, Oxazol-H), 8,24 (d, 1, Ar-H), 7,60 (dd, 1, Ar-H), 7,41 (d, 1, Ar-H), 7,10-7,30 (m, 3, 3xAr-H), 7,02 (m, 1, Ar-H), 4,06 (tq, 1, OC-H), 3,24-4,11 (ancho, 3) 3,12 (d, 4, CH₂CH₂), 3,06 (d, 4, CH₂CH₂), 2,32 (s, 3, Ar-CH₃), 2,21 (m, 1, CH), 2,03 (m, 1, CH), 1,63-1,89 (m, 3, 3xCH₂), 1,00-1,37 (m, 8, 2xCH₂CH₂).

20



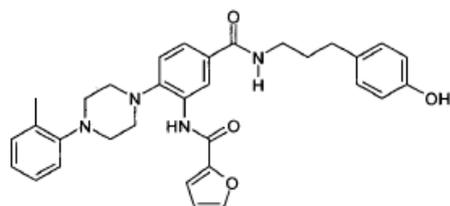
2-ciclopropil-N-(5-(((1R,3R)-3-hidroxiciclohexil)carbamoyl)-2-(4-(o-tolil)piperazin-1-il)fenil)oxazol-4-carboxamida

5 LC/MS-ESI: [M+1] 544,19; NMR (DMSO-d₆) δ 9,93 (s, 1, CON-H), 8,77 (d, 1, CON-H), 8,67 (s, 1, Oxazol-H), 8,06 (d, 1, Ar-H), 7,59 (dd, 1, Ar-H), 7,40 (d, 1, Ar-H), 7,10-7,30 (m, 3, 3xAr-H), 7,02 (m, 1, Ar-H), 4,19 (m, 1), 3,93 (d, 1, OC-H), 3,23-3,84 (ancho), 3,12 (d, 4, CH₂CH₂), 3,05 (d, 4, CH₂CH₂), 2,32 (s, 3, Ar-CH₃), 2,21 (m, 1, CH), 1,19-1,83 (m, 8, 2xCH₂CH₂), 1,00-1,19 (m, 4, CH₂CH₂).



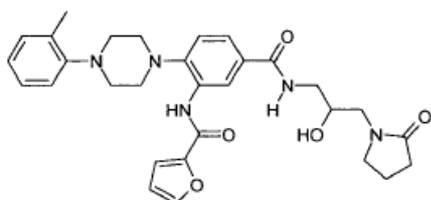
2-ciclopropil-N-(5-((3-hidroxiciclohexil)carbamoyl)-2-(4-(o-tolil)piperazin-1-il)fenil)oxazol-4-carboxamida

10 LC/MS-ESI: [M+1] 544,40; NMR (DMSO-d₆) δ 9,85 (s, 1, CON-H), 8,71 (d, 1, CO-NH), 8,60 (s, 1, Oxazol-H), 8,16 (dd, 0,46, Ar-H), 7,98 (dd, 0,68, Ar-H), 7,47-7,56 (m, 1, Ar-H), 7,28-7,37 (m, 1, Ar-H), 7,04-7,20 (m, 3, 3xAr-H), 6,93 (m, 1, Ar-H), 4,06 (tq, 1, OC-H), 3,24-4,11 (ancho, 3), 3,12 (d, 4, CH₂CH₂), 3,06 (d, 4, CH₂CH₂), 2,25 (s, 3, Ar-CH₃), 2,13 (m, 1, CH), 0,91-1,98 (m, 12, 3xCH₂CH₂).



[5-[3-(4-hidroxi-fenil)-propilcarbamoyl]-2-(4-o-tolil-piperazin-1-il)-fenil]-amida del ácido furan-2-carboxílico

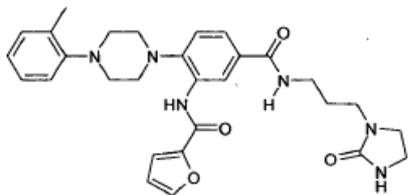
15 LCMS: (Método A) 539,2 (M+H), temperatura ambiente 4,8 min, 96,7 % (Máx), 97,4 % (254 nm). 1H NMR 400 MHz, CDCl₃: δ 9,48 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 7,78 (d, J=4,00 Hz, 1 H), 7,60 (s, 1H), 7,33 (d, J=8,00 Hz, 1H), 7,30 (t, J=4,00 Hz, 1H), 7,24 (d, J=8,00 Hz, 2H), 7,13 (d, J=8,00 Hz, 1H), 7,04-7,06 (m, 3H), 6,80 (d, J=8,00 Hz, 2H), 6,61-6,62 (m, 1H), 6,53 (s, 1H), 5,83 (s, 1H), 3,46-3,51 (m, 2H), 3,12-3,18 (m, 8H), 2,67 (t, J=4,00 Hz, 2H), 2,37 (s, 3H), 1,91-1,94 (m, 2H).



20 [5-[2-hidroxi-3-(2-oxopirrolidin-1-il)-propilcarbamoyl]-2-(4-o-tolil-piperazin-1-il)-fenil]-amida del ácido furan-2-carboxílico

LCMS: (Método A) 546,3 (M+H), temperatura ambiente 3,8 min, 97,3% (Máx), 98,8 % (254 nm). 1H NMR 400 MHz,

CDCI3: δ 9,42 (s, 1H), 8,98 (d, J=4,00 Hz, 1H), 7,73 (d, J=12,00 Hz, 1H), 7,53-7,57 (m, 2H), 7,32 (d, J=8,00 Hz, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,23-7,26 (m, 2H), 7,13 (d, J=8,00 Hz, 1H), 7,06-7,08 (m, 1H), 6,60 (d, J=4,00 Hz, 1H), 4,30 (d, J=8,00 Hz, 1H), 4,01-4,02 (m, 1H), 3,73-3,79 (m, 1H), 3,50-3,60 (m, 3H), 3,33-3,43 (m, 2H), 3,17-3,18 (m, 4H), 3,12-3,14 (m, 4H), 2,46 (t, J=8,00 Hz, 2H), 2,37 (s, 3H), 2,05-2,12 (m, 2H).

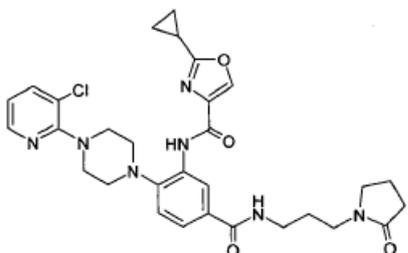


5

[5-[3-(2-oxo-imidazolidin-1-il)-propilcarbamoil]-2-(4-o-tolil-piperazin-1-il)-fenil]-amida del ácido furan-2-carboxílico

LCMS: (Método A) 531,2 (M+H), temperatura ambiente 3,9 min, 95,0 % (Máx). 93,5 % (254 nm); 1H NMR 400 MHz, CDCI3: δ 9,46 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 7,76 (d, J=8,00 Hz, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,53 (t, J=4,00 Hz, 1H), 7,31 (d, J=8,00 Hz, 2H), 7,23-7,34 (m, 2H), 7,13 (d, J=8,00 Hz, 1H), 7,04-7,07 (m, 1H), 6,59 (s, 1H), 3,47-3,50 (m, 6H), 3,34-3,37 (m, 2H), 3,17-3,18 (m, 4H), 3,11-3,13 (m, 4H), 2,37 (s, 3H), 1,80-1,83 (m, 2H).

10



{2-[4-(3-cloro-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-5-[3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-propilcarbamoil]-fenil}-amida del ácido 2-ciclopropil-oxazol-4-carboxílico

15

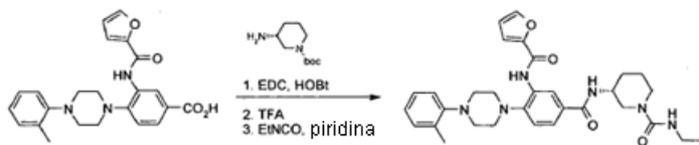
LCMS: (Método A) 592,3 (M+H), temperatura ambiente 4,4 min, 95,4 % (Máx). 96,4 % (254 nm); 1H NMR 400 MHz, CDCI3: δ 9,94 (s, 1H), 8,97 (d, J=4,00 Hz, 1H), 8,23-8,25 (m, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,73 (d, J=8,00 Hz, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,58-7,63 (m, 1H), 7,26 (s, 1H), 6,88-6,91 (m, 1H), 3,65-3,67 (m, 4H), 3,40-3,45 (m, 6H), 3,11-3,13 (m, 4H), 2,44-2,48 (m, 2H), 2,03-2,11 (m, 3H), 1,81-1,84 (m, 2H), 1,14-1,18 (m, 2H), 1,08-1,09 (m, 2H).

La preparación de todos los compuestos representados en la Tabla 2 era acorde con el Esquema 1.

20

EJEMPLO 2: Ruta de síntesis para etilamida del ácido (R)-3-[3-[(furan-2-carbonil)-amino]-4-(4-o-tolil-piperazin-1-il)-benzoilamino]-piperidin-1-carboxílico (compuesto N° 48)

Esquema 2



PASO 1

25

El compuesto se preparó de una manera similar al compuesto N° 11 a partir del ácido 3-[(furan-2-carbonil)-amino]-4-(4-o-tolil-piperazin-1-il)-benzoico.

PASO 2

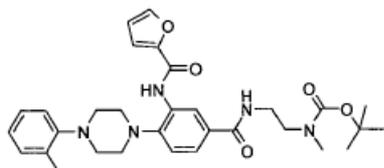
30

Se agitó ter-butiléster del ácido 6(R)-3-[3-[(furan-2-carbonil)-amino]-4-(4-o-tolil-piperazin-1-il)-benzoilamino]-piperidin-1-carboxílico (0,12 g, 0,204 mmol) con una mezcla de DCM (1,0 ml) y TFA (1,0 ml) por 4 h. La LC-MS indicó que se había completado la desprotección. La mezcla se concentró y se disolvió en piridina (5,0 ml). Se agregó EtNCO (29 mg, 0,41 mmol) y la mezcla de la reacción se agitó a 45°C por 6 h. La piridina se separó por Rotavap y el crudo se

disolvió en metanol y se purificó por HPLC preparativa usando agua/metanol como eluyente para dar el producto deseado (0,02 g, 18%).

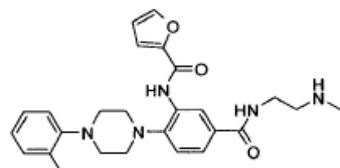
5 LCMS (ESI) 559 (M+H); ¹H NMR (400 MHz, METANOL-d₄) δ ppm 1,05 - 1,13 (m, 3H) 1,50 - 1,68 (m, 2H) 1,73 - 1,81 (m, 1 H) 1,96 - 2,08 (m, 1H) 2,32 (s, 3H) 2,78 - 2,96 (m, 2H) 3,12 (s, 9H) 3,17 (q, J=7,19 Hz, 3H) 3,77 - 4,00 (m, 3H) 6,66 (dd, J=3,51, 1,76 Hz, 1H) 6,96 (td, J=7,11, 1,73 Hz, 1 H) 7,08 - 7,19(m, 3H) 7,28 (d, J=3,47 Hz, 1 H) 7,38 (d, J=8,35 Hz, 1H) 7,61 (dd, J=8,30, 2,10Hz, 1H) 7,79 (d, J=1,07 Hz, 1H) 8,63 (d, J=2,05 Hz, 1H).

La preparación de los siguientes compuestos era acorde con el Esquema 2:



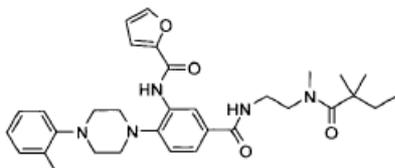
10 El ter-butiléster del ácido {2-[3-[(furan-2-carbonyl)-amino]-4-(4-o-tolil-piperazin-1-il)-benzoilamino]-etil}-metil-carbámico (compuesto N° 64) se preparó mediante el mismo procedimiento que el compuesto N° 11 a partir del ácido 3-[(furan-2-carbonyl)-amino]-4-(4-o-tolil-piperazin-1-il)-benzoico.

15 LCMS (ESI) 562 (M+H); ¹H NMR (400 MHz, DICLOROMETANO-d₂) δ ppm 1,40 (s, 9H) 1,54 - 1,64 (m, 1 H) 2,36 (s, 3H) 2,89 (brs, 3H) 3,15 (dd, J=17,01, 5,59 Hz, 8H) 3,48 (brs, 2H) 3,52 - 3,60 (m, 2H) 6,60 (dd, J=3,39, 1,73 Hz, 1 H) 6,97 - 7,05 (m, 1 H) 7,12 - 7,25 (m, 4H) 7,31 (brs, 1H) 7,56 (brs., 1H) 7,60 (s, 1H) 8,83 (d, J=2,00 Hz, 1H) 9,24 - 9,52 (m, 1H).



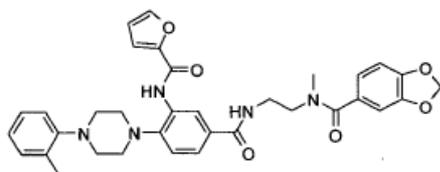
20 La [5-(2-metilamino-etilcarbamoil)-2-(4-o-tolil-piperazin-1-il)-fenil]-amida del ácido furan-2-carboxílico (compuesto N° 132) se preparó de la siguiente manera: se agitó el ter-butiléster del ácido {2-[3-[(furan-2-carbonyl)-amino]-4-(4-o-tolil-piperazin-1-il)-benzoilamino]-etil}-metil-carbámico (0,1 g, 0,17 mmol) con una mezcla de DCM (2,0 ml) y TFA (2,0 ml) por 2 h. La reacción se concentró para dar 0,07 g de la sal TFA.

LCMS (ESI) 462 (M+H); ¹H NMR (400 MHz, METANOL-d 4) δ ppm 2,33 (s, 3H) 2,74 (s, 3H) 3,12 - 3,19 (m, 8H) 3,23 (t, J=5,66 Hz, 2H) 3,68 (t, J=5,66 Hz, 2H) 6,67 (dd, J=3,54, 1,78 Hz, 1H) 6,94 - 7,02 (m, 1H) 7,12 - 7,20 (m, 3H) 7,29 (d, J=2,98 Hz, 1H) 7,41 (d, J=8,35 Hz, 1H) 7,68 (dd, J=8,35, 2,15 Hz, 1H) 7,80 (d, J=1,02 Hz, 1H) 8,72 (d, J=2,10Hz, 1H).



25 La [5-{2-[(2,2-dimetil-butyryl)-metil-amino]-etilcarbamoil}-2-(4-o-tolil-piperazin-1-il)-fenil]-amida del ácido furan-2-carboxílico (compuesto N° 133) se preparó de la siguiente manera: A una solución de la [5-(2-metilamino-etilcarbamoil)-2-(4-o-tolil-piperazin-1-il)-fenil]-amida del ácido furan-2-carboxílico (0,04 g, 0,086 mmol) y diisopropiletilamina (0,5 ml) en CH₂Cl₂ (2,0 ml), se agregó 2,2-dimetilo butyriilo cloruro (0,173 mmol) a 0 °C, y la reacción se agitó a 0-25°C por 4 h. La reacción se diluyó con CH₂Cl₂ y se lavó con una solución de NaHCO₃ saturado. La capa orgánica se concentró y se disolvió en ACN y se purificó por HPLC preparativa usando agua/MeOH (0,1 % de TFA) como eluyente para dar el producto (0,01 g, 21% de rendimiento).

30 LCMS (ESI) 560 (M+H); ¹H NMR (400 MHz, DICLOROMETANO-d 2) δ ppm 0,81 (t, J=7,49 Hz, 3H) 1,22 (s, 6H) 1,59 - 1,69 (m, 2H) 2,34 (s, 3H) 3,06 - 3,19 (m, 11 H) 3,54 - 3,67 (m, 4H) 6,59 (dd, J=3,47, 1,76 Hz, 1H) 7,00 (td, J=7,33, 1,24 Hz, 1H) 7,11 - 7,15 (m, 1H) 7,17 - 7,25 (m, 3H) 7,29 (s, 1H) 7,35 (brs, 1H) 7,51 (dd, J=8,27, 2,07 Hz, 1H) 7,57 - 7,64 (m, 1H) 8,81 (d, J=2,05 Hz, 1H) 9,38 (s, 1H).

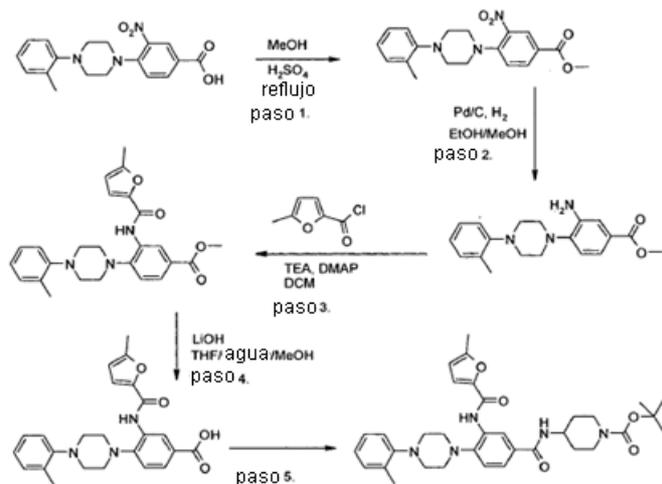


5 La {2-[3-[(furan-2-carbonil)-amino]-4-(4-o-tolil-piperazin-1-il)-benzoilamino]-etil)-metil-amida del ácido benzo[1,3]dioxol-5-carboxílico (compuesto N° 134) se preparó con el mismo procedimiento que la [5-{2-[(2,2-dimetil-butiril)-metil-amino]-etilcarbamoil}-2-(4-o-tolil-piperazin-1-il)-fenil]-amida del ácido furan-2-carboxílico usando cloruro de piperanoilo.

LCMS (ESI) 610 (M+H); ¹H NMR (400 MHz, DICLOROMETANO-d 2) δ ppm 2,34 (s, 3H) 3,06 (s, 3H) 3,09 - 3,19 (m, 8H) 3,68 (brs, 4H) 5,98 (s, 2H) 6,60 (dd, J=3,47, 1,76 Hz, 1H) 6,80 (d, J=7,91 Hz, 1H) 6,89 - 6,96 (m, 1H) 6,97 - 7,04 (m, 2H) 7,08 - 7,15 (m, 1H) 7,20 (dd, J=6,83, 5,56 Hz, 2H) 7,25 (d, J=3,42 Hz, 1H) 7,33 (d, J=8,30 Hz, 1H) 7,48 - 7,56 (m, 1H) 7,57 - 7,62 (m, 2H) 8,70 - 8,97 (m, 1H) 9,41 (s, 1H).

10 **EJEMPLO 3:** Ruta de síntesis para el ter-butiléster del ácido 4-[3-[(5-metil-furan-2-carbonil)-amino]-4-(4-o-tolil-piperazin-1-il)-benzoilamino]-piperidin-1-carboxílico (compuesto N° 175)

Esquema 3



PASO 1

15 Se colocó ácido 3-nitro-4-(4-o-tolil-piperazin-1-il)-benzoico (1,0 g, 2,9 mmol) en metanol (100 ml) con ácido sulfúrico (1,0 ml) y a reflujo por 16 h. Se concentró y se disolvió en acetato de etilo (300 ml) y la capa orgánica se lavó con una solución de NaHCO₃ saturado, se secó y se concentró para dar 0,37g de metiléster del ácido 3-nitro-4-(4-o-tolil-piperazin-1-il)-benzoico.

PASO 2

20 Se aplicó el mismo procedimiento en la preparación del ácido 3-amino-4-(4-o-tolil-piperazin-1-il)-benzoico.

PASO 3 y PASO 4

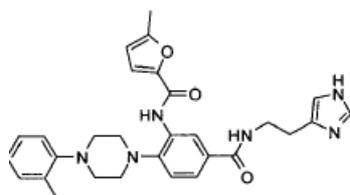
25 Al metiléster del ácido 3-amino-4-(4-o-tolil-piperazin-1-il)-benzoico (2,0 g, 6,15 mmol) en CH₂Cl₂ (50 ml) se agregó trietilamina (1,7 ml, 12,3 mmol) y se enfrió a 0 °C. Se agregó por goteo cloruro de 5-metilfuroilo (1,06 g, 7,38 mmol) en CH₂Cl₂ (5,0 ml) y la reacción se agitó a 0-25°C por 6 h. La reacción se diluyó con CH₂Cl₂ (100 ml) y se lavó con una solución de NaHCO₃ saturado, se secó y se concentró para dar el producto crudo, el cual se disolvió en una mezcla de MeOH y THF (60 ml) y se agitó con una solución de LiOH.H₂O (2,17 g, 53 mmol) en agua (20 ml) por 6 h. Los solventes se eliminaron y los contenidos se disolvieron en agua y se acidificaron a pH 5,0 usando HCl 2 N. El ácido 3-[(5-metil-furan-2-carbonil)-amino]-4-(4-o-tolil-piperazin-1-il)-benzoico se filtró y se secó (1,37 g, 64 %).

PASO 5

Este se preparó a partir del intermediario ácido 3-[(5-metil-furan-2-carbonil)-amino]-4-(4-o-tolil-piperazin-1-il)-benzoico y ter-butiléster del ácido 4-amino-piperidin-1-carboxílico según el procedimiento de amidación de EDC que se describió en la preparación del compuesto N° 11.

- 5 LCMS (ESI) 602 (M+H); ¹H NMR (400 MHz, DICLOROMETANO-d₂) δ ppm 1,41 - 1,46 (m, 9H) 1,94 - 2,03 (m, 2H) 2,36 (s, 3H) 2,43 (s, 3H) 2,81 - 2,96 (m, 2H) 3,15 (dd, J=15,89, 5,74 Hz, 8H) 4,01 - 4,16 (m, 3H) 6,07 - 6,26 (m, 2H) 6,94 - 7,06 (m, 1H) 7,09 - 7,14 (m, 2H) 7,16 - 7,25 (m, 2H) 7,32 (d, J=8,25 Hz, 1H) 7,58 (dd, J=8,25, 2,15 Hz, 1H) 8,78 (d, J=2,10Hz, 1H) 9,46 (s, 1H).

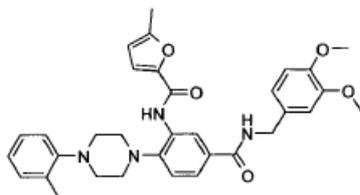
La preparación de los siguientes compuestos era acorde con el Esquema 3:



10

La [5-[2-(1H-imidazol-4-il)-etilcarbamoil]-2-(4-o-tolil-piperazin-1-il)-fenil]-amida del ácido 5-metil-furan-2-carboxílico (compuesto N° 185) se preparó mediante el mismo procedimiento que el compuesto N° 11 a partir del intermediario ácido 3-[(5-metilfuran-2-carbonil)-amino]-4-(4-o-tolil-piperazin-1-il)-benzoico.

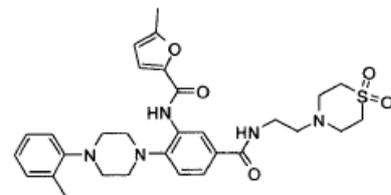
- 15 LCMS (ESI) 513 (M+H); ¹H NMR (400 MHz, DICLOROMETANO-d₂) δ ppm 1,76 (t, J=6,03 Hz, 2H) 1,99 - 2,09 (m, 2H) 2,36 - 2,43 (m, 5H) 3,10 - 3,15 (m, 4H) 3,25- 3,44 (m, 10H) 3,87 (s, 3H) 6,20 (dd, J=3,37, 0,98 Hz, 1H) 6,89 - 7,05 (m, 4H) 7,11 (d, J=3,32 Hz, 1H) 7,33 (d, J=8,25 Hz, 1H) 7,64 (dd, J=8,25, 2,10Hz, 2H) 8,87 (d, J=2,10Hz, 1H) 9,46 (s, 1H).



20

La [5-(3,4-dimetoxi-bencilcarbamoil)-2-(4-o-tolil-piperazin-1-il)-fenil]-amida del ácido 5-metil-furan-2-carboxílico (compuesto N° 171) se preparó mediante el mismo procedimiento que el compuesto N° 11 a partir del ácido 3-[(5-metil-furan-2-carbonil)-amino]-4-(4-o-tolil-piperazin-1-il)-benzoico.

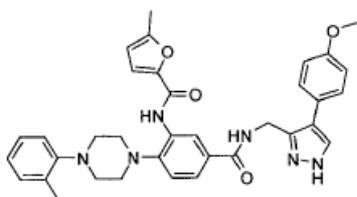
LCMS (ESI) 569 (M+H); ¹H NMR (400 MHz, METANOL-d₄) δ ppm 2,35 (s, 3H) 2,45 (s, 3H) 3,08 - 3,21 (m, 8H) 3,82 (d, J=8,25 Hz, 6H) 4,52 (s, 2H) 6,31 (dd, J=3,42,0,93 Hz, 1H) 6,91 - 6,93 (m, 2H) 6,97 - 7,02 (m, 2H) 7,12 - 7,21 (m, 4H) 7,41 (d, J=8,30 Hz, 1H) 7,65 (dd, J=8,30, 2,15 Hz, 1H) 8,74 (d, J=2,10Hz, 1H).



25

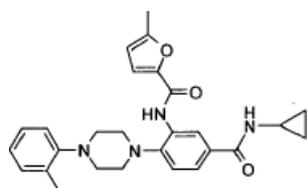
Se preparó [5-[2-(1,1-dioxo-1λ⁶-tiomorfolin-4-il)etilcarbamoil]-2-(4-o-tolil-piperazin-1-il)-fenil]-amida del ácido 5-metil-furan-2-carboxílico (compuesto N° 174) mediante el mismo procedimiento que el compuesto N° 11 a partir del ácido 3-[(5-metil-furan-2-carbonil)-amino]-4-(4-o-tolil-piperazin-1-il)-benzoico.

- 30 LCMS (ESI) 580 (M+H); ¹H NMR (400 MHz, METANOL-d₄) δ ppm 2,35 (s, 3H) 2,45 (s, 3H) 2,77 (t, J=6,35 Hz, 2H) 3,05 - 3,20 (m, 16H) 3,52 (t, J=6,30 Hz, 2H) 6,31 (dd, J=3,42, 0,98 Hz, 1H) 6,96 - 7,01 (m, 1H) 7,12 - 7,21 (m, 4H) 7,42 (d, J=8,30 Hz, 1H) 7,61 (d, J=2,15 Hz, 1H) 8,74 (d, J=2,10Hz, 1H).



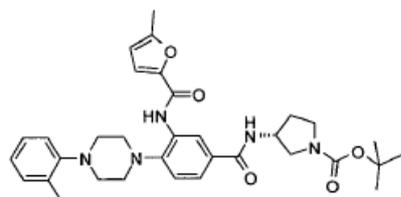
Se preparó [5-[[4-(4-metoxi-fenil)-1H-pirazol-3-ilmetil]-carbamoiil]-2-(4-o-tolil-piperazin-1-il)-fenil]-amida del ácido 5-metil-furan-2-carboxílico (compuesto N° 172) mediante el mismo procedimiento que el compuesto N° 11 a partir del ácido 3-[[5-metilfuran-2-carbonil]-amino]-4-(4-o-tolil-piperazin-1-il)-benzoico.

- 5 LCMS (ESI) 605 (M+H); ¹H NMR (400 MHz, METANOL-d₄) δ ppm 2,32 - 2,37 (m, 3H) 2,45 (s, 3H) 3,15 (q, J=5,81 Hz, 8H) 3,79 - 3,84 (m, 3H) 4,58 (s, 2H) 6,31 (dd, J=3,42, 0,93 Hz, 1H) 6,94 - 7,06 (m, 4H) 7,12 - 7,21 (m, 4H) 7,38 (d, J=8,30 Hz, 1H) 7,51 - 7,60 (m, 3H) 8,62 (d, J=2,05 Hz, 1H).



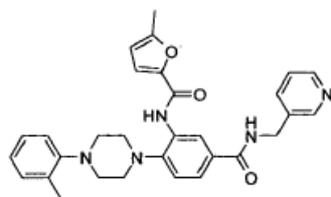
- 10 Se preparó [5-ciclopropilcarbamoiil-2-(4-o-tolil-piperazin-1-il)-fenil]amida del ácido 5-metil-furan-2-carboxílico (compuesto N° 195) mediante el mismo procedimiento que el compuesto N° 11 a partir del ácido 3-[[5-metil-furan-2-carbonil]-amino]-4-(4-o-tolil-piperazin-1-il)-benzoico.

- 15 LCMS (ESI) 459 (M+H); ¹H NMR (400 MHz, DICLOROMETANO-d₂) δ ppm 0,55 - 0,64 (m, 2H) 0,77 - 0,86 (m, 2H) 2,41 (d, J=12,30 Hz, 6H) 2,79 - 2,91 (m, 1H) 3,09 - 3,27 (m, 8H) 6,21 (dd, J=3,37, 0,98 Hz, 1 H) 6,35 (s, 1H) 7,01 7,07 (m, 1 H) 7,10 - 7,26 (m, 4H) 7,33 (d, J=8,30 Hz, 1H) 7,57 (dd, J=8,25, 2,10Hz, 1H) 8,74 (d, J=2,05 Hz, 1H) 9,45 (brs, 1H).



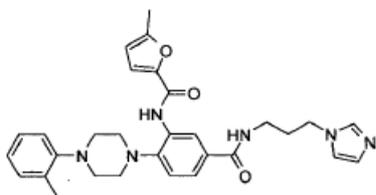
Se preparó ter-butiléster del ácido (R)-3-[[5-metil-furan-2-carbonil]-amino]-4-(4-o-tolil-piperazin-1-il)-benzoilamino]-pirrolidin-1-carboxílico (compuesto N° 142) mediante el mismo procedimiento que el compuesto N° 11 a partir del ácido intermediario ácido 3-[[5-metil-furan-2-carbonil]-amino]-4-(4-o-tolil-piperazin-1-il)-benzoico.

- 20 LCMS (ESI) 588 (M+H); ¹H NMR (400 MHz, DICLOROMETANO-d₂) δ ppm 1,44 (s, 9H) 1,81 - 2,00 (m, 1H) 2,23 (dq, J=13,47, 6,54 Hz, 1 H) 2,35 (s, 3H) 2,43 (s, 3H) 3,07 - 3,17 (m, 8H) 3,18 - 3,32 (m, 1H) 3,37 - 3,51 (m, 2H) 3,64 - 3,77 (m, 1H) 4,49 - 4,70 (m, 1H) 6,20 (dd, J=3,37, 0,98 Hz, 1H) 6,46 (d, J=11,37 Hz, 1H) 6,93 - 7,04 (m, 1H) 7,07 - 7,13 (m, 2H) 7,14 - 7,25 (m, 2H) 7,31 (d, J=8,25 Hz, 1H) 7,57 (dd, J=8,22, 2,12 Hz, 1H) 8,78 (d, J=1,90 Hz, 1H) 9,45 (s, 1H).



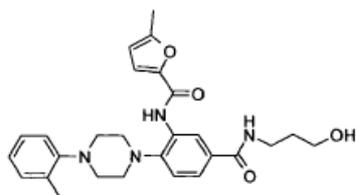
- 25 Se preparó [5-[[piridin-3-ilmetil]-carbamoiil]-2-(4-o-tolil-piperazin-1-il)-fenil]-amida del ácido 5-metil-furan-2-carboxílico (compuesto N° 218) mediante el mismo procedimiento que el compuesto N° 11 usando ácido 3-[[5-metil-furan-2-carbonil]-amino]-4-(4-o-tolil-piperazin-1-il)-benzoico.

LCMS (ESI) 510 (M+H); ¹H NMR (400 MHz, DICLOROMETANO-d₂) δ ppm 2,36 (s, 3H) 2,44 (s, 3H) 3,09 - 3,20 (m, 8H) 4,70 (d, J=5,86 Hz, 2H) 6,21 (d, J=2,68 Hz, 1H) 6,95 - 7,06 (m, 2H) 7,11 (d, J=3,66 Hz, 2H) 7,20 (t, J=8,35 Hz, 2H) 7,35 (d, J=8,30 Hz, 1H) 7,51 (brs, 1H) 7,67 (dd, J=8,25, 2,00 Hz, 1H) 8,01 (d, J=7,91 Hz, 1H) 8,52 - 8,75 (m, 2H) 8,88 (d, J=1,95 Hz, 1H) 9,46 (brs, 1H).



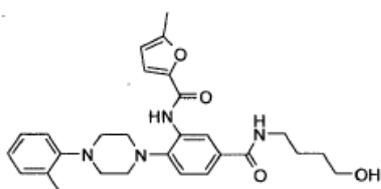
Se preparó [5-(3-imidazol-1-il-propilcarbamoil)-2-(4-o-tolil-piperazin-1-il)-fenil]-amida del ácido 5-metil-furan-2-carboxílico (compuesto N° 210) mediante el mismo procedimiento que el compuesto N° 11 a partir del ácido 3-[(5-metil-furan-2-carbonil)-amino]-4-(4-o-tolil-piperazin-1-il)-benzoico.

10 LCMS (ESI) 527 (M+H); ¹H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 2,14 (quin, J=6,80 Hz, 2H) 2,38 (s, 3H) 2,45 (s, 3H) 3,16 (dd, J=16,08, 4,95 Hz, 8H) 3,50 (q, J=6,52 Hz, 2H) 4,07 (t, J=7,05 Hz, 2H) 6,22 (d, J=2,64 Hz, 1H) 6,59 (t, J=5,30 Hz, 1H) 6,96 - 7,13 (m, 5H) 7,15 - 7,22 (m, 2H) 7,35 (d, J=8,25 Hz, 1H) 7,52 - 7,58 (m, 1H) 7,76 (dd, J=8,27, 1,73 Hz, 1H) 8,81 (d, J=1,61 Hz, 1H) 9,51 (s, 1H).



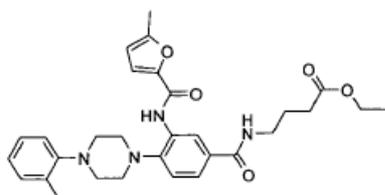
Se preparó [5-(3-hidroxi-propilcarbamoil)-2-(4-o-tolil-piperazin-1-il)-fenil]-amida del ácido 5-metil-furan-2-carboxílico mediante el mismo procedimiento que el compuesto N° 11 a partir del ácido 3-[(5-metil-furan-2-carbonil)-amino]-4-(4-o-tolil-piperazin-1-il)-benzoico.

20 LCMS (ESI) 477 (M+H); ¹H NMR (400 MHz, DICLOROMETANO-d₂) δ ppm 1,69 - 1,81 (m, 2H) 2,35 (s, 3H) 2,43 (s, 3H) 3,08 - 3,21 (m, 8H) 3,52 - 3,69 (m, 4H) 6,21 (d, J=2,59 Hz, 1H) 6,71 - 6,83 (m, 1H) 6,91 7,04 (m, 1H) 7,07 - 7,13 (m, 2H) 7,16 - 7,25 (m, 2H) 7,33 (d, J=8,30 Hz, 1H) 7,64 (dd, J=8,27, 2,07 Hz, 1H) 8,83 (d, J=1,66 Hz, 1H) 9,26 - 9,58 (m, 1H).



Se preparó [5-(4-hidroxi-butilcarbamoil)-2-(4-o-tolil-piperazin-1-il)-fenil]-amida del ácido 5-metil-furan-2-carboxílico (compuesto N° 241) mediante el mismo procedimiento que el compuesto N° 11 a partir del ácido 3-[(5-metil-furan-2-carbonil)-amino]-4-(4-o-tolil-piperazin-1-il)-benzoico.

LCMS (ESI) 491 (M+H); ¹H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,72 - 1,85 (m, 4H) 2,38 (s, 3H) 2,45 (s, 3H) 3,00 (brs, 1H) 3,15 (dd, J=17,16, 5,49 Hz, 8H) 3,50 (q, J=5,63 Hz, 2H) 3,81 - 3,88 (m, 2H) 6,21 (d, J=2,64 Hz, 1H) 7,02 - 7,12 (m, 2H) 7,16 (d, J=3,32 Hz, 1H) 7,20 - 7,26 (m, 2H) 7,33 (d, J=8,25 Hz, 1H) 7,74 (t, J=4,15 Hz, 1H) 7,81 (dd, J=8,27, 1,98 Hz, 1H) 8,81 (d, J=1,90 Hz, 1H) 9,52 (s, 1H).

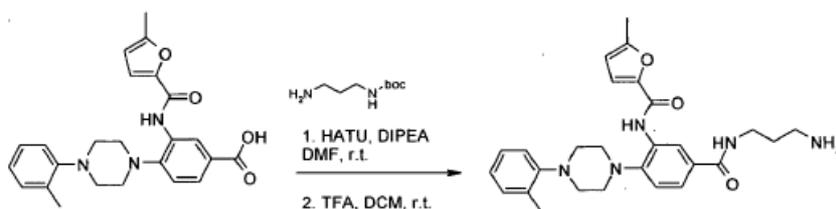


Se preparó etiléster del ácido 4-[3-[(5-metil-furan-2-carbonil)-amino]-4-(4-o-tolil-piperazin-1-il)-benzoilamino]-butírico mediante el mismo procedimiento que el compuesto N° 11 a partir del ácido 3-[(5-metil-furan-2-carbonil)-amino]-4-(4-o-tolil-piperazin-1-il)-benzoico.

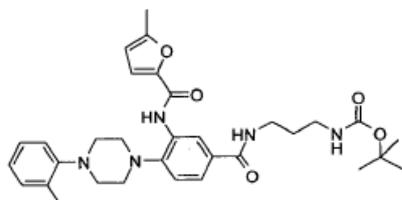
5 LCMS (ESI) 533 (M+H); ¹H NMR (400 MHz, DICLOROMETANO-d₂) δ ppm 1,19 - 1,29 (m, 3H) 1,93 (quin, J=7,05 Hz, 3H) 2,33 - 2,48 (m, 6H) 3,15 (dd, J=15,25, 5,64 Hz, 8H) 3,40 - 3,52 (m, 3H) 4,11 (q, J=7,13 Hz, 2H) 6,22 (d, J=2,64 Hz, 1 H) 6,50 (t, J=5,08 Hz, 1H) 6,98 - 7,05 (m, 1H) 7,09 - 7,15 (m, 2H) 7,16 - 7,25 (m, 2H) 7,33 (d, J=8,25 Hz, 1 H) 7,60 (dd, J=8,25, 2,05 Hz, 1H) 8,81 (s, 1H) 9,47 (brs, 1H).

EJEMPLO 4: Ruta de síntesis para la [5-(3-aminopropilcarbamoil)-2-(4-o-tolil-piperazin-1-il)-fenil]-amida del ácido 5-metil-furan-2-carboxílico

10 Esquema 4

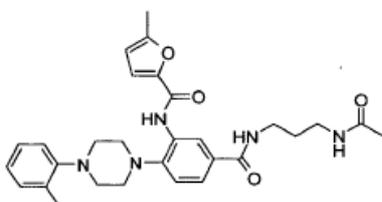


La preparación de los siguientes compuestos era acorde con el Esquema 4:



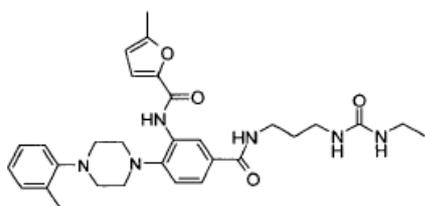
15 Se preparó ter-butiléster del ácido {3-[3-[(5-metil-furan-2-carbonil)-amino]-4-(4-o-tolil-piperazin-1-il)-benzoilamino]-propil}-carbámico (compuesto N° 258) mediante un procedimiento análogo al utilizado para el compuesto N° 11 a partir del ácido 3-[(5-metil-furan-2-carbonil)-amino]-4-(4-o-tolil-piperazin-1-il)-benzoico.

20 LCMS (ESI) 576 (M+H); ¹H NMR (400 MHz, DICLOROMETANO-d₂) δ ppm 0,81 - 0,90 (m, 1H) 1,08 - 1,17 (m, 1H) 1,23 - 1,31 (m, 1 H) 1,43 (s, 9H) 1,65 - 1,82 (m,5H) 2,37 (s, 2H) 2,43 (s, 2H) 3,12 - 3,22 (m, 8H) 3,41 (s, 2H) 6,09 - 6,25 (m, 1H) 6,97 - 7,06 (m, 1H) 7,13 (d, J=3,47 Hz, 2H) 7,17 - 7,24 (m, 1H) 7,35 (s, 1H) 7,52 - 7,69 (m, 1H) 8,68 - 8,92 (m, 1H) 9,38 - 9,59 (m, 1H).



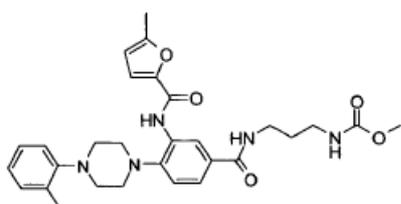
25 Se preparó [5-(3-acetilaminopropilcarbamoil)-2-(4-o-tolil-piperazin-1-il)-fenil]-amida del ácido 5-metil-furan-2-carboxílico (compuesto N° 259) de la siguiente manera: el ter-butiléster del ácido {3-[3-[(5-metil-furan-2-carbonil)-amino]-4-(4-o-tolil-piperazin-1-il)-benzoilamino]-propil}-carbámico, anterior, (0,20 g, 0,347 mmol) se agitó con una mezcla de CH₂Cl₂/TFA (5,0 ml/5,0 ml) por 3 h. La reacción se concentró para dar un intermediario amina que se colocó (0,070 g, 0,147 mmol) en CH₂Cl₂ (2,0 ml). Se agregó DIPEA (0,371 g, 2,87 mmol) a esto seguido por anhídrido acético (0,32 g, 3,13 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente por 3 h, se concentró y el crudo se purificó por HPLC preparativa usando agua/metanol como eluyente.

30 LCMS (ESI) 518 (M+H); ¹H NMR (400 MHz, METANOL-d₄) δ ppm 1,78 (quin, J=6,81 Hz, 2H) 1,93 (s, 3H) 2,34 (s, 3H) 2,43 (s, 3H) 3,12 - 3,21 (m, 8H) 3,21 - 3,26 (m, 2H) 3,26 - 3,26 (m, 1H) 3,40 (t, J=6,88 Hz, 2H) 6,29 (dd, J=3,39, 0,85 Hz, 1H) 6,96 - 7,01 (m, 1H) 7,12 - 7,21 (m, 4H) 7,39 (d, J=8,30 Hz, 1H) 7,61 (dd, J=8,30, 2,15 Hz, 1H) 8,69 (d, J=2,05 Hz, 1H).



Se preparó [5-[3-(3-etil-ureido)-propilcarbamoil]-2-(4-o-tolil-piperazin-1-il)-fenil]-amida del ácido 5-metil-furan-2-carboxílico mediante un procedimiento análogo al utilizado para el compuesto N° 48.

- 5 LCMS (ESI) 547 (M+H); ¹H NMR (400 MHz, METANOL-d₄) δ ppm 1,07 (t, J=7,22 Hz, 3H) 1,74 (t, J=6,69 Hz, 2H) 2,35 (s, 3H) 2,42 (s, 3H) 3,08 - 3,23 (m, 12H) 3,41 (t, J=6,74 Hz, 2H) 6,28 (dd, J=3,32, 0,78 Hz, 1H) 6,93 - 7,06 (m, 1H) 7,01 (s, 1H) 7,11 - 7,23 (m, 4H) 7,39 (d, J=8,35 Hz, 1H) 7,61 (dd, J=8,30, 2,10Hz, 1H) 8,69 (d, J=2,10Hz, 1H).

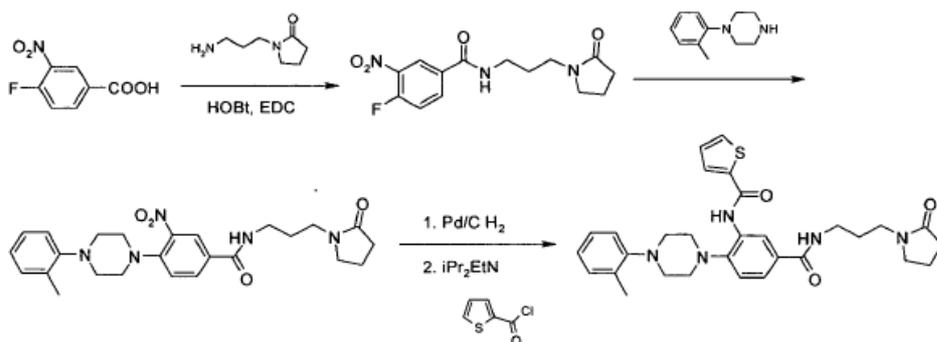


- 10 Se preparó metiléster del ácido {3-[3-[(5-metil-furan-2-carbonil)-amino]-4-(4-o-tolil-piperazin-1-il)-benzoilamino]-propil}-carbámico mediante un procedimiento análogo al utilizado para el compuesto N° 133 a partir del ácido 5-metil-furan-2-carboxílico [5-(3-amino-propilcarbamoil)-2-(4-o-tolil-piperazin-1-il)-fenil]-amida.

LCMS (ESI) 534 (M+H); ¹H NMR (400 MHz, METANOL-d₄) δ ppm 1,77 (t, J=6,76 Hz, 2H) 2,34 (s, 3H) 2,42 (s, 3H) 3,09 - 3,22 (m, 10H) 3,40 (t, J=6,86 Hz, 2H) 3,61 (s, 3H) 6,28 (d, J=3,32 Hz, 1H) 7,00 (dd, J=6,44, 2,10Hz, 1H) 7,11 - 7,23 (m, 4H) 7,38 (d, J=8,30 Hz, 1H) 7,60 (dd, J=8,27, 2,07 Hz, 1H) 8,68 (d, J=2,00 Hz, 1H).

- 15 **EJEMPLO 5:** Ruta de síntesis para tifen-2-ácido carboxílico [5-[3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-propilcarbamoil]-2-(4-otolil-piperazin-1-il)-fenil]-amida (compuesto N° 40)

Esquema 5



PASO 1

- 20 A una solución de ácido 4-fluoro-3-nitro-benzoico (5,0 g, 27,02 mmol) en CH₂Cl₂ (150 ml), se agregaron HOBt (6,5 g, 48,63 mmol) y EDC.HCl (6,2 g, 40,53 mmol) seguido por DIPEA (6,12 ml, 35,12 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente por 6 h. Se agregó agua (50,0 ml) y las capas se separaron. La capa orgánica se lavó con salina y se concentró para dar el producto crudo 4-fluoro-3-nitro-N-[3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-propil]-benzamida (7,5 g, 90%). Esta se llevó al siguiente paso sin purificación adicional.

PASO 2

- 25 A una solución de 4-fluoro-3-nitro-N-[3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-propil]-benzamida (2,0g, 6,47 mmol) en DMF (10 ml), se agregó K₂CO₃ (1,7 g, 12,94 mmol) seguido por 1-o-tolil-piperazina (1,7 g, 9,7 mmol), y la mezcla de la reacción se agitó a temperatura ambiente por 16 h. Se agregó DMF (2,0 ml) y se filtró. El sólido se lavó con MeOH (300 ml) y la

capa de metanol se evaporó para dar la 3-nitro-N-[3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-propil]-4-(4-o-tolil-piperazin-1-il)-benzamida del ácido en el primer cultivo (1,8 g, 62%).

PASO 3

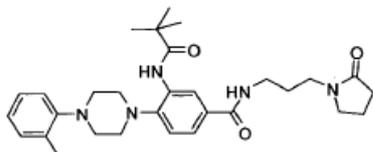
- 5 Se colocó 3-nitro-N-[3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-propil]-4-(4-o-tolil-piperazin-1-il)-benzamida (1,5 g, 3,2 mmol) en una mezcla de etanol/metanol (50,0 ml/20,0 ml). Esto se agregó a un recipiente que contiene Pd/C (5% en peso) (0,15 g). La solución se evacuó y se purgó con nitrógeno y se agitó bajo balón de hidrógeno por 8 h. La LC-MS indicó que se había completado la reacción. La reacción se detuvo, se evacuó y se purgó con nitrógeno y se filtró sobre Celite. El solvente se separó por Rotavap para dar 3-amino-N-[3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-propil]-4-(4-o-tolil-piperazin-1-il)-benzamida (0,7 g, 47%).

10 PASO 4

- 15 En un vial de centelleo de 20 ml, bajo nitrógeno, se disolvió 3-amino-N-[3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-propil]-4-(4-o-tolil-piperazin-1-il)-benzamida (0,06 g, 0,137 mmol) en CH₂Cl₂ (2,0 ml), luego se agregaron DIPEA (0,12 ml, 0,685 mmol) y DMAP (0,0016 g, 0,0137 mmol) y la mezcla se enfrió a 0°C. Luego se agregó cloruro de 2-tiofeno (0,206 mmol, 0,03 g) en CH₂Cl₂ (1,0 ml) por goteo. Después de 40 min la reacción había terminado. Se agregaron 10,0 ml de CH₂Cl₂, y luego se lavó con 4,0 ml de agua seguido por 3,0 ml de una solución saturada de bicarbonato de sodio y 3,0 ml de salmuera. Los orgánicos se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron. El crudo se disolvió en metanol y se purificó por HPLC preparativa usando MeOH/Agua (0,1% de TFA) para dar el producto deseado (0,06 g, 81%).

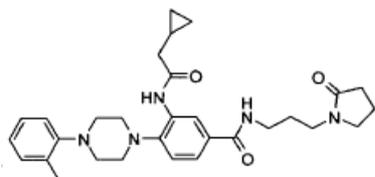
- 20 LCMS (ESI) 546 (M+H); ¹H NMR (400 MHz, METANOL-d 4) δ ppm 1,84 (quin, J=6,87 Hz, 2H) 2,04 (quin, J=7,60 Hz, 2H) 2,34 (s, 3H) 2,35 - 2,40 (m, 2H) 3,18 (s, 7H) 3,33 - 3,40 (m, 4H) 3,44 - 3,53 (m, 2H) 6,97 - 7,04 (m, 1H) 7,14 - 7,24 (m, 4H) 7,38 (d, J=8,40 Hz, 1H) 7,67 (dd, J=8,32, 2,12 Hz, 1H) 7,75 (dd, J=4,98, 1,07 Hz, 1H) 7,86 (dd, J=3,73, 1,05 Hz, 1H) 8,48 (d, J=2,15 Hz, 1H).

La preparación de los siguientes compuestos era acorde con el Esquema 5:



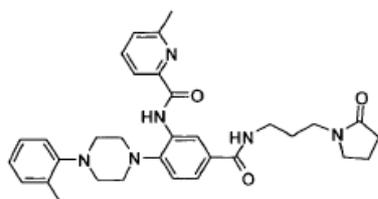
- 25 Se preparó 3-(2,2-dimetil-propionilamino)-N-[3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-propil]-4-(4-o-tolil-piperazin-1-il)-benzamida (compuesto N° 177) mediante un procedimiento análogo al utilizado para el compuesto N° 133 a partir de 3-amino-N-[3-(2-oxopirrolidin-1-il)-propil]-4-(4-o-tolil-piperazin-1-il)-benzamida.

- 30 LCMS (ESI) 520 (M+H); ¹H NMR (400 MHz, DICLOROMETANO-d 2) δ ppm 1,34 (s, 9H) 1,83 (quin, J=6,32 Hz, 2H) 2,08 (quin, J=7,65 Hz, 2H) 2,38 (s, 3H) 2,51 (t, J=8,13 Hz, 2H) 3,09 - 3,26 (m, 8H) 3,35 - 3,52 (m, 6H) 7,03 - 7,09 (m, 1H) 7,12 - 7,17 (m, 1H) 7,19 - 7,25 (m, 2H) 7,36 (d, J=8:35 Hz, 1H) 7,46 - 7,58 (m, 1H) 7,65 (dd, J=8,30, 2,15 Hz, 1H) 8,74 (d, J=2,10Hz, 1H) 8,91 (s, 1H).



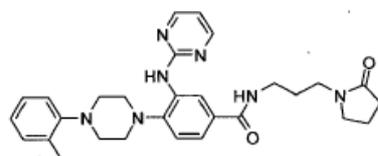
- 35 Se preparó 3-(2-ciclopropil-acetilamino)-N-[3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-propil]-4-(4-o-tolil-piperazin-1-il)-benzamida (compuesto N° 219) mediante un procedimiento análogo al utilizado para el compuesto N° 133 a partir de 3-amino-N-[3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-propil]-4-(4-o-tolil-piperazin-1-il)-benzamida.

LCMS (ESI) 518 (M+H); ¹H NMR (400 MHz, DICLOROMETANO-d2) δ ppm 0,04 - 0,05 (m, 2H) 0,38 - 0,47 (m, 2H) 0,51 - 0,59 (m, 1 H) 0,79 (dddd, J=12,59, 7,56,5,05, 2,51, 2,51 Hz, 1H) 0,94 - 1,00 (m, 1H) 1,44 (quin, J=6,15 Hz, 2H) 1,68 - 1,77 (m, 2H) 2,01 - 2,11 (m, 7H) 2,78 (s, 8H) 3,01 - 3,12 (m, 6H) 6,66 - 6,73 (m, 1H) 6,76 (d, J=7,27 Hz, 1H) 6,84 - 6,91 (m, 2H) 7,02 (d, J=8,30 Hz, 1H) 7,24 - 7,35 (m, 2H) 8,51 (d, J=1,61 Hz, 1 H) 8,62 (brs, 1H).



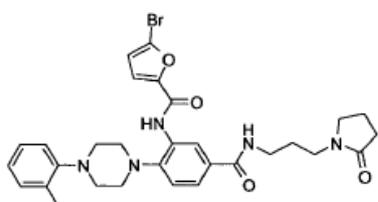
Se preparó 6-metil-ácido piridin-2-carboxílico[5-[3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-propilcarbamoi]l]-2-(4-o-tolil-piperazin-1-il)-fenil]-amida (compuesto N° 186) mediante un procedimiento análogo al utilizado para el compuesto N° 133 a partir de 3-amino-N-[3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-propil]-4-(4-o-tolil-piperazin-1-il)-benzamida.

- 5 LCMS (ESI) 555 (M+H); ¹H NMR (400 MHz, METANOL-d 4) δ ppm 1,76 - 1,91 (m, 2H) 2,05 (quin, J=7,59 Hz, 2H) 2,33 (s, 3H) 2,35 - 2,41 (m, 2H) 2,68 (s, 3H) 3,10 - 3,16 (m, 4H) 3,20 - 3,25 (m, 4H) 3,38 (td, J=6,91, 2,05 Hz, 4H) 3,49 (t, J=7,08 Hz, 2H) 6,91 - 7,00 (m, 1H) 7,10 - 7,21 (m, 3H) 7,39 (d, J=8,35 Hz, 1H) 7,46 (d, J=7,76 Hz, 1H) 7,62 (dd, J=8,25, 2,10Hz, 1H) 7,88 (t, J=7,74 Hz, 1H) 8,04 (d, J=7,66 Hz, 1H) 8,93 (d, J=2,05 Hz, 1H).



- 10 Se N-[3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-propil]-3-(pirimidin-2-ilamino)-4-(4-o-tolil-piperazin-1-il)-benzamida (compuesto N° 242) preparó de la siguiente manera: En un tubo de vidrio para microondas, se tomó Pd(OAc)₂ (0,0025 g, 0,0115 mmol) y X-PHOS (5,4 mg, 0,0115 mmol) en una mezcla de t-BuOH:tolueno (1:5) (2,0 ml) y se agitó. Esta solución se evacuó por 5 min y se purgó con nitrógeno. Se agregaron 3-amino-N-[3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-propil]-4-(4-o-tolil-piperazin-1-il)-benzamida (0,05 g, 0,115 mmol) y 2-bromo-pirimidina (2,7 mg, 0,172 mmol) a esto, evacuated y se purgó con nitrógeno. Esta mezcla se agitó a 140°C bajo MW por 30 min. La LC-MS indicó formación del producto junto con algunos otros productos secundarios. La mezcla de la reacción se concentró, se disolvió en metanol y se purificó por HPLC preparativa usando agua/metanol como eluyente para dar el producto deseado (10,0 mg, 17%).

- 20 LCMS (ESI) 514 (M+H); ¹H NMR (400 MHz, METANOL-d 4) δ ppm 1,15 (t, J=7,03 Hz, 1H) 1,84 (t, J=6,81 Hz, 2H) 1,96 - 2,10 (m, 2H) 2,27 - 2,34 (m, 3H) 2,34 - 2,42 (m, 2H) 3,05 - 3,14 (m, 8H) 3,37 (q, J=6,74 Hz, 4H) 3,43 - 3,54 (m, 3H) 6,80 - 6,99 (m, 2H) 7,04 - 7,19 (m, 3H) 7,33 (d, J=8,25 Hz, 1H) 7,50 (dd, J=8,25, 2,10Hz, 1H) 8,49 (d, J=4,83 Hz, 1H) 8,85 (d, J=2,10Hz, 1 H).

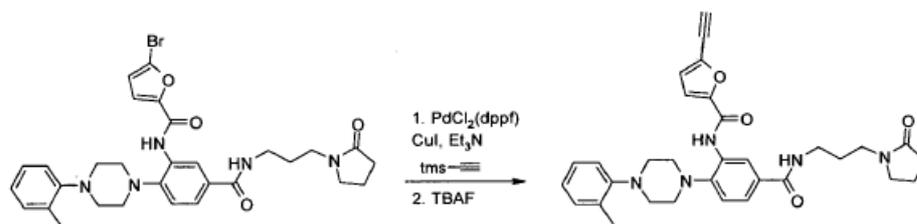


- 25 Se preparó [5-[3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-propilcarbamoi]l]-2-(4-o-tolil-piperazin-1-il)-fenil]-amida del ácido 5-bromo-furan-2-carboxílico (compuesto N° 143) mediante un procedimiento análogo al utilizado para el compuesto N° 133 a partir de 3-amino-N-[3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-propil]-4-(4-o-tolil-piperazin-1-il)-benzamida.

LCMS (ESI) 608 (M+H); ¹H NMR (400 MHz, DICLOROMETANO-d 2) δ ppm 1,76 (dt, J=11,99, 6,13 Hz, 4H) 1,95 - 2,12 (m, 2H) 2,26 - 2,46 (m, 5H) 2,98 - 3,25 (m, 8H) 3,27 - 3,49 (m, 6H) 6,55 (d, J=3,56 Hz, 1H) 7,01 (dd, J=6,52, 2,27 Hz, 1H) 7,12 - 7,26 (m, 3H) 7,33 (d, J=8,25 Hz, 1H) 7,67 (dd, J=8,18, 1,93 Hz, 2H) 8,85 (d, J=1,90 Hz, 1H) 9,55 (s, 1H).

- 30 **EJEMPLO 6:** Ruta de síntesis para [5-[3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-propilcarbamoi]l]-2-(4-o-tolil-piperazin-1-il)-fenil]-amida del ácido 5-etinil-furan-2-carboxílico (compuesto N° 176)

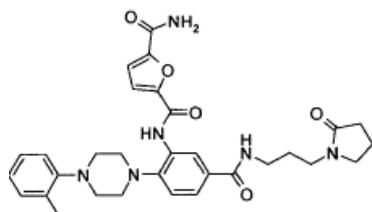
Esquema 6



5 En un vial de centelleo de 20 ml, se colocó [5-[3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-propilcarbamoi]-2-(4-o-tolil-piperazin-1-il)-fenil]-amida del ácido 5-bromo-furan-2-carboxílico (0,1 g, 0,231 mmol) en acetonitrilo (5,0 ml). Se agregaron trimetilsililacetileno (0,045 g, 0,462 mmol), CuI (0,009 g, 0,046 mmol), trietilamina (0,116 g, 1,155 mmol) y PdCl₂(Ph₃P) (0,032 g, 0,046 mmol) a esto, y la solución se evacuó por 5 min y se purgó con nitrógeno y se agitó a 80°C por 4 h. La LC-MS indicó que se había completado la reacción. Se diluyó con acetonitrilo y se filtró a través de Celite y se concentró. El crudo se disolvió en THF y se agitó con TBAF (2,0 ml de una solución 2 M en THF) a temperatura ambiente por 16 h. La reacción se concentró y se disolvió en metanol y se purificó por HPLC preparativa usando metanol/agua como eluyente para dar el producto deseado (0,018 g, 14% de rendimiento).

10 LCMS (ESI) 554 (M+H); ¹H NMR (400 MHz, METANOL-d₄) δ ppm 1,28 - 1,37 (m, 2H) 1,84 (quin, J=6,87 Hz, 2H) 2,04 (quin, J=7,59 Hz, 2H) 2,31 - 2,44 (m, 5H) 3,11 - 3,21 (m, 4H) 3,36 (td, J=6,83, 3,17 Hz, 4H) 3,48 (t, J=7,05 Hz, 2H) 4,18 (s, 1 H) 6,88 (d, J=3,61 Hz, 1 H) 6,99 - 7,08 (m, 1H) 7,17 - 7,31 (m, 4H) 7,39 (d, J=8,30 Hz, 1H) 7,63 (dd, J=8,27, 2,07 Hz, 1H) 8,71 (d, J=2,00 Hz, 1H).

La preparación de following compuesto era acorde con el Esquema 6:

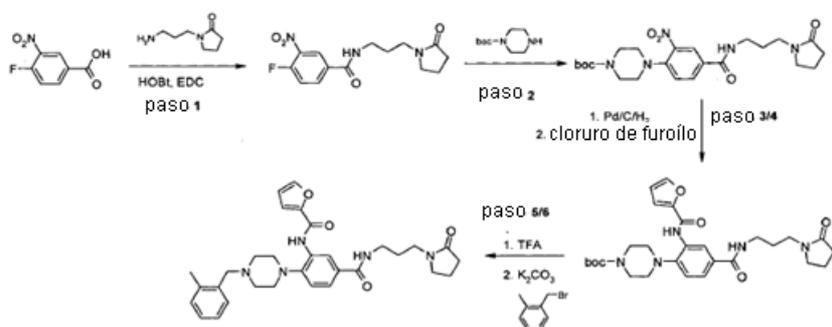


15 Se preparó 2-amida 5-{{[5-[3-(2-oxopirrolidin-1-il)-propilcarbamoi]-2-(4-o-tolil-piperazin-1-il)-fenil]-amida} del ácido furan-2,5-dicarboxílico (compuesto N° 216) de la siguiente manera: se tomó [5-[3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-propilcarbamoi]-2-(4-o-tolil-piperazin-1-il)-fenil]-amida del ácido 5-bromo-furan-2-carboxílico (0,1 g, 0,164 mmol), Zn(CN)₂ (0,038 g, 0,33 mmol), Zn (2,1 mg, 0,033 mmol) en DMA (5,0 ml) y la solución se desgasificó por 5 min. Se agregó Pd(t-Bu₃P)₂ (8,0 mg, 0,016 mmol) a esto y la solución se desgasificó y se purgó con nitrógeno nuevamente. La mezcla de la reacción se agitó a 85°C bajo nitrógeno por 5 h. Se enfrió, se disolvió en MeOH y se purificó por HPLC preparativa usando agua/metanol como eluyente para dar el intermediario nitrilo (0,07 g, 79%). El nitrilo anterior (0,05 g, 0,09 mmol) se colocó en DMSO (2,0 ml). Se agregó K₂CO₃ (0,074 mg, 0,54 mmol) a esto seguido por H₂O₂ (0,031g, 0,27 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente por 4 h. La LC-MS indicó que se había completado la reacción. Se agregó agua (2,0 ml) y el producto precipitó. Se filtró y se secó para dar el producto deseado (0,025 g, 47%).

20 LCMS (ESI) 573 (M+H); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,66 (quin, J=6,97 Hz, 2H) 1,88 (quin, J=7,53 Hz, 2H) 2,15 - 2,21 (m, 2H) 2,25 (s, 3H) 3,04 (s, 8H) 3,15 - 3,22 (m, 4H) 3,31 (t, J=6,98 Hz, 2H) 6,84 - 6,97 (m, 1H) 7,07 - 7,16 (m, 3H) 7,23 (d, J=3,61 Hz, 1H) 7,29 - 7,34 (m, 2H) 7,64 (dd, J=8,42, 1,98 Hz, 2H) 8,09 (brs, 1H) 8,36 (t, J=5,64 Hz, 1H) 8,42 (d, J=2,00 Hz, 1H) 9,68 (s, 1H).

30 **EJEMPLO 7:** Ruta de síntesis para la {2-[4-(2-metil-bencil)-piperazin-1-il]-5-[3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-propilcarbamoi]-fenil}-amida del ácido furan-2-carboxílico

Esquema 7



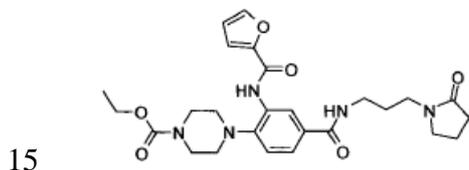
PASOS 1, 2, 3 y 4

Las reacciones se condujeron de una manera similar al compuesto N° 11.

PASO 5 y PASO 6

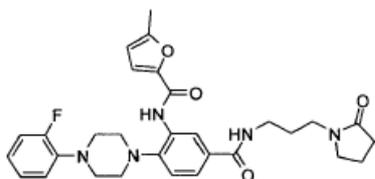
- 5 A una solución de {5-[3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-propilcarbamoil]-2-piperazin-1-il-fenil}-amida del ácido furan-2-carboxílico (0,1 g, 0,23 mmol) en acetonitrilo (3,0 ml) y DMF (0,5 ml), se agregaron K₂CO₃ (0,094 g, 0,68 mmol) y 1-bromometil-2-metil-benceno (0,05 g, 0,3 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente por 4 h. Se agregó agua y se extrajo con DCM, se concentró y el crudo se purificó sobre gel de sílice usando DCM/MeOH (10%) para dar el producto (0,027 g, 22% de rendimiento).
- 10 LCMS (ESI) 544 (M+H); ¹H NMR (400 MHz, METANOL-d₄) δ ppm 1,85 (t, J=6,88 Hz, 2H) 2,00 - 2,11 (m, 2H) 2,38 (d, J=8,25 Hz, 2H) 2,42 (s, 3H) 2,73 (brs, 4H) 2,98 (t, J=4,73 Hz, 4H) 3,34 - 3,41 (m, 4H) 3,50 (t, J=7,10 Hz, 2H) 3,62 (s, 2H) 6,71 (dd, J=3,56, 1,76 Hz, 1H) 7,10 - 7,19 (m, 4H) 7,26 - 7,31 (m, 2H) 7,32 (d, J=8,35 Hz, 1H) 7,61 (dd, J=8,32, 2,12 Hz, 1H) 7,82 (dd, J=1,71, 0,68 Hz, 1H) 8,69 (d, J=2,10 Hz, 1H).

La preparación de los siguientes compuestos era acorde con el Esquema 7:



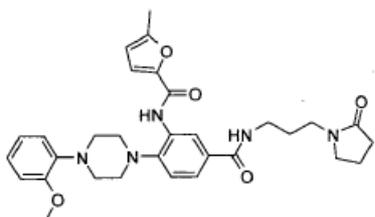
Se preparó etiléster del ácido 4-{2-[(furan-2-carbonil)-amino]-4-[3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-propilcarbamoil]-fenil}-piperazine-1-carboxílico (compuesto N° 62) mediante el mismo procedimiento que el compuesto N° 11.

- 20 LCMS (ESI) 512 (M+H); ¹H NMR (400 MHz, METANOL-d₄) δ ppm 1,28 (t, J=7,10 Hz, 3H) 1,85 (t, J=6,91 Hz, 2H) 2,01 - 2,11 (m, 2H) 2,36 - 2,43 (m, 2H) 2,91 - 2,99 (m, 4H) 3,34 - 3,41 (m, 4H) 3,50 (t, J=7,08 Hz, 2H) 3,71 (brs, 4H) 4,16 (q, J=7,08 Hz, 2H) 6,68 (dd, J=3,54, 1,78 Hz, 1H) 7,29 (dd, J=3,56, 0,68 Hz, 1H) 7,33 (d, J=8,35 Hz, 1H) 7,63 (dd, J=8,32, 2,12 Hz, 1H) 7,81 (dd, J=1,73, 0,71 Hz, 1H) 8,69 (d, J=2,05 Hz, 1H).



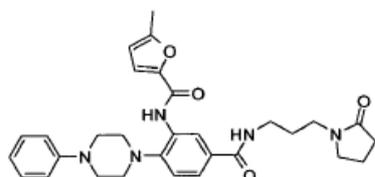
- 25 Se preparó {2-[4-(2-fluoro-fenil)-piperazin-1-il]-5-[3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-propilcarbamoil]-fenil}-amida del (compuesto N° 130) a partir de la reacción entre 1-(2-fluoro-fenil)-piperazina y 4-fluoro-3-nitro-N-[3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-propil]-benzamida que comprende la secuencia de reacciones descrita para la síntesis del compuesto N° 175.

LCMS (ESI) 548 (M+H); ¹H NMR (400 MHz, METANOL-d₄) δ ppm 1,84 (t, J=6,91 Hz, 2H) 2,00 - 2,09 (m, 2H) 2,35 (s, 1H) 2,37 - 2,41 (m, 4H) 3,11 - 3,16 (m, 4H) 3,30 - 3,40 (m, 8H) 3,48 (t, J=7,08 Hz, 2H) 6,28 (dd, J=3,39, 0,95 Hz, 1H) 6,94 - 7,09 (m, 2H) 7,09 - 7,12 (m, 2H) 7,15 (d, J=3,47 Hz, 1H) 7,38 (d, J=8,30 Hz, 1H) 7,61 (dd, J=8,30, 2,10 Hz, 1H) 8,70 (d, J=2,10 Hz, 1H).



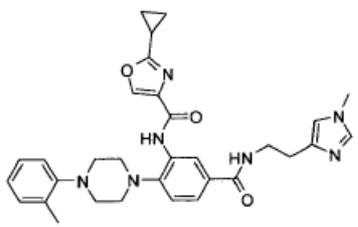
5 Se preparó {2-[4-(2-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-5-[3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-propilcarbamoil]-fenil}-amida del ácido 5-metil-furan-2-carboxílico (compuesto N° 173) a partir de la reacción entre 1-(2-metoxi-fenil)-piperazina y 4-fluoro-3-nitro-N-[3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-propil]-benzamida, que comprende la secuencia de reacciones descrita para la síntesis del compuesto N° 175.

LCMS (ESI) 560 (M+H); ¹H NMR (400 MHz, DICLOROMETANO-d₂) δ ppm 1,76 (t, J=6,03 Hz, 2H) 1,99 - 2,09 (m, 2H) 2,36 - 2,43 (m, 5H) 3,10 - 3,15 (m, 4H) 3,25- 3,44 (m, 10H) 3,87 (s, 3H) 6,20 (dd, J=3,37, 0,98 Hz, 1H) 6,89 - 7,05 (m, 4H) 7,11 (d, J=3,32 Hz, 1H) 7,33 (d, J=8,25 Hz, 1H) 7,64 (dd, J=8,25, 2,10Hz, 2H) 8,87 (d, J=2,10Hz, 1H) 9,46 (s, 1H).



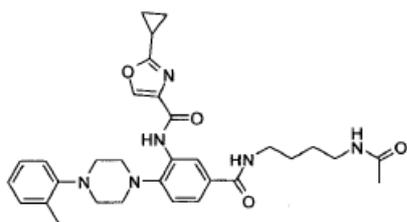
10 Se preparó [5-[3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-propilcarbamoil]-2-(4-fenil-piperazin-1-il)-fenil]-amida del ácido 5-metil-furan-2-carboxílico (compuesto N° 167) a partir de la reacción entre 1-fenil-piperazina y 1-(2-fluoro-fenil)-piperazina y 4-fluoro-3-nitro-N-[3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-propil]-benzamida, que comprende la secuencia de reacciones descrita para la síntesis del compuesto N° 175.

15 LCMS (ESI) 530 ,(M+H); ¹H NMR (400 MHz, METANOL-d₄) δ ppm 1,89 (t, J=6,96 Hz, 2H) 2,05 - 2,14 (m, 2H) 2,39 (s, 3H) 2,40 - 2,45 (m, 2H) 3,15 - 3,20 (m, 4H) 3,38 - 3,48 (m, 8H) 3,54 (t, J=7,08 Hz, 2H) 6,32 (dd, J=3,42, 0,98 Hz, 1H) 6,91 (t, J=7,35 Hz, 1H) 7,08 (d, J=7,91 Hz, 2H) 7,20 (d, J=3,12 Hz, 1H) 7,27 - 7,33 (m, 2H) 7,41 (d, J=8,30 Hz, 1H) 7,66 (dd, J=8,30, 2,10Hz, 1H) 8,75 (d, J=2,05 Hz, 1H).



20 Se preparó [5-[2-(1-methy)-1H-imidazol-4-il]-etilcarbamoil]-2-(4-o-tolil-piperazin-1-il)-fenil]-amida del ácido 2-ciclopropil-oxazol-4-carboxílico a partir de 2-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-etilamina y ácido 3-[(2-ciclopropil-oxazol-4-carbonil)-amino]-4-(4-o-tolil-piperazin-1-il)-benzoico obtenido a partir de la hidrólisis mediada por LiOH del metiléster del ácido 3-[(2-ciclopropil-oxazol-4-carbonil)-amino]-4-(4-o-tolil-piperazin-1-il)-benzoico seguido por Acoplamiento de amida con HATU usando la amina deseada.

25 LCMS (ESI) 554 (M+H); ¹H NMR (400 MHz, DICLOROMETANO-d₂) δ ppm 1,06 - 1,19 (m, 4H) 2,10 (s, 1H) 2,35 (s, 3H) 2,80 (t, J=6,22 Hz, 2H) 3,06 - 3,20 (m, 8H) 3,59 - 3,69 (m, 5H) 6,75 (s, 1H) 7,01 (dd, J=7,27, 1,66 Hz, 1H) 7,14 - 7,23 (m, 3H) 7,29 (d, J=8,25 Hz, 1H) 7,43 (s, 1H) 7,61 (dd, J=8,22, 2,12 Hz, 1H) 7,66 - 7,77 (m, 1H) 8,13 (s, 1 H) 8,87 (d, J=2,05 Hz, 1 H) 9,94 (brs, 1H).

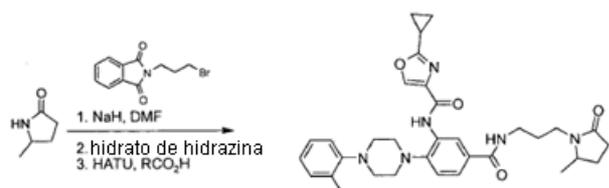


5 Se preparó [5-(4-acetilamino-butylcarbamoyl)-2-(4-o-tolil-piperazin-1-il)-fenil]-amida del ácido 2-ciclopropil-oxazol-4-carboxílico a partir de N-(4-amino-butil)-acetamida y el ácido 3-[(2-ciclopropil-oxazol-4-carbonil)-amino]-4-(4-o-tolil-piperazin-1-il)-benzoico obtenido a partir de la hidrólisis mediada por LiOH del metiléster del ácido 3-[(2-ciclopropil-oxazol-4-carbonil)-amino]-4-(4-o-tolil-piperazin-1-il)-benzoico seguido por acoplamiento de amida con HATU usando la amina deseada.

10 LCMS (ESI) 559 (M+H); ¹H NMR (400 MHz, DICLOROMETANO-d 2) δ ppm 1,07 - 1,18 (m, 4H) 1,53 - 1,70 (m, 4H) 2,00 (s, 3H) 2,05 - 2,15 (m, 1H) 2,37 (s, 3H) 3,09 - 3,24 (m, 8H) 3,30 (q, J=6,36 Hz, 2H) 3,43 - 3,51 (m, 2H) 6,22 - 6,47 (m, 1H) 6,68 (brs, 1H) 6,97 - 7,35 (m, 5H) 7,61 (dd, J=8,22, 2,07 Hz, 1H) 8,12 (s, 1H) 8,82 (d, J=2,05 Hz, 1H) 9,94 (s, 1H).

EJEMPLO 8: Ruta de síntesis para la [5-[3-(2-metil-5-oxo-pirrolidin-1-il)-propilcarbamoyl]-2-(4-o-tolil-piperazin-1-il)-fenil]-amida del ácido 2-ciclopropil-oxazol-4-carboxílico

Esquema 8



15 PASO 1

A una solución helada de NaH (0,505 g, 12,6 mmol) en DMF (20 ml) se agregó lentamente 5-metil-pirrolidin-2-ona (1,0 g, 10,1 mmol) en DMF (10,0 ml). Esto se agitó por 30 min a 0-25°C. Se agregó 2-(3-bromo-propil)-isoindol-1,3-diona (2,47 g, 9,0 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente por 16 h. Se agregó una solución de NH₄Cl saturado (10,0 ml) y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución de LiCl y se concentró. El crudo se purificó sobre gel de sílice usando CH₂Cl₂/MeOH (10%) como eluyente para dar 2-[3-(3-metil-2-oxo-pirrolidin-1-il)-propil]-isoindol-1,3-diona (1,2 g, 41%).

20

PASO 2

Se colocó 2-[3-(3-metil-2-oxo-pirrolidin-1-il)-propil]-isoindol-1,3-diona (0,5 g, 1,74 mmol) en una mezcla de THF/MeOH (3,0 ml/3,0 ml). Se agregó hidrato de hidrazina (0,44 g, 8,7 mmol) a esto y la reacción se agitó a 50°C por 16 h. El precipitado se filtró y el material filtrado se concentró para dar el producto 1-(3-amino-propil)-5-metil-pirrolidin-2-ona (0,12g, 45%).

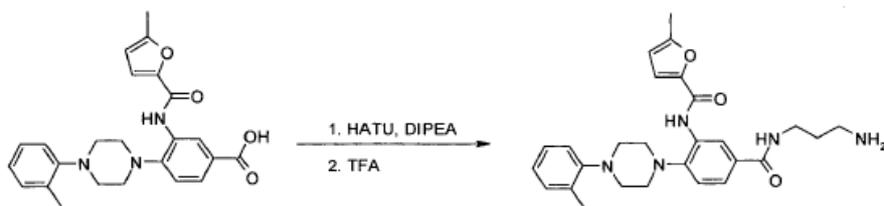
25

PASO 3

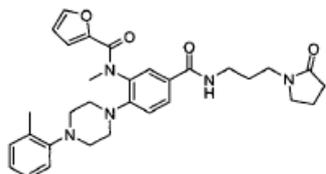
Se acopló 1-(3-amino-propil)-5-metil-pirrolidin-2-ona con ácido 3-[(2-ciclopropil-oxazol-4-carbonil)-amino]-4-(4-o-tolil-piperazin-1-il)-benzoico, según el procedimiento de acoplamiento con HATU.

30 LCMS (ESI) 585 (M+H); ¹H NMR (400 MHz, DICLOROMETANO-d 2) δ ppm 1,06 - 1,17 (m, 4H) 1,25 (d, J=6,30 Hz, 3H) 1,56 - 1,69 (m, 1H) 1,72 - 1,83 (m, 2H) 2,09 (s, 1H) 2,18 - 2,30 (m, 1H) 2,39 (s, 3H) 2,42 (d, J=8,05 Hz, 2H) 3,11 - 3,29 (m, 10H) 3,49 - 3,63 (m, 2H) 3,73 (d, J=6,78 Hz, 1H) 7,01 - 7,10 (m, 1H) 7,16 - 7,27 (m, 3H) 7,31 (d, J=8,30 Hz, 1H) 7,64 - 7,78 (m, 2H) 8,15 (s, 1 H) 8,87 (d, J=2,00 Hz, 1 H) 9,94 (brs, 1H).

Esquema general para el acoplamiento con HATU:

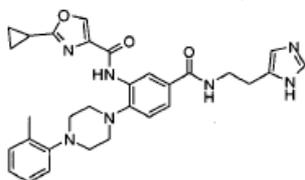


La preparación de los siguientes compuestos era acorde con el Esquema 8:



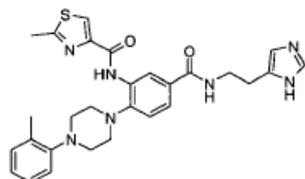
- 5 Se preparó metil-[5-[3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-propilcarbamoil]-2-(4-o-tolil-piperazin-1-il)-fenil]-amida del ácido furan-2-carboxílico (compuesto N° 169) mediante el mismo procedimiento que el compuesto N° 258 a partir de ácido 3-[(furan-2-carbonil)-metil-amino]-4-(4-o-tolil-piperazin-1-ilo) benzoico.

10 LCMS (ESI) 544 (M+H); ¹H NMR (400 MHz, METANOL-d₄) δ ppm 1,84 (t, J=6,81 Hz, 2H) 2,08 (d, J=7,52 Hz, 2H) 2,41 (t, J=8,10 Hz, 2H) 2,79 - 2,98 (m, 4 H) 3,06 - 3,18 (m, 2H) 3,37 (q, J=7,08 Hz, 4H) 3,49 (t, J=7,08 Hz, 4H) 6,03 - 6,18 (m, 1H) 6,24 - 6,34 (m, 1H) 6,94 (d, J=0,78 Hz, 1H) 7,04 (d, J=0,73 Hz, 1H) 7,15 (t, J=7,88 Hz, 3H) 7,42 (s, 1H) 7,77 (d, J=2,20 Hz, 1H) 7,84 (dd, J=8,44, 2,20 Hz, 1H).



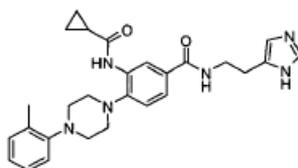
15 Se preparó [5-[2-(3H-imidazol-4-il)-etilcarbamoil]-2-(4-o-tolil-piperazin-1-il)-fenil]-amida de ácido 2-ciclopropil-oxazol-4-carboxílico mediante el mismo procedimiento que el compuesto N° 258 a partir de ácido 3-[(furan-2-carbonil)-metil-amino]-4-(4-o-tolil-piperazin-1-ilo) benzoico.

LCMS (ESI) 540 (M+H); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,06 (s, 2H) 1,14 (s, 2H) 2,20 (s, 1H) 2,32 (s, 3H) 2,84 (s, 2H) 3,05 (brs, 4H) 3,08 - 3,21 (m, 4H) 3,51 (s, 2H) 7,01 (s, 1H) 7,16 (s, 2H) 7,18 - 7,29 (m, 2H) 7,42 (s, 1H) 7,56 (s, 1H) 8,29 (s, 1H) 8,54 (s, 1H) 8,67 (s, 1H) 8,79 (s, 1H) 9,92 (s, 1H)



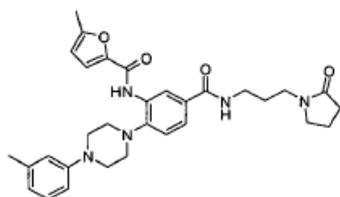
- 20 Se preparó [5-[2-(3H-imidazol-4-il)-etilcarbamoil]-2-(4-o-tolil-piperazin-1-il)-fenil]-amida del 2-metil-tiazol-4-ácido carboxílico mediante el mismo procedimiento que el compuesto N° 258 a partir de ácido 3-[(furan-2-carbonil)-metil-amino]-4-(4-o-tolil-piperazin-1-ilo) benzoico.

25 LCMS (ESI) 530 (M+H); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2,31 (s, 3H) 2,77 (s, 3H) 2,80 - 2,90 (m, 2H) 3,08 (brs, 4H) 3,11 - 3,23 (m, 4H) 3,47 - 3,61 (m, 2H) 6,93 - 7,07 (m, 1 H) 7,12 (s, 2H) 7,18 - 7,27 (m, 2H) 7,36 - 7,48 (m, 1H) 7,53 - 7,64 (m, 1H) 8,15 - 8,24 (m, 1H) 8,33 (s, 1H) 8,47 - 8,60 (m, 1H) 8,84 (d, J=2,00 Hz, 1H) 10,37 - 10,48 (m, 1H).



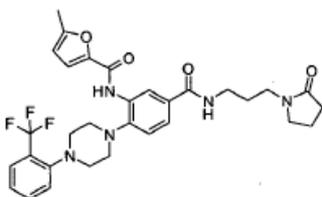
Se preparó 3-(ciclopropancarbonil-amino)-N-[2-(3H-imidazol-4-il)-etil]-4-(4-o-tolil-piperazin-1-il)-benzamida mediante el mismo procedimiento que el compuesto N° 258 a partir del ácido 3-[(furan-2-carbonil)-metil-amino]-4-(4-o-tolil-piperazin-1-ilo) benzoico.

- 5 LCMS (ESI) 473 (M+H); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,70 - 0,88 (m, 4H) 1,96 - 2,12 (m, 1 H) 2,30 (s, 3H) 2,69 - 2,80 (m, 2H) 3,07 (d, J=7,42 Hz, 8H) 3,37 - 3,56 (m, 2H) 6,94 - 7,02 (m, 1H) 7,07 - 7,14 (m, 1H) 7,15 - 7,21 (m, 2H) 7,21 - 7,27 (m, 1H) 7,49 - 7,56 (m, 1H) 7,55 - 7,64 (m, 1H) 8,20 - 8,32 (m, 1H) 8,38 - 8,52 (m, 1H) 9,17 - 9,29 (m, 1H).



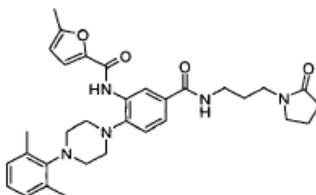
- 10 Se preparó 3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-propiléster del ácido 3-[(5-metil-furan-2-carbonil)-amino]-4-(4-m-tolil-piperazin-1-il)-benzoico (compuesto N° 243) mediante el mismo procedimiento que el intermediario anilina de acuerdo con el compuesto N° 40.

- 15 LCMS (ESI) 544 (M+H); ¹H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,82 (s, 2H) 2,08 (d, J=7,56 Hz, 2H) 2,36 (d, J=1,90 Hz, 6H) 2,45 (t, J=8,10 Hz, 2H) 3,05 - 3,18 (m, 4 H) 3,30 - 3,48 (m, 10 H) 6,17 (dd, J=3,34, 0,95 Hz, 1 H) 6,84 (brs, 2H) 7,11 - 7,30 (m, 4 H) 7,45 - 7,59 (m, 1H) 7,71 (d, J=2,10 Hz, 1H) 8,96 (d, J=2,05 Hz, 1H) 9,38 (s, 1H).



Se preparó 3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-propiléster del ácido 3-[(5-metil-furan-2-carbonil)-amino]-4-[4-(2-trifluorometilfenil)-piperazin-1-il]-benzoico (compuesto N° 246) mediante el mismo procedimiento que el intermediario anilina de acuerdo con el compuesto N° 40.

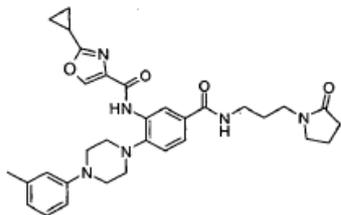
- 20 LCMS (ESI) 598 (M+H); ¹H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,82 (t, J=6,25 Hz, 2H) 1,98 - 2,15 (m, 2H) 2,35 - 2,52 (m, 5 H) 3,04 - 3,14 (m, 4 H) 3,15 - 3,25 (m, 4 H) 3,28 - 3,51 (m, 6H) 6,21 (dd, J=3,37, 0,88 Hz, 1 H) 7,17 (d, J=3,37 Hz, 1 H) 7,28 - 7,34 (m, 2H) 7,44 (d, J=7,96 Hz, 2H) 7,58 (s, 1H) 7,64 - 7,78 (m, 2H) 8,96 (d, J=2,05 Hz, 1H) 9,46 (s, 1H) ¹⁹F NMR (376 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm -60,77 (s, 3 F).



- 25 Se preparó 3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-propiléster del ácido 4-[4-(2,6-dimetil-fenil)-piperazin-1-il]-3-[(5-metil-furan-2-carbonil)-amino]-benzoico mediante el mismo procedimiento que el intermediario anilina de acuerdo con el compuesto N° 40.

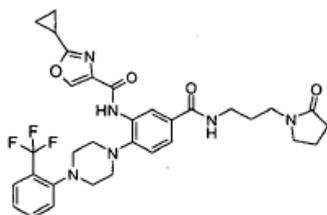
LCMS (ESI) 558 (M+H); ¹H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,81 - 1,88 (m, 2H) 2,07 (quin, J=7,58 Hz,

2H) 2,33 - 2,51 (m, 12 H) 3,05 (t, J=4,54 Hz, 4 H) 3,36 (brs, 4 H) 3,40 - 3,53 (m, 6H) 6,20 (dd, J=3,37, 0,93 Hz, 1H) 6,94 - 7,09 (m, 2H) 7,18 (d, J=3,37 Hz, 1H) 7,31 (d, J=8,30 Hz, 1H) 7,53 (t, J=6,10 Hz, 1H) 7,73 (dd, J=8,25, 2,10 Hz, 1H) 8,99 (d, J=2,05 Hz, 1H) 9,48 (s, 1H).



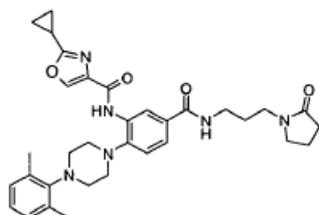
- 5 Se preparó 3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-propiléster del ácido 3-[(2-ciclopropil-oxazol-4-carbonil)-amino]-4-(4-m-tolil-piperazin-1-il)-benzoico (compuesto N° 249) mediante el mismo procedimiento que el intermediario anilina de acuerdo con el compuesto N° 40 (acoplamiento con HATU del ácido 2-ciclopropil-1,3-oxazol-4-carboxílico en lugar de cloruro ácido).

10 LCMS (ESI) 571 (M+H); 1H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 0,94 - 1,14 (m, 4H) 1,81 (quin, J=6,21 Hz, 2H) 1,95 - 2,15 (m, 3H) 2,36 (s, 3H) 2,45 (t, J=8,10 Hz, 2H) 2,96 - 3,20 (m, 4H) 3,27 - 3,53 (m, 10H) 6,75 (d, J=7,32 Hz, 1H) 6,80 - 6,92 (m, 2H) 7,11 - 7,26 (m, 2H) 7,61 (t, J=6,05 Hz, 1H) 7,73 (dd, J=8,25, 2,00 Hz, 1H) 8,13 (s, 1H) 8,97 (d, J=1,95 Hz, 1H) 9,88 (s, 1H).



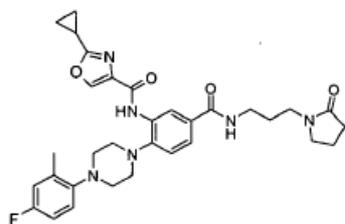
- 15 Se preparó 3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-propiléster del ácido 3-[(2-ciclopropil-oxazol-4-carbonil)-amino]-4-[4-(2-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-benzoico (compuesto N° 250) mediante el mismo procedimiento que el intermediario anilina de acuerdo con el compuesto N° 40 (acoplamiento con HATU de ácido 2-ciclopropil-1,3-oxazol-4-carboxílico en lugar de cloruro ácido).

20 LCMS (ESI) 625 (M+H); 1H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,05 - 1,29 (m, 4 H) 1,82 (s, 2H) 2,07 (s, 3H) 2,38 - 2,52 (m, 2H) 3,02 - 3,12 (m, 4 H) 3,21 (d, J=3,95 Hz, 4 H) 3,43 (t, J=6,20 Hz, 6H) 7,29 (d, J=8,35 Hz, 2H) 7,54 (s, 3H) 7,64 - 7,78 (m, 2H) 8,15 (s, 1H) 8,99 (d, J=2,00 Hz, 1H) 9,85 - 9,97 (m, 1 H) 19F NMR (376 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm - 60,76 (s, 3 F).



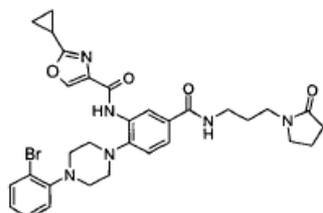
- 25 Se preparó 3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-propiléster del ácido 3-[(2-ciclopropil-oxazol-4-carbonil)-amino]-4-[4-(2,6-dimetilfenil)-piperazin-1-il]-benzoico mediante el mismo procedimiento que el intermediario anilina de acuerdo con el compuesto N° 40 (acoplamiento con HATU de ácido 2-ciclopropil-1,3-oxazol-4-carboxílico en lugar de cloruro ácido).

LCMS (ESI) 585 (M+H); 1H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,02 - 1,24 (m, 4 H) 1,74 - 1,88 (m, 2H) 2,07 (s, 3H) 2,31 - 2,52 (m, 8 H) 3,04 (t, J=4,54 Hz, 4 H) 3,29 - 3,51 (m, 10 H) 6,93 - 7,10 (m, 3H) 7,30 (s, 1H) 7,48 - 7,59 (m, 1H) 7,68 - 7,80 (m, 1H) 8,14 (s, 1H) 9,01 (d, J=2,10 Hz, 1 H) 9,82 - 9,94 (m, 1H).



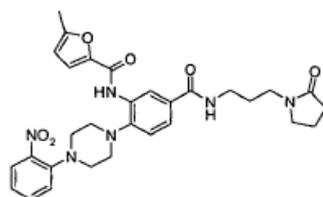
Se preparó 3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-propiléster del ácido 3-[(2-ciclopropil-oxazol-4-carbonil)-amino]-4-[4-(4-fluoro-2-metil-fenil)-piperazin-1-il]-benzoico mediante el mismo procedimiento que el intermediario anilina de acuerdo con el compuesto N° 40 (acoplamiento con HATU de ácido 2-ciclopropil-1,3-oxazol-4-carboxílico en lugar de cloruro ácido).

- 5 LCMS (ESI) 589 (M+H); ¹H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,00 - 1,23 (m, 4 H) 1,81 (quin, J=6,22 Hz, 2H) 1,96 - 2,17 (m, 3H) 2,36 (s, 3H) 2,40 - 2,49 (m, 2H) 2,95 - 3,20 (m, 8 H) 3,31 - 3,49 (m, 6H) 6,80 - 6,99 (m, 2H) 7,12 (dd, J=8,71, 5,30 Hz, 1H) 7,28 (s, 1H) 7,64 (t, J=6,05 Hz, 1H) 7,73 (dd, J=8,27, 2,07 Hz, 1H) 8,13 (s, 1H) 8,97 (d, J=2,05 Hz, 1H) 9,94 (s, 1H) ¹⁹F NMR (376 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm -120,69 (td, J=8,74, 5,28 Hz, 1F).



- 10 Se preparó 3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-propiléster del ácido 4-[4-(2-bromo-fenil)-piperazin-1-il]-3-[(2-ciclopropil-oxazol-4-carbonil)-amino]-benzoico mediante el mismo procedimiento que el intermediario anilina de acuerdo con el compuesto N° 40 (acoplamiento con HATU de ácido 2-ciclopropil-1,3-oxazol-4-carboxílico en lugar de cloruro ácido).

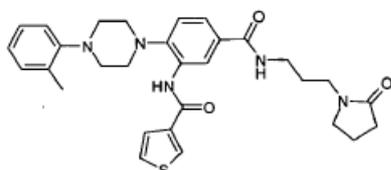
- 15 LCMS (ESI) 635 (M+H); ¹H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,00 - 1,23 (m, 4H) 1,81 (quin, J=6,22 Hz, 2H) 1,92 - 2,15 (m, 3H) 2,45 (t, J=8,10 Hz, 2H) 3,14 (t, J=4,42 Hz, 4H) 3,32 (brs, 4 H) 3,38 - 3,47 (m, 6H) 6,97 (td, J=7,61, 1,46 Hz, 1H) 7,19 (dd, J=8,00, 1,32 Hz, 1H) 7,28 - 7,38 (m, 2H) 7,55 - 7,65 (m, 2H) 7,74 (dd, J=8,27, 2,07 Hz, 1H) 8,13 (s, 1H) 8,97 (d, J=1,95 Hz, 1H) 9,95 (s, 1H).



- 20 Se preparó 3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-propiléster del ácido 3-[(5-metil-furan-2-carbonil)-amino]-4-[4-(2-nitro-fenil)-piperazin-1-il]-benzoico con el mismo procedimiento a partir del intermediario piperazina de acuerdo con la {2-[4-(2-metil-bencil)-piperazin-1-il]-5-[3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-propilcarbamoil]-fenil}-amida del ácido furan-2-carboxílico.

LCMS (ESI) 575 (M+H) ¹H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,81 (quin, J=6,25 Hz, 2H) 2,03 - 2,13 (m, 3H) 2,29 - 2,49 (m, 5H) 3,05 - 3,17 (m, 4H) 3,25 - 3,36 (m, 4H) 3,37 - 3,49 (m, 5H) 6,11 - 6,25 (m, 1H) 7,05 - 7,28 (m, 4 H) 7,46 - 7,60 (m, 2H) 7,71 (dd, J=8,25, 2,00 Hz, 1H) 7,81 (dd, J=8,13, 1,29 Hz, 1H) 8,95 (d, J=1,95 Hz, 1H) 9,39 (s, 1H).

- 25 **EJEMPLO 9:** Ruta de síntesis para la [5-[3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-propilcarbamoil]-2-(4-o-tolil-piperazin-1-il)-fenil]-amida del ácido tiofen-3-carboxílico



- 5 A una suspensión de 3-amino-N-[3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-propil]-4-(4-o-tolil-piperazin-1-il)-benzamida (0,1 g, 0,229 mmol) en dicloruro de metileno (5 ml), se agregaron trietilamina (0,069 g, 0,489 mmol), ácido tiofen-3-carboxílico (0,044 g, 0,344 mmol) y anhídrido 1-propanfosfónico cíclico (0,21 g, 0,489 mmol). La mezcla de la reacción se agitó por 16 h a temperatura ambiente. La mezcla de la reacción se concentró y se extrajo con diclorometano (10 ml X 1). La capa orgánica se lavó con agua (10 ml X 2) y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. La capa orgánica se concentró y el producto crudo obtenido se purificó mediante cromatografía flash usando una columna con gel de sílice para obtener (0,34 g, 34%) del compuesto del título como un sólido marrón.

LCMS: Masa hallada (M+ 546,3).

Método: A - 0,1% de TFA en agua, B - 0,1% de TFA en ACN: Flujo - 2 ml/min.

- 10 Columna: XBridge C8 (50X 4,6 mm, 3,5 μ m), modo + ve.

Rt (min): 4,17

% área:- 97,91 (Máx), 98,87 (254 nm).

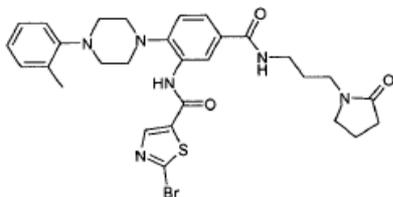
- 15 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9,4 (s, 1 H), 8,9 (s, 1H), 8,10 (s, 1 H), 7,77 (dd, J =1,52, 6,68 Hz, 1 H), 7,69 (s, 1 H), 7,57 (d, J = 4,2 Hz, 1 H), 7,44 (dd, J =3,0, 8,04 Hz, 1 H), 7,37 (d, J = 8,28 Hz, 1H), 7,25 (t, J = 5,36 Hz, 2H), 7,22-7,13 (m, 1H), 7,07-7,03 (m, 1 H), 3,45-3,40 (m, 6H), 3,16 (m, 8H), 2,47 (t, J = 7,92 Hz, 2H), 2,36 (s, 3H), 2,11-2,03 (m, 2H), 1,83 (t, J = 6,08 Hz, 2H).

Los siguientes compuestos se prepararon de una manera similar, a menos que se describa de otra manera. Los análisis por LCMS y HPLC se realizacon de la siguiente manera: Método: A - 0,1 % de TFA en agua, B - 0,1 % de TFA en ACN:

- 20 Flujo - 2 ml/min;

Columna: XBridge C8 (50X 4,6 mm, 3,5 μ m), modo + ve.

2-bromo-tiazol-5-ácido carboxílico [5-[3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-propilcarbamoil]-2-(4-o-tolil-piperazin-1-il)-fenil]-amida



Rendimiento: 25,1%.

- 25 Color y aspecto: Sólido blanco.

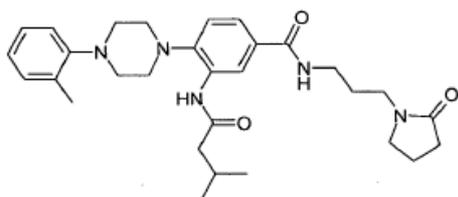
LCMS: Masa hallada (M+ 625,0).

Rt (min): 4,26

% área:- 95,75 (Máx), 95,35 (254 nm).

- 30 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9,38 (s, 1 H), 8,83 (s, 1 H), 8,17 (s, 1 H), 7,81 (d, J = 8,08 Hz, 1 H) 7,74 (s, 1H), 7,41 (d, J = 8,36 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 7,32 Hz, 2H), 7,16 (d, J = 7,68 Hz, 1 H), 7,09 (t, J = 7,28 Hz, 1 H), 3,45-3,40 (m, 6H), 3,21 (m, 8H), 2,49 (t, J = 7,88 Hz, 2H), 2,38 (s, 3H), 2,10 (t, J = 7,64 Hz, 2H), 1,82 (t, J = 5,4 Hz, 2H).

3-(3-metil-butirilamino)-N-[3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-propil]-4-(4-o-tolil-piperazin-1-yl)-benzamida



Rendimiento: 23,4%.

Color y aspecto: Sólido blanco.

LCMS: Masa hallada (M+ 520,3).

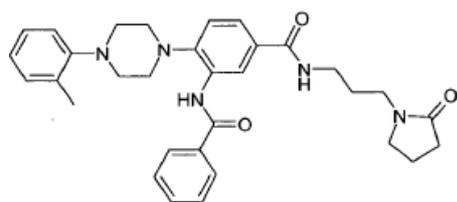
5 Rt (min): 4,26

% área:- 97,85 (Máx), 98,03 (254 nm).

1H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,75 (s, 2H), 7,74 (d, J = 8,16 Hz, 1 H), 7,58 (s, 1H), 7,34 (d, J = 8,16 Hz, 1 H) 7,25 (t, J = 7,32 Hz, 2H), 7,16 (d, J = 7,84 Hz, 1 H), 7,09 (t, J = 7,64 Hz, 1 H), 3,44-3,38 (m, 6H), 3,21 (m, 8H), 2,46 (t, J = 7,92 Hz, 2H), 2,38 (s, 3H), 2,35 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 2,28-2,25 (m, 1H), 2,11-2,02 (m, 2H), 1,83-1,79 (m, 2H), 1,11 (d, 6H).

10

3-benzoylamino-N-[3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-propil]-4-(4-o-tolil-piperazin-1-il)-benzamida



Rendimiento: 53,4%.

Color y aspecto: Sólido blanco.

15 LCMS: Masa hallada (M+ 540,3).

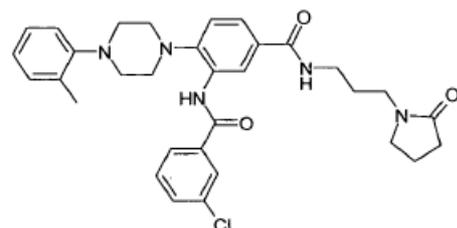
Rt (min): 4,35

% área: - 95,75 (Máx), 98,12 (254 nm).

1H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9,38 (s, 1 H), 9,04 (s, 1 H), 7,98 (dd, J = 1,12, 7,84 Hz, 2H), 7,76 (dd, J = 2,04, 8,24 Hz, 1H) 7,58-7,51 (m, 4H), 7,36 (d, J = 8,28 Hz, 1 H), 7,24 (t, J = 7,44 Hz, 2H), 7,09-7,02 (m, 2H), 3,45-3,41 (m, 6H), 3,12 (m, 8H), 2,47 (t, J = 7,92 Hz, 2H), 2,36 (s, 3H), 2,09 (m, 2H), 1,84 (t, J = 6,24Hz, 2H).

20

3-(3-cloro-benzoylamino)-N-[3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-propil]-4-(4-o-tolil-piperazin-1-il)-benzamida



Rendimiento: 34,1%.

Color y aspecto: Sólido blanco.

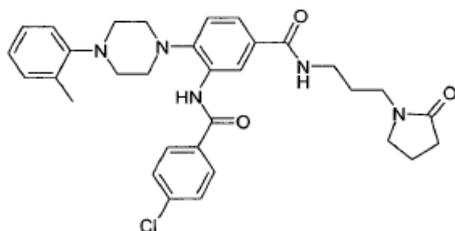
LCMS: Masa hallada (M+ 574,3).

Rt (min): 4,72

% área: - 96,54 (Máx), 97,81 (254 nm).

5 1H NMR (400 MHz, CDCL₃) δ 9,46 (s, 1 H), 9,00 (s, 1 H), 8,00 (s, 1 H), 7,86 (d, J = 7,52 Hz, 1 H) 7,77 (d, J = 8,12 Hz, 1H), 7,61 (m, 1 H), 7,56 (d, J = 7,88 Hz, 1H), 7,49 (t, J = 7,8 Hz, 1 H), 7,38 (d, J = 8,24 Hz, 1 H), 7,24 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 7,13 (d, J = 8,12 Hz, 1 H), 7,07 (t, J = 7,36 Hz, 1 H), 3,45-3,43 (m, 6H), 3,15 (m, 8H), 2,48-2,44 (m, 2H), 2,37 (s, 3H), 2,12-2,04 (m, 2H), 1,85-1,79 (m, 2H).

3-(4-cloro-benzoilamino)-N-[3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-propil]-4-(4-o-tolil-piperazin-1-il)-benzamida



10 Rendimiento: 44,7%.

Color y aspecto: Sólido blanco.

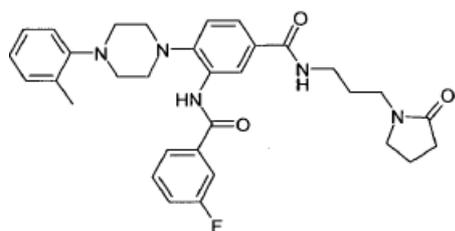
LCMS: Masa hallada (M+ 574,3).

Rt (min): 4,75

% área: - 98,33 (Máx), 98,98 (254 nm).

15 1H NMR (400 MHz, CDCL₃) δ 9,61 (s, 1 H), 8,90 (s, 1 H), 7,98 (d, J = 7,04 Hz, 2H), 7,81 (d, J = 7,72 Hz, 1H) 7,73 (s, 1H), 7,52 (d, J = 8,28 Hz, 2H), 7,41 (d, J = 8,16 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 5,16 Hz, 2H), 7,13 (d, J = 8,12 Hz, 1 H), 7,08 (t, J = 7,32 Hz, 1 H), 3,45-3,41 (m, 6H), 3,22 (m, 8H), 2,48 (t, J = 8,00 Hz, 2H), 2,37 (s, 3H), 2,12-2,04 (m, 2H), 1,85-1,79 (m, 2H).

3-(3-fluoro-benzoilamino)-N-[3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-propil]-4-(4-o-tolil-piperazin-1-il)-benzamida



20

Rendimiento: 23,5%.

Color y aspecto: Sólido marrón.

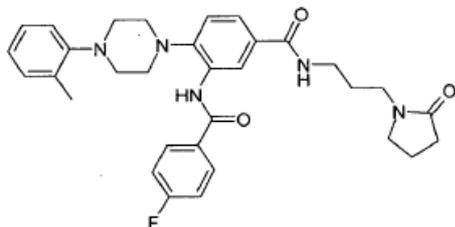
LCMS: Masa hallada (M+ 558,3).

Rt (min): 4,46

25 % área: - 95,23 (Máx), 97,78 (254 nm).

1H NMR (400 MHz, CDCL₃) δ 9,5 (s, 1H), 8,97 (s, 1H), 7,79-7,68 (m, 4H), 7,54-7,48 (m, 1H) 7,39 (d, J = 8,28 Hz, 1 H), 7,30 (d, J = 1,84 Hz, 1 H), 7,25 (t, J = 4,36 Hz, 2H), 7,13 (d, J = 7,84 Hz, 1H), 7,08 (t, J = 7,48 Hz, 1H), 3,46-3,41 (m, 6H), 3,17 (m, 8H), 2,48 (t, J = 7,92 Hz, 2H), 2,37 (s, 3H), 2,12-2,05 (m, 2H), 1,84 (t, J = 6,2 Hz, 2H).

3-(4-fluoro-benzoilamino)-N-[3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-propil]-4-(4-o-tolil-piperazin-1-il)-benzamida



Rendimiento: 39,1%.

Color y aspecto: Sólido blanco.

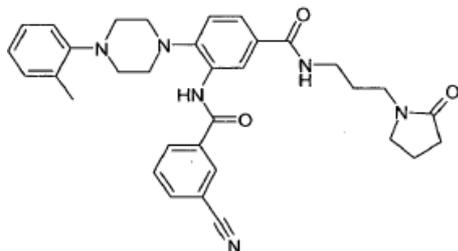
5 LCMS: Masa hallada (M+ 558,3).

Rt (min): 4,45

% área: - 94,80 (Máx), 96,67 (254 nm).

10 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9,31 (s, 1 H), 9,01 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,99-7,96 (m, 2H), 7,76 (dd, J = 2,08, 8,28 Hz, 1 H) 7,63 (t, J = 6,04 Hz, 1 H), 7,36 (d, J = 8,28 Hz, 1 H), 7,23-7,21 (m, 4H), 7,09-7,03 (m, 2H), 3,45-3,41 (m, 6H), 3,3,11 (m, 8H), 2,48 (t, J = 7,92 Hz, 2H), 2,36 (s, 3H), 2,11-2,06 (m, 2H), 1,85-1,80 (m, 2H).

3-(3-ciano-benzoilamino)-N-[3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-propil]-4-(4-o-tolil-piperazin-1-il)-benzamida



Rendimiento: 23,8%.

Color y aspecto: Sólido marrón.

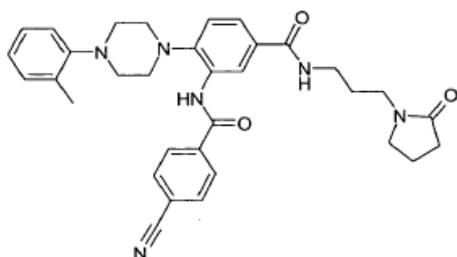
15 LCMS: Masa hallada (M+ 565,3).

Rt (min): 4,16

% área: - 97,43 (Máx), 98,93 (254 nm).

20 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9,49 (s, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,21 (s, 1H) 7,87 (d, J = 7,68 Hz, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,69 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 8,32 Hz, 1H), 7,26-7,21 (m, 3H), 7,14 (d, J = 8,00 Hz, 1H), 7,07 (t, J = 7,24 Hz, 1H), 3,46-3,42 (m, 6H), 3,17 (m, 8H), 2,49 (t, J = 7,92 Hz, 2H), 2,36 (s, 3H), 2,13-2,07 (m, 2H), 1,83 (t, J = 5,68 Hz, 2H).

3-(4-ciano-benzoilamino)-N-[3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-propil]-4-(4-o-tolil-piperazin-1-il)-benzamida



Rendimiento: 39,2%.

Color y aspecto: Sólido blanco.

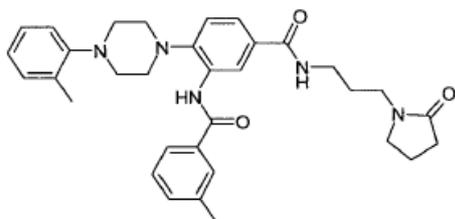
LCMS: Masa hallada (M+ 565,3).

5 Rt (min): 4,20

% área: - 96,63 (Máx), 96,91 (254 nm).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9,61 (s, 1 H), 8,95 (s, 1 H), 8,12 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 7,85-7,81 (m, 4H) 7,42 (d, J = 8,2 Hz, 1 H), 7,25 (d, J = 5,04 Hz, 2H), 7,10 (m, 2H), 3,46-3,41 (m, 6H), 3,18 (m, 8H), 2,49 (t, J = 7,96 Hz, 2H), 2,36 (s, 3H), 2,11-2,07 (m, 2H), 1,83 (t, J = 5,36 Hz, 2H).

10 3-(3-metil-benzoilamino)-N-[3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-propil]-4-(4-o-tolil-piperazin-1-il)-benzamida



Rendimiento: 53,7%.

Color y aspecto: Sólido blanco.

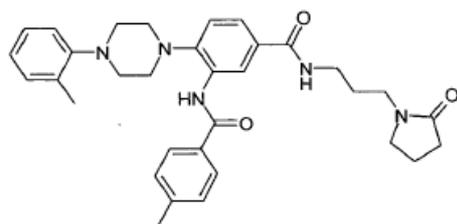
LCMS: Masa hallada (M+ 554,3).

15 Rt (min): 4,66

% área: - 95,87 (Máx), 97,22 (254 nm).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9,40 (s, 1 H), 9,03 (s, 1 H), 7,82 (s, 1 H), 7,75 (d, J = 6,6 Hz, 2H) 7,58 (t, J = 5,8 Hz, 1 H), 7,43-7,34 (m, 3H), 7,24 (t, J = 7,36 Hz, 2H), 7,09-7,02 (m, 2H), 3,45-3,42 (m, 6H), 3,12 (m, 8H), 2,47-2,41 (m, 5H), 2,2,36 (s, 3H), 2,11-2,03 (m, 2H), 1,86-1,80 (m, 2H).

20 3-(4-metil-benzoilamino)-N-[3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-propil]-4-(4-o-tolil-piperazin-1-il)-benzamida



Rendimiento: 39,5%.

Color y aspecto: Sólido marrón.

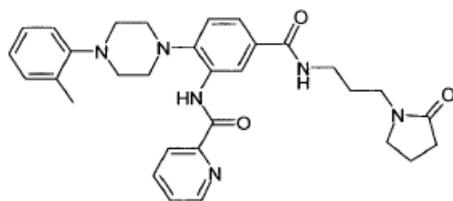
LCMS: Masa hallada (M+ 554,3).

Rt (min): 4,67

% área: - 97,74 (Máx), 98,64 (254 nm).

- 5 ¹H NMR (400 MHz, CDCL₃) δ 9,38 (s, 1 H), 8,99 (s, 1 H), 7,89 (d, J = 8,08 Hz, 2H), 7,76 (dd, J = 1,92, 8,24 Hz, 1 H), 7,55 (s, 1 H), 7,36 (t, J = 8,4 Hz, 3H), 7,24-7,21 (m, 2H), 7,11 (d, J = 4,84 Hz, 1 H), 7,09 (t, J = 11,2 Hz, 1H), 3,45-3,41 (m, 6H), 3,15 (m, 8H), 2,47-2,43 (m, 5H), 2,36 (s, 3H), 2,11-2,03 (m, 2H), 1,85-1,79 (m, 2H).

[5-[3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-propilcarbamoil]-2-(4-o-tolil-piperazin-1-il)-fenil]-amida del ácido piridin-2-carboxílico



- 10 Rendimiento: 69,4%.

Color y aspecto: Sólido marrón.

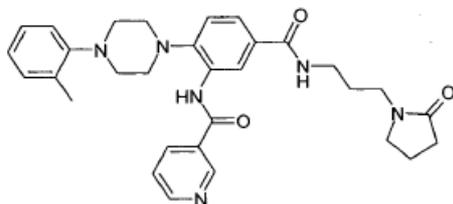
LCMS: Masa hallada (M+ 541,3).

Rt (min): 4,23

% área: - 96,20 (Máx), 96,53 (254 nm).

- 15 ¹H NMR (400 MHz, CDCL₃) δ 11,07 (s, 1 H), 9,06 (s, 1H), 8,66 (d, J = 4,4 Hz, 1 H), 8,35 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 7,14 (d, J = 7,76 Hz, 1H), 7,94 (d, J = 6,32 Hz, 1H), 7,77 (dd, J = 1,92, 6,36 Hz, 1H), 7,61 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 7,50 (t, J = 4,76 Hz, 1H), 7,31-7,24 (m, 3H), 7,09 (t, J = 7,12 Hz, 1H), 3,46-3,43 (m, 6H), 3,28-3,21 (m, 8H), 2,48-2,41 (m, 5H), 2,09-2,04 (m, 2H), 1,86-1,80 (m, 2H).

N-[5-[3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-propilcarbamoil]-2-(4-o-tolil-piperazin-1-il)-fenil]-nicotinamida



20

Rendimiento: 42,0%.

Color y aspecto: Sólido blanco.

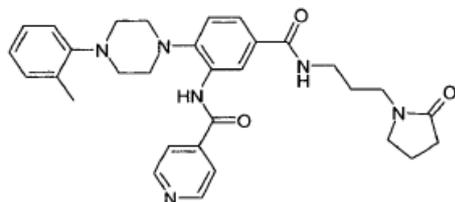
LCMS: Masa hallada (M+ 541,3).

Rt (min): 3,12

- 25 % área: - 96,61 (Máx), 96,94 (254 nm).

¹H NMR (400 MHz, CDCL₃) δ 9,52 (s, 1 H), 9,21 (s, 1 H), 9,00 (s, 1 H), 8,81 (d, J = 3,68 Hz, 1 H), 8,40 (d, J = 6,88 Hz, 1H), 7,81-7,75 (m, 2H), 7,80-7,75 (m, 1 H), 7,55 (d, J = 4,68 Hz, 1 H), 7,23-7,20 (m, 2H), 7,13 (d, J = 7,76 Hz, 1H), 7,06 (t, J = 7,92 Hz, 1H), 3,46-3,41 (m, 6H), 3,16 (m, 8H), 2,49 (t, J = 7,92 Hz, 2H), 2,36 (s, 3H), 2,10 (t, J = 7,52 Hz, 2H), 1,83 (t, J = 5,72 Hz, 2H).

N-[5-[3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-propilcarbamoil]-2-(4-o-tolil-piperazin-1-il)-fenil]-isonicotinamida



Rendimiento: 45,7%.

Color y aspecto: Sólido blanco.

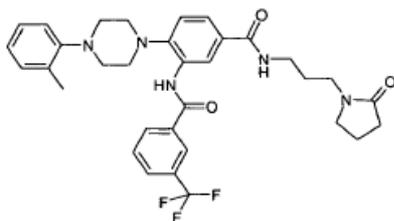
5 LCMS: Masa hallada (M+ 541,3).

Rt (min): 3,02

% área: - 97,96 (Máx), 98,48 (254 nm).

10 ¹H NMR (400 MHz, CDCL₃) δ 9,48 (s, 1H), 9,04 (s, 1H), 8,86 (d, J = 5,96 Hz, 2H), 7,81-7,77 (m, 3H) 7,74 (t, J = 6,08 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 8,32 Hz, 1H), 7,25-7,21 (m, 2H), 7,10-7,05 (m, 2H), 3,46-3,41 (m, 6H), 3,12 (m, 8H), 2,49 (t, J = 7,96 Hz, 2H), 2,36 (s, 3H), 2,12-2,07 (m, 2H), 1,83 (t, J = 6,04 Hz, 2H).

N-[3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-propil]-4-(4-o-tolil-piperazin-1-il)-3-(3-trifluorometil-benzoilamino)-benzamida



Rendimiento: 32,7%.

Color y aspecto: Sólido blanco.

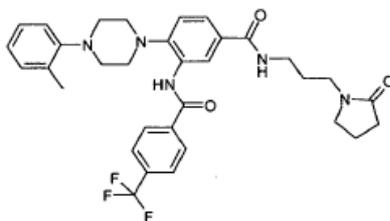
15 LCMS: Masa hallada (M+ 608,3).

Rt (min): 4,98

% área: - 98,14 (Máx), 99,10 (254 nm).

20 ¹H NMR (400 MHz, CDCL₃) δ 9,66 (s, 1H), 9,01 (s, 1H), 8,27-8,22 (m, 2H), 7,85-7,67 (m, 4H) 7,41 (d, J = 8,24 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 7,16 Hz, 2H), 7,12 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,08 (d, J = 7,28 Hz, 1H), 3,46-3,43 (m, 6H), 3,17 (m, 8H), 2,49 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 2,37 (s, 3H), 2,10 (t, J = 7,48 Hz, 2H), 1,84 (t, J = 6,08 Hz, 2H).

N-[3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-propil]-4-(4-o-tolil-piperazin-1-il)-3-(4-trifluorometil-benzoilamino)-benzamida



Rendimiento: 60,5%.

Color y aspecto: Sólido blanco.

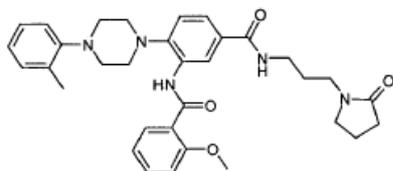
LCMS: Masa hallada (M+ 608,3).

Rt (min): 5,00

% área: - 99,07 (Máx), 98,92 (254 nm).

- 5 ¹H NMR (400MHz, CDCL₃) δ 9,53 (s, 1 H), 8,99 (s, 1 H), 8,12 (d, J = 7,92 Hz, 2H), 7,81 -7,78 (m, 3H) 7,72 (s, 1H), 7,41 (d, J = 8,28 Hz, 1 H), 7,25-7,22 (m, 2H), 7,11-7,03 (m, 2H), 3,46-3,41 (m, 6H), 3,17 (m, 8H), 2,48 (t, J = 7,92 Hz, 2H), 2,36 (s, 3H), 2,12 -2,06 (m, 2H), 1,85-1,79 (m, 2H).

3-(2-metoxi-benzoilamino)-N-[3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-propil]-4-(4-o-tolil-piperazin-1-il)-benzamida



- 10 Rendimiento: 60,5%.

Color y aspecto: Sólido blanco.

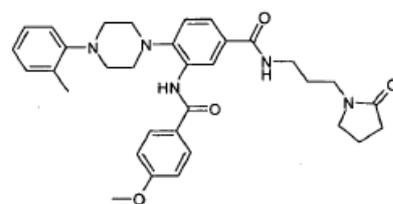
LCMS: Masa hallada (M+ 570,3).

Rt (min): 4,54

% área: - 97,66 (Máx), 98,26 (254 nm).

- 15 ¹H NMR (400 MHz, CDCL₃) δ 10,46 (s, 1 H), 8,86 (s, 1 H), 8,34 (dd, J = 1,64, 7,84 Hz, 1H), 7,75 (dd, J = 2,0, 8,28 Hz, 1H) 7,54 (m, 1H), 7,44 (t, J = 5,48 Hz, 1H), 7,30-7,28 (m, 3H), 7,24-7,17 (m, 1H), 7,10-7,05 (m, 3H), 4,13 (s, 3H), 3,45-3,41 (m, 6H), 3,20-3,18 (m, 8H), 2,46-2,42 (t, J = 7,96 Hz, 2H), 2,40 (s, 3H), 2,09 (t, J = 7,56 Hz, 2H), 1,84 (t, J = 6,2 Hz, 2H).

3-(4-metoxi-benzoilamino)-N-[3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-propil]-4-(4-o-tolil-piperazin-1-il)-benzamida



20

Rendimiento: 21,1%.

Color y aspecto: Sólido blanco.

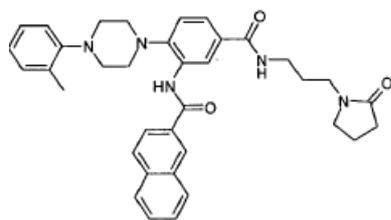
LCMS: Masa hallada (M+ 570,3).

Rt (min): 4,36

- 25 % área: - 94,07 (Máx), 94,05 (254 nm).

¹H NMR (400 MHz, CDCL₃) δ 9,45 (s, 1 H), 8,94 (s, 1 H), 7,99 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,77 (d, J = 7,96 Hz, 1H) 7,56 (s, 1 H), 7,38 (d, J = 8,32 Hz, 1H), 7,24-7,21 (m, 2H), 7,13 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,08-7,00 (m, 3H), 3,89 (s, 3H), 3,45-3,42 (m, 6H), 3,20 (m, 8H), 2,47 (d, J = 8,04 Hz, 2H), 2,37 (s, 3H), 2,11-2,04 (m, 2H), 1,85-1,79 (m, 2H).

[5-[3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-propilcarbamoyl]-2-(4-o-tolil-piperazin-1-il)-fenil]-amida del ácido naftalen-2-carboxílico



Rendimiento: 16,2%.

Color y aspecto: Sólido blanco.

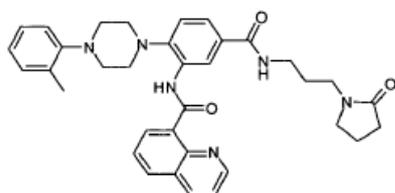
LCMS: Masa hallada (M+ 590,3).

5 Rt (min): 4,86

% área: - 98,40 (Máx), 97,81 (254 nm).

¹H NMR (400 MHz, CDCL₃) δ 9,61 (s, 1 H), 9,07 (s, 1 H), 8,54 (s, 1 H), 8,04-7,92 (m, 4H) 7,79 (d, J = 8,12 Hz, 1 H), 7,67-7,57 (m, 3H), 7,39 (d, J = 8,32 Hz, 1 H), 7,22 (t, J = 6,68 Hz, 2H), 7,11-7,07 (m, 2H), 3,45-3,43 (m, 6H), 3,18 (m, 8H), 2,48 (t, J = 7,92 Hz, 2H), 2,37 (s, 3H), 2,10 (t, J = 7,48 Hz, 2H), 1,85 (t, J = 5,92 Hz, 2H).

10 [5-[3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-propilcarbamoil]-2-(4-o-tolil-piperazin-1-il)-fenil]-amida del ácido quinolin-8-carboxílico



Rendimiento: 50,4%.

Color y aspecto: Sólido marrón.

LCMS: Masa hallada (M+ 591,3).

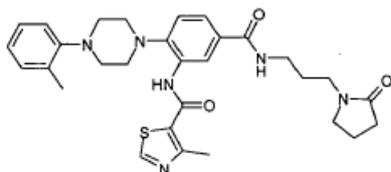
15 Rt (min): 4,33

% área: - 95,24 (Máx), 97,34 (254 nm).

¹H NMR (400 MHz, CDCL₃) δ 13,54 (s, 1 H), 9,20 (dd, J = 1,8, 4,28 Hz, 1 H), 9,03 (dd, J = 1,52, 7,4 Hz, 1H), 8,98 (s, 1H) 8,36 (dd, J = 1,76, 8,28 Hz, 1H), 8,06 (dd, J = 1,48, 8,12 Hz, 1 H), 7,78-7,77 (m, 2H), 7,76-7,75 (m, 1H), 7,58-7,55 (m, 1H), 7,31 (m, 1H), 7,29 (m, 2H), 7,19 (m, 2H), 3,46-3,42 (m, 6H), 3,23-3,14 (m, 8H), 2,46-2,42 (t, J = 7,92 Hz, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,09-2,07 (m, 2H), 1,84 (m, 2H).

20

[5-[3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-propilcarbamoil]-2-(4-o-tolil-piperazin-1-il)-fenil]-amida del ácido 4-metil-tiazol-5-carboxílico



Rendimiento: 78%.

Color y aspecto: Sólido marrón.

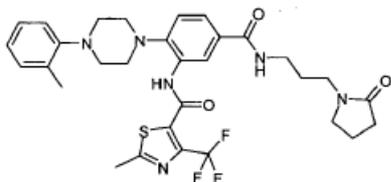
25 LCMS: Masa hallada (M+ 561,3).

Rt (min): 3,80

% área: - 92,03 (Máx), 95,82 (254 nm).

5 1H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9,17 (s, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 7,76 (dd, J = 2,04, 8,32 Hz, 1 H), 7,61 (s, 1 H), 7,40 (d, J = 8,28 Hz, 1H), 7,25 (t, J = 7,52 Hz, 2H), 7,13 (d, J = 7,72 Hz, 1 H), 7,08 (t, J = 7,96 Hz, 1 H), 3,46-3,40 (m, 6H), 3,17-3,15 (m, 8H), 2,89 (s, 3H), 2,47 (t, J = 7,96 Hz, 2H), 2,39 (s, 3H), 2,12-2,04 (m, 2H), 1,85-1,79 (m, 2H).

[5-[3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-propilcarbamoil]-2-(4-o-tolil-piperazin-1-il)-fenil]-amida del ácido 2-metil-4-trifluorometil-tiazol-5-carboxílico



Rendimiento: 11,7%.

10 Color y aspecto: Sólido blanco.

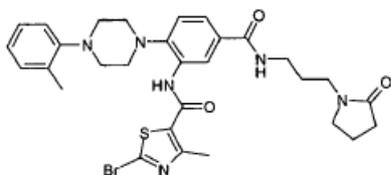
LCMS: Masa hallada (M+ 629,3).

Rt (min): 4,30

% área: - 95,39 (Máx), 98,27 (254 nm).

15 1H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9,28 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 7,79 (dd, J = 1,76, 8,32 Hz, 1H), 7,6 (s, 1 H), 7,41 (d, J = 8,28 Hz, 1 H), 7,22 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 7,07-7,01 (m, 2H), 3,45,3,40 (m, 6H), 3,06 (m, 8H), 2,79 (s 3H), 2,47 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 2,36 (s, 3H), 2,12-2,04 (m, 2H), 1,83-1,80 (m, 2H).

[5-[3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-propilcarbamoil]-2-(4-o-tolil-piperazin-1-il)-fenil]-amida del ácido 2-bromo-4-metil-tiazol-5-carboxílico



20 Rendimiento: 15,2%.

Color y aspecto: Sólido blanco.

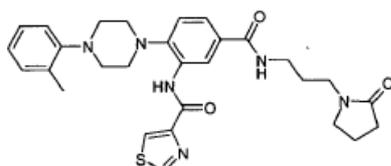
LCMS: Masa hallada (M+ 639,0).

Rt (min): 4,54

% área: - 94,07 (Máx), 94,89 (254 nm).

25 1H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9,09 (s, 1 H), 8,90 (s, 1 H), 7,77 (dd, J = 1,96, 8,28 Hz, 1H), 7,63 (t, J = 5,52 Hz, 1 H), 7,40 (d, J = 8,32 Hz, 1 H), 7,25 (t, J = 5,96 Hz, 2H), 7,12 (d, J = 7,76 Hz, 1 H), 7,08-7,04 (m, 1 H), 3,45-3,40 (m, 6H), 3,14-3,12 (m, 8H), 2,83 (s, 3H), 2,47 ((t, J = 7,92 Hz, 2H), 2,37 (s, 3H), 2,12-2,04 (m, 2H), 1,84-1,78 (m, 2H).

[5-[3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-propilcarbamoil]-2-(4-o-tolil-piperazin-1-il)-fenil]-amida del ácido tiazol-4-carboxílico



Rendimiento: 40,7%.

Color y aspecto: Goma marrón.

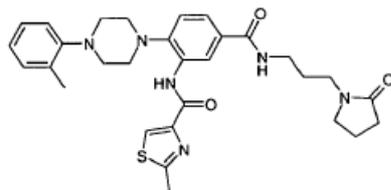
LCMS: Masa hallada (M+ 547,2).

5 Rt (min): 3,98

% área: - 96,25 (Máx), 96,95 (254 nm).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10,37 (s, 1 H), 9,03 (s, 1 H), 8,84 (s, 1 H), 9,32 (d, J = 2,04 Hz, 1 H), 7,77-7,49 (m, 1 H), 7,62 (s, 1H), 7,32 (d, J = 8,28 Hz, 1H), 7,24 (m, 3H), 7,08 (s, 1H), 3,45-3,42 (m, 6H), 3,29-3,21 (m, 8H), 2,48-2,43 (m, 5H), 2,11-2,04 (m, 2H), 1,85-1,79 (m, 2H).

10 [5-[3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-propilcarbamoil]-2-(4-o-tolil-piperazin-1-il)-fenil]-amida del 2-metil-tiazol-4-ácido carboxílico



Rendimiento: 35,4%.

Color y aspecto: Sólido marrón.

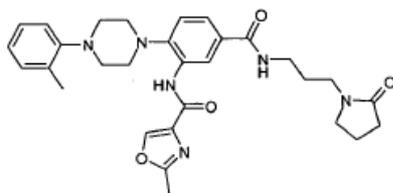
LCMS: Masa hallada (M+ 561,3).

15 Rt (min): 4,32

% área: - 96,08 (Máx), 98,00 (254 nm).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10,36 (s, 1H), 9,02 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,751 (dd, J = 2,04, 8,24 Hz, 1 H), 7,55 (t, J = 11,72 Hz, 1 H), 7,34-7,22 (m, 4H), 7,17 (t, J = 7,88 Hz, 1 H), 3,45-3,33 (m, 14H), 2,80 (s, 3H), 2,53 (s, 3H), 2,48 (t, J = 7,96 Hz, 2H), 2,11-2,05 (m, 2H), 1,83-1,79 (m, 2H).

20 [5-[3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-propilcarbamoil]-2-(4-o-tolil-piperazin-1-il)-fenil]-amida del 2-metil-oxazol-4-ácido carboxílico



Rendimiento: 54,7%.

Color y aspecto: Goma marrón.

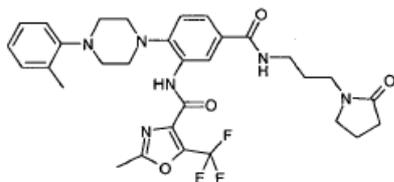
25 LCMS: Masa hallada (M+ 545,3).

Rt (min): 4,02

% área: - 96,73 (Máx), 97,79 (254 nm).

5 1H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9,91 (s, 1H), 8,99 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,75 (dd, J = 2,04, 8,32 Hz, 1 H), 7,60 (t, J = 6,0 Hz, 1 H), 7,31 (d, J = 8,28 Hz, 1 H), 7,24 (t, J = 5,56 Hz, 3H), 7,06 (t, J = 4,72 Hz, 1 H), 3,45-3,40 (m, 6H), 3,26-3,17 (m, 8H), 2,52 (s, 3H), 2,48 (t, J = 7,96 Hz, 2H), 2,42 (s, 3H), 2,11-2,03 (m, 2H), 1,84-1,78 (m, 2H).

[5-[3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-propilcarbamoil]-2-(4-o-tolil-piperazin-1-il)-fenil]-amida del 2-metil-5-trifluorometil-oxazol-4-ácido carboxílico



Rendimiento: 63,0%.

10 Color y aspecto: Sólido blanco.

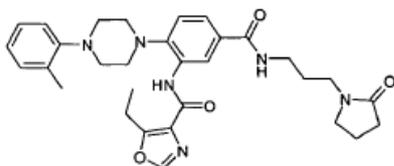
LCMS: Masa hallada (M+ 613,3).

Rt (min): 4,81

% área: - 98,99 (Máx), 99,59 (254 nm).

15 1H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10,13 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 7,75 (dd, J = 1,96, 8,28 Hz, 1H), 7,32 (t, J = 8,32 Hz, 2H), 7,25 (t, J = 7,64 Hz, 2H), 7,15 (d, J = 7,64 Hz, 1 H), 7,08 (t, J = 7,4 Hz, 1 H), 3,46-3,39 (m, 6H), 3,22-3,21 (m, 8H), 2,60 (s, 3H), 2,45 (t, J = 8,04 Hz, 2H), 2,39 (s, 3H), 2,11-2,0 (m, 2H), 1,86-1,79 (m, 2H).

[5-[3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-propilcarbamoil]-2-(4-o-tolil-piperazin-1-il)-fenil]-amida del 5-etil-oxazol-4-ácido carboxílico



Rendimiento: 51,5%.

20 Color y aspecto: Sólido blancuzco.

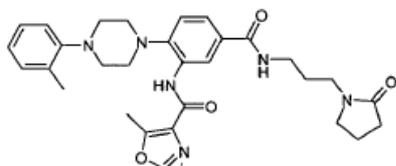
LCMS: Masa hallada (M+ 559,3).

Rt (min): 4,38

% área: - 93,67 (Máx), 97,04 (254 nm).

25 1H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9,9 (s, 1H), 8,9 (s, 1 H), 7,76 (s, 1H), 7,73-7,71 (m, 1H), 7,48 (t, J = 5,92 Hz, 1H), 7,29-7,21 (m, 3H), 7,16 (d, J = 7,64 Hz, 1 H), 7,05 (t, J = 7,2 Hz, 1 H), 3,45-3,3,40 (m, 6H), 3,24-3,18 (m, 10H), 2,46 (t, J = 7,96 Hz, 2H), 2,36 (s, 3H), 2,09-2,03 (m, 2H), 1,84 (m, 2H), 1,32 (t, J = 7,56 Hz, 3H).

[5-[3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-propilcarbamoil]-2-(4-o-tolil-piperazin-1-il)-fenil]-amida del 5-metil-oxazol-4-ácido carboxílico



Rendimiento: 27,7%.

Color y aspecto: Sólido blanco.

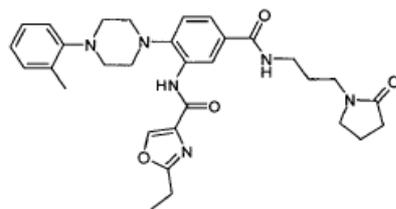
LCMS: Masa hallada (M+ 545,3).

5 Rt (min): 4,04

% área: - 91,51 (Máx), 97,19 (254 nm).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9,90 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,74-7,72 (m, 2H), 7,59 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 7,30 (t, J = 8,48 Hz, 2H), 7,08 (t, J = 7,2 Hz, 1 H), 3,45-3,40 (m, 6H), 3,25-3,31 (m, 8H), 2,74 (s, 3H), 2,47-2,40 (m, 5H), 2,11-2,05 (m, 2H), 1,84-1,80 (s, 2H).

10 [5-[3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-propilcarbamoil]-2-(4-o-tolil-piperazin-1-il)-fenil]-amida del ácido 2-etil-oxazol-4-carboxílico



Rendimiento: 39,2%.

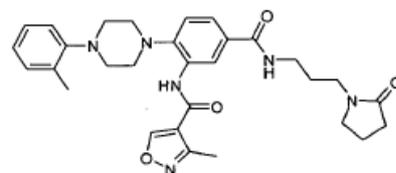
Color y aspecto: Sólido blanco.

LCMS: Masa hallada (M+ 559,3).

15 Rt (min): 4,42% área: - 93,72 (Máx), 96,42 (254 nm).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10,00 (s, 1H), 9,00 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,75 (dd, J = 2,04, 8,24 Hz, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,24 (d, J = 2,72 Hz, 1H), 7,21-7,19 (m, 2H), 7,13 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,06 (t, J = 7,32 Hz, 1 H), 3,45-3,40 (m, 6H), 3,21-3,12 (m, 8H), 2,87-2,81 (m, 2H), 2,48 (t, J = 7,92 Hz, 2H), 2,38 (s, 3H), 2,09-2,05 (m, 2H), 1,83 (t, J = 6,44 Hz, 2H), 1,44 (t, J = 7,56 Hz, 3H).

20 [5-[3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-propilcarbamoil]-2-(4-o-tolil-piperazin-1-il)-fenil]-amida del ácido 3-metil-isoxazol-4-carboxílico



Rendimiento: 18,5%.

Color y aspecto: Sólido blanco.

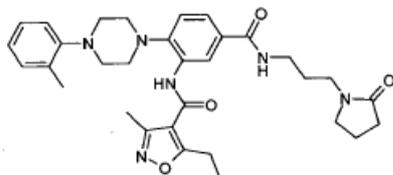
25 LCMS: Masa hallada (M+ 545,3).

Rt (min): 3,78

% área: - 96,87 (Máx), 98,58 (254 nm).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,94 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 7,76 (dd, J = 1,88, 8,24 Hz, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,38 (d, J = 8,32 Hz, 1H), 7,24 (t, J = 3,96 Hz, 2H), 7,09-7,03 (m, 2H), 3,45-3,40 (m, 6H), 3,09 (m, 8H), 2,65 (s, 3H), 2,48 (t, J = 7,96 Hz, 2H), 2,36 (s, 3H), 2,12-2,04 (m, 2H), 1,84-1,78 (m, 2H).

- 5 [5-[3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-propilcarbamoil]-2-(4-o-tolil-piperazin-1-il)-fenil]-amida del ácido 5-etil-3-metil-isoxazol-4-carboxílico



Rendimiento: 13,8%.

Color y aspecto: Sólido blanco.

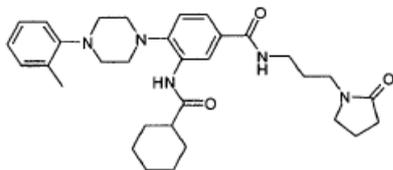
- 10 LCMS: Masa hallada (M+ 573,3).

Rt (min): 4,41

% área: - 95,41 (Máx), 97,34 (254 nm).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9,00 (s, 1H), 8,90 (s, 1H), 7,75 (dd, J = 2,0, 8,32 Hz, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,43 (d, J = 8,28 Hz, 1H), 7,23 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 7,07 (t, J = 7,92 Hz, 2H), 3,46-3,42 (m, 6H), 3,09 (m, 8H), 3,06-3,04 (m, 2H), 2,75 (s, 3H), 2,47 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 2,36 (s, 3H), 2,08-2,04 (m, 2H), 1,85-1,81 (m, 2H), 1,42 (t, J = 4,56 Hz, 3H).

- 15 3-(ciclohexanocarbonil-amino)-N-[3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-propil]-4-(4-o-tolil-piperazin-1-il)-benzamida



Rendimiento: 64,9%.

Color y aspecto: Sólido marrón.

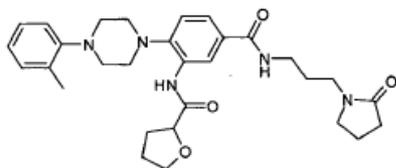
- 20 LCMS: Masa hallada (M+ 546,3).

Rt (min): 4,56

% área: - 95,44 (Máx), 95,51 (254 nm).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,8 (s, 1H), 8,6 (s, 1H), 7,70 (dd, J = 1,96, 8,24 Hz, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,24 (m, 1H), 7,22 (t, J = 6,16 Hz, 2H), 7,11 (d, J = 7,48 Hz, 1H), 7,06 (t, J = 7,36 Hz, 1H), 3,44-3,38 (m, 6H), 3,11-3,07 (m, 8H), 2,45 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 2,36 (s, 3H), 2,34 (m, 1H), 2,08-2,06 (m, 4H), 2,04-2,00 (m, 1H), 1,88-1,80 (m, 3H), 1,57-1,53 (m, 2H), 1,38-1,25 (m, 4H).

- 25 [5-[3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-propilcarbamoil]-2-(4-o-tolil-piperazin-1-il)-fenil]-amida del ácido tetrahydro-furan-2-carboxílico



Rendimiento: 75,8%.

Color y aspecto: Sólido blanco.

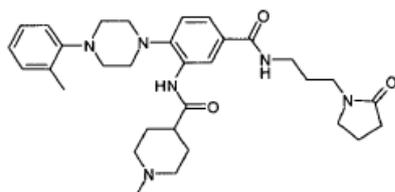
LCMS: Masa hallada (M+ 534,3).

5 Rt (min): 3,98

% área: - 98,49 (Máx), 98,11 (254 nm).

10 1H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 9,6 (s, 1H), 8,91 (s, 1H), 7,72 (dd, J = 2,0, 8,28 Hz, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,26-7,20 (m, 3H), 7,13 (d, J = 7,12 Hz, 1H), 7,06 (t, J = 7,32 Hz, 1H), 4,55-4,51 (m, 1H), 4,10-4,08 (m, 1H), 4,00-3,98 (m, 1H), 3,44-3,41 (m, 6H), 3,18-3,04 (m, 8H), 2,46 (m, 3H), 2,37 (s, 3H), 2,08-2,05 (m, 1H), 1,97-1,94 (m, 2H), 1,83-1,82 (m, 2H), 1,80-1,79 (m, 2H).

[5-[3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-propilcarbamoil]-2-(4-o-tolil-piperazin-1-il)-fenil]-amida del ácido 1-metil-piperidin-4-carboxílico



Rendimiento: 19,7%.

15 Color y aspecto: Goma marrón.

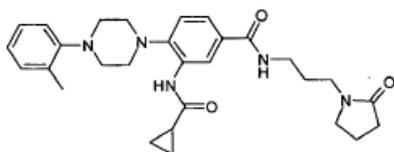
LCMS: Masa hallada (M+ 561,3).

Rt (min): 2,85

% área: - 95,09 (Máx), 97,27 (254 nm).

20 1H NMR (400MHz, MeOD) δ 8,31 (s, 1H), 7,66 (dd, J = 2,08, 8,32 Hz, 1H), 7,33 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,19-7,14 (m, 3H), 6,98 (t, J = 1,6 Hz, 1H), 3,52 (t, J = 7,08 Hz, 2H), 3,48-3,38 (m, 4H), 3,10 (m, 8H), 3,32-3,31 (m, 2H), 3,01-2,98 (m, 1H), 2,42-2,38 (m, 2H), 2,34-3,32 (m, 3H), 2,17 (s, 3H), 2,08-2,04 (m, 2H), 1,91-1,90 (m, 2H), 1,88-1,87 (m, 2H), 1,85-1,83 (m, 4H).

3-(ciclopropancarbonil-amino)-N-[3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-propil]-4-(4-o-tolil-piperazin-1-il)-benzamida



25 Rendimiento: 67,4%.

Color y aspecto: Sólido blanco.

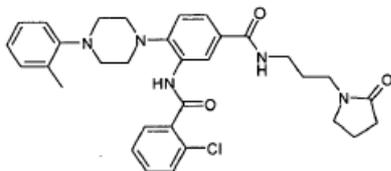
LCMS: Masa hallada (M+ 504,3).

Rt (min): 3,56

% área: - 95,97 (Máx), 97,03 (254 nm).

5 1H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,77 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 7,70 (dd, J = 2,04, 8,24 Hz, 1 H), 7,42 (s, 1H), 7,29 (s, 1 H), 7,23 (t, J = 7,68 Hz, 2H), 7,12 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,05 (t, J = 7,36 Hz, 1H), 3,37 (m, 6H), 3,2 (m, 8H), 2,42 (m, 2H), 2,3 (s, 3H), 2,05-2,02 (m, 2H), 1,83-1,81 (m, 2H), 1,78-1,76 (m, 1H), 1,15-1,11 (m, 2H), 0,98-0,86 (m, 2H).

3-(2-cloro-benzoilamino)-N-[3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-propil]-4-(4-o-tolil-piperazin-1-il)-benzamida



Rendimiento: 51,7%.

Color y aspecto: Sólido marrón.

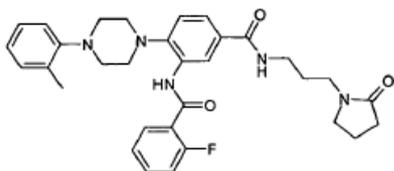
10 LCMS: Masa hallada (M+ 574,3).

Rt (min): 4,28

% área: - 93,60 (Máx), 96,10 (254 nm).

15 1H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9,35 (s, 1H), 9,06 (s, 1 H), 7,84 (d, J = 6,96 Hz, 1H), 7,77 (dd, J = 1,68, 8,24 Hz, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,49-7,46 (m, 1H), 7,44-7,38 (m, 3H), 7,23 (t, J = 7,84 Hz, 2H), 7,19 (m, 2H), 3,46-3,42 (m, 6H), 3,19 (m, 8H), 2,47-2,42 (m, 5H), 2,10-2,06 (m, 2H), 1,84-1,79 (m, 2H).

3-(2-fluoro-benzoilamino)-N-[3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-propil]-4-(4-o-tolil-piperazin-1-il)-benzamida



Rendimiento: 36,7%.

Color y aspecto: Sólido marrón.

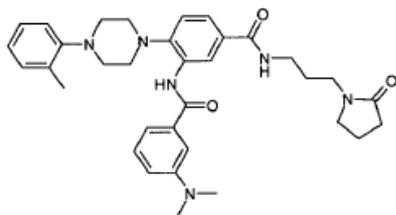
20 LCMS: Masa hallada (M+ 558,3).

Rt (min): 4,39

% área: - 96,46 (Máx), 96,94 (254 nm).

25 1H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9,96 (s, 1H), 9,09 (s, 1H), 8,29 (t, J = 6,4 Hz, 1H), 7,78 (dd, J = 2,08, 8,28 Hz, 1H), 7,68 (m, 1H), 7,54-7,52 (m, 1H), 7,40 (d, J = 8,28 Hz, 1H), 7,36 (t, J = 6,92 Hz, 1H), 7,32 (m, 4H), 7,13 (t, J = 4,24 Hz, 1H), 3,46-3,42 (m, 6H), 3,28 (m, 8H), 2,48-2,43 (m, 5H), 2,10-2,06 (m, 2H), 1,85-1,82 (m, 2H).

3-(3-dimetilamino-benzoilamino)-N-[3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-propil]-4-(4-o-tolil-piperazin-1-il)-benzamida



Rendimiento: 45,3%.

Color y aspecto: Goma marrón.

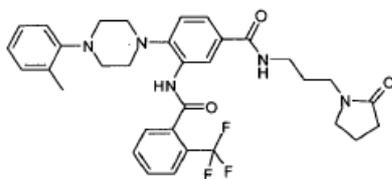
LCMS: Masa hallada (M+ 583,3).

5 Rt (min): 3,73

% área: - 92,47 (Máx), 94,61 (254 nm).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9,41 (s, 1H), 9,04 (s, 1H), 7,76 (dd, J = 1,84, 8,24 Hz, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,41-7,33 (m, 3H), 7,23 (t, J = 7,28 Hz, 3H), 7,07 (m, 2H), 6,92 (s, 1H), 3,46-3,42 (m, 6H), 3,12-3,05 (m, 8H), 3,01 (s, 6H), 2,47 (t, J = 7,88 Hz, 2H), 2,36 (s, 3H), 2,11-2,03 (m, 2H), 1,86-1,80 (m, 2H).

10 N-[3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-propil]-4-(4-o-tolil-piperazin-1-il)-3-(2-trifluorometil-benzoilamino)-benzamida



Rendimiento: 32,3%.

Color y aspecto: Sólido marrón.

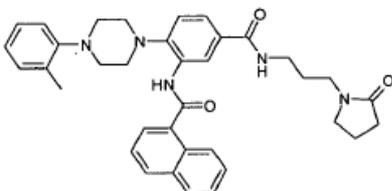
LCMS: Masa hallada (M+ 608,3).

15 Rt (min): 4,49

% área: - 95,91 (Máx), 97,61 (254 nm).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,94 (s, 2H), 7,79 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 7,69-7,62 (m, 3H), 7,53 (s, 1H), 7,39 (d, J = 8,28 Hz, 1H), 7,22-7,15 (m, 2H), 7,05 (t, J = 7,72 Hz, 2H), 3,46-3,42 (m, 6H), 3,13-3,04 (m, 8H), 2,46 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 2,36 (s, 3H), 2,11-2,04 (m, 2H), 1,85-1,80 (m, 2H).

20 [5-[3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-propilcarbamoi]l]-2-(4-o-tolil-piperazin-1-il)-fenil]-amida del ácido naftalen-1-carboxílico



Rendimiento: 10,9%.

Color y aspecto: Goma marrón.

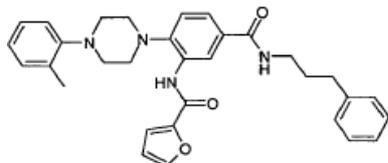
LCMS: Masa hallada (M+ 590,3).

Rt (min): 4,70

% área: - 90,60 (Máx), 91,80 (254 nm).

5 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9,1 (s, 2H), 8,52 (d, J = 8,92 Hz, 1 H), 7,99 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,94 (d, J = 7,28 Hz, 1H), 7,80 (t, J = 6,72 Hz, 2H), 7,60 (s, 1 H), 7,59-7,55 (m, 3H), 7,38 (d, J = 8,28 Hz, 1H), 7,20-7,15 (m, 2H), 7,04 (t, J = 7,28 Hz, 1H), 6,96 (d, J = 8,08 Hz, 1H), 3,47-3,44 (m, 6H), 3,16-3,10 (m, 8H), 2,48 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,10-2,06 (m, 2H), 1,87-1,84 (m, 2H).

[5-(3-fenil-propilcarbamoil)-2-(4-o-tolil-piperazin-1-il)-fenil]-amida del ácido furan-2-carboxílico



10 A una suspensión de ácido 3-[(furan-2-carbonil)-amino]-4-(4-o-tolil-piperazin-1-il)-benzoico (0,1 g, 0,246 mmol) en dicloruro de metileno (5 ml), se agregaron trietilamina (0,074 g, 0,74 mmol), (3-fenilpropil)amina (0,044 g, 0,370 mmol) y anhídrido 1- propanfosfónico cíclico (0,23 g, 0,74 mmol). La mezcla de la reacción se agitó a temperatura ambiente por 16 h. La mezcla de la reacción se concentró y se extrajo con diclorometano (10 ml X 1). La capa orgánica se lavó con agua (10 ml X 2) y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. La capa orgánica se concentró y el producto crudo obtenido se purificó mediante cromatografía flash usando una columna con gel de sílice para obtener 15 (0,070 g, 67,9%) del compuesto del título como un sólido marrón.

LCMS: Masa hallada (M+ 523,3).

Rt (min): 5,42

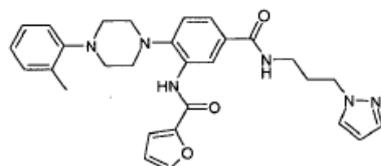
% área: - 90,74 (Máx), 92,59 (254 nm).

20 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9,5 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 7,75 (dd, J = 2,08, 8,28 Hz, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,34 (d, J = 8,32 Hz, 2H), 7,30-7,25 (m, 7H), 7,14 (d, J = 8,08 Hz, 1H), 7,05 (m, 1H), 6,61 (s, 1H), 6,60 (s, 1H), 3,51 (m, 2H), 3,18-3,12 (m, 8H), 2,75 (t, J = 7,44 Hz, 2H), 2,37 (s, 3H), 1,99-96 (m, 2H).

HPLC: temperatura ambiente (min) 5,46

% área: - 92,64 (Máx), 94,27 (254 nm).

[5-(3-pirazol-1-il-propilcarbamoil)-2-(4-o-tolil-piperazin-1-il)-fenil]-amida del ácido furan-2-carboxílico



25 Rendimiento: 64,4%.

Color y aspecto: Sólido amarillo.

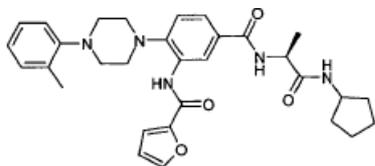
LCMS: Masa hallada (M+ 513,3).

Rt (min): 4,49

30 % área: - 99,33 (Máx), 99,86 (254 nm).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9,5 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 7,76 (dd, J = 2,12, 8,28 Hz, 1H), 7,58 (s, 2H), 7,57 (s, 1H), 7,34 (d, J = 8,28 Hz, 1 H), 7,29-7,28 (m, 3H), 7,25-7,2481 (m, 2H), 7,23 (m, 1 H), 6,60 (s, 1H), 6,27 (s, 1H), 4,30 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 2,48-2,46 (m, 2H), 3,19-3,13 (m, 8H), 2,37 (s, 3H), 2,18-1,76 (m, 2H).

[5-(1-ciclopentilcarbamoil-etilcarbamoil)-2-(4-o-tolil-piperazin-1-il)-fenil]-amida del ácido furan-2-carboxílico



Rendimiento: 48,4%.

Color y aspecto: Sólido marrón.

5 LCMS: Masa hallada (M+ 544,3).

Rt (min): 4,72

% área: - 90,79 (Máx), 90,20 (254 nm).

10 1H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9,5 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 7,69 (dd, J = 2,04, 8,24 Hz, 1H), 7,57 (s, 1 H), 7,34 (d, J = 8,28 Hz, 1 H), 7,29-7,28 (m, 3H), 7,25 (d, J = 7,08 Hz, 1H), 7,18 (m, 1 H), 7,09 (d, J = 7,36 Hz, 1H), 6,85 (d, J = 7,48 Hz, 1H), 6,61 (m, 1H), 4,64 (m, 1H), 4,20-4,18 (m, 1H), 3,21-3,18 (m, 8H), 2,40 (s, 3H), 1,98-1,97 (m, 2H), 1,69-1,67 (m, 2H), 1,65-1,58 (m, 2H), 1,49-1,48 (m, 3H), 1,44-1,40 (m, 2H).

EJEMPLO 10: EC₅₀ de la producción de AMP cíclico en células CHO FSHR + EC₂₀ de FSH (Ensayo A)

15 Se plaquearon 2500 células Cho-FSHR-LUC-1-1-43 por pocillo en 5 µl de DMEM/F12 libre de rojo fenol + 1% de FBS. Las células se plaquearon en placas de poco volumen blancas, sólidas, de 384 pocillos (Greiner 784075) mediante Multidrop. Las células se evaluaron mediante adición de 100 µl de 2X EC₂₀ FSH/IBMX en DMEM/F12 + 0,1% de BSA) con Multidrop a 2 µl del compuesto de prueba transferido a placas de 384 pocillo (los compuestos se diluyen 1:50). La concentración final de FSH era de 0,265 pM, y la concentración final de IBMX era de 200 µM. El mapa de la placa con compuesto era: Columna 1: 2 µl de DMSO; Columna 2: 2 µl de DMSO; Columnas 3-12 y 13-24: 2 µl del compuesto de prueba, diluido 1:4 en 100% de DMSO, o 2 µl de FSH, diluido 1:4 en DMEM/F12 + 0,1% de BSA. La concentración de partida de FSH era de 50 nM (la concentración final era de 0,5 nM). Además, la Columna 23 contenía 2 µl de referencia de EC₁₀₀ FSH (100X) (diluido en DMEM/F12 + 0,1% de BSA) a una concentración final de 0,5 nM, y la Columna 24 contenía 2 µl del compuesto de referencia 2, AS707664/2 1 mM. Se transfirieron 5 µl de la mezcla de compuesto + EC₂₀ FSH a las placas de células (dilución 1:2 en 5 µl de medio celular) Las placas se incubaron a 37 °C durante 1 h. Se agregaron 10 µl de reactivos mixtos HTRF (CisBio N° 62AM4PEC) por pocillo y se incubaron a temperatura ambiente durante 1 h. Las placas se leyeron con Envision usando el protocolo de AMPc HTRF – de 384 pocillos de volumen bajo. La lectura era la relación de fluorescencia calculada (665 nm/620 nm). Los valores indicados como un porcentaje (%) indican el porcentaje de efecto (respuesta) a una concentración determinada del agonista con relación a la respuesta máxima del estándar de FSH. Los resultados se muestran en las Tablas 1 y 2.

30 **EJEMPLO 11:** EC₅₀ de FSH en células granulosas de rata (Ensayo B)

El ensayo se condujo de acuerdo con la descripción de Yanofsky et al., (2006) Allosteric activation of the follicle-stimulating hormone (FSH) receptor by selective, nonpeptide agonists; JBC 281(19): 13226-13233, que se incorpora en la divulgación de la invención a modo de referencia. Los resultados se muestran en las Tablas 1 y 2.

EJEMPLO 12: Preparaciones farmacéuticas

35 (A) Viales de inyección: Se ajusta el pH de una solución de 100 g de un ingrediente activo de acuerdo con la invención y 5 g de fosfato diácido de sodio en 3 l de agua bidestilada a un valor de pH de 6,5 usando ácido clorhídrico 2 N, se filtra bajo condiciones estériles, se transfiere a viales para inyecciones, se liofilizan bajo condiciones estériles y se sellan bajo condiciones estériles. Cada vial de inyección contenía 5 mg de ingrediente activo.

40 (B) Supositorios: Se fundió una mezcla de 20 g de un ingrediente activo de acuerdo con la invención con 100 g de lecitina de soja y 1400 g de manteca de cacao, se vierte en moldes y se deja enfriar. Cada supositorio contenía 20 mg de ingrediente activo.

(C) Solución: Se preparó una solución a partir de 1 g de un ingrediente activo de acuerdo con la invención, 9,38 g de

NaH₂PO₄ 2H₂O, 28,48 g de Na₂HPO₄ 12H₂O y 0,1 g de cloruro de benzalconio en 940 ml de agua bidestilada. El pH se ajustó en 6,8 y la solución se llevó a un volumen de 1 l y se esterilizó por irradiación. Esta solución se podía usar en la forma de gotas oftálmicas.

5 (D) Ungüento: Se mezclaron 500 mg de un ingrediente activo de acuerdo con la invención con 99,5 g de vaselina bajo condiciones asépticas.

(E) Comprimidos: Se prensó una mezcla de 1 kg de un ingrediente activo de acuerdo con la invención, 4 kg de lactosa, 1,2 kg de almidón de papa, 0,2 kg de talco y 0,1 kg de estearato de magnesio para obtener tabletas de manera convencional de manera tal que cada tableta contenía 10 mg de ingrediente activo.

10 (F) Comprimidos recubiertos: Se prensaron comprimidos de manera análoga al Ejemplo E y a continuación se recubrieron de manera convencional con un recubrimiento de sacarosa, almidón de papa, talco, tragacanto y colorante.

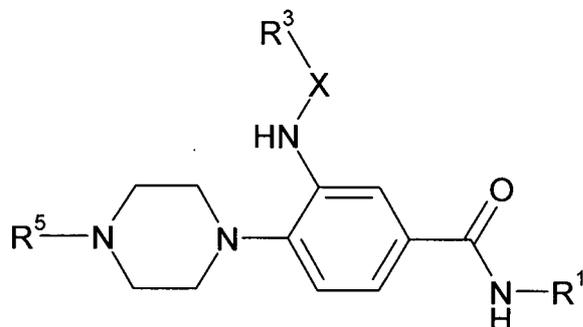
(G) Cápsulas: Se introdujeron 2 kg de un ingrediente activo de acuerdo con la invención en cápsulas de gelatina dura de manera convencional de modo tal que cada cápsula contenía 20 mg del ingrediente activo.

15 (H) Ampollas: Se filtró bajo condiciones estériles una solución de 1 kg de un ingrediente activo de acuerdo con la invención en 60 l de agua bidestilada, se transfirió a ampollas, se liofilizó bajo condiciones de esterilidad y se sellaron bajo condiciones de esterilidad. Cada ampolla contenía 10 mg de ingrediente activo.

20 (I) Aerosol para inhalación: Se disolvieron 14 g de un ingrediente activo de acuerdo con la invención en 10 l de solución de NaCl isotónica y la solución se transfirió a recipientes de aerosol disponibles comercialmente con un mecanismo de bombeo. La solución se podía rociar en la boca o la nariz. Un disparo [shot] del aerosol (aproximadamente 0,1 ml) correspondía a una dosis de aproximadamente 0,14 mg.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula (I-A)



(I-A)

- 5 en donde

R1 significa $-(CY_2)_n-E-(CY_2)_n-Het_3$, $-(CY_2)_n-Cyc-Het_3$, $-(CY_2)_n-NHCO-Het_3$, $-(CY_2)_n-C(Y)(OH)-(CY_2)_n-Het_3$, $-(CY_2)_n-Het_1$, $-(CY_2)_n-NHCO-Het_1$, $-(CY_2)_n-Ar$, $-(CY_2)_n-C(Y)(OH)-(CY_2)_n-Ar$, $-(CY_2)_n-Cyc$, $-(CY_2)_n-CONH-Cyc$, A, $-(CYR_8)_n-OY$, $-(CY_2)_n-COOY$, $-(CYR_8)_n-CO-(CY_2)_n-N(R_8)_2$, $-(CY_2)_n-[C(Y)OH]_m-(CYR_8)_n-NY_2$, $[-(CY_2)_n-O]_m-(CYR_8)_n-NYCOY$, $-(CY_2)_n-NYCOOY$, $-(CY_2)_n-NYCON(R_8)_2$, $-(CY_2)_n-NHCO-CH=CH_2$ o $-(CY_2)_n-NHCO-NH-(CY_2)_n=CH_2$;

10

R3 significa Het1, Het3, Ar, H, A o Cyc;

R5 significa E-Ar, H, A, COOA o Het1;

R8, Y significan, de manera independiente entre sí, H o A;

X significa CO o $-(CY_2)_m$;

- 15 E significa $-(CY_2)_m-$, CO, $-COO-$ o SO_2 ;

A significa alquilo no ramificado o ramificado que tiene 1-10 átomos de C, en donde 1-7 átomos de H se pueden reemplazar de manera independiente entre sí por Hal y/o OH;

Cyc significa cicloalquilo que tiene 3-7 átomos de C, en donde 1-4 átomos de H se pueden reemplazar de manera independiente entre sí por Hal y/o OH;

- 20 Ar significa un carbociclo mono o bicíclico insaturado o aromático que tiene 5-10 átomos de C, que se pueden sustituir con al menos un sustituyente seleccionado del grupo de A, Hal, OY, COOY, CONH₂, NHCOY, $-(CH_2)_n-NY_2$, SO_2NH_2 , NO_2 , CN y Het₂;

- 25 Het1 significa un heterociclo mono o bicíclico insaturado o aromático que tiene 1-9 átomos de C y 1-3 átomos de N, O y/o S, que se pueden mono o disustituir con al menos un sustituyente seleccionado del grupo de Hal, A, Cyc, OY, CONH₂, NHCOY, $-(CH_2)_n-NY_2$, SO_2NY_2 , $NHSO_2Y$, CN y Ar;

Het2 significa imidazolilo, pirazilo, tiazilo o tetrazilo, que pueden estar monosustituídos con metilo;

Het3 significa un heterociclo monocíclico saturado que tiene 3-6 átomos de C y 1-3 átomos de N, O y/o S, que se pueden mono, di o trisustituir con al menos un sustituyente seleccionado del grupo de =O, A, Hal, $-(CY_2)_n-Cyc$, $-(CY_2)_n-OY$, COY, COOY, CONY₂, NHCOY, NY₂, CN, SO_2Y y $-(CY_2)_n-Ar$;

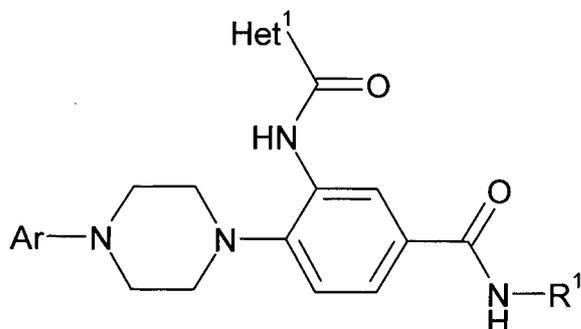
- 30 Hal significa F, Cl, Br o I; y

m, n significan, de manera independiente entre sí, 0, 1, 2 ó 3;

y/o una sal fisiológicamente aceptable de los mismos,

siempre que se excluya el compuesto 3-(3-cloro-benzoilamino)-N-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etil]-4-(4-etil-piperazin-1-il)-benzamida.

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que tiene la Fórmula (I-B)



5 (I-B)

en donde

R1 significa $-(CY_2)_n-Het_3$, $-(CY_2)_n-NHCO-Het_3$, $-(CY_2)_n-C(Y)(OH)-(CY_2)_n-Het_3$, $-(CY_2)_n-Het_1$, $-(CY_2)_n-Ar$, $-(CY_2)_n-C(Y)(OH)-Ar$, Cyc, $-(CY_2)_n-CO-NY_2$, $(CY_2)_n-NYCOY$, $-(CY_2)_n-NYCONY_2$ o $-(CY_2)_n-NHCO-NH-(CY_2)_n=CH_2$;

10 Y significa H o A;

A significa alquilo no ramificado o ramificado que tiene 1-6 átomos de C, en donde 1-4 átomos de H se pueden reemplazar de manera independiente entre sí por Hal y/o OH;

Cyc significa cicloalquilo que tiene 3-6 átomos de C, en donde 1-4 átomos de H se pueden reemplazar por OH;

15 Ar significa un carbociclo monocíclico aromático que tiene 6-8 átomos de C, que se pueden mono o disustituir con al menos un sustituyente seleccionado del grupo de A, Hal, OY, CONH₂, $-(CH_2)_n-NA_2$, SO₂NH₂ y Het₂;

Het₁ significa un heterociclo monocíclico insaturado o aromático que tiene 1-6 átomos de C y 1-3 átomos de N, O y/o S, que se pueden mono o disustituir con al menos un sustituyente seleccionado del grupo de Hal, A, Cyc y $-(CH_2)_n-NA_2$;

Het₂ significa tetrazilo;

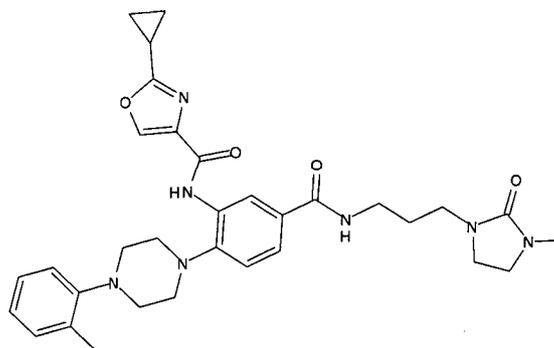
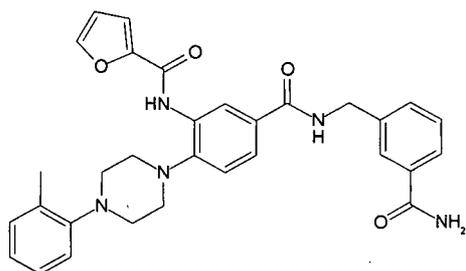
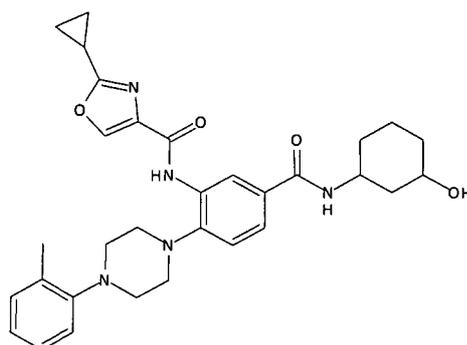
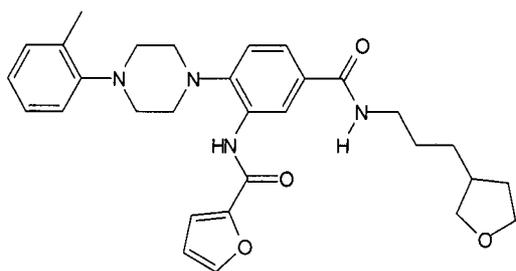
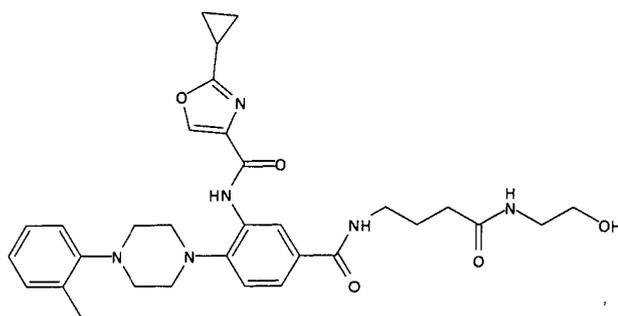
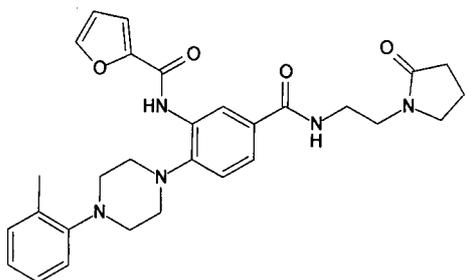
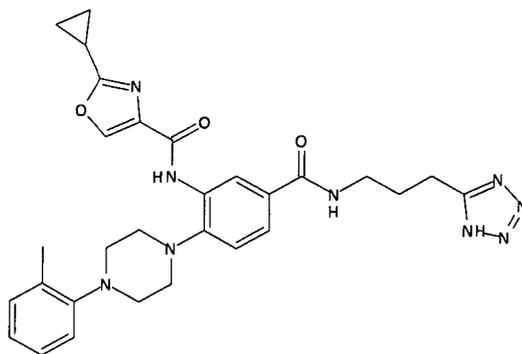
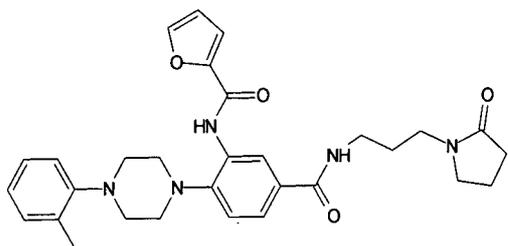
20 Het₃ significa un heterociclo monocíclico saturado que tiene 3-6 átomos de C y 1-3 átomos de N, O y/o S, que se pueden mono, di o trisustituir con al menos un sustituyente seleccionado del grupo de =O, A y OY;

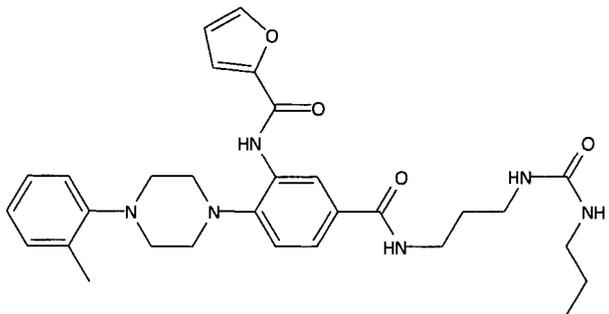
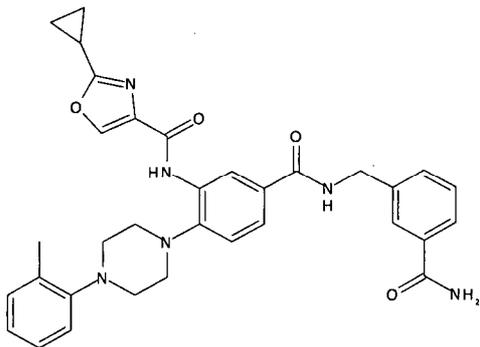
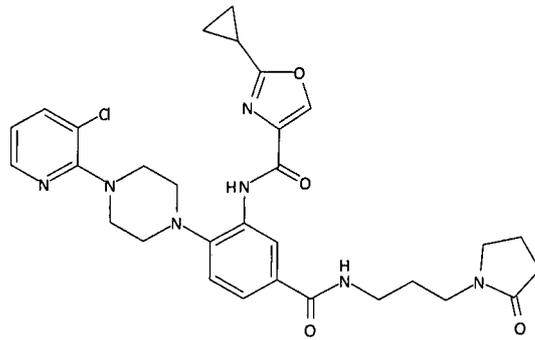
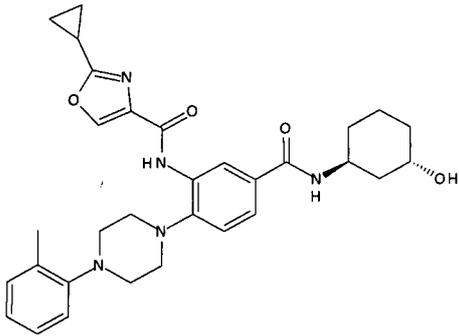
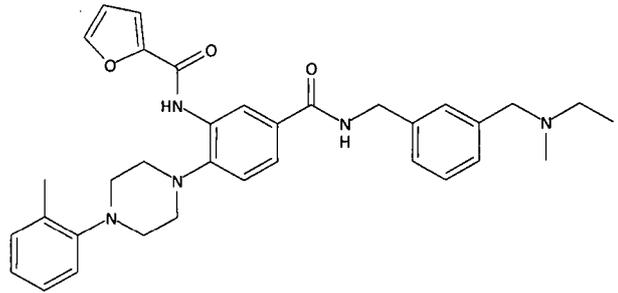
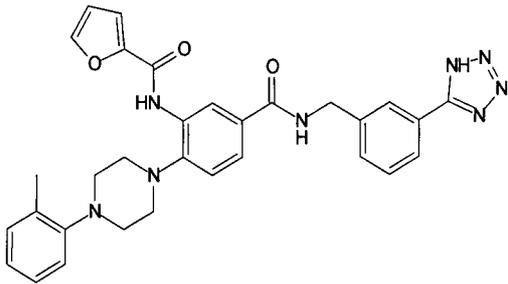
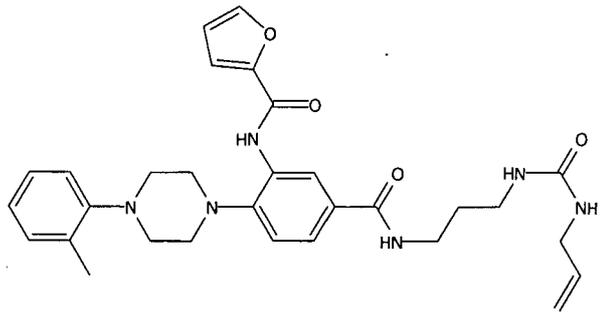
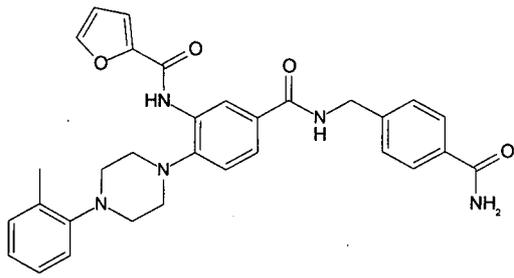
Hal significa F, Cl o Br; y

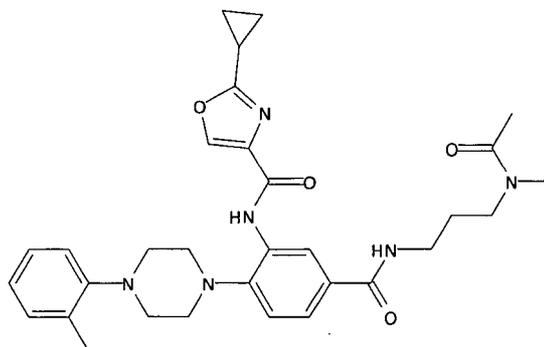
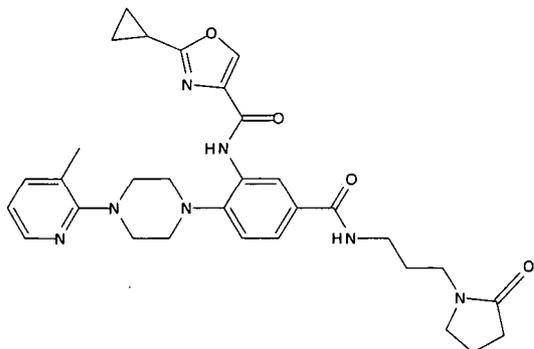
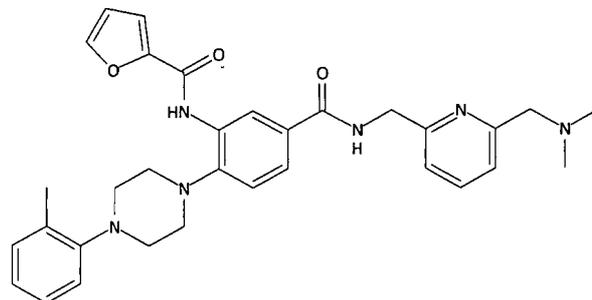
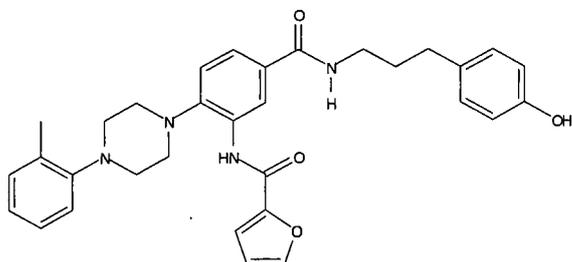
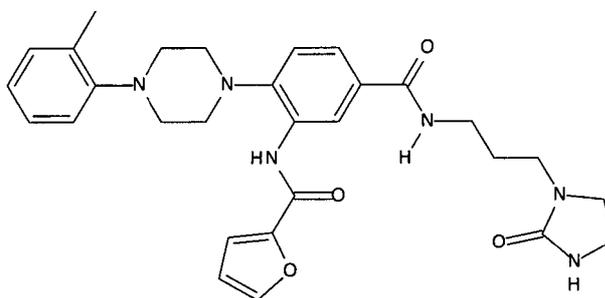
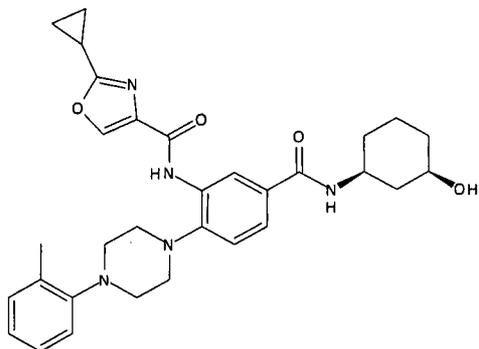
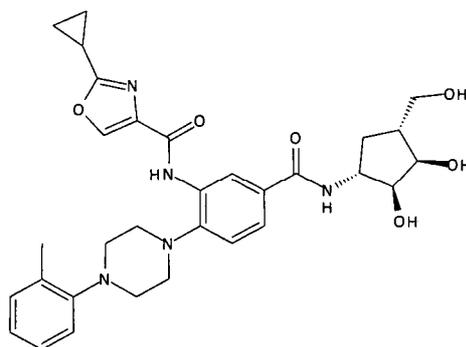
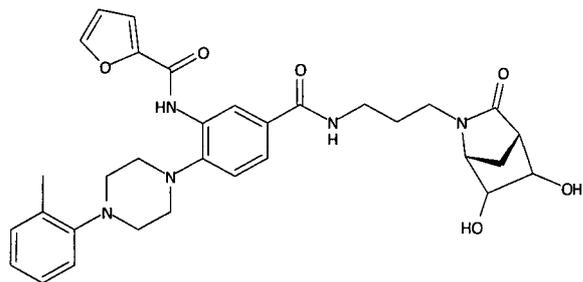
n significa 0, 1, 2 ó 3;

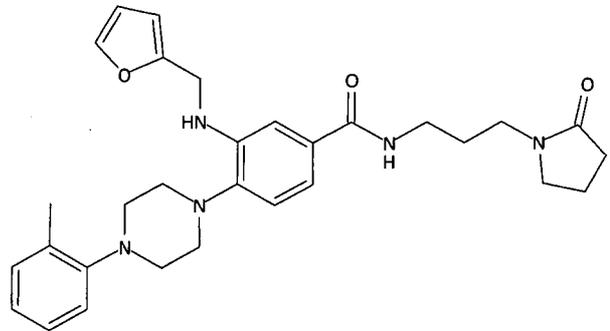
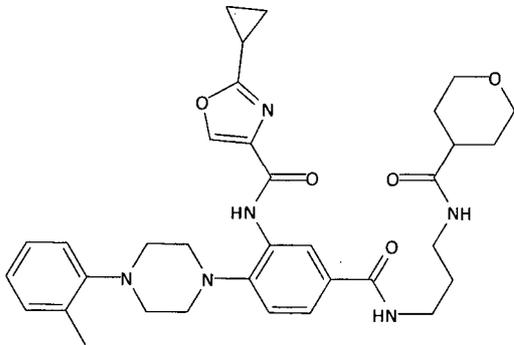
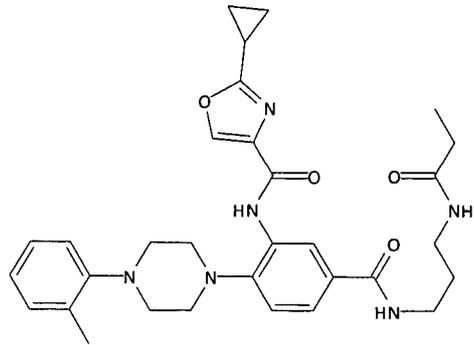
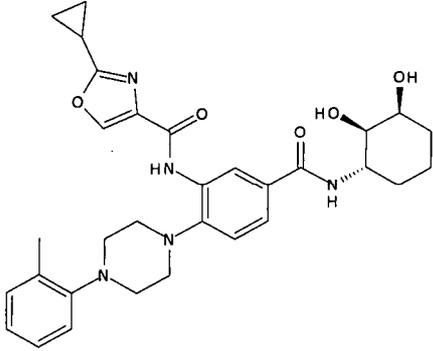
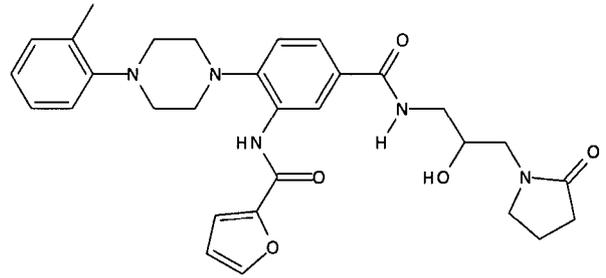
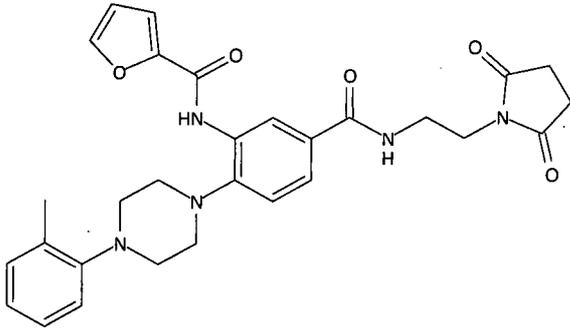
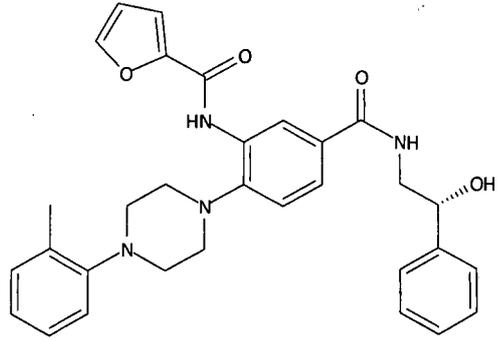
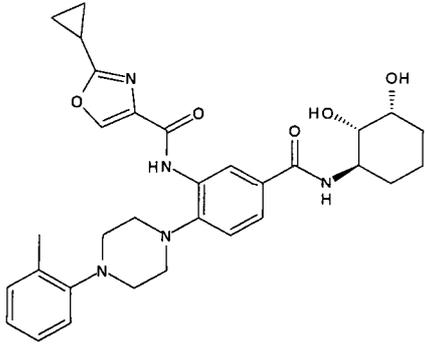
y/o una sal fisiológicamente aceptable de los mismos.

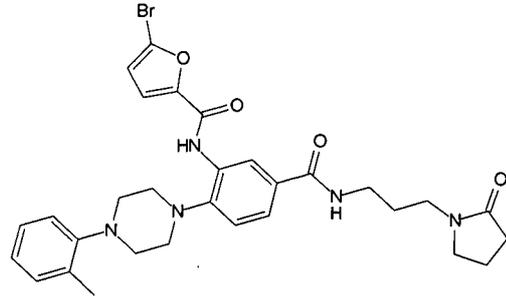
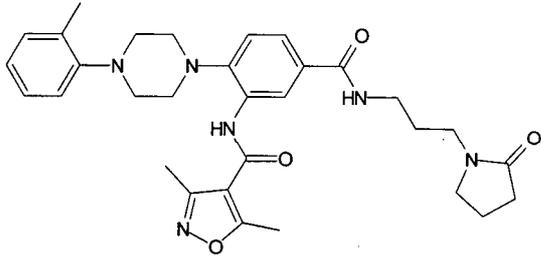
25 3. El compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1 ó 2, que se selecciona del grupo de:





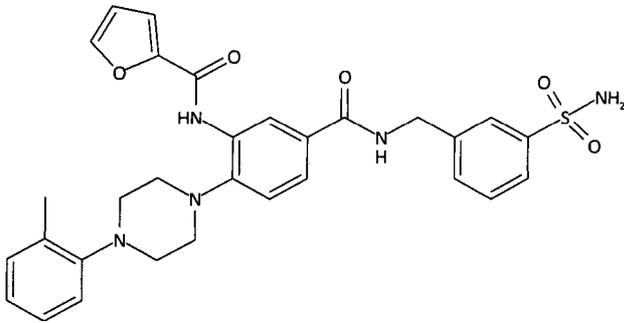






y/o una sal fisiológicamente aceptable de los mismos.

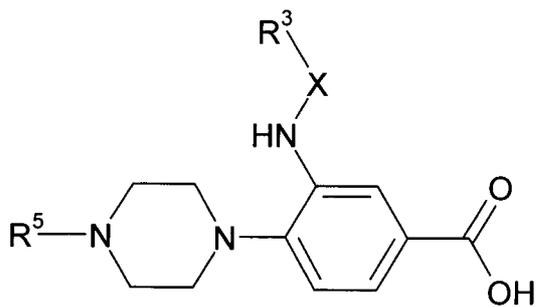
4. El compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1 ó 2, que es



5 y/o una sal fisiológicamente aceptable del mismo.

5. Proceso para elaborar un compuesto de la fórmula (I-A) que comprende los pasos de:

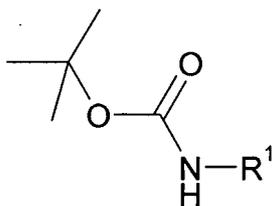
(a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II)



10 (II)

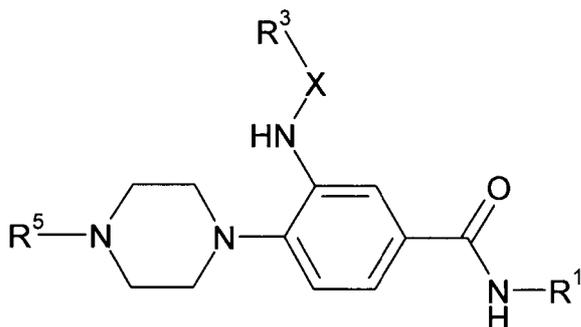
en donde R3, R5 y X tienen el significado definido en la reivindicación 1,

en la presencia de un agente de entrecruzamiento y un solvente, con un compuesto de la fórmula (III)



(III)

en donde R1 tiene el significado definido en la reivindicación 1, para dar un compuesto de la fórmula (I)



5 (I)

en donde R1, R3, R5 y X tienen el significado definido en la reivindicación 1,

y opcionalmente

(b) convertir una base o un ácido del compuesto de la fórmula (I) en una sal del mismo.

10 6. Un medicamento que comprende por lo menos un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 y/o una sal fisiológicamente aceptable del mismo.

7. Una composición farmacéutica que comprende como ingrediente activo por lo menos un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 y/o una sal fisiológicamente aceptable del mismo junto con adyuvantes farmacéuticamente tolerables para una administración oral, opcionalmente en combinación con por lo menos otro ingrediente farmacéutico activo.

15 8. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 y/o una sal fisiológicamente aceptable del mismo para usar en el tratamiento profiláctico o terapéutico y/o el monitoreo de trastornos de fertilidad.

20 9. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 y/o una sal fisiológicamente aceptable del mismo, para usar en la estimulación del desarrollo folicular, la inducción de la ovulación, una hiperestimulación ovárica controlada, tecnología reproductora asistida o fertilización in vitro, o en el tratamiento de hipogonadismo masculino, esterilidad masculina o falla de la espermatogénesis.

10. Un método para modular in vitro un receptor de la FSH, en donde se pone un sistema que expresa al receptor de la FSH en contacto, en la presencia de FSH, con por lo menos un compuesto de la fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 y/o una sal fisiológicamente aceptable del mismo en condiciones tales que se modula el receptor de la FSH.